(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) **1-0044682**

(51)[2020.01] **A61K 31/4375**; C07D 471/04; C07D 239/88; A61K 31/517; A61P 35/00

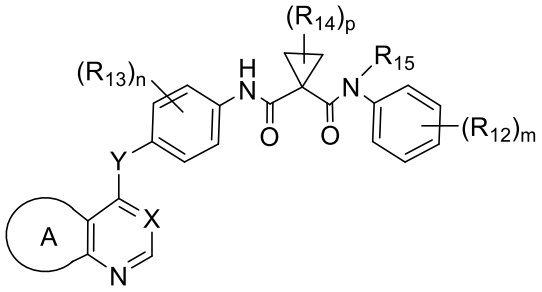
(13) **B**

(21) 1-2020-04790
(22) 25/01/2019
(86) PCT/US2019/015289 25/01/2019
(87) WO2019/148036 01/08/2019
(30) 62/622,629 26/01/2018 US; 62/622,626 26/01/2018 US
(45) 25/04/2025 445
(43) 25/01/2021 394A
(71) EXELIXIS, INC. (US)
1851 Harbor Bay Parkway, Alameda, CA 94502, United States of America
(72) BANNEN, Lynne Canne (US); BUI, Minna (US); JIANG, Faming (US); WANG, Yong (CN); XU, Wei (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN PHỤ THUỘC KINAZA VÀ CHẾ PHẨM DƯỢC CHỨA CHÚNG

(21) 1-2020-04790

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



(I')

Các hợp chất có công thức I' ức chế, điều hòa và/hoặc điều biến thụ thể kinaza, cụ thể là các con đường chuyển nạp tín hiệu Axl và Mer liên quan đến sự thay đổi các hoạt tính tế bào như được đề cập ở trên, và các chế phẩm chứa các hợp chất này. Các hợp chất và chế phẩm này là hữu ích để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh phụ thuộc kinaza. Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp điều chế các hợp chất như được đề cập ở trên, và các chế phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất dùng để điều biến hoạt tính enzym của protein kinaza giúp điều biến các hoạt tính trong tế bào như tăng sinh, biệt hóa, gây chết tế bào theo chương trình, di cư và hóa xâm lấn. Thậm chí cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất ức chế, điều hòa và/hoặc điều biến các tyrosin kinaza của thụ thể Axl và Mer, các chế phẩm chứa các hợp chất này, phương pháp sử dụng chúng để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh phụ thuộc kinaza, phương pháp tổng hợp các hợp chất và quy trình bào chế các hợp chất cho mục đích dược phẩm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axl người thuộc phân họ TAM gồm các tyrosin kinaza của thụ thể trong đó có Mer. Các TAM kinaza được đặc trưng bởi miền liên kết phối tử ngoại bào bao gồm hai miền giống như glubin miễn dịch và hai miền fibronectin týp III. Axl bị biểu hiện quá mức trong một số loại tế bào khối u và ban đầu được nhân dòng vô tính từ các bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính. Khi bị biểu hiện quá mức, Axl biểu hiện tiềm năng biến nạp. Sự truyền tín hiệu Axl được cho là gây ra sự phát triển của khối u thông qua quá trình hoạt hóa con đường truyền tín hiệu tăng sinh và con đường chống lại sự chết theo chương trình của tế bào. Axl liên quan đến các bệnh ung thư như ung thư phổi, bệnh bạch cầu tuỷ bào cấp tính, ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, u tế bào thần kinh đệm, u hắc sắc tố, ung thư tuyến giáp, caxinom tế bào thận, sacom xương, ung thư dạ dày, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú. Sự biểu hiện quá mức của Axl dẫn đến tiên lượng xấu cho bệnh nhân mắc các bệnh ung thư được chỉ định.

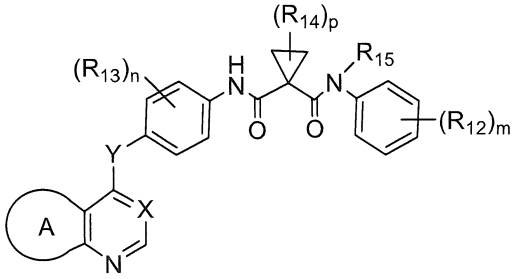
Sự hoạt hóa Mer, giống như Axl, dẫn các con đường truyền tín hiệu xuôi dòng gây ra sự phát triển và hoạt hóa khối u. Mer liên kết các phối tử như protein hòa tan Gas-6. Gas-6 liên kết với Mer gây ra sự tự phosphoryl hóa Mer trên miền nội bào của nó, dẫn đến sự hoạt hóa tín hiệu xuôi dòng. Sự biểu hiện quá mức của Mer trong các tế bào ung thư dẫn đến sự di căn gia tăng, rất có thể là do tạo ra protein miền ngoại bào hòa tan như một thụ thể mồi. Các tế bào khối u tiết ra dạng hòa tan của thụ thể Mer ngoại bào làm giảm khả năng hoạt hóa Mer của phối tử Gas-6 hòa tan trên các tế bào nội mô, dẫn đến sự tiến triển bệnh ung thư.

Do đó, vẫn tồn tại nhu cầu về các hợp chất ức chế các tyrosin kinaza của thụ thể TAM như Axl và Mer để điều trị các bệnh ung thư đã được chọn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất dùng để điều biến hoạt tính kinaza có công thức I', Công thức I, hoặc Công thức II.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I':

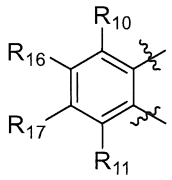


(I')

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là N hoặc CH;

Y được chọn từ O, S, SO, SO_2, NH, và $-N(C_{1-6}$ alkyl)-;

(i) vòng A là  ;

R_{16} được chọn từ nhóm gồm có (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; -CN; -NHOH, -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)$NR^aS(O)_2R^a$; -OC(O)NR^aR^a; C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -S(O)NR^aR^a; -$S(O)_2NR^aC$(O)R^a; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -$B(OH)_2$; -$B(OR^a)_2$; và $S(O)_2NR^aR^a$; và

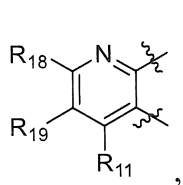
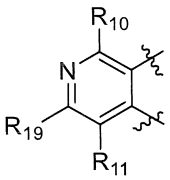
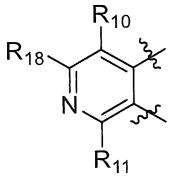
R_{17} được chọn từ -H; halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; -NO_2; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)$NR^aS(O)_2R^a$; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -$NR^aS(O)_2R^a$; -$NR^aS(O)_2NR^aR^a$; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a;

$-S(O)_2R^a$; $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$; $-P(O)R^aR^a$; $-P(O)(OR^a)(OR^a)$; $-B(OH)_2$; $-B(OR^a)_2$; và $-S(O)_2NR^aR^a$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{16} hoặc R_{17} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^b được chọn độc lập, với điều kiện là khi R_{16} hoặc R_{17} là heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh, thì heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh không nối với gốc vòng phenyl dung hợp thông qua nguyên tử nitơ trên vòng; hoặc

R_{16} được chọn từ -H; halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; $-NO_2$; $-OR^a$; $-SR^a$; $-NHOR^a$; $-C(O)R^a$; $-C(O)NR^aR^a$; $-C(O)NHOR^a$; $-C(O)OR^a$; $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$; $-OC(O)R^a$; $-OC(O)NR^aR^a$; $-NHR^a$; $-NR^aR^a$; $-NR^aC(O)R^a$; $-NR^aC(=NR^a)R^a$; $-NR^aC(O)OR^a$; $-NR^aC(O)NR^aR^a$; $-C(=NR^a)R^a$; $-C(=NOH)R^a$; $-C(=NOH)NR^a$; $-C(=NCN)NR^aR^a$; $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; $-C(=NR^a)NR^aR^a$; $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$; $-NR^aS(O)R^a$; $-NR^aS(O)_2R^a$; $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$; $-S(O)R^a$; $-S(O)NR^aR^a$; $-S(O)_2R^a$; $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$; $-P(O)R^aR^a$; $-P(O)(OR^a)(OR^a)$; $-B(OH)_2$; $-B(OR^a)_2$; và $-S(O)_2NR^aR^a$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{16} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^b được chọn độc lập; và

R_{17} được chọn từ nhóm gồm có (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; -CN; -NHOH, $-C(O)R^a$; $-C(O)NR^aR^a$; $-C(O)NHOR^a$; $-C(O)OR^a$; $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$; $-OC(O)NR^aR^a$; $C(=NR^a)R^a$; $-C(=NOH)R^a$; $-C(=NOH)NR^a$; $-C(=NCN)NR^aR^a$; $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; $-C(=NR^a)NR^aR^a$; $-S(O)NR^aR^a$; $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$; $-P(O)R^aR^a$; $-P(O)(OR^a)(OR^a)$; $-B(OH)_2$; $-B(OR^a)_2$; và $S(O)_2NR^aR^a$, với điều kiện là khi R_{16} hoặc R_{17} là heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh, thì heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh không nối với gốc vòng phenyl dung hợp thông qua nguyên tử nitơ trên vòng; hoặc

R_{16} và R_{17} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng C_{3-7} xycloalkyl dung hợp hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp; trong đó vòng C_{3-7} xycloalkyl dung hợp và vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^b được chọn độc lập; hoặc

(ii) vòng A là  ,  , hoặc  ;

R_{18} và R_{19} mỗi nhóm được chọn độc lập từ -H; halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; -NO_2; -OR^a; -SR^a; -$NHOR^a$; -$C(O)R^a$; -$C(O)NR^aR^a$; -$C(O)NHOR^a$; -$C(O)OR^a$; -$C(O)NR^aS(O)_2R^a$; -$OC(O)R^a$; -$OC(O)NR^aR^a$; -NHR^a; -NR^aR^a; -$NR^aC(O)R^a$; -$NR^aC(=NR^a)R^a$; -$NR^aC(O)OR^a$; -$NR^aC(O)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)R^a$; -$C(=NOH)R^a$; -$C(=NOH)NR^a$; -$C(=NCN)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$; -$NR^aS(O)R^a$; -$NR^aS(O)_2R^a$; -$NR^aS(O)_2NR^aR^a$; -$S(O)R^a$; -$S(O)NR^aR^a$; -$S(O)_2R^a$; -$S(O)_2NR^aC(O)R^a$; -$P(O)R^aR^a$; -$P(O)(OR^a)(OR^a)$; -$B(OH)_2$; -$B(OR^a)_2$; và -$S(O)_2NR^aR^a$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{18} hoặc R_{19} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^b được chọn độc lập; hoặc

R_{18} và R_{19} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng C_{3-7} xycloalkyl dung hợp hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp; trong đó vòng C_{3-7} xycloalkyl dung hợp và vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^b được chọn độc lập;

R_{10} và R_{11} mỗi nhóm được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; -NO_2; -OR^a; -SR^a; -$NHOR^a$; -$C(O)R^a$; -$C(O)NR^aR^a$; -$C(O)OR^a$; -$C(O)NR^aS(O)_2R^a$; -$OC(O)R^a$; -$OC(O)NR^aR^a$; -NHR^a; -NR^aR^a; -$NR^aC(O)R^a$; -$NR^aC(=NR^a)R^a$; -$NR^aC(O)OR^a$; -$NR^aC(O)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)R^a$; -$C(=NOH)R^a$; -

C(=NOH)NR^aR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -$NR^aS(O)R^a$; -$NR^aS(O)_2R^a$; -$NR^aS(O)_2NR^aR^a$; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -$S(O)_2R^a$; -$S(O)_2NR^aC(O)R^a$; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -$B(OH)_2$; -$B(OR^a)_2$; và $S(O)_2NR^aR^a$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_1 hoặc R_2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^b được chọn độc lập;

mỗi R_{13} được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; halo; -OH; -CN; (C_1-C_6) alkyl tùy ý được thế; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) haloalkoxy; -NH_2; --NH(C_1-C_6)alkyl; -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; và (C_3-C_6) xycloalkyl; trong đó (C_1-C_6) alkoxy; -NH(C_1-C_6)alkyl; -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; và (C_3-C_6) xycloalkyl của R_3 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^g được chọn độc lập;

mỗi R_{14} được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo; -OH; -NH_2; -CN; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; -COOH; -NH(C_1-C_6)alkyl; -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; phenyl; phenyl-(C_1-C_2) alkylen; (C_3-C_6) xycloalkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; (heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; (heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và -OR^e; trong đó (C_1-C_6) alkyl; phenyl; phenyl-(C_1-C_2) alkylen; (C_3-C_6) xycloalkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; (heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; và (heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{14} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^g được chọn độc lập;

R_{15} là H;

mỗi R_{12} được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; halo; -$COOR^e$; -$CONR^eR^e$; -CN; -NH_2; -NH((C_1-C_6) alkyl); -N((C_1-C_6) alkyl)$_2$; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; -$CONR^aR^a$; -NR^aCOR^a; -$NR^aCONR^aR^a$; -SO_2R^a; -$NR^aS(O)_2R^a$; -$NR^aS(O)_2NR^aR^a$; (C_3-C_6) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; phenyl; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; phenyl-(C_1-C_2) alkylen; và (heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; phenyl; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; phenyl-(C_1-C_2) alkylen; và (heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh)-(C_1-C_4)

alkylen- của R_{12} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^a được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; -CN; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^a mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^d được chọn độc lập;

mỗi R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-10 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; -OH; -NH_2; -NO_2; -$NHOR^c$; -OR^c; -SR^c; -$C(O)R^c$; -$C(O)NR^cR^c$; -$C(O)OR^c$; -$C(O)NR^cS(O)_2R^c$; -$OC(O)R^c$; -$OC(O)NR^cR^c$; -$C(=NOH)R^c$; -$C(=NOH)NR^c$; -$C(=NCN)NR^cR^c$; -$NR^cC(=NCN)NR^cR^c$; -$C(=NR^c)NR^cR^c$; -$NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$; -NHR^c; -NR^cR^c; -$NR^cC(O)R^c$; -$NR^cC(=NR^c)R^c$; -$NR^cC(O)OR^c$; -$NR^cC(O)NR^cR^c$; -$NR^cS(O)R^c$; -$NR^cS(O)_2R^c$; -$NR^cS(O)_2NR^cR^c$; -$S(O)R^c$; -$S(O)NR^cR^c$; -$S(O)_2R^c$; -$S(O)_2NR^cC(O)R^c$; -$Si(R^c)_3$; -$P(O)R^cR^c$; -$P(O)(OR^c)(OR^c)$; -$B(OH)_2$; -$B(OR^c)_2$; và -$S(O)_2NR^cR^c$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-10 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalky-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^b mỗi nhóm còn tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^d được chọn độc lập;

mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-10 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-10

cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-10 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^c mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^d được chọn độc lập từ nhóm gồm có (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; halo; (C_6-C_{10}) aryl; heteroaryl có 5-10 cạnh; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; $-NH_2$; -NHOR^e; -OR^e; -SR^e; -C(O)R^e; -C(O)NR^{e}R^e; -C(O)OR^e; -OC(O)R^e; -OC(O)NR^{e}R^e; -NHR^e; -NR^{e}R^e; -NR^{e}C(O)R^e; -NR^{e}C(O)NR^{e}R^e; -NR^{e}C(O)OR^e; -C(=NR^e)NR^{e}R^e; -NR^{e}C(=NR^e)NR^{e}R^e; -NR^{e}C(=NOH)NR^{e}R^e; -NR^{e}C(=NCN)NR^{e}R^e; -S(O)R^e; -S(O)NR^{e}R^e; $-S(O)_2$R^e; -NR^{e}S(O)$_2$R^e; -NR^{e}S(O)$_2$NR^{e}R^e; và $-S(O)_2$NR^{e}R^e; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_6-C_{10}) aryl; heteroaryl có 5-10 cạnh; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^d mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^e được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_6-C_{10}) aryl; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; (heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh)-(C_1-C4) alkylen-; heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh; (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_2-C_4) alkenyl; và (C_2-C_4) alkynyl; trong đó (C_1-C_4) alkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl; (C_6-C_{10}) aryl; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (C_2-C_4) alkenyl; và (C_2-C_4) alkynyl của R^e mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f;

hoặc hai phần tử thế R^a bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

hoặc hai phần tử thế R^c bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

hoặc hai phần tử thế R^e bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^f được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo; -OH; -CN; -COOH; $-NH_2$; -NH-(C_1-C_6) alkyl; -N((C_1-C_6) alky)$_2$; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) alkylthio; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; phenyl; heteroaryl có 5-6 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; và (C_3-C_6) xycloalkyl; trong đó (C_1-C_6) alkyl; phenyl; (C_3-C_6) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; và heteroaryl có 5-6 cạnh của R^f mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ halo; -OH; -CN; -COOH; $-NH_2$; (C_1-C_4) alkyl; (C_1-C_4) alkoxy; (C_1-C_4) haloalkyl; (C_1-C_4) haloalkoxy; phenyl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-6 cạnh; và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh;

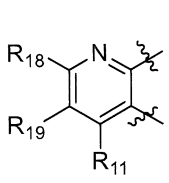
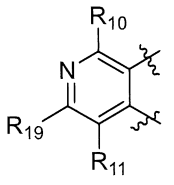
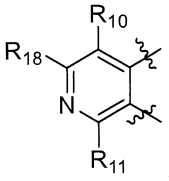
mỗi R^g được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo; -OH; -CN; -COOH; -COO-(C_1-C_4) alkyl; $-NH_2$; -NH-(C_1-C_6) alkyl; -N((C_1-C_6) alky)$_2$; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) alkylthio; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; phenyl; heteroaryl có 5-6 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; và (C_3-C_6) xycloalkyl;

nguyên tử nitơ trên vòng trên gốc quinolin trong công thức A tùy ý được oxy hóa;

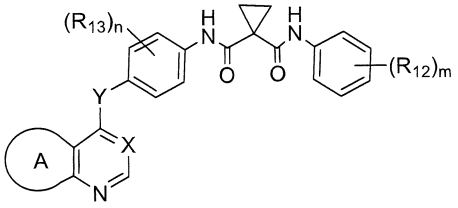
chỉ số dưới n là số nguyên bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

chỉ số dưới m là số nguyên bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5; và

chỉ số dưới p là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

với điều kiện khi X là C-H, vòng A là  ,  , hoặc  .

Theo một phương án, hợp chất có công thức I' là hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

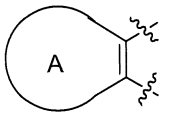
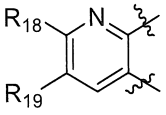
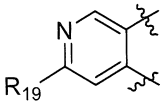
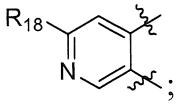
X được chọn từ N và C-H;

Y là O, S, SO, SO_2, NH, hoặc N-(C_1-C_6 alkyl);

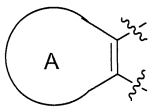
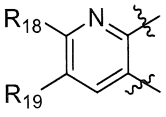
R_{13} được chọn từ –H, halo, -CN, và C_{1-6} alkyl tùy ý được thế;

R_{12} là -H hoặc halo;

tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn nhóm được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo, và C_1-C_6 alkyl, trong đó "~~~" chỉ ra các điểm gắn kết;

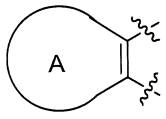
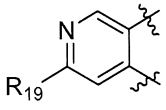
 được chọn từ nhóm gồm có  ,  , và  ;

trong đó R_{18} và R_{19} được chọn từ nhóm gồm có H, halo, -CN, C_1-C_6 alkyl được thế một cách tùy ý, C(O)NR_5R_6, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế một cách tùy ý, và C_1-C_6 alkoxy được thế một cách tùy ý; hoặc

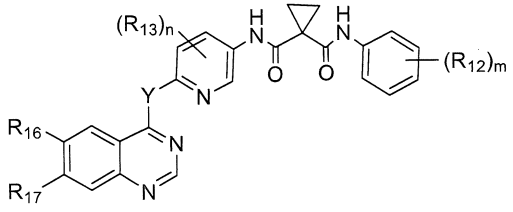
khi  là  , R_{18} và R_{19} có thể được nối với nhau để tạo thành xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế một cách tùy ý;

R_5 và R_6 được chọn từ nhóm gồm có H, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, hoặc R_5 và R_6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế một cách tùy ý; và

m và n mỗi chỉ số độc lập bằng 1 hoặc 2;

với điều kiện khi  là  và X là C-H, R_{19} không là C_1-C_6 alkyl được thế một cách tùy ý, halo, hoặc C_1-C_6 alkoxy được thế một cách tùy ý.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I' là hợp chất có công thức II:



II

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R_{16} được chọn từ nhóm gồm có –CN và –CO-NR_5R_6;

R_{17} được chọn từ H và C_1-C_6 alkoxy được thế một cách tùy ý;

R_{13} được chọn từ nhóm gồm có –H, halo, -CN, hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế;

R_{12} là -H hoặc halo;

tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn nhóm được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo, và C_1-C_6 alkyl, trong đó "~~~" chỉ ra các điểm gắn kết;

R_5 và R_6 mỗi nhóm được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, C_1-C_6 alkyl được thế một cách tùy ý, C_3-C_6 heteroxycloalkyl được thế một cách tùy ý, và C_1-C_6 xycloalkyl được thế một cách tùy ý;

Y là O, S, SO, SO_2, NH, hoặc N-(C_1-C_6 alkyl); và

m và n mỗi chỉ số độc lập bằng 1 hoặc 2.

Theo một khía cạnh, sáng chế bao gồm chế phẩm dược chứa hợp chất được mô tả ở đây, và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế bao gồm phương pháp điều trị bệnh, rối loạn, hoặc hội chứng ít nhất một phần do sự điều biến hoạt tính protein kinaza in vivo làm trung gian, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc chế phẩm dược chứa hợp chất này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Từ viết tắt và định nghĩa

Từ viết tắt và các định nghĩa sau đây có ý nghĩa được chỉ ra trong toàn bộ bản mô tả:

Từ viết tắt	**Ý nghĩa**
Ac	Axetyl
anhyd	Khan
Aq	Trong nước
Ar	Agon
Boc	Tert-butoxycarbonyl

Từ viết tắt	Ý nghĩa
Br	Vạch rộng
°C	Độ Celsius
c-	Xyclo
calcd	Tính toán
CBZ	CarboBenZoxy = benzyloxycarbonyl
d	Vạch đôi của các vạch đôi
dd	Vạch đôi của các vạch đôi
ddd	Vạch đôi của các vạch đôi của các vạch đôi
dt	Vạch đôi của các vạch ba
DCM	Diclometan
DMF	*N,N*-Dimetylformamit
DMSO	Dimetyl sulfoxit
Dppf	1,1'-bis(diphenylphosphano)feroxen
EA	Phân tích nguyên tố
EI	Ion hóa do va chạm điện tử
eq hoặc equiv	Đương lượng
Fmoc	Fluorenylmetyloxycarbonyl
g	Gam
h hoặc hr	Giờ
HPLC	Sắc ký lỏng áp suất cao
H_2	Hydro

Từ viết tắt	Ý nghĩa
L	Lít
LiHMDS	Lithi bis(trimetylsilyl)azit
M	Nồng độ mol hoặc nồng độ phân tử gam
m	Vạch bội
MHz	Megahéc (tần số)
Min	Phút
mL	Millilít
Mp	Nhiệt độ nóng chảy
m/z	Tỷ lệ khối lượng trên điện tích
µL	Microlít
Mol	Mol
MS	Phân tích phổ khối lượng
N_2	Nitơ
N	Chuẩn hoặc tính tiêu chuẩn
nM	Nanomol
NMR	Phổ cộng hưởng từ hạt nhân
Pd/C	Paladi trên cacbon
Q	Vạch bốn
RT	Nhiệt độ trong phòng
s	Vạch đơn
soln	Dung dịch

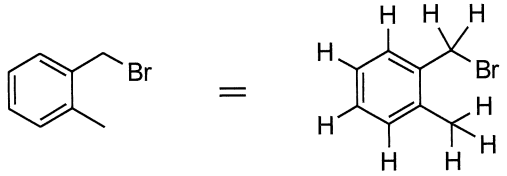
Từ viết tắt	Ý nghĩa
S/C	Tỷ lệ cơ chất/chất xúc tác
t hoặc tr	Vạch ba
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng
v/v	Thể tích trên thể tích

Ký hiệu "-" có nghĩa là liên kết đơn, và "=" có nghĩa là liên kết đôi.

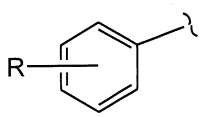
Như được sử dụng trong đây, các dạng số ít ("a," "an," và "the") cũng bao gồm cả số nhiều trừ khi có quy định khác một cách rõ ràng.

Khi một biến được định nghĩa chung với một số nhóm thế có thể, mỗi gốc riêng lẻ có thể được xác định có hoặc không có liên kết. Ví dụ: nếu R^z có thể là hydro, thì nhóm này có thể được biểu thị là "-H" hoặc "H" trong định nghĩa của R^z.

Khi các cấu trúc hóa học được mô tả hoặc biểu diễn, trừ khi có quy định rõ ràng khác, tất cả các nguyên tử cacbon được cho là có sự thế nguyên tử hydro để phù hợp với hóa trị bốn. Ví dụ, trong cấu trúc ở phía bên trái của sơ đồ bên dưới, có chín nguyên tử hydro được bao gồm. Chín nguyên tử hydro được mô tả trong cấu trúc bên tay phải. Đôi khi, một nguyên tử cụ thể trong cấu trúc được mô tả trong công thức văn bản là có một nguyên tử hydro hoặc các nguyên tử hydro thay thế (hydro được xác định rõ ràng), ví dụ, $-CH_2CH_2-$. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu là các kỹ thuật mô tả đã nói ở trên là thông thường trong lĩnh vực hóa học để mô tả ngắn gọn và đơn giản các cấu trúc phức tạp khác.

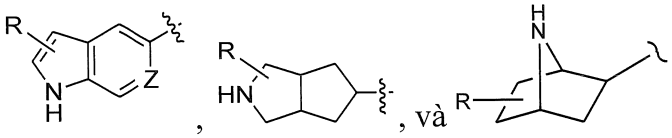


Nếu một nhóm "R" được mô tả là "linh động" trên hệ vòng, ví dụ như trong công thức:

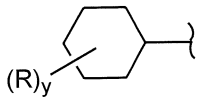


thì, trừ khi có quy định khác, phần tử thế "R" có thể nằm trên nguyên tử bất kỳ của hệ vòng, giả sử thay thế nguyên tử hydro được mô tả, được bao hàm hoặc được xác định rõ ràng từ một trong các nguyên tử trên vòng, miễn là tạo thành cấu trúc ổn định.

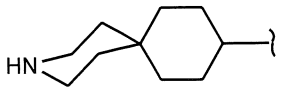
Nếu một nhóm "R" được mô tả là linh động trên hệ vòng dung hợp, ví dụ như trong các công thức:



thì, trừ khi có quy định khác, phần tử thế "R" có thể nằm trên nguyên tử bất kỳ của hệ vòng dung hợp, giả sử thay thế nguyên tử hydro được mô tả, (ví dụ -NH- trong công thức trên đây), được bao hàm (ví dụ, trong công thức trên đây, khi các nguyên tử hydro không được minh họa nhưng được hiểu là có mặt), hoặc được xác định rõ ràng (ví dụ, trong công thức trên đây, "Z" tương đương với =CH-) từ một trong các nguyên tử trên vòng, miễn là tạo thành cấu trúc ổn định. Trong ví dụ được mô tả, nhóm "R" có thể nằm trên vòng 5 cạnh hoặc vòng 6 cạnh của hệ vòng dung hợp. Khi nhóm "R" được mô tả là có trên hệ vòng chứa các nguyên tử cacbon bão hòa, ví dụ trong công thức:



trong ví dụ này, trong đó "y" có thể lớn hơn một, giả sử mỗi sự thay thế nguyên tử hydro được mô tả, được bao hàm hoặc được xác định rõ ràng trên vòng này; thì trừ khi có quy định khác, khi cấu trúc tạo thành ổn định, thì hai nhóm "R" có thể nằm trên cùng nguyên tử cacbon. Một ví dụ đơn giản là khi R là nhóm metyl, có thể tồn tại dimetyl cặp đôi trên cacbon của vòng được mô tả (cacbon "vòng"). Trong một ví dụ khác, hai nhóm R trên cùng một nguyên tử cacbon, bao gồm cacbon này, có thể tạo thành vòng, do đó tạo cấu trúc vòng xoắn spiro (nhóm "spiroxyclyl") với vòng được mô tả như ví dụ trong công thức:



"Halogen" hoặc "halo" dùng để chỉ flo, clo, brom, hoặc iot.

Thuật ngữ "C_{n-m}" hoặc "C_n-C_m" chỉ ra khoảng mà bao gồm các điểm cuối, trong đó n và m là các số nguyên và chỉ số nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm C_{1-4}, C_1-C_4, C_{1-6}, C_1-C_6, và các nhóm tương tự.

"Alkyl" dùng để chỉ chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ một đến tám nguyên tử cacbon, chẳng hạn như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl, hexyl, và heptyl. (C_1-C_6)alkyl được ưu tiên. Thuật ngữ "C_{n-m} alkyl" hoặc (C_n-C_m) alkyl, dùng để chỉ nhóm alkyl có n đến m nguyên tử cacbon. Khi được thế một cách tùy ý, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkyl (ví dụ, từ 1 đến 4, từ 1 đến 2, hoặc 1) có thể được thay thế bằng một gốc như được mô tả dưới đây trong phần "Sự thế tùy ý." Theo một số khía cạnh, nhóm alkyl không được thế hoặc tùy ý không được thế.

"Alkylen" dùng để chỉ gốc béo bão hòa hóa trị hai được thế một cách tùy ý có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon, 1 đến 8 nguyên tử cacbon, 1 đến 6 nguyên tử cacbon, 1 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc 1 đến 2 nguyên tử cacbon. Khi được thế một cách tùy ý, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkylen (ví dụ, từ 1 đến 4, từ 1 đến 2, hoặc 1) có thể được thay thế bằng một gốc như được mô tả dưới đây trong phần "Sự thế tùy ý." Theo một số khía cạnh, nhóm alkylen không được thế hoặc tùy ý không được thế. Thuật ngữ "Cn-m alkylen" dùng để chỉ nhóm alkylen có n đến m nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm alkylen bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylen, etan-1,2-diyl, propan-1,3-diyl, propan-1,2-diyl, butan-1,4-diyl, butan-1,3-diyl, butan-1,2-diyl, 2-metyl-propan-1,3-diyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh tương ứng với nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Nhóm alkenyl tương đương về mặt hình thức với alken có một liên kết C-H được thay thế bằng điểm gắn của nhóm alkenyl vào phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ "C_{n-m} alkenyl" hoặc (C_n-C_m) alkenyl dùng để chỉ nhóm alkenyl có n đến m nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, gốc alkenyl chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkenyl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etenyl, *n*-propenyl, isopropenyl, *n*-butenyl, *sec*-butenyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkynyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh tương ứng với nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl tương đương về mặt hình thức với alkyn có một liên kết C-H được thay thế bằng điểm gắn của nhóm alkyl vào phần còn lại của hợp chất này. Thuật ngữ "C_{n-m} alkynyl" hoặc (C_n-C_m) alkynyl dùng để chỉ nhóm alkynyl có n đến m nguyên tử cacbon. Các nhóm alkynyl ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl, propyn-1-yl, propyn-2-yl, và các nhóm tương

tự. Theo một số phương án, gốc alkynyl chứa 2 đến 6, 2 đến 4, hoặc 2 đến 3 nguyên tử cacbon.

"Alkoxy" dùng để chỉ gốc có công thức –OR', trong đó R' là gốc (C_1-C_6)alkyl như được xác định trong bản mô tả này. Thuật ngữ "C_{n-m} alkoxy" hoặc (C_n-C_m) alkoxy dùng để chỉ nhóm alkoxy, nhóm alkyl mà có n đến m nguyên tử cacbon. Ví dụ về các gốc alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, isopropoxy, và các nhóm tương tự.

Nhóm alkoxy có thể không được thế hoặc tùy ý được thế. Khi được thế một cách tùy ý, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm alkoxy (ví dụ, từ 1 đến 4, từ 1 đến 2, hoặc 1) có thể được thay thế bằng một gốc như được mô tả dưới đây trong phần "Sự thế tùy ý," với điều kiện là không có nguyên tử hydro alpha với oxy ete được thay thế bằng nhóm hydroxy, amino, hoặc thio. Theo một số khía cạnh, nhóm alkoxy không được thế hoặc tùy ý không được thế.

"Alkoxycarbonyl" dùng để chỉ nhóm -C(O)-R' trong đó R' là (C_1-C_6)alkoxy như được xác định trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "amino" dùng để chỉ nhóm có công thức $–NH_2$.

Thuật ngữ "carbamyl" dùng để chỉ nhóm có công thức $–C(O)NH_2$.

Thuật ngữ "carbonyl", được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm -C(=O)-, cũng có thể được viết là C(O).

Thuật ngữ "xyano" hoặc "nitril" dùng để chỉ nhóm có công thức –C≡N, cũng có thể được viết là –CN hoặc CN.

Thuật ngữ "oxo" dùng để chỉ nguyên tử oxy làm phần tử thế hóa trị hai, tạo thành nhóm carbonyl khi được gắn vào cacbon, hoặc được gắn vào nguyên tử khác loại tạo thành nhóm sulfoxit hoặc sulfon, hoặc nhóm N-oxit. Theo một số phương án, các nhóm heteroxyclic có thể tùy ý được thể bằng 1 hoặc 2 phần tử thế oxo (=O).

Thuật ngữ "sulfit" dùng để chỉ nguyên tử lưu huỳnh làm phần tử thế hóa trị hai, tạo thành nhóm thiocarbonyl (C=S) khi được gắn vào cacbon.

Thuật ngữ "nguyên tử khác loại" được sử dụng trong đây có nghĩa là bao gồm bo, photpho, lưu huỳnh, oxy, và nitơ.

Thuật ngữ "haloalkyl" như được sử dụng trong đây dùng để chỉ nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen. Thuật ngữ "C_{n-m} haloalkyl" hoặc (C_n-C_m) haloalkyl dùng để chỉ nhóm C_{n-m} alkyl có n đến m nguyên tử

cacbon và từ ít nhất một lên đến {2(n đến m)+1} nguyên tử halogen, mà có thể giống hoặc khác nhau. Theo một số phương án, nguyên tử halogen này là nguyên tử flo. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nhóm haloalkyl ví dụ bao gồm CF_3, C_2F_5, CHF_2, CCl_3, $CHCl_2$, C_2Cl_5, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là nhóm floalkyl.

Thuật ngữ "haloalkoxy," được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ nhóm có công thức -O-haloalkyl, trong đó nhóm haloalkyl như được xác định trên đây. Thuật ngữ "C_{n-m} haloalkoxy" hoặc (C_n-C_m) haloalkoxy dùng để chỉ nhóm haloalkoxy, nhóm haloalkyl mà có n đến m nguyên tử cacbon. Nhóm haloalkoxy ví dụ bao gồm triflometoxy và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy này có 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

"Aryl" có nghĩa là vòng carboxyclic đơn vòng hoặc hai vòng có sáu đến mười bốn cạnh hóa trị một (ví dụ, có hai vòng dung hợp), trong đó nhân đơn vòng là thơm và ít nhất một trong số các vòng trên nhân hai vòng này là thơm. Thuật ngữ "C_{n-m} aryl" hoặc "(C_n-C_m) aryl" dùng để chỉ nhóm aryl có từ n đến m nguyên tử cacbon trên vòng. Theo một số phương án, nhóm aryl có từ 6 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án nhóm aryl có 6 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án nhóm aryl có 10 nguyên tử cacbon. Trừ khi có quy định khác, hóa trị của nhóm này có thể nằm trên nguyên tử bất kỳ của vòng bất kỳ thuộc gốc này, miễn là quy tắc về hóa trị cho phép. Các ví dụ đại diện bao gồm phenyl, naphtyl, và indanyl, và các nhóm tương tự.

Nhóm aryl có thể không được thế hoặc tùy ý được thế. Khi được thế một cách tùy ý, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm aryl (ví dụ, từ 1 đến 5, từ 1 đến 2, hoặc 1) có thể được thay thế bằng một gốc như được mô tả dưới đây trong phần "Sự thế tùy ý." Theo một số khía cạnh, nhóm alkoxy không được thế hoặc tùy ý không được thế.

"Arylen" có nghĩa là vòng carboxyclic đơn vòng hoặc hai vòng có sáu đến mười bốn cạnh hóa trị hai, trong đó nhân đơn vòng là thơm và ít nhất một trong số các vòng trên nhân hai vòng này là thơm. Các ví dụ đại diện bao gồm phenylen, naphtylen, và indanylen, và các nhóm tương tự.

"Xycloalkyl" dùng để chỉ hệ vòng hydrocacbon không thơm (đơn vòng, hai vòng hoặc đa vòng), bao gồm các nhóm alkyl và alkenyl đã đóng vòng. Thuật ngữ "C_{n-m} xycloalkyl" hoặc "(C_n-C_m) xycloalkyl" dùng để chỉ xycloalkyl mà có n đến m nguyên tử cacbon là thành phần vòng. Các nhóm xycloalkyl có thể bao gồm các nhóm đơn vòng hoặc

đa vòng (ví dụ, có 2, 3, hoặc 4 vòng dung hợp) và vòng xoắn spiro. Các nhóm xycloalkyl có thể có 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, hoặc 14 cacbon tạo vòng (C_{3-14}). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 14 thành phần, 3 đến 10 thành phần, 3 đến 6 thành phần vòng, 3 đến 5 thành phần vòng, hoặc 3 đến 4 thành phần vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là đơn vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là đơn vòng hoặc hai vòng. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là nhóm C_{3-6} xycloalkyl đơn vòng. Nguyên tử cacbon tạo vòng của nhóm xycloalkyl có thể tùy ý được oxy hóa để tạo thành nhóm oxo hoặc sulfido. Các nhóm xycloalkyl còn bao gồm các xycloalkyliden. Theo một số phương án, xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl. Ví dụ về các nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpinyl, norcarnyl, bixyclo[1.1.1]pentanyl, bixyclo[2.1.1]hexanyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl. Theo một số phương án, xycloalkyl bao gồm vòng cacboxyclic bão hòa đơn có từ ba đến tám nguyên tử cacbon trên vòng, chẳng hạn như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl. Xycloalkyl có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, chẳng hạn như một, hai, hoặc ba phần tử thế. Theo một số phương án, phần tử thế xycloalkyl được chọn từ nhóm gồm có (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, (C_1-C_6)alkoxy, halo(C_1-C_6)alkyl, halo(C_1-C_6)alkoxy, halo, amino, mono- và di(C_1-C_6)alkylamino, hetero(C_1-C_6)alkyl, axyl, aryl, và heteroaryl.

Nhóm xycloalkyl có thể không được thế hoặc tùy ý được thế. Khi được thế một cách tùy ý, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm xycloalkyl (ví dụ, từ 1 đến 4, từ 1 đến 2, hoặc 1) có thể được thay thế bằng một gốc như được mô tả dưới đây trong phần "Sự thế tùy ý." Theo một số khía cạnh, nhóm xycloalkyl được thế có thể đưa vào alken nội vòng hoặc ngoại vòng (ví dụ, xyclohex-2-en-1-yl). Theo một số khía cạnh, nhóm xycloalkyl không được thế hoặc tùy ý không được thế.

"Xycloalkyloxycarbonyl" có nghĩa là nhóm -C(O)-OR' trong đó R' là (C_3-C_6)xycloalkyl như được xác định trong bản mô tả này.

"Phenyloxycarbonyl" dùng để chỉ nhóm –C(O)-Ophenyl.

"Heteroaryl" có nghĩa là gốc hóa trị một đơn vòng, hai vòng dung hợp hoặc ba vòng dung hợp có 5 đến 14 nguyên tử trên vòng chứa một hoặc nhiều, tốt hơn là một, hai, ba, hoặc bốn nguyên tử khác loại trên vòng được chọn độc lập từ -O-, -S(O)$_n$- (n bằng 0, 1,

hoặc 2), -N-, và -N(R')-, và nguyên tử trên vòng còn lại là cacbon, trong đó vòng này chứa gốc đơn vòng là thơm và trong đó ít nhất một trong số các vòng dung hợp chứa gốc hai vòng hoặc ba vòng là thơm. Một hoặc hai nguyên tử cacbon trên vòng của các vòng không thơm bất kỳ chứa gốc hai vòng hoặc ba vòng có thể được thay thế bằng nhóm -C(O)-, -C(S)-, hoặc -C(=NH)-. R' là hydro, alkyl, hydroxy, alkoxy, axyl, hoặc alkylsulfonyl. Trừ khi có quy định khác, hóa trị có thể nằm trên nguyên tử bất kỳ của vòng bất kỳ của nhóm heteroaryl miễn là các quy tắc hóa trị cho phép. Cụ thể, khi điểm hóa trị nằm trên nitơ, phần tử thế nitơ khác không có mặt. Cụ thể hơn, thuật ngữ heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 1,2,4-triazolyl, 1,3,5-triazolyl, phtalimidyl, pyridinyl, pyrolyl, imidazolyl, thienyl, furanyl, indolyl, 2,3-dihydro-1*H*-indolyl (bao gồm, ví dụ, 2,3-dihydro-1*H*-indol-2-yl hoặc 2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl, và các nhóm tương tự), isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, benzimidazolyl, benzodioxol-4-yl, benzofuranyl, cinnolinyl, indolizinyl, naphtyridin-3-yl, phtalazin-3-yl, phtalazin-4-yl, pteridinyl, purinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, tetrazoyl, pyrazolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, oxazolyl, isooxazolyl, oxadiazolyl, benzoxazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl (bao gồm, ví dụ, tetrahydroisoquinolin-4-yl hoặc tetrahydroisoquinolin-6-yl, và các nhóm tương tự), pyrolo[3,2-c]pyridinyl (bao gồm, ví dụ, pyrolo[3,2-c]pyridin-2-yl hoặc pyrolo[3,2-c]pyridin-7-yl, và các nhóm tương tự), benzopyranyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, benzothiazolyl, benzothienyl, và các dẫn xuất của chúng, và N-oxit hoặc dẫn xuất được bảo vệ của chúng.

Vòng heteroaryl năm cạnh là nhóm heteroaryl có năm nguyên tử trên vòng trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) nguyên tử trên vòng được chọn độc lập từ N, O, và S. Vòng heteroaryl năm cạnh ví dụ bao gồm thienyl, furyl, pyrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-triazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, và 1,3,4-oxadiazolyl.

Vòng heteroaryl sáu cạnh là nhóm heteroaryl có sáu nguyên tử trên vòng trong đó một hoặc nhiều (ví dụ, 1, 2, 3, hoặc 4) nguyên tử trên vòng được chọn độc lập từ N, O, và S. Các vòng heteroaryl sáu cạnh dùng làm ví dụ là pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, và pyridazinyl.

"Heteroarylen" có nghĩa là gốc hóa trị hai đơn vòng, hai vòng dung hợp, hoặc ba vòng dung hợp có 5 đến 14 nguyên tử trên vòng chứa một hoặc nhiều, tốt hơn là một, hai,

ba, hoặc bốn nguyên tử khác loại trên vòng được chọn độc lập từ -O-, -S(O)$_n$- (n bằng 0, 1, hoặc 2), -N-, và -N(R^{19})-, và nguyên tử trên vòng còn lại là cacbon, trong đó vòng này chứa gốc đơn vòng là thơm và trong đó ít nhất một trong số các vòng dung hợp chứa gốc hai vòng hoặc ba vòng là thơm. Một hoặc hai nguyên tử cacbon trên vòng của các vòng không thơm bất kỳ chứa gốc hai vòng hoặc ba vòng có thể được thay thế bằng nhóm -C(O)-, -C(S)-, hoặc -C(=NH)-. R^{19} là hydro, alkyl, hoặc alkenyl. Trừ khi có quy định khác, các hóa trị có thể nằm trên nguyên tử bất kỳ của vòng bất kỳ của nhóm heteroarylen miễn là các quy tắc hóa trị cho phép. Cụ thể, khi điểm hóa trị nằm trên nitơ, phần tử thế nitơ khác không có mặt. Cụ thể hơn, thuật ngữ heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, thien-diyl, benzo[*d*]isoxazol-diyl, benzo[*d*]isothiazol-diyl, 1*H*-indazol-diyl (tùy ý được thế ở vị trí N1 bằng R^{19}), benzo[*d*]oxazol-diyl, benzo[*d*]thiazol-diyl, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-diyl (tùy ý được thế ở vị trí N1 bằng R^{19}), 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-diyl (tùy ý được thế ở vị trí N1 bằng R^{19}), imidazo[1,2-*a*]pyridin-diyl, cinnolin-diyl, quinolin-diyl, pyridin-diyl, 1-oxido-pyridin-diyl, [1,2,4]triazolo[4,3-a]pyridin-diyl, và 2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyridin-diyl, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng trong đây, "heteroxycloalkyl" hoặc "heteroxyclo" dùng để chỉ vòng hoặc hệ vòng không thơm, mà có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nhóm alkenylen là một phần của cấu trúc vòng, mà có ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ bo, nitơ, lưu huỳnh, oxy, và photpho, và mà có 4-14 thành phần vòng, 4-10 thành phần vòng, 4-7 thành phần vòng, hoặc 4-6 thành phần vòng. Được bao hàm trong thuật ngữ "heteroxycloalkyl" là các nhóm heteroxycloalkyl đơn vòng có 4, 5, 6, 7 cạnh. Các nhóm heteroxycloalkyl có thể bao gồm các hệ vòng đơn vòng hoặc hai vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có hai hoặc ba vòng dung hợp hoặc có cầu nối) hoặc vòng xoắn spiro. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl là nhóm đơn vòng có 1, 2, hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nitơ, lưu huỳnh, và oxy. Nguyên tử cacbon và nguyên tử khác loại tạo vòng của nhóm heteroxycloalkyl có thể tùy ý được oxy hóa để tạo thành nhóm oxo hoặc sulfido hoặc liên kết được oxy hóa khác (ví dụ, C(O), S(O), C(S), S(O)$_2$, N-oxit, và các nhóm tương tự.) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo cấu trúc bậc bốn. Nhóm heteroxycloalkyl có thể được gắn thông qua nguyên tử cacbon tạo vòng hoặc nguyên tử khác loại tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa từ 0 đến 3 liên kết đôi. Theo một số phương án, nhóm heteroxycloalkyl chứa từ 0 đến 2 liên kết đôi. Còn bao gồm trong định nghĩa về heteroxycloalkyl là các gốc có một hoặc nhiều vòng thơm

được dung hợp (có nghĩa là, có liên kết chung với) với vòng heteroxycloalkyl, ví dụ, các dẫn xuất benzo hoặc thienyl của piperidin, morpholin, azepin, và các nhóm tương tự. Nhóm heteroxycloalkyl chứa vòng thơm dung hợp có thể được gắn thông qua nguyên tử tạo vòng bất kỳ, bao gồm nguyên tử tạo vòng của vòng thơm dung hợp. Ví dụ về các nhóm heteroxycloalkyl bao gồm azetidinyl, azepanyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrofuranyl, dihydropyranyl, morpholino, 3-oxa-9-azaspiro[5.5]undecanyl, 1-oxa-8-azaspiro[4.5]decanyl, piperidinyl, piperazinyl, oxopiperazinyl, pyranyl, pyrolidinyl, quinuclidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, tropanyl, 4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridinyl, và thiomorpholino.

"Heteroxycloalkyl" hoặc "heteroxyclo," có thể không được thế hoặc tùy ý được thế. Khi được thế một cách tùy ý, một hoặc nhiều nguyên tử hydro của nhóm này (ví dụ, từ 1 đến 4, từ 1 đến 2, hoặc 1) có thể được thay thế bằng gốc được chọn độc lập từ flo, hydroxy, alkoxy, amino, alkylamino, axylamino, thio, và alkylthio. Theo một số khía cạnh, nhóm heteroxycyl được thế có thể đưa vào alken nội vòng hoặc ngoại vòng (ví dụ, xyclohex-2-en-1-yl). Theo một số khía cạnh, nhóm heteroxycyl không được thế hoặc tùy ý không được thế.

Sự thế tùy ý

Một nhóm tùy ý được thế trong bản mô tả này trừ khi có quy định rõ ràng khác. Thuật ngữ "tùy ý được thế" dùng để chỉ được thế hoặc không được thế. Theo các phương án nhất định, các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, carboxycloalkyl, heterocyclyoalkyl, aryl, và heteroaryl tùy ý được thế. "Tùy ý được thế" dùng để chỉ nhóm có thể được thế hoặc không được thế (ví dụ, nhóm alkyl "được thế" hoặc "không được thế", alkenyl "được thế" hoặc "không được thế", alkynyl "được thế" hoặc "không được thế", xyclyoalkyl "được thế" hoặc "không được thế", heteroxycloalkyl "được thế" hoặc "không được thế", aryl "được thế" hoặc "không được thế" hoặc heteroaryl "được thế" hoặc "không được thế"). Nói chung, thuật ngữ "được thế" có nghĩa là ít nhất một hydro có mặt trên nhóm được thay thế bằng phần tử thế cho phép, ví dụ, phần tử thế mà khi thế tạo ra hợp chất ổn định, ví dụ, hợp chất mà không tự trải qua quá trình biến đổi chẳng hạn như bằng phản ứng chuyển vị, phản ứng đóng vòng, phản ứng tách loại, hoặc phản ứng khác. Trừ khi được chỉ ra khác, nhóm "được thế" có phần tử thế ở một hoặc nhiều vị trí có thể thế của nhóm, và khi nhiều hơn một vị trí trên cấu trúc đã cho bất kỳ được thế, phần tử thế này là giống hoặc khác nhau tại mỗi vị trí. Thuật ngữ "được thế" được dự tính là bao gồm sự thế bằng tất cả các phần tử

thế cho phép của các hợp chất hữu cơ, và bao gồm phần tử thế bất kỳ trong số các phần tử thế được mô tả trong đây mà dẫn đến tạo thành hợp chất ổn định. Sáng chế dự tính dạng kết hợp bất kỳ và tất cả các dạng kết hợp như vậy để tạo ra hợp chất ổn định. Đối với các mục đích của sáng chế, nguyên tử khác loại chẳng hạn như nitơ có thể có phần tử thế hydro và/hoặc phần tử thế thích hợp bất kỳ như được mô tả trong đây mà thỏa mãn hóa trị của nguyên tử khác loại và dẫn đến tạo thành gốc ổn định. Sáng chế không dự định là bị giới hạn theo cách bất kỳ bởi phần tử thế dùng làm ví dụ được mô tả trong đây.

Phần tử thế nguyên tử cacbon dùng làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halogen (halo), $-CN$, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, $-SH$, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, $-CHO$, $-C(OR^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$ $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$, $-P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, C_{1-10} alkyl, C_{1-10} perhaloalkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, (C_3-C_{10}) carboxycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-14 cạnh, (C_6-C_{14}) aryl, và heteroaryl có 5-14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd};

hoặc hai hydro cặp đôi trên một nguyên tử cacbon được thay thế bằng nhóm =O, =S, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$, hoặc $=NOR^{cc}$;

mỗi trường hợp của R^{aa} được chọn độc lập từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_1-C_{10}) perhaloalkyl, (C_2-C_{10}) alkenyl, (C_2-C_{10}) alkynyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-14 cạnh, (C_6-C_{14}) aryl, và heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{aa} được nối để tạo ra vòng heteroxycloalkyl có 3-14 cạnh hoặc heteroaryl có 5-14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd};

mỗi trường hợp của R^{bb} được chọn độc lập từ hydro, (C_1-C_{10}) perhaloalkyl, (C_2-C_{10}) alkenyl, (C_2-C_{10}) alkynyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, C_{6-14} aryl, và heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{bb} được nối để tạo ravòng heteroxycloalkyl có 3-14 cạnh hoặc heteroaryl có 5-14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd};

mỗi trường hợp của R^{cc} được chọn độc lập từ hydro, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_1-C_{10}) perhaloalkyl, (C_2-C_{10}) alkenyl, (C_2-C_{10}) alkynyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-14 cạnh, (C_6-C_{14}) aryl, và heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{cc} được nối để tạo ravòng heteroxycloalkyl có 3-14 cạnh hoặc heteroaryl có 5-14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd};

mỗi trường hợp của R^{dd} được chọn độc lập từ halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3{}^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, $-SH$, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)_2R^{ee}$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, (C_1-C_{10}) alkyl, (C_1-C_{10}) perhaloalkyl, (C_2-C_{10}) alkenyl, (C_2-C_{10}) alkynyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-10 cạnh, (C_6-C_{10}) aryl, heteroaryl có 5-10 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{gg}, hoặc hai phần tử thế R^{dd} cặp đôi có thể được nối để tạo ra =O hoặc =S;

mỗi trường hợp của R^{ee} được chọn độc lập từ (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) perhaloalkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_6-C_{10}) aryl, heteroxycloalkyl có 3-10 cạnh, và heteroaryl có 3-10 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{gg};

mỗi trường hợp của R^{ff} được chọn độc lập từ hydro, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) perhaloalkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, (C_6-C_{10}) aryl, và heteroaryl có 5-10 cạnh, hoặc hai nhóm R^{ff} được nối để tạo raheteroxycloalkyl có 3-10 cạnh hoặc heteroaryl có 5-10 cạnh ring, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl,

heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{gg}; và

mỗi trường hợp của R^{gg} độc lập là halogen, $-CN$, $-NO_2$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, $-OH$, $-OC_{1-6}$ alkyl, $-ON(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-N(C_{1-6}$ alkyl$)_3{}^+X^-$, $-NH(C_{1-6}$ alkyl$)_2{}^+X^-$, $-NH_2(C_{1-6}$ alkyl$)$ $^+X^-$, $-NH_3{}^+X^-$, $-N(OC_{1-6}$ alkyl$)(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-N(OH)(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-NH(OH)$, $-SH$, $-SC_{1-6}$ alkyl, $-SS(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-C(=O)(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-OC(=O)(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-OCO_2(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-C(=O)NH_2$, $-C(=O)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-OC(=O)NH(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-NHC(=O)($ C_{1-6} alkyl$)$, $-N(C_{1-6}$ alkyl$)C(=O)($ C_{1-6} alkyl$)$, $-NHCO_2(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-NHC(=O)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-NHC(=O)NH(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-NHC(=O)NH_2$, $-C(=NH)O(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-OC(=NH)(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-OC(=NH)OC_{1-6}$ alkyl, $-C(=NH)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-C(=NH)NH(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-C(=NH)NH_2$, $-OC(=NH)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-OC(NH)NH(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-OC(NH)NH_2$, $-NHC(NH)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-NHC(=NH)NH_2$, $-NHSO_2(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-SO_2N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-SO_2NH(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2C_{1-6}$ alkyl, $-SO_2OC_{1-6}$ alkyl, $-OSO_2C_{1-6}$ alkyl, $-SOC_{1-6}$ alkyl, $-Si(C_{1-6}$ alkyl$)_3$, $-OSi(C_{1-6}$ alkyl$)_3$ $-C(=S)N(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $C(=S)NH(C_{1-6}$ alkyl$)$, $C(=S)NH_2$, $-C(=O)S(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-C(=S)SC_{1-6}$ alkyl, $-SC(=S)SC_{1-6}$ alkyl, $-P(=O)_2(C_{1-6}$ alkyl$)$, $-P(=O)(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-OP(=O)(C_{1-6}$ alkyl$)_2$, $-OP(=O)(OC_{1-6}$ alkyl$)_2$, $(C_1$-$C_6)$ alkyl, $(C_1$-$C_6)$ perhaloalkyl, $(C_2$-$C_6)$ alkenyl, $(C_2$-$C_6)$ alkynyl, $(C_3$-$C_{10})$ xycloalkyl, $(C_6$-$C_{10})$ aryl, heteroxycloalkyl có 3-10 cạnh, heteroaryl có 5-10 cạnh; hoặc hai phần tử thế R^{gg} cặp đôi có thể được nối để tạo ra =O hoặc =S; trong đó X^- là ion đối.

Như được lưu ý trước đây, các nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế như hóa trị cho phép và bao gồm các nguyên tử nitơ bậc một, bậc hai, bậc ba, và bậc bốn. Các phần tử thế nguyên tử nitơ ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydro, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)_2N(R^{cc})_2$, $-P(=O)(NR^{cc})_2$, $(C_1$-$C_{10})$ alkyl, $(C_1$-$C_{10})$ perhaloalkyl, $(C_2$-$C_{10})$ alkenyl, $(C_2$-$C_{10})$ alkynyl, $(C_3$-$C_{10})$ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-14 cạnh, $(C_6$-$C14)$ aryl, và heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc hai nhóm R^{cc} được gắn vào nguyên tử N được nối để tạo ravòng heteroxycloalkyl có 3-14 cạnh hoặc heteroaryl có 5-14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd}, và trong đó R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} và R^{dd} như được xác định trên đây.

Theo các phương án nhất định, các phần tử thế trên nguyên tử nitơ là nhóm bảo vệ nitơ (còn được gọi trong bản mô tả này là "nhóm bảo vệ amino"). Các nhóm bảo vệ nitơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, (C_1-C_{10}) alkyl (ví dụ, aralkyl, heteroaralkyl), (C_2-C_{10}) alkenyl, (C_2-C_{10}) alkynyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 3-14 cạnh, (C_6-C_{14}) aryl, và heteroaryl có 5-14 cạnh, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aralkyl, aryl, và heteroaryl độc lập được thế bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm R^{dd}, và trong đó R^{aa}, R^{bb}, R^{cc}, và R^{dd} như được xác định trong bản mô tả này. các nhóm bảo vệ nitơ đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm các nhóm được mô tả chi tiết trong tài liệu *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene và P. G. M. Wuts, xuất bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, 1999, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Ví dụ, các nhóm bảo vệ nitơ chẳng hạn như các nhóm amit *(ví dụ*, $-C(=O)R^{aa}$) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, formamit, axetamit, cloaxetamit, tricloaxetamit, trifloaxetamit, phenylaxetamit, 3-phenylpropanamit, picolinamit, 3-pyridylcarboxamit, dẫn xuất *N*-benzoylphenylalanyl, benzamit, *p*-phenylbenzamit, *o*-nitophenylaxetamit, *o*-nitrophenoxyaxetamit, axetoaxetamit, (*N'*-dithiobenzyloxyaxylamino)axetamit, 3-(*p*-hydroxyphenyl)propanamit, 3-(*o*-nitrophenyl)propanamit, 2-metyl-2-(*o*-nitrophenoxy)propanamit, 2-metyl-2-(*o*-phenylazophenoxy)propanamit, 4-clobutanamit, 3-metyl-3-nitrobutanamit, *o*-nitrocinnamit, Dẫn xuất *N*-axetylmethionin, *o*-nitrobenzamit, và *o*-(benzoyloxymetyl)benzamit.

Các nhóm bảo vệ nitơ chẳng hạn như nhóm carbamat (ví dụ, $-C(=O)OR^{aa}$) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl carbamat, etyl carbamat, 9-fluorenylmetyl carbamat (Fmoc), 9-(2-sulfo)fluorenylmetyl carbamat, 9-(2,7-dibromo)floenylmetyl carbamat, 2,7-di-*t*-butyl-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahydrothioxanthyl)]metyl carbamat (DBD-Tmoc), 4-metoxyphenaxyl carbamat (Phenoc), 2,2,2-tricloetyl carbamat (Troc), 2-trimetylsilyletyl carbamat (Teoc), 2-phenyletyl carbamat (hZ), 1-(1-adamantyl)-1-metyletyl carbamat (Adpoc), 1,1-dimetyl-2-haloetyl carbamat, 1,1-dimetyl-2,2-dibromoetyl carbamat (DB-*t*-BOC), 1,1-dimetyl-2,2,2-tricloetyl carbamat (TCBOC), 1-metyl-1-(4-biphenylyl)etyl carbamat (Bpoc), 1-(3,5-di-*t*-butylphenyl)-1-metyletyl carbamat (*t*-Bumeoc), 2-(2'- và 4'-pyridyl)etyl carbamat (Pyoc), 2-(*N*,*N*-

dixyclohexylcarboxamido)etyl carbamat, *t*-butyl carbamat (BOC hoặc Boc), 1-adamantyl carbamat (Adoc), vinyl carbamat (Voc), allyl carbamat (Alloc), 1-isopropylallyl carbamat (Ipaoc), cinnamyl carbamat (Coc), 4-nitrocinnamyl carbamat (Noc), 8-quinolyl carbamat, *N*-hydroxypiperidinyl carbamat, alkyldithio carbamat, benzyl carbamat (Cbz), *p*-metoxybenzyl carbamat (Moz), *p*-nitobenzyl carbamat, *p*-bromobenzyl carbamat, *p*-clobenzyl carbamat, 2,4-diclobenzyl carbamat, 4-metylsulfinylbenzyl carbamat (Msz), 9-anthrylmetyl carbamat, diphenylmetyl carbamat, 2-metylthioetyl carbamat, 2-metylsulfonyletyl carbamat, 2-(*p*-toluensulfonyl)etyl carbamat, [2-(1,3-dithianyl)]metyl carbamat (Dmoc), 4-metylthiophenyl carbamat (Mtpc), 2,4-dimetylthiophenyl carbamat (Bmpc), 2-phosphonioetyl carbamat (Peoc), 2-triphenylphosphonioisopropyl carbamat (Ppoc), 1,1-dimetyl-2-xyanoetyl carbamat, *m*-clo-*p*-axyloxybenzyl carbamat, *p*-(dihydroxyboryl)benzyl carbamat, 5-benzisoxazolylmetyl carbamat, 2-(triflometyl)-6-chromonylmetyl carbamat (Tcroc), *m*-nitrophenyl carbamat, 3,5-dimetoxybenzyl carbamat, *o*-nitrobenzyl carbamat, 3,4-dimetoxy-6-nitrobenzyl carbamat, phenyl(*o*-nitrophenyl)metyl carbamat, *t*-amyl carbamat, *S*-benzyl thiocarbamat, *p*-xyanobenzyl carbamat, xyclobutyl carbamat, xyclohexyl carbamat, xyclopentyl carbamat, xyclopropylmetyl carbamat, *p*-decyloxybenzyl carbamat, 2,2-dimetoxyaxylvinyl carbamat, *o*-(*N*,*N*-dimetylcarboxamido)benzyl carbamat, 1,1-dimetyl-3-(*N*,*N*-dimetylcarboxamido)propyl carbamat, 1,1-dimetylpropynyl carbamat, di(2-pyridyl)metyl carbamat, 2-furanylmetyl carbamat, 2-iodoetyl carbamat, isoborynl carbamat, isobutyl carbamat, isonicotinyl carbamat, *p*-(*p'*-metoxyphenylazo)benzyl carbamat, 1-metylxyclobutyl carbamat, 1-metylxyclohexyl carbamat, 1-metyl-1-xyclopropylmetyl carbamat, 1-metyl-1-(3,5-dimetoxyphenyl)etyl carbamat, 1-metyl-1-(*p*-phenylazophenyl)etyl carbamat, 1-metyl-1-phenyletyl carbamat, 1-metyl-1-(4-pyridyl)etyl carbamat, phenyl carbamat, *p*-(phenylazo)benzyl carbamat, 2,4,6-tri-*t*-butylphenyl carbamat, 4-(trimetylamoni)benzyl carbamat, và 2,4,6-trimetylbenzyl carbamat.

Các nhóm bảo vệ nitơ chẳng hạn như các nhóm sulfonamit (ví dụ, $-S(=O)_2R^{aa}$) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, *p*-toluensulfonamit (Ts), benzensulfonamit, 2,3,6-trimetyl-4-metoxybenzensulfonamit (Mtr), 2,4,6-trimetoxybenzensulfonamit (Mtb), 2,6-dimetyl-4-metoxybenzensulfonamit (Pme), 2,3,5,6-tetrametyl-4-metoxybenzensulfonamit (Mte), 4-metoxybenzensulfonamit (Mbs), 2,4,6-trimetylbenzensulfonamit (Mts), 2,6-dimetoxy-4-metylbenzensulfonamit (iMds), 2,2,5,7,8-pentametylchroman-6-sulfonamit

(Pmc), metansulfonamit (Ms), β-trimetylsilyletansulfonamit (SES), 9-anthracenesulfonamit, 4-(4',8'-dimetoxynaphtylmetyl)benzensulfonamit (DNMBS), benzylsulfonamit, triflometylsulfonamit, và phenaxylsulfonamit.

Các nhóm bảo vệ nitơ khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dẫn xuất phenothiazinyl-(10)-axyl, dẫn xuất *N'*-p-toluensulfonylaminoaxyl, dẫn xuất *N'*-phenylaminothioaxyl, dẫn xuất *N*-benzoylphenylalanyl, dẫn xuất *N*-axetylmethionin, 4,5-diphenyl-3-oxazolin-2-on, *N*-phtalimit, *N*-dithiasucxinimit (Dts), *N*-2,3-diphenylmaleimit, *N*-2,5-dimetylpyrol, sản phẩm cộng *N*-1,1,4,4-tetrametyldisilylazaxyclopentan (STABASE), 1,3-dimetyl-1,3,5-triazaxyclohexan-2-on được thế tại vị trí 5, 1,3-dibenzyl-1,3,5-triazaxyclohexan-2-on được thế tại vị trí 5, 3,5-dinitro-4-pyridon được thế tại vị trí 1, *N*-metylamin, *N*-allylamin, *N*-[2-(trimetylsilyl)etoxy]metylamin (SEM), *N*-3-axetoxypropylamin, *N*-(1-isopropyl-4-nitro-2-oxo-3-pyroolin-3-yl)amin, các muối amoni bậc bốn, *N*-benzylamin, *N*-di(4-metoxyphenyl)metylamin, *N*-5-dibenzosuberylamin, *N*-triphenylmetylamin (Tr), *N*-[(4-metoxyphenyl)diphenylmetyl]amin (MMTr), *N*-9-phenylfluorenylamin (PhF), *N*-2,7-diclo-9-fluorenylmetylenamin, *N*-ferrocenylmetylamino (Fcm), *N*-2-picolylamino *N'*-oxit, *N*-1,1-dimetylthiometylenamin, *N*-benzylideneamin, *N*-*p*-metoxybenzylideneamin, *N*-diphenylmetylenamin, *N*-[(2-pyridyl)mesityl]metylenamin, *N*-(*N',N'*-dimetylaminometylen)amin, *N,N'*-isopropylidendiamin, *N*-*p*-nitrobenzylideneamin, *N*-salicylideneamin, *N*-5-closalicylideneamin, *N*-(5-clo-2-hydroxyphenyl)phenylmetylenamin, *N*-xyclohexylideneamin, *N*-(5,5-dimetyl-3-oxo-1-xyclohexenyl)amin, dẫn xuất *N-boran*, dẫn xuất axit *N*-diphenylborinic, *N*-[phenyl(pentaaxylcrom- hoặc tungsten)axyl]amin, chelat *N*-đồng, chelat *N*-kẽm, *N*-nitroamin, *N*-nitrosoamin, amin *N-oxit*, diphenylphosphinamit (Dpp), dimetylthiophosphinamit (Mpt), diphenylthiophosphinamit (Ppt), dialkyl phosphoramidat, dibenzyl phosphoramidat, diphenyl phosphoramidat, benzensulfenamit, *o*-nitrobenzensulfenamit (Nps), 2,4-dinitrobenzensulfenamit, pentaclobenzensulfenamit, 2-nitro-4-metoxybenzensulfenamit, triphenylmetylsulfenamit, và 3-nitropyridinsulfenamit (Npys).

Theo các phương án nhất định, phần tử thế có mặt trên nguyên tử oxy là nhóm bảo vệ oxy (còn được gọi trong bản mô tả này là "nhóm bảo vệ hydroxyl"). Các nhóm bảo vệ oxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$,

$-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, và $-P(=O)(NR^{bb})_2$, trong đó R^{aa}, R^{bb}, và R^{cc} như được xác định trong bản mô tả này. Các nhóm bảo vệ oxy đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm các nhóm được mô tả chi tiết trong tài liệu *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene và P. G. M. Wuts, xuất bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, 1999, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các nhóm bảo vệ oxy làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, metoxylmetyl (MOM), metylthiometyl (MTM), *t*-butylthiometyl, (phenyldimetylsilyl)metoxymetyl (SMOM), benzyloxymetyl (BOM), *p*-metoxybenzyloxymetyl (PMBM), (4-metoxyphenoxy)metyl (*p*-AOM), guaiacolmetyl (GUM), *t*-butoxymetyl, 4-pentenyloxymetyl (POM), siloxymetyl, 2-metoxyetoxymetyl (MEM), 2,2,2-tricloetoxymetyl, bis(2-cloetoxy)metyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl (SEMOR), tetrahydropyranyl (THP), 3-bromotetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, 1-metoxyxyclohexyl, 4-metoxytetrahydropyranyl (MTHP), 4-metoxytetrahydrothiopyranyl, 4-metoxytetrahydrothiopyranyl S,S-dioxit, 1-[(2-clo-4-metyl)phenyl]-4-metoxypiperidin-4-yl (CTMP), 1,4-dioxan-2-yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofuranyl, 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-7,8,8-trimetyl-4,7-metanobenzofuran-2-yl, 1-etoxyetyl, 1-(2-cloetoxy)etyl, 1-metyl-1-metoxyetyl, 1-metyl-1-benzyloxyetyl, 1-metyl-1-benzyloxy-2-floetyl, 2,2,2-tricloetyl, 2-trimetylsilyletyl, 2-(phenylselenyl)etyl, *t*-butyl, allyl, *p*-clophenyl, *p*-metoxyphenyl, 2,4-dinitrophenyl, benzyl (Bn), *p*-metoxybenzyl, 3,4-dimetoxybenzyl, *o*-nitrobenzyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-halobenzyl, 2,6-diclobenzyl, *p*-xyanobenzyl, *p*-phenylbenzyl, 2-picolyl, 4-picolyl, 3-metyl-2-picolyl *N*-oxido, diphenylmetyl, *p,p'*-dinitrobenzhydryl, 5-dibenzosuberyl, triphenylmetyl, α-naphtyldiphenylmetyl, *p*-metoxyphenyldiphenylmetyl, di(*p*-metoxyphenyl)phenylmetyl, tri(*p*-metoxyphenyl)metyl, 4-(4'-bromophenaxyloxyphenyl)diphenylmetyl, 4,4',4''-tris(4,5-diclophtalimidophenyl)metyl, 4,4',4''-tris(levulinoyloxyphenyl)metyl, 4,4',4''-tris(benzoyloxyphenyl)metyl, 3-(imidazol-1-yl)bis(4',4''-dimetoxyphenyl)metyl, 1,1-bis(4-metoxyphenyl)-1'-pyrenylmetyl, 9-anthryl, 9-(9-phenyl)xanthenyl, 9-(9-phenyl-10-oxo)anthryl, 1,3-benzodithiolan-2-yl, benzisothiazolyl S,S-dioxido, trimetylsilyl (TMS), trietylsilyl (TES), triisopropylsilyl (TIPS), dimetylisopropylsilyl (IPDMS), dietylisopropylsilyl (DEIPS), dimetylthexylsilyl, *t*-butyldimetylsilyl (TBDMS), *t*-butyldiphenylsilyl (TBDPS), tribenzylsilyl, tri-*p*-xylylsilyl, triphenylsilyl,

diphenylmetylsilyl (DPMS), *t*-butylmetoxyphenylsilyl (TBMPS), format, benzoylformat, axetat, cloaxetat, dicloaxetat, tricloaxetat, trifloaxetat, metoxyaxetat, triphenylmetoxyaxetat, phenoxyaxetat, *p*-clophenoxyaxetat, 3-phenylpropionat, 4-oxopentanoat (levulinat), 4,4-(etylendithio)pentanoat (levulinoyldithioaxetal), pivaloat, adamantoat, crotonat, 4-metoxycrotonat, benzoat, *p*-phenylbenzoat, 2,4,6-trimetylbenzoat (mesitoat), metyl cacbonat, 9-fluorenylmetyl cacbonat (Fmoc), etyl cacbonat, 2,2,2-tricloetyl cacbonat (Troc), 2-(trimetylsilyl)etyl cacbonat (TMSEC), 2-(phenylsulfonyl) etyl cacbonat (Psec), 2-(triphenylphosphonio) etyl cacbonat (Peoc), isobutyl cacbonat, vinyl cacbonat, allyl cacbonat, *t*-butyl cacbonat (BOC hoặc Boc), *p*-nitrophenyl cacbonat, benzyl cacbonat, *p*-metoxybenzyl cacbonat, 3,4-dimetoxybenzyl cacbonat, *o*-nitrobenzyl cacbonat, *p*-nitrobenzyl cacbonat, *S*-benzyl thiocarbonat, 4-etoxy-1-napththyl cacbonat, metyl dithiocarbonat, 2-iodobenzoat, 4-azidobutyrat, 4-nitro-4-metylpentanoat, *o*-(dibromometyl)benzoat, 2-formylbenzensulfonat, 2-(metylthiometoxy)etyl, 4-(metylthiometoxy)butyrat, 2-(metylthiometoxymetyl)benzoat, 2,6-diclo-4-metylphenoxyaxetat, 2,6-diclo-4-(1,1,3,3-tetrametylbutyl)phenoxyaxetat, 2,4-bis(1,1-dimetylpropyl)phenoxyaxetat, clodiphenylaxetat, isobutyrat, monosucxinoat, (*E*)-2-metyl-2-butenoat, *o*-(metoxyaxyl)benzoat, α-naphtoat, nitrat, alkyl *N,N,N',N'*-tetrametylphosphorodiamidat, alkyl *N*-phenylcarbamat, borat, dimetylphosphinothioyl, alkyl 2,4-dinitrophenylsulfenat, sulfat, metansulfonat (mesylat), benzylsulfonat, và tosylat (Ts).

Theo các phương án nhất định, phần tử thế có mặt trên nguyên tử lưu huỳnh là nhóm bảo vệ lưu huỳnh (còn được gọi là "nhóm bảo vệ thiol"). Các nhóm bảo vệ lưu huỳnh bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3$, $-P(=O)_2R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)_2N(R^{bb})_2$, và $-P(=O)(NR^{bb})_2$, trong đó R^{aa}, R^{bb}, và R^{cc} như được xác định trong bản mô tả này. Các nhóm bảo vệ lưu huỳnh đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm các nhóm được mô tả chi tiết trong tài liệu *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene và P. G. M. Wuts, xuất bản lần thứ 3, John Wiley & Sons, 1999, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Như được sử dụng trong đây, "nhóm dời chuyển" (LG) là thuật ngữ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này dùng để chỉ đoạn phân tử mà tách cùng với cặp electron trong sự

phân cắt liên kết dị li, trong đó đoạn phân tử này là anion hoặc phân tử trung hòa. Như được sử dụng trong đây, nhóm dời chuyển có thể là nguyên tử hoặc nhóm có khả năng được thay thế bằng nhóm ái nhân. Xem, ví dụ, Smith, March *Advanced Organic Chemistry* xuất bản lần thứ 6 (501-502). Các nhóm dời chuyển dùng làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, halo (ví dụ, clo, bromo, iodo), $-OR^{aa}$ (khi nguyên tử O được gắn vào nhóm carbonyl, trong đó R^{aa} như được xác định trong bản mô tả này), $-O(C=O)R^{LG}$, hoặc $-O(SO)_2R^{LG}$ (ví dụ, tosyl, mesyl, besyl), trong đó R^{LG} là alkyl tùy ý được thế, tùy ý được thế aryl, hoặc tùy ý được thế heteroaryl. Theo các phương án nhất định, nhóm dời chuyển này là halogen.

Các thuật ngữ đối với các định nghĩa nêu trên được minh họa cụ thể trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

"Hiệu suất" của mỗi trong số các phản ứng được mô tả trong bản mô tả này được biểu thị dưới dạng phần trăm của hiệu suất theo lý thuyết."

Thuật ngữ "bệnh nhân" đối với các mục đích theo sáng chế bao gồm người và các loài động vật khác bất kỳ, cụ thể là động vật có vú và các sinh vật khác. Do đó, các phương pháp có thể áp dụng cho cả các ứng dụng trị liệu cho người và thú y. Theo một phương án được ưu tiên, bệnh nhân là động vật có vú và theo phương án được ưu tiên nhất, bệnh nhân là người. Ví dụ về các động vật có vú được ưu tiên bao gồm chuột nhắt, chuột cống, các loài gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa và động vật linh trưởng.

"Thuật ngữ "các bệnh hoặc tình trạng bệnh phụ thuộc kinaza" dùng để chỉ các tình trạng bệnh lý phụ thuộc vào hoạt tính của một hoặc nhiều kinaza. Các kinaza trực tiếp hoặc gián tiếp tham gia vào các con đường dẫn truyền tín hiệu của nhiều loại hoạt tính trong tế bào khác nhau bao gồm tăng sinh, dính bám, di cư, biệt hóa và xâm lấn. Các bệnh liên quan đến hoạt tính kinaza bao gồm tăng trưởng khối u, sự tân tạo mạch bệnh lý hỗ trợ sự tăng trưởng khối u rắn, và liên quan đến các bệnh khác trong đó có liên quan đến sự phân bố mạch máu khu trú quá mức như các bệnh về mắt (bệnh võng mạc do đái tháo đường, thoái hóa điểm vàng do tuổi tác và các bệnh tương tự) (bệnh vẩy nến, viêm khớp dạng thấp và các bệnh tương tự).

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu trong điều trị bệnh" là lượng hợp chất theo sáng chế, khi được cho bệnh nhân dùng, sẽ cải thiện triệu chứng của bệnh. Lượng hợp chất theo sáng chế tạo thành lượng hữu hiệu trong điều trị bệnh, sẽ khác nhau tùy thuộc vào hợp chất, tình trạng bệnh và mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi của bệnh nhân cần được điều trị và các

yếu tố tương tự. Lượng hữu hiệu trong điều trị bệnh có thể được xác định thường xuyên bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này theo trình độ của người đó và theo bản mô tả này.

Thuật ngữ "ung thư" dùng để chỉ các tình trạng bệnh tăng sinh tế bào, bao gồm nhưng không giới hạn ở: Tim: sacôm (sacom mạch, sacôm sợi, sacôm cơ vân, sacôm mỡ), u niêm, u cơ vân, u xơ, u mỡ và u quái; Đầu và cổ: caxinôm tế bào vảy đầu và cổ, ung thư thanh quản và hạ hầu, ung thư khoang mũi và xoang cánh mũi, ung thư mũi hầu, ung thư tuyến nước bọt, ung thư miệng và miệng hầu; Phổi: caxinom phế quản (tế bào vảy, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, caxinom tuyến, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ), caxinôm phế nang (tiểu phế quản), u tuyến phế quản, sacôm, u lympho, u mô thừa sụn, u trung biểu mô; Ruột kết: ung thư đại trực tràng, caxinom tuyến, u mô đệm đường dạ dày ruột, u lympho, caxinoit, hội chứng Turcot; Dạ dày ruột: ung thư dạ dày, caxinom tuyến vùng nối dạ dày thực quản, thực quản (caxinôm tế bào vảy, caxinom tuyến, sacôm cơ trơn, u lympho), dạ dày (caxinôm, u lympho, sacôm cơ trơn), tuyến tụy (caxinom tuyến ống, u đảo tụy, u tiết glucagon, u tế bào tiết gastrin, các khối u caxinoit, vipoma), ruột nhỏ (caxinom tuyến, u lympho, các khối u caxinoit, sacôm Karposi, u cơ trơn, u mạch máu, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột lớn (caxinom tuyến, u tuyến ống, u tuyến nhung mao, u mô thừa, u cơ trơn); Vú: ung thư vú di căn, caxinôm thể ống không xâm lấn, caxinôm thể ống xâm lấn, caxinôm thể ống, caxinôm dạng tủy, caxinôm niêm dịch, caxinôm tiểu thùy không xâm lấn, ung thư vú bộ ba âm tính; Đường sinh dục niệu: thận (caxinom tuyến, khối u Wilm [u nguyên bào thận], u lympho, bệnh bạch cầu, caxinôm tế bào thận), bàng quang và niệu đạo (caxinôm tế bào vảy, caxinôm tế bào chuyển tiếp, caxinom tuyến, caxinôm đường niệu), tuyến tiền liệt (caxinom tuyến, sacôm, ung thư tuyến tiền liệt kháng cắt tinh hoàn), tinh hoàn (u tinh bào, u quái, caxinôm phôi, u quái ác tính, caxinôm nguyên bào nuôi, sacôm, caxinôm tế bào kẽ, u xơ, u tuyến xơ, các khối u dạng tuyến, u mỡ), caxinôm tế bào sáng, caxinôm thể nhú; Gan: u gan (caxinôm tế bào gan), caxinôm đường mật, u nguyên bào gan, sacom mạch, tế bào gan u tuyến, u mạch máu; Xương: sacôm mô tạo xương (sacôm xương), sacôm sợi, u mô bào sợi ác tính, sacom sụn, sacom Ewing, u lympho ác tính (sacom tế bào lưới), bệnh đa u tủy xương, u sụn tế bào khổng lồ ác tính, u xương sụn (các chồi xương sụn), u sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ niêm sụn, u xương mô tiền cốt, và u tế bào khổng lồ; Tuyến giáp: ung thư tuyến giáp dạng tủy, ung thư tuyến giáp thể được biệt hóa, ung thư tuyến giáp thể nhú, ung thư tuyến

giáp thể nang, ung thư tế bào Hürthle, và ung thư tuyến giáp bất sản; Hệ thần kinh: xương sọ (u xương, u mạch máu, u hạt, u vàng, viêm xương biến dạng); Màng não (u màng não, sacôm màng não, tăng sinh thần kinh đệm), não (ung thư não tế bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não thất, u tế bào mầm tinh [u tuyến tùng], u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u tế bào thần kinh đệm ít nhánh, u tế bào Schwann, u nguyên bào võng mạc, các khối u bẩm sinh), u xơ thần kinh tủy sống, u màng não, u thần kinh đệm, sacôm); Phụ khoa: tử cung (ung thư màng trong tử cung), cổ tử cung (caxinôm cổ tử cung, loạn sản cổ tử cung tiền u), buồng trứng (caxinôm buồng trứng [caxinom u tuyến thanh dịch, caxinom u tuyến niêm dịch, caxinôm chưa được phân loại], các khối u vỏ lớp hạt, các khối u tế bào Sertoli-¬Leydig, u loạn phát tế bào mầm, u quái ác tính), âm hộ (caxinôm tế bào vảy, caxinôm nội biểu mô, caxinom tuyến, sacôm sợi, u hắc sắc tố), âm đạo (caxinôm tế bào sáng, caxinôm tế bào vảy, sacôm hình chùm (sacôm cơ vân thể phôi], ống dẫn trứng (caxinôm); Huyết: máu (bệnh bạch cầu dạng tủy bào [cấp tính và mãn tính], bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính, các bệnh tăng sinh tủy xương, đa u tủy xương, hội chứng loạn sinh tuỷ), bệnh Hodgkin, u lympho không phải thể Hodgkin [u lympho ác tính]; Da: u hắc sắc tố ác tính, caxinôm tế bào đáy, caxinôm tế bào vảy, sacôm Karposi, các bướu mọc trên da dưới dạng các vết chàm loạn sản, u mỡ, u mạch, u xơ da, sẹo lồi, bệnh vảy nến; và Tuyến thượng thận: u nguyên bào thần kinh. Do đó, thuật ngữ "tế bào ung thư", như được đưa ra trong bản mô tả này, bao gồm tế bào bị ảnh hưởng bởi một trong các tình trạng bệnh được xác định ở trên.

Thuật ngữ "muối dược dụng", bao gồm cả "các muối cộng axit dược dụng" và "các muối cộng bazơ dược dụng". Các muối cộng axit dược dụng" dùng để chỉ các muối mà giữ được tác dụng sinh học của các bazơ tự do và các tác dụng không có bản chất sinh học hoặc không mong muốn, được tạo thành bởi các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit photphoric, và các axit tương tự, cũng như các axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit sucxinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metanesulfonic, axit etanesulfonic, axit p toluensulfonic, axit salixylic, và các axit tương tự.

Các muối cộng bazơ dược dụng, bao gồm các muối có nguồn gốc từ các bazơ vô cơ như các muối natri, kali, liti, amoni, canxi, magiê, sắt, kẽm, đồng, mangan, nhôm và các muối tương tự. Các muối dùng làm ví dụ là các muối amoni, kali, natri, canxi và magiê.

Các muối có nguồn gốc từ các bazơ hữu cơ không độc dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở các muối của các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế tự nhiên, các amin vòng và nhựa trao đổi ion bazơ, như nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2 dimetylaminoetanol, 2 dietylaminoetanol, dixyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glucosamin, metylglucamin, theobromin, purin, piperazin, piperidin, N etylpiperidin, polyamin, và các nhựa tương tự. Các bazơ hữu cơ dùng làm ví dụ là isopropylamin, dietylamin, etanolamin, trimetylamin, dixyclohexylamin, cholin, và cafein. (Xem, ví dụ, S. M. Berge, và các đồng tác giả, "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1977;66:1-19 tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Thuật ngữ hợp chất như được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là bao gồm tất cả các đồng phân lập thể, đồng phân hình học, các chất hỗ biến và các chất đồng vị của các cấu trúc được mô tả. Thuật ngữ này cũng có nghĩa là dùng để chỉ các hợp chất theo sáng chế, bất kể chúng được điều chế như thế nào, ví dụ, bằng phương pháp tổng hợp, thông qua quy trình sinh học (ví dụ, chuyển hóa hoặc chuyển đổi enzym) hoặc sự kết hợp các phương pháp này.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể bao gồm tất cả các chất đồng vị của các nguyên tử có trong các chất trung gian hoặc hợp chất cuối cùng. Các đồng vị bao gồm những nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng số khối khác nhau. Ví dụ, đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri.

Một bước bất kỳ trong số các bước thực hiện quy trình hoặc các trình tự thực hiện quy trình được bộc lộ và/hoặc yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này đều có thể được thực hiện trong môi trường khí trơ, đặc biệt là trong môi trường khí argon hoặc nitơ. Ngoài ra, các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện dưới dạng các quy trình bán liên tục hoặc liên tục, tốt hơn là các quy trình liên tục.

Hơn nữa, nhiều bước và trình tự quy trình được bộc lộ trong bản mô tả này có thể thu gọn.

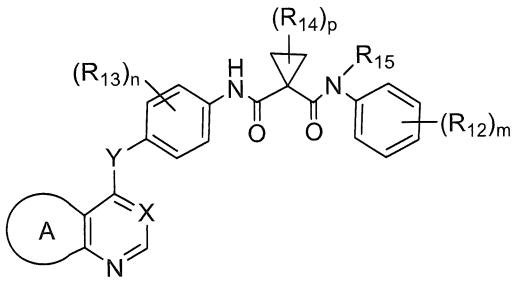
Nói chung, danh pháp được sử dụng trong Đơn sáng chế này dựa trên các quy ước đặt tên do Liên đoàn Quốc tế về Hoá học Thuần túy và Ứng dụng (IUPAC) thông qua. Các cấu trúc hóa học được thể hiện trong bản mô tả này được thiết lập bằng phần mềm

CHEMDRAW®. Hóa trị mở bất kỳ xuất hiện trên nguyên tử carbon, oxy hoặc nitơ trong các cấu trúc trong bản mô tả này đều cho thấy sự có mặt của nguyên tử hydro.

Các phương án thực hiện sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất để điều biến hoạt tính kinaza có công thức I', Công thức I, hoặc Công thức II.

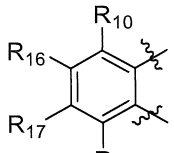
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I':



(I')

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Y được chọn từ O, S, SO, SO_2, NH, và $-N(C_{1-6}$ alkyl)-;



(i) vòng A là và X là N;

R_{16} được chọn từ nhóm gồm có (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; -CN; -NHOH, -$C(O)R^a$; -$C(O)NR^aR^a$; -$C(O)NHOR^a$; -$C(O)OR^a$; -$C(O)NR^aS(O)_2R^a$; -$OC(O)NR^aR^a$; $C(=NR^a)R^a$; -$C(=NOH)R^a$; -$C(=NOH)NR^a$; -$C(=NCN)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)NR^aR^a$; -$S(O)NR^aR^a$; -$S(O)_2NR^aC(O)R^a$; -$P(O)R^aR^a$; -$P(O)(OR^a)(OR^a)$; -$B(OH)_2$; -$B(OR^a)_2$; và $S(O)_2NR^aR^a$; và

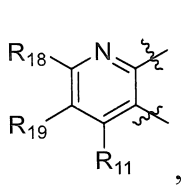
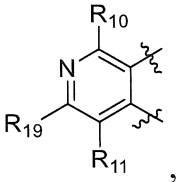
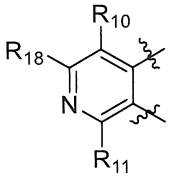
R_{17} được chọn từ -H; halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; -NO_2; -OR^a; -SR^a; -$NHOR^a$; -$C(O)R^a$; -$C(O)NR^aR^a$; -$C(O)NHOR^a$; -$C(O)OR^a$; -$C(O)NR^aS(O)_2R^a$; -$OC(O)R^a$; -$OC(O)NR^aR^a$; -NHR^a; -NR^aR^a; -$NR^aC(O)R^a$; -$NR^aC(=NR^a)R^a$; -$NR^aC(O)OR^a$; -$NR^aC(O)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)R^a$; -$C(=NOH)R^a$; -$C(=NOH)NR^a$; -$C(=NCN)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$; -$NR^aS(O)R^a$; -$NR^aS(O)_2R^a$; -$NR^aS(O)_2NR^aR^a$; -$S(O)R^a$; -$S(O)NR^aR^a$;

$-S(O)_2R^a$; $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$; $-P(O)R^aR^a$; $-P(O)(OR^a)(OR^a)$; $-B(OH)_2$; $-B(OR^a)_2$; và $-S(O)_2NR^aR^a$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{16} hoặc R_{17} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^b được chọn độc lập, với điều kiện là khi R_{16} hoặc R_{17} là heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh, thì heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh không nối với gốc vòng phenyl dung hợp thông qua nguyên tử nitơ trên vòng; hoặc

R_{16} được chọn từ -H; halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; $-NO_2$; $-OR^a$; $-SR^a$; $-NHOR^a$; $-C(O)R^a$; $-C(O)NR^aR^a$; $-C(O)NHOR^a$; $-C(O)OR^a$; $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$; $-OC(O)R^a$; $-OC(O)NR^aR^a$; $-NHR^a$; $-NR^aR^a$; $-NR^aC(O)R^a$; $-NR^aC(=NR^a)R^a$; $-NR^aC(O)OR^a$; $-NR^aC(O)NR^aR^a$; $-C(=NR^a)R^a$; $-C(=NOH)R^a$; $-C(=NOH)NR^a$; $-C(=NCN)NR^aR^a$; $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; $-C(=NR^a)NR^aR^a$; $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$; $-NR^aS(O)R^a$; $-NR^aS(O)_2R^a$; $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$; $-S(O)R^a$; $-S(O)NR^aR^a$; $-S(O)_2R^a$; $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$; $-P(O)R^aR^a$; $-P(O)(OR^a)(OR^a)$; $-B(OH)_2$; $-B(OR^a)_2$; và $-S(O)_2NR^aR^a$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{16} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^b được chọn độc lập; và

R_{17} được chọn từ nhóm gồm có (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; -CN; -NHOH, $-C(O)R^a$; $-C(O)NR^aR^a$; $-C(O)NHOR^a$; $-C(O)OR^a$; $-C(O)NR^aS(O)_2R^a$; $-OC(O)NR^aR^a$; $C(=NR^a)R^a$; $-C(=NOH)R^a$; $-C(=NOH)NR^a$; $-C(=NCN)NR^aR^a$; $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; $-C(=NR^a)NR^aR^a$; $-S(O)NR^aR^a$; $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$; $-P(O)R^aR^a$; $-P(O)(OR^a)(OR^a)$; $-B(OH)_2$; $-B(OR^a)_2$; và $S(O)_2NR^aR^a$, với điều kiện là khi R_{16} hoặc R_{17} là heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh, thì heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh không nối với gốc vòng phenyl dung hợp thông qua nguyên tử nitơ trên vòng; hoặc

R_{16} và R_{17} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng C_{3-7} xycloalkyl dung hợp hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp; trong đó vòng C_{3-7} xycloalkyl dung hợp và vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^b được chọn độc lập; hoặc

(ii) vòng A là  ,  , hoặc  và X là N hoặc CH, trong đó

R_{18} và R_{19} mỗi nhóm được chọn độc lập từ -H; halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; -NO_2; -OR^a; -SR^a; -$NHOR^a$; -$C(O)R^a$; -$C(O)NR^aR^a$; -$C(O)NHOR^a$; -$C(O)OR^a$; -$C(O)NR^aS(O)_2R^a$; -$OC(O)R^a$; -$OC(O)NR^aR^a$; -NHR^a; -NR^aR^a; -$NR^aC(O)R^a$; -$NR^aC(=NR^a)R^a$; -$NR^aC(O)OR^a$; -$NR^aC(O)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)R^a$; -$C(=NOH)R^a$; -$C(=NOH)NR^a$; -$C(=NCN)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$; -$NR^aS(O)R^a$; -$NR^aS(O)_2R^a$; -$NR^aS(O)_2NR^aR^a$; -$S(O)R^a$; -$S(O)NR^aR^a$; -$S(O)_2R^a$; -$S(O)_2NR^aC(O)R^a$; -$P(O)R^aR^a$; -$P(O)(OR^a)(OR^a)$; -$B(OH)_2$; -$B(OR^a)_2$; và -$S(O)_2NR^aR^a$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{18} hoặc R_{19} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^b được chọn độc lập; hoặc

R_{18} và R_{19} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng C_{3-7} xycloalkyl dung hợp hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp; trong đó vòng C_{3-7} xycloalkyl dung hợp và vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^b được chọn độc lập;

R_{10} và R_{11} mỗi nhóm được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; -NO_2; -OR^a; -SR^a; -$NHOR^a$; -$C(O)R^a$; -$C(O)NR^aR^a$; -$C(O)OR^a$; -$C(O)NR^aS(O)_2R^a$; -$OC(O)R^a$; -$OC(O)NR^aR^a$; -NHR^a; -NR^aR^a; -$NR^aC(O)R^a$; -

$NR^aC(=NR^a)R^a$; $-NR^aC(O)OR^a$; $-NR^aC(O)NR^aR^a$; $-C(=NR^a)R^a$; $-C(=NOH)R^a$; $-C(=NOH)NR^a$; $-C(=NCN)NR^aR^a$; $-NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; $-C(=NR^a)NR^aR^a$; $-NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$; $-NR^aS(O)R^a$; $-NR^aS(O)_2R^a$; $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$; $-S(O)R^a$; $-S(O)NR^aR^a$; $-S(O)_2R^a$; $-S(O)_2NR^aC(O)R^a$; $-P(O)R^aR^a$; $-P(O)(OR^a)(OR^a)$; $-B(OH)_2$; $-B(OR^a)_2$; và $S(O)_2NR^aR^a$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_1 hoặc R_2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^b được chọn độc lập;

mỗi R_{13} được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; halo; -OH; -CN; (C_1-C_6) alkyl tùy ý được thế; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) haloalkoxy; $-NH_2$; --NH(C_1-C_6)alkyl; -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; và (C_3-C_6) xycloalkyl; trong đó (C_1-C_6) alkoxy; -NH(C_1-C_6)alkyl; -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; và (C_3-C_6) xycloalkyl của R_3 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^g được chọn độc lập;

mỗi R_{14} được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo; -OH; $-NH_2$; -CN; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; -COOH; -NH(C_1-C_6)alkyl; -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; phenyl; phenyl-(C_1-C_2) alkylen; (C_3-C_6) xycloalkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; (heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; (heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và $-OR^e$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; phenyl; phenyl-(C_1-C_2) alkylen; (C_3-C_6) xycloalkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; (heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; và (heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{14} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^g được chọn độc lập;

R_{15} là H;

mỗi R_{12} được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; halo; -OH; $-COOR^e$; $-CONR^eR^e$; -CN; $-NH_2$; -NH((C_1-C_6) alkyl); -N((C_1-C_6) alkyl)$_2$; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; $-CONR^aR^a$; $-NR^aCOR^a$; $-NR^aCONR^aR^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^aS(O)_2R^a$; $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$; (C_3-C_6) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; phenyl; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; phenyl-(C_1-C_2) alkylen; và (heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; phenyl; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-6

cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; phenyl-(C_1-C_2) alkylen; và (heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{12} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^a được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; -CN; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^a mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^d được chọn độc lập;

mỗi R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-10 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; -OH; -NH_2; -NO_2; -$NHOR^c$; -OR^c; -SR^c; -$C(O)R^c$; -$C(O)NR^cR^c$; -$C(O)OR^c$; -$C(O)NR^cS(O)_2R^c$; -$OC(O)R^c$; -$OC(O)NR^cR^c$; -$C(=NOH)R^c$; -$C(=NOH)NR^c$; -$C(=NCN)NR^cR^c$; -$NR^cC(=NCN)NR^cR^c$; -$C(=NR^c)NR^cR^c$; -$NR^cC(=NR^c)NR^cR^c$; -NHR^c; -NR^cR^c; -$NR^cC(O)R^c$; -$NR^cC(=NR^c)R^c$; -$NR^cC(O)OR^c$; -$NR^cC(O)NR^cR^c$; -$NR^cS(O)R^c$; -$NR^cS(O)_2R^c$; -$NR^cS(O)_2NR^cR^c$; -$S(O)R^c$; -$S(O)NR^cR^c$; -$S(O)_2R^c$; -$S(O)_2NR^cC(O)R^c$; -$Si(R^c)_3$; -$P(O)R^cR^c$; -$P(O)(OR^c)(OR^c)$; -$B(OH)_2$; -$B(OR^c)_2$; và -$S(O)_2NR^cR^c$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-10 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalky-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^b mỗi nhóm còn tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^d được chọn độc lập;

mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-10 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-

(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-10 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^c mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^d được chọn độc lập từ nhóm gồm có (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; halo; (C_6-C_{10}) aryl; heteroaryl có 5-10 cạnh; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; $-NH_2$; -NHOR^e; -OR^e; -SR^e; -C(O)R^e; -C(O)NR^{e}R^e; -C(O)OR^e; -OC(O)R^e; -OC(O)NR^{e}R^e; -NHR^e; -NR^{e}R^e; -NR^{e}C(O)R^e; -NR^{e}C(O)NR^{e}R^e; -NR^{e}C(O)OR^e; -C(=NR^e)NR^{e}R^e; -NR^{e}C(=NR^e)NR^{e}R^e; -NR^{e}C(=NOH)NR^{e}R^e; -NR^{e}C(=NCN)NR^{e}R^e; -S(O)R^e; -S(O)NR^{e}R^e; $-S(O)_2$R^e; -NR^{e}S(O)$_2$R^e; -NR^{e}S(O)$_2$NR^{e}R^e; và $-S(O)_2NR^eR^e$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_6-C_{10}) aryl; heteroaryl có 5-10 cạnh; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^d mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^e được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_6-C_{10}) aryl; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; (heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh)-(C_1-C4) alkylen-; heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh; (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_2-C_4) alkenyl; và (C_2-C_4) alkynyl; trong đó (C_1-C_4) alkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl; (C_6-C_{10}) aryl; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (C_2-C_4) alkenyl; và (C_2-C_4) alkynyl của R^e mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f;

hoặc hai phần tử thế R^a bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

hoặc hai phần tử thế R^c bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

hoặc hai phần tử thế R^e bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^f được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo; -OH; -CN; -COOH; $-NH_2$; -NH-(C_1-C_6) alkyl; -N((C_1-C_6) alky)$_2$; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) alkylthio; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; phenyl; heteroaryl có 5-6 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; và (C_3-C_6) xycloalkyl; trong đó (C_1-C_6) alkyl; phenyl; (C_3-C_6) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; và heteroaryl có 5-6 cạnh của R^f mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ halo; -OH; -CN; -COOH; $-NH_2$; (C_1-C_4) alkyl; (C_1-C_4) alkoxy; (C_1-C_4) haloalkyl; (C_1-C_4) haloalkoxy; phenyl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-6 cạnh; và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh;

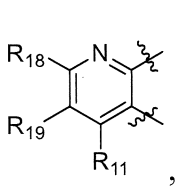
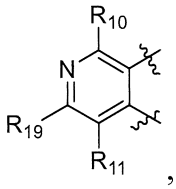
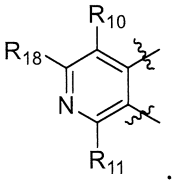
mỗi R^g được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo; -OH; -CN; -COOH; -COO-(C_1-C_4) alkyl; $-NH_2$; -NH-(C_1-C_6) alkyl; -N((C_1-C_6) alky)$_2$; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) alkylthio; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; phenyl; heteroaryl có 5-6 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; và (C_3-C_6) xycloalkyl;

nguyên tử nitơ trên vòng trên gốc quinolin trong công thức A tùy ý được oxy hóa;

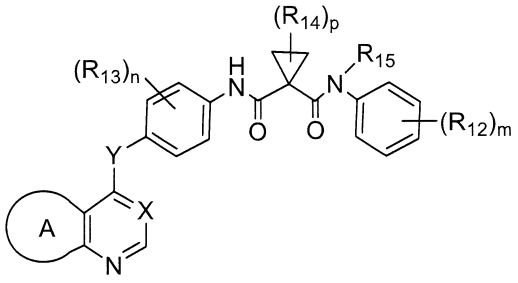
chỉ số dưới n là số nguyên bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

chỉ số dưới m là số nguyên bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5; và

chỉ số dưới p là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

với điều kiện khi X là C-H, vòng A là  ,  , hoặc  .

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I':

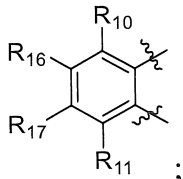


(I')

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

X là N hoặc CH;

Y được chọn từ O, S, SO, SO_2, NH, và –N(C_{1-6} alkyl)-;

(i) vòng A là 

;

R_{16} được chọn từ nhóm gồm có (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; -CN; -NHOH, -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)$NR^aS(O)_2R^a$; -OC(O)NR^aR^a; C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -S(O)NR^aR^a; -$S(O)_2NR^aC(O)R^a$; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -$B(OH)_2$; -$B(OR^a)_2$; và $S(O)_2NR^aR^a$; và

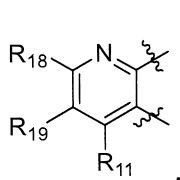
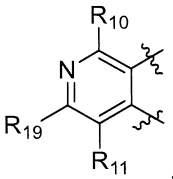
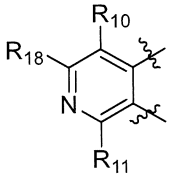
R_{17} được chọn từ -H; halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; -NO_2; -OR^a; -SR^a; -NHOR^a; -C(O)R^a; -C(O)NR^aR^a; -C(O)NHOR^a; -C(O)OR^a; -C(O)$NR^aS(O)_2R^a$; -OC(O)R^a; -OC(O)NR^aR^a; -NHR^a; -NR^aR^a; -NR^aC(O)R^a; -NR^aC(=NR^a)R^a; -NR^aC(O)OR^a; -NR^aC(O)NR^aR^a; -C(=NR^a)R^a; -C(=NOH)R^a; -C(=NOH)NR^a; -C(=NCN)NR^aR^a; -NR^aC(=NCN)NR^aR^a; -C(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aC(=NR^a)NR^aR^a; -NR^aS(O)R^a; -$NR^aS(O)_2R^a$; -$NR^aS(O)_2NR^aR^a$; -S(O)R^a; -S(O)NR^aR^a; -$S(O)_2R^a$; -$S(O)_2NR^aC(O)R^a$; -P(O)R^aR^a; -P(O)(OR^a)(OR^a); -$B(OH)_2$; -$B(OR^a)_2$; và -$S(O)_2NR^aR^a$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{16} hoặc R_{17} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^b được chọn độc lập, với điều kiện là khi R_{16} hoặc R_{17} là heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh, thì heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh không nối với gốc vòng phenyl dung hợp thông qua nguyên tử nitơ trên vòng; hoặc

R_{16} được chọn từ -H; halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-

C_4) alkylen-; -CN; -NO_2; -OR^a; -SR^a; -$NHOR^a$; -$C(O)R^a$; -$C(O)NR^aR^a$; -$C(O)NHOR^a$; -$C(O)OR^a$; -$C(O)NR^aS(O)_2R^a$; -$OC(O)R^a$; -$OC(O)NR^aR^a$; -NHR^a; -NR^aR^a; -$NR^aC(O)R^a$; -$NR^aC(=NR^a)R^a$; -$NR^aC(O)OR^a$; -$NR^aC(O)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)R^a$; -$C(=NOH)R^a$; -$C(=NOH)NR^a$; -$C(=NCN)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$; -$NR^aS(O)R^a$; -$NR^aS(O)_2R^a$; -$NR^aS(O)_2NR^aR^a$; -$S(O)R^a$; -$S(O)NR^aR^a$; -$S(O)_2R^a$; -$S(O)_2NR^aC(O)R^a$; -$P(O)R^aR^a$; -$P(O)(OR^a)(OR^a)$; -$B(OH)_2$; -$B(OR^a)_2$; và -$S(O)_2NR^aR^a$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{16} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^b được chọn độc lập; và

R_{17} được chọn từ nhóm gồm có (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; -CN; -NHOH, -$C(O)R^a$; -$C(O)NR^aR^a$; -$C(O)NHOR^a$; -$C(O)OR^a$; -$C(O)NR^aS(O)_2R^a$; -$OC(O)NR^aR^a$; $C(=NR^a)R^a$; -$C(=NOH)R^a$; -$C(=NOH)NR^a$; -$C(=NCN)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)NR^aR^a$; -$S(O)NR^aR^a$; -$S(O)_2NR^aC(O)R^a$; -$P(O)R^aR^a$; -$P(O)(OR^a)(OR^a)$; -$B(OH)_2$; -$B(OR^a)_2$; và $S(O)_2NR^aR^a$, với điều kiện là khi R_{16} hoặc R_{17} là heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh, thì heteroaryl có 5 cạnh hoặc heteroxycloalkyl có 5-7 cạnh không nối với gốc vòng phenyl dung hợp thông qua nguyên tử nitơ trên vòng; hoặc

R_{16} và R_{17} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng C_{3-7} xycloalkyl dung hợp hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp; trong đó vòng C_{3-7} xycloalkyl dung hợp và vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^b được chọn độc lập; hoặc

(ii) vòng A là  ,  , hoặc  ;

R_{18} và R_{19} mỗi nhóm được chọn độc lập từ -H; halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; -NO_2; -OR^a; -SR^a; -$NHOR^a$; -$C(O)R^a$; -$C(O)NR^aR^a$; -$C(O)NHOR^a$; -$C(O)OR^a$; -$C(O)NR^aS(O)_2R^a$; -$OC(O)R^a$; -$OC(O)NR^aR^a$; -NHR^a; -NR^aR^a; -$NR^aC(O)R^a$; -$NR^aC(=NR^a)R^a$; -$NR^aC(O)OR^a$;

-$NR^aC(O)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)R^a$; -$C(=NOH)R^a$; -$C(=NOH)NR^a$; -$C(=NCN)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$; -$NR^aS(O)R^a$; -$NR^aS(O)_2R^a$; -$NR^aS(O)_2NR^aR^a$; -$S(O)R^a$; -$S(O)NR^aR^a$; -$S(O)_2R^a$; -$S(O)_2NR^aC(O)R^a$; -$P(O)R^aR^a$; -$P(O)(OR^a)(OR^a)$; -$B(OH)_2$; -$B(OR^a)_2$; và -$S(O)_2NR^aR^a$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{18} hoặc R_{19} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^b được chọn độc lập; hoặc

R_{18} và R_{19} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng C_{3-7} xycloalkyl dung hợp hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp; trong đó vòng C_{3-7} xycloalkyl dung hợp và vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^b được chọn độc lập;

R_{10} và R_{11} mỗi nhóm được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; -NO_2; -OR^a; -SR^a; -$NHOR^a$; -$C(O)R^a$; -$C(O)NR^aR^a$; -$C(O)OR^a$; -$C(O)NR^aS(O)_2R^a$; -$OC(O)R^a$; -$OC(O)NR^aR^a$; -NHR^a; -NR^aR^a; -$NR^aC(O)R^a$; -$NR^aC(=NR^a)R^a$; -$NR^aC(O)OR^a$; -$NR^aC(O)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)R^a$; -$C(=NOH)R^a$; -$C(=NOH)NR^a$; -$C(=NCN)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NCN)NR^aR^a$; -$C(=NR^a)NR^aR^a$; -$NR^aC(=NR^a)NR^aR^a$; -$NR^aS(O)R^a$; -$NR^aS(O)_2R^a$; -$NR^aS(O)_2NR^aR^a$; -$S(O)R^a$; -$S(O)NR^aR^a$; -$S(O)_2R^a$; -$S(O)_2NR^aC(O)R^a$; -$P(O)R^aR^a$; -$P(O)(OR^a)(OR^a)$; -$B(OH)_2$; -$B(OR^a)_2$; và $S(O)_2NR^aR^a$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_1 hoặc R_2 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^b được chọn độc lập;

mỗi R_{13} được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; halo; -OH; -CN; (C_1-C_6) alkyl tùy ý được thế; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) haloalkoxy; -NH_2; --NH(C_1-C_6)alkyl; -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; và (C_3-C_6) xycloalkyl; trong đó (C_1-C_6) alkoxy; -NH(C_1-C_6)alkyl; -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; và (C_3-C_6) xycloalkyl của R_3 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^g được chọn độc lập;

mỗi R_{14} được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo; -OH; $-NH_2$; -CN; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; -COOH; $-NH(C_1-C_6)$alkyl; $-N(C_1-C_6\ alkyl)_2$; phenyl; phenyl-(C_1-C_2) alkylen; (C_3-C_6) xycloalkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; (heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; (heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và $-OR^e$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; phenyl; phenyl-(C_1-C_2) alkylen; (C_3-C_6) xycloalkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; (heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; heteroaryl có 5 đến 6 cạnh; và (heteroaryl có 5 đến 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{14} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^g được chọn độc lập;

R_{15} là H;

mỗi R_{12} được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; halo; -OH; $-COOR^e$; $-CONR^eR^e$; -CN; $-NH_2$; $-NH((C_1-C_6)$ alkyl); $-N((C_1-C_6)$ alkyl$)_2$; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; $-CONR^aR^a$; $-NR^aCOR^a$; $-NR^aCONR^aR^a$; $-SO_2R^a$; $-NR^aS(O)_2R^a$; $-NR^aS(O)_2NR^aR^a$; (C_3-C_6) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; phenyl; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; phenyl-(C_1-C_2) alkylen; và (heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; phenyl; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; phenyl-(C_1-C_2) alkylen; và (heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R_{12} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^a được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; -CN; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-14 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^a mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^d được chọn độc lập;

mỗi R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-10 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; -OH; -NH_2; -NO_2; -NHOR^c; -OR^c; -SR^c; -C(O)R^c; -C(O)NR^{c}R^c; -C(O)OR^c; -C(O)NR^{c}S(O)$_2$R^c; -OC(O)R^c; -OC(O)NR^{c}R^c; -C(=NOH)R^c; -C(=NOH)NR^c; -C(=NCN)NR^{c}R^c; -NR^{c}C(=NCN)NR^{c}R^c; -C(=NR^c)NR^{c}R^c; -NR^{c}C(=NR^c)NR^{c}R^c; -NHR^c; -NR^{c}R^c; -NR^{c}C(O)R^c; -NR^{c}C(=NR^c)R^c; -NR^{c}C(O)OR^c; -NR^{c}C(O)NR^{c}R^c; -NR^{c}S(O)R^c; -NR^{c}S(O)$_2$R^c; -NR^{c}S(O)$_2$NR^{c}R^c; -S(O)R^c; -S(O)NR^{c}R^c; -S(O)$_2$R^c; -S(O)$_2$NR^{c}C(O)R^c; -Si(R^c)$_3$; -P(O)R^{c}R^c; -P(O)(OR^c)(OR^c); -B(OH)$_2$; -B(OR^c)$_2$; và -S(O)$_2$NR^{c}R^c; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-10 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalky-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^b mỗi nhóm còn tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^d được chọn độc lập;

mỗi R^c được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-10 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; (C_2-C_6) alkynyl; (C_6-C_{10}) aryl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-10 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^c mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^d được chọn độc lập từ nhóm gồm có (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; halo; (C_6-C_{10}) aryl; heteroaryl có 5-10 cạnh; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; -CN; -NH_2; -NHOR^e; -OR^e; -SR^e; -C(O)R^e; -C(O)NR^{e}R^e; -C(O)OR^e; -OC(O)R^e; -OC(O)NR^{e}R^e; -NHR^e; -NR^{e}R^e; -NR^{e}C(O)R^e; -NR^{e}C(O)NR^{e}R^e; -NR^{e}C(O)OR^e; -C(=NR^e)NR^{e}R^e; -NR^{e}C(=NR^e)NR^{e}R^e; -NR^{e}C(=NOH)NR^{e}R^e; -NR^{e}C(=NCN)NR^{e}R^e; -S(O)R^e; -S(O)NR^{e}R^e;

$-S(O)_2R^e$; $-NR^eS(O)_2R^e$; $-NR^eS(O)_2NR^eR^e$; và $-S(O)_2NR^eR^e$; trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_6-C_{10}) aryl; heteroaryl có 5-10 cạnh; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; và (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^d mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^e được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; (C_1-C_6) alkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-; (C_6-C_{10}) aryl; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; (heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh)-(C_1-C4) alkylen-; heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh; (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; (C_2-C_4) alkenyl; và (C_2-C_4) alkynyl; trong đó (C_1-C_4) alkyl; (C_3-C_6) xycloalkyl; (C_6-C_{10}) aryl; heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh; (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (heteroxycloalkyl có 4-7 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-; (C_2-C_4) alkenyl; và (C_2-C_4) alkynyl của R^e mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f;

hoặc hai phần tử thế R^a bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

hoặc hai phần tử thế R^c bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

hoặc hai phần tử thế R^e bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 cạnh, mỗi nhóm trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^f được chọn độc lập;

mỗi R^f được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo; -OH; -CN; -COOH; $-NH_2$; -NH-(C_1-C_6) alkyl; -N((C_1-C_6) alky)$_2$; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) alkylthio; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; phenyl; heteroaryl có 5-6 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; và (C_3-C_6) xycloalkyl; trong đó (C_1-C_6) alkyl; phenyl; (C_3-C_6) xycloalkyl; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; và heteroaryl có 5-6 cạnh của R^f mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn từ halo; -OH; -CN; -COOH; $-NH_2$; (C_1-C_4) alkyl; (C_1-C_4) alkoxy; (C_1-C_4) haloalkyl; (C_1-C_4) haloalkoxy; phenyl; (C_3-C_{10}) xycloalkyl; heteroaryl có 5-6 cạnh; và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh;

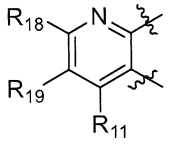
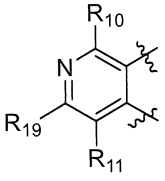
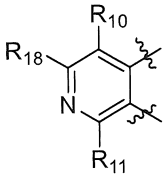
mỗi R^g được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo; -OH; -CN; -COOH; -COO-(C_1-C_4) alkyl; -NH_2; -NH-(C_1-C_6) alkyl; -N((C_1-C_6) alky)$_2$; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) alkylthio; (C_1-C_6) haloalkyl; (C_1-C_6) haloalkoxy; phenyl; heteroaryl có 5-6 cạnh; heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh; và (C_3-C_6) xycloalkyl;

nguyên tử nitơ trên vòng trên gốc quinolin trong công thức A tùy ý được oxy hóa;

chỉ số dưới n là số nguyên bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

chỉ số dưới m là số nguyên bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5; và

chỉ số dưới p là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4;

với điều kiện khi X là C-H, vòng A là  ,  , hoặc  .

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, X là N. Theo một phương án khác, X là CH;

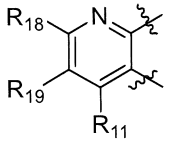
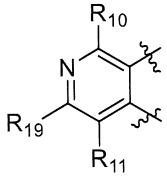
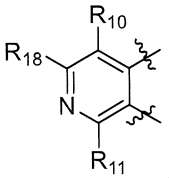
Theo một phương án thuộc khía cạnh này, Y được chọn từ O, NH, và –N(C_{1-6} alkyl)-. Theo một khía cạnh khác, Y là O.

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, R_{16} được chọn từ -H, halo, -CN, (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) aryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, -CN, -NO_2, -OR^a, -SR^a, -$NHOR^a$, -C(O)R^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)$NHOR^a$, -C(O)OR^a, -C(O)$NR^aS(O)_2R^a$, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^a, -NHR^a, -NR^aR^a, và -$NR^aC(O)R^a$. Theo một phương án khác, R_{16} được chọn từ -H, halo, -CN, (C_1-C_6) alkyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, -O(C_1-C_6), -C(O)(C_1-C_6 alkyl), -C(O)N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, -C(O)NH(C_1-C_6 alkyl), -C(O)NH_2, -C(O)NH(heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh), -C(O)NH(C_3-C_{10} xycloalkyl), -C(O)NH(C_1-C_4 alkylen-(heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh)), -C(O)NH(C_1-C_4 alkylen-(C_3-C_{10} xycloalkyl)), -C(O)O(C_1-C_6 alkyl), -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, và -NHC(O)(C_1-C_6 alkyl). Theo một phương án khác nữa, R_{16} được chọn từ -H, -CN, heteroaryl có 5-14 cạnh, -C(O)NH_2, -C(O)NH(heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh), -C(O)NH(C_3-C_{10} xycloalkyl), -C(O)NH(C_1-C_4 alkylen-(heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh)), -C(O)O(C_1-C_6 alkyl), -NH(C_1-C_6 alkyl), -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, và -NHC(O)(C_1-C_6 alkyl).

Theo một số phương án, mỗi (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) aryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh của R_{16} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, (C_1-C_6) alkyl, -CN, -NO_2, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy, và oxo. Theo một phương án khác, mỗi (C_1-C_6) alkyl, (C_6-C_{10}) aryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh của R_{16} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế (C_1-C_6) alkyl.

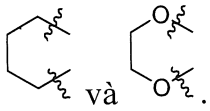
Theo một phương án, R_{16} được chọn từ H, -CN, (oxetan-3-yl)carbamoyl, xyclopropylcarbamoyl, carbamoyl, 2-(pyrolidin-1-yl)etylcarbamoyl, 1-(t-butoxycarbonylpyrolidin-2-yl)metylcarbamoyl, 1-(pyrolidin-2-yl)metylcarbamoyl, pyrazol-4-yl, 1-metyl-pyrazol-4-yl.

Theo một số phương án, R_{17} được chọn từ nhóm gồm có -H, halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, -CN, -NO_2, -OR^a, -SR^a, -NHOH, -$C(O)R^a$, -$C(O)NR^aR^a$, -$C(O)NHOR^a$, -$C(O)OR^a$, -$C(O)NR^aS(O)_2R^a$, -$OC(O)NR^aR^a$, $C(=NR^a)R^a$, -$C(=NOH)R^a$, -$C(=NOH)NR^a$, -$C(=NCN)NR^aR^a$, -$NR^aC(=NCN)NR^aR^a$, -$C(=NR^a)NR^aR^a$, -$S(O)NR^aR^a$, -$S(O)_2NR^aC(O)R^a$, -$P(O)R^aR^a$, -$P(O)(OR^a)(OR^a)$, -$B(OH)_2$, -$B(OR^a)_2$, và $S(O)_2NR^aR^a$. Theo một phương án khác, R_{17} được chọn từ nhóm gồm có -H, halo, (C_1-C_6) alkyl, -CN, -NO_2, -O(C_1-C_6) alkyl, -C(O)(C_1-C_6) alkyl, -C(O)NH(C_1-C_6) alkyl, -C(O)N((C_1-C_6) alkyl)$_2$, và -C(O)O(C_1-C_6) alkyl. Theo một phương án khác nữa, R_{17} được chọn từ nhóm gồm có -H, halo, (C_1-C_6) alkyl, -CN, -NO_2, và -O(C_1-C_6) alkyl. Theo một phương án khác nữa, R_{17} được chọn từ nhóm gồm có -H, halo, (C_1-C_6) alkyl, và -O(C_1-C_6) alkyl. Theo một phương án khác nữa, R_{17} được chọn từ nhóm gồm có -H, và metoxy.

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, vòng A là  . Theo một phương án khác của khía cạnh này, vòng A là  . Theo một phương án khác nữa của khía cạnh này, vòng A là  .

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, R_{18} và R_{19} mỗi nhóm được chọn độc lập từ -H, halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, (C_1-C_6) haloalkoxy, (C_6-C_{10}) aryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-, (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-, (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-, -CN, -NO_2, -OR^a, -SR^a, -$NHOR^a$, -$C(O)R^a$, -$C(O)NR^aR^a$, -$C(O)NHOR^a$, -$C(O)OR^a$, -$C(O)NR^aS(O)_2R^a$, -$OC(O)R^a$, -$OC(O)NR^aR^a$, -NHR^a, -NR^aR^a, -$NR^aC(O)R^a$, -$NR^aC(=NR^a)R^a$, -$NR^aC(O)OR^a$, và -$NR^aC(O)NR^aR^a$. Theo một phương án khác, R_{18} và R_{19} mỗi nhóm được chọn độc lập từ -H, halo, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, (C_1-C_6) haloalkoxy, (C_6-C_{10}) aryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, -CN, -NO_2, -OR^a, -SR^a, -$C(O)R^a$, -$C(O)NR^aR^a$, -$C(O)OR^a$, -NHR^a, -NR^aR^a, và -$NR^aC(O)R^a$. Theo một phương án khác, R_{18} và R_{19} mỗi nhóm được chọn độc lập từ -H, halo, (C_1-C_6) alkyl, phenyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, -CN, -O(C_1-C_6) alkyl, -C(O)(C_1-C_6) alkyl, -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_1-C_6) alkyl, -C(O)N((C_1-C_6) alkyl)$_2$, -C(O)O(C_1-C_6) alkyl, -NH(C_1-C_6) alkyl, -N((C_1-C_6) alkyl)$_2$, và -NHC(O)(C_1-C_6) alkyl. Theo một phương án khác, R_{18} và R_{19} mỗi nhóm được chọn độc lập từ -H, halo, (C_1-C_6) alkyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, -CN, -O(C_1-C_4 alkylen-(heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)), O(C_1-C_6 alkoxy-C_1-C_6 alkyl)), -$C(O)NH_2$, -C(O)NH(C_1-C_6) alkyl, -C(O)N((C_1-C_6) alkyl)$_2$, và –NH_2.

Theo một phương án, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, (C_1-C_6) haloalkoxy, (C_6-C_{10}) aryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-, (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-, hoặc (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-, của R_{18} hoặc R_{19} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, (C_1-C_6) alkyl, -CN, -OH, và –$C(O)OR_x$, trong đó R_x là (C_1-C_6) alkyl, phenyl, hoặc benzyl. Theo một phương án khác, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) haloalkyl, (C_1-C_6) haloalkoxy, (C_6-C_{10}) aryl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, (C_6-C_{10}) aryl-(C_1-C_4) alkylen-, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-, (heteroaryl có 5-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-, hoặc (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-, của R_{18} hoặc R_{19} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng –$C(O)OR_x$, trong đó R_x là (C_1-C_6) alkyl, phenyl, hoặc benzyl.

Theo một phương án khác, R_{18} và R_{19} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng C_3-C_7 xycloalkyl dung hợp hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp, trong đó vòng C_3-C_7 xycloalkyl dung hợp và vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^b được chọn độc lập. Theo một phương án khác, R_{18} và R_{19} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng C_3-C_7 xycloalkyl dung hợp hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp, trong đó vòng C_3-C_7 xycloalkyl dung hợp và vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, -CN, -NO_2, -OH, oxo, (C_1-C_6) alkyl, -O(C_1-C_6) alkyl, -C(O)(C_1-C_6) alkyl, -C(O)NH_2, -C(O)NH(C_1-C_6) alkyl, -C(O)N((C_1-C_6) alkyl)$_2$, -C(O)O(C_1-C_6) alkyl, -NH(C_1-C_6) alkyl, -N((C_1-C_6) alkyl)$_2$, và -NHC(O)(C_1-C_6) alkyl. Theo một phương án khác nữa, R_{18} và R_{19} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng C_3-C_7 xycloalkyl dung hợp hoặc vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp, trong đó vòng C_3-C_7 xycloalkyl dung hợp và vòng heteroxycloalkyl có 4 đến 10 cạnh dung hợp mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, (C_1-C_6) alkyl, và -O(C_1-C_6) alkyl. Theo một phương án khác nữa, R_{18} và R_{19} cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng dung hợp được chọn từ  và .

Theo một phương án, R_{18} được chọn từ H, halo, NH_2, metoxy, metyl, -CN, carbamoyl, dimetylcarbamoyl, metylcarbamoyl, pyrazol-4-yl, 1-metyl-pyrazol-4-yl, và 2-metyl-pyrazol-3-yl.

Theo một phương án, R_{19} được chọn từ H, halo, metoxy, metyl, 3-morphlinopropoxy, 2-metoxyetoxy, 1-metyl-pyrazol-4-yl.

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, mỗi R_{13} được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H, halo, -OH, -CN, (C_1-C_6) alkyl tùy ý được thế, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) haloalkoxy, -NH_2, -NH(C_1-C_6)alkyl, -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, và (C_3-C_6) xycloalkyl, trong đó (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, -NH(C_1-C_6)alkyl, -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, và (C_3-C_6) xycloalkyl của R_3 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^g được chọn độc lập. Theo một phương án khác của khía cạnh này, mỗi R_{13} được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H, halo, -OH, -CN, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, -NH_2, -NH(C_1-C_6)alkyl, và -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, trong đó (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, -NH(C_1-C_6)alkyl, và -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$ của R_3 mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, -OH, -CN,

(C_1-C_6) alkyl, và -NH_2. Theo phương án khác nữa của khía cạnh này, mỗi R_{13} được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H, halo, (C_1-C_6) alkyl, và (C_1-C_6) alkoxy.

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, mỗi R_{14} được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, halo, -OH, -NH_2, -CN, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) haloalkyl, (C_1-C_6) haloalkoxy, -COOH, -NH(C_1-C_6)alkyl, -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, phenyl, phenyl-(C_1-C_2) alkylen, (C_3-C_6) xycloalkyl, (C_3-C_6) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh. Theo một phương án khác, mỗi R_{14} được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, halo, -OH, -NH_2, -CN, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, -COOH, -NH(C_1-C_6)alkyl, -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$, và phenyl. Theo phương án khác nữa, mỗi R_{14} được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, halo, và (C_1-C_6) alkyl. Theo một phương án khác nữa, R_{14} là H.

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, mỗi R_{12} được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H, halo, -OH, -COO(C_1-C_6) alkyl, -CN, -NH_2, -NH((C_1-C_6) alkyl), -N((C_1-C_6) alkyl)$_2$, -C(O)NH_2, -C(O)NH((C_1-C_6) alkyl), -C(O)N((C_1-C_6) alkyl)$_2$, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, (C_3-C_6) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, phenyl, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo một phương án khác, mỗi R_{12} được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H, halo, -OH, -CN, -NH_2, -NH((C_1-C_6) alkyl), -N((C_1-C_6) alkyl)$_2$, (C_1-C_6) alkyl, và (C_1-C_6) alkoxy. Theo một phương án khác nữa, mỗi R_{12} được chọn độc lập từ nhóm gồm có –H và halo. Theo một phương án còn khác nữa, m bằng một và R_{12} là F. Theo một phương án khác nữa, m bằng một và R_{12} là F, mà ở vị trí para so với phần tử thế amin trên vòng phenyl.

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, mỗi R^a được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H, -CN, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-, và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-, trong đó (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroaryl có 5-14 cạnh, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, (C_3-C_{10}) xycloalkyl-(C_1-C_4) alkylen-, và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^a mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế R^d được chọn độc lập. Theo một phương án thuộc khía cạnh này, mỗi R^a được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-, trong đó (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^a mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, và -C(O)O(C_1-C_4) alkyl.

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, mỗi R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo, (C_1-C_6) alkyl, -CN, -OH, -NH_2, -NO_2, và -C(O)O(C_1-C_4) alkyl. Theo một phương án khác, mỗi R^b được chọn độc lập từ nhóm gồm có (C_1-C_6) alkyl và -C(O)O(C_1-C_4) alkyl.

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, mỗi R^c là –H hoặc (C_1-C_6) alkyl.

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, mỗi R^d được chọn độc lập từ nhóm gồm có (C_1-C_6) alkyl, halo, phenyl, heteroaryl có 5-10 cạnh, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh, (heteroxycloalkyl có 4-10 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-, -CN, và -C(O)O(C_1-C_4) alkyl.

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, mỗi R^e là –H hoặc (C_1-C_6) alkyl.

Theo một phương án khác, hai phần tử thế R^a bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một phương án khác, hai phần tử thế R^c bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một phương án khác, hai phần tử thế R^e bất kỳ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh.

Theo một phương án, mỗi R^f được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo, -OH, -CN, -COOH, -NH_2, (C_1-C_6) alkyl, và (C_1-C_6) alkoxy.

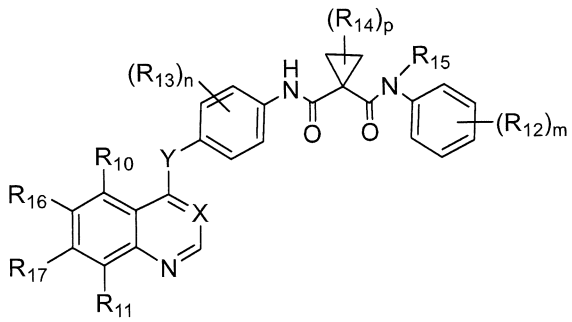
Theo một phương án, mỗi R^g được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo, -OH, -CN, -COOH, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, và -C(O)O(C_1-C_4) alkyl.

Theo một phương án, n bằng 1 hoặc 2;

Theo một phương án, m bằng 1 hoặc 2. Theo một phương án khác, m bằng 1.

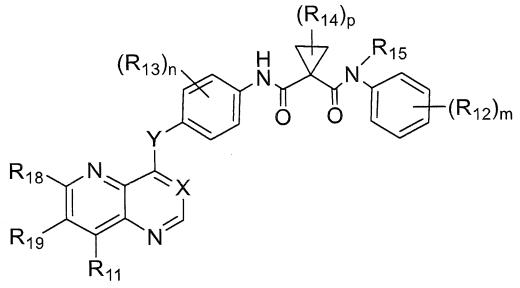
Theo một phương án, p bằng 1 hoặc 2.

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, hợp chất có công thức I' là hợp chất có công thức I'a, trong đó các biến R_{10} – R_{17} được xác định trong bản mô tả này:



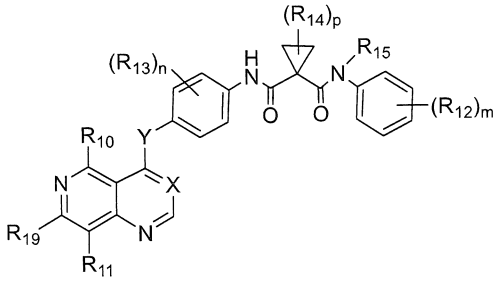
(I'a).

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức I' là hợp chất có công thức I'b, I'c hoặc I'd, trong đó các biến R_{10} – R_{19} được xác định trong bản mô tả này:

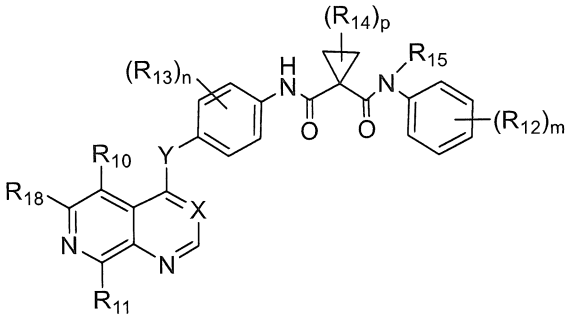


(I'b)

,

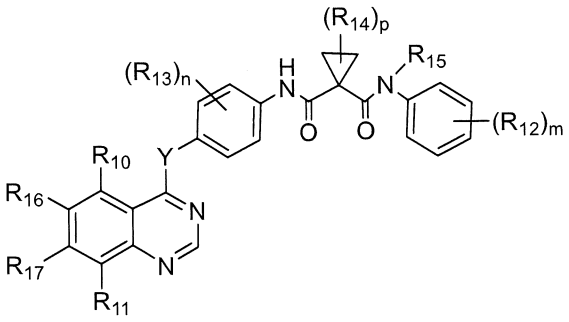


(I'c)



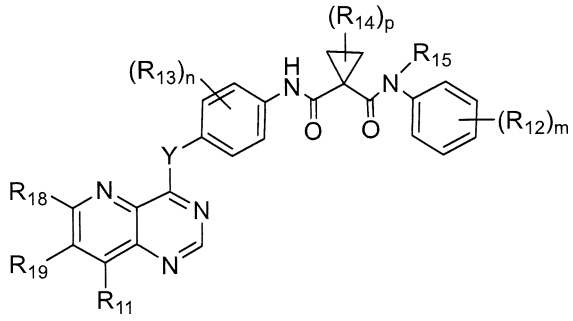
(I'd).

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức I' là hợp chất có công thức (I'a-1), trong đó các biến R_{10} – R_{17} được xác định trong bản mô tả này:



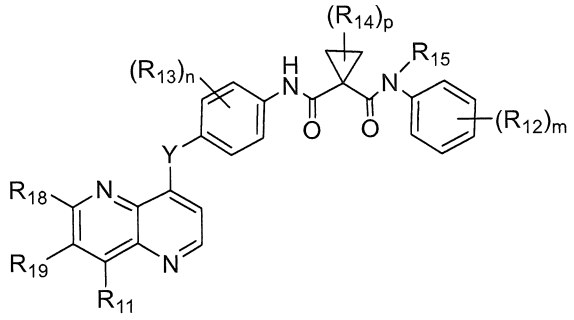
(I'a-1).

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức I' là hợp chất có công thức (I'b-1), trong đó các biến R_{10} – R_{19} được xác định trong bản mô tả này:



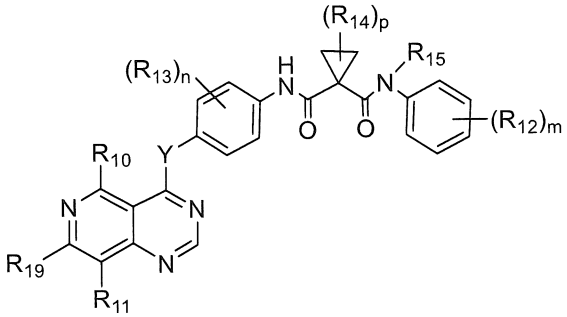
(I'b-1).

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức I' là hợp chất có công thức (I'b-2), trong đó các biến R_{10} – R_{19} được xác định trong bản mô tả này:



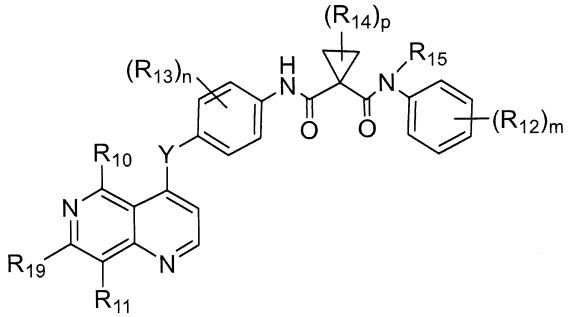
(I'b-2).

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức I' là hợp chất có công thức (I'c-1) trong đó các biến R_{10} – R_{19} được xác định trong bản mô tả này:



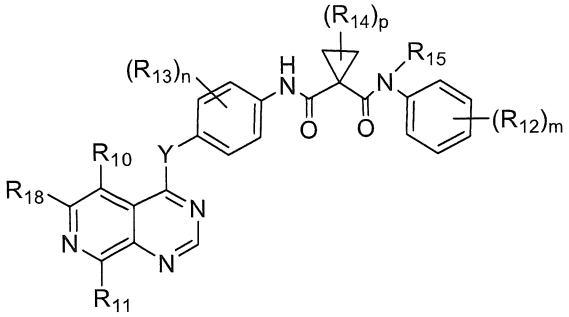
(I'c-1).

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức I' là hợp chất có công thức (I'c-2), trong đó các biến R_{10} – R_{19} được xác định trong bản mô tả này:



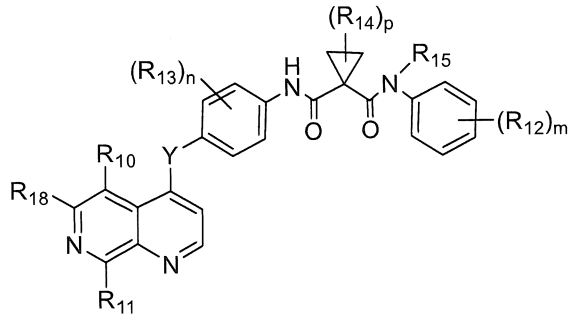
(I'c-2).

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức I' là hợp chất có công thức (I'd-1), trong đó các biến R_{10} – R_{18} được xác định trong bản mô tả này:



(I'd-1).

Theo một phương án khác của khía cạnh này, hợp chất có công thức I' là hợp chất có công thức (I'd-2), trong đó các biến R_{10} – R_{18} được xác định trong bản mô tả này:



(I'd-2).

Theo một phương án, R_{16} được chọn từ –H, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, -C(=NO-(C_1-C_6) alkyl)R^a; halo, -CN, OR^a, -C(O)OR^a; -C(O)NR^aR^a, -C(O)$NHOR^a$, -$S(O)_2NR^aR^a$, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, (C_3-C_6) xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, trong đó (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, (C_3-C_6) xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh của R_{16} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^g.

Theo một phương án, R_{17} được chọn từ –H, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, -C(=NO-(C_1-C_6) alkyl)R^a, halo, -CN, OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)$NHOR^a$, -$S(O)_2NR^aR^a$, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, (C_3-C_6) xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, trong đó (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, (C_3-C_6) xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh của R_{17} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^g.

Theo một phương án, R_{18} và R_{19} mỗi nhóm được chọn độc lập từ –H, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, -C(=NO-(C_1-C_6) alkyl)R^a, halo, -CN, OR^a, -C(O)OR^a, -C(O)NR^aR^a, -C(O)$NHOR^a$, -$S(O)_2NR^aR^a$, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, (C_3-C_6) xycloalkyl, và heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh, trong đó (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, phenyl, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, (C_3-C_6) xycloalkyl, và

heteroxycloalkyl có 4-6 cạnh của R_{18} hoặc R_{19} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^b.

Theo một phương án, R_{16} được chọn từ H, halo, NH_2, $NH(C_{1-6}$ alkyl), $N(C_{1-6}$ alkyl), metoxy, metyl, CN, 3-morphlinopropoxy, 2-metoxyetoxy, (oxetan-3-yloxy)carbamoyl, xyclopropylcarbamoyl, carbamoyl, 2-(pyrolidin-1-yl)etylcarbamoyl, 1-(t-butoxycarbonylpyrolidin-2-yl)metylcarbamoyl, 1-(pyrolidin-2-yl)metylcarbamoyl, 2-metoxyetylamino, azetidin-1-yl, dimetylcarbamoyl, metylamino, 3-morpholinopropoxy, 2-metoxyetoxy, 2-hydroxyetoxy, propoxy, 2-hydroxypropoxy, metoxycarbonyl, carboxy, metylcarbamoyl, 2-oxazolyl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, 4-isoxazolyl, 3,5-dimetylisoxazol-4-yl, 1-metyl-pyrazol-4-yl, 2-metyl-pyrazol-3-yl, 2-etyl-pyrazol-3-yl, 2-(2-hydroxyetyl)-pyrazol-3-yl, 2-(2,2,2-trifloetyl)-pyrazol-3-yl, 2-(2-floetyl)-pyrazol-3-yl, 2-(2,2-difloetyl)-pyrazol-3-yl, 2-triflometyl-pyrazol-3-yl, 2-diflometyl-pyrazol-3-yl, 1-metyl-imidazol-4-yl, 1-metyl-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-2-yl, (2-hydroxyetoxy)carbamoyl, (2,2-dihydroxyetoxy)carbamoyl, (oxetan-3-yl)carbamoyl, metoxycarbamoyl, 2-trimetylsilyletynyl, etynyl, 1,3,4-oxadiazol-3-yl, 1H-1,2,3-triazol-5-yl, sulfamoyl, axetyl, và $-C(=NOCH_3)CH_3$.

Theo một phương án, R_{18} và R_{19} mỗi nhóm được chọn độc lập từ H, halo, NH_2, $NH(C_{1-6}$ alkyl), $N(C_{1-6}$ alkyl), metoxy, metyl, CN, 3-morphlinopropoxy, 2-metoxyetoxy, (oxetan-3-yloxy)carbamoyl, xyclopropylcarbamoyl, carbamoyl, 2-(pyrolidin-1-yl)etylcarbamoyl, 1-(t-butoxycarbonylpyrolidin-2-yl)metylcarbamoyl, 1-(pyrolidin-2-yl)metylcarbamoyl, 2-metoxyetylamino, azetidin-1-yl, dimetylcarbamoyl, metylamino, 3-morpholinopropoxy, 2-metoxyetoxy, 2-hydroxyetoxy, propoxy, 2-hydroxypropoxy, metoxycarbonyl, carboxy, metylcarbamoyl, 2-oxazolyl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, 4-isoxazolyl, 3,5-dimetylisoxazol-4-yl, 1-metyl-pyrazol-4-yl, 2-metyl-pyrazol-3-yl, 2-etyl-pyrazol-3-yl, 2-(2-hydroxyetyl)-pyrazol-3-yl, 2-(2,2,2-trifloetyl)-pyrazol-3-yl, 2-(2-floetyl)-pyrazol-3-yl, 2-(2,2-difloetyl)-pyrazol-3-yl, 2-triflometyl-pyrazol-3-yl, 2-diflometyl-pyrazol-3-yl, 1-metyl-imidazol-4-yl, 1-metyl-imidazol-2-yl, 1H-imidazol-2-yl, (2-hydroxyetoxy)carbamoyl, (2,2-dihydroxyetoxy)carbamoyl, (oxetan-3-yl)carbamoyl, metoxycarbamoyl, 2-trimetylsilyletynyl, etynyl, 1,3,4-oxadiazol-3-yl, 1H-1,2,3-triazol-5-yl, sulfamoyl, axetyl, và $-C(=NOCH_3)CH_3$.

Theo một phương án, R_{16} là $R^aNHC(O)$- và R_{17} là H hoặc $-OR^a$.

Theo một phương án khác, R_{16} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^b được chọn độc lập và R_{17} là H.

Theo một phương án khác, R_{16} là H và R_{17} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 phần tử thế R^b được chọn độc lập.

Theo một phương án, R_{18} và R_{19} mỗi nhóm độc lập là H, halo, CN, $R^aNHC(O)$-, $-OR^a$ hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế R^b được chọn độc lập.

Theo một phương án khác, R_{18} là H và R_{19} là $-OR^a$.

Theo một phương án khác, R_{19} là H và R_{18} là $-OR^a$.

Theo một phương án khác, R_{18} và R_{19} mỗi nhóm độc lập là $-OR^a$.

Theo một phương án khác, R_{18} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế R^b được chọn độc lập và R_{19} là H hoặc $-OR^a$.

Theo một phương án khác, R_{18} là H hoặc $-OR^a$ và R_{19} là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1-3 phần tử thế R^b được chọn độc lập.

Theo một phương án khác, R_{18} là $R^aNHC(O)$- và R_{19} là H hoặc $-OR^a$.

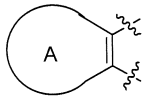
Theo một phương án khác, R_{19} là $R^aNHC(O)$- và R_{18} là H hoặc $-OR^a$.

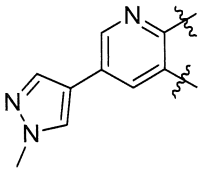
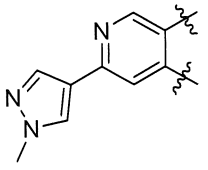
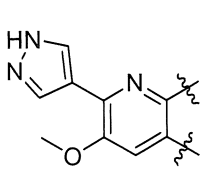
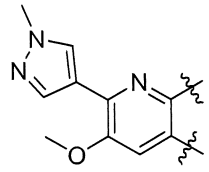
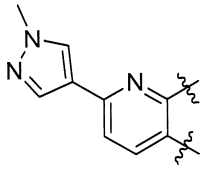
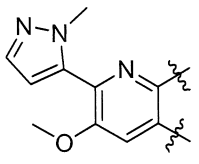
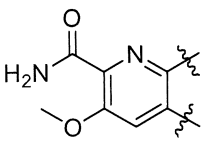
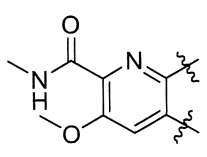
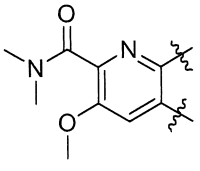
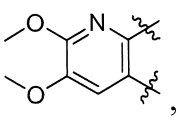
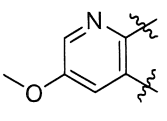
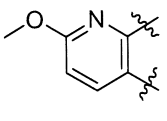
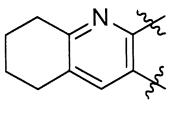
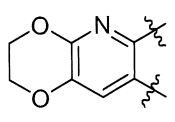
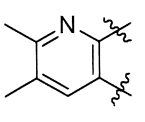
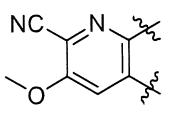
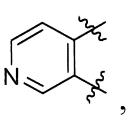
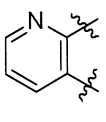
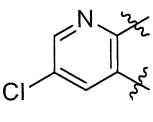
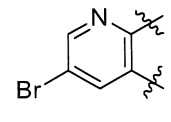
Theo một phương án, R_{10} và R_{11} mỗi nhóm là H.

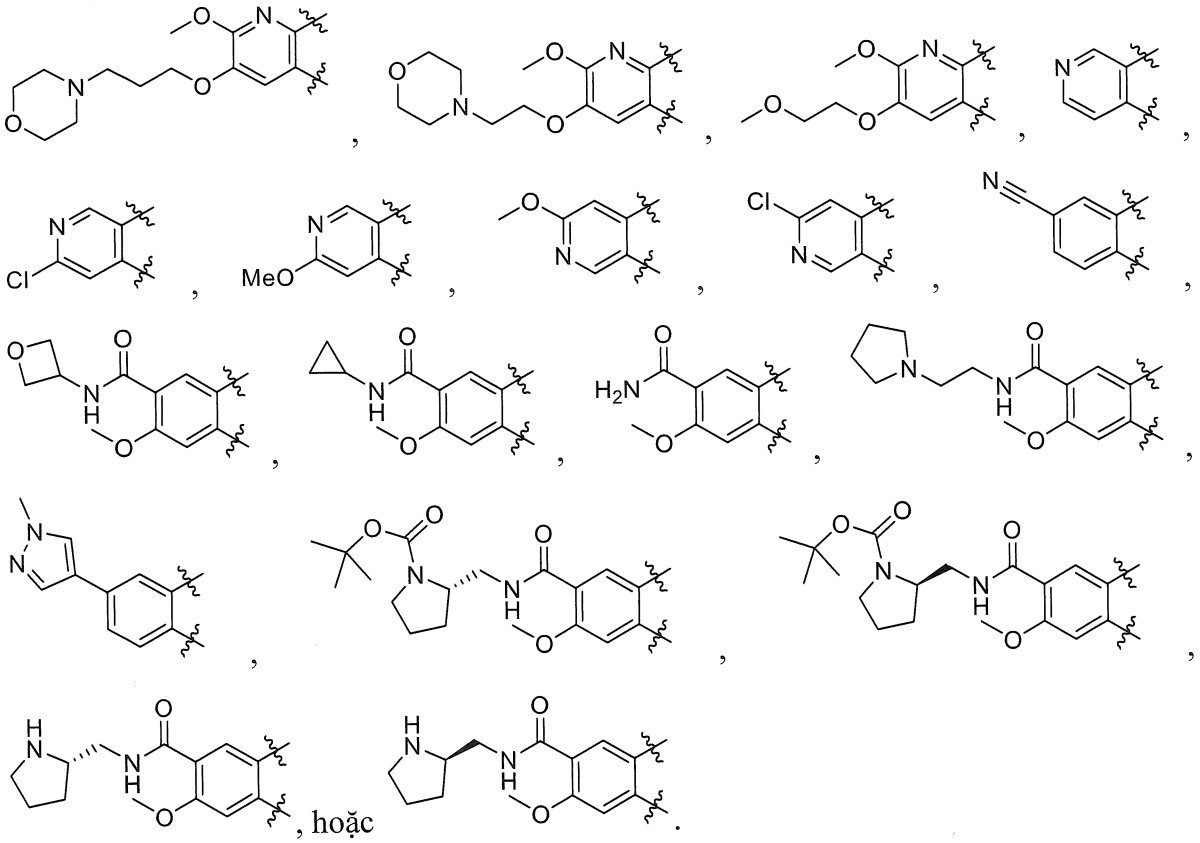
Theo một phương án, chỉ số dưới m bằng 1.

Theo một phương án khác, chỉ số dưới n bằng 1.

Theo một phương án khác, chỉ số dưới p bằng 1.

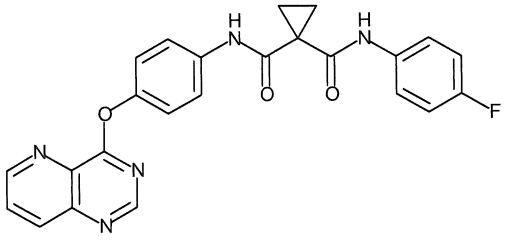
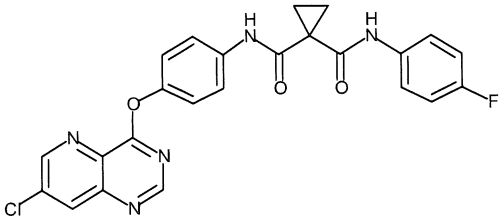
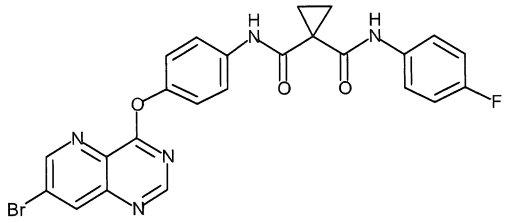
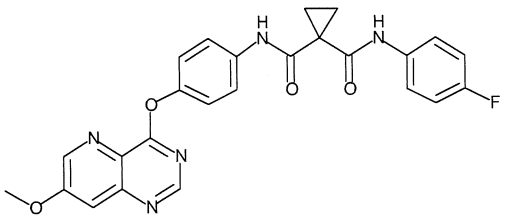
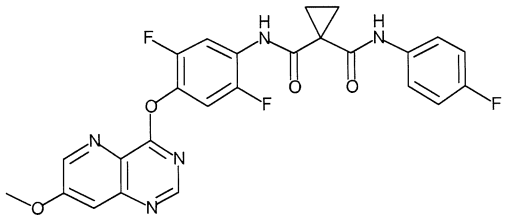
Theo một số phương án, 

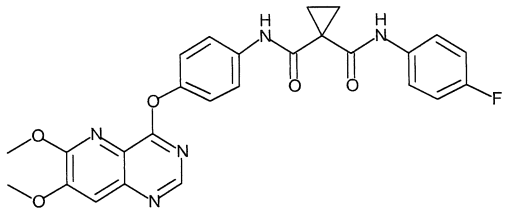
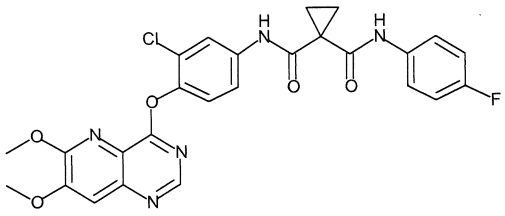
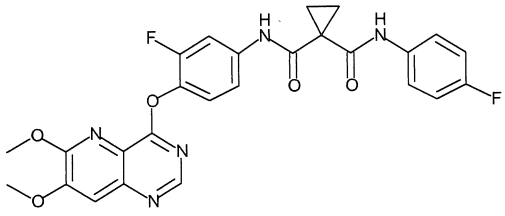
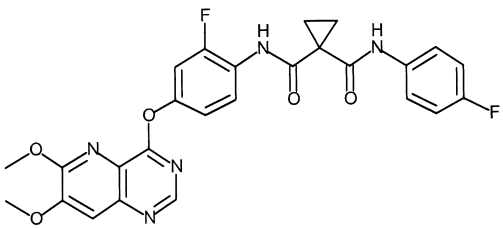
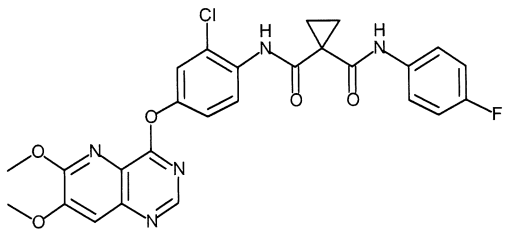
là  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , 

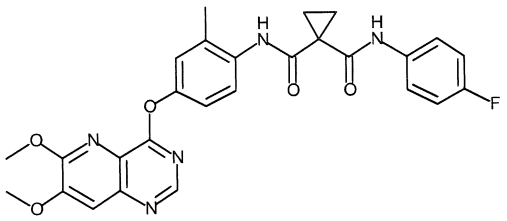
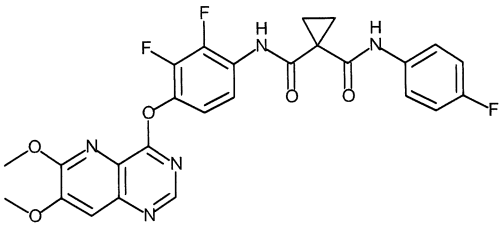
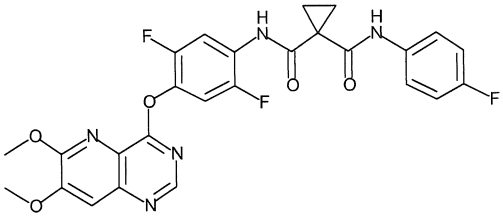
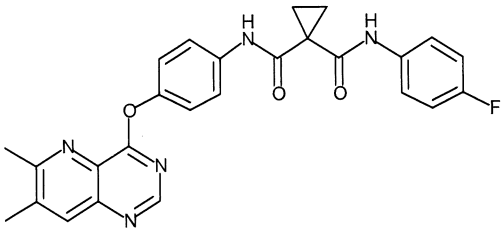
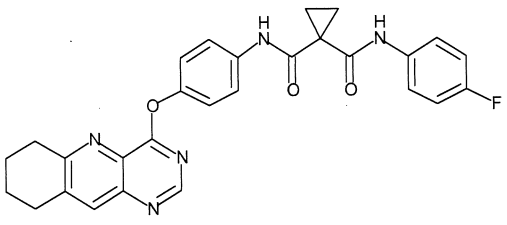


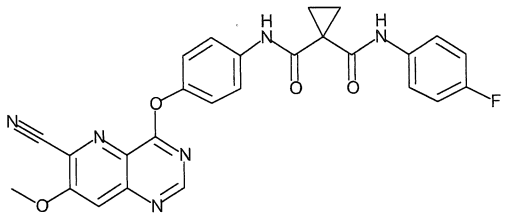
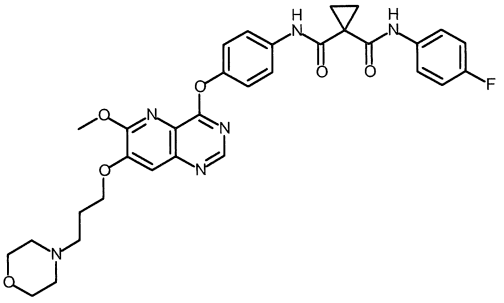
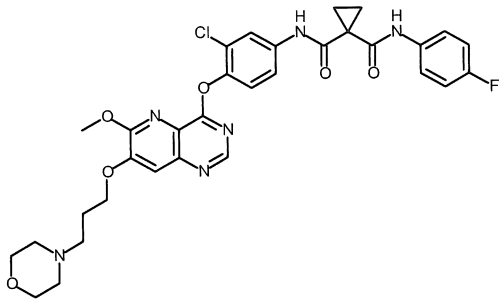
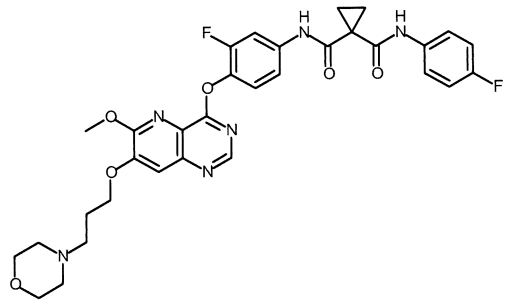
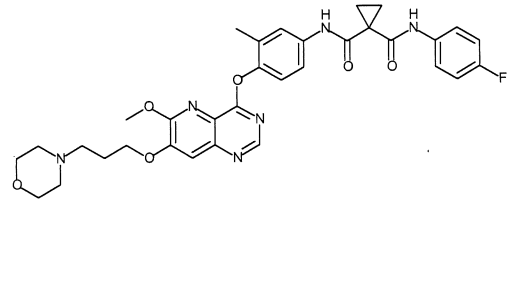
Theo một số phương án, hợp chất có công thức I', hoặc muối dược dụng của nó, được chọn từ các hợp chất được liệt kê trong bảng 1, hoặc muối dược dụng của nó.

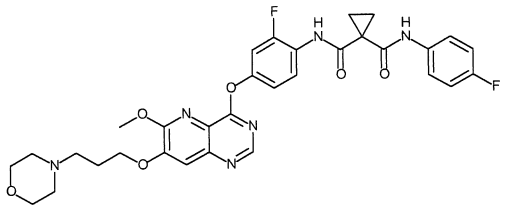
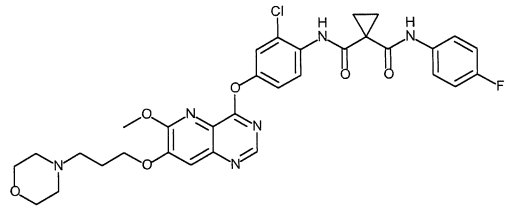
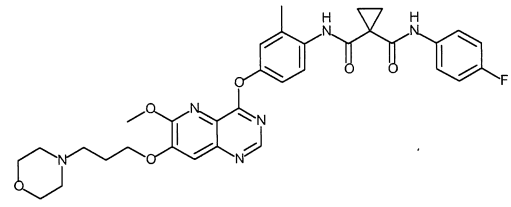
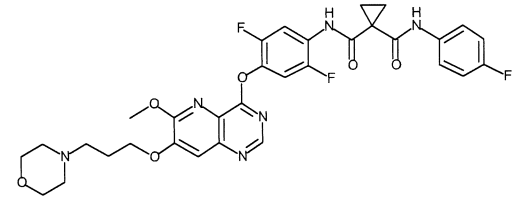
Bảng 1: Các hợp chất có công thức I'

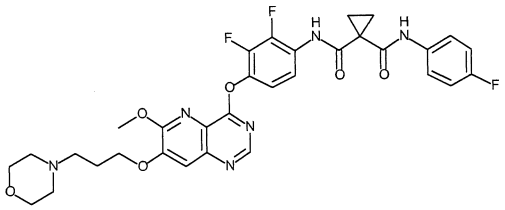
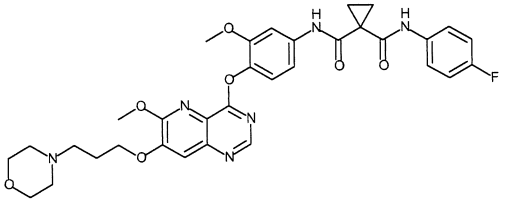
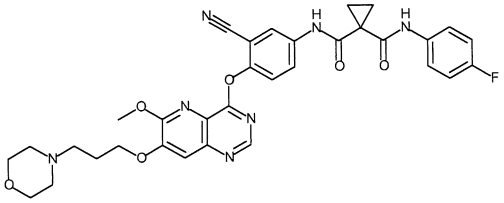
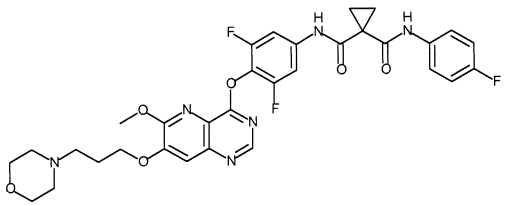
Hợp chất	Cấu trúc	Tên theo IUPAC
7		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-(4-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
12		1-N-[4-(7-clopyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
13		1-N-[4-(7-bromopyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
16		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-(7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
19		1-N'-[2,5-diflo-4-(7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

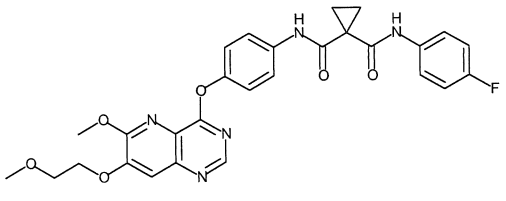
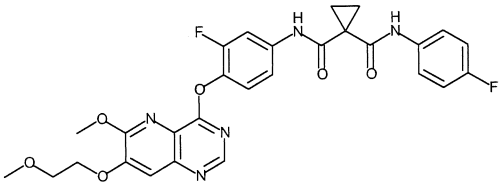
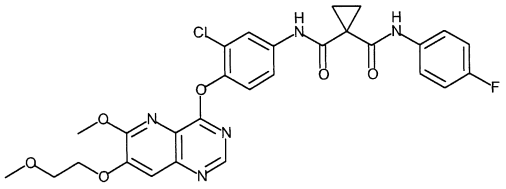
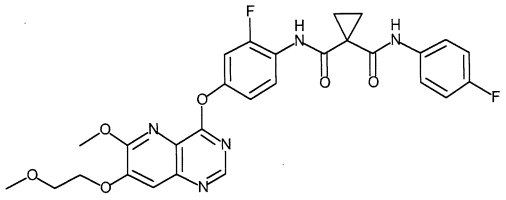
28		1-N-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
29		1-N'-[3-clo-4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
30		1-N'-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
31		1-N'-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-2-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
32		1-N'-[2-clo-4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

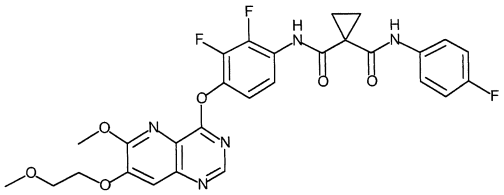
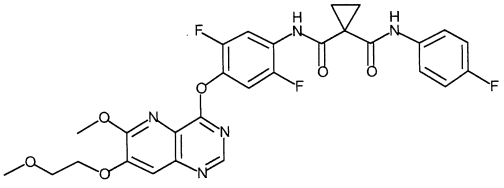
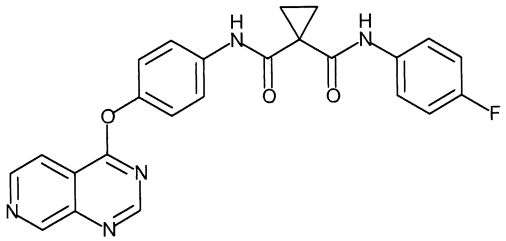
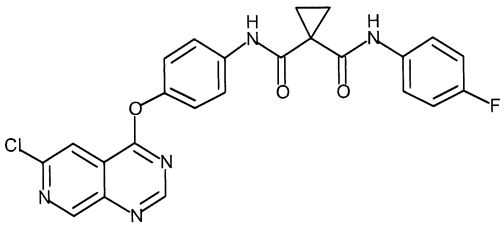
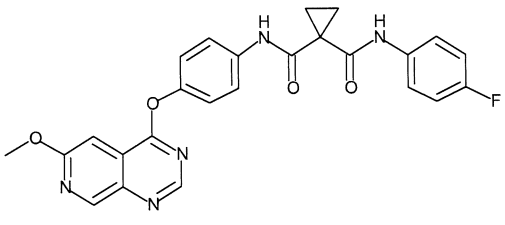
33		1-N'-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-2-metylphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
34		1-N'-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-2,3-diflophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
35		1-N'-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-2,5-diflophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
43		1-N-[4-(6,7-dimetylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
52		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-(6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]quinolin-4-yloxy)phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

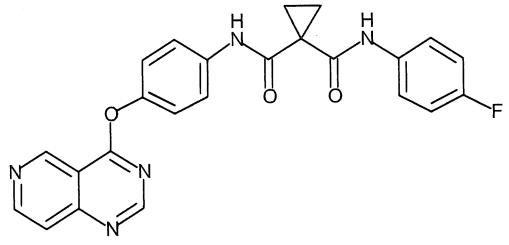
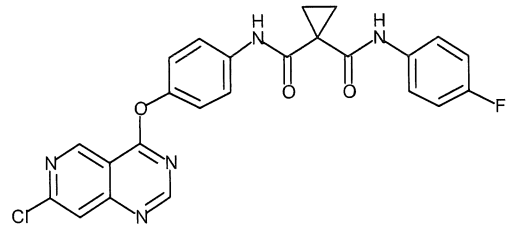
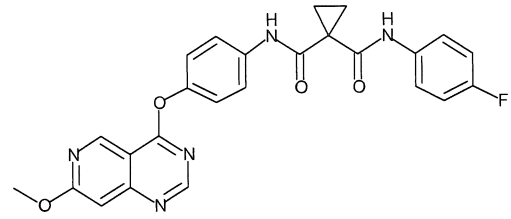
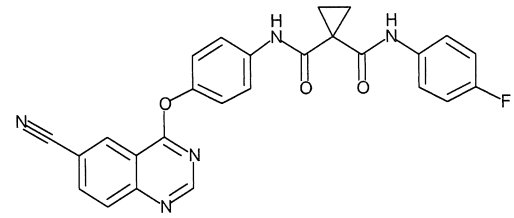
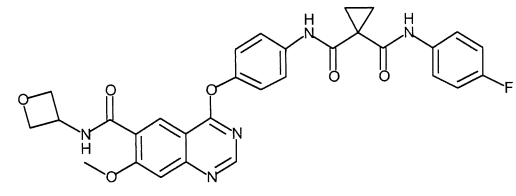
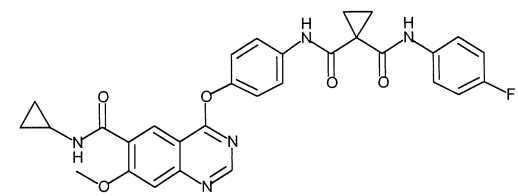
57		1-N-[4-(6-xyano-7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
65		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
66		1-N'-[3-clo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
67		1-N'-[3-flo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
68		1-N-(4-flophenyl)-1-N'-[4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-metylphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

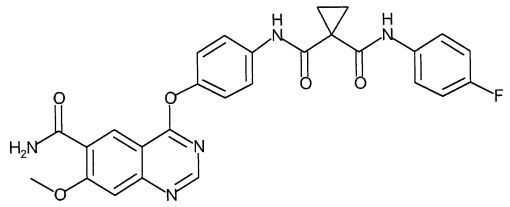
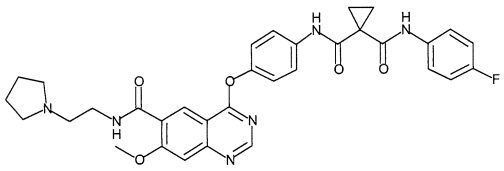
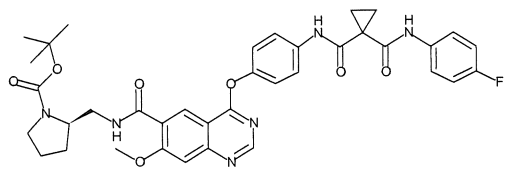
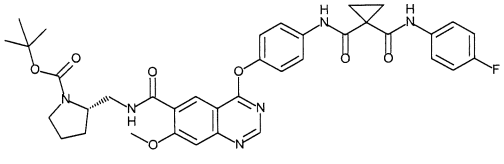
69		1-N'-[2-flo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
70		1-N'-[2-clo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
71		1-N-(4-flophenyl)-1-N'-[4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxy-2-metylphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
72		1-N'-[2,5-diflo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

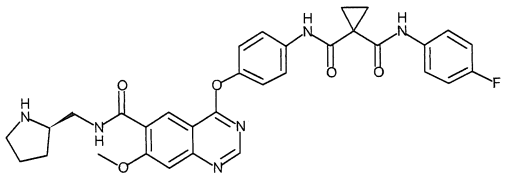
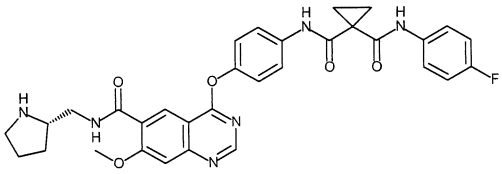
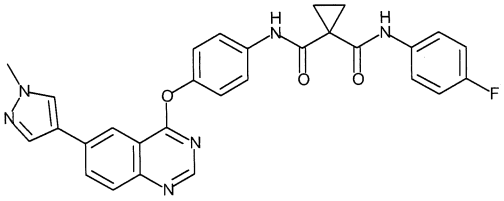
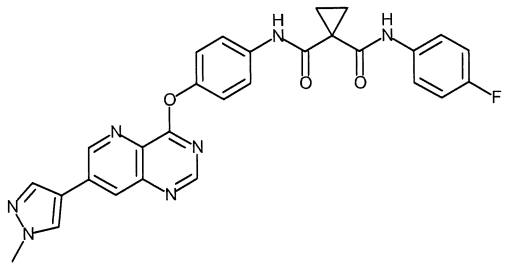
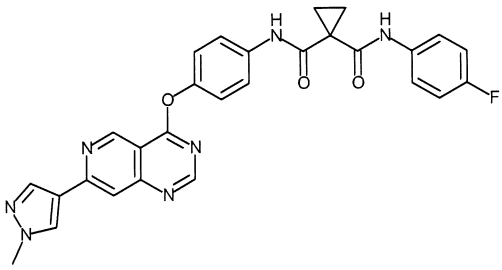
73		1-N'-[2,3-diflo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
74		1-N-(4-flophenyl)-1-N'-[3-metoxy-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
75		1-N'-[3-xyano-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
76		1-N'-[3,5-diflo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

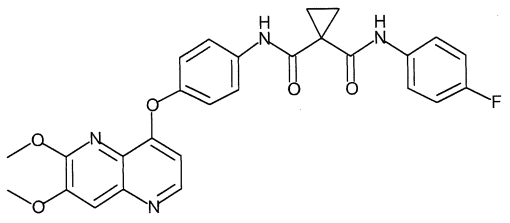
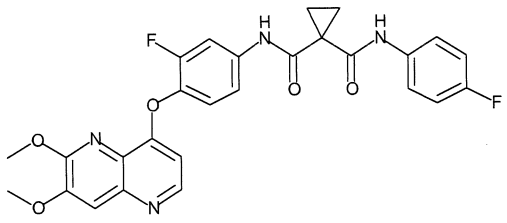
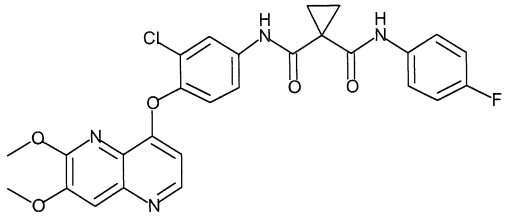
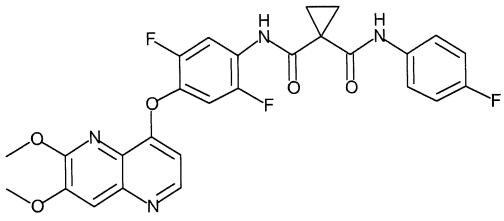
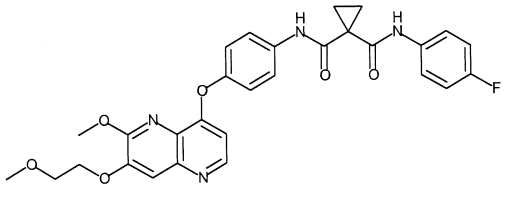
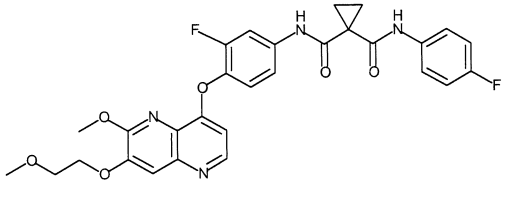
78		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
79		1-N'-[3-flo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
80		1-N'-[3-clo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
81		1-N'-[2-flo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

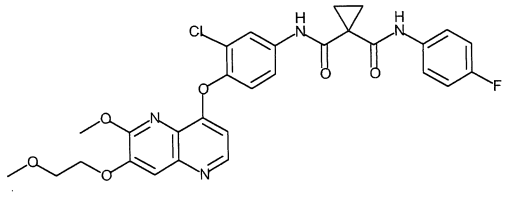
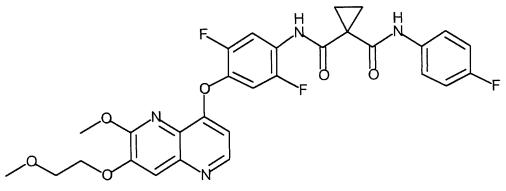
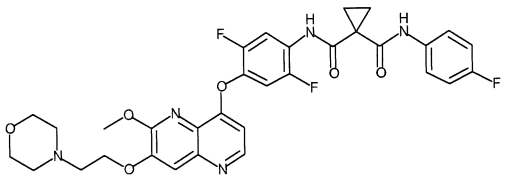
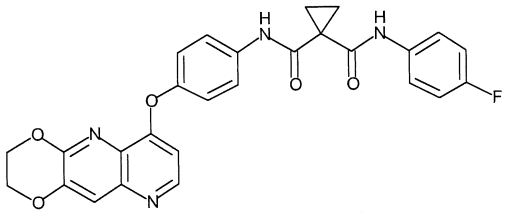
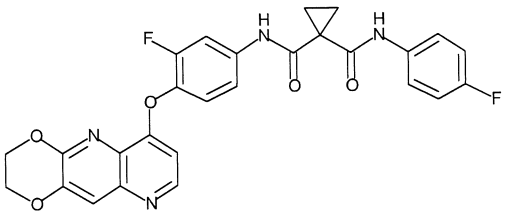
82		1-N'-[2,3-diflo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
83		1-N'-[2,5-diflo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
85		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-(4-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
88		1-N-[4-(6-clopyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
91		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-(6-metoxypyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

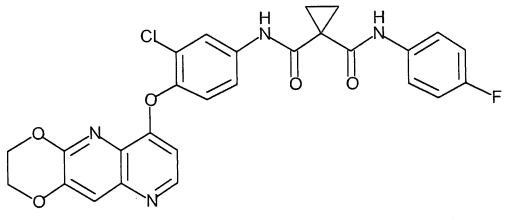
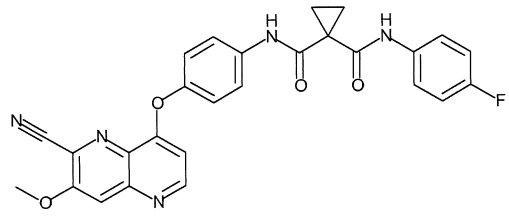
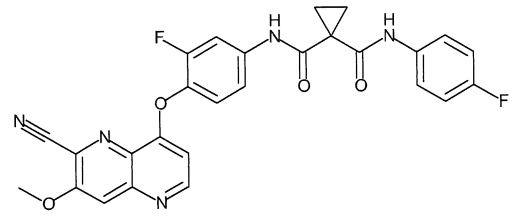
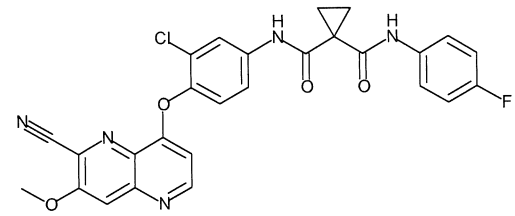
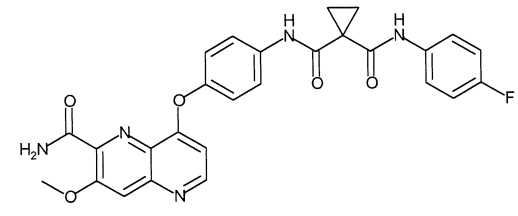
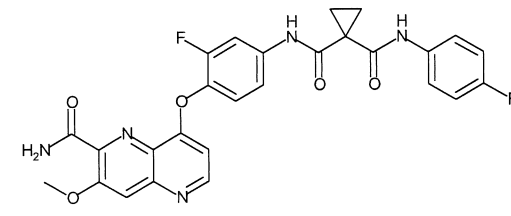
95		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-(4-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
101		1-N-[4-(7-clopyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
104		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-(7-metoxypyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
106		1-N-[4-(6-xyanoquinazolin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
115		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-(oxetan-3-ylcarbamoyl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
116		1-N-[4-[6-(xyclopropylcarbamoyl)-7-metoxyquinazolin-4-yl]oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

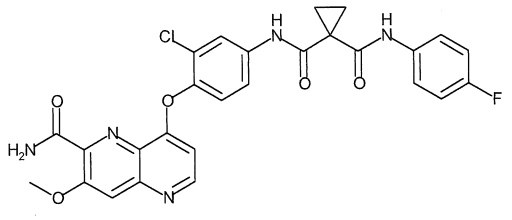
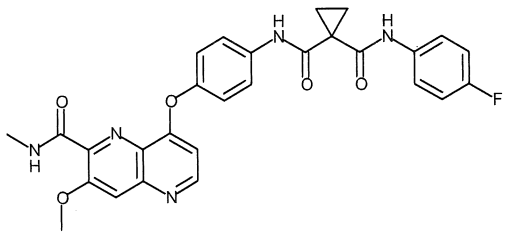
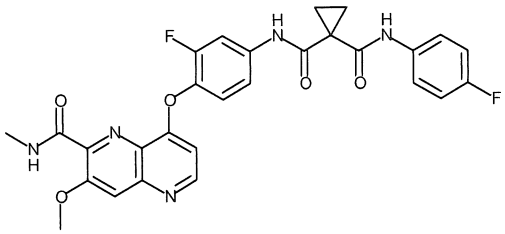
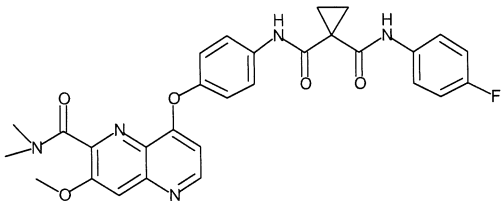
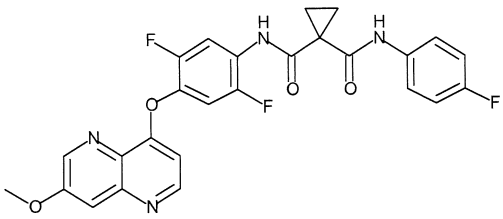
117		1-N-[4-(6-carbamoyl-7-metoxyquinazolin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
118		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-(2-pyrolidin-1-yletylcarbamoyl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
119		tert-butyl (2R)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-flophenyl)carbamoyl]xyclopropancarbonyl]amino]phenoxy]-7-metoxyquinazolin-6-carbonyl]amino]metyl]pyrolidin-1-carboxylat
120		tert-butyl (2S)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-flophenyl)carbamoyl]xyclopropancarbonyl]amino]phenoxy]-7-metoxyquinazolin-6-carbonyl]amino]metyl]pyrolidin-1-carboxylat

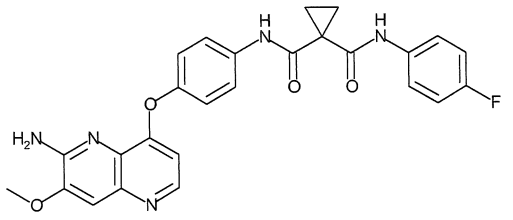
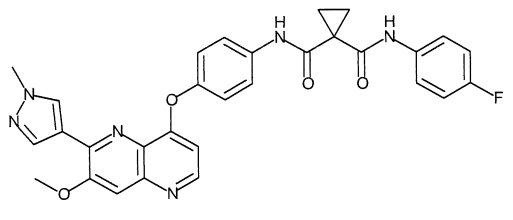
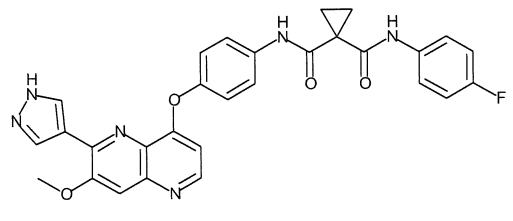
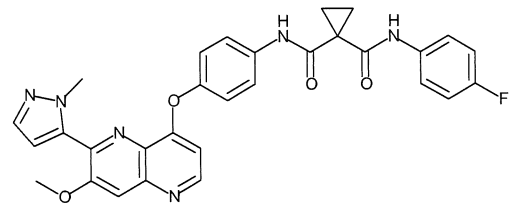
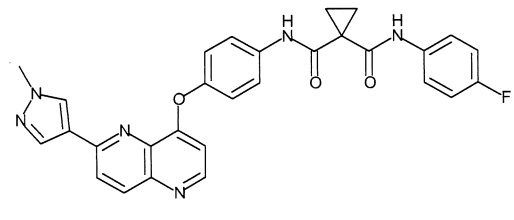
121		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-[[(2R)-pyrolidin-2-yl]metylcarbamoyl]quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
122		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-[[(2S)-pyrolidin-2-yl]metylcarbamoyl]quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
126		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[6-(1-metylpyrazol-4-yl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
129		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
130		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

139		1-N-[4-[(6,7-dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
140		1-N'-[4-[(6,7-dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
141		1-N'-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
142		1-N'-[4-[(6,7-dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-2,5-diflophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
149		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
150		1-N'-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

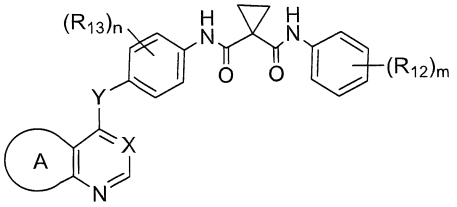
151		1-N'-[3-clo-4-[[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
152		1-N'-[2,5-diflo-4-[[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
153		1-N'-[2,5-diflo-4-[[6-metoxy-7-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
157		1-N-[4-(2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b][1,5]naphtyridin-6-yloxy)phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
158		1-N'-[4-(2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b][1,5]naphtyridin-6-yloxy)-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

159		1-N'-[3-clo-4-(2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b][1,5]naphtyridin-6-yloxy)phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
164		1-N-[4-[(6-xyano-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
165		1-N'-[4-[(6-xyano-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
166		1-N'-[3-clo-4-[(6-xyano-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
167		1-N-[4-[(6-carbamoyl-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
168		1-N'-[4-[(6-carbamoyl-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

169		1-N'-[4-[(6-carbamoyl-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-3-clophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
172		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(metylcarbamoyl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
173		1-N'-[3-flo-4-[[7-metoxy-6-(metylcarbamoyl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
174		1-N-[4-[[6-(dimetylcarbamoyl)-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
176		1-N'-[2,5-diflo-4-[(7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

181		1-N-[4-[(6-amino-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
182		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(1-metylpyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
183		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(1H-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
184		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(2-metylpyrazol-3-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
189		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[[6-(1-metylpyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

Theo một phương án, hợp chất có công thức I' là hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

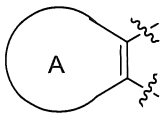
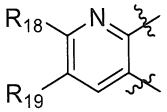
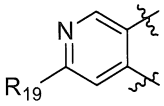
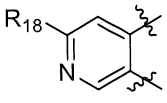
X được chọn từ N và C-H;

Y là O, S, SO, SO_2, NH, hoặc N-(C_1-C_6 alkyl);

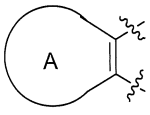
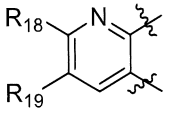
R_{13} được chọn từ –H, halo, -CN, và C_{1-6} alkyl tùy ý được thế;

R_{12} là -H hoặc halo;

tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn nhóm được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo, và C_1-C_6 alkyl, trong đó "〰" chỉ ra các điểm gắn kết;

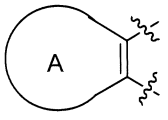
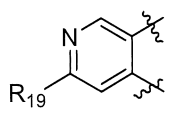
 được chọn từ nhóm gồm có  ,  , và  ;

trong đó R_{18} và R_{19} được chọn từ nhóm gồm có H, halo, -CN, C_1-C_6 alkyl được thế một cách tùy ý, C(O)NR_5R_6, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được thế một cách tùy ý, và C_1-C_6 alkoxy được thế một cách tùy ý; hoặc

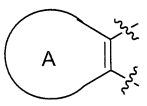
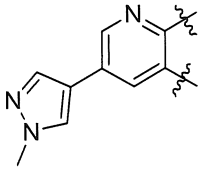
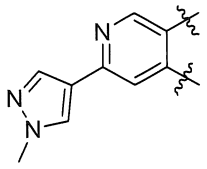
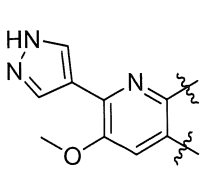
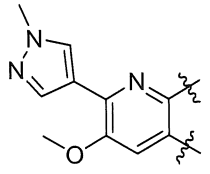
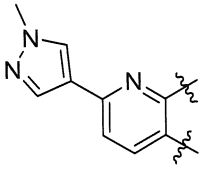
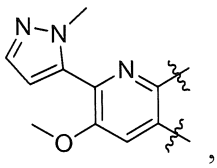
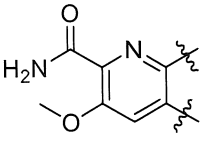
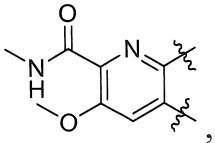
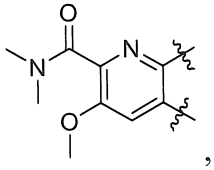
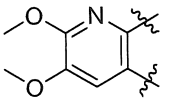
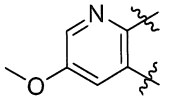
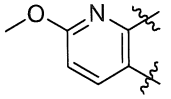
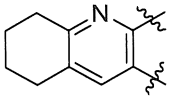
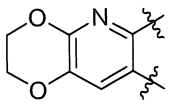
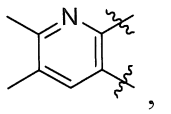
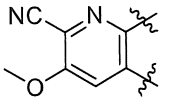
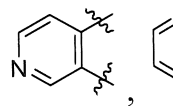
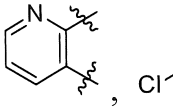
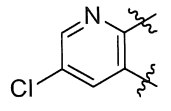
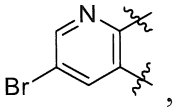
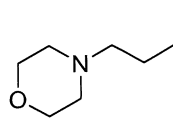
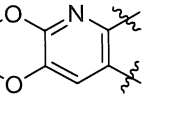
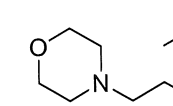
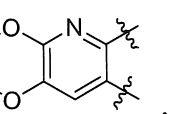
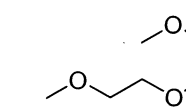
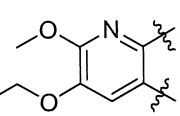
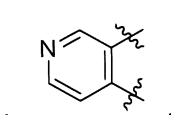
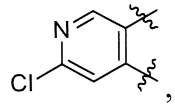
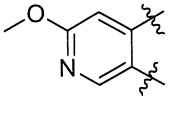
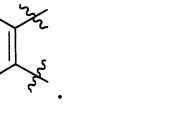
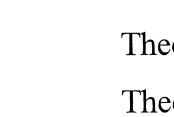
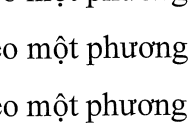
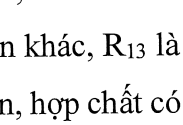
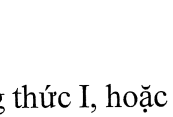
khi  là  , R_{18} và R_{19} có thể được nối với nhau để tạo thành xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh được thế một cách tùy ý;

R_5 và R_6 được chọn từ nhóm gồm có H, C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, hoặc R_5 và R_6 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế một cách tùy ý; và

m và n mỗi chỉ số độc lập bằng 1 hoặc 2;

với điều kiện khi  là  và X là C-H, thì R_{19} không là C_1-C_6 alkyl được thế một cách tùy ý, halo, hoặc C_1-C_6 alkoxy được thế một cách tùy ý.

Theo một phương án, R_{19} được chọn từ nhóm gồm có C_1-C_6 alkoxy được thế một cách tùy ý và –CN. Theo một phương án khác, C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế bằng alkoxy hoặc heteroxycloalkyl.

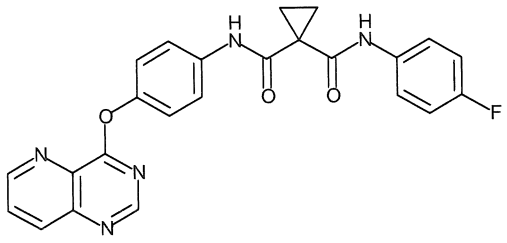
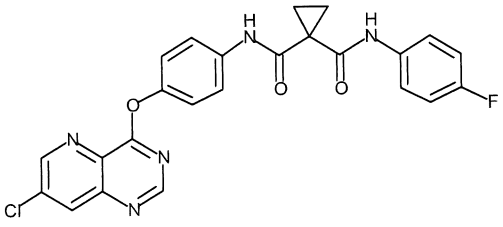
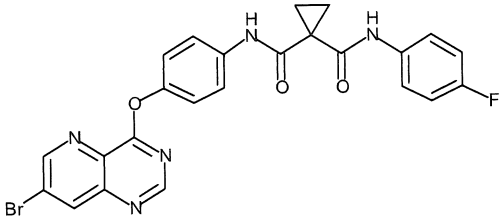
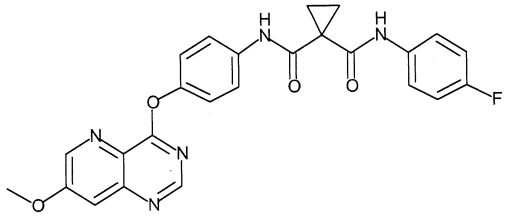
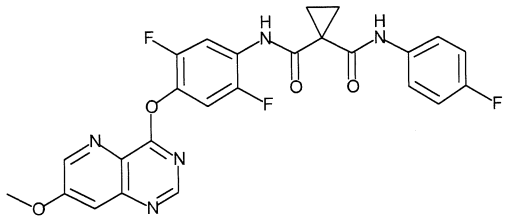
Theo một số phương án,  là  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  , hoặc  .

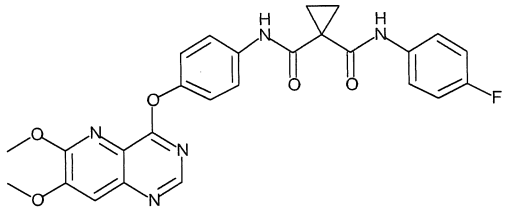
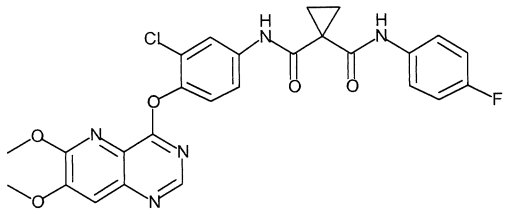
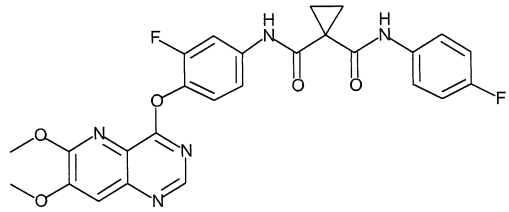
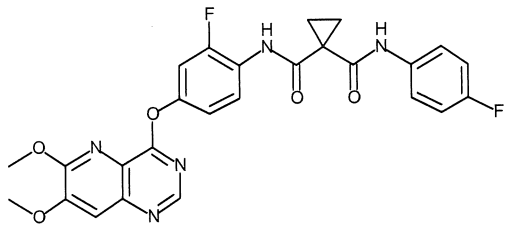
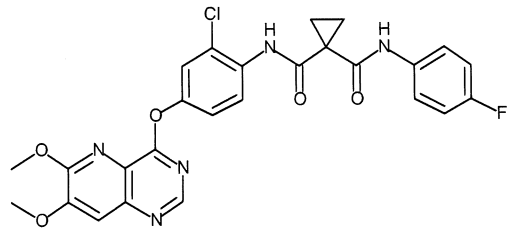
Theo một phương án, X là N.

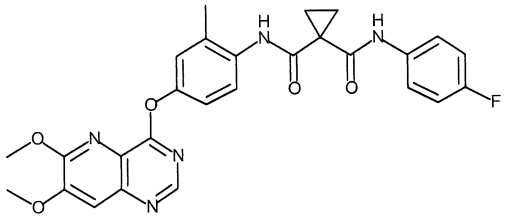
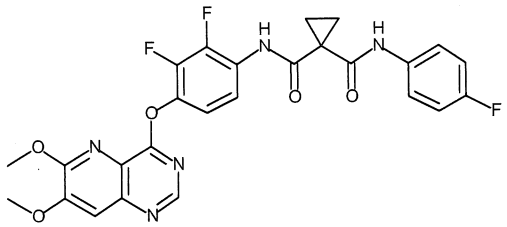
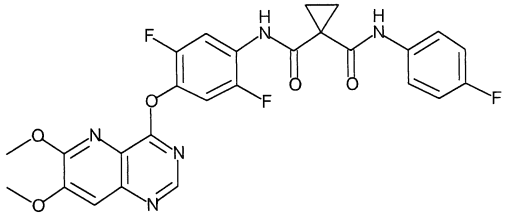
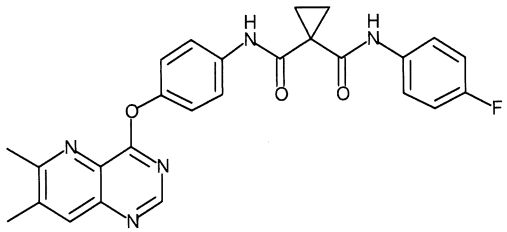
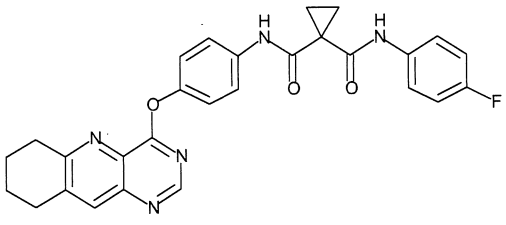
Theo một phương án khác, R_{13} là H.

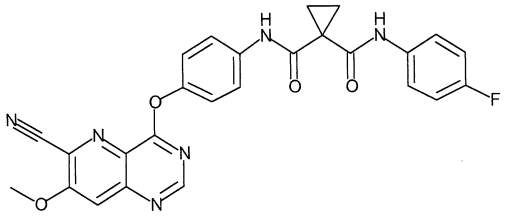
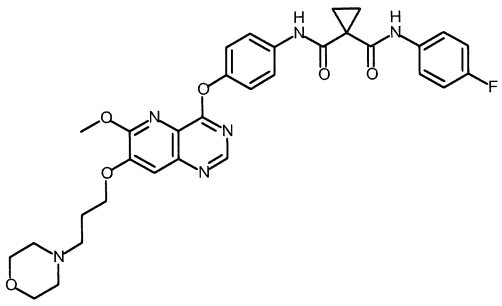
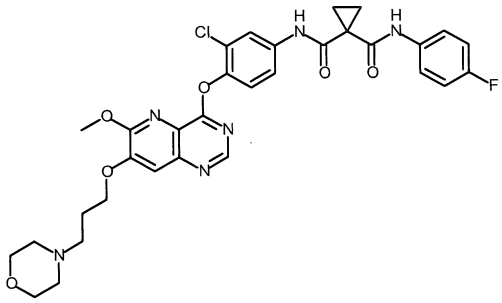
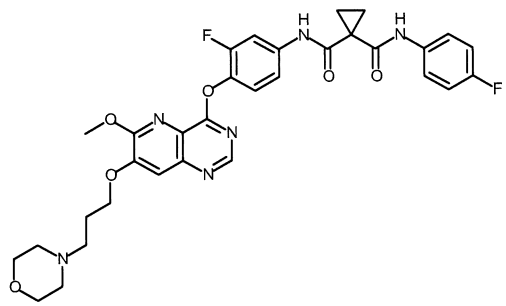
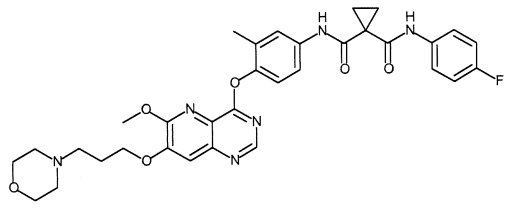
Theo một phương án, hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, được chọn từ các hợp chất được liệt kê trong bảng 2, hoặc muối dược dụng của nó.

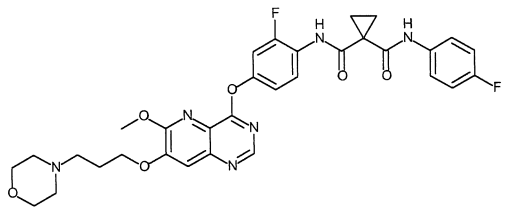
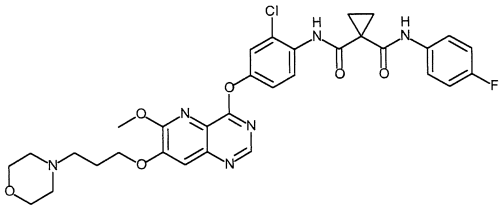
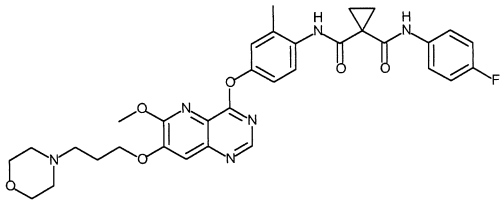
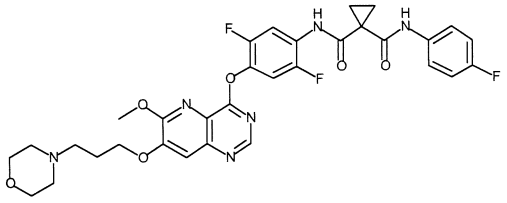
Bảng 2: Hợp chất có công thức I

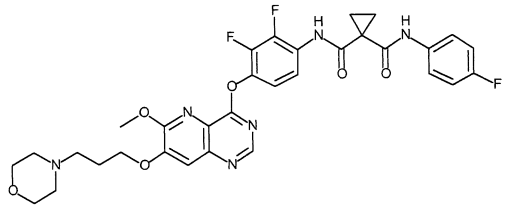
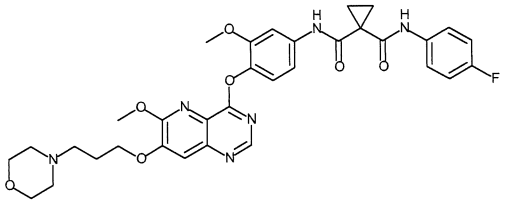
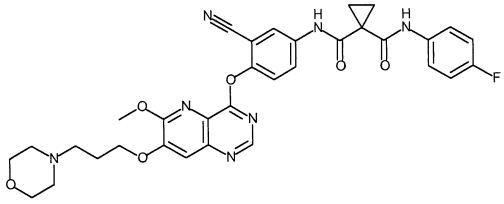
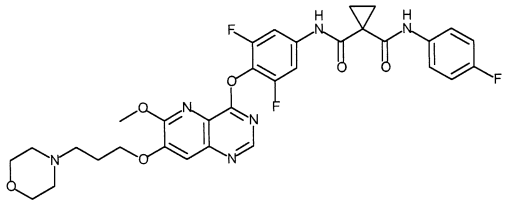
Hợp chất	Cấu trúc	Tên theo IUPAC
7		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-(4-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
12		1-N-[4-(7-clopyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
13		1-N-[4-(7-bromopyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
16		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-(7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
19		1-N'-[2,5-diflo-4-(7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

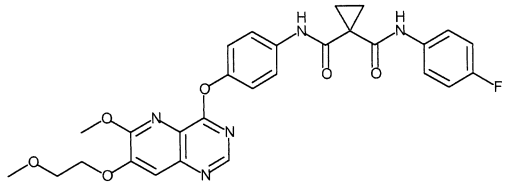
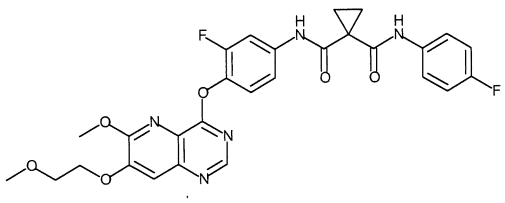
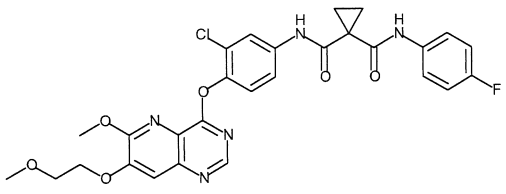
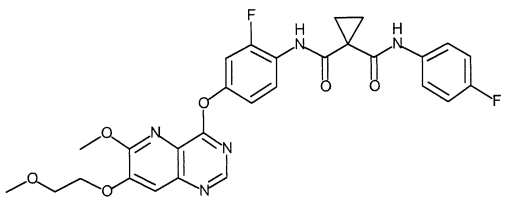
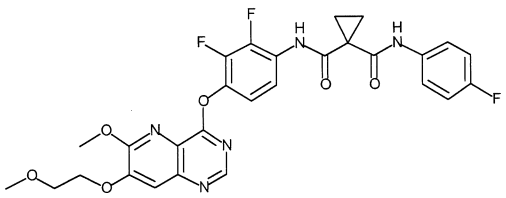
28		1-N-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
29		1-N'-[3-clo-4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
30		1-N'-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
31		1-N'-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-2-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
32		1-N'-[2-clo-4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

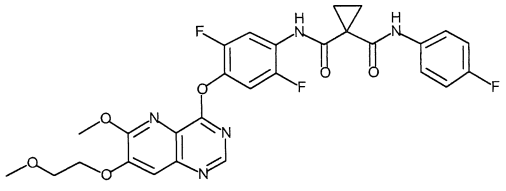
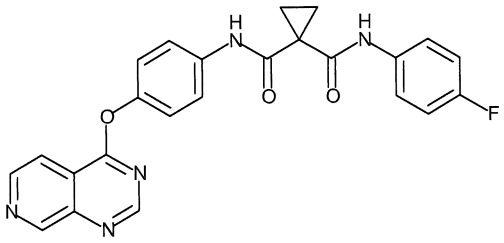
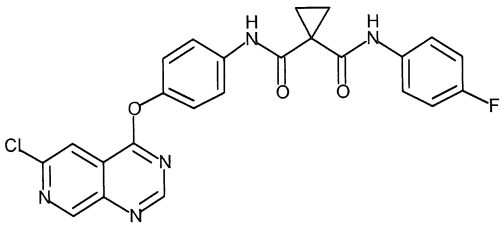
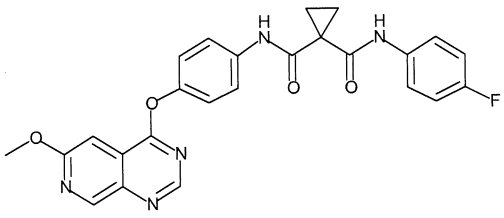
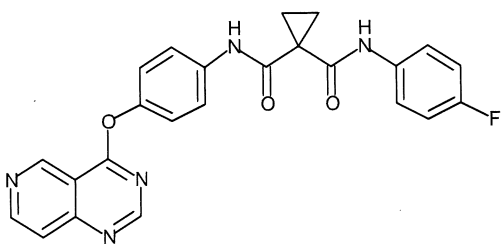
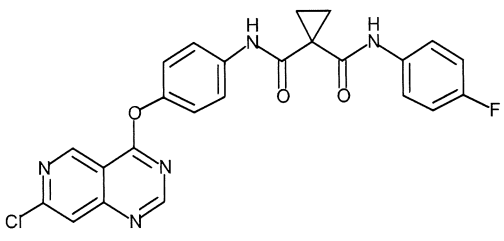
33		1-N'-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-2-metylphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
34		1-N'-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-2,3-diflophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
35		1-N'-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-2,5-diflophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
43		1-N-[4-(6,7-dimetylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
52		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-(6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]quinolin-4-yloxy)phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

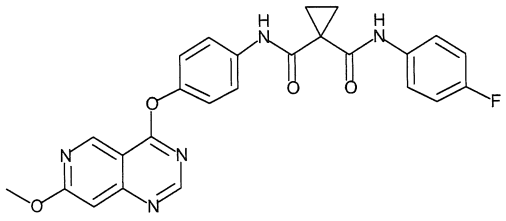
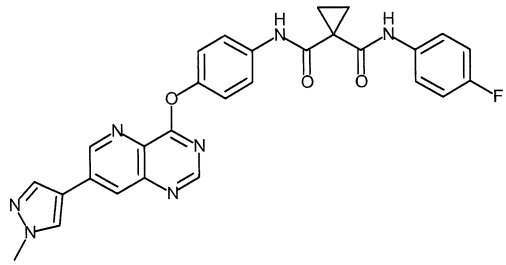
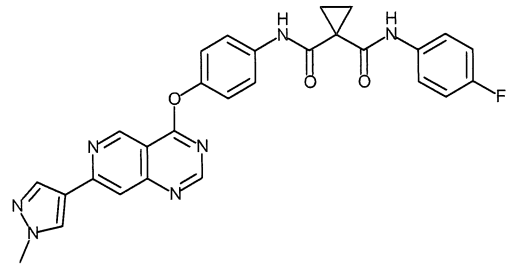
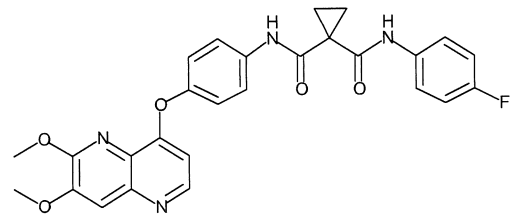
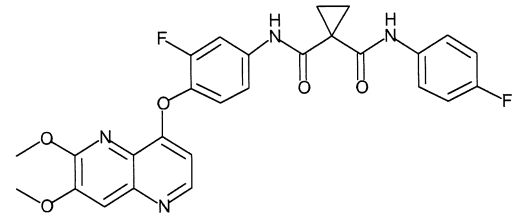
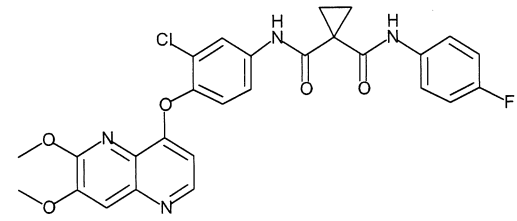
57		1-N-[4-(6-xyano-7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
65		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
66		1-N'-[3-clo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
67		1-N'-[3-flo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
68		1-N-(4-flophenyl)-1-N'-[4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-metylphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

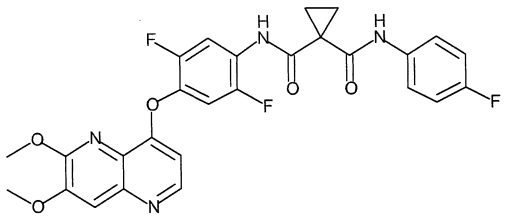
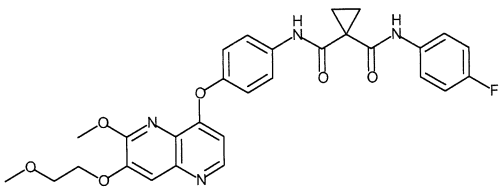
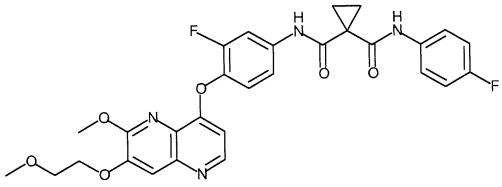
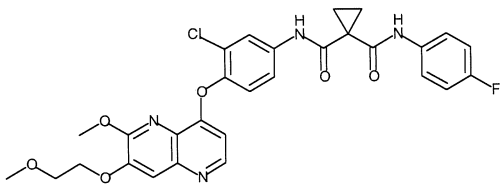
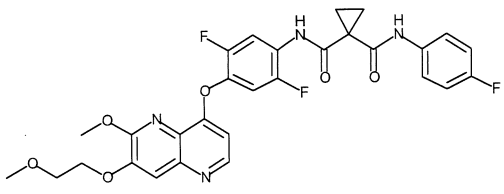
69		1-N'-[2-flo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
70		1-N'-[2-clo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
71		1-N-(4-flophenyl)-1-N'-[4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxy-2-metylphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
72		1-N'-[2,5-diflo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

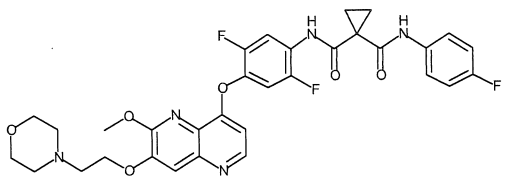
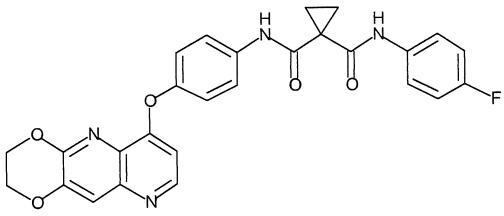
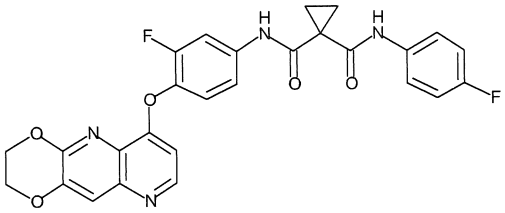
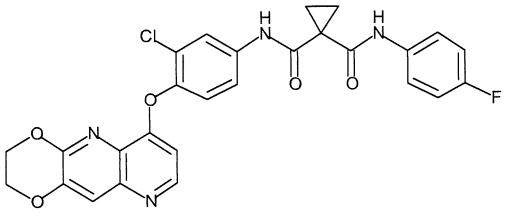
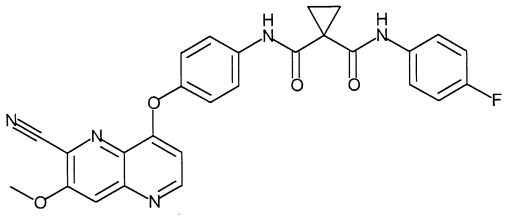
73		1-N'-[2,3-diflo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
74		1-N-(4-flophenyl)-1-N'-[3-metoxy-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
75		1-N'-[3-xyano-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
76		1-N'-[3,5-diflo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

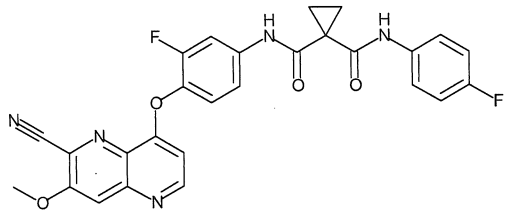
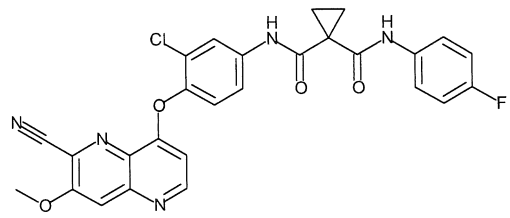
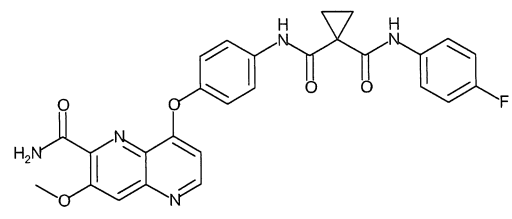
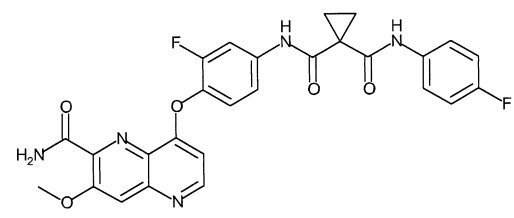
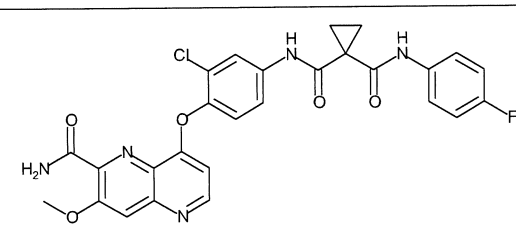
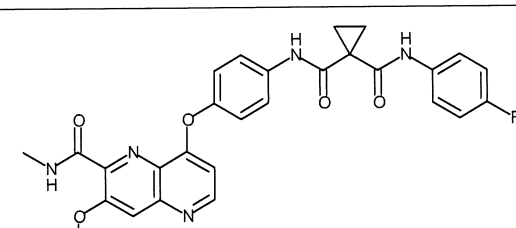
78		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
79		1-N'-[3-flo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
80		1-N'-[3-clo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
81		1-N'-[2-flo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
82		1-N'-[2,3-diflo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

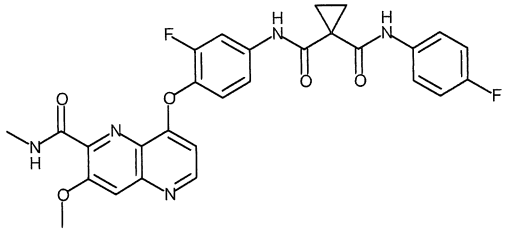
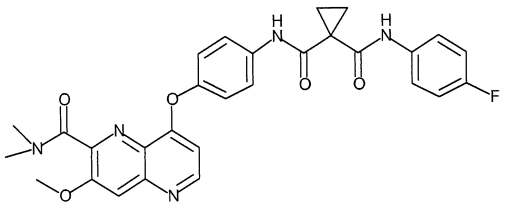
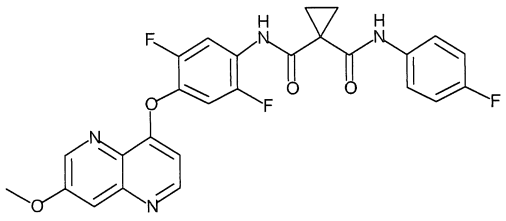
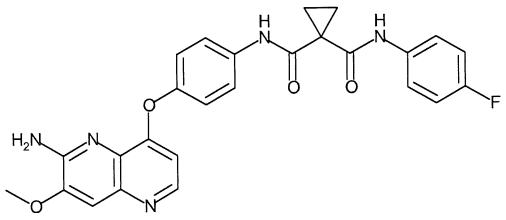
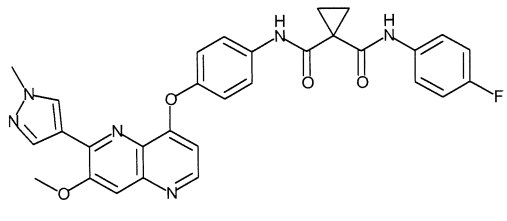
83		1-N'-[2,5-diflo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
85		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-(4-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
88		1-N-[4-(6-clopyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
91		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-(6-metoxypyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
95		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-(4-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
101		1-N-[4-(7-clopyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

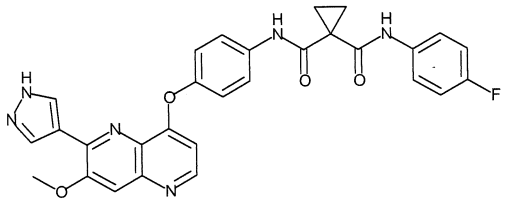
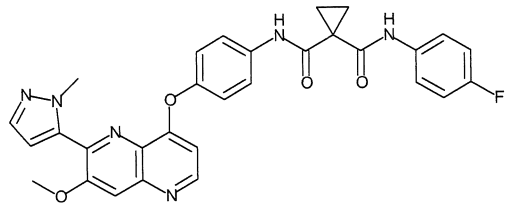
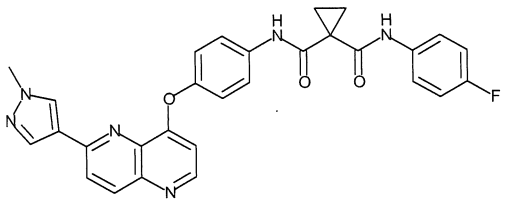
104		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-(7-metoxypyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
129		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
130		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
139		1-N-[4-[(6,7-dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
140		1-N'-[4-[(6,7-dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
141		1-N'-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

142		1-N'-[4-[(6,7-dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-2,5-diflophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
149		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
150		1-N'-[3-flo-4-[[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
151		1-N'-[3-clo-4-[[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
152		1-N'-[2,5-diflo-4-[[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

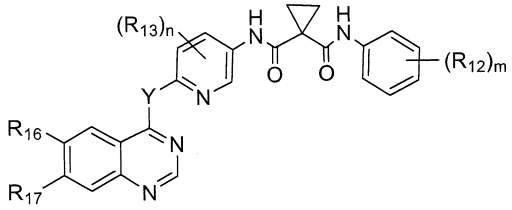
153		1-N'-[2,5-diflo-4-[[6-metoxy-7-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
157		1-N-[4-(2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b][1,5]naphtyridin-6-yloxy)phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
158		1-N'-[4-(2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b][1,5]naphtyridin-6-yloxy)-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
159		1-N'-[3-clo-4-(2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b][1,5]naphtyridin-6-yloxy)phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
164		1-N-[4-[(6-xyano-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit

165		1-N'-[4-[(6-xyano-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
166		1-N'-[3-clo-4-[(6-xyano-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
167		1-N-[4-[(6-carbamoyl-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
168		1-N'-[4-[(6-carbamoyl-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
169		1-N'-[4-[(6-carbamoyl-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-3-clophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
172		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(metylcarbamoyl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

173		1-N'-[3-flo-4-[[7-metoxy-6-(metylcarbamoyl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
174		1-N-[4-[[6-(dimetylcarbamoyl)-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
176		1-N'-[2,5-diflo-4-[(7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
181		1-N-[4-[(6-amino-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
182		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(1-metylpyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

183		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(1H-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
184		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(2-metylpyrazol-3-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
189		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[[6-(1-metylpyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

Theo một phương án, hợp chất có công thức I' là hợp chất có công thức II:



II

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

R_{16} được chọn từ nhóm gồm có –CN và –CO-NR_5R_6;

R_{17} được chọn từ H và C_1-C_6 alkoxy được thế một cách tùy ý;

R_{13} được chọn từ nhóm gồm có –H, halo, -CN, hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế;

R_{12} là -H hoặc halo;

tùy ý được thế bằng một, hai, ba, hoặc bốn nhóm được chọn độc lập từ nhóm gồm có halo, và C_1-C_6 alkyl, trong đó "∿∿∿" chỉ ra các điểm gắn kết;

R_5 và R_6 mỗi nhóm được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, C_1-C_6 alkyl được thế một cách tùy ý, C_3-C_6 heteroxycloalkyl được thế một cách tùy ý, và C_1-C_6 xycloalkyl được thế một cách tùy ý;

Y là O, S, SO, SO_2, NH, hoặc N-(C_1-C_6 alkyl); và

m và n mỗi chỉ số độc lập bằng 1 hoặc 2.

Theo một phương án, R_{17} là H.

Theo một phương án khác, không được thế.

Theo một phương án khác, R_{12} là halo.

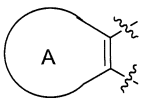
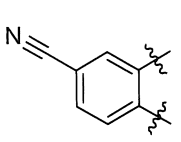
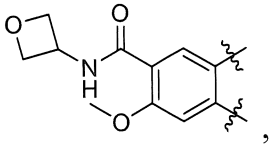
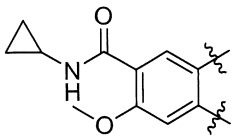
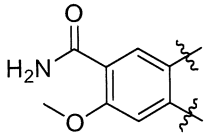
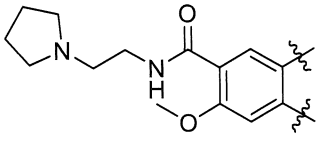
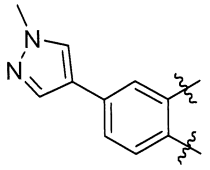
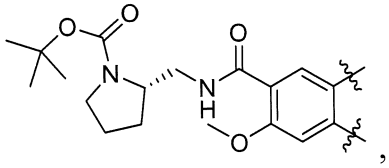
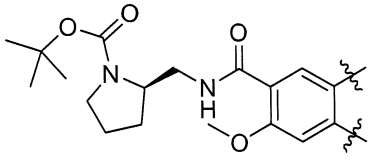
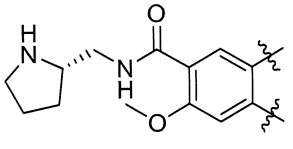
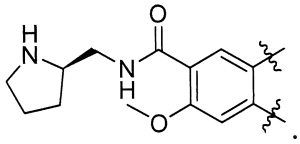
Theo một phương án khác, R_{12} là para flo.

Theo một phương án, R_{16} là –CN hoặc –CO-NR_5R_6.

Theo một phương án khác, R_{16} là –CO-NH_2.

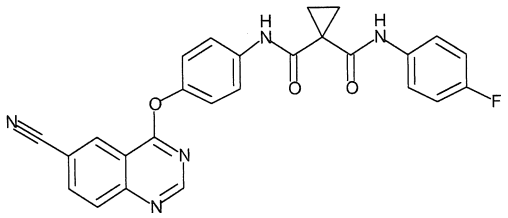
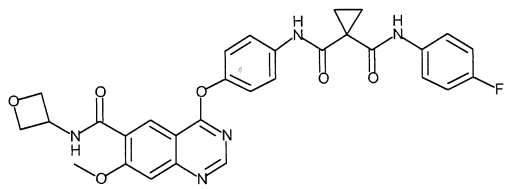
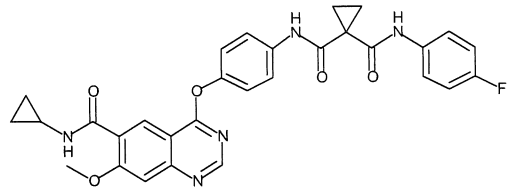
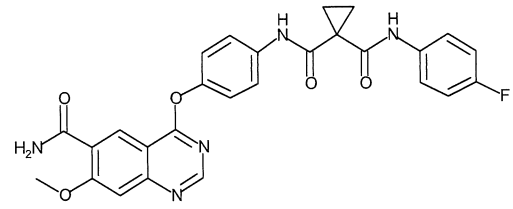
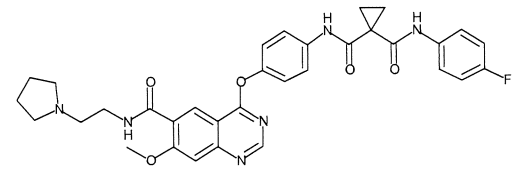
Theo một phương án, R_{16} và R_{17} được nối với nhau bằng các nguyên tử mà chúng gắn vào, tạo thành heteroxycloalkyl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế.

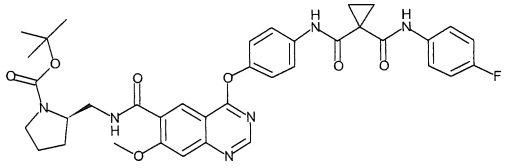
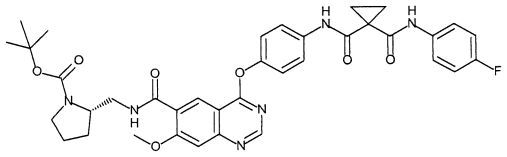
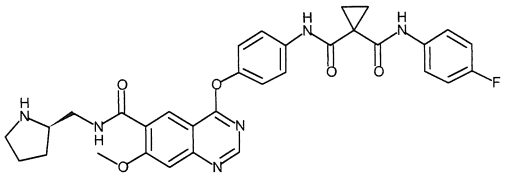
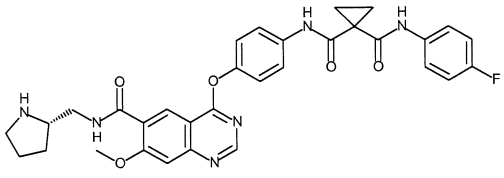
Theo một phương án, Y là O.

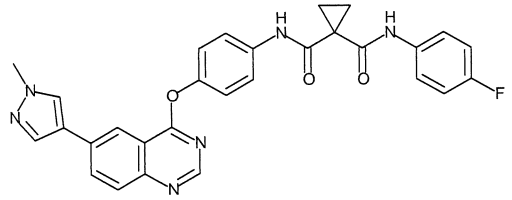
Theo một số phương án,  là  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , hoặc  .

Theo một phương án, hợp chất có công thức II, hoặc muối dược dụng của nó, được chọn từ các hợp chất được liệt kê trong bảng 3, hoặc muối dược dụng của nó.

Bảng 3: Hợp chất có công thức II

Hợp chất	Cấu trúc	Tên theo IUPAC
106		1-N-[4-(6-xyanoquinazolin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
115		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-(oxetan-3-ylcarbamoyl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
116		1-N-[4-[6-(xyclopropylcarbamoyl)-7-metoxyquinazolin-4-yl]oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
117		1-N-[4-(6-carbamoyl-7-metoxyquinazolin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
118		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-(2-pyrolidin-1-yletylcarbamoyl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

119		tert-butyl (2R)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-flophenyl)carbamoyl]xyclopropancarbonyl]amino]phenoxy]-7-metoxyquinazolin-6-carbonyl]amino]metyl]pyrolidin-1-carboxylat
120		tert-butyl (2S)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-flophenyl)carbamoyl]xyclopropancarbonyl]amino]phenoxy]-7-metoxyquinazolin-6-carbonyl]amino]metyl]pyrolidin-1-carboxylat
121		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-[[(2R)-pyrolidin-2-yl]metylcarbamoyl]quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
122		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-[[(2S)-pyrolidin-2-yl]metylcarbamoyl]quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

126		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[6-(1-metylpyrazol-4-yl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

Theo một khía cạnh, sáng chế bao gồm chế phẩm dược chứa hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế bao gồm phương pháp điều trị bệnh, rối loạn, hoặc hội chứng ít nhất một phần do sự điều biến hoạt tính protein kinaza in vivo làm trung gian, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu điều trị hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc chế phẩm chứa hợp chất này.

Phương pháp sử dụng chung

Việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, ở dạng tinh khiết hoặc trong chế phẩm dược thích hợp, có thể được thực hiện thông qua phương thức bất kỳ trong số các phương thức sử dụng được chấp nhận hoặc các tác nhân để sử dụng cho các ứng dụng tương tự. Do đó, việc sử dụng có thể, ví dụ, qua đường miệng, đường mũi, ngoài đường tiêu hóa (trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc dưới da), khu trú, qua da, trong âm đạo, trong bàng quang, trong bể não, hoặc trực tràng, dưới dạng rắn, bán rắn, bột đông khô, hoặc các dạng bào chế lỏng, ví dụ như viên nén, thuốc đạn, viên tròn, viên nang gelatin cứng hoặc đàn hồi mềm, bột, dung dịch, hỗn dịch, khí dung, và các dạng tương tự, tốt hơn là ở các dạng bào chế đơn vị thích hợp với việc sử dụng đơn giản các liều chính xác.

Các chế phẩm sẽ bao gồm chất mang dược dụng hoặc tá dược thông thường và hợp chất theo sáng chế là hoạt chất, và, ngoài ra, có thể bao gồm các tác nhân y dược, tác nhân dược phẩm, chất mang, chất phụ trợ và các chất tương tự. Các chế phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc chống ung thư hoặc các tác nhân khác thường được dùng cho bệnh nhân đang điều trị ung thư. Chất phụ trợ bao gồm chất bảo quản, chất làm ướt, chất tạo hỗn dịch, chất làm ngọt, tạo hương vị, tạo mùi, chất nhũ hóa và chất làm phân tán. Việc ngăn ngừa tác động của vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và các chất tương tự. Chế phẩm cũng có thể được mong muốn bao gồm các chất đẳng trương,

ví dụ như đường, natri clorua và các chất tương tự. Tác dụng hấp thụ kéo dài của dạng dược phẩm tiêm có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các tác nhân làm chậm sự hấp thụ, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin.

Nếu muốn, chế phẩm dược theo sáng chế cũng có thể chứa một lượng nhỏ các chất phụ trợ như chất làm ướt hoặc chất nhũ hóa, chất đệm pH, chất chống oxy hóa, và các chất tương tự, ví dụ như axit xitric, sorbitan monolaurat, trietanolamin oleat, hydroxytoluen được butyl hóa, và các chất tương tự.

Các chế phẩm phù hợp với phương pháp tiêm ngoài đường tiêu hóa có thể bao gồm các dung dịch, các dạng phân tán, các dạng hỗn dịch, hoặc các dạng nhũ dịch, nước hoặc không nước vô trùng chấp nhận được về mặt sinh lý, và các dạng bột vô trùng để hoàn nguyên thành dạng phân tán hoặc các dung dịch để tiêm vô trùng. Các ví dụ về các chất mang, chất pha loãng, dung môi, hoặc các chất dẫn nước hoặc không nước thích hợp, bao gồm nước, etanol, các polyol (propylen glycol, polyetylen glycol, glyxcerol và các chất tương tự), các hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật (như dầu ô liu) và este hữu cơ để tiêm như etyl oleat. Độ chảy thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng nguyên liệu bao, như lexitin, bằng cách duy trì cỡ hạt yêu cầu trong trường hợp các hệ phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Một đường dùng được ưu tiên là qua đường miệng, sử dụng chế độ liều hàng ngày thuận tiện mà có thể được điều chỉnh theo mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cần điều trị.

Các dạng bào chế rắn để dùng qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, bột, và hạt. Trong các dạng bào chế rắn này, hợp chất hoạt tính được trộn với ít nhất một tá dược (hoặc chất mang) thông thường trơ như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat hoặc (a) chất độn hoặc chất gia trọng, ví dụ như tinh bột, lactoza, sucroza, manitol và axit silixic; (b) chất kết dính, ví dụ như các dẫn xuất xenluloza, tinh bột, alginat, gelatin, polyvinylpyrolidon, sucroza và gôm cây keo; (c) chất làm ẩm, ví dụ như glyxerol; (d) các chất gây phân rã, ví dụ như thạch aga, canxi cacbonat, bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, croscarmenloza natri, các silicat phức hợp, và natri cacbonat; (e) chất làm chậm tạo dung dịch, ví dụ như parafin; (f) các chất tăng tốc hấp thụ, ví dụ như, các hợp chất amoni bậc bốn; các chất làm ướt, ví dụ như rượu xetyl và glyxerol monostearat, magie

stearate, và các chất tương tự; (h) chất hấp phụ, ví dụ như cao lanh và bentonit; và (i) chất bôi trơn, ví dụ như hoạt thạch, stearat canxi, stearat magiê, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, các dạng bào chế này cũng có thể chứa các chất đệm.

Các dạng bào chế rắn như mô tả ở trên có thể được bào chế với các vật liệu phủ và vỏ, như vật liệu phủ tan trong ruột và các dạng khác đã biết rõ trong lĩnh vực này. Các dạng có thể tùy ý chứa các chất cản quang và có thể cũng là loại chế phẩm mà phóng thích hợp chất hoặc các hợp chất hoạt tính trong một phần nhất định thuộc đường tiêu hóa theo cách làm chậm. Ví dụ về các chế phẩm thể vùi mà có thể được sử dụng là các chất polyme và sáp. Các hợp chất hoạt tính cũng có thể ở dạng vi nang, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều tá dược được đề cập ở trên.

Các dạng bào chế lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm các nhũ dịch, dung dịch, hỗn dịch, dạng xi-rô, và cồn ngọt dược dụng. Các dạng bào chế lỏng này được bào chế, ví dụ bằng cách hòa tan, làm phân tán, và các kỹ thuật tương tự, (các) hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, và các chất phụ trợ dược phẩm tùy ý trong chất mang, ví dụ như rượu etyl, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit; dầu, cụ thể là dầu hạt bông, dầu lạc, dầu mầm ngô, dầu ô liu, dầu thầu dầu và dầu hạt vừng, glyxerol, rượu tetrahydrofurfuryl, các polyetylen glycol và este axit béo của sorbitan; hoặc các hỗn hợp của các chất này, và các chất tương tự, để tạo thành dung dịch hoặc hỗn dịch.

Các hỗn dịch, ngoài các hợp chất hoạt tính, có thể chứa các chất tạo hỗn dịch, ví dụ như rượu isostearyl etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol, và este sorbitan, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, thạch aga, và tragacanth, hoặc các hỗn hợp của các chất này, và các chất tương tự.

Các chế phẩm để sử dụng qua đường trực tràng, ví dụ, thuốc đạn có thể được bào chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế với các tá dược hoặc chất mang không gây kích ứng thích hợp như bơ ca cao, polyetylenglycol, hoặc sáp dùng cho viên thuốc đạn, rắn ở nhiệt độ trong phòng bình thường, nhưng lỏng ở nhiệt độ cơ thể, và do đó, tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng thành phần hoạt tính.

Các dạng bào chế để sử dụng khu trú chứa hợp chất theo sáng chế bao gồm thuốc mỡ, bột, thuốc xịt và thuốc hít. Thành phần hoạt tính được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang có thể chấp nhận được về mặt sinh lý, và chất bảo quản, chất đệm hoặc chất đẩy bất kỳ có thể được yêu cầu. Các dạng chế phẩm dùng cho mắt, thuốc mỡ tra mắt, bột, và dung dịch cũng được dự liệu là nằm trong phạm vi theo sáng chế này.

Nói chung, tùy thuộc vào phương thức sử dụng được dự định, các chế phẩm dược dụng sẽ chứa khoảng 1% đến khoảng 99% trọng lượng của (các) hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng và 99% đến 1 % trọng lượng của tá dược phù hợp. Trong một ví dụ, chế phẩm sẽ chứa khoảng từ 5% đến khoảng 75% trọng lượng của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, cùng với phần còn lại là các tá dược dược phẩm phù hợp.

Các phương pháp thực tế để bào chế các dạng bào chế như vậy đã được biết, hoặc là rõ ràng, đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này; ví dụ, xem tài liệu Pharmaceutical Sciences của Remington, xuất bản lần thứ 18, (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). Trong mọi trường hợp, chế phẩm được sử dụng sẽ chứa lượng hữu hiệu trong trị liệu của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của hợp chất này, để điều trị tình trạng bệnh theo hướng dẫn theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của các hợp chất này, được sử dụng với lượng hữu hiệu trong trị liệu, lượng này sẽ thay đổi tùy thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, độ ổn định chuyển hóa và thời gian tác dụng của hợp chất, tuổi, trọng lượng cơ thể, sức khỏe tổng quát, giới tính, chế độ ăn uống, phương thức và thời gian dùng thuốc, tỷ lệ bài tiết, dạng kết hợp dược chất, mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh cụ thể và liệu pháp đang được điều trị cho chủ thể. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho bệnh nhân ở các mức liều trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 1.000 mg mỗi ngày. Đối với người trưởng thành bình thường có trọng lượng cơ thể khoảng 70 kg, liều trong khoảng từ 0,01 đến khoảng 100 mg cho một kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày là một ví dụ. Tuy nhiên, liều cụ thể được sử dụng, có thể khác nhau. Ví dụ, liều có thể phụ thuộc vào một số yếu tố bao gồm các yêu cầu của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của tình trạng được điều trị và hoạt tính dược lý của hợp chất đang được sử dụng. Việc xác định liều tối ưu cho một bệnh nhân cụ thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Liệu pháp kết hợp

Hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng dưới dạng liệu pháp đơn nhất hoặc dạng kết hợp ("sử dụng cùng một lúc") với một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung để điều trị bệnh hoặc rối loạn, ví dụ như bệnh hoặc rối loạn liên quan đến siêu tăng sinh như ung thư. Các liệu pháp có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm: (i) phẫu thuật; (ii) xạ trị (ví dụ, chiếu xạ tia gama, xạ trị bằng chùm tia nơtron, xạ trị bằng chùm tia, liệu pháp proton, cận xạ trị, các chất đồng vị phóng xạ toàn thân); (iii) liệu pháp nội tiết; (iv) liệu pháp bổ trợ, liệu pháp miễn dịch, liệu pháp tế bào T CAR; và (v) các tác nhân hóa trị liệu khác.

Thuật ngữ "được sử dụng cùng một lúc" ("sử dụng cùng một lúc") dùng để chỉ việc sử dụng đồng thời, hoặc phương thức bất kỳ để sử dụng tuần tự riêng biệt, hợp chất có Công thức I' hoặc muối của hợp chất này và thành phần hoặc các thành phần dược chất khác, bao gồm các chất gây độc tế bào và liệu pháp trị liệu bằng bức xạ. Nếu việc sử dụng là không đồng thời, các hợp chất được sử dụng trong khoảng thời gian gần nhau. Ngoài ra, không có vấn đề gì nếu các hợp chất được sử dụng trong cùng một dạng bào chế, ví dụ, hợp chất có thể được dùng khu trú và một hợp chất khác có thể được dùng qua đường miệng.

Thông thường, tác nhân bất kỳ có hoạt tính chống lại bệnh hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị đều có thể được sử dụng cùng một lúc. Ví dụ về các tác nhân điều trị ung thư này có thể được tìm thấy, chẳng hạn, tại đường link https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs (truy cập lần cuối ngày 22 tháng 1 năm 2019) và trong các nguồn có sẵn công khai như tài liệu: Cancer Principles and Practice of Oncology của V. T. Devita và S. Hellman (người biên tập), xuất bản lần thứ 11 (2018), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có thể thấy rõ các dạng kết hợp của các tác nhân nào sẽ hữu ích dựa trên các đặc điểm cụ thể của dược chất và bệnh liên quan.

Theo một phương án, phương pháp điều trị bao gồm việc sử dụng cùng một lúc hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của hợp chất này và ít nhất một liệu pháp miễn dịch. Liệu pháp miễn dịch (còn gọi là liệu pháp điều chỉnh đáp ứng sinh học, trị liệu bằng sinh học, sinh học trị liệu, miễn dịch trị liệu hoặc liệu pháp sinh học) là phương pháp điều trị sử dụng các bộ phận của hệ miễn dịch để chống lại bệnh tật. Liệu pháp miễn dịch có thể giúp hệ miễn dịch nhận ra các tế bào ung thư, hoặc tăng cường phản ứng chống lại các tế bào ung thư. Liệu pháp miễn dịch bao gồm liệu pháp miễn dịch chủ

động và thụ động. Liệu pháp miễn dịch chủ động kích thích hệ miễn dịch tự nhiên của cơ thể trong khi liệu pháp miễn dịch thụ động thường sử dụng các thành phần hệ miễn dịch được tạo ra bên ngoài cơ thể.

Ví dụ về các liệu pháp miễn dịch chủ động bao gồm, nhưng không giới hạn ở các loại vắc-xin bao gồm vắc-xin ung thư, vắc-xin tế bào khối u (cùng loài hoặc khác loài), vắc-xin tế bào đuôi gai, vắc-xin kháng nguyên, vắc-xin chống idiotyp, vắc-xin ADN, vắc-xin virut, hoặc vắc-xin lympho bào thâm nhiễm khối u (TIL) cùng với liệu pháp tế bào interleukin-2 (IL-2) hoặc tế bào tiêu diệt được hoạt hóa bởi Lymphokin (LAK).

Ví dụ về các liệu pháp miễn dịch thụ động bao gồm nhưng không giới hạn ở các kháng thể đơn dòng và các liệu pháp nhắm đích có chứa độc tố. Kháng thể đơn dòng bao gồm kháng thể trần và kháng thể đơn dòng liên hợp (còn được gọi là kháng thể được gắn thẻ, đánh dấu hoặc tải nạp). Các kháng thể đơn dòng trần không có thuốc hoặc các vật liệu có hoạt tính phóng xạ gắn vào trong khi các kháng thể đơn dòng liên hợp được nối với, ví dụ, thuốc hóa trị liệu (được đánh dấu hóa học), hạt phóng xạ (được đánh dấu phóng xạ) hoặc độc tố (độc tố miễn dịch). Ví dụ về các thuốc kháng thể đơn dòng trần này bao gồm, nhưng không giới hạn ở Rituximab (Rituxan), kháng thể kháng kháng nguyên CD20 được sử dụng để điều trị, ví dụ, u lympho không phải thể Hodgkin tế bào B; Trastuzumab (Herceptin), kháng thể kháng protein HER2 được sử dụng để điều trị, ví dụ ung thư vú tiến triển; Alemtuzumab (Campath), kháng thể kháng kháng nguyên CD52 được sử dụng để điều trị, ví dụ, bệnh bạch cầu lympho bào mãn tính tế bào B (B-CLL); Cetuximab (Erbitux), kháng thể kháng protein EGFR được sử dụng, ví dụ, kết hợp với irinotecan để điều trị, ví dụ, ung thư đại trực tràng tiến triển và ung thư đầu và cổ; và Bevacizumab (Avastin) là liệu pháp chống tạo mạch hoạt động kháng lại protein VEGF và được sử dụng, ví dụ, kết hợp với hóa trị liệu để điều trị, ví dụ, ung thư đại trực tràng di căn. Các ví dụ về các kháng thể đơn dòng liên hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở kháng thể được đánh dấu phóng xạ Ibritumomab tiuxetan (Zevalin) mà phân phối hoạt tính phóng xạ trực tiếp đến các lympho bào B gây ung thư và được sử dụng để điều trị, ví dụ u lympho không phải thể Hodgkin tế bào B; kháng thể được đánh dấu phóng xạ Tositumomab (Bexxar) được sử dụng để điều trị, ví dụ, một số dạng nhất định của u lympho không phải thể Hodgkin; và độc tố miễn dịch Gemtuzumab ozogamixin (Mylotarg) mà có chứa calicheamixin và được sử dụng để điều trị, ví dụ, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML). BL22 là kháng thể đơn dòng liên hợp để điều trị, ví dụ, bệnh bạch cầu tế bào lông, các độc tố miễn dịch để điều trị, ví dụ,

bệnh bạch cầu, u lympho, và u não, và các kháng thể được đánh dấu phóng xạ như OncoScint ví dụ, để điều trị ung thư đại trực tràng và ung thư buồng trứng và ProstaScint ví dụ, để điều trị ung thư tuyến tiền liệt.

Các ví dụ khác về các kháng thể trị liệu có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, HERCEPTIN™™ (Trastuzumab) (Genentech, Calif.) là kháng thể đơn dòng kháng HER2 được làm tương thích với người để điều trị cho các bệnh nhân bị bệnh ung thư vú di căn; REOPRO.RTM. (abciximab) (Centocor) là thụ thể kháng glycoprotein IIb/IIIa trên tiểu cầu để ngăn ngừa sự tạo thành cục máu đông; ZENAPAX™ (daclizumab) (Roche Pharmaceuticals, Switzerland) là liệu pháp ức chế miễn dịch, kháng thể đơn dòng kháng CD25 được làm tương thích với người để ngăn ngừa sự thải ghép thận cùng loài; PANOREX™ là kháng thể IgG2 kháng kháng nguyên bề mặt tế bào 17-IA của chuột (Glaxo Wellcome/Centocor); BEC2 wich là kháng thể IgG kháng idiotyp của chuột (GD3epitope) (ImClone System); IMC-C225 là kháng thể IgG kháng EGFR thể khảm (ImClone System); VITAXIN™ là kháng thể kháng alpha V beta 3 integrin được tương thích với người (Applied Molecular Evolution/Medlmmune); Campath 1H/LDP-03 là kháng thể IgG1 kháng CD52 được làm tương thích với người (Leukosite); Smart M195 là kháng thể kháng IgG1 kháng CD33 được làm tương thích với người (Protein Design Lab/Kanebo); RITUXAN™ là kháng thể IgG1 kháng CD20 thể khảm (IDEC Pharm/Genentech, Roche/Zettyaku); LYMPHOCIDE™ là kháng thể kháng IgG kháng CD22 được làm tương thích với người (Immunomedics); LYMPHOCIDE™ Y-90 (Immunomedics); Lymphoscan (được đánh dấu Tc-99m; chụp ảnh phóng xạ; Immunomedics); Nuvion (kháng lại CD3; Protein Design Labs); CM3 là kháng thể kháng ICAM3 được làm tương thích với người (ICOS Pharm); IDEC-114 là kháng thể kháng CD80 được làm tương thích với động vật linh trưởng (IDEC Pharm/Mitsubishi); ZEVALIN™ kháng thể kháng CD20 của chuột được đánh dấu phóng xạ (IDEC/Schering AG); IDEC-131 là kháng thể kháng CD40L được làm tương thích với người (IDEC/Eisai); IDEC-151 là kháng thể kháng CD4 được làm tương thích với động vật linh trưởng (IDEC); IDEC-152 là kháng thể kháng CD23 được làm tương thích với động vật linh trưởng (IDEC/Seikagaku); SMART kháng CD3 là kháng thể IgG kháng CD3 được làm tương thích với người (Protein Design Lab); 5G1.1 là kháng thể kháng lại yếu tố bổ thể 5 được làm tương thích với người (C5) (Alexion Pharm); D2E7 là kháng thể kháng TNF-alpha được làm tương thích với người (CAT/BASF); CDP870 là kháng thể kháng TNF-alpha

được làm tương thích với người. Đoạn Fab (Celltech); IDEC-151 là kháng thể IgG1 kháng CD4 được làm tương thích với động vật linh trưởng (IDEC Pharm/SmithKline Beecham); MDX-CD4 là kháng thể IgG kháng CD4 của người (Medarex/Eisai/Genmab); CD20-sreptdavidin (+biotin-yttrium 90; NeoRx); CDP571 là kháng thể kháng TNF-alpha được làm tương thích với người. Kháng thể IgG4 (Celltech); LDP-02 là kháng thể kháng alpha4 beta7 được làm tương thích với người (LeukoSite/Genentech); OrthoClone OKT4A là kháng thể IgG kháng CD4 được làm tương thích với người (Ortho Biotech); ANTOVA.TM. là kháng thể IgG kháng CD40L được làm tương thích với người (Biogen); ANTEGREN™ là kháng thể IgG kháng VLA-4 được làm tương thích với người (Elan); hoặc CAT-152 là kháng thể kháng TGF-beta$_2$ của người (Cambridge Ab Tech). Các kháng thể trị liệu khác được đề xuất trong các đoạn sau.

Các liệu pháp miễn dịch có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm các liệu pháp miễn dịch phụ trợ. Các ví dụ bao gồm các xytokin, như yếu tố kích thích cụm đại thực bào bạch cầu hạt (GM-CSF), yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt (G-CSF), protein gây viêm đại thực bào (MIP)-1-alpha, interleukin (bao gồm IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, và IL-27), yếu tố gây hoại tử khối u (bao gồm TNF-alpha), và interferon (bao gồm IFN-alpha, IFN-beta, và IFN-gama); nhôm hydroxit (alum); Bacille Calmette-Guerin (BCG); hemoxyanin của loài ốc keyhole (KLH); tá dược Freund không hoàn chỉnh (IFA); QS-21; DETOX; Levamisole; và Dinitrophenyl (DNP), và các dạng kết hợp của các chất này, như, ví dụ, các dạng kết hợp, interleukin, ví dụ, IL-2 với các xytokin khác, như và các kết hợp của chúng, ví dụ như, kết hợp các interleukin, ví dụ, IL-2 với các xytokin khác, như IFN-alpha.

Theo nhiều phương án khác nhau, liệu pháp miễn dịch hoặc tác nhân miễn dịch trị liệu có thể bao gồm, một hoặc nhiều tác nhân sau: chuyển tế bào nuôi, chất ức chế tạo mạch, liệu pháp Bacillus Calmette-Guerin, sinh hóa hóa trị liệu, vắc-xin ung thư, liệu pháp tế bào T thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR), liệu pháp xytokin, liệu pháp gen, chất điều biến điểm kiểm soát miễn dịch, liên hợp miễn dịch, liên hợp phóng xạ, liệu pháp virut tiêu u hoặc liệu pháp thuốc nhắm đích. Chức năng hoặc ít nhất là một trong các chức năng của liệu pháp miễn dịch hoặc tác nhân miễn dịch trị liệu, được gọi chung là ở đây là "tác nhân miễn dịch trị liệu".

Sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa, điều trị, giảm thiểu, ức chế hoặc kiểm soát sự tạo u, khối u hoặc ung thư ở đối tượng cần điều trị, liên quan đến việc sử dụng

lượng hữu hiệu trong trị liệu của dạng kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức I' và tác nhân miễn dịch trị liệu. Theo một phương án không giới hạn, phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu trong trị liệu của dạng kết hợp chứa hợp chất có Công thức I' và tác nhân miễn dịch trị liệu. Theo nhiều phương án khác nhau, dạng kết hợp này mang lại tác dụng hợp tác, tác dụng cộng hợp hoặc tác dụng hiệp đồng trong việc giảm số lượng tế bào ung thư khi được điều trị bằng dạng kết hợp này so với mỗi biện pháp điều trị riêng một mình. Theo một số phương án, việc sử dụng lượng hữu hiệu trong trị liệu của dạng kết hợp chứa hợp chất có Công thức I' 'và tác nhân miễn dịch trị liệu, tạo ra hoạt tính chống khối u hiệp đồng và/hoặc hoạt tính chống ung thư mà có hiệu lực lớn hơn so với tác dụng cộng hợp của việc sử dụng riêng một mình hợp chất có Công thức I' hoặc tác nhân miễn dịch trị liệu.

Các bệnh ung thư ở người có nhiều thay đổi di truyền và biểu sinh, tạo ra các kháng nguyên mới có khả năng nhận biết bởi hệ miễn dịch (Sjoblom và các đồng tác giả (2006) Science 314:268-74). Hệ miễn dịch thích ứng, bao gồm các lympho bào T và B, có khả năng chống ung thư mạnh mẽ, với khả năng mở rộng và tính đặc hiệu tuyệt vời để đáp ứng với các kháng nguyên khối u khác nhau. Hơn nữa, hệ miễn dịch cho thấy tính linh động đáng kể và hợp phần bộ nhớ. Việc khai thác thành công tất cả các thuộc tính này của hệ miễn dịch thu được sẽ làm cho liệu pháp miễn dịch trở nên độc nhất trong số tất cả các phương thức điều trị ung thư.

Sáng chế đề cập đến dạng kết hợp chứa hợp chất có Công thức I' và tác nhân miễn dịch trị liệu. Các dạng kết hợp được dùng làm ví dụ này có thể được sử dụng để điều trị cho đối tượng bị ung thư. Theo các phương án khác nhau, các tác nhân miễn dịch trị liệu mà hữu ích trong các chế phẩm, công thức bào chế và phương pháp theo sáng chế này có thể bao gồm một hoặc nhiều tác nhân hoặc liệu pháp, bao gồm: chuyển tế bào nuôi, chất ức chế tạo mạch, liệu pháp Bacillus Calmette-Guerin, sinh hóa trị liệu, vắc-xin ung thư, liệu pháp tế bào T thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR), liệu pháp xytokin, liệu pháp gen, chất điều biến điểm kiểm soát miễn dịch, ví dụ như chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, liên hợp miễn dịch, liên hợp phóng xạ, liệu pháp virut tiêu u, hoặc liệu pháp dược chất được nhắm đích.

Theo các phương án nhất định của sáng chế, dạng kết hợp hữu hiệu trong trị liệu chứa hợp chất có Công thức I' và tác nhân miễn dịch trị liệu. Trong nhiều phương án liên

quan khác nhau, hợp chất có Công thức I', làm tăng hoạt tính của tác nhân miễn dịch trị liệu.

Theo các phương án nhất định thuộc mỗi khía cạnh đã đề cập ở trên, cũng như các khía cạnh và phương án khác được mô tả ở các đoạn khác trong bản mô tả này, tác nhân miễn dịch trị liệu làm tăng hoạt tính của hợp chất có Công thức I'.

Theo các phương án nhất định của mỗi khía cạnh đã đề cập ở trên, cũng như các khía cạnh và phương án khác được mô tả ở các đoạn khác trong bản mô tả này, hợp chất có Công thức I', và tác nhân miễn dịch trị liệu có tác dụng hiệp đồng. Theo các phương án khác nhau được mô tả trong bản mô tả này, tác nhân miễn dịch trị liệu dùng làm ví dụ là chất điều biến tế bào miễn dịch (ví dụ tế bào T, tế bào đuôi gai, tế bào diệt tự nhiên và các tế bào tương tự) được chọn từ chất chủ vận hoặc chất hoạt hóa của phân tử đồng kích thích, trong đó chất điều biến này là kháng thể đơn dòng, kháng thể đặc hiệu kép chứa một hoặc nhiều gốc liên kết kháng nguyên điểm kiểm soát miễn dịch, kháng thể đặc hiệu ba hoặc kháng thể/protein tổng hợp /cấu trúc đa hóa trị gắn kết tế bào miễn dịch đã được biết trong lĩnh vực này). Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu có thể là kháng thể điều biến phân tử đồng kích thích, liên kết với kháng nguyên trên bề mặt tế bào miễn dịch hoặc tế bào ung thư. Trong mỗi phương án trong số các phương án khác nhau này, chất điều biến này kháng thể có thể là kháng thể đơn dòng, kháng thể đa dòng, kháng thể đặc hiệu kép, đặc hiệu ba hoặc dạng đa đặc hiệu, protein dung hợp, hoặc đoạn của chúng, ví dụ, như thể đime, thể đime chuỗi đơn (sc) (scFv)2, thể tiểu kháng thể (Miniantibody), thể nhỏ (Minibody), Barnase-barstar, scFv-Fc, sc (Fab)2, cấu trúc kháng thể trime, cấu trúc kháng thể triabody (thể ba), cấu trúc kháng thể thể trime (Trimerbody), cấu trúc kháng thể thể ba (tribody), cấu trúc kháng thể collabody, cấu trúc kháng thể (scFv-TNFa)3, hoặc cấu trúc kháng thể F(ab)3/DNL.

Theo các phương án nhất định thuộc mỗi khía cạnh nói trên, cũng như các khía cạnh và phương án khác được mô tả ở các đoạn khác trong bản mô tả này, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân điều biến các đáp ứng miễn dịch, ví dụ, chất ức chế điểm kiểm soát hoặc chất chủ vận điểm kiểm soát. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân giúp tăng cường các đáp ứng miễn dịch chống khối u. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân làm tăng khả năng miễn dịch qua trung gian tế bào. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân làm tăng hoạt tính của tế bào T. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân làm tăng hoạt tính

tế bào T tiêu bào (CTL). Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là chất điều biến kháng thể mà nhắm đích PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, -3 và/hoặc -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF beta, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, TIM-3, SIRP-alpha, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, và/hoặc BTNL2 trong số các yếu tố khác được biết trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân làm tăng hoạt tính của tế bào diệt tự nhiên (NK). Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân ức chế quá trình ức chế của đáp ứng miễn dịch. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân ức chế các tế bào ức chế hoặc ức chế hoạt tính tế bào ức chế. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân hoặc liệu pháp ức chế hoạt tính của Treg. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân ức chế hoạt tính của các thụ thể điểm kiểm soát miễn dịch ức chế. Theo một số phương án, dạng kết hợp theo sáng chế chứa hợp chất có Công thức I', và tác nhân miễn dịch trị liệu, trong đó tác nhân miễn dịch trị liệu bao gồm chất điều biến tế bào T được chọn từ chất chủ vận hoặc chất hoạt hóa của phân tử đồng kích thích. Theo một phương án, chất chủ vận của phân tử đồng kích thích được chọn từ chất chủ vận (ví dụ, kháng thể chủ vận hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể này, hoặc dạng dung hợp hòa tan) của phối tử GITR, OX40, ICOS, SLAM (ví dụ, SLAMF7), HVEM, LIGHT, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, CD7, NKG2C, NKp80, CD160, B7-H3, hoặc CD83. Theo các phương án khác, dạng kết hợp tế bào tác động bao gồm phân tử liên kết tế bào T đặc hiệu kép (ví dụ, phân tử kháng thể đặc hiệu kép liên kết với CD3 và kháng nguyên khối u (ví dụ, EGFR, PSCA, PSMA, EpCAM, HER2 trong số các yếu tố khác).

Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là chất điều biến hoạt tính PD-1, chất điều biến hoạt tính PD-L1, chất điều biến hoạt tính PD-L2, chất điều biến hoạt tính CTLA-4, chất điều biến hoạt tính CD28, chất điều biến hoạt tính CD80, chất điều biến CD86, chất điều biến hoạt tính 4-1BB, chất điều biến hoạt tính OX40, chất điều biến hoạt tính KIR, chất điều biến hoạt tính Tim-3, chất điều biến hoạt tính LAG3, chất điều biến hoạt tính CD27, chất điều biến hoạt tính CD40, chất điều biến hoạt tính GITR, chất điều biến hoạt tính TIGIT, chất điều biến hoạt tính CD20, chất điều biến hoạt tính CD96, chất điều biến hoạt tính IDO1, chất điều biến hoạt tính SIRP-alpha, chất điều biến hoạt tính TIGIT, chất điều biến hoạt tính VSIG8, chất điều biến hoạt tính BTLA, chất điều biến hoạt

tính SIGLEC7, chất điều biến hoạt tính SIGLEC9, chất điều biến hoạt tính ICOS, chất điều biến hoạt tính B7H3, chất điều biến hoạt tính B7H4, chất điều biến hoạt tính FAS, chất điều biến hoạt tính BTNL2, xytokin, chemokin, interferon, interleukin, lymphokin, thành viên của họ yếu tố hoại tử khối u (TNF), hoặc oligonucleotit kích thích miễn dịch. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là chất điều biến điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch ví dụ chất ức chế hoạt tính PD-1, chất điều biến hoạt tính PD-L1, chất điều biến hoạt tính hoạt tính PD-L2, chất điều biến CTLA-4, hoặc CD40 chất chủ vận (ví dụ, phân tử kháng thể kháng CD40), (xi) chất chủ vận OX40 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng OX40), hoặc (xii) chất chủ vận CD27 (ví dụ, phân tử kháng thể kháng CD27). Theo một phương án, chất điều biến miễn dịch là chất ức chế PD-1, PD-L1, PD-L2, CTLA-4, TIM-3, LAG-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, -3 và/hoặc -5), VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4 và/hoặc TGF beta. Theo một phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch ức chế PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, -3 và/hoặc -5), CTLA-4, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Sự ức chế phân tử ức chế có thể được thực hiện ở cấp độ ADN, ARN hoặc protein. Theo các phương án, axit nucleic ức chế (ví dụ, DSARN, siARN hoặc shARN), có thể được sử dụng để ức chế sự biểu hiện của phân tử ức chế. Theo các phương án khác, chất ức chế tín hiệu ức chế là, polypeptit, ví dụ, phối tử hòa tan (ví dụ, PD-1-Ig hoặc CTLA-4 Ig), kháng thể hoặc đoạn kháng thể liên kết kháng nguyên của kháng thể, ví dụ, kháng thể đơn dòng, kháng thể đặc hiệu kép bao gồm một hoặc nhiều gốc liên kết kháng nguyên điểm kiểm soát miễn dịch, kháng thể đặc hiệu ba, hoặc kháng thể/protein dung hợp/cấu trúc đa hóa trị gắn kết với tế bào miễn dịch đã biết trong lĩnh vực này mà liên kết với phân tử ức chế; ví dụ, kháng thể hoặc đoạn kháng thể (còn được gọi ở đây là "phân tử kháng thể") mà liên kết với PD-1, PD-L1, PD-L2, CEACAM (ví dụ, CEACAM-1, -3 và/hoặc -5), CTLA-4, TIM-3, LAG-3, VISTA, BTLA, TIGIT, LAIR1, CD160, 2B4, TGF beta, hoặc dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, trong đó dạng kết hợp này bao gồm hợp chất có Công thức I' và tác nhân miễn dịch trị liệu, trong đó tác nhân miễn dịch trị liệu là kháng thể đơn dòng hoặc kháng thể đặc hiệu kép. Ví dụ, kháng thể đơn dòng hoặc đặc hiệu kép có thể liên kết đặc hiệu với thành viên của con đường c-Met và/hoặc chất điều biến điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, kháng thể đặc hiệu kép liên kết với cả thụ thể yếu tố tăng trưởng tế bào gan (HGFR) và chất điều biến điểm kiểm soát miễn dịch được mô tả trong bản mô tả

này, như kháng thể liên kết với PD-1, PD-L1, PD-L2, hoặc CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, TIM-3, SIRP-alpha, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2 hoặc CD27). Theo các phương án cụ thể, kháng thể đặc hiệu kép liên kết đặc hiệu với protein HGFR của người và một trong số các protein PD-1, PD-L1, và CTLA-4.

Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là xytokin, ví dụ, chemokine, interferon, interleukin, lymphokin, hoặc thành viên của họ yếu tố hoại tử khối u. Theo một số phương án, xytokin là IL-2, IL15, hoặc interferon-gama.

Theo một số phương án thuộc khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh trên đây hoặc các khía cạnh được mô tả ở những đoạn khác trong bản mô tả này, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm ung thư phổi, ung thư tuyến tụy, ung thư vú, ung thư ruột kết, ung thư đại trực tràng, u hắc sắc tố, ung thư dạ dày ruột, ung thư dạ dày, ung thư thận, ung thư buồng trứng, ung thư gan, ung thư màng trong tử cung, ung thư thận, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến giáp, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, ung thư cổ tử cung, ung thư dạ dày, ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, và u gan.

Theo một số phương án thuộc khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh trên đây hoặc các khía cạnh được mô tả ở những đoạn khác trong bản mô tả này, khối u và ung thư ở đối tượng không đáp ứng với liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, với chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, như chất đối kháng PD-1 hoặc chất đối kháng PD-L1) hoặc ung thư hoặc khối u ở đối tượng đã tiến triển sau khi đáp ứng ban đầu với sự ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, với chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, như chất đối kháng PD-1 hoặc chất đối kháng PD-L1).

Theo một số phương án thuộc khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh trên đây hoặc các khía cạnh được mô tả ở những đoạn khác trong bản mô tả này, đối tượng là người.

Chất ức chế điểm kiểm soát có thể là phân tử, tác nhân, liệu pháp điều trị và/hoặc phương pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch bất kỳ, và/hoặc thúc đẩy chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, ví dụ, bằng cách thúc đẩy chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch nội tại; ức chế yếu tố phiên mã tham gia vào quá trình biểu hiện của điểm kiểm soát miễn dịch; và/hoặc bằng cách tác động phối hợp với một số yếu tố ngoại lai bổ sung. Ví dụ, chất ức chế điểm kiểm soát có thể bao gồm một liệu pháp điều trị mà ức chế các yếu tố phiên mã

tham gia vào quá trình biểu hiện của các gen điểm kiểm soát miễn dịch hoặc thúc đẩy quá trình biểu hiện của các yếu tố phiên mã đối với các gen ức chế khối u, ví dụ, BACH2 (Luan và các đồng tác giả, (2016). Transcription Factors and Checkpoint Inhibitor Expression with Age: Markers of Immunosenescence. Blood, 128(22), 5983). Hơn nữa, chất ức chế điểm kiểm soát có thể ức chế quá trình phiên mã các gen điểm kiểm soát miễn dịch; quá trình biến đổi và/hoặc xử lý mARN điểm kiểm soát miễn dịch; quá trình dịch mã các protein điểm kiểm soát miễn dịch; và/hoặc các phân tử tham gia vào quá trình miễn dịch hoặc con đường điểm kiểm soát miễn dịch, ví dụ, các yếu tố phiên mã PD-1 như HIF-1, STAT3, NF-κB, và AP-1, hoặc hoạt hóa các con đường gây ung thư phổ biến như JAK/STAT, RAS/ERK, hoặc PI3K/AKT/mTOR (Zerdes và các đồng tác giả, Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in biology and clinical correlations, Oncogenevolume 37, trang 4639–4661 (2018), tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn).

Các chất ức chế điểm kiểm soát có thể bao gồm các liệu pháp điều trị, phân tử, tác nhân và/hoặc phương pháp điều hòa các điểm kiểm soát miễn dịch ở mức độ phiên mã, ví dụ, sử dụng phương pháp ức chế đồng thời con đường can thiệp ARN và/hoặc kỹ thuật làm bất hoạt gen sau phiên mã (PTGS) (ví dụ, microARN , miARN, ARN bất hoạt, ARN can thiệp nhỏ hoặc ARN can thiệp ngắn (siARN). Quá trình điều hòa phiên mã của các phân tử điểm kiểm soát đã được chứng minh là có liên quan đến mir-16, mà đã được chứng minh là nhắm đích 3'UTR của điểm kiểm soát mARN CD80, CD274 (PD-L1) và CD40 (Leibowitz và các đồng tác giả, Post-transcriptional regulation of immune checkpoint genes by mir-16 in melanoma, Annals of Oncology (2017) 28; v428-v448). Mir-33a cũng được chứng minh là tham gia vào sự điều hòa mức biểu hiện của PD-1 trong bệnh caxinom tuyến phổi (Boldini và các đồng tác giả, Role of microRNA-33a in regulating the expression of PD-1 in lung adenocarcinoma, Cancer Cell Int. 2017; 17: 105, tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn).

Các thể khảm đặc siARN-aptame đặc hiệu với tế bào T đã được đề xuất là phương pháp có tính đặc hiệu cao trong việc ức chế các phân tử trong con đường điểm kiểm soát miễn dịch (Hossain và các đồng tác giả, The aptamer–siRNA conjugates: reprogramming T cells for cancer therapy, Ther. Deliv. Tháng 1 năm 2015; 6(1): 1–4, tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn

Ngoài ra, các thành viên của con đường điểm kiểm soát miễn dịch có thể bị ức chế bằng cách sử dụng các phương pháp điều trị mà ảnh hưởng đến các con đường liên quan, ví dụ, con đường trao đổi chất. Ví dụ, cung cấp quá mức pyruvat trung gian tiêu đường trong ty thể từ các đại thực bào CAD đã thúc đẩy sự biểu hiện của PD-L1 thông qua việc tạo ra protein tạo hình xương 4/ SMAD1/5 được phosphoryl hóa/ yếu tố điều hòa IFN 1 (BMP4/p-SMAD1/5). Theo đó, việc thực hiện các phương pháp điều trị mà điều biến con đường trao đổi chất có thể dẫn đến quá trình điều biến tiếp theo con đường điểm kiểm soát miễn dịch PD-1/PD-L1 ức chế miễn dịch (Watanabe và các đồng tác giả, Pyruvate controls the checkpoint inhibitor PD-L1 and suppresses T cell immunity, J Clin Invest. 2017 Jun 30; 127(7): 2725–2738).

Khả năng miễn dịch của điểm kiểm soát có thể được điều hòa thông qua các virut tiêu u sao chép có chọn lọc trong các tế bào khối u và tạo ra các đáp ứng miễn dịch cấp tính trong vi môi trường khối u, tức là, bằng cách tác động như các véc-tơ di truyền mang các tác nhân đặc hiệu (ví dụ, kháng thể, miARN, siARN và các chất tương tự) đến các tế bào ung thư và thực hiện quá trình tiêu u và tiết xytokin và chemokin để hợp lực cho sự ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (Shi và các đồng tác giả, Cancer Immunotherapy: A Focus on the Regulation of Immune Checkpoints, Int J Mol Sci. Tháng 5 năm 2018; 19(5): 1389). Hiện nay, có những thử nghiệm lâm sàng đang được tiến hành sử dụng các loại virut sau đây làm các chất ức chế điểm kiểm soát: virut bại liệt, virut sởi, adenovirut, virut phát ban, virut herpes simplex (HSV), virut coxsackie, reovirut, virut bệnh Newcastle (NDV), T-VEC (virut herpes được mã hóa bằng GM-CSF (yếu tố kích thích cụm đại thực bào-bạch cầu hạt) và H101 (Shi và các đồng tác giả, supra).

Các chất ức chế điểm kiểm soát có thể hoạt động ở mức độ dịch mã trong quá trình miễn dịch điểm kiểm soát. Sự dịch mã mARN thành protein là sự kiện quan trọng trong quá trình điều hòa biểu hiện gen, do đó việc ức chế sự dịch mã điểm kiểm soát miễn dịch là một phương pháp trong đó con đường điểm kiểm soát miễn dịch có thể bị ức chế.

Việc ức chế con đường điểm kiểm soát miễn dịch có thể xảy ra ở bất kỳ giai đoạn nào của quá trình dịch mã điểm kiểm soát miễn dịch. Ví dụ, dược chất, phân tử, tác nhân, phương pháp điều trị và/hoặc các phương pháp có thể ức chế quá trình khởi đầu (theo đó, tiểu đơn vị ribosom 40S được tuyển dụng vào đầu 5 'của mARN và quét 5'UTR của mARN về phía đầu 3'. Quá trình ức chế có thể xảy ra bằng cách nhắm đích anticodon của ARN chuyển metionyl khởi đầu (tARN) (Met-tARNi), ghép cặp bazơ của nó với codon khởi đầu

hoặc tuyển dụng tiểu đơn vị 60S để bắt đầu quá trình kéo dài và bổ sung axit amin liên tục trong quá trình dịch mã của gen đặc hiệu điểm kiểm soát miễn dịch. Cách khác, chất ức chế điểm kiểm soát có thể ức chế các điểm kiểm soát ở mức dịch mã bằng cách ngăn chặn sự hình thành phức hợp teARNry (TC), tức là yếu tố khởi tạo eukaryote (eIF)2 (hoặc một hoặc nhiều tiểu đơn vị α, β và α, β, và γ); GTP; và Met-tARNi.

Việc ức chế điểm kiểm soát có thể xảy ra thông qua quá trình làm mất ổn định eIF2α bằng cách ngăn chặn sự phosphoryl hóa của nó thông qua protein kinaza R (PKR), PERK, GCN2, hoặc HRI, hoặc bằng cách ngăn chặn các TC liên kết với ribosom 40S và/hoặc các yếu tố khởi đầu khác, như vậy ngăn chặn sự tạo thành phức hợp tiền khởi đầu (PIC); ức chế phức hợp eIF4F và/hoặc protein liên kết mũ của nó eIF4E, protein khung eIF4G hoặc eIF4A helicaza. Các phương pháp thảo luận về việc kiểm soát dịch mã trong ung thư được thảo luận trong tài liệu: Truitt và các đồng tác giả, New frontiers in translational control of the cancer genome, Nat Rev Cancer. Ngày 26/04/2016; 16(5): 288–304, tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các chất ức chế điểm kiểm soát cũng có thể bao gồm các phương pháp điều trị, phân tử, tác nhân và/hoặc phương pháp điều hòa các điểm kiểm soát miễn dịch ở mức độ tế bào và/hoặc protein, ví dụ, bằng cách ức chế thụ thể điểm kiểm soát miễn dịch. Sự ức chế các điểm kiểm soát có thể xảy ra thông qua việc sử dụng các kháng thể, các đoạn kháng thể, các đoạn liên kết kháng nguyên, các phân tử nhỏ và/hoặc các loại dược chất, tác nhân, phương pháp điều trị và/hoặc phương pháp khác.

Các điểm kiểm soát miễn dịch đề cập đến các con đường ức chế trong hệ miễn dịch chịu trách nhiệm duy trì khả năng tự dung nạp và điều biến mức độ đáp ứng của hệ miễn dịch để giảm thiểu tổn thương mô ngoại biên. Tuy nhiên, các tế bào khối u cũng có thể hoạt hóa các điểm kiểm soát hệ miễn dịch để làm giảm hiệu quả của đáp ứng miễn dịch ('phong bế' đáp ứng miễn dịch) chống lại các mô khối u. Trái ngược với phần lớn các chất chống ung thư, các chất ức chế điểm kiểm soát không nhắm đích trực tiếp vào các tế bào khối u, mà nhắm đích vào các thụ thể lympho bào hoặc các phối tử của chúng để giúp tăng cường hoạt tính chống ung thư nội sinh của hệ miễn dịch. (Pardoll, 2012, Nature Reviews Cancer 12:252-264).

Cho đến gần đây, liệu pháp miễn dịch ung thư đã tập trung nỗ lực đáng kể vào các phương pháp giúp tăng cường đáp ứng miễn dịch chống khối u bằng cách chuyển nuôi các tế bào hiệu ứng được hoạt hóa, gây miễn dịch chống lại các kháng nguyên liên quan, hoặc

cung cấp các chất kích thích miễn dịch không đặc hiệu như xytokin. Tuy nhiên, trong thập kỷ qua, những nỗ lực tập trung chuyên sâu để phát triển các chất ức chế con đường điểm kiểm soát miễn dịch đặc hiệu đã bắt đầu đem lại các phương pháp trị liệu miễn dịch mới để điều trị ung thư, bao gồm phát triển kháng thể (Ab), ipilimumab (YERVOY.RTM.), liên kết với và ức chế CTLA -4 để điều trị cho bệnh nhân u hắc sắc tố tiến triển (Hodi và các đồng tác giả (2010) N Engl J Med 363:711-23) và phát triển các kháng thể như nivolumab và pembrolizumab (trước đây là lambrolizumab; Tuyên bố của Hội đồng USAN (2013) Pembrolizumab: Tuyên bố về tên chung được thông qua bởi Hội đồng USAN (ZZ-165), ngày 27 tháng 11 năm 2013) liên kết đặc hiệu với thụ thể gây chết theo chương trình-1 (PD-1) và phong bế con đường phối tử PD-1/PD-1 ức chế (Topalian và các đồng tác giả (2012a) N Engl J Med 366:2443-54; Topalian và các đồng tác giả (2012b) Curr Opin Immunol 24:207-12; Topalian và các đồng tác giả (2014) J Clin Oncol 32(10):1020-30; Hamid và các đồng tác giả (2013) N Engl J Med 369:134-144; Hamid và Carvajal (2013) Expert Opin Biol Ther 13(6):847-61; McDermott và Atkins (2013) Cancer Med 2(5):662-73).

PD-1 là thụ thể điểm kiểm soát miễn dịch then chốt được biểu hiểu bởi các tế bào T và B được hoạt hóa và làm trung gian cho quá trình ức chế miễn dịch. Nivolumab (trước đây được gọi là 5C4, BMS-936558, MDX-1106, hoặc ONO-4538) là kháng thể chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch IgG4 (S228P) PD-1 hoàn toàn của người mà ngăn chặn có chọn lọc sự tương tác với các phối tử PD-1 (PD-L1 và PD-L2), do đó ngăn chặn quá trình điều hòa giảm các chức năng của các tế bào T chống ung thư (Bằng sáng chế Mỹ số 8,008,449; Wang và các đồng tác giả (2014) In vitro characterization of the anti-PD-1 antibody nivolumab, BMS-936558, and in vivo toxicology in non-human primates. Nivolumab đã được phê duyệt để điều trị cho các bệnh nhân bị bệnh u hắc sắc tố không thể cắt bỏ hoặc di căn và tiến triển bệnh sau khi điều trị bằng ipilimumab và, nếu đột biến BRAF V600 dương tính, điều trị bằng chất ức chế BRAF và để điều trị bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ dạng vảy.

Dữ liệu gần đây gợi ý về cơ chế thứ cấp của các kháng thể kháng CTLA-4, có thể xảy ra trong chính khối u. CTLA-4 đã được phát hiện là được biểu hiện ở các khối u với mức độ cao hơn trên các tế bào T điều hòa (trong bản mô tả này còn được gọi là "tế bào Treg") so với các tế bào T hiệu ứng trong khối u (trong bản mô tả này còn được gọi là "tế bào Teff"), dẫn đến giả thuyết rằng các kháng thể kháng CTLA-4 tác động tốt nhất đến tế

bào Treg "Therapeutic use of anti-CTLA-4 antibodies", Christian U. Blank và Alexander Enk, InteRNAtional Immunology, Tập 27, Số 1, trang 3-10. Một nghiên cứu gần đây về sự kết hợp giữa PD-1 và CTLA-4 cho thấy rằng sự phong bế kết hợp các con đường CTLA-4 và PD-1 cũng hợp tác để làm tăng tỷ lệ của các tế bào Teff so với cả tế bào MDSC và T điều hòa, do đó làm giảm mức độ ức chế và thúc đẩy sự viêm trong vi môi trường khối u. "Combination of CTLA-4 and PD-1 blockade expands infiltrating T-cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors", Curran và các đồng tác giả, PNAS|Ngày 02/03/2010; Tập 107 (Số 9); trang 4275-4280, phần bộc lộ của tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Sự kết hợp giữa chất ức chế điểm soát và (các) tác nhân trị liệu khác có thể tăng cường hoặc kéo dài đáp ứng chống khối u của chất ức chế điểm kiểm soát và/hoặc tác dụng của tác nhân trị liệu. Về vấn đề này, Công bố đơn quốc tế số WO 2015/069770 bộc lộ phương pháp điều trị kết hợp dựa trên việc hoạt hóa đáp ứng miễn dịch thích ứng, đặc biệt là phương pháp kết hợp của thuốc ức chế CTLA-4 và PD-1 để điều trị ung thư. Phần bộc lộ của WO 2015/069770 được đưa toàn bộ vào phần bộc lộ của đơn sáng chế này bằng cách viện dẫn.

Một cơ chế theo đó các kháng thể kháng CTLA-4 phong bế các điểm kiểm soát làm trung gian cho tác động chống khối u là bằng cách giảm các tế bào T điều hòa. Do cơ chế hoạt động riêng biệt của các kháng thể kháng CTLA-4, chúng có thể kết hợp thành công với các kháng thể phong bế điểm kiểm soát, hoạt động để giải phóng tín hiệu ức chế do các tế bào T hiệu ứng mang lại. Việc phong bế kép bằng các kháng thể này kết hợp để cải thiện đáp ứng chống khối u cả về mặt tiền lâm sàng (Proc Natl Acad Sci USA 2010, 107, 4275-4280) và về mặt lâm sàng (N Engl J Med 2013, 369, 122-133; N Engl J Med 2015, 372, 2006-2017).

CTLA-4 làm suy yếu quá trình hoạt hóa sớm các tế bào T nhớ và nguyên sơ thông qua các tương tác với các phối tử B7-1 (CD80) và B7-2 (CD86) (Fig. 1A). PD-1 là thụ thể được biểu hiện trên bề mặt tế bào T trưởng thành hoạt hóa, tế bào NK hoạt hóa, tế bào B, bạch cầu đơn nhân và nhiều mô bình thường và đóng vai trò quan trọng trong việc duy trì khả năng dung nạp ngoại biên [20-21] (Fig. 1A). Trái ngược với CTLA-4, PD-1 hoạt động thông qua tương tác với các phối tử PD-L1 (còn được gọi là B7-H1 hoặc CD274) và tham gia chủ yếu vào quá trình điều biến hoạt tính tế bào T trong các mô ngoại biên cũng như cung cấp cơ chế kháng miễn dịch chính trong vi môi trường khối u.

Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là chất điều biến hoạt tính PD-1, chất điều biến hoạt tính PD-L1, chất điều biến hoạt tính PD-L2, chất điều biến hoạt tính CTLA-4, chất điều biến hoạt tính CD28, chất điều biến hoạt tính CD80, chất điều biến hoạt tính CD86, chất điều biến hoạt tính 4-1BB, chất điều biến hoạt tính OX40, chất điều biến hoạt tính KIR, chất điều biến hoạt tính Tim-3, chất điều biến hoạt tính LAG3, chất điều biến hoạt tính CD27, chất điều biến hoạt tính CD40, chất điều biến hoạt tính GITR, chất điều biến hoạt tính TIGIT, chất điều biến hoạt tính CD20, chất điều biến hoạt tính CD96, chất điều biến hoạt tính IDO1, xytokin, chemokin, interferon, interleukin, lymphokin, thành viên của họ yếu tố hoại tử khối u (TNF), hoặc oligonucleotit kích thích miễn dịch. Theo một số phương án, chất điều biến điểm kiểm soát miễn dịch, là chất ức chế hoặc chất đối kháng, hoặc là chất hoạt hóa hoặc chất chủ vận, ví dụ, chất điều biến CD28, chất điều biến 4-1BB, chất điều biến OX40, chất điều biến CD27, chất điều biến CD80, chất điều biến CD86, chất điều biến CD40, hoặc chất điều biến GITR, chất điều biến Lag-3, chất điều biến 41BB, chất điều biến LIGHT, chất điều biến CD40, chất điều biến GITR, chất điều biến TGF-beta, chất điều biến TIM-3, chất điều biến SIRP-alpha, chất điều biến TIGIT, chất điều biến VSIG8, chất điều biến BTLA, chất điều biến SIGLEC7, chất điều biến SIGLEC9, chất điều biến ICOS, chất điều biến B7H3, chất điều biến B7H4, chất điều biến FAS, và/hoặc chất điều biến BTNL2. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là chất điều biến điểm kiểm soát miễn dịch như được mô tả trên đây (ví dụ, kháng thể điều biến điểm kiểm soát miễn dịch, mà có thể ở dạng kháng thể đơn dòng, kháng thể đặc hiệu kép bao gồm một hoặc nhiều gốc liên kết kháng nguyên điểm kiểm soát miễn dịch, kháng thể đặc hiệu ba, hoặc cấu trúc/protein dung hợp/kháng thể đa hóa trị gắn kết tế bào miễn dịch đã được biết đến trong lĩnh vực này).

Các phương pháp điều trị kết hợp với tác nhân miễn dịch trị liệu ức chế điểm kiểm soát miễn dịch có thể bao gồm các kháng thể nhắm đích đặc hiệu các điểm kiểm soát của hệ miễn dịch như CTLA4, PD1 và PD-L1 là một trong các phương pháp mới hứa hẹn nhất của liệu pháp miễn dịch đối với bệnh ung thư và các bệnh khác. Các đích của điểm kiểm soát bổ sung, như TIM-3, LAG-3, các phối tử B-7 khác nhau, các kinaza CHK 1 và CHK2, BTLA, A2aR, và các phối tử khác, cũng đang được nghiên cứu. Hiện tại, ba chất ức chế điểm kiểm soát đã nhận được sự chấp thuận nhanh chóng từ Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ để điều trị ung thư, bao gồm ipilimumab (Yervoy®), chất ức chế CTLA-4 và pembrolizumab (Keytruda®) và nivolumab (Opdivo®), cả chất ức chế PD-

1. Ngoài ra, một số tác nhân ức chế điểm kiểm tra đang trong quá trình thử nghiệm lâm sàng.

Protein gây chết tế bào theo chương trình 1, (PD-1 hoặc CD279), protein xuyên màng 55-kD typ 1, là thành viên của họ CD28 gồm các thụ thể đồng kích thích tế bào T bao gồm thành viên của siêu họ glubin miễn dịch CD28, CTLA-4, đồng kích thích (ICOS) và BTLA. PD-1 được biểu hiện cao trên các tế bào B và tế bào T kích hoạt. Sự biểu hiện của PD-1 cũng có thể được phát hiện trên các phân nhóm tế bào T nhớ với các mức biểu thức khác nhau. Hai phối tử đặc hiệu đối với PD-1 đã được xác định: phối tử gây chết theo chương trình 1 (PD-L1, còn được gọi là B7-H1 hoặc CD274) và PD-L2 (còn được gọi là B7-DC hoặc CD273). PD-L1 và PD-L2 đã được chứng minh là điều hòa giảm hoạt tính tế bào T khi liên kết với PD-1 trong cả các hệ thống của chuột và người (Okazaki và các đồng tác giả, Int Immunol., 2007; 19: 813-824). Sự tương tác của PD-1 với các phối tử của nó, PD-L1 và PD-L2, được biểu hiện trên các tế bào trình diện kháng nguyên (APC) và tế bào đuôi gai (DC), truyền các kích thích điều hòa âm tính để điều biến giảm đáp ứng miễn dịch tế bào T đã hoạt hóa. Việc phong bế PD-1 gây ức chế tín hiệu âm tính này và khuếch đại các đáp ứng của tế bào T.

Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng vi môi trường ung thư điều khiển con đường truyền tín hiệu PD-L1-/PD-1 và quá trình kích thích biểu hiện PD-L1 có liên quan đến việc ức chế các đáp ứng miễn dịch chống lại ung thư, do đó cho phép tiến triển ung thư và di căn. Con đường truyền tín hiệu PD-L1/PD-1 là cơ chế chính của quá trình lẩn tránh miễn dịch ung thư vì nhiều lý do. Đầu tiên, và quan trọng nhất, con đường này có liên quan đến quá trình điều hòa âm tính các đáp ứng miễn dịch của các tế bào hiệu ứng T đã hoạt hóa, được tìm thấy ở ngoại biên. Thứ hai, PD-L1 được điều chỉnh tăng trong vi môi trường ung thư, trong khi PD-1 cũng được điều chỉnh tăng trên các tế bào T thâm nhiễm khối u hoạt hóa, do đó có thể gây ra một chu kỳ ức chế luẩn quẩn. Thứ ba, con đường này liên quan chặt chẽ đến cả điều hòa miễn dịch bẩm sinh và thích ứng thông qua tín hiệu hai chiều. Các yếu tố này làm cho hợp phức PD-1/PD-L1 trở thành điểm trung tâm mà qua đó ung thư có thể điều khiển các đáp ứng miễn dịch và thúc đẩy sự tiến triển của chính nó.

CTLA-4 (còn được gọi là protein liên kết với lympho bào T gây độc tế bào 4, CTLA4, CTLA-4, CD52, cụm biệt hóa 152; ALPS5, CD, CELIAC3, GRD4, GSE và IDDM12). CTLA-4 là protein xuyên màng đơn typ I ~ 24,6-kDa có vai trò ức chế chức năng tế bào T. CTLA-4 ban đầu được xác định bằng cách sàng lọc biệt hóa trong thư viện

cADN tế bào T trong tế bào học ở chuột, xem tài liệu: Brunet và các đồng tác giả, A new member of the immunoglobulin superfamily--CTLA-4, Nature. 16-22 tháng Bảy năm 1987;328(6127):267-70. CTLA- đã được chứng minh là tương tác với các phối tử họ b7 CD80 (còn được gọi là cụm biệt hóa 80 và B7-1); và CD86 (còn được gọi là cụm biệt hóa 86 hoặc B7-2). Xem Linsley và các đồng tác giả, CTLA-4 is a second receptor for the B cell activation antigen B7, J Exp Med. ngày 01 tháng Chín năm 1991;174(3):561-9. So sánh trình tự giữa vùng mã hóa ADN CTLA-4 của người và của CD28, cho thấy sự tương đồng đáng kể giữa cả hai trình tự, với mức tương đồng lớn nhất là giữa các vùng cận màng và tế bào chất; theo đó, CTLA-4 có liên quan đến quá trình loại bỏ/làm giảm hoạt tính tế bào T, và chống lại hoạt tính của CD28. Chuột thiếu hụt CTLA-4 đã được chứng minh là có biểu hiện tăng sinh lympho đáng kể. Chambers và các đồng tác giả, Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells, Immunity. Tháng 12/1997;7(6):885-95. Đã có báo cáo rằng việc phong bế CTLA-4 làm tăng các phản ứng tế bào T cả in vitro và in vivo, làm tăng cường bệnh tự miễn gây ra, và làm tăng khả năng miễn dịch chống ung thư. (See Luhder, J. Exp. Med. 1998; 187:427-432; Walunas và các đồng tác giả, Immunity. 1994; 1:405-413; Kearney, J. Immunol. 1995; 155:1032-1036); Leach, Science 1996; 271:1734-1736). CTLA-4 cũng đã được báo cáo là có tác động bổ sung và/thay thế khác lên đặc tính ban đầu của đáp ứng miễn dịch tế bào T (Chambers, Curr. Opin. Immunol. 1997; 9:396-404; Bluestone, J. Immunol. 1997; 158:1989-1993; Thompson, Immunity 1997; 7:445-450).

Chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đầu tiên được thử nghiệm trong thử nghiệm lâm sàng là ipilimumab (Yervoy, Bristol-Myers Squibb), CTLA-4 mAb. CTLA-4 thuộc siêu họ thụ thể glubin miễn dịch, mà cũng bao gồm cả PD-1, BTLA, TIM-3 và chất ức chế globulin miễn dịch miền V trong hoạt hóa tế bào T (VISTA). Kháng thể mAb kháng CTLA-4 là chất ức chế điểm kiểm soát mạnh giúp loại bỏ "sự phá vỡ" khỏi cả tế bào nguyên sơ và tế bào đã được tiếp xúc với kháng nguyên. Liệu pháp trị liệu giúp tăng cường chức năng chống khối u của các tế bào T CD8+, tăng tỷ lệ tế bào T CD8+ với tế bào điều hòa Foxp3+T, và ức chế chức năng ức chế của các tế bào điều hòa T. Nhược điểm chính của liệu pháp mAb kháng CTA-4 là tạo ra độc tính tự miễn do tác dụng trên đích của hệ miễn dịch quá mức mà đã mất khả năng tự làm giảm của nó. Có báo cáo rằng tới 25% bệnh nhân được điều trị bằng ipilimumab đã phát triển các tác dụng phụ nghiêm trọng /tác dụng phụ kiểu tự miễn cấp độ 3-4 bao gồm viêm da, viêm ruột, viêm gan, các bệnh nội tiết (bao gồm viêm

tuyến yên, viêm tuyến giáp và viêm tuyến thượng thận), viêm khớp, viêm thận và viêm màng não vô trùng. Trái ngược với liệu pháp kháng CTLA-4, liệu pháp kháng PD-1 dường như được dung nạp tốt hơn và gây ra tỷ lệ tác dụng phụ kiểu tự miễn tương đối thấp hơn.

Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân ức chế hoạt tính của PD-1. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân ức chế hoạt tính của PD-L1 và/hoặc PD-L2. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân ức chế hoạt tính của CTLA-4. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân ức chế hoạt tính của CD80 và/hoặc CD86. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân ức chế hoạt tính của TIGIT. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân ức chế hoạt tính của KIR. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là tác nhân giúp tăng cường hoặc kích thích hoạt tính của các thụ thể điểm kiểm soát miễn dịch hoạt hóa.

Theo một số phương án của các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, tác nhân miễn dịch trị liệu là chất đối kháng PD-1, chất đối kháng PD-L1, chất đối kháng PD-L2, chất đối kháng CTLA-4, chất đối kháng CD80, chất đối kháng CD86, chất đối kháng KIR, chất đối kháng Tim-3, chất đối kháng LAG3, chất đối kháng TIGIT, chất đối kháng CD20, chất đối kháng CD96, hoặc chất đối kháng IDO1.

-Theo một số phương án, chất đối kháng PD-1 là kháng thể liên kết đặc hiệu với PD-1. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với PD-1 là pembrolizumab (KEYTRUDA®, MK-3475; Merck), pidilizumab (CT-011; Curetech Ltd.), nivolumab (OPDIVO®, BMS-936558, MDX-1106; Bristol Myer Squibb), MEDI0680 (AMP-514; AstraZenenca/MedImmune), REGN2810 (Regeneron Pharmaceuticals), BGB-A317 (BeiGene Ltd.), PDR-001 (Novartis), hoặc STI-A1110 (Sorrento Therapeutics). Theo một số phương án, kháng thể liên kết với PD-1 được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO 2014/179664, ví dụ, kháng thể được nhận diện là APE2058, APE1922, APE1923, APE1924, APE 1950, hoặc APE1963 (Anaptysbio), hoặc kháng thể có chứa các vùng CDR của kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể này. Theo các phương án khác, chất đối kháng PD-1 là protein dung hợp bao gồm miền ngoại bào của PD-L1 hoặc PD-L2, ví dụ, AMP-224 (AstraZeneca/MedImmune). Theo các phương án khác, chất đối kháng PD-1 là chất ức chế peptit, ví dụ, AUNP-12 (Aurigene).

Theo một số phương án, chất đối kháng PD-L1 là kháng thể liên kết đặc hiệu với PD-L1. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với PD-L1 là atezolizumab (RG7446,

MPDL3280A; Genentech), MEDI4736 (AstraZeneca/MedImmune), BMS-936559 (MDX-1105; Bristol Myers Squibb), avelumab (MSB0010718C; Merck KGaA), KD033 (Kadmon), phần kháng thể KD033, hoặc STI-A1014 (Sorrento Therapeutics). Theo một số phương án, kháng thể liên kết với PD-L1 được mô tả trong Công bố đơn PCT số WO 2014/055897, ví dụ, Ab-14, Ab-16, Ab-30, Ab-31, Ab-42, Ab-50, Ab-52, hoặc Ab-55, hoặc kháng thể có chứa các vùng CDR của của kháng thể bất kỳ trong số các kháng thể này, phần bộc lộ của tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, chất đối kháng CTLA-4 là kháng thể liên kết đặc hiệu với CTLA-4. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với CTLA-4 là ipilimumab (YERVOY®; Bristol Myer Squibb) hoặc tremelimumab (CP-675,206; Pfizer). Theo một số phương án, chất đối kháng CTLA-4 là protein dung hợp CTLA-4 hoặc thụ thể CTLA-4 hòa tan, ví dụ, KARR-102 (Kahr Medical Ltd.).

Theo một số phương án, chất đối kháng LAG3 là kháng thể liên kết đặc hiệu với LAG3. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với LAG3 là IMP701 (Prima BioMed), IMP731 (Prima BioMed/GlaxoSmithKline), BMS-986016 (Bristol Myer Squibb), LAG525 (Novartis), và GSK2831781 (GlaxoSmithKline). Theo một số phương án, chất đối kháng LAG3 bao gồm thụ thể LAG3 hòa tan, ví dụ IMP321 (Prima BioMed).

Theo một số phương án, chất đối kháng KIR là kháng thể liên kết đặc hiệu với KIR. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với KIR là lirilumab (Bristol Myer Squibb/Innate Pharma).

Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu được sử dụng trong các dạng kết hợp được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, kết hợp với hợp chất có Công thức I') là chất hoạt hóa hoặc chất chủ vận của phân tử đồng kích thích. Theo một phương án, chất chủ vận của phân tử đồng kích thích được chọn từ chất chủ vận (ví dụ, kháng thể chủ vận hoặc đoạn liên kết kháng nguyên kháng thể, hoặc protein dung hợp hòa tan) của phối tử OX40, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), GITR, CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-H3, hoặc CD83.

Theo một số phương án, chất chủ vận OX40 bao gồm phối tử OX40, hoặc phần liên kết OX40 của phối tử. Ví dụ, chất chủ vận OX40 có thể là MEDI6383 (AstraZeneca). Theo một số phương án, chất chủ vận OX40 là kháng thể liên kết đặc hiệu với OX40. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với OX40 là MEDI6469 (AstraZeneca/MedImmune),

MEDI0562 (AstraZeneca/MedImmune), hoặc MOXR0916 (RG7888; Genentech). Theo một số phương án, chất chủ vận OX40 là véc-tơ (ví dụ, vectơ biểu hiện hoặc virút, như adenovirus) có khả năng biểu hiện phối tử OX40. Theo một số phương án, vectơ biểu hiện OX40 là Delta-24-RGDOX (ADNtrix) hoặc DNX2401 (ADNtrix).

Theo một số phương án, chất chủ vận 4-1BB (CD137) là phân tử liên kết, như anticalin. Theo một số phương án, anticalin là PRS-343 (Pieris AG). Theo một số phương án, chất chủ vận 4-1BB là kháng thể liên kết đặc hiệu với 4-1BB. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với 4-1BB là PF-2566 (PF-05082566; Pfizer) hoặc urelumab (BMS-663513; Bristol Myer Squibb).

Theo một số phương án, chất chủ vận CD27 là kháng thể liên kết đặc hiệu với CD27. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với CD27 là varlilumab (CDX-1127; Celldex).

Theo một số phương án, chất chủ vận GITR bao gồm phối tử GITR hoặc phần liên kết GITR của phối tử. Theo một số phương án, chất chủ vận GITR là kháng thể liên kết đặc hiệu với GITR. Theo một số phương án, kháng thể liên kết với GITR là TRX518 (GITR, Inc.), MK-4166 (Merck), hoặc INBRX-110 (Five Prime Therapeutics/Inhibrx).

TIM-3 đã được xác định là một thụ thể ức chế quan trọng khác được biểu hiện bởi các tế bào T CD8+ đã suy kiệt. Trong các mô hình chuột bị ung thư, đã có chứng minh rằng các tế bào T CD8+ xâm nhập khối u bất thường nhất trên thực tế biểu hiện đồng thời PD-1 và TIM-3.

LAG-3 là một thụ thể ức chế khác được xác định gần đây có tác dụng hạn chế chức năng tế bào T hiệu ứng và tăng cường hoạt tính ức chế của các tế bào T điều hòa. Gần đây, đã có bộc lộ rằng PD-1 và LAG-3 được biểu hiện đồng thời một cách rộng rãi bởi các tế bào T xâm nhập khối u ở ở chuột, và rằng sự phong bế kết hợp PD-1 và LAG-3 gây ra đáp ứng miễn dịch chống ung thư hiệp đồng có hiệu lực trong các mô hình chuột bị ung thư.

Sự phong bế con đường PD-1 có thể được kết hợp với vắc-xin hoặc các kháng thể hợp chất có Công thức I' khác để cải thiện hiệu quả trị liệu (Hirano, F. et al, Cancer Res., 65(3): 1089-1096 (2005); Li, B. et al, Clin. Cancer Res., 15: 1507-1509 (2009); và Curran, M. A. et al, Proc. Natl. Acad. Set, 107(9):4275-4280 (2010)).

Theo một số phương án, các tác nhân miễn dịch trị liệu hữu ích trong các chế phẩm và phương pháp được bộc lộ trong bản mô tả này có thể bao gồm kháng thể đơn

dòng, kháng thể đặc hiệu kép bao gồm một hoặc nhiều gốc liên kết kháng nguyên điểm kiểm soát miễn dịch, kháng thể đặc hiệu ba, hoặc cấu trúc/protein dung hợp/kháng thể đa hóa trị gắn kết tế bào miễn dịch đã được biết đến trong lĩnh vực này nhắm đích đặc hiệu cả PD-1 và phối tử PD-L1.

PD-1 (còn được gọi là gây chết theo chương trình 1, CD279, PDCD1) là thụ thể bề mặt tế bào với vai trò quan trọng trong việc điều hòa sự cân bằng giữa các tín hiệu kích thích và ức chế trong hệ miễn dịch và duy trì sự dung nạp ngoại biên (Ishida, Y và các đồng tác giả 1992 EMBO J. 11 3887; Kier, Mary E và các đồng tác giả 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Okazaki, Taku và các đồng tác giả 2007 InteRNAtional Immunology 19 813-824). PD-1 là thành viên ức chế của siêu họ glubin miễn dịch tương đồng với CD28. Cấu trúc của PD-1 là protein xuyên màng monome typ 1, bao gồm một miền ngoại bào biến đổi giống glubin miễn dịch và miền tế bào chất chứa motif ức chế trên cơ sở tyrosin thụ thể miễn dịch (ITIM) và motif chuyển đổi trên cơ sở tyrosin của thụ thể miễn dịch (ITSM). Sự biểu hiện của PD-1 có tính dễ cảm ứng được trên các tế bào T, tế bào B, tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK) và tế bào đơn nhân, ví dụ như khi hoạt hóa lympho bào thông qua thụ thể tế bào T (TCR) hoặc tín hiệu thụ thể tế bào B (BCR) (Kier, Mary E và các đồng tác giả 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704; Agata, Y et al 1996 Int Immunol 8 765-72). PD-1 là thụ thể cho các phối tử CD80, CD86, PD-L1 (B7-H1, CD274) và PD-L2 (B7-DC, CD273), là các thành viên biểu hiện bề mặt tế bảo của họ B7 (Freeman, Gordon và các đồng tác giả 2000 J Exp Med 192 1027; Latchman, Y và các đồng tác giả 2001 Nat Immunol 2 261). Khi gắn kết với phối tử, PD-1 tuyển chọn các phosphataza như SHP-1 và SHP-2 vào các motif tyrosin nội bào của nó sau đó khử phosphoryl hóa các phân tử hiệu ứng được hoạt hóa bởi tín hiệu TCR hoặc BCR (Chemnitz, J và các đồng tác giả 2004 J Immunol 173 945-954; Riley, James L 2009 Immunological Reviews 229 114-125). Theo cách này, PD-1 tải nạp tín hiệu ức chế vào các tế bào T và B chỉ khi nó được gắn đồng thời với TCR hoặc BCR.

PD-1 đã được chứng minh là để điều chỉnh giảm các đáp ứng của tế bào hiệu ứng T thông qua cả hai cơ chế chức năng bên trong tế bào và bên ngoài tế bào. Sự truyền tín hiệu ức chế thông qua PD-1 gây ra trạng thái không đáp ứng trong các tế bào T, dẫn đến các tế bào này không thể nhân bản vô tính hoặc tạo ra mức xytokin hiệu ứng tối ưu. PD-1 cũng có thể gây chết tế bào theo chương trình trong các tế bào T thông qua khả năng ức chế tín hiệu sống sót của nó từ sự đồng kích thích, dẫn đến làm giảm mức biểu hiện của

các phân tử chống lại quá trình gây chết tế bào theo chương trình quan trọng như Bcl-XL (Kier, Mary E và các đồng tác giả 2008 Annu Rev Immunol 26 677-704). Ngoài những tác động trực tiếp này, các công bố gần đây đã cho rằng PD-1 có liên quan đến việc ức chế các tế bào tác động bằng cách thúc đẩy cảm ứng và duy trì các tế bào T điều hòa (TREG). Ví dụ, PD-L1 biểu hiện trên các tế bào đuôi gai đã được chứng minh là hoạt động phối hợp với TGF-β để thúc đẩy tính cảm ứng của CD4 + FoxP3 + TREG với chức năng ức chế được tăng cường (Francisco, Loise M và các đồng tác giả 2009 J Exp Med 206 3015-3029).

TIM-3 (còn được gọi là glubin miễn dịch tế bào T và miền muxin chứa-3, TIM-3, thụ thể tế bào virut viêm gan A 2, HAVCR2, HAVcr-2, KIM-3, TIMD-3, TIMD3, Tim-3, và CD366) là protein xuyên màng đơn typ I ~33.4-kDa tham gia vào các đáp ứng miễn dịch (Sanchez-Fueyo và các đồng tác giả, Tim-3 inhibits T helper type 1-mediated auto- and alloimmune responses and promotes immunological tolerance, Nat. Immunol. 4:1093-1101(2003)).

TIM-3 được biểu hiện có chọn lọc trên các tế bào Th1 và các thực bào (ví dụ, đại thực bào và tế bào đuôi gai). Việc sử dụng siARN hoặc kháng thể phong bế để làm giảm biểu hiện trên người dẫn đến tăng sự tiết interferon (IFN-γ) từ các tế bào T dương tính với CD4, cho thấy vai trò ức chế của TIM-3 trong các tế bào T của người. Phân tích các mẫu lâm sàng từ bệnh nhân mắc bệnh tự miễn cho thấy không có biểu hiện của TIM-3 trong các tế bào dương tính với CD4. Cụ thể, mức độ biểu hiện của TIM-3 thấp hơn và mức tiết IFN-γ cao hơn trong các dòng tế bào T vô tính có nguồn gốc từ dịch não tủy của bệnh nhân mắc bệnh đa xơ cứng so với những dòng có nguồn gốc từ người khỏe mạnh bình thường (Koguchi K và các đồng tác giả, J Exp Med. 203:1413-8. (2006)).

TIM-3 là thụ thể của các phối tử Galectin-9, là thành viên của họ galectin, các phân tử biểu hiện khắp nơi trên nhiều loại tế bào khác nhau và liên kết β-galactosit; Phospatidyl serin (PtdSer) (DeKryff và cộng sự, T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells, J Immunol. 2010 Feb 15;184(4):1918-30); Protein nhóm di động cao 1 (còn được gọi là HMGB1, HMG1, HMG3, SBP-1, HMG-1, và nhóm di động hộp 1) Chiba và các đồng tác giả, Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM-3 and the alarmin HMGB1, Nat Immunol. Tháng 09/2012;13(9):832-42); và phân tử kết dính tế bào liên quan đến kháng nguyên Carcinoembryonic 1 (còn được gọi là CEACAM1, BGP, BGP1, BGPI, phân tử kết

dính tế bào liên quan đến kháng nguyên carcinoembryonic 1) (Huang và các đồng tác giả, CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion, Nature. 15/01/2015;517(7534):386-90).

BTLA (còn được gọi là chất làm suy giảm lympho bào B- và T, BTLA1, CD272, và lympho bào B và T liên quan) là protein xuyên màng typ I 27,3-kDa tham gia vào sự ức chế lympho bào trong quá trình đáp ứng miễn dịch. BTLA được biểu hiện chính trong cả tế bào B và T. BTLA tương tác với HVEM (chất trung gian gây nhiễm virut herpes), thành viên của họ thụ thể yếu tố hoại tử khối u (TNFR) (Gonzalez và các đồng tác giả, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2005, 102: 1116-21). Sự tương tác của BTLA, thuộc họ CD28 của siêu họ globulin miễn dịch và HVEM, thụ thể của yếu tố hoại tử khối u (TNF) đồng kích thích (TNFR), là duy nhất ở chỗ nó xác định sự gây nhiễu chéo giữa hai họ các thụ thể này. BTLA chứa motif ức chế trên cơ sở tyrosin của thụ thể miễn dịch gần màng (ITIM) và motif chuyển đổi trên cơ sở tyrosin của thụ thể miễn dịch xa màng (ITSM). Việc phá vỡ ITIM hoặc ITSM đã làm mất khả năng BTLA tuyển dụng SHP1 hoặc SHP2, cho thấy rằng BTLA tuyển dụng SHP1 và SHP2 theo cách khác với PD-1 và cả hai motif tyrosin đều được cần thiết để phong bế phản ứng hoạt hóa tế bào T. Đuôi tế bào chất BTLA cũng chứa motif chứa tyrosin được bảo tồn thứ ba trong miền tế bào chất, tương tự về trình tự với vị trí tuyển dụng Grb-2 (YXN). Ngoài ra, peptit được phosphoryl hóa chứa motif tyrosin cầu cùng N của BTLA này có thể tương tác với GRB2 và tiểu đơn vị p85 của PI3K in vitro, mặc dù các tác động về chức năng của tương tác này vẫn chưa được khám phá in vivo (Gavrieli và các đồng tác giả, Bioochem. Biophysi Res Commun, 2003, 312, 1236-43). BTLA là thụ thể cho các phối tử PTPN6/SHP-1; PTPN11/SHP-2; TNFRSF14/HVEM; và B7H4.

VISTA (còn được gọi là chất ức chế Ig miền V trong sự hoạt hóa tế bào VSIR, B7-H5, B7H5, GI24, PP2135, SISP1, DD1alpha, VISTA, C10orf54, khung đọc mở 54 của nhiễm sắc thể 10, PD-1H và thụ thể điều hòa miễn dịch V-set) là một protein xuyên màng đơn typ I ~33.9-kDa tham gia vào đáp ứng ức chế tế bào T, quá trình biệt hóa tế bào phôi thông qua việc ức chế tín hiệu BMP4 và hoạt hóa MMP2 qua trung gian MMP14 (Yoon và các đồng tác giả, Control of signaling-mediated clearance of apoptotic cells by the tumor suppressor trang 53, Science. 31/07/2015; 349(6247): 1261669). VISTA tương tác với phối tử VSIG-3 (Wang và các đồng tác giả, VSIG-3 as a ligand of VISTA inhibits human T-cell function, Immunology. Tháng 01/2019;156(1):74-85).

LAG-3 (còn được gọi là gen hoạt hóa lympho bào 3, LAG3, CD223, và gen hoạt hóa lympho bào 3) là protein xuyên màng đơn typ I ~57.4-kDa tham gia vào quá trình hoạt hóa lympho bào cũng liên kết với các kháng nguyên lớp II của HLA. LAG-3 là thành viên của họ siêu gen globulin miễn dịch và được biểu hiện trên các tế bào T hoạt hóa (Huard và các đồng tác giả, 1994, Immunogenetics 39:213), các tế bào NK (Triebel và các đồng tác giả, 1990, J. Exp. Med. 171:1393-1405), các tế bào điều hòa T (Huang và các đồng tác giả, 2004, Immunity 21:503-513; Camisaschi và các đồng tác giả, 2010, J Immunol. 184:6545-6551; Gagliani và các đồng tác giả, 2013, Nat Med 19:739-746), và các tế bào đuôi gai u tương bào (DC) (Workman và các đồng tác giả, 2009, J Immunol 182:1885-1891). LAG-3 là protein màng được mã hóa bởi gen nằm trên nhiễm sắc thể 12, và có liên quan về cấu trúc và di truyền với CD4. Tương tự với CD4, LAG-3 có thể tương tác với các phân tử lớp II của MHC trên bề mặt tế bào (Baixeras và các đồng tác giả, 1992, J. Exp. Med. 176:327-337; Huard và các đồng tác giả, 1996, Eur. J. Immunol. 26:1180-1186). Có ý kiến cho rằng sự gắn kết trực tiếp LAG-3 với MHC lớp II đóng vai trò trong việc kích thích phụ thuộc kháng nguyên của tế bào lympho T CD4 + (Huard và các đồng tác giả, 1994, Eur. J. Immunol. 24:3216-3221) và phong tỏa LAG-3 cũng đã được chứng minh là tái tạo tế bào lympho CD8+ ở cả khối u hoặc tự kháng nguyên (Gross và các đồng tác giả, 2007, J Clin Invest. 117:3383-3392) và các mô hình virut (Blackburn và các đồng tác giả, 2009, Nat. Immunol. 10:29-37). Hơn nữa, khu vực nội bào tương của LAG-3 có thể tương tác với LAP (protein liên kết LAG-3), là phân tử truyền tín hiệu liên quan đến quá trình điều hòa của con đường hoạt hóa CD3/TCR (Iouzalen và các đồng tác giả, 2001, Eur. J. Immunol. 31:2885-2891). Thêm nữa, các tế bào T điều hòa CD4 + CD25 + (Treg) đã được chứng minh là biểu hiện LAG-3 sau khi hoạt hóa, điều này góp phần vào hoạt tính ức chế của các tế bào Treg (Huang, C. và các đồng tác giả, 2004, Immunity 21:503-513). LAG-3 cũng có thể điều hòa âm tính sự cân bằng nội môi tế bào T bởi các tế bào Treg theo cả hai cơ chế độc lập và phụ thuộc tế bào T (Workman, C. J. hoặc Vignali, D. A., 2005, J. Immunol. 174:688-695).

LAG-3 đã được chứng minh là tương tác với các phân tử MHC lớp II (Huard và các đồng tác giả, CD4/major histocompatibility complex class II interaction analyzed with CD4- and lymphocyte activation gene-3 (LAG-3)-Ig fusion proteins, Eur J Immunol. Tháng 09/1995;25(9):2718-21).

Ngoài ra, một số kinaza được biết đến là chất ức chế điểm kiểm soát. Ví dụ, CHEK-1, CHEK-2, và A2aR.

CHEK-1 (còn được gọi là kinaza CHK 1, CHK1 và kinaza điểm kiểm soát 1) là kinaza protein serin/threonin ~ 54,4-kDa tham gia vào việc kìm hãm chu kỳ tế bào qua trung gian điểm kiểm soát và hoạt hóa sự sửa chữa ADN để đáp ứng lại sự hư hại ADN và/hoặc ADN không được sao chép.

CHEK-2 (còn được gọi là CHK2 kinaza, CDS1, CHK2, HuCds1, LFS2, PP1425, RAD53, hCds1, và kinaza điểm kiểm soát 2) là kinaza protein serin/threonin ~ 60.9–kDa tham gia vào việc kìm hãm chu kỳ tế bào qua trung gian điểm kiểm soát, hoạt hóa sự sửa chữa ADN, và sự chết tế bào theo chương trình qua trung gian đứt gẫy sợi đôi.

A2aR (còn được gọi là thụ thể adenosin A2A, ADORA2A, thụ thể adenosin A2a, A2aR, ADORA2, và RDC8) là thụ thể xuyên màng nhiều lần ~44,7-kDa đối với phối tử adenosin và các phối tử khác.

Theo các phương án khác nhau, tác nhân miễn dịch trị liệu có thể bao gồm kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể. Theo định nghĩa này, các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch bao gồm các kháng thể đặc hiệu kép và cấu trúc/protein dung hợp/kháng thể đa hóa trị gắn kết tế bào miễn dịch được biết đến trong lĩnh vực này. Theo một số phương án, các tác nhân miễn dịch trị liệu bao gồm các kháng thể đặc hiệu kép có thể bao gồm các kháng thể hóa trị hai và liên kết hoặc với cùng một epitop của phân tử điểm kiểm soát miễn dịch, hai epitop khác nhau của cùng một phân tử điểm kiểm soát miễn dịch hoặc các epitop khác nhau.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể thực hiện một số dạng kháng thể đặc hiệu kép được biết đến trong lĩnh vực này để nhắm đích một hoặc nhiều CTLA4, PD1, PD-L1 TIM-3, LAG-3, các phối tử B-7 khác nhau, B7H3, B7H4, CHK 1 và các kinaza CHK2, BTLA, A2aR, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, SIRP-alpha, TIGIT, VSIG8, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, FAS, BTNL2 và chất khác để sử dụng dưới dạng kết hợp được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án khác nhau, tác nhân miễn dịch trị liệu có thể bao gồm cấu trúc/protein dung hợp/kháng thể đa hóa trị gắn kết tế bào miễn dịch.

Theo một phương án theo sáng chế, chất ức chế điểm kiểm soát, kết hợp với hợp chất có Công thức I' ', được sử dụng để làm giảm hoặc ức chế sự di căn của ung thư hoặc khối u nguyên phát đến các vị trí khác, hoặc tạo thành hoặc thiết lập khối u di căn hoặc ung

thư ở các vị trí khác xa ung thư hoặc khối u nguyên phát do đó ức chế hoặc giảm khối u hoặc tái phát ung thư hoặc khối u hoặc tiến triển ung thư.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất liệu pháp kết hợp để điều trị ung thư, bao gồm hợp chất có Công thức I' và phương pháp phong bế các chất ức chế điểm kiểm soát với khả năng tạo ra các đáp ứng miễn dịch hiệu quả và bền vững với lợi ích trị liệu tăng cường và độc tính dễ xử lý hơn.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất liệu pháp kết hợp để điều trị ung thư, bao gồm hợp chất có Công thức I' và chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị ung thư và/hoặc ngăn ngừa sự thiết lập di căn bằng cách sử dụng chất ức chế điểm kiểm soát hoạt động hiệp đồng với hợp chất có Công thức I'.

Theo các phương án khác nữa, các phương pháp theo sáng chế bao gồm, một hoặc nhiều bước sau: 1) làm giảm hoặc ức chế sự tăng trưởng, tăng sinh, di động hoặc xâm lấn của các tế bào khối u hoặc ung thư có khả năng hoặc phát triển di căn, 2) làm giảm hoặc ức chế sự hình thành hoặc thiết lập di căn phát sinh từ ung thư hoặc khối u nguyên phát đến một hoặc nhiều vị trí, vùng hoặc khu vực khác với ung thư hoặc khối u nguyên phát; 3) làm giảm hoặc ức chế sự tăng trưởng hoặc tăng sinh của di căn tại một hoặc nhiều vị trí, khu vực hoặc vùng khác với ung thư hoặc khối u nguyên phát sau khi di căn đã hình thành hoặc đã được thiết lập, 4) làm giảm hoặc ức chế sự hình thành hoặc thiết lập thêm di căn sau di căn đã hình thành hoặc thiết lập, 5) kéo dài sự sống nói chung, 6) kéo dài sự sống mà không tiến triển thêm, hoặc 7) làm ổn định bệnh.

Theo một phương án theo sáng chế, việc sử dụng tác nhân miễn dịch trị liệu, trong liệu pháp kết hợp với hợp chất có Công thức I', mang lại sự cải thiện tình trạng bệnh của một đối tượng nhất định ở mức có thể phát hiện hoặc đo được, như làm giảm nhẹ hoặc thuyên giảm một hoặc nhiều hội chứng hoặc hậu quả bất lợi (vật lý) liên quan đến sự xuất hiện của rối loạn tăng sinh tế bào hoặc siêu tăng sinh tế bào, u tân sinh, khối u hoặc ung thư, hoặc di căn, tức là, lợi ích trị liệu hoặc tác dụng có lợi.

Lợi ích điều trị hoặc tác dụng có lợi là sự cải thiện khách quan hoặc chủ quan, tạm thời, ngắn ngủi hoặc lâu dài bất kỳ về tình trạng hoặc bệnh lý, hoặc việc làm giảm sự khởi phát, mức độ nghiêm trọng, thời gian hoặc tần suất của hội chứng bất lợi liên quan đến hoặc gây ra bởi quá trình tăng sinh tế bào hoặc rối loạn siêu tăng sinh tế bào như u tân sinh, khối u hoặc ung thư hoặc di căn. Việc này có thể giúp cuộc sống được cải thiện. Kết

quả lâm sàng thỏa đáng của phương pháp điều trị theo theo sáng chế đã đạt được, ví dụ, khi có sự giảm dần hoặc giảm một phần mức độ nghiêm trọng, thời gian hoặc tần suất của một hoặc nhiều bệnh lý liên quan, các hội chứng bất lợi hoặc biến chứng, hoặc ức chế hoặc đảo ngược một hoặc nhiều biểu hiện hoặc đặc điểm sinh lý, sinh hóa hoặc tế bào của quá trình tăng sinh tế bào hoặc rối loạn siêu tăng sinh tế bào như u tân sinh, khối u hoặc ung thư, hoặc di căn. Do đó, lợi ích điều trị hoặc sự cải thiện có thể là, nhưng không giới hạn ở sự phá hủy các tế bào tăng sinh đích (ví dụ như u tân sinh, khối u hoặc ung thư, hoặc di căn) hoặc cắt bỏ một hoặc nhiều, hầu hết hoặc tất cả các bệnh lý, hội chứng bất lợi hoặc biến chứng liên quan đến hoặc gây ra bởi sự tăng sinh tế bào hoặc rối loạn siêu tăng sinh tế bào như u tân sinh, khối u hoặc ung thư hoặc di căn. Tuy nhiên, lợi ích hoặc sự cải thiện điều trị không cần phải là chữa lành hoặc phá hủy hoàn toàn tất cả các tế bào tăng sinh đích (ví dụ như u tân sinh, khối u hoặc ung thư, hoặc di căn) hoặc loại bỏ tất cả các bệnh lý, hội chứng bất lợi hoặc biến chứng liên quan đến hoặc gây ra bởi sự tăng sinh tế bào hoặc các rối loạn siêu tăng sinh tế bào như u tân sinh, khối u hoặc ung thư, hoặc di căn. Ví dụ, phá hủy một phần khối u hoặc khối lượng tế bào ung thư, hoặc ổn định khối u hoặc khối ung thư, kích thước hoặc số lượng tế bào bằng cách ức chế, sự tiến triển hoặc sự xấu đi của khối u hoặc ung thư, có thể làm giảm tỷ lệ tử vong và kéo dài tuổi thọ ngay cả khi chỉ một số ít ngày, tuần hoặc tháng, mặc dù một phần hoặc phần lớn khối u hoặc khối ung thư, kích thước hoặc tế bào vẫn còn.

Các ví dụ không giới hạn cụ thể về lợi ích trị liệu bao gồm việc giảm kích thước u tân sinh, khối u hoặc ung thư, hoặc sự di căn (kích thước hoặc khối lượng tế bào) hoặc số lượng tế bào, ức chế hoặc ngăn chặn sự gia tăng của khối lượng u tân sinh, khối u hoặc ung thư (ví dụ, làm ổn định), làm chậm hoặc ức chế sự tiến triển, sự xấu đi hoặc di căn của u tân sinh, khối u hoặc ung thư, hoặc ức chế sự tăng sinh, tăng trưởng hoặc di căn của u tân sinh, khối u hoặc ung thư.

Theo một phương án theo sáng chế, việc sử dụng tác nhân miễn dịch trị liệu, trong liệu pháp kết hợp với hợp chất có Công thức I', đem lại sự cải thiện có thể phát hiện hoặc đo được hoặc đáp ứng tổng thể theo irRC (như được suy ra từ các đánh giá đáp ứng thời điểm theo thời gian và dựa trên gánh nặng khối u), bao gồm một trong những yếu tố sau: (i) irCR - sự biến mất hoàn toàn của tất cả các tổn thương, dù có thể đo được hay không, và không có tổn thương mới (xác nhận bằng đánh giá lặp lại, liên tiếp không dưới 4 tuần kể từ ngày đầu tiên được ghi nhận), (ii) irPR - giảm gánh nặng khối u .gtoreq.50% so với

đường cơ sở (được xác nhận bằng đánh giá liên tiếp ít nhất 4 tuần sau ngày đầu tiên được ghi nhận).

Tùy ý, phương pháp bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này có thể không có tác dụng ngay lập tức. Ví dụ, việc điều trị có thể được theo sau bởi sự gia tăng số lượng hoặc khối lượng tế bào u tân sinh, khối u hoặc ung thư, nhưng theo thời gian cuối cùng sự ổn định hoặc giảm khối lượng tế bào khối u, kích thước hoặc số lượng tế bào ở đối tượng nhất định sau đó có thể xảy ra.

Các hội chứng bất lợi và biến chứng khác liên quan đến u tân sinh, khối u, ung thư và di căn có thể bị ức chế, suy giảm, giảm bớt, trì hoãn hoặc ngăn chặn bao gồm, ví dụ, buồn nôn, không ngon miệng, lờ phờ, đau và khó chịu. Do đó, việc làm suy giảm hoặc giảm bớt một phần hoặc toàn bộ mức độ nghiêm trọng, thời gian hoặc tần suất của hội chứng bất lợi hoặc biến chứng liên quan đến hoặc gây ra bởi rối loạn siêu tăng sinh tế bào, giúp cải thiện chất lượng cuộc sống và/hoặc sức khỏe của đối tượng, như tăng năng lượng, cảm giác ngon miệng, tâm lý thoải mái, là tất cả các ví dụ không giới hạn cụ thể về lợi ích trị liệu.

Do đó, lợi ích trị liệu hoặc cải thiện cũng có thể bao gồm sự cải thiện chủ quan về chất lượng cuộc sống của đối tượng được điều trị. Theo phương án bổ sung, phương pháp kéo dài hoặc làm tăng tuổi thọ (sự sống) của đối tượng. Theo một phương án khác, phương pháp giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của đối tượng.

Theo một phương án, việc sử dụng tác nhân miễn dịch trị liệu, trong liệu pháp kết hợp với hợp chất có Công thức I', dẫn đến sự cải thiện về mặt lâm sàng một hoặc nhiều dấu hiệu của tình trạng và tiến triển bệnh được chọn từ một hoặc nhiều trong số các yếu tố sau: (i): sự sống nói chung, (ii): sự sống mà không tiến triển bệnh, (iii): tỷ lệ đáp ứng tổng thể, (iv): giảm di căn, (v): mức độ tuần hoàn của kháng nguyên khối u như kháng nguyên carbohydrat 19.9 (CA19. 9) và kháng nguyên carcinembryonic (CEA) hoặc các loại khác tùy thuộc vào khối u, (vii) tình trạng dinh dưỡng (cân nặng, cảm giác chán ăn, albumin huyết thanh), (viii): kiểm soát đau hoặc sử dụng thuốc giảm đau, (ix): tỷ lệ CRP/albumin.

Việc điều trị bằng hợp chất có Công thức I' kết hợp với tác nhân miễn dịch trị liệu giúp tạo ra tính miễn dịch phức tạp hơn, bao gồm không chỉ sự phát triển miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch loại 1, mà còn điều hòa miễn dịch giúp phục hồi hiệu quả hơn các chức năng miễn dịch.

-Theo nhiều phương pháp dùng làm ví dụ khác nhau, kháng thể ức chế điểm kiểm soát (đơn dòng hoặc đa dòng, đặc hiệu kép, đặc hiệu ba hoặc cấu trúc/protein dung hợp/ kháng thể đa hóa trị gắn kết tế bào miễn dịch) hướng đến phân tử điểm kiểm soát quan tâm (ví dụ, PD-1) có thể được xác định trình tự và sau đó trình tự polynucleotit có thể được tách dòng vào vectơ để biểu hiện hoặc nhân rộng. Trình tự mã hóa kháng thể hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể quan tâm có thể được duy trì trong vectơ trong tế bào chủ và sau đó tế bào chủ có thể được phát triển và đông lạnh để sử dụng trong tương lai. Việc sản xuất kháng thể đơn dòng tái tổ hợp trong môi trường nuôi cấy tế bào có thể được thực hiện thông qua phương pháp tách dòng các gen của kháng thể từ tế bào B bằng phương pháp được biết đến trong lĩnh vực này. Xem, ví dụ Tiller và các đồng tác giả, 2008, J. Immunol. Methods 329, 112; Bằng sáng chế Mỹ số 7,314,622.

Theo một số phương án, các phương pháp sản xuất kháng thể tái tổ hợp có thể bao gồm các bước nuôi cấy tế bào chủ chứa (các) axit nucleic đã phân lập mã hóa các kháng thể theo sáng chế. Các phương pháp nuôi cấy tế bào chủ chứa (các) axit nucleic đã phân lập mã hóa các kháng thể theo sáng chế có thể được thực hiện bằng nhiều cách khác nhau, tùy thuộc vào bản chất của kháng thể. Theo một số phương án, trong trường hợp các kháng thể theo sáng chế là kháng thể truyền thống có chiều dài đầy đủ, ví dụ, vùng biến chuỗi nặng và vùng biến chuỗi nhẹ trong các điều kiện sao cho kháng thể được tạo ra và có thể được phân lập.

-Nói chung, các axit nucleic được đề xuất mã hóa các kháng thể hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế. Các polynucleotit này mã hóa cả các vùng biến đổi và hằng định của mỗi chuỗi nặng và nhẹ, mặc dù các dạng kết hợp khác cũng được dự liệu bởi sáng chế. Sáng chế cũng dự liệu các đoạn oligonucleotit có nguồn gốc từ các polynucleotit theo sáng chế và các trình tự axit nucleic bổ sung cho các polynucleotit này.

Các polynucleotit có thể ở dạng ARN, ADN, cADN, ADN của bộ gen, các chất tương tự axit nucleic và ADN tổng hợp. ADN có thể là ADN sợi đôi hoặc sợi đơn, và nếu là ADN sợi đơn, có thể là sợi (có nghĩa) mã hóa hoặc sợi (đối nghĩa) không mã hóa. Trình tự mã hóa mã hóa polypeptit có thể giống hệt trình tự mã hóa hoặc có thể là trình tự mã hóa khác, trình tự này là kết quả của sự dư thừa hoặc thoái biến của mã di truyền, mã hóa cùng một polypeptit.

Theo một số phương án, (các) axit nucleic mã hóa các kháng thể theo sáng chế được kết hợp vào các vec tơ biểu hiện, có thể là ngoài nhiễm sắc thể hoặc được biến đổi di truyền để tích hợp vào bộ gen của tế bào chủ mà nó được đưa vào. Các vectơ biểu hiện có thể chứa bất kỳ số lượng trình tự điều hòa thích hợp nào (bao gồm, nhưng không giới hạn ở trình tự điều khiển phiên mã và dịch mã, các trình tự khởi động, vị trí gắn kết ribosom, trình tự tăng cường, gốc sao chép và các trình tự tương tự) hoặc các thành phần khác (gen chọn lọc và các gen tương tự), tất cả đều được liên kết chức năng như là đã biết trong lĩnh vực này. Trong một số trường hợp, hai axit nucleic được sử dụng và mỗi loại được đưa vào vectơ biểu hiện khác nhau (ví dụ, chuỗi nặng trong vectơ biểu hiện thứ nhất, chuỗi nhẹ trong vectơ biểu hiện thứ hai) hoặc theo cách khác chúng có thể được đưa vào trong cùng một vectơ biểu hiện. Người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ đánh giá được rằng việc thiết kế (các) vectơ biểu hiện, bao gồm cả việc lựa chọn các trình tự điều hòa có thể phụ thuộc vào các yếu tố như sự lựa chọn của tế bào chủ, mức độ biểu hiện của protein mong muốn và các yếu tố tương tự.

Nói chung, các axit nucleic và/hoặc biểu hiện có thể được đưa vào tế bào chủ thích hợp để tạo ra tế bào chủ tái tổ hợp sử dụng phương pháp bất kỳ thích hợp với tế bào chủ được chọn (ví dụ, biến nạp, chuyển nhiễm, điện di, lây nhiễm), sao cho (các) phân tử axit nucleic được liên kết chức năng với một hoặc nhiều yếu tố kiểm soát biểu hiện (ví dụ, trong vectơ, trong cấu trúc được tạo bởi các quá trình trong tế bào, được tích hợp vào bộ gen của tế bào chủ). Tế bào chủ tái tổ hợp thu được có thể được duy trì trong các điều kiện thích hợp để biểu hiện (ví dụ như sự có mặt của chất cảm ứng, ở động vật thích hợp không phải người, trong môi trường nuôi cấy thích hợp được bổ sung muối thích hợp, các yếu tố tăng trưởng, kháng sinh, các chất bổ sung dinh dưỡng và các chất tương tự), (theo đó các) polypeptit được mã hóa được sản xuất. Trong một số trường hợp, các chuỗi nặng được sản xuất trong một tế bào và chuỗi nhẹ trong tế bào khác.

Các dòng tế bào động vật có vú sẵn có dùng làm các vật chủ để biểu hiện được biết đến trong lĩnh vực này và bao gồm nhiều dòng tế bào bất tử sẵn có từ Bộ sưu tập giống chuẩn của Mỹ (ATCC), Manassas, VA USA. bao gồm nhưng không giới hạn ở các tế bào buồng trứng của chuột hang Trung Quốc (CHO), tế bào HEK 293, tế bào NSO, tế bào HeLa, tế bào thận của chuột túi má con (BHK), tế bào thận của khỉ (COS), tế bào caxinôm tế bào gan người (ví dụ, Hep G2) và một số dòng tế bào khác. Các tế bào không phải động vật có vú bao gồm nhưng không giới hạn ở vi khuẩn, nấm men, côn trùng và thực vật cũng

có thể được sử dụng để biểu hiện các kháng thể tái tổ hợp. Theo một số phương án, các kháng thể có thể được tạo ra ở động vật chuyển gen như bò hoặc gà.

Các phương pháp tái tổ hợp được dùng làm ví dụ và minh họa cho sinh học phân tử, sự biểu hiện, tinh sạch và sàng lọc kháng thể được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: Antibody Engineering, được Kontermann & Dubel biên tập, Springer, Heidelberg, 2001 và 2010 Hayhurst & Georgiou, 2001, Curr. Opin. Chem. Biol. 5:683-689; Maynard & Georgiou, 2000, Annu. Rev. Biomed. Eng. 2:339-76; và Morrison, S. (1985) Science 229:1202, các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo các phương án khác nhau, trình tự polynucleotit mã hóa các chuỗi nặng và nhẹ biến đổi được chọn có thể được sử dụng để biến đổi di truyền để làm tương thích kháng thể với người hoặc để cải thiện ái lực hoặc các đặc tính khác của kháng thể. Kháng thể cũng có thể được tùy chỉnh để sử dụng, ví dụ, ở chó, mèo, linh trưởng, ngựa và bò.

Theo một số phương án, có thể có được các kháng thể người hoàn toàn bằng cách sử dụng những con chuột có sẵn trên thị trường đã được biến đổi di truyền để biểu hiện các protein glubin miễn dịch cụ thể của con người. Động vật biến đổi gen được biến đổi di truyền để tạo ra loại kháng thể mong muốn hơn (ví dụ, kháng thể người hoàn toàn) hoặc đáp ứng miễn dịch mạnh hơn cũng có thể được sử dụng để tạo ra các kháng thể được làm tương thích với người hoặc của người. Ví dụ về công nghệ như vậy là Xenomouse™ do Abgenix, Inc. cung cấp (Fremont, Calif.) và HuMAb-Mouse® và TC Mouse™ do Medarex, Inc. cung cấp (Princeton, N.J.).

-Các kháng thể điều biến điểm kiểm soát miễn dịch theo sáng chế có thể được tái tổ hợp bằng cách trước tiên phân lập kháng thể và tế bào sản xuất kháng thể từ động vật chủ, thu được trình tự gen và sử dụng trình tự gen để biểu hiện kháng thể tái tổ hợp trong tế bào chủ (ví dụ, tế bào CHO). Một phương pháp khác có thể được sử dụng là biểu hiện trình tự kháng thể trong thực vật (ví dụ: cây thuốc lá) hoặc trong tế bào nấm men (ví dụ: Pichia pastoris hoặc Sacchromyces cerevisiae. Các phương pháp biểu hiện kháng thể tái tổ hợp ở thực vật hoặc nấm men đã được bộc lộ. Xem, ví dụ, Peeters, và các đồng tác giả Vaccine 19:2756, 2001; Lonberg, N. và D. Huszar Int. Rev. Immunol 13:65, 1995; và Horwitz, A. H. và các đồng tác giả, Proc. Natl. Acad. Sci. 85:8678-8682; các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Các phương pháp tạo dẫn xuất của kháng thể, ví dụ, miền, chuỗi đơn và các dẫn xuất tương tự được biết đến trong lĩnh vực này.

Các thử nghiệm miễn dịch và kỹ thuật phân tích đếm tế bào dòng chảy như phân tích tế bào hoạt hóa có đánh dấu huỳnh quang (FACS) cũng có thể được sử dụng để phân lập các kháng thể đặc hiệu đối với các phân tử điểm kiểm soát.

Theo một số phương án, polynucleotit bao gồm trình tự mã hóa các vùng biến đổi chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ của kháng thể ức chế điểm kiểm soát hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế. Trình tự mã hóa đoạn liên kết kháng nguyên của kháng nguyên được quan tâm có thể được duy trì trong vectơ trong tế bào chủ và tế bào chủ có thể được phát triển và đông lạnh để sử dụng trong tương lai. Các vectơ (bao gồm các vectơ biểu hiện) và các tế bào chủ còn được mô tả thêm trong bản mô tả này.

Sáng chế bao gồm các kháng thể điều biến điểm kiểm soát thành thục ái lực. Ví dụ, kháng thể thành thục ái lực có thể được tạo ra bằng các quy trình được biết đến trong lĩnh vực này (Marks và các đồng tác giả., 1992, Bio/Technology, 10:779-783; Barbas và các đồng tác giả, 1994, Proc Nat. Acad. Sci. USA 91:3809-3813. Một cách mô tả đặc điểm CDR của kháng thể và/hoặc thay đổi (như cải thiện) ái lực gắn kết của polypeptit, như kháng thể, được gọi là "kỹ thuật gây đột biến quét thư viện". Phương pháp được dùng làm ví dụ để cung cấp các kháng thể thành thục ái lực và các đoạn liên kết kháng nguyên có thể bao gồm việc thay thế một hoặc nhiều vị trí axit amin trong CDR bằng hai hoặc nhiều hơn (như 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 , 17, 18, 19 hoặc 20) axit amin bằng cách sử dụng các phương pháp được công nhận trong lĩnh vực này. Thư viện dòng được tạo ra, mỗi dòng với phức của từ hai thành viên trở lên (nếu hai hoặc nhiều axit amin được thay thế ở mọi vị trí). Nói chung, thư viện cũng bao gồm dòng gồm axit amin tự nhiên (không được thế). Một số ít dòng, ví dụ, khoảng 20-80 dòng (tùy thuộc vào độ phức tạp của thư viện), từ mỗi thư viện được sàng lọc ái lực liên kết với polypeptit đích (hoặc đích liên kết khác) và các phần tử dự tuyển tăng, giữ nguyên, giảm hoặc không liên kết được xác định. Phương pháp xác định ái lực liên kết được biết đến phổ biến trong lĩnh vực này. Có thể xác định ái lực liên kết bằng cách sử dụng, ví dụ, phân tích cộng hưởng plasmon bề mặt Biacore ™, phát hiện sự khác biệt về ái lực liên kết lớn hơn khoảng 2 lần hoặc hơn, Kiosxa® Biosensor, thử nghiệm gần nhấp nháy, ELISA, thử nghiệm miễn dịch ORIGEN®, dập tắt huỳnh quang, truyền huỳnh quang, và/hoặc biểu hiện. Ái lực liên kết cũng có thể được sàng lọc bằng cách sử dụng thử nghiệm sinh học thích hợp. Biacore ™ đặc biệt hữu ích khi kháng thể ban đầu đã liên kết với ái lực tương đối cao, ví dụ như KD khoảng 10 nM hoặc thấp hơn. Sau đó thư viện dòng có thể đưa tái tổ hợp vào cấu trúc lựa chọn bằng phương

pháp bất kỳ được biết đến trong lĩnh vực này để lựa chọn, bao gồm biểu hiện thể thực khuẩn, biểu hiện nấm men và biểu hiện ribosom.

Các kháng thể cũng có thể được biến đổi, ví dụ, trong các miền biến đổi của chuỗi nặng và/hoặc chuỗi nhẹ, ví dụ, để làm thay đổi đặc tính liên kết của kháng thể. Những thay đổi trong vùng biến đổi có thể làm thay đổi ái lực và/hoặc độ đặc hiệu liên kết. Theo một số phương án, không quá một đến năm đột biến thay thế axit amin bảo thủ trong miền CDR. Theo các phương án khác, không quá một đến ba đột biến thay thế axit amin bảo thủ trong miền CDR. Ví dụ, đột biến có thể được tạo ra ở một hoặc nhiều vùng CDR để tăng hoặc giảm KD của kháng thể hướng đến phân tử điểm kiểm soát, để tăng hoặc giảm kon hoặc để làm thay đổi độ đặc hiệu liên kết của kháng thể. Các kỹ thuật gây đột biến hướng vị trí đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Xem, ví dụ, Sambrook và các đồng tác giả và Ausubel và các đồng tác giả.

Các chế phẩm dược có chứa hợp chất có Công thức I', theo sáng chế sẽ bao gồm lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức I', tác nhân miễn dịch trị liệu và/hoặc cả hai, thường được cho phân tán trong chất mang dược dụng. Các cụm từ "dược dụng hoặc chấp nhận được về mặt dược lý" dùng để chỉ các thực thể và chế phẩm phân tử không tạo ra phản ứng bất lợi, dị ứng hoặc không mong muốn khác khi dùng cho động vật, ví dụ như con người, nếu phù hợp. Việc bào chế chế phẩm dược có chứa hợp chất có Công thức I' được người có hiểu biết trong lĩnh vực này biết rõ theo sáng chế, như được minh họa trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, xuất bản lần thứ 18. Mack Printing Company, 1990. Hơn nữa, đối với việc sử dụng cho động vật (ví dụ, con người), sẽ được hiểu rằng các chế phẩm phải đáp ứng các tiêu chuẩn vô trùng, tính gây sốt, tính an toàn và độ tinh sạch chung. Một ví dụ cụ thể về chất mang chấp nhận được về mặt dược lý đối với các chế phẩm kết hợp, có chứa hợp chất có Công thức I' kết hợp với chất trị liệu miễn dịch như được mô tả trong bản mô tả này là dung dịch đệm borat hoặc dung dịch nước muối vô trùng (NaCl 0,9%).

Các công thức chế phẩm chứa tác nhân miễn dịch trị liệu, ví dụ như kháng thể điều biến điểm kiểm soát miễn dịch được sử dụng theo sáng chế có thể được bào chế để lưu trữ bằng cách trộn kháng thể có mức độ tinh sạch mong muốn với các chất mang, tá dược hoặc chất ổn định dược dụng tùy ý như mô tả và minh họa trong tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, xuất bản lần thứ 16, Osol, A. Ed. , ở dạng các công thức đông khô hoặc hỗn dịch và/hoặc dung dịch nước. Chất mang, tá dược, chất đệm hoặc chất ổn

định chấp nhận được là không độc hại đối với đối tượng nhận ở liều và nồng độ sử dụng, và bao gồm các tá dược nước và/hoặc không phải nước thích hợp có thể được sử dụng trong các chế phẩm dược theo sáng chế, ví dụ như nước, etanol, polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, và các chất tương tự), và hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật, như dầu ô liu, và este hữu cơ để tiêm, như etyl oleat. Độ chảy thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng vật liệu phủ, như lexithin, bằng cách duy trì kích thước hạt cần thiết trong trường hợp phân tán và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt, chất đệm như phốt phát, xitrat và các axit hữu cơ khác. Chất chống oxy hóa có thể được bao gồm, ví dụ, (1) chất chống oxy hóa tan trong nước, như axit ascorbic, xystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfit, natri sulfit và các chất tương tự; (2) các chất chống oxy hóa tan trong dầu, như ascorbyl palmitat, hydroxyanisol được butyl hóa (BHA), hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), lexithin, propyl gallat, alpha-tocopherol, và các chất tương tự; và (3) các chất tạo chelat kim loại, như axit xitric, etylendiamin của axit tetraaxetic (EDTA), sorbitol, axit tartaric, axit photphoric, và các axit tương tự; các chất bảo quản (như octat-xyldimetylbenzyl amoni clorua; hexamethonium clorua; benzalkoni clorua, benzethonium clorua; phenol, rượu butyl hoặc benzyl; alkyl paraben như metyl hoặc propyl paraben; catechol; resorcinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); các chất trọng lượng phân tử thấp (nhỏ hơn 10 gốc). Các tá dược dược dụng dùng làm ví dụ khác có thể bao gồm polypeptit; protein, như albumin huyết thanh, gelatin, hoặc glubin miễn dịch; polyme ưa nước như polyvinylpyrolidon; axit aminnhư glyxin, glutamin, asparagin, histidin, arginin, hoặc lyzin; monosacarit, disacarit, và các dạng carbohydrat khác bao gồm glucoza, mannoza, hoặc dextrin; các chất tạo chelat như EDTA; đường như sucroza, manitol, trehaloza hoặc sorbitol; các ion đối tạo muối như natri; các hợp phức kim loại (ví dụ các phức Zn-protein); và/hoặc các chất hoạt động bề mặt không ion như TWEENTM, PLURONICSTM hoặc polyetylen glycol (PEG).

Theo một phương án minh họa, các chế phẩm dược có thể tùy ý chứa các chất phụ trợ dược dụng khi được yêu cầu đối với các điều kiện gần sinh lý như điều chỉnh độ pH và chất đệm và các chất điều chỉnh độc tính, ví dụ, natri axetat, natri clorua, kali clorua, canxi clorua và natri lactat. Theo một số phương án, các kháng thể ức chế điểm kiểm soát hoặc các đoạn liên kết kháng nguyên theo sáng chế được bào chế và có thể được đông khô để lưu trữ và được hoàn nguyên trong tá dược thích hợp trước khi sử dụng theo các kỹ thuật đông khô và hoàn nguyên đã biết. Trong một chế phẩm dược được dùng làm ví dụ có

chứa một hoặc nhiều kháng thể ức chế điểm kiểm soát hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể, chế phẩm này được bào chế dưới dạng dung dịch vô trùng, không chứa chất bảo quản của một hoặc nhiều kháng thể ức chế điểm kiểm soát hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể để sử dụng tiêm trong tĩnh mạch hoặc dưới da. Công thức chế phẩm có thể được cung cấp dưới dạng bút được nạp sẵn thuốc, sử dụng một lần, hoặc dưới dạng được sử dụng một lần, ví dụ ống tiêm thủy tinh được nạp sẵn khoảng 1 ml thuốc hoặc dưới dạng lọ nhỏ sử dụng trong phạm vi cần thiết một lần. Tốt hơn là, chế phẩm dược chứa kháng thể ức chế điểm kiểm soát hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể là trong suốt và không màu, với độ pH khoảng 6,9-5,0, tốt hơn là độ pH từ 6,5-5,0, và tốt hơn nữa là độ pH từ khoảng 6,0 đến khoảng 5.0. Theo nhiều phương án khác nhau, các công thức chế phẩm bao gồm các chế phẩm dược có thể chứa từ khoảng 500 mg đến khoảng 10 mg, hoặc từ khoảng 400 mg đến khoảng 20 mg, hoặc từ khoảng 300 mg đến khoảng 30 mg hoặc từ khoảng 200 mg đến khoảng 50 mg kháng thể ức chế điểm kiểm soát hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể trên mỗi ml dung dịch khi được hoàn nguyên và sử dụng cho đối tượng. Các tá dược tiêm hoặc truyền được dùng làm ví dụ có thể bao gồm manitol, axit xitric monohydrat, natri phosphat dibazơ dihydrat, natri phosphat monobazơ dehydrat, polysorbat 80, natri clorua, natri xitrat và nước để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, hoặc dưới da.

Theo một phương án được dùng làm ví dụ khác, một hoặc nhiều tác nhân miễn dịch trị liệu, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể được bào chế để sử dụng trong tĩnh mạch hoặc dưới da dưới dạng dung dịch nước vô trùng chứa 1-75 mg/mL, hoặc tốt hơn là khoảng 5-60 mg/mL, hoặc tốt hơn nữa là khoảng 10-50 mg/mL, hoặc thậm chí tốt hơn là khoảng 10-40 mg/mL kháng thể, với natri axetat, polysorbat 80 và natri clorua ở độ pH từ khoảng 5 đến 6. Tốt hơn là, công thức chế phẩm sử dụng trong tĩnh mạch hoặc dưới da là dung dịch nước vô trùng chứa 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, hoặc 50 mg/mL tác nhân miễn dịch trị liệu, ví dụ, kháng thể ức chế điểm kiểm soát miễn dịch hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể, với natri axetat 20 mM, polysorbat 80 0,2 mg/mL và natri clorua 140 mM ở độ pH 5,5. Thêm nữa, dung dịch chứa kháng thể ức chế điểm kiểm soát hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể, có thể bao gồm, trong số nhiều hợp chất khác, histidin, manitol, sucroza, trehaloza, glyxin, poly (etylen) glycol, EDTA, metionin, và dạng kết hợp bất kỳ của chúng, và nhiều hợp chất khác được biết đến trong lĩnh vực liên quan.

Theo một phương án, chế phẩm dược theo sáng chế bao gồm các thành phần sau: 5-500 mg tác nhân miễn dịch trị liệu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế, histidin 10 mM, sucroza 5% và polysorbat 80 0,01% ở độ pH 5,8, có hoặc không có hợp chất có Công thức I'. Chế phẩm này có thể được cung cấp dưới dạng bột đông khô. Khi bột được hoàn nguyên với thể tích đầy đủ, chế phẩm vẫn giữ nguyên công thức. Theo cách khác, bột có thể được hoàn nguyên với một nửa thể tích, trong trường hợp đó, chế phẩm chứa 10-500 mg tác nhân miễn dịch trị liệu hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế, histidin 20 mM, sucroza 10% và polysorbat 80 0,02% ở độ pH 5,8.

Theo một phương án, một phần của liều được sử dụng bằng cách tiêm bolus trong tĩnh mạch và phần còn lại bằng cách truyền công thức chế phẩm chứa tác nhân miễn dịch trị liệu. Ví dụ, tiêm trong tĩnh mạch từ khoảng 0,001 đến khoảng 200 mg/kg, ví dụ, từ khoảng 0,001 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg, hoặc từ khoảng 0,001 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg, hoặc từ khoảng 0,001 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg tác nhân miễn dịch trị liệu, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể, có thể được cho dùng dưới dạng bolus, và phần còn lại của liều kháng thể có thể được cho dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch. Liều được xác định trước chứa tác nhân miễn dịch trị liệu, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể, có thể được dùng, ví dụ, trong khoảng thời gian từ một giờ đến hai giờ đến năm giờ.

Theo một phương án khác, một phần của liều được tiêm dưới da và/hoặc truyền dưới dạng bolus và phần còn lại bằng cách truyền công thức chế phẩm chứa tác nhân miễn dịch trị liệu. Trong một số liều dùng làm ví dụ, công thức chế phẩm chứa tác nhân miễn dịch trị liệu có thể được tiêm dưới da với liều từ khoảng 0,001 đến khoảng 200 mg/kg, ví dụ, từ khoảng 0,001 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg, hoặc tiêm trong tĩnh mạch với liều từ khoảng 0,001 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg, hoặc từ khoảng 0,001 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg tác nhân miễn dịch trị liệu, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể. Theo một số phương án, liều có thể được cho dùng dưới dạng bolus, và phần còn lại của liều miễn dịch trị liệu có thể được cho dùng bằng cách tiêm dưới da hoặc trong tĩnh mạch. Liều được xác định trước của tác nhân miễn dịch trị liệu, hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể, có thể được cho dùng, ví dụ, trong khoảng thời gian từ một giờ đến hai giờ đến năm giờ.

Công thức chế phẩm trong bản mô tả này cũng có thể chứa nhiều hơn một hợp chất hoạt tính cần thiết cho chỉ định cụ thể đang được điều trị, tốt nhất là những hợp chất

có hoạt tính bổ sung không ảnh hưởng bất lợi đến nhau. Ví dụ, có thể mong muốn cung cấp một hoặc nhiều tác nhân miễn dịch trị liệu với các đặc tính khác. Theo cách khác, hoặc ngoài ra, chế phẩm có thể chứa chất chống viêm, tác nhân hóa trị liệu, chất gây độc tế bào, xytokin, chất ức chế tăng trưởng và/hoặc chất đối kháng phân tử nhỏ. Các phân tử như vậy có mặt một cách thích hợp kết hợp với các lượng có hiệu quả cho mục đích được dự định.

Các công thức chế phẩm được sử dụng cho việc dùng in vivo nên được vô trùng, hoặc gần như vô trùng. Điều này có thể được thực hiện bằng cách lọc qua màng lọc vô trùng.

-Theo nhiều phương án khác nhau, các công thức chế phẩm minh họa của các chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này có thể được bào chế bằng các phương pháp được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực bào chế công thức dược phẩm. Nói chung, các phương pháp bào chế như vậy có thể bao gồm bước cho thành phần hoạt tính kết hợp với chất mang hoặc một hoặc nhiều thành phần phụ khác, và sau đó, nếu muốn, đóng gói sản phẩm thành đơn vị đơn liều hoặc đa liều mong muốn.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa hợp chất có Công thức I' cũng có thể được phân phối trong túi, và tác nhân miễn dịch trị liệu có thể được phân phối trong cùng công thức chế phẩm liposom hoặc trong công thức chế phẩm riêng biệt tương thích với công thức liposom có chứa hợp chất Công thức I', trong một số ví dụ minh họa, liposom chứa một hoặc nhiều gốc bề mặt liposom ví dụ, polyetylen glycol, kháng thể và các đoạn kháng thể nhắm vào kháng nguyên bề mặt khối u, thụ thể, yếu tố tăng trưởng, glycoprotein, glycolipit hoặc neoantigen mới, mà được vận chuyển có chọn lọc vào các tế bào hoặc cơ quan cụ thể, do đó tăng cường sự phân phối dược chất được nhắm đích.

Theo một phương án khác, hợp chất có Công thức I' có thể được phân phối trong túi, cụ thể là liposom (xem tài liệu Langer, Science 249:1527-1533 (1990); Treat và các đồng tác giả, trong LIPOSOMES IN THE THERAPY OF INFECTIOUS DISEASE AND CANCER, Lopez-Berestein và Fidler (eds.), Liss, N.Y., trang 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibid., trang 317-327; nói chung xem ibid.).

Theo một phương án khác nữa, hợp chất có Công thức I', hoặc chế phẩm chứa dạng kết hợp, hoặc chế phẩm chứa tác nhân miễn dịch trị liệu, có thể được phân phối trong hệ phóng thích có kiểm soát. Theo một phương án, bơm có thể được sử dụng (xem tài liệu Langer, supra; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201 (1987); Buchwald và các đồng tác giả, Surgery 88:507 (1980); Saudek và các đồng tác giả, N. Engl. J. Med. 321:574

(1989)). Theo một phương án khác, việc phóng thích có kiểm soát hợp chất có Công thức I', có thể bao gồm các vật liệu polyme để mang lại tác dụng phóng thích kéo dài, trung gian, đều đặn hoặc xen kẽ (xem tài liệu MEDICAL APPLICATIONS OF CONTROLLED RELEASE, Langer và Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Fla. (1974); CONTROLLED DRUG BIOAVAILABILITY, DRUG PRODUCT DESIGN AND PERFORMANCE, Smolen và Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger và Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem. 23:61 (1983); cũng xem tài liệu của Levy và các đồng tác giả, Science 228:190 (1985); During và các đồng tác giả, Ann. Neurol. 25:351(1989); Howard và các đồng tác giả, J. Neurosurg. 71:105 (1989)). Các hệ phóng thích có kiểm soát khác được thảo luận trong phần đánh giá của Langer (Science 249:1527-1533 (1990)) có thể được sử dụng.

Nồng độ tối ưu của (các) thành phần hoạt tính trong môi trường được chọn có thể được xác định theo kinh nghiệm, theo các quy trình được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ, và sẽ phụ thuộc vào công thức dược phẩm cuối cùng mong muốn và phương thức dùng dược phẩm được sử dụng.

Sáng chế cũng đề xuất gói hoặc bộ kit dược phẩm chứa một hoặc nhiều vật chứa được nạp đầy một hoặc nhiều thành phần của các chế phẩm dược theo sáng chế, tối thiểu sẽ bao gồm hợp chất có Công thức I' và một hoặc nhiều kháng thể ức chế điểm kiểm soát hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể như được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án khác, bộ kit có thể có chứa một hoặc nhiều vật chứa nữa để chứa tá dược dược dụng, ví dụ như chất pha loãng. Theo một phương án, bộ kit có thể chứa ít nhất một vật chứa, trong đó vật chứa có thể bao gồm hợp chất có Công thức I', kháng thể ức chế điểm kiểm soát hoặc đoạn liên kết kháng nguyên của kháng thể theo sáng chế. Bộ kit này cũng có thể bao gồm một bộ các hướng dẫn về việc chuẩn bị pha chế và sử dụng chế phẩm dược cuối cùng cho đối tượng cần sử dụng, để điều trị bệnh hoặc rối loạn do phân tử điểm kiểm soát gián tiếp gây ra.

Một số phương án theo sáng chế, tác nhân miễn dịch trị liệu là một quần thể các tế bào miễn dịch, có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức I' để điều trị cho đối tượng bị ung thư. Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu là quần thể các tế bào miễn dịch, như bạch cầu (bạch huyết cầu có nhân), bao gồm (ví dụ, biểu hiện) thụ thể liên kết với kháng nguyên quan tâm. Bạch cầu theo sáng chế có thể, ví dụ, bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa eosin, bạch cầu ưa bazơ, lympho bào hoặc bạch cầu đơn nhân. Theo

một số phương án, bạch cầu là lympho bào. Ví dụ về lympho bào bao gồm tế bào T, tế bào B, tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK) hoặc tế bào NKT. Theo một số phương án, tế bào T là tế bào CD4+ Th (tế bào T trợ giúp), tế bào T gây độc tế bào CD8+, tế bào γδT hoặc tế bào T điều hòa (ức chế) T. Theo một số phương án, tế bào miễn dịch là tế bào đuôi gai.

Các tế bào miễn dịch theo sáng chế, theo một số phương án, được biến đổi di truyền để biểu hiện thụ thể liên kết kháng nguyên. Tế bào được xem là "được biến đổi di truyền" nếu nó chứa một axit nucleic được biến đổi di truyền (ngoại sinh). Các axit nucleic được biến đổi di truyền theo sáng chế có thể được đưa vào trong tế bào bằng phương pháp đã biết bất kỳ (ví dụ, phương pháp thông thường). Ví dụ, axit nucleic được biến đổi di truyền có thể được đưa vào tế bào bằng phương pháp xung điện (xem tài liệu, ví dụ, Heiser W. C. Transcription Factor Protocols: Methods in Molecular Biology.TM. 2000; 130: 117-134), phương pháp hóa học (ví dụ, canxi phosphat hoặc lipit), chuyển nhiễm (xem tài liệu, ví dụ, Lewis W. H., và các đồng tác giả, Somatic Cell Genet. Tháng 5 năm 1980; 6(3): 333-47; Chen C., và các đồng tác giả, Mol Cell Biol. Tháng 8 năm 1987; 7(8): 2745-2752), dung hợp với các thể nguyên sinh vi khuẩn chứa các plasmit tái tổ hợp (xem tài liệu, ví dụ, Schaffner W. Proc Natl Acad Sci USA. Tháng Tư năm 1980; 77(4): 2163-7), vi tiêm ADN tinh sạch trực tiếp vào nhân của tế bào (xem tài liệu, ví dụ, Capecchi M. R. Cell. Tháng 11 năm 1980; 22(2 Pt 2): 479-88), hoặc truyền retrovirut.

Một số khía cạnh theo sáng chế đề cập đến phương pháp "tế bào nuôi ", bao gồm phân lập các tế bào miễn dịch (ví dụ, tế bào T) từ đối tượng bị ung thư, biến đổi di truyền các tế bào miễn dịch (ví dụ, để biểu hiện thụ thể liên kết kháng nguyên, như thụ thể kháng nguyên thể khảm), nhân rộng các tế bào ex vivo và sau đó đưa lại các tế bào miễn dịch vào đối tượng. Phương pháp này dẫn đến số lượng lớn hơn các tế bào miễn dịch được biến đổi di truyền trong đối tượng so với những gì có thể đạt được bằng các phương pháp tiêm chủng và phân phối gen thông thường. Theo một số phương án, các tế bào miễn dịch được phân lập từ đối tượng, nhân rộng ex vivo mà không cần biến đổi gen và sau đó được đưa lại vào lại đối tượng.

Các tế bào miễn dịch theo sáng chế bao gồm các thụ thể liên kết với các kháng nguyên, như kháng nguyên được mã hóa bởi axit nucleic được phân phối ngoại sinh, như được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, bạch cầu được biến đổi (ví dụ, biến đổi gen) để biểu hiện thụ thể liên kết với kháng nguyên. Theo một số phương án, thụ thể có thể là thụ thể kháng nguyên tự nhiên (thường biểu hiện trên tế bào miễn dịch), thụ

thể kháng nguyên tái tổ hợp (thường không biểu hiện trên tế bào miễn dịch) hoặc thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR). Các thụ thể kháng nguyên tự nhiên và tái tổ hợp được bao gồm trong sáng chế bao gồm các thụ thể tế bào T, thụ thể tế bào B, thụ thể tế bào NK, thụ thể tế bào NKT và thụ thể tế bào đuôi gai. "Thụ thể kháng nguyên thể khảm" dùng để chỉ thụ thể tế bào miễn dịch nhân tạo được biến đổi di truyền để nhận biết và liên kết với kháng nguyên được biểu hiện bởi các tế bào khối u. Nói chung, CAR được biến đổi di truyền cho tế bào T và là thể khảm của miền tín hiệu của phức hợp thụ thể tế bào T (TcR) và miền nhận diện kháng nguyên (ví dụ, đoạn chuỗi đơn (scFv) của kháng thể) (Enblad và các đồng tác giả, Human Gene Therapy. 2015; 26(8):498-505), phần bộc lộ của tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, thụ thể liên kết kháng nguyên là thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR). Tế bào T biểu hiện CAR được gọi là "tế bào CAR T." Thụ thể tế bào CAR T, theo một số phương án, bao gồm miền tín hiệu của phức hợp thụ thể tế bào T (TcR) và miền nhận diện kháng nguyên (ví dụ, đoạn chuỗi đơn (scFv) của kháng thể) (Enblad và các đồng tác giả, Human Gene Therapy. 2015; 26(8):498-505), phần bộc lộ của tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

-Có bốn thế hệ CAR, mỗi thế hệ chứa các thành phần khác nhau. CAR thế hệ thứ nhất nối scFv có nguồn gốc kháng thể với miền tín hiệu nội bào CD3zeta (zeta. hoặc z) của thụ thể tế bào T thông qua các miền bản lề và xuyên màng tế bào. CAR thế hệ thứ hai kết hợp một miền bổ sung, ví dụ, CD28, 4-1BB (41BB) hoặc ICOS, để cung cấp tín hiệu đồng kích thích. CAR thế hệ thứ ba chứa hai miền đồng kích thích được dung hợp với chuỗi TcR CD3-zeta. Các miền đồng kích thích thế hệ thứ ba có thể bao gồm, ví dụ, dạng kết hợp của CD3z, CD27, CD28, 4-1BB, ICOS hoặc OX40. CAR, theo một số phương án, có chứa vùng ngoại bào (ví dụ, CD3), thường có nguồn gốc từ đoạn biến đổi chuỗi đơn (scFv), miền bản lề, miền xuyên màng và vùng ngoại bào với một (thế hệ thứ nhất), hai (thế hệ thứ hai), hoặc ba miền tín hiệu (thế hệ thứ ba) có nguồn gốc từ CD3Z và/hoặc các phân tử đồng kích thích (Maude và các đồng tác giả, Blood. 2015; 125(26):4017-4023; Kakarla hoặc Gottschalk, Cancer J. 2014; 20(2):151-155), phần bộc lộ của tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR) là tế bào T được chuyển hướng để tiêu diệt xytokin hoàn toàn (TRUCK), còn được gọi là CAR thế hệ thứ tư. TRUCK là các tế bào T chuyển hướng CAR được sử dụng làm các phương tiện để sản

xuất và giải phóng xytokin chuyển gen tích lũy trong mô đích, ví dụ, mô khối u được nhắm đích. Các xytokin chuyển gen được giải phóng sau khi CAR gắn kết vào đích. Các tế bào TRUCK có thể làm lắng đọng nhiều loại xytokin trị liệu trong đích. Điều này có thể mang lại sự tập trung trị liệu tại vị trí đích và tránh độc tính toàn thân.

CAR thường khác nhau về tính chất chức năng của chúng. Miền tín hiệu CD3zeta của thụ thể tế bào T, khi được gắn kết, sẽ hoạt hóa và kích thích sự tăng sinh của tế bào T nhưng có thể dẫn đến mất ứng (thiếu phản ứng bởi các cơ chế bảo vệ của cơ thể, dẫn đến sự cảm ứng trực tiếp sự dung nạp lympho bào ngoại biên). Lympho bào được xem là mất ứng khi chúng không phản ứng với kháng nguyên cụ thể. Việc bổ sung miền đồng kích thích trong các CAR thế hệ thứ hai đã cải thiện khả năng sao chép và tồn lưu của các tế bào T được biến đổi. Các tác dụng chống khối u tương tự được quan sát in vitro với CD28 CAR hoặc 4-1BB CAR, nhưng các nghiên cứu in vivo tiền lâm sàng cho thấy 4-1BB CAR có thể tạo ra sự tăng sinh và/hoặc tồn lưu vượt trội. Các thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng cả hai CAR thế hệ thứ hai này đều có khả năng kích thích tăng sinh tế bào T đáng kể in vivo, nhưng các CAR chứa miền đồng kích thích 4-1BB dường như tồn lưu lâu hơn. CAR thế hệ thứ ba kết hợp nhiều miền tín hiệu (đồng kích thích) để gia tăng hiệu lực. CAR thế hệ thứ tư được biến đổi thêm với caxet biểu hiện cơ định hoặc cảm ứng cho xytokin chuyển gen, được giải phóng bởi tế bào CAR T để điều biến phản ứng của tế bào T. Xem, ví dụ, Enblad và các đồng tác giả, Human Gene Therapy. 2015; 26(8):498-505; Chmielewski và Hinrich, Expert Opinion on Biological Therapy. 2015; 15(8): 1145-1154, phần bộc lộ của các tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu minh họa là CAR thụ thể kháng nguyên thể khảm thế hệ thứ nhất. Theo một số phương án, thụ thể kháng nguyên thể khảm là CAR thế hệ thứ ba. Theo một số phương án, thụ thể kháng nguyên thể khảm là CAR thế hệ thứ hai. Theo một số phương án, thụ thể kháng nguyên thể khảm là CAR thế hệ thứ ba. Theo một số phương án, thụ thể kháng nguyên thể khảm là CAR thế hệ thứ tư hoặc tế bào T chuyển hướng để tiêu diệt xytokin hoàn toàn (TRUCK).

Theo một số phương án, thụ thể kháng nguyên thể khảm (CAR) bao gồm miền ngoại bào bao gồm miền liên kết kháng nguyên, miền xuyên màng và miền tế bào chất. Theo một số phương án, CAR là CAR hoàn toàn của người. Theo một số phương án, miền liên kết kháng nguyên của CAR là đặc hiệu đối với một hoặc nhiều kháng nguyên. Theo một số phương án, miền "đệm" hoặc miền "bản lề" nằm giữa miền ngoại bào (bao gồm

miền liên kết kháng nguyên) và miền xuyên màng của CAR, hoặc giữa miền tế bào chất và miền xuyên màng của CAR. "Miền đệm" dùng để chỉ oligopeptit hoặc polypeptit bất kỳ có chức năng liên kết miền xuyên màng với miền ngoại bào và/hoặc miền tế bào chất trong chuỗi polypeptit. "Miền bản lề" dùng để chỉ oligopeptit hoặc polypeptit bất kỳ có chức năng tạo ra tính linh động cho CAR, hoặc các miền của chúng hoặc để ngăn chặn sự cản trở không gian của CAR hoặc các miền của chúng. Theo một số phương án, miền đệm hoặc miền bản lề có thể chứa tới 300 axit amin (ví dụ: 10 đến 100 axit amin hoặc 5 đến 20 axit amin). Theo một số phương án, một hoặc nhiều miền đệm có thể được bao gồm trong các vùng khác của CAR.

Theo một số phương án, CAR theo sáng chế bao gồm miền liên kết kháng nguyên, như chuỗi đơn Fv (scFv) đặc hiệu đối với kháng nguyên khối u. Sự lựa chọn miền liên kết phụ thuộc vào loại và số lượng phối tử xác định bề mặt của tế bào đích. Ví dụ, miền liên kết kháng nguyên có thể được chọn để nhận biết phối tử mà hoạt động như chất đánh dấu bề mặt tế bào trên các tế bào đích liên quan đến tình trạng bệnh cụ thể, như ung thư hoặc bệnh tự miễn. Do đó, các ví dụ về các chất đánh dấu bề mặt tế bào mà có thể hoạt động như phối tử đối với miền liên kết kháng nguyên trong CAR theo sáng chế bao gồm những chất liên quan đến tế bào ung thư và/hoặc các dạng tế bào bệnh khác. Theo một số phương án, CAR được biến đổi di truyền để nhắm đích kháng nguyên khối u được quan tâm bằng biến đổi di truyền miền liên kết kháng nguyên mong muốn mà liên kết đặc hiệu với kháng nguyên trên tế bào khối u được mã hóa bởi axit nucleic được biến đổi di truyền, như được đề xuất trong bản mô tả này.

Miền liên kết kháng nguyên (ví dụ: scFv) "liên kết đặc hiệu" với đích hoặc epitop là thuật ngữ được hiểu trong lĩnh vực này và các phương pháp để xác định liên kết đặc hiệu này cũng được biết trong lĩnh vực này. Phân tử được cho là thể hiện "liên kết đặc hiệu" nếu nó phản ứng hoặc liên kết thường xuyên hơn, nhanh hơn, với thời gian tồn tại lâu hơn và/hoặc có ái lực lớn hơn so với kháng nguyên đích cụ thể so với các đích khác. Miền liên kết kháng nguyên (ví dụ: scFv) liên kết đặc hiệu với kháng nguyên đích thứ nhất có thể hoặc không thể liên kết đặc hiệu với kháng nguyên đích thứ hai. Như vậy, "liên kết đặc hiệu" không nhất thiết yêu cầu (mặc dù có thể bao gồm) liên kết độc quyền.

Theo một số phương án, các tế bào miễn dịch biểu hiện CAR được biến đổi gen để nhận biết nhiều đích hoặc kháng nguyên, cho phép nhận biết các mẫu biểu hiện kháng nguyên hoặc đích duy nhất trên các tế bào khối u. Ví dụ về các CAR có thể liên kết nhiều

đích bao gồm: "CAR tín hiệu chia tách", hạn chế sự hoạt hóa tế bào miễn dịch hoàn toàn đối với các khối u biểu hiện nhiều kháng nguyên; "CAR nối tiếp" (TanCAR), có chứa vùng ngoại bào có hai scFv; và "CAR vùng ngoại bào hoàn toàn", kết hợp với avidin hoặc floresxein isothioxyanat (FITC) - scFv đặc hiệu để nhận biết các tế bào khối u đã được ủ với các kháng thể đơn dòng được gắn thẻ (Mabs).

CAR được xem là có tính "đặc hiệu kép" nếu nó nhận biết hai loại kháng nguyên khác biệt (có hai miền nhận diện kháng nguyên khác biệt). Theo một số phương án, CAR đặc hiệu kép bao gồm hai miền nhận diện kháng nguyên khác biệt có mặt nối tiếp trên một thụ thể chuyển gen duy nhất (gọi tắt là TanCAR; xem, ví dụ, Grada Z và các đồng tác giả, Molecular Therapy Nucleic Acids 2013; 2:e105 được đưa toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn). Do đó, các phương pháp, theo một số phương án, bao gồm việc phân phối cho khối u dạng kết hợp bao gồm hợp chất có Công thức I''và tác nhân miễn dịch trị liệu, trong đó tác nhân miễn dịch trị liệu là axit nucleic được biến đổi di truyền để mã hóa kháng nguyên hoặc phân phối cho khối u axit nucleic được biến đổi di truyền kích thích biểu hiện của bản thân kháng nguyên và phân phối cho khối u tế bào miễn dịch biểu hiện CAR đặc hiệu kép mà liên kết với hai kháng nguyên, một hai kháng nguyên đó được mã hóa bởi axit nucleic được biến đổi di truyền.

Theo một số phương án, CAR là CAR ức chế đặc hiệu kháng nguyên (iCAR), có thể được sử dụng, ví dụ, để tránh độc tính ngoài khối u (Fedorov, VD và cộng sự Sci. Transl. Med. xuất bản trực tuyến ngày 11 tháng 12 năm 2013, được đưa toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn). iCAR chứa thụ thể ức chế đặc hiệu kháng nguyên, ví dụ, để phong bế sự ức chế miễn dịch không đặc hiệu, có thể dẫn đến sự biểu hiện đích khối u thêm nữa. iCAR có thể dựa trên các phân tử ức chế CTLA-4 hoặc PD-1. Theo một số phương án, các iCAR này phong bế các đáp ứng của tế bào T từ các tế bào T được hoạt hóa bởi thụ thể tế bào T nội sinh của chúng hoặc CAR hoạt hóa. Theo một số phương án, tác dụng ức chế này là tạm thời.

Theo một số phương án, các CAR có thể được sử dụng trong chuyển tế bào nuôi, trong đó các tế bào miễn dịch được lấy từ đối tượng và được biến đổi để chúng biểu hiện thụ thể đặc hiệu với kháng nguyên, ví dụ, kháng nguyên đặc hiệu cho khối u. Các tế bào miễn dịch bị biến đổi, sau đó có thể nhận biết và tiêu diệt các tế bào ung thư, được đưa trở lại đối tượng (Pule, và các đồng tác giả, Cytotherapy. 2003; 5(3): 211-226; Maude và các

đồng tác giả, Blood. 2015; 125(26): 4017-4023, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn).

Theo các khía cạnh khác của sáng chế, hợp phần kháng nguyên khối u trong vắc-xin theo sáng chế là protein hoặc peptit liên quan đến khối u tự nhiên hoặc tổng hợp bất kỳ hoặc dạng kết hợp các protein liên quan đến khối u và/hoặc peptit hoặc glycoprotein hoặc glycopeptit. Theo các khía cạnh khác nữa, thành phần kháng nguyên có thể đặc thù đối với bệnh nhân hoặc phổ biến đối với nhiều hoặc hầu hết bệnh nhân mắc loại ung thư cụ thể. Theo một khía cạnh, thành phần kháng nguyên bao gồm dịch dung giải tế bào có nguồn gốc từ mô khối u được lấy ra từ bệnh nhân đang điều trị. theo một khía cạnh khác, dịch dung giải có thể được biến đổi di truyền hoặc tổng hợp từ các exosom có nguồn gốc từ mô khối u. Theo một khía cạnh khác nữa, thành phần kháng nguyên bao gồm dịch dung giải tế bào có nguồn gốc từ mô khối u được tách từ một hoặc nhiều cá thể không liên quan hoặc từ các dòng tế bào khối u.

Theo nhiều phương án khác nhau, tác nhân miễn dịch trị liệu minh họa bao gồm một hoặc nhiều loại vắc-xin ung thư, để sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức I'. Thành phần kháng nguyên liên quan đến khối u của vắc-xin có thể được sản xuất bởi kỹ thuật đã biết bất kỳ. Đối với các thành phần protein riêng lẻ, protein kháng nguyên được phân lập từ mô khối u hoặc dòng tế bào khối u bằng phương pháp sắc ký chuẩn như sắc ký lỏng cao áp hoặc sắc ký ái lực hoặc, cách khác, được tổng hợp bằng công nghệ ADN tái tổ hợp chuẩn trong hệ biểu hiện thích hợp, như E. coli, nấm men hoặc thực vật. Protein kháng nguyên liên quan đến khối u sau đó được làm tinh sạch khỏi hệ biểu hiện bằng phương pháp sắc ký chuẩn. Trong trường hợp các thành phần kháng nguyên peptit, chúng thường được bào chế bằng phương pháp tổng hợp tự động chuẩn. Protein và peptit có thể được biến đổi bằng cách bổ sung các axit amin, lipit và các tác nhân khác để cải thiện khả năng kết hợp của chúng vào hệ phân phối vắc-xin (như liposom đa lớp). Đối với hợp phần kháng nguyên liên quan đến khối u có nguồn gốc từ khối u của chính bệnh nhân hoặc khối u từ các cá thể khác hoặc các dòng tế bào, mô khối u hoặc hỗn dịch tế bào riêng lẻ có nguồn gốc từ mô khối u, thường được làm đồng nhất trong đệm phù hợp. Các dịch đồng nhất cũng có thể được tách phân đoạn, như bằng cách ly tâm, để tách các thành phần tế bào cụ thể như màng tế bào hoặc vật liệu hòa tan. Vật liệu khối u có thể được sử dụng trực tiếp hoặc kháng nguyên liên quan đến khối u có thể được chiết để kết hợp trong vắc-xin bằng cách sử dụng đệm có chứa tác nhân thích hợp ở nồng độ thấp như chất tẩy rửa. Ví dụ về chất tẩy

rửa thích hợp để chiết protein kháng nguyên từ mô khối u, tế bào khối u và màng tế bào khối u là diheptanoyl phosphatidylcholin. Các exosom có nguồn gốc từ mô khối u hoặc tế bào khối u, dù là tự trị hoặc dị hợp với bệnh nhân, có thể được sử dụng cho thành phần kháng nguyên để kết hợp trong vắc-xin hoặc làm nguyên liệu ban đầu để chiết các kháng nguyên liên quan đến khối u.

Theo một số phương án của sáng chế, vắc-xin ung thư, trong đó vắc-xin ung thư bao gồm ít nhất một kháng nguyên liên quan đến khối u, ít nhất một chất kích thích miễn dịch và tùy ý, ít nhất là một tác nhân miễn dịch trị liệu dựa trên tế bào. Theo một số phương án, thành phần kích thích miễn dịch trong vắc-xin ung thư theo sáng chế là chất cải biến đáp ứng sinh học (BRM) bất kỳ với khả năng giúp tăng cường hiệu quả của vắc-xin điều trị ung thư để tạo ra đáp ứng miễn dịch dịch thể và tế bào chống lại tế bào ung thư ở bệnh nhân. Theo một khía cạnh, chất kích thích miễn dịch là xytokin hoặc dạng kết hợp của các xytokin. Ví dụ về các xytokin này bao gồm các interferon, như IFN-gama, interleukin, như IL-2, IL-15 và IL-23, các yếu tố kích thích khuẩn lạc, như M-CSF và GM-CSF, và yếu tố hoại tử khối u. Theo một khía cạnh khác, thành phần kích thích miễn dịch của vắc-xin ung thư theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều chất kích thích miễn dịch loại phụ trợ như chất chủ vận thụ thể tương tự Toll APC hoặc protein màng tế bào/tế bào kết dính tế bào/đồng kích thích, có hoặc không có xytokin. Ví dụ về các chất chủ vận thụ thể tương tự Toll bao gồm lipit A và CpG, và các protein kết dính/ đồng kích thích như CD80, CD86 và ICAM-1.

Theo một số phương án, chất kích thích miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm IFN-gama (IFN-γ), IL-2, IL-15, IL-23, M-CSF, GM-CSF, yếu tố hoại tử khối u, lipit A, CpG, CD80, CD86 và ICAM-1 hoặc các dạng kết hợp chúng. Theo các khía cạnh khác, tác nhân miễn dịch trị liệu dựa trên tế bào được chọn từ nhóm bao gồm các tế bào đuôi gai, lympho bào T xâm nhập khối u, tế bào T hiệu ứng T được biến đổi thụ thể kháng nguyên thể khảm hướng đến loại khối u của bệnh nhân, lympho bào B, tế bào tiêu diệt tự nhiên, các tế bào tủy xương và tế bào khác bất kỳ trong hệ miễn dịch của bệnh nhân hoặc các dạng kết hợp chúng. Theo một khía cạnh, chất kích thích miễn dịch vắc-xin ung thư bao gồm một hoặc nhiều xytokin, như interleukin 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF và interferon-gama (IFN- γ), một hoặc nhiều chất chủ vận thụ thể tương tự Toll và/hoặc tá dược, như monophosphoryl lipit A, lipit A, thể tiếp hợp lipit muramyl dipeptit (MDP) và ARN sợi đôi, hoặc một hoặc nhiều protein màng tế bào đồng kích thích và/hoặc protein kết dính tế

bào, như CD80, CD86 và ICAM-1, hoặc dạng kết hợp bất kỳ sự ở trên. Theo một khía cạnh, vắc-xin ung thư bao gồm chất kích thích miễn dịch là xytokin được chọn từ nhóm bao gồm interleukin 2 (IL-2), GM-CSF, M-CSF và interferon-gama (IFN-). Theo một khía cạnh khác, vắc-xin ung thư bao gồm chất kích thích miễn dịch là chủ vận thụ thể tương tự Toll và/hoặc tá dược được chọn từ nhóm bao gồm monophosphoryl lipit A, lipit A và muramyl dipeptit (MDP). Theo một khía cạnh khác, vắc-xin ung thư bao gồm chất kích thích miễn dịch là protein màng tế bào và/hoặc protein kết dính tế bào được chọn từ nhóm bao gồm CD80, CD86 và ICAM-1.

Theo các phương án khác nhau, tác nhân trị liệu miễn dịch có thể bao gồm vắc-xin ung thư, trong đó vắc-xin ung thư kết hợp với kháng nguyên khối u bất kỳ có thể được sử dụng để tạo cấu trúc protein tổng hợp theo sáng chế và cụ thể như sau:

(a) các kháng nguyên tinh hoàn-ung thư bao gồm NY-ESO-1, SSX2, SCP1 cũng như các polypeptit họ RAGE, BAGE, GAGE và MAGE, ví dụ, GAGE-1, GAGE-2, MAGE-1 MAGE-2, MAGE-3, MAGE-4, MAGE-5, MAGE-6, và MAGE-12, có thể được sử dụng, ví dụ, để nhắm đích đến u hắc sắc tố, các khối u phổi, đầu và cổ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), vú, dạ dày ruột, và bàng quang; (b) các kháng nguyên đột biến, bao gồm p53, liên quan đến các khối u rắn khác nhau, ví dụ, đại trực tràng, phổi, ung thư đầu và cổ; p21/Ras liên quan đến, ví dụ, u hắc sắc tố, ung thư tuyến tụy và ung thư đại trực tràng; CDK4, liên quan đến, ví dụ, u hắc sắc tố; MUM1 liên quan đến, ví dụ, u hắc sắc tố; caspase-8 liên quan đến, ví dụ, ung thư đầu và cổ; CIA 0205 liên quan đến, ví dụ, ung thư bàng quang; HLA-A2-R1701, beta catenin liên quan đến, ví dụ, u hắc sắc tố; TCR liên quan đến, ví dụ, u lympho không phải thể Hodgkin tế bào T; BCR-abl liên quan đến, ví dụ, myelogenous bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính; triosephosphat isomeraza; KIA 0205; CDC-27, và LDLR-FUT; (c) các kháng nguyên được biểu hiện quá mức, bao gồm, Galectin 4 liên quan đến, ví dụ, ung thư đại trực tràng; Galectin 9 liên quan đến, ví dụ, Bệnh Hodgkin; proteinaza 3 liên quan đến, ví dụ, bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính; WT 1 liên quan đến, ví dụ, các bệnh bạch cầu khác nhau; cacbonic anhydraza liên quan đến, ví dụ, ung thư thận; aldolaza A liên quan đến, ví dụ, ung thư phổi; PRAME liên quan đến, ví dụ, u hắc sắc tố; HER-2/neu liên quan đến, ví dụ, ung thư vú, ruột kết, phổi và buồng trứng; mammaglobin, alpha-fetoprotein liên quan đến, ví dụ, u gan; KSA liên quan đến, ví dụ, ung thư đại trực tràng; gastrin liên quan đến, ví dụ, ung thư tuyến tụy và dạ dày; protein xúc tác telomeraza, MUC-1 liên quan đến, ví dụ, ung thư vú và buồng trứng; G-250 liên

quan đến, ví dụ, caxinôm tế bào thận; p53 liên quan đến, ví dụ, ung thư vú, ruột kết; và kháng nguyên carcinoembryonic liên quan đến, ví dụ, ung thư vú, ung thư phổi, và ung thư đường dạ dày ruột như ung thư đại trực tràng; (d) các kháng nguyên chung, bao gồm các kháng nguyên biệt hóa tế bào hắc tố-u hắc sắc tố như MART-1/Melan A; gpl00; MC1R; thụ thể hooc-môn kích thích tế bào hắc tố; tyrosinaza; protein-1 liên quan đến tyrosinaza/TRP1 và protein-2 liên quan đến tyrosinaza /TRP2 liên quan đến, ví dụ, u hắc sắc tố; (e) các kháng nguyên liên quan đến tuyến tiền liệt bao gồm PAP, PSA, PSMA, PSH-P1, PSM-P1, PSM-P2, liên quan đến ví dụ, tuyến tiền liệt; (f) các idiotyp glubin miễn dịch liên quan đến u tủy và u lympho tế bào B. Theo một số phương án nhất định, một hoặc nhiều TAA có thể được chọn từ pi 5, Hom/Mel-40, H-Ras, E2A-PRL, H4-RET, IGH-IGK, MYL-RAR, kháng nguyên virut Epstein Barr, EBNA, kháng nguyên papillomavirut ở người (HPV), bao gồm E6 và E7, kháng nguyên virut gây viêm gan B và C, kháng nguyên virut lymphotropic tế bào T ở người, TSP-180, pl85erbB2, pl 80erbB-3, c-met, mn-23H1, TAG-72-4, CA 19-9, CA 72-4, CAM 17.1, NuMa, K-ras, pi 6, TAGE, PSCA, CT7, 43-9F, 5T4, 791 Tgp72, beta-HCG, BCA225, BTAA, CA 125, CA 15-3 (CA 27.29\BCAA), CA 195, CA 242, CA-50, CAM43, CD68\KP1, CO-029, FGF-5, Ga733 (EpCAM), HTgp-175, M344, MA-50, MG7-Ag, MOV18, NB/70K, NY-CO-1, RCAS1, SDCCAG16, TA-90 (protein liên kết Mac-2/ protein liên quan đến xyclophilin C), TAAL6, TAG72, TLP, TPS hoặc các dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, vắc-xin ung thư theo sáng chế để sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức I' có thể bao gồm kháng nguyên khối u bao gồm toàn bộ trình tự axit amin, một đoạn của nó, hoặc các epitop gây miễn dịch đặc hiệu của một trong các protein người sau: TCTN1 (**SEQ ID NO. 1;** Gen ID: ENSG00000204852), TCTN2 (**SEQ ID NO. 2;** Gen ID: ENSG00000168778), TCTN3 (**SEQ ID NO. 3;** Gen ID: ENSG00000119977), HIGD2A (**SEQ ID NO. 4;** Gen ID: ENSG00000146066), HIGD2B (**SEQ ID NO. 5;** Gen ID: ENSG00000175202), C4ORF32 (**SEQ ID NO. 6;** Gen ID: ENSG00000174749), FAM62A (E-SYT1, **SEQ ID NO. 7;** Gen ID: ENSG00000139641), COLEC11 (**SEQ ID NO. 8;** Gen ID: ENSG00000118004), FSTL5 (**SEQ ID NO. 9;** Gen ID: ENSG00000168843), FAM82A2 (**SEQ ID NO. 10;** Gen ID: ENSG00000137824), SCARA5 (**SEQ ID NO. 11;** Gen ID: ENSG00000168079), VSTM1 (**SEQ ID NO. 12;** Gen ID: ENSG00000189068), RNF5 (**SEQ ID NO. 13;** Gen ID: ENSG00000183574), UNQ6126 (**SEQ ID NO. 14;** Gen ID: gi|169216088), DPY19L3 (**SEQ ID NO. 15;** Gen

ID: ENSG00000178904), SLC39A10 (**SEQ ID NO. 16;** Gen ID: ENSG00000196950), GPR107 (**SEQ ID NO. 17;** Gen ID: ENSG00000148358), COL20A1 (**SEQ ID NO. 18;** Gen ID: ENSG00000101203), GLT25D2 (**SEQ ID NO. 19;** Gen ID: ENSG00000198756), SYTL3 (**SEQ ID NO. 20;** Gen ID: ENSG00000164674), DENND1B (**SEQ ID NO. 21;** Gen ID: ENSG00000162701), C6orf98 (**SEQ ID NO. 22;** Gen ID: EG: 387079), FAM69B (**SEQ ID NO. 23;** Gen ID: ENSG00000165716), EMID1 (**SEQ ID NO. 24;** Gen ID: OTTHUMG00000030824), KLRG2 (**SEQ ID NO. 25;** GEN ID: ENSG00000188883), ERMP1 (**SEQ ID NO. 26;** GEN ID: ENSG00000099219), VMO1 (**SEQ ID NO. 27;** Gen ID: ENSG00000182853), C9orf46 (**SEQ ID NO. 28;** Gen ID: ENSG00000107020), F1137107 (**SEQ ID NO. 29;** Gen ID: ENSG00000177990), YIPF2 (**SEQ ID NO. 30;** Gen ID: ENSG00000130733), TRYX3 (**SEQ ID NO. 31;** PRSS58, ENSG00000258223.2), C14orf135 (**SEQ ID NO. 32;** Gen ID: ENSG00000126773), ANGPTL7 (**SEQ ID NO. 33;** Gen ID: ENSG00000171819), TPCN2 (**SEQ ID NO. 34;** Gen ID: ENSG00000162341), C18orf19 (**SEQ ID NO. 35;** Gen ID: ENSG00000177150), OLFML1 (**SEQ ID NO. 36;** Gen ID: ENSG00000183801), LYPD4 (**SEQ ID NO. 37;** Gen ID: ENSG00000101203), MEGF8 (**SEQ ID NO. 38;** Gen ID: ENSG00000105429), F1142986 (**SEQ ID NO. 39;** Gen ID: ENSG00000196460), SLC46A1 (**SEQ ID NO. 40;** Gen ID: ENSG00000076351), FAM180A (**SEQ ID NO. 41;** Gen ID: ENSG00000189320), CRISP-3 (**SEQ ID NO. 42;** GEN ID: ENSG00000096006), hoặc các dạng kết hợp của chúng. Các kháng nguyên khối u này được bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế các số WO2010/086162, WO2010/086163, WO2011/051278, WO2011/051276, WO2011/051277, WO2011/051280, WO2011/051271, WO2011/135068, WO2014/198919, toàn bộ nội dung của các đơn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo nhiều phương án khác nhau, tác nhân miễn dịch trị liệu được minh họa có thể bao gồm một mARN chức năng để mã hóa một hoặc nhiều kháng nguyên ung thư đã đề cập ở trên hữu ích cho việc tổng hợp vắc-xin ung thư. Theo một số phương án minh họa, vắc-xin ung thư dựa trên mARN có thể có một hoặc nhiều tính chất sau: a) mARN mã hóa mỗi kháng nguyên ung thư được xen kẽ bởi các vị trí nhạy cảm phân cắt; b) mARN mã hóa mỗi kháng nguyên ung thư được liên kết trực tiếp với nhau mà không cần cầu nối; c) mARN mã hóa mỗi kháng nguyên ung thư được liên kết với nhau bằng cầu nối nucleotit đơn nhất; d) mỗi kháng nguyên ung thư bao gồm 20-40 axit amin và bao gồm đột biến SNP nằm ở trung tâm; e) ít nhất 40% kháng nguyên ung thư có ái lực cao nhất đối với các phân

tử MHC lớp I từ đối tượng; f) ít nhất 40% kháng nguyên ung thư có ái lực cao nhất đối với các phân tử MHC lớp II từ đối tượng; g) ít nhất 40% các kháng nguyên ung thư có ái lực liên kết được dự đoán là IC> 500 nM đối với HLA-A, HLA-B và/hoặc DRB1; h) mARN mã hóa từ 1 đến 15 kháng nguyên ung thư; i) 10-60% kháng nguyên ung thư có ái lực liên kết với MHC lớp I và 10-60% kháng nguyên ung thư có ái lực gắn kết với MHC lớp II; và/hoặc j) mARN mã hóa các kháng nguyên ung thư được sắp xếp sao cho các kháng nguyên ung thư được sắp đặt để giảm thiểu các epitop giả.

Theo nhiều phương án khác nhau, dạng kết hợp chứa hợp chất có Công thức I' và tác nhân miễn dịch trị liệu vắc-xin ung thư như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng để gây ra đáp ứng miễn dịch trong đối tượng chống lại kháng nguyên ung thư. Phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng sử dụng loại vắc-xin ARN chứa ít nhất một polynucleotit ARN có khung đọc mở mã hóa ít nhất một polypeptit kháng nguyên hoặc đoạn gây miễn dịch của nó, từ đó tạo ra ở đối tượng đáp ứng miễn dịch đặc hiệu với polypeptit kháng nguyên hoặc đoạn gây miễn dịch, kết hợp với việc sử dụng hợp chất có Công thức I' hoặc trong cùng một chế phẩm hoặc trong chế phẩm riêng biệt, được sử dụng đồng thời hoặc dùng liều tuần tự, trong đó hiệu giá kháng thể polypeptit kháng kháng nguyên trong đối tượng tăng lên sau khi chủng ngừa so với hiệu giá kháng thể polypeptit kháng kháng nguyên trong đối tượng mà được chủng ngừa với liều hữu hiệu điều trị dự phòng vắc-xin truyền thống chống lại ung thư. "Kháng thể polypeptit kháng kháng nguyên" là kháng thể trong huyết thanh liên kết đặc hiệu với polypeptit kháng nguyên.

Liều hữu hiệu điều trị dự phòng là liều hữu hiệu điều trị giúp ngăn ngừa sự tiến triển của ung thư ở mức độ chấp nhận được trong lâm sàng. Theo một số phương án, liều hữu hiệu điều trị là liều được liệt kê trong hướng dẫn sử dụng cho vắc-xin. Vắc-xin truyền thống, như được sử dụng ở đây, đề cập đến vắc-xin khác với vắc-xin mARN theo sáng chế. Ví dụ, vắc-xin truyền thống bao gồm nhưng không giới hạn ở vắc-xin vi sinh vật sống, vắc-xin vi sinh vật chết, vắc-xin tiểu phần, vắc-xin kháng nguyên protein, vắc-xin ADN, và các loại vắc-xin tương tự. Theo các phương án được dùng làm ví dụ, vắc-xin truyền thống là vắc-xin đã đạt được sự chấp thuận của nhà quản lý và/hoặc được đăng ký bởi cơ quan đăng ký thuốc quốc gia, ví dụ Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm (FDA) ở Mỹ hoặc Cơ quan y tế Châu Âu (EMA).

Theo một số phương án, hiệu giá kháng thể polypeptit kháng kháng nguyên trong đối tượng tăng từ 1 log lên 10 log sau khi chủng ngừa so với hiệu giá kháng thể polypeptit

kháng kháng nguyên trong đối tượng được chủng ngừa liều hữu hiệu điều trị dự phòng vắc-xin truyền thống chống lại ung thư. Theo một số phương án, hiệu giá kháng thể polypeptit kháng kháng nguyên trong đối tượng tăng 1 log sau khi chủng ngừa so với hiệu giá polypeptit kháng kháng nguyên trong đối tượng được chủng ngừa liều hữu hiệu điều trị dự phòng vắc-xin truyền thống chống lại ung thư. Theo một số phương án, hiệu giá kháng thể polypeptit kháng kháng nguyên trong đối tượng tăng lên 2 log sau khi chủng ngừa so với hiệu giá polypeptit kháng kháng nguyên trong đối tượng được chủng ngừa liều hữu hiệu điều trị dự phòng vắc-xin truyền thống chống lại ung thư.

Các khía cạnh của sáng chế đề xuất vắcxin axit nucleic chứa một hoặc nhiều polynucleotit ARN có khung đọc mở mã hóa polypeptit kháng nguyên thứ nhất, trong đó polynucleotit ARN có mặt trong công thức chế phẩm để sử dụng in vivo cho vật chủ, tạo ra hiệu giá kháng thể vượt trội so với tiêu chuẩn để có tác dụng bảo vệ thu được bằng cách tiêm chủng đối với kháng nguyên thứ nhất cho một tỉ lệ phần trăm chấp nhận được đối tượng là người. Theo một số phương án, hiệu giá kháng thể được sản xuất bởi các vắc-xin mARN theo sáng chế là hiệu giá kháng thể trung hòa. Theo một số phương án, hiệu giá kháng thể trung hòa lớn hơn vắc-xin protein. Theo các phương án khác, hiệu giá kháng thể trung hòa được tạo ra bởi vắc-xin mARN theo sáng chế lớn hơn vắc-xin protein phụ trợ. Theo các phương án khác nữa, hiệu giá kháng thể trung hòa được tạo ra bởi các vắc-xin mARN theo sáng chế là 1.000-10.000, 1.200-10.000, 1.400-10.000, 1.500-10.000, 1.000-5.000, 1.000-4.000, 1.800-10.000, 2000-10.000, 2.000 -5.000, 2.000-3.000, 2.000-4.000, 3.000-5.000, 3.000-4.000 hoặc 2.000-2.500. Hiệu giá trung hòa thường được biểu hiện là độ pha loãng trong huyết thanh cao nhất cần thiết để đạt được mức giảm 50% số lượng mảng.

Theo các khía cạnh được ưu tiên, các tác nhân miễn dịch trị liệu vắc-xin ARN theo sáng chế (ví dụ, vắc-xin mARN) tạo ra các mức, nồng độ và/hoặc hiệu giá hữu hiệu để điều trị dự phòng và/hoặc điều trị của kháng thể đặc hiệu kháng nguyên trong máu hoặc huyết thanh của đối tượng được chủng ngừa. Như được định nghĩa trong bản mô tả này, thuật ngữ hiệu giá kháng thể dùng để chỉ lượng kháng thể đặc hiệu kháng nguyên được tạo ra trong đối tượng, ví dụ, đối tượng là người. Theo các phương án được dùng làm ví dụ, hiệu giá kháng thể được thể hiện bằng nghịch đảo của độ pha loãng lớn nhất (trong kỹ thuật pha loãng theo dãy) mà vẫn cho kết quả dương tính. Theo các phương án được dùng làm ví dụ, hiệu giá kháng thể được xác định hoặc đo bằng thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên

kết enzyme (ELISA). Theo các phương án được dùng làm ví dụ, hiệu giá kháng thể được xác định hoặc đo bằng thử nghiệm trung hòa, ví dụ, bằng thử nghiệm trung hòa vi lượng. Theo một số khía cạnh nhất định, Theo một số khía cạnh, số đo hiệu giá kháng thể được biểu diễn dưới dạng tỉ lệ, như 1:40, 1: 100, và các tỉ lệ tương tự.

Theo các phương án dùng làm ví dụ của sáng chế, vắcxin hữu hiệu tạo ra hiệu giá kháng thể lớn hơn 1:40, lớn hơn 1:100, lớn hơn 1:400, lớn hơn 1:1000, lớn hơn 1:2000, lớn hơn 1:3000, lớn hơn 1:4000, lớn hơn 1:500, lớn hơn 1:6000, lớn hơn 1:7500, lớn hơn 1:10000. Theo các phương án dùng làm ví dụ, hiệu giá kháng thể được tạo ra hoặc đạt được trong khoảng 10 ngày sau khi chủng ngừa, 20 ngày sau khi chủng ngừa, 30 ngày sau khi chủng ngừa, 40 ngày sau khi chủng ngừa, hoặc 50 ngày hoặc hơn sau khi chủng ngừa. Theo các phương án dùng làm ví dụ, hiệu giá này được tạo ra hoặc đạt được sau một liều vắcxin duy nhất được sử dụng cho đối tượng. Theo các phương án khác, hiệu giá này được tạo ra hoặc đạt được sau nhiều liều, ví dụ, sau liều thứ nhất và liều thứ hai (ví dụ, liều tăng cường). Theo các khía cạnh dùng làm ví dụ của sáng chế, các kháng thể đặc hiệu kháng nguyên được đo theo đơn vị là µg/ml hoặc được đo theo đơn vị là IU/L (đơn vị quốc tế trên mỗi lit) hoặc mIU/ml (milli đơn vị quốc tế trên mỗi ml). Theo các phương án được dùng làm ví dụ của sáng chế, vắcxin hữu hiệu tạo ra >0,5 µg/mL, >0,1 µg/mL, >0,2 µg/mL, >0,35 µg/mL, >0,5 µg/mL, >1 µg/mL, >2 µg/mL, >5 µg/mL hoặc >10 µg/mL. Theo các phương án dùng làm ví dụ theo sáng chế, vắcxin hữu hiệu tạo ra >10 mIU/ mL, >20 mIU/ mL, >50 mIU/ mL, >100 mIU/ mL, >200 mIU/ mL, >500 mIU/ml hoặc >1000 mIU/ml. Theo các phương án dùng làm ví dụ, mức hoặc nồng độ kháng thể được tạo ra hoặc đạt được sau 10 ngày kể từ khi tiêm chủng, 20 ngày sau khi chủng ngừa, 30 ngày sau khi chủng ngừa, 40 ngày sau khi chủng ngừa, hoặc 50 ngày hoặc hơn sau khi chủng ngừa. Theo các phương án dùng làm ví dụ, mức hoặc nồng độ được sản xuất hoặc đạt được sau một liều vắc-xin duy nhất cho đối tượng. Theo các phương án khác, mức hoặc nồng độ được tạo ra hoặc đạt được sau nhiều liều, ví dụ, sau liều thứ nhất và liều thứ hai (ví dụ, liều tăng cường.) Theo các phương án dùng làm ví dụ, nồng độ hoặc nồng độ kháng thể được xác định hoặc đo bằng thử nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym (ELISA). Theo các phương án dùng làm ví dụ, mức hoặc nồng độ kháng thể được xác định hoặc đo bằng thử nghiệm trung hòa, ví dụ, bằng thử nghiệm trung hòa vi lượng. Cũng được đề xuất theo sáng chế là vắcxin axit nucleic chứa một hoặc nhiều polynucleotit ARN có khung đọc mở mã hóa polypeptit kháng nguyên thứ nhất hoặc polypeptit concatemeric, trong đó polynucleotit ARN có mặt trong

công thức chế phẩm để sử dụng in vivo cho vật chủ nhằm gây ra hiệu giá kháng thể cao kéo dài hơn so với hiệu giá kháng thể được gây ra bởi vắcxin mARN có yếu tố làm ổn định hoặc được bào chế với tá dược và mã hóa polypeptit kháng nguyên thứ nhất. Theo một số phương án, polynucleotit ARN được bào chế để tạo ra các kháng thể trung hòa trong vòng một tuần với một lần sử dụng duy nhất. Theo một số phương án, tá dược này được chọn từ peptit cation và axit nucleic kích thích miễn dịch. Theo một số phương án, peptit cation là protamin.

Các tác nhân miễn dịch trị liệu bao gồm vắc-xin axit nucleic bao gồm một hoặc nhiều polynucleotit ARN có khung đọc mở bao gồm ít nhất một biến đổi hóa học hoặc tùy ý không có biến đổi nucleotit, khung đọc mở mã hóa polypeptit kháng nguyên thứ nhất hoặc polypeptit concatemeric, trong đó polynucleotit ARN có mặt trong công thức chế phẩm để sử dụng in vivo cho vật chủ để gây ra mức biểu hiện kháng nguyên trong vật chủ vượt đáng kể mức biểu hiện kháng nguyên gây ra bởi vắcxin mARN có yếu tố làm ổn định hoặc được bào chế với tá dược và mã hóa polypeptit kháng nguyên thứ nhất.

Các khía cạnh khác của sáng chế đề xuất vắc-xin axit nucleic bao gồm một hoặc nhiều polynucleotit ARN có khung đọc mở bao gồm ít nhất một biến đổi hóa học hoặc tùy ý không có biến đổi nucleotit, khung đọc mở này mã hóa polypeptit kháng nguyên thứ nhất hoặc polypeptit kháng nguyên thứ nhất hoặc polypeptit concatemeric, trong đó vắcxin này chứa polynucleotit ARN ít hơn ít nhất là 10 lần so với lượng được yêu cầu cho vắcxin mARN chưa được biến đổi để tạo ra hiệu giá kháng thể tương đương. Theo một số phương án, polynucleotit ARN có mặt ở liều 25-100 microgram.

Các khía cạnh của sáng chế cũng đề xuất đơn vị vắcxin sử dụng, bao gồm từ 10ug đến 400ug của một hoặc nhiều polynucleotit ARN có khung đọc mở chứa ít nhất một biến đổi hóa học hoặc tùy ý không có biến đổi nucleotit, khung đọc mở mã này hóa polypeptit kháng nguyên thứ nhất hoặc polypeptit concatemeric, và chất mang hoặc tá dược dược dụng, được bào chế để phân phối cho con người. Theo một số phương án, vắcxin này bao gồm thêm hạt nano lipit cation.

Các khía cạnh của sáng chế đề xuất phương pháp tạo ra, duy trì, hoặc lưu trữ tế bào ghi nhớ kháng nguyên với khối u ở cá thể hoặc quần thể của các cá thể bao gồm bước cho cá thể hoặc quần thể này sử dụng vắcxin axit nucleic tăng cường ghi nhớ kháng nguyên chứa (a) ít nhất một polynucleotit ARN, polynucleotit này chứa ít nhất một biến đổi hóa học hoặc tùy ý không có biến đổi polynucleotit và hai hoặc nhiều khung đọc mở được tối

ưu hóa codon, các khung đọc mở này mã hóa tập hợp các polypeptit kháng nguyên tham chiếu, và (b) tùy ý chất mang hoặc tá dược dược dụng. Theo một số phương án, vắcxin này được sử dụng cho đối tượng bằng đường được chọn từ nhóm bao gồm sử dụng trong cơ, sử dụng trong da và sử dụng dưới da. Theo một số phương án, bước sử dụng bao gồm cho mô cơ của đối tượng tiếp xúc với dụng cụ thích hợp để tiêm chế phẩm này. Theo một số phương án, bước sử dụng này bao gồm cho mô cơ của đối tượng tiếp xúc với dụng cụ thích hợp để tiêm chế phẩm này kết hợp với phương pháp xung điện.

Các khía cạnh của sáng chế đề xuất phương pháp tiêm chủng cho đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng một liều duy nhất nằm trong khoảng từ 25 ug/kg đến 400 ug/kg vắcxin axit nucleic chứa một hoặc nhiều polynucleotit ARN có khung đọc mở mã hóa polypeptit kháng nguyên thứ nhất hoặc polypeptit concatemeric với lượng hữu hiệu để gây miễn dịch cho đối tượng này.

Các khía cạnh khác đề xuất vắcxin axit nucleic chứa một hoặc nhiều polynucleotit ARN có khung đọc mở chứa ít nhất một biến đổi hóa học, khung đọc mở mã hóa polypeptit kháng nguyên thứ nhất, hoặc polypeptit concatemeric trong đó vắcxin này chứa polynucleotit ARN ít hơn ít nhất là 10 lần so với lượng được yêu cầu cho vắcxin mARN chưa được biến đổi để tạo ra hiệu giá kháng thể tương đương. Theo một số phương án, ARN polynucleotit có mặt ở liều 25-100 microgam.

Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu minh họa có thể bao gồm một hoặc nhiều ARN cản trở có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất có Công thức I'. "Tác nhân cản trở ARN" như được sử dụng trong bản mô tả này, được định nghĩa là tác nhân bất kỳ cản trở hoặc ức chế sự biểu hiện của gen chỉ thị sinh học đích bằng cách cản trở ARN (ARNi). Các tác nhân cản trở ARN như vậy bao gồm, nhưng không giới hạn ở các phân tử axit nucleic bao gồm các phân tử ARN tương đồng với gen chỉ thị sinh học đích theo sáng chế, hoặc đoạn của nó, ARN cản trở ngắn (siARN) và các phân tử nhỏ cản trở vào hoặc ức chế sự biểu hiện của axit nucleic chỉ thị sinh học đích bằng cách cản trở ARN (ARNi). ARN cản trở ngắn "(siARN), còn được gọi ở đây là" ARN cản trở nhỏ "được định nghĩa là tác nhân có chức năng ức chế sự biểu hiện của axit nucleicer chỉ thị sinh học đích, ví dụ, bởi ARNi. siARN có thể được tổng hợp hóa học, có thể được tạo ra bằng phản ứng phiên mã in vitro, hoặc có thể được tạo ra trong tế bào chủ. Theo một phương án, siARN là phân tử ARN sợi kép (DSARN) có độ dài khoảng 15 đến khoảng 40 nucleotit, tốt hơn là khoảng 15 đến khoảng 28 nucleotit, tốt hơn nữa từ khoảng 19 đến 28 nucleotit, và tốt

hơn thế nữa là khoảng 19, 20, 21 hoặc 22 nucleotit và có thể chứa phần nhô ra đầu 3' và/hoặc 5' trên mỗi sợi có độ dài khoảng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nucleotit. Chiều dài của phần nhô ra độc lập giữa hai sợi, nghĩa là chiều dài của phần nhô ra trên một sợi không phụ thuộc vào độ dài của phần nhô ra trên sợi thứ hai. Tốt hơn là siARN có khả năng thúc đẩy ARN cản trở thông qua thoái biến hoặc sự bất hoạt gen sau phiên mã đặc hiệu (PTGS) của ARN thông tin đích (mARN).

-Oligonucleotit đối nghĩa có thể gồm, ví dụ, khoảng 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, hoặc 50 nucleotit hoặc nhiều hơn. Axit nucleic đối nghĩa có thể được tạo cấu trúc bằng cách sử dụng các phản ứng tổng hợp hóa học và nối enzym bằng cách sử dụng các quy trình được biết đến trong lĩnh vực này. Ví dụ, axit nucleic đối nghĩa (ví dụ, oligonucleotit đối nghĩa) có thể được tổng hợp hóa học bằng cách sử dụng các nucleotit tự nhiên hoặc các nucleotit biến đổi khác nhau thiết kế để làm tăng tính ổn định sinh học của các phân tử hoặc làm tăng tính ổn định vật lý của phân tử sợi kép được tạo thành giữa các axit nucleic có nghĩa và đối nghĩa, ví dụ, dẫn xuất phosphorothioat và nucleotit được thế acridin có thể được sử dụng. Ví dụ về các nucleotit biến đổi có thể được sử dụng để tạo ra axit nucleic đối nghĩa bao gồm 5-flouraxil, 5-bromouraxil, 5-clouraxil, 5-iodouraxil, hypoxanthin, xanthin, 4-axetylxytosin, 5-(carboxyhydroxylmetyl) uraxil, 5-carboxymetylaminometyl-2-thiouridin, 5-carboxymetylaminometyluraxil, dihydrouraxil, beta-D-galactosylqueosin, inosin, N6-isopentenyladenin, 1-metylguanin, 1-metylinosin, 2,2-dimetylguanin, 2-metyladenin, 2-metylguanin, 3-metylxytosin, 5-metylxytosin, N6-adenin, 7-metylguanin, 5-metylaminometyluraxil, 5-metoxyaminometyl-2-thiouraxil, beta-D-mannosylqueosin, 5'-metoxycarboxymetyluraxil, 5-metoxyuraxil, 2-metylthio-N6-isopentenyladenin, axit uraxil-5-oxyaxetic (v), wybutoxosin, pseudouraxil, queosin, 2-thioxytosin, 5-metyl-2-thiouraxil, 2-thiouraxil, 4-thiouraxil, 5-metyluraxil, metyleste axit uraxil-5-oxyaxetic, axit uraxil-5-oxyaxetic (v), 5-metyl-2-thiouraxil, 3-(3-amino-3-N-2-carboxypropyl) uraxil, (acp3)w, và 2,6-diaminopurin. Ngoài ra, axit nucleic đối nghĩa có thể được tạo ra bằng cách sinh học bằng cách sử dụng vec tơ biểu hiện trong đó axit nucleic đã được tách dòng phụ theo hướng đối nghĩa (nghĩa là ARN được phiên mã từ axit nucleic được chèn sẽ có định hướng đối nghĩa thành axit nucleic đích quan tâm, được mô tả thêm trong tiểu phần sau).

Các phân tử axit nucleic đối nghĩa theo sáng chế thường được sử dụng cho đối tượng hoặc được tạo ra tại chỗ sao cho chúng lai với hoặc liên kết với mARN của tế bào

và/hoặc ADN hệ gen mã hóa polypeptit tương ứng với chỉ thị được chọn theo sáng chế để ngăn chặn sự biểu hiện của chỉ thị này, ví dụ, bằng cách ức chế quá trình phiên mã và/hoặc dịch mã. Sự lai có thể thực hiện bằng sự bổ sung nucleotit thông thường để tạo thành phân tử kép ổn định, hoặc, ví dụ, trong trường hợp phân tử axit nucleic đối nghĩa liên kết với các chuỗi kép ADN, thông qua các tương tác đặc hiệu trong rãnh chính của chuỗi xoắn kép. Ví dụ về đường sử dụng các phân tử axit nucleic đối nghĩa theo sáng chế bao gồm tiêm trực tiếp vào vị trí mô hoặc truyền axit nucleic đối nghĩa vào dịch cơ thể có liên quan đến tủy xương hoặc máu. Ngoài ra, các phân tử axit nucleic đối nghĩa có thể được biến đổi để nhắm đích các tế bào được chọn và sau đó được sử dụng toàn thân. Ví dụ, đối với việc sử dụng toàn thân, các phân tử đối nghĩa có thể được biến đổi để chúng liên kết đặc hiệu với các thụ thể hoặc kháng nguyên được biểu hiện trên bề mặt tế bào được chọn, ví dụ, bằng cách liên kết các phân tử axit nucleic đối nghĩa với peptit hoặc kháng thể mà liên kết với các kháng nguyên hoặc thụ thể bề mặt tế bào. Các phân tử axit nucleic đối nghĩa cũng có thể được chuyển đến các tế bào bằng cách sử dụng các vectơ được mô tả trong bản mô tả này. Để đạt được đủ nồng độ nội bào của các phân tử đối nghĩa, các cấu trúc vectơ trong đó phân tử axit nucleic đối nghĩa được đặt dưới sự kiểm soát của trình tự khởi động pol II hoặc pol III mạnh được ưu tiên.

Các kháng nguyên có thể được nhắm đích để tổng hợp phân tử ARN đối nghĩa tương ứng có thể bao gồm bất kỳ kháng nguyên bất kỳ đặc hiệu đối với một hoặc nhiều khối u, ví dụ, các kháng nguyên được nêu ở trên có liên quan đến các vắc-xin ung thư.

Theo một số phương án, dạng kết hợp của tác nhân miễn dịch trị liệu và hợp chất có Công thức I', có thể bao gồm tác nhân miễn dịch trị liệu kháng thể đặc hiệu kép. Kháng thể đặc hiệu kép có thể bao gồm cấu trúc protein có gốc liên kết kháng nguyên thứ nhất và vị trí liên kết kháng nguyên thứ hai mà liên kết với tế bào miễn dịch gây độc tế bào. Vị trí liên kết kháng nguyên thứ nhất có thể liên kết với kháng nguyên khối u mà được điều trị đặc hiệu bởi dạng kết hợp theo sáng chế. Ví dụ, gốc liên kết kháng nguyên thứ nhất có thể liên kết với kháng nguyên khối u ví dụ không giới hạn được chọn từ: EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, Mucin, TAG-72, CIX, PSMA, protein liên kết folat, GD2, GD3, GM2, VEGF. VEGFR, Integrin αVβ3, Integrin α5β1, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP và Tenascin trong số các kháng nguyên khác. Theo một số phương án, gốc liên kết kháng nguyên thứ nhất có tính đặc hiệu với protein hoặc peptit được biểu hiện quá

mức trên tế bào khối u so với tế bào không phải tế bào khối u tương ứng. Theo một số phương án, gốc liên kết kháng nguyên thứ nhất có tính đặc hiệu với protein được biểu hiện quá mức trên tế bào khối u so với tế bào không phải tế bào khối u tương ứng. "Tế bào không phải tế bào khối u tương ứng" như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến tế bào không phải tế bào khối u có cùng loại tế bào như nguồn gốc của tế bào khối u. Cần lưu ý rằng các protein như vậy không nhất thiết phải khác với các kháng nguyên khối u. Các ví dụ không giới hạn bao gồm kháng nguyên carcinoembryonic (CEA), được biểu hiện quá mức trong hầu hết các caxinôm ruột kết, trực tràng, vú, phổi, tuyến tụy và đường dạ dày ruột; các thụ thể heregulin (HER-2, neu hoặc c-erbB-2), thường được biểu hiện quá mức trong ung thư vú, buồng trứng, ruột kết, phổi, tuyến tiền liệt và cổ tử cung; thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô (EGFR), được biểu hiện cao trong một loạt các khối u rắn bao gồm các khối u ở vú, đầu và cổ, phổi không phải tế bào nhỏ và tuyến tiền liệt; thụ thể asialoglycoprotein; thụ thể transferrin; thụ thể phức hợp enzyme serpin, được biểu hiện trên tế bào gan; thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR), được biểu hiện quá mức trên các tế bào ung thư tuyến ống tụy; thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGFR), cho liệu pháp gen chống tạo mạch; thụ thể folat, được biểu hiện quá mức một cách chọn lọc trong 90% caxinôm buồng trứng không tiết niêm dịch; bề mặt tế bào glycocalyx; thụ thể carbohydrat; và thụ thể globulin miễn dịch polyme.

Gốc liên kết kháng nguyên thứ hai là phân tử bất kỳ liên kết đặc hiệu với kháng nguyên hoặc protein hoặc polypeptit được biểu hiện trên bề mặt của tế bào miễn dịch gây độc tế bào (tế bào CIK). Các kháng nguyên không giới hạn được dùng làm ví dụ được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào miễn dịch gây độc tế bào thích hợp để sử dụng theo sáng chế có thể bao gồm CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11 b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, thụ thể Fc, LFA, LFA-1, TCRαβ, CCR7, protein gây viêm đại thực bào 1a, perforin, PD-1, PD-L1, PD-L2, hoặc CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, TIM-3, SIRP-alpha, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 và phối tử Fas. Theo một số phương án, gốc liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với CD3 của tế bào miễn dịch gây độc tế bào, ví dụ, tế bào CIK. Theo một số phương án, gốc liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với CD56 của tế bào miễn dịch gây độc tế bào. Theo một số phương án, gốc liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với thụ thể Fc của tế bào miễn dịch gây độc tế bào. Theo một số phương án, vùng Fc của kháng thể đặc hiệu kép liên kết với thụ thể Fc của tế

bào miễn dịch gây độc tế bào. Theo một số phương án, gốc liên kết kháng nguyên thứ hai là phân tử bất kỳ liên kết đặc hiệu với kháng nguyên được biểu hiện trên bề mặt của tế bào miễn dịch gây độc tế bào (ví dụ, tế bào CIK). Gốc liên kết kháng nguyên thứ hai là đặc hiệu đối với kháng nguyên trên tế bào miễn dịch gây độc tế bào. Các tế bào miễn dịch gây độc tế bào được dùng làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở các tế bào CIK, tế bào T, tế bào T CD8+, tế bào T hoạt hóa, tế bào đơn nhân, tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK), tế bào T NK, tế bào diệt hoạt hóa lymphokin (LAK), đại thực bào và các tế bào đuôi gai. Gốc liên kết kháng nguyên thứ hai hai liên kết đặc hiệu với kháng nguyên được biểu hiện trên bề mặt của tế bào miễn dịch gây độc tế bào. Các kháng nguyên không giới hạn dùng làm ví dụ được biểu hiện trên bề mặt của các tế bào miễn dịch gây độc tế bào thích hợp để điều biến theo sáng chế có thể bao gồm CD2, CD3, CD4, CD5, CD8, CD11a, CD11 b, CD14, CD16a, CD27, CD28, CD45, CD45RA, CD56, CD62L, thụ thể Fc, LFA, LFA-1, TCRαβ, CCR7, protein gây viêm đại thực bào 1a, perforin, PD-1, PD-L1, PD-L2, hoặc CTLA-4, LAG-3, OX40, 41BB, LIGHT, CD40, GITR, TGF-beta, TIM-3, SIRP-alpha, TIGIT, VSIG8, BTLA, SIGLEC7, SIGLEC9, ICOS, B7H3, B7H4, FAS, BTNL2, CD27 và phối tử Fas. Theo các phương án khác, chất điều biến kháng thể đặc hiệu kép là chất hoạt hóa của phân tử đồng kích thích (ví dụ, chất chủ vận OX40). Theo một phương án, chất chủ vận OX40 là phân tử kháng thể đặc hiệu khép đối với OX40 và kháng nguyên khối u khác hoặc kháng nguyên đồng kích thích. Chất chủ vận OX40 có thể được sử dụng một mình, hoặc kết hợp với các chất điều biến miễn dịch khác, ví dụ, kết hợp với chất ức chế (ví dụ cấu trúc kháng thể) của PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (ví dụ: CEACAM-1, -3 và/hoặc -5), TIM-3 hoặc LAG-3. Theo một số phương án, phân tử kháng thể kháng OX40 là kháng thể đặc hiệu kép mà liên kết với GITR và PD-1, PD-L1, CTLA-4, CEACAM (ví dụ: CEACAM-1, -3 và/hoặc -5), TIM- 3 hoặc LAG-3. Theo một phương án được dùng làm ví dụ, phân tử kháng thể OX40 được sử dụng kết hợp với phân tử kháng thể kháng PD-1 (ví dụ, phân tử kháng PD-1 như được mô tả trong bản mô tả này). Phân tử kháng thể OX40 và phân tử kháng thể kháng PD-1 có thể ở dạng chế phẩm kháng thể riêng biệt, hoặc ở dạng phân tử kháng thể đặc hiệu kép. Theo các phương án khác, chất chủ vận OX40 có thể được sử dụng kết hợp với phân tử đồng kích thích khác, ví dụ, chất chủ vận của GITR, CD2, CD27, CD28, CDS, ICAM-1, LFA-1 (CD11a/CD18), ICOS (CD278), 4-1BB (CD137), CD30, CD40, BAFFR, HVEM, CD7, LIGHT, NKG2C, SLAMF7, NKp80, CD160, B7-

H3, hoặc phối tử CD83. Theo một số phương án, gốc liên kết kháng nguyên thứ hai liên kết với thụ thể Fc trên tế bào miễn dịch gây độc tế bào, ví dụ, tế bào CIK.

Theo một số phương án, tác nhân miễn dịch trị liệu kháng thể đặc hiệu kép có tính đặc hiệu đối với kháng nguyên khối u và tế bào CIK, đưa kháng nguyên khối u biểu hiện tế bào khối u đến gần tế bào CIK, dẫn đến việc loại bỏ tế bào khối u thông qua tác dụng gây độc tế bào chống khối u của tế bào CIK. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có tính đặc hiệu đối với kháng nguyên khối u nhưng không có tính đặc hiệu đối với tế bào CIK, tuy nhiên, vùng Fc của kháng thể đặc hiệu kép có thể liên kết với thụ thể Fc của tế bào CIK, từ đó mang tế bào khối u đến gần với tế bào CIK, dẫn đến việc loại bỏ tế bào khối u thông qua độc tính tế bào chống khối u của tế bào CIK. Theo một số phương án, kháng thể đặc hiệu kép có tính đặc hiệu đối với tế bào CIK nhưng không có tính đặc hiệu đối với tế bào khối u, tuy nhiên, vùng Fc của kháng thể đặc hiệu kép có thể liên kết với thụ thể Fc của tế bào khối u, từ đó mang tế bào khối u đến gần tế bào CIK, dẫn đến việc loại bỏ tế bào khối u thông qua tác dụng gây độc tế bào chống khối u của tế bào CIK.

Theo một số phương án, dạng kết hợp của tác nhân miễn dịch trị liệu và hợp chất có Công thức I', có thể bao gồm tác nhân miễn dịch trị liệu cấu trúc/protein dung hợp/kháng thể đa hóa trị gắn kết tế bào miễn dịch. Theo nhiều phương án khác nhau, tác nhân miễn dịch trị liệu dùng làm ví dụ có thể bao gồm cấu trúc/protein dung hợp/kháng thể đa hóa trị gắn kết tế bào miễn dịch mà có thể bao gồm cấu trúc tái tổ hợp, ví dụ, tất cả các kháng thể được biến đổi di truyền không bắt chước cấu trúc IgG ban đầu. Ở đây, các chiến lược khác nhau để multime hóa các đoạn kháng thể được sử dụng. Ví dụ, việc làm ngắn cầu nối peptit giữa các miền V buộc scFv phải tự liên kết thành dime (diabody; 55 kDa). Diabody đặc hiệu kép được tạo thành bởi sự liên kết không cộng hóa trị của hai đoạn VHA-VLB và VHB-VLA được biểu hiện trong cùng một tế bào. Điều này dẫn đến sự tạo thành của các heterodime với hai vị trí liên kết khác nhau. Các diabody chuỗi đơn (sc-diabody) là các phân tử đặc hiệu kép trong đó các đoạn VHA-VLB và VHB-VLA được liên kết với nhau bằng cầu nối thứ ba bổ sung. Diabody nối tiếp (Tandab) là các kháng thể đặc hiệu kép hóa trị ba được tạo ra bởi hai scDiabody.

Các di-diabody đã được biết trong lĩnh vực này cũng được bao gồm ở đây. Phân tử 130 kDa này được tạo thành nhờ sự dung hợp vào đầu cùng N của miền CH3 của IgG, tạo ra cấu trúc tương tự IgG. Các dẫn xuất diabody nữa là triabody và tetra-body, mà được cuộn gập thành các đoạn trime và tetrame bằng cách cắt ngắn trình tự cầu nối thành <5

hoặc 0-2 gốc. Cũng được minh họa là cấu trúc (scFv)2 được gọi là 'điểm nối kết tế bào T đặc hiệu kép' (BITE). BITE là các kháng thể chuỗi đơn đặc hiệu kép bao gồm hai đoạn kháng thể scFv, được nối thông qua cầu nối linh hoạt, được định hướng chống lại kháng nguyên bề mặt trên tế bào đích và CD3 trên tế bào T. Cũng được dùng làm ví dụ là các dạng kháng thể hóa trị hai (Fab)2 và hóa trị ba (Fab)3. Cũng được dùng làm ví dụ là minibody và trimebody được tạo ra từ scFvs. Các cấu trúc dùng làm ví dụ hữu ích để nhắm đích các kháng nguyên khối u như có thể bao gồm một hoặc nhiều cấu trúc: Diabody, chuỗi đơn (sc) -diabody (scFv) 2, Miniantibody, Minibody, Barnase-barstar, scFv-Fc, sc (Fab)2, cấu trúc kháng thể Triabody, cấu trúc kháng thể Trimebody, cấu tạo kháng thể Tribody, cấu trúc kháng thể Collabody, (scFv-TNFa)3, F(ab)3/DNL. Trong mỗi cấu trúc được dùng làm ví dụ này, ít nhất một gốc liên kết có thể liên kết với kháng nguyên hoặc protein hoặc polypeptit được biểu hiện trên bề mặt của tế bào miễn dịch gây độc tế bào và ít nhất một gốc liên kết sẽ liên kết đặc hiệu với kháng nguyên trên tế bào miễn dịch gây độc tế bào. Các tế bào miễn dịch gây độc tế bào dùng làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở các tế bào CIK, tế bào T, tế bào T CD8+, tế bào T hoạt hóa, tế bào đơn nhân, tế bào tiêu diệt tự nhiên (NK), tế bào T NK, tế bào diệt hoạt hóa lymphokin (LAK), đại thực bào và tế bào đuôi gai.

Theo một số phương án, dạng kết hợp giữa tác nhân miễn dịch trị liệu và hợp chất có Công thức I', có thể bao gồm tác nhân miễn dịch trị liệu tiếp hợp phóng xạ.

Theo các phương án khác nhau, thể tiếp hợp phóng xạ là phân tử nhỏ hoặc phân tử lớn (ở đây được gọi là tác nhân nhắm đích tế bào,), ví dụ và polypeptit, kháng thể hoặc đoạn kháng thể, được kết hợp với hoặc gắn với hạt nhân phóng xạ hoặc số lượng lớn các hạt nhân phóng xạ, do đó sự liên kết của thể tiếp hợp phóng xạ với đích của nó (protein hoặc phân tử trên hoặc trong tế bào ung thư), sẽ dẫn đến sự chết hoặc trạng thái bệnh của tế bào ung thư nêu trên. Theo các phương án khác nhau, thể tiếp hợp phóng xạ có thể là tác nhân nhắm đích tế bào được đánh dấu bằng hạt nhân phóng xạ, hoặc tác nhân nhắm đích tế bào có thể được kết hợp hoặc gắn với hạt, hoặc vi hạt, hoặc hạt nano có chứa nhiều hạt nhân phóng xạ, trong đó các hạt nhân phóng xạ là giống hoặc khác nhau. Các phương pháp tổng hợp các thể tiếp hợp phóng xạ này được biết đến trong lĩnh vực này, và có thể bao gồm lớp glubin miễn dịch hoặc các phần liên kết kháng nguyên của chúng, được tiếp hợp với hạt nhân phóng xạ độc hại.

Theo một số phương án, phân tử liên kết với tế bào ung thư có thể được biết là tác nhân nhắm đích tế bào". Như được sử dụng trong bản mô tả này, tác nhân nhắm đích tế bào dùng làm ví dụ có thể cho phép các hạt nano chứa thuốc hoặc hạt nhân phóng xạ nhắm đích các loại tế bào quan tâm cụ thể. Ví dụ về các tác nhân nhắm đích tế bào bao gồm, nhưng không giới hạn ở các phân tử nhỏ (ví dụ: folat, adenosin, purin) và phân tử lớn (ví dụ: peptit hoặc kháng thể) liên kết hoặc nhắm đích kháng nguyên liên quan đến khối u. Ví dụ về các kháng nguyên liên quan đến khối u bao gồm, nhưng không giới hạn ở các thụ thể adenosin, alpha v beta 3, aminopeptidaza P, alpha fetoprotein, kháng nguyên ung thư 125, kháng nguyên carcinoembryonic, cCaveolin-1, thụ thể chemokine, clusterin, kháng nguyên ung thư phôi, CD20, kháng nguyên khối u biểu mô, kháng nguyên liên quan đến u hắc sắc tố, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, thụ thể folat, kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt, kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt, thụ thể purin, thụ thể bề mặt tế bào được cảm ứng phóng xạ, serpin B3, serpin B4, kháng nguyên caxinôm tế bào vảy, thrombospondin, kháng nguyên khối u 4, glycoprotein liên quan đến khối u 72, tyosinaza và tyrosin kinaza. Theo một số phương án, tác nhân nhắm đích tế bào là folat hoặc dẫn xuất folat liên kết đặc hiệu với các thụ thể folat (FR). Theo một số phương án, tác nhân nhắm đích tế bào là kháng thể, kháng thể đặc hiệu kép, kháng thể đặc hiệu ba hoặc cấu trúc liên kết kháng nguyên kháng thể, liên kết đặc hiệu với kháng nguyên ung thư được chọn từ: EGFR, HGFR, Her2, Ep-CAM, CD20, CD30, CD33, CD47, CD52, CD133, CEA, gpA33, Mucins, TAG-72, CIX, PSMA, protein liên kết folat, GD2, GD3, GM2, VEGF. VEGFR, Integrin αVβ3, Integrin α5β1, MUC1, ERBB2, ERBB3, MET, IGF1R, EPHA3, TRAILR1, TRAILR2, RANKL, FAP và Tenascin trong số các chất này.

Việc sử dụng folat làm tác nhân nhắm đích trong thể tiếp hợp phóng xạ cũng cho phép cả tế bào khối u và tế bào T điều hòa (Treg) được nhắm đích để tiêu diệt. Số lượng lớn tế bào Treg ức chế miễn dịch khối u đã được xem là đúng. Cụ thể, các tế bào Treg ức chế tế bào T phản ứng (lạ và bản thân) mà không tiêu diệt chúng thông qua phản ứng tiết xytokin hoặc phụ thuộc vào tiếp xúc (ví dụ, IL-10, TGF-beta., và các chất tương tự). FR4 được điều hòa tăng một cách chọn lọc trên các tế bào Treg. Cũng đã chứng minh được rằng sự phong bế FR4 của kháng thể tiêu diệt các tế bào Treg FR4 và kích thích miễn dịch khối u ở những con chuột mang khối u. Do đó, các hạt nano PBM được bọc folat mang chất gây độc tế bào sẽ lấy các tế bào biểu hiện FR để phá hủy chúng, cả hai sẽ trực tiếp (tức là, tế

bào BrCa) và gián tiếp (tức là, các tế bào Treg ngoại vi và liên quan đến khối u vú) ức chế sự tiến triển khối u.

Theo một phương án khác, tác nhân nhắm đích là kháng thể hoặc peptit, hoặc cấu trúc/protein dung hợp/kháng thể đa hóa trị gắn kết tế bào miễn dịch có khả năng liên kết các kháng nguyên liên quan đến khối u bao gồm nhưng không giới hạn ở: thụ thể adenosin, alpha v beta 3, aminopeptidaza P, alpha fetoprotein, kháng nguyên ung thư 125, kháng nguyên carcinoembryonic, caveolin-1, thụ thể chemokine, clusterin, kháng nguyên ung thư phôi, CD20, thụ thể yếu tố tăng trưởng của người (HGFR), kháng nguyên khối u biểu mô, kháng nguyên liên quan đến u hắc sắc tố, MUC1, Ras, p53, Her2/Neu, ErbB2, ErbB3, ErbB4, thụ thể folat, kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt, kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt, thụ thể purin, thụ thể bề mặt tế bào cảm ứng phóng xạ, serpin B3, serpin B4, kháng nguyên caxinôm tế bào vảy, thrombospondin, kháng nguyên khối 4, glycoprotein liên quan đến khối u 72, tyrosinaza, tyrosin kinaza, và các kháng nguyên tương tự.

Theo một phương án, phương pháp điều trị bao gồm việc sử dụng cùng một lúc hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc muối dược dụng của hợp chất và ít nhất một chất gây độc tế bào. Thuật ngữ "chất gây độc tế bào" được sử dụng ở đây dùng để chỉ chất ức chế hoặc ngăn chặn chức năng tế bào và/hoặc gây ra hiện tượng chết tế bào hoặc phá hủy tế bào. Các chất gây độc tế bào bao gồm, nhưng không giới hạn ở các đồng vị phóng xạ (ví dụ: At211, I131, I125, Y90, Re186, Re188, Sm153, Bi212, P32, Pb212 và đồng vị phóng xạ của Lu); chất hóa trị liệu; chất ức chế tăng trưởng; các enzym và các đoạn của chúng như enzym thủy phân; các độc tố như độc tố phân tử nhỏ hoặc độc tố có hoạt tính theo kiểu enzym có nguồn gốc vi khuẩn, nấm, thực vật hoặc động vật, bao gồm các đoạn và/hoặc biến thể của chúng.

Các chất gây độc tế bào dùng làm ví dụ có thể được chọn từ chất chống vi quản, phức hợp phối trí platin, chất alkyl hóa, chất kháng sinh, chất ức chế topoisomeraza II, sản phẩm chống chuyển hóa, chất ức chế topoisomeraza I, hoocmon và các chất tương tự hoocmon, chất ức chế con đường tải nạp tín hiệu, chất ức chế hiện tượng tạo mạch tyrosin kinaza không thụ thể, chất trị liệu miễn dịch, chất thúc đẩy hiện tượng tự hủy tế bào, chất ức chế LDH-A; các chất ức chế quá trình sinh tổng hợp axit béo; chất ức chế quá trình truyền tín hiệu của chu kỳ tế bào; chất ức chế HDAC, chất ức chế proteasom; và chất ức chế hiện tượng chuyển hóa ở tế bào ung thư.

"Các chất hóa trị liệu" bao gồm các hợp chất hóa học hữu ích trong điều trị ung thư. Các ví dụ về các chất hóa trị liệu bao gồm erlotinib (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.), bortezomib (VELCADE®, Millennium Pharm.), disulfiram, epigallocatechin gallat, salinosporamit A, carfilzomib, 17-AAG(geldanamyxin), radicicol, lactat dehydrogenaza A (LDH-A), fulvestrant (FASLODEX®, AstraZeneca), sunitib (SUTENT®, Pfizer/Sugen), letrozol (FEMARA®, Novartis), imatinib mesylat (GLEEVEC®, Novartis), finasunat (VATALANIB®, Novartis), oxaliplatin (ELOXATIN®, Sanofi), 5-FU (5-flouraxil), leucovorin, Rapamyxin (Sirolimus, RAPAMUNE®, Wyeth), Lapatinib (TYKERB®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), Lonafamib (SCH 66336), sorafenib (NEXAVAR®, Bayer Labs), gefitinib (IRESSA®, AstraZeneca), AG1478; các chất alkyl hóa như thiotepa và CYTOXAN®; xyclosphosphamit; alkyl sulfonat như busulfan, improsulfan và piposulfan; aziridin như benzodopa, carboquon, meturedopa, và uredopa; etylenimin và metylamelamin bao gồm altretamin, trietylenmelamin, trietylenphosphoramit, trietylenthiophosphoramit và trimetylomelamin; axetogenin (cụ thể là bullatacin hoặc bullatacinon); camptothecin (bao gồm topotecan và irinotecan); bryostatin; callystatin; CC-1065 (bao gồm các chất tương tự tổng hợp adozelesin, carzelesin và bizelesin của nó); cryptophyxin (cụ thể là cryptophyxin 1 và cryptophyxin 8); adrenocorticosteroit (bao gồm prednison hoặc prednisolon); cyproteron axetat; 5 alpha-reductaza bao gồm finasterit hoặc dutasterit); vorinostat, romidepsin, panobinostat, axit valproic, mocetinostat dolastatin; aldesleukin, talc duocarmyxin (bao gồm các chất tương tự tổng hợp, KW-2189 và CB1-TM1); eleutherobin; pancratistatin; sarcodictyin; spongistatin; mù tạc nitơ như chlorambucil, chlomaphazin, clophosphamit, estramustin, ifosfamit, mechlorethamin, mechlorethamin oxit hydroclorua, melphalan, novembichin, phenestein, prednimustin, trofosfamit, mù tạc uraxil; nitrosoure như carmustin, clozotoxin, fotemustin, lomustin, nimustin, và ranimnustin; kháng sinh như kháng sinh enediyn (ví dụ, calicheamixin, cụ thể là calicheamixin gama 1I và calicheamixin omega 1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33:183-186); dynemixin, bao gồm dynemixin A; bisphosphonat, như clodronat; esperamixin; cũng như nhóm mang màu neocarzinostatin và nhóm mang màu kháng sinh chromoprotein enediyn liên quan), aclacinomysin, actinomyxin, authramyxin, azaserin, bleomyxin, cactinomyxin, carabixin, caminomyxin, carzinophilin, chromomyxinis, dactinomyxin, daunorubixin, detorubixin, 6-diazo-5-oxo-L-norleucin, ADRIAMYXIN® (doxorubixin), morpholino-doxorubixin,

cyanomorpholino-doxorubixin, 2-pyrolino-doxorubixin và deoxydoxorubixin), epirubixin, esorubixin, idarubixin, marcellomyxin, mitomyxin như mitomyxin C, axit mycophenolic, nogalamyxin, olivomyxin, peplomyxin, porfiromyxin, puromyxin, quelamyxin, rodorubixin, streptonigrin, streptozocin, tubercidin, ubenimex, zinostatin, zorubixin; các chất chống chuyển hóa như methotrexat và 5-flouraxil (5-FU); các chất tương tự axit folic như denopterin, methotrexat, pteropterin, trimetrexat; các chất tương tự purin như fludarabin, 6-mercaptopurin, thiamiprin, thioguanin; các chất tương tự pyrimidin như ancitabin, azacitidin, 6-azauridin, carmofur, cytarabin, dideoxyuridin, doxifluridin, enocitabin, floxuridin; androgen như calusteron, dromostanolon propionat, epitiostanol, mepitiostan, testolacton; các chất kháng thượng thận như aminoglutethimit, mitotan, trilostan; chất bổ sung axit folic như axit frolinic; aceglaton; aldophosphamit glycosit; axit aminolevulinic; eniluraxil; amsacrin; bestrabucil; bisantren; edatraxat; defofamin; demecolcin; diaziquon; elfomithin; elliptini axetat; epothilon; etoglucid; gallium nitrate; hydroxyure; lentinan; lonidainin; maytansinoit như maytansin và ansamitocin; mitoguazon; mitoxantron; mopidamnol; nitraerin; pentostatin; phenamet; pirarubixin; losoxantron; axit podophyllinic; 2-etylhydrazit; procarbazin; phức hợp polysacarit PSK® (JHS Natural Products, Eugene, Ore.); razoxan; rhizoxin; sizofuran; spirogermani; axit tenuazonic; triaziquon; 2,2',2"-triclotrietylamin; trichothexen (cụ thể là T-2 toxin, verracurin A, roridin A và anguidin); uretan; vindesin; dacarbazin; mannomustin; mitobronitol; mitolactol; pipobroman; gaxytosin; arabinosit ("Ara-C"); xyclophosphamit; thiotepa; taxoit, ví dụ, TAXOL (paclitaxel; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), ABRAXANE® (không chứa Cremophor), các công thức chế phẩm paclitaxel hạt nano được biến đổi di truyền albumin (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Ill.), và TAXOTERE® (docetaxel, doxetaxel; Sanofi-Aventis); chloranmbucil; GEMZAR® (gemcitabin); 6-thioguanin; mercaptopurin; methotrexat; các chất tương tự platin như cisplatin và carboplatin; vinblastin; etoposit (VP-16); ifosfamit; mitoxantron; vincristin; NAVELBINE® (vinorelbin); novantron; teniposit; edatrexat; daunomyxin; aminopterin; capecitabin (XELODA®); ibandronat; CPT-11; chất ức chế topoisomeraza RFS 2000; diflometylomithin (DMFO); retinoit như axit retinoic; và các muối dược dụng, axit và các dẫn xuất của chất bất kỳ trong số các chất trên.

Các chất hóa trị liệu cũng bao gồm (i) các chất kháng hooc-môn hoạt động để điều hòa hoặc ức chế hoocmôn trên các khối u như các chất kháng estrogen và các chất

điều biến thụ thể chọn lọc (SERM), bao gồm, ví dụ, tamoxifen (bao gồm NOLVADEX®; tamoxifen xitrat), raloxifen, droloxifen, iodoxyfen, 4-hydroxytamoxifen, trioxifen, keoxifen, LY117018, onapriston, và FARESTON® (toremifin xitrat); (ii) chất ức chế aromataza ức chế enzym aromataza, điều hòa quá trình sản xuất estrogen trong tuyến thượng thận, như, ví dụ, 4(5)-imidazol, aminoglutethimit, MEGASE® (megestrol axetat), AROMASIN® (exemestan; Pfizer), formestanie, fadrozol, RIVISOR® (vorozol), FEMARA® (letrozol; Novartis), và ARIMIDEX® (anastrozol; AstraZeneca); (iii) các chất kháng androgen như flutamit, nilutamit, bicalutamit, leuprolitvà goserelin; buserelin, tripterelin, medroxyprogesteon axetat, dietylstilbestrol, premarin, fluoxymesteon, tất cả axit transretionic, fenretinit, cũng như troxacitabin (chất tương tự 1,3-dioxolan nucleozit xytosin); (iv) chất ức chế protein kinaza; (v) chất ức chế lipit kinaza chất ức chế; (vi) oligonucleotit đối nghĩa, cụ thể là các chất ức chế sự biểu hiện của các gen trong các con đường truyền tín hiệu liên quan đến hiện tượng tăng sinh tế bào bất thường, như, ví dụ, PKC-alpha, Ralf và H-Ras; (vii) ribozym như chất ức chế sự biểu hiện của VEGF (ví dụ, ANGIOZYME®) và chất ức chế sự biểu hiện của HER2; (viii) vắc-xin như như vắcxin liệu pháp gen, ví dụ,, ví dụ, ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, và VAXID®; PROLEUKIN®, rIL-2; chất ức chế topoisomeraza 1 như LURTOTECAN®; ABARELIX®; và (ix) các muối dược dụng, các axit và các dẫn xuất của chất bất kỳ trong số các chất trên đây.

Các chất hóa trị liệu cũng bao gồm các kháng thể, như được mô tả trên đây, bao gồm alemtuzumab (Campath), bevacizumab (AVASTIN®, Genentech); cetuximab (ERBITUX®, Imclone); panitumumab (VECTIBIX®, Amgen), rituximab (RITUXAN®, Genentech/Biogen Idec), pertuzumab (OMNITARG®, 2C4, Genentech), trastuzumab (HERCEPTIN®, Genentech), tositumomab (Bexxar, Corixia), và thể liên hợp thuốc kháng thể, gemtuzumab ozogamixin (MYLOTARG®, Wyeth). Các kháng thể đơn dòng được làm tương thích với người bổ sung mà có khả năng điều trị như là các hợp chất kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm: apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapineuzumab, bivatuzumab mertansin, cantuzumab mertansin, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab ozogamixin, inotuzumab ozogamixin, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nivolumab, nolovizumab, numavizumab,

ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslivizumab, reslizumab, resyvizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, siplizumab, sontuzumab, tacatuzumab tetraxetan, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, tucotuzumab celmoleukin, tucusituzumab, umavizumab, urtoxazumab, ustekinumab, visilizumab, và chất kháng interleukin-12 (ABT-8744695, Wyeth Research and Abbott Laboratories) mà là kháng thể IgG1λ có chiều dài đầy đủ, có trình tự của người chuyên biệt tái tổ hợp được cải biến di truyền để nhận biết protein interleukin-12 p40.

Các chất hóa trị liệu cũng bao gồm "chất ức chế tyrosin kinaza" bao gồm chất ức chế EGFR; chất ức chế chất ức chế tyrosin kinaza HER2 phân tử nhỏ như Mubritonib (TAK165, Takeda); CP-724.714, (Axon Medchem BV, chất ức chế chọn lọc dùng đường miệng của tyrosin kinaza của thụ thể ErbB2); các chất ức chế HER kép như EKB-569 (sẵn có từ Wyeth) mà ưu tiên liên kết với EGFR nhưng ức chế cả tế bào biểu hiện quá mức EGFR và HER2; lapatinib (GSK572016; sẵn có từ Glaxo-SmithKline), các chất ức chế tyrosin kinaza EGFR và HER2 dùng đường miệng; PKI-166 (sẵn có từ Novartis); các chất ức chế pan-HER như canertinib (CI-1033; Pharmacia); chất ức chế Raf-1 như chất đối nghĩa ISIS-5132 sẵn có từ ISIS Pharmaceuticals, mà ức chế sự truyền tín hiệu Raf-1; các chất ức chế TK không gắn đích HER như imatinib mesylat (GLEEVEC®, sẵn có từ Glaxo SmithKline); các chất ức chế tyrosin kinaza gắn nhiều đích như sunitinib (SUTENT®, sẵn có từ Pfizer); các chất ức chế tyrosin kinaza của thụ thể VEGF như vatalanib (PTK787/ZK222584, sẵn có từ Novartis/Schering AG); chất ức chế kinaza 1 được điều hòa ngoại bào MAPK CI-1040 (sẵn có từ Pharmacia); các quinazolin, như PD 153035,4-(3-cloanilino) quinazolin; pyridopyrimidin; pyrimidopyrimidin; pyrolopyrimidin, như CGP 59326, CGP 60261 và CGP 62706; pyrazolopyrimidin, 4-(phenylamino)-7H-pyrolo[2,3-d] pyrimidin; curcumin (diferuloyl metan, 4,5-bis (4-floanilino)phtalimit); các tyrphostin chứa các gốc nitrothiophen; các phân tử đối nghĩa (ví dụ, các phân tử liên kết với axit nucleic mã hóa HER); các quinoxalin (Bằng sáng chế Mỹ số 5,804,396); các tyrphostin (Bằng sáng chế Mỹ số 5,804,396); Affinitac (ISIS 3521; Isis/Lilly); PKI 166 (Novartis); Semaxinib (Pfizer); INC-1C11 (Imclone), rapamyxin (sirolimus, RAPAMUNE®); hoặc như được mô tả trong bất kỳ trong số các công bố sáng chế sau đây: Bằng sáng chế Mỹ số 5,804,396; WO 1999/09016 (American Cyanamid); WO 1998/43960 (American Cyanamid); WO 1997/38983 (Warner Lambert); WO 1999/06378 (Warner

Lambert); WO 1999/06396 (Warner Lambert); WO 1996/30347 (Pfizer, Inc); WO 1996/33978 (Zeneca); WO 1996/3397 (Zeneca) và WO 1996/33980 (Zeneca). Chất ức chế tyrosin kinaza cũng bao gồm Erlotinib (Tarceva®), Gefitinib (Iressa®), Dasatinib (Sprycel®), Nilotinib (Tasigna®), Crizotinib (Xalkori®), Ruxolitinib (Jakafi®), Vemurafenib (Zelboraf®), Vandetanib (Caprelsa®), Pazopanib (Votrient®), afatinib, alisertib, amuvatinib, axitinib, bosutinib, brivanib, canertinib, cabozantinib, cediranib, crenolanib, dabrafenib, dacomitinib, danusertib, dovitinib, foretinib, ganetespib, ibrutinib, iniparib, lenvatinib, linifanib, linsitinib, masitinib, momelotinib, motesanib, neratinib, niraparib, oprozomib, olaparib, pictilisib, ponatinib, quizartinib, regorafenib, rigosertib, rucaparib, saracatinib, saridegib, tandutinib, tasocitinib, telatinib, tivantinib, tivozanib, tofacitinib, trametinib, veliparib, vismodegib, volasertib, cobimetinib (Cotellic®), và các chất khác.

Các chất hóa trị liệu cũng bao gồm dexamethason, interferon, colchicin, metoprin, xyclosporin, amphotericin, metronidazol, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, amifostin, arsenic trioxit, asparaginaza, BCG live, bevacuzimab, bexaroten, cladribin, clofarabin, darbepoetin alfa, denileukin, dexrazoxan, epoetin alfa, elotinib, filgrastim, histrelin axetat, ibritumomab, interferon alfa-2a, interferon alfa-2b, lenalidomit, levamisol, mesna, methoxsalen, nandrolon, nelarabin, nofetumomab, oprelvekin, palifermin, pamidronat, pegademaza, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetrexed dinatri, plicamyxin, porfime natri, quinacrin, rasburicaza, sargramostim, temozolomit, VM-26, 6-TG, toremifen, tretinoin, ATRA, valrubixin, zoledronat, và axit zoledronic, và các muối dược dụng của nó.

Các chất hóa trị liệu cũng bao gồm hydrocortison, hydrocortison axetat, cortison axetat, tixocortol pivalat, triamcinolon axetonit, rượu triamcinolon, mometason, amcinonit, budesonit, desonit, fluocinonit, fluocinolon axetonit, betamethason, betamethason natri phosphat, dexamethason, dexamethason natri phosphat, fluocortolon, hydrocortison-17-butyrate, hydrocortison-17-valerat, aclometason dipropionat, betamethason valerat, betamethason dipropionat, prednicarbat, clobetason-17-butyrat, clobetasol-17-propionat, fluocortolon caproat, fluocortolon pivalat và fluprednidene axetat; các peptit chống viêm chọn lọc miễn dịch (ImSAIDs) như phenylalanin-glutamin-glyxin (FEG) và dạng đồng phân D của nó (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC); các thuốc chống thấp khớp như azathioprin, ciclosporin (xyclosporine A), D-penicillamin, muối vàng, hydroxycloquin,

leflunomitminoxyclin, sulfasalazin, các chất phong bế yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF alpha) như etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade), adalimumab (1-Iumira), certolizumab pegol (Cimzia), golimumab (Simponi), các chất phong bế Interleukin 1 (IL-1) như anakinra (Kineret), các chất phong bế đồng kích thích tế bào T như abatacept (Orencia), các chất phong bế Interleukin 6 (IL-6) như tocilizumab (ACTEMERA®); các chất phong bế Interleukin 13 (IL-13) như lebrikizumab; các chất phong bế Interferon alpha (IFN) như Rontalizumab; các chất phong bế Beta 7 integrin như rhuMAb Beta7; các chất phong bế con đường IgE như prime kháng M1; các chất phong bế LTa1/132 heterotrime liên kết màng và LTa3 homotrime được tiết như chất kháng lymphotoxin alpha (LTa); các chất nghiên cứu hỗn tạp như thioplatin, PS-341, phenylbutyrat, ET-18- OCH3, hoặc các chất ức chế farnesyl transferaza (L-739749, L-744832); các polyphenol như quercetin, resveratrol, piceatannol, epigallocatechine galat, theaflavin, flavanol, procyanidin, axit betulinic và các dẫn xuất của chúng; các chất ức chế tự thực bào như cloquin; delta-9-tetrahydrocannabinol (dronabinol, MARINOL®); beta-lapachon; lapachol; colchicin; axit betulinic; axetylcamptothecin, scopolectin, và 9-aminocamptothecin); podophyllotoxin; tegafur (UFTORAL®); bexaroten (TARGRETIN®); các bisphosphonat như clodronat (ví dụ, BONEFOS® hoặc OSTAC®), etidronat (DIDROCAL®), NE-58095, axit zoledronic/zoledronat (ZOMETA®), alendronat (FOSAMAX®), pamidronat (AREDIA®), tiludronat (SKELID®), hoặc risedronat (ACTONEL®); và thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô (EGF-R); các vắcxin như THERATOPE® vắcxin; perifosin, chất ức chế COX-2 (ví dụ, celecoxib hoặc etoricoxib), chất ức chế proteosom (ví dụ, PS341); CCI-779; tipifarnib (R11577); orafenib, ABT510; chất ức chế Bcl-2 như oblimersen natri (GENASENSE®); pixantron; các chất ức chế farnesyltransferaza như lonafarnib (SCH 6636, SARASARTM); và muối dược dụng, các axit hoặc các dẫn xuất của chất bất kỳ trong số các chất trên đây; cũng như các dạng kết hợp của hai hoặc nhiều chất trên đây như CHOP, chữ viết tắt cho liệu pháp kết hợp của xyclophosphamit, doxorubixin, vincristin, và prednisolon; và FOLFOX, chữ viết tắt cho phác đồ điều trị bằng oxaliplatin (ELOXATINTM) được kết hợp với 5-FU và leucovorin.

Các chất hóa trị liệu cũng bao gồm chất ức chế Poly ADP riboza polymeraza (PARP): olaparib (Lynparza®), rucaprib (Rubraca®) niraparib (Zejula®), talzoparib (Talzenna®).

Các dạng kết hợp hiệu quả các hợp chất của Công thức I' hoặc các công thức bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này với các tác nhân khác có thể được xác định thông qua thử nghiệm tiền lâm sàng và lâm sàng về các dạng kết hợp, và sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm loại bệnh và giai đoạn phát triển, sức khỏe tổng thể của bệnh nhân, độc tính và tác dụng phụ của các tác nhân, và các yếu tố tương tự.

Theo một số phương án, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong liệu pháp kết hợp với chất ức chế kinaza bất kỳ trong số các chất ức chế kinaza được bộc lộ trong bản mô tả này để điều trị các bệnh như ung thư. Các chất ức chế kinaza dùng làm ví dụ bao gồm imatinib, baricitinib gefitinib, erlotinib, sorafenib, dasatinib, sunitinib, lapatinib, nilotinib, pirfenidon, pazopanib, crizotinib, vemurafenib, vandetanib, ruxolitinib, axitinib, bosutinib, regorafenib, tofacitinib, cabozantinib, ponatinib, trametinib, dabrafenib, afatinib, ibrutinib, ceritinib, idelalisib, nintedanib, palbociclib, lenvatinib, cobimetinib, XL-147, XL-765, XL-499, và XL-880. Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế HSP90 (ví dụ XL888), chất điều biến thụ thể X ở gan (LXR), các chất điều biến thụ thể độc thân liên quan đến retinoid gama (RORγ), chất ức chế CK1, chất ức chế CK1-α, chất ức chế con đường Wnt (ví dụ, SST-215) hoặc chất ức chế thụ thể mineralocorticoit, (ví dụ, esaxerenon hoặc XL-550) để điều trị bệnh được bộc lộ trong bản mô tả này như bệnh ung thư.

Theo một số phương án, để điều trị ung thư, các hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế PD-1 hoặc chất ức chế PD-L1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 hoặc kháng thể đơn dòng kháng PD-L1, ví dụ, nivolumab (Opdivo), pembrolizumab (Keytruda, MK-3475), atezolizumab, avelumab, AMP-224, AMP-514, PDR001, durvalumab, pidilizumab (CT-011), CK-301, BMS 936559, và MPDL3280A; chất ức chế CTLA-4, ví dụ, kháng thể kháng CTLA-4, ví dụ, ipilimumab (Yervoy) và tremelimumab; và chất ức chế phosphatidylserin, ví dụ, bavituximab (PGN401); kháng thể kháng xytokin (IL-10, TGF-β, và các chất tương tự); các chất chống ung thư như cemiplimab.

Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với quy trình thường quy tiêm chủng vắc-xin để điều trị ung thư. Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với vắc-xin, để kích thích đáp ứng miễn dịch với mầm bệnh, độc tố và tự kháng

nguyên. Các ví dụ về mầm bệnh mà phương pháp trị liệu này có thể đặc biệt hữu ích, bao gồm các mầm bệnh hiện không có vắc-xin hiệu quả hoặc mầm bệnh mà vắc-xin thông thường mang lại ít hiệu quả hơn. Các mầm bệnh này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, HIV, viêm gan (A, B, & C), cúm, Herpes, Giardia, sốt rét, Leishmania, Staphylococcus aureus (tụ cầu vàng), Pseudomonas Aeruginosa (trực khuẩn mủ xanh).

Theo một số phương án, các hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế PARP, ví dụ olaparib (Lynparza®), rucaprib (Rubraca®) niraparib (Zejula®), talzoparib (Talzenna®).

Lượng của cả hai hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc muối của các hợp chất và một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung (trong các chế phẩm có chứa chất điều trị bổ sung như mô tả ở trên) có thể được kết hợp với các vật liệu chất mang để tạo ra dạng bào chế duy nhất sẽ khác nhau tùy thuộc vào thể chủ được điều trị và phương thức sử dụng cụ thể. Theo một số phương án nhất định, các chế phẩm theo sáng chế được bào chế sao cho có thể sử dụng liều với hợp chất theo sáng chế từ 0,01 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày.

Tác nhân trị liệu bổ sung và hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể tác dụng hiệp đồng. Do đó, lượng tác nhân điều trị bổ sung trong các chế phẩm như vậy có thể nhỏ hơn so với yêu cầu trong liệu pháp đơn trị mà chỉ sử dụng tác nhân trị liệu đó, hoặc có thể có ít tác dụng phụ hơn cho bệnh nhân khi sử dụng liều thấp hơn. Theo một số phương án nhất định, trong các chế phẩm như vậy, liều từ 0,01-10.000 g/kg trọng lượng cơ thể/ngày của tác nhân trị liệu bổ sung có thể được sử dụng.

Các hợp chất được đánh dấu và các phương pháp thử nghiệm

Một khía cạnh khác theo sáng chế đề cập đến các hợp chất được đánh dấu theo sáng chế (được đánh dấu phóng xạ, được đánh dấu huỳnh quang và được đánh giá bằng các chất tương tự) sẽ hữu ích không chỉ trong kỹ thuật hiện ảnh mà còn trong các thử nghiệm, cả in vitro và in vivo, xác định vị trí và định lượng các TAM kinaza trong các mẫu mô, bao gồm người và để xác định các phối tử TAM kinaza bằng cách ức chế liên kết của hợp chất được đánh dấu. Theo đó, sáng chế bao gồm các thử nghiệm TAM kinaza có chứa các hợp chất được đánh dấu như vậy.

Sáng chế bao gồm còn bao gồm các hợp chất được đánh dấu bằng đồng vị theo sáng chế. Hợp chất "được đánh dấu bằng đồng vị" hoặc "được đánh dấu phóng xạ" là hợp chất theo sáng chế trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế hoặc thế bởi nguyên

tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên (nghĩa là, có trong tự nhiên). Các nuclit phóng xạ thích hợp có thể được kết hợp vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở ^{2}H (còn được viết là D cho đoteri), ^{3}H (còn được viết là T cho triti), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I, và ^{131}I. Các nucleit phóng xạ được kết hợp vào các hợp chất được đánh dấu phóng xạ này sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể mà hợp chất được đánh dấu phóng xạ được sử dụng. Ví dụ, đối với thử nghiệm cạnh tranh và đánh dấu metalloproteaza in vitro, các hợp chất mà kết hợp ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I, ^{131}I, hoặc ^{35}S vào nói chung sẽ là hữu ích nhất. Đối với các ứng dụng chụp ảnh phóng xạ ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br, hoặc ^{77}Br nói chung sẽ là hữu ích nhất.

Cần phải hiểu rằng "hợp chất được đánh dấu phóng xạ" hoặc "hợp chất được đánh dấu" là hợp chất đã kết hợp ít nhất một nucleit phóng xạ vào. Theo một số phương án, nucleit phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S, và ^{82}Br.

Sáng chế có thể còn bao gồm các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất theo sáng chế. Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị phóng xạ vào các hợp chất hữu cơ đã được biết đến trong lĩnh vực này và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra các phương pháp áp dụng cho các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất được đánh dấu theo sáng chế có thể được sử dụng trong thử nghiệm sàng lọc để xác định/đánh giá các hợp chất. Ví dụ, hợp chất mới được tổng hợp hoặc xác định (nghĩa là hợp chất thử nghiệm) được đánh dấu có thể được đánh giá về khả năng của nó liên kết TAM bằng cách theo dõi sự thay đổi nồng độ của nó khi tiếp xúc với TAM kinaza, thông qua theo dõi chất đánh dấu. Ví dụ, hợp chất thử nghiệm (được đánh dấu) có thể được đánh giá về khả năng của nó để làm giảm khả năng liên kết của hợp chất khác được biết là liên kết với TAM kinaza (tức là, hợp chất chuẩn). Theo đó, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với hợp chất chuẩn để liên kết với TAM kinaza tương quan trực tiếp với ái lực liên kết của nó. Ngược lại, trong một số thử nghiệm sàng lọc khác, hợp chất chuẩn được đánh dấu và các hợp chất thử nghiệm không được đánh dấu. Theo đó, nồng độ của hợp chất chuẩn được đánh dấu được theo dõi để đánh giá sự cạnh tranh giữa hợp chất chuẩn và hợp chất thử, và do đó ái lực liên kết tương đối của hợp chất thử nghiệm được xác định.

Quá trình tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình tổng hợp được mô tả dưới đây. Các vật liệu ban đầu và các chất phản ứng được sử dụng trong điều chế các hợp chất này là có sẵn từ các nhà cung cấp thương mại chẳng hạn như Sigma Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wis.), hoặc Bachem (Torrance, Calif.), hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này theo các quy trình được nêu trong tài liệu tham khảo chẳng hạn như Fieser và Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Quyển 1-17 (John Wiley và Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Quyển 1-5 và Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Quyển 1-40 (John Wiley và Sons, 1991); March's Advanced Organic Chemistry, (John Wiley và Sons, xuất bản lần thứ 4); và Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989). Các sơ đồ này chỉ để minh họa cho các phương pháp mà theo đó các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp, và các cải biến khác đối với các sơ đồ này có thể được thực hiện và sẽ được đề xuất đối với người có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực này được đề cập đến bản mô tả này. Các vật liệu ban đầu và các chất trung gian của phản ứng này có thể được tách và tinh chế nếu muốn bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, bao gồm nhưng không giới hạn ở kỹ thuật lọc, chưng cất, kết tinh, sắc ký, và các kỹ thuật tương tự. Các vật liệu ban đầu này có thể được mô tả đặc điểm bằng các phương tiện thông thường, bao gồm các hằng số vật lý và các dữ liệu quang phổ.

Trừ khi được quy định ngược lại, các phản ứng được mô tả ở đây được thực hiện ở áp suất khí quyển và trong khoảng nhiệt độ từ khoảng -78 °C đến khoảng 150 °C, tốt hơn là từ khoảng 0 °C đến khoảng 125 °C, và tốt nhất là ở khoảng nhiệt độ trong phòng (hoặc nhiệt độ môi trường), ví dụ, khoảng 20 °C. Trừ khi có quy định khác (như trong trường hợp phản ứng hydro hóa), tất cả các phản ứng được thực hiện trong môi trường khí nitơ.

Các hợp chất được bộc lộ và được yêu cầu bảo hộ trong đây có nguyên tử cacbon bất đối xứng hoặc các nguyên tử nitơ bậc bốn trong cấu trúc của nó và có thể được điều chế thông qua các quy trình tổng hợp được mô tả ở đây ở dạng các chất đồng phân lập thể, raxemat riêng lẻ, hoặc các hỗn hợp gồm chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang. Các hợp chất này cũng có thể tồn tại ở dạng các đồng phân hình học. Tất cả các đồng phân lập thể, raxemat, và đồng phần hình học riêng lẻ, và các hỗn hợp của chúng được dự định là thuộc phạm vi của sáng chế.

Một số hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng các chất hỗ biến. Ví dụ, khi có mặt keton hoặc aldehyt, phân tử này có thể tồn tại ở dạng enol; khi có mặt amit, phân tử này có thể tồn tại ở dạng axit imidic; và khi có mặt enamin, phân tử này có thể tồn tại ở dạng imin. Tất cả các chất hỗ biến này là thuộc phạm vi của sáng chế.

Các phương pháp điều chế và/hoặc tách và phân tách các đồng phân lập thể riêng lẻ từ các hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp không phải raxemic của các đồng phân lập thể đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các chất đồng phân (R)- và (S)- hoạt động quang học có thể được điều chế bằng cách sử dụng các syhthon bất đối xứng hoặc chất phản ứng bất đối xứng, hoặc được tách bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường. Chất đồng phân đối ảnh (chất đồng phân R- và S-) có thể được tách bằng cách phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ bằng cách tạo thành các muối hoặc phức chất đồng phân không đối quang mà có thể được phân tách, ví dụ, bằng phương pháp kết tinh; thông qua sự tạo thành các dẫn xuất đồng phân không đối quang mà có thể được phân tách, ví dụ, bằng phương pháp kết tinh; phản ứng chọn lọc giữa một chất đồng phân đối ảnh với chất phản ứng đặc hiệu chất đồng phân đối ảnh, ví dụ phản ứng oxy hóa hoặc khử bằng enzym, tiếp theo là phân tách chất đồng phân đối ảnh được biến đổi và không được biến đổi; hoặc sắc ký lỏng-khí hoặc sắc ký lỏng trong môi trường phân tách các đồng phân quang học, ví dụ trên nền bất đối xứng, chẳng hạn như silica với phối tử bất đối xứng liên kết hoặc khi có mặt dung môi bất đối xứng. Sẽ được hiểu rõ ràng là khi chất đồng phân đối ảnh mong muốn được biến đổi thành thực thể hóa học khác bằng một trong các quy trình phân tách được mô tả trên đây, một bước khác có thể cần thiết để giải phóng dạng chất đồng phân đối ảnh mong muốn. Theo cách khác, chất đồng phân đối ảnh cụ thể có thể được tổng hợp bằng các quy trình tổng hợp bất đối xứng bằng cách sử dụng các chất phản ứng, cơ chất, chất xúc tác, hoặc dung môi hoạt động quang học, hoặc bằng cách biến đổi chất đồng phân đối ảnh thành chất đồng phân đối ảnh khác bằng cách biến đổi bất đối xứng. Đối với hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh, được làm giàu chất đồng phân đối ảnh cụ thể, chất đồng phân đối ảnh hợp phần chính có thể được làm giàu thêm (có sự tổn thất hiệu suất đi kèm) bằng cách tái kết tinh.

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như là được solvat hoá với các dung môi dược dụng chẳng hạn như nước, etanol, và các dung môi tương tự. Nói chung, các dạng được solvat hóa được coi là tương đương với các dạng không được solvat hóa đối với các mục đích của sáng chế.

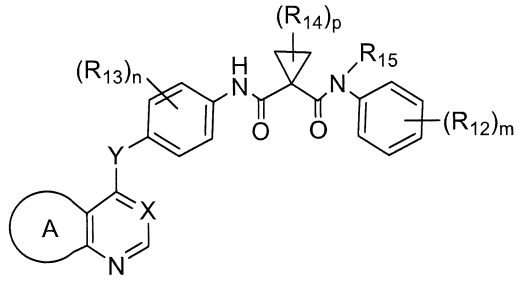
Các phương pháp theo sáng chế có thể được thực hiện theo quy trình bán liên tục hoặc liên tục, tốt hơn là theo quy trình liên tục.

Sáng chế như được mô tả ở trên trừ khi có chỉ dẫn khác có thể được thực hiện khi có mặt dung môi hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi. Cụ thể dung môi này là dung môi chứa nước hoặc dung môi hữu cơ chẳng hạn như dung môi tương tự ete (ví dụ tetrahydrofuran, metyltetrahydrofuran, diisopropyl ete, t-butylmetyl ete, hoặc dibutyl ete), dung môi hydrocacbon béo (ví dụ hexan, heptan, hoặc pentan), dung môi hydrocacbon vòng béo bão hòa (ví dụ xyclohexan hoặc xyclopentan), hoặc dung môi thơm (ví dụ toluen, o-, m-, hoặc p-xylen, hoặc t-butyl-benzen), hoặc hỗn hợp của chúng.

Các vật liệu ban đầu và các chất phản ứng, mà không có quy trình tổng hợp được bộc lộ rõ ràng trong bản mô tả này, thường có sẵn từ các nguồn thương mại hoặc được điều chế dễ dàng bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết rõ với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các quy trình

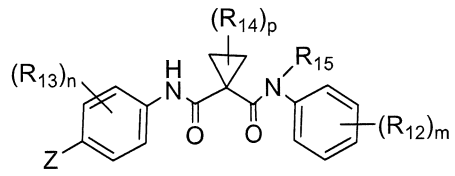
Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất quá trình điều chế hợp chất có Công thức I':



I'

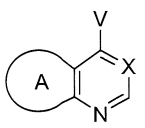
hoặc muối dược dụng của nó, bao gồm:

cho hợp chất có công thức X:



X

phản ứng với hợp chất có Công thức XI:



XI

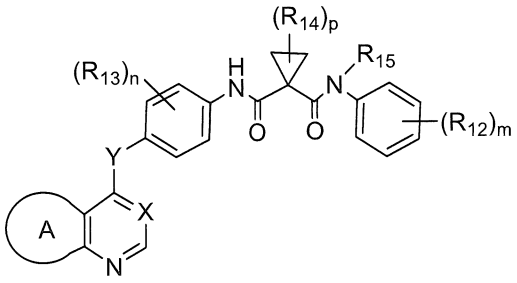
trong đó

Vòng A, Y, X, R_{12}, R_{13}, R_{14}, và R_{15} được xác định trong bản mô tả này;

Z được chọn từ nhóm gồm có NH_2, SH, và OH; và

V là nhóm dời chuyển.

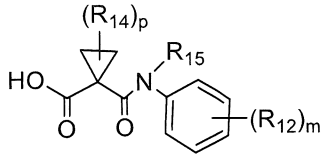
Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quá trình điều chế hợp chất có Công thức I':



I'

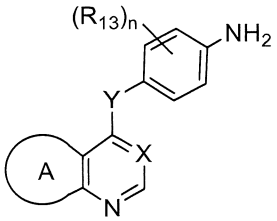
hoặc muối dược dụng của nó, bao gồm:

cho hợp chất có công thức XII:



XII

phản ứng với hợp chất có công thức XIII:

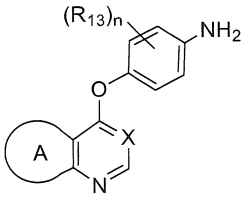


XIII

trong đó

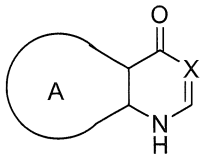
Vòng A, Y, X, R_{12}, R_{13}, R_{14}, và R_{15} được xác định trong bản mô tả này.

Theo một phương án thuộc khía cạnh này, sáng chế đề xuất quá trình điều chế hợp chất có Công thức XIII'



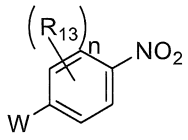
XIII'

bao gồm bước cho hợp chất có công thức XIV:



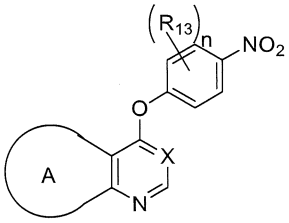
XIV

phản ứng với hợp chất có Công thức XV:



XV

tạo thành hợp chất có Công thức XVI:



XVI

và khử hợp chất có công thức XVI tạo thành hợp chất có Công thức XIII.

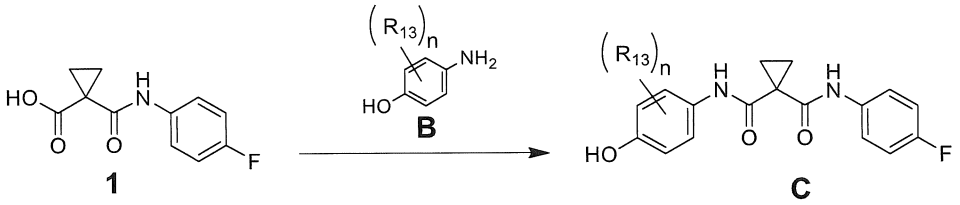
Các ví dụ sau đây được cung cấp nhằm mục đích minh họa thêm và không dự định làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Quy trình thí nghiệm tổng quát:

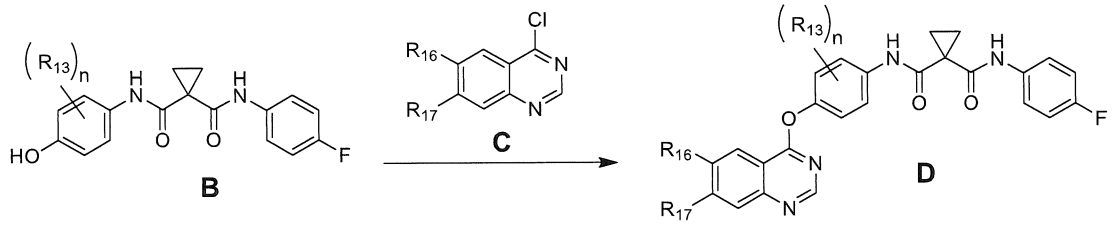
Các quy trình tổng quát sau đây là các ví dụ để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các quy trình tổng quát này có thể được điều chỉnh để tạo ra hợp chất có công thức I khác.

Quy trình tổng quát A



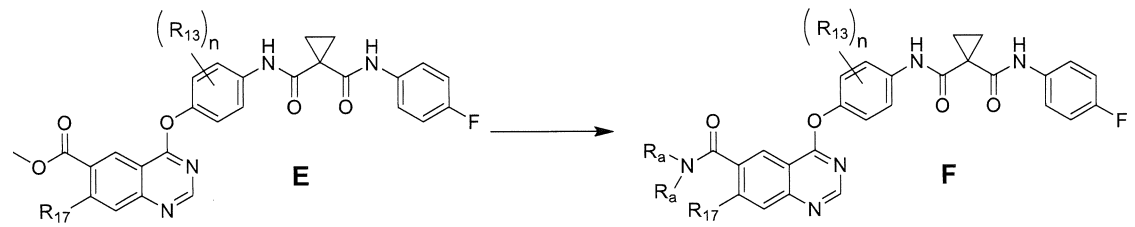
Hợp chất axit carboxylic 1 có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức C bằng phản ứng tạo cặp với chất trung gian có công thức B bằng cách sử dụng các tác nhân tạo cặp đã biết, chẳng hạn như EDCI, DCC, HATU, BOP, và các chất tương tự. Phản ứng có thể thực hiện khi có mặt bazơ chẳng hạn như, trietylamin, DIEA, pyridin, và các chất tương tự. Phản ứng tạo cặp cũng có thể thực hiện khi có mặt dung môi chẳng hạn như DMF, DMA, DCM, THF, và các chất tương tự.

Quy trình tổng quát B



Hợp chất có Công thức B có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức D bằng cách phản ứng với hợp chất có Công thức C khi có mặt bazơ mạnh, chẳng hạn như kali *t*-butoxit hoặc kali cacbonat, trong dung môi hữu cơ phân cực, chẳng hạn như DMSO hoặc DMF. Hợp chất có Công thức B cũng có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức D bằng phản ứng với hợp chất có Công thức C trong các điều kiện phản ứng tạo cặp có xúc tác là kim loại chuyển tiếp. Các điều kiện dùng làm ví dụ bao gồm tác nhân tạo cặp paladi, chẳng hạn như $Pd(OAc)_2$ khi có mặt 1) TrixiePhos và anisol, hoặc 2) Xphos, K_3PO_4, toluen, và N-metyl-2-pyrolidin (NMP).

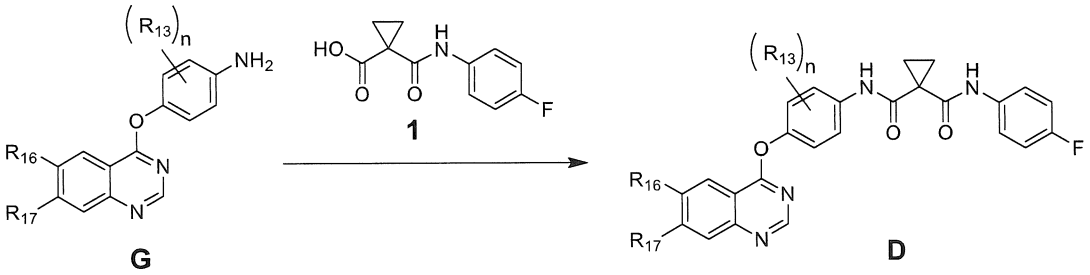
Quy trình tổng quát C



Các este có Công thức E có thể được biến đổi thành hợp chất amit tương ứng có công thức F trước tiên bằng phản ứng thủy phân thành axit carboxylic tương ứng và sau đó tạo cặp với amin có Công thức $NH(R_a)_2$, trong đó mỗi R_a có thể giống hoặc khác nhau,

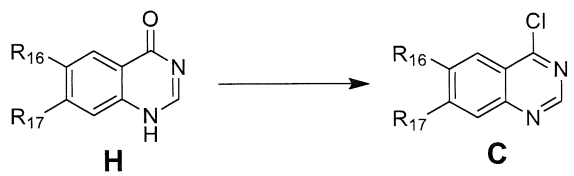
hoặc trong đó cả hai phần tử thế R_a, cùng với nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành cấu trúc vòng. Bước thủy phân có thể được thực hiện với bazơ hydroxit, chẳng hạn như natri hoặc lithi hydroxit trong dung môi phân cực chẳng hạn như nước, metanol, THF, DMF, DMSO, hoặc kết hợp bất kỳ của chúng. Bước tạo cặp có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các tác nhân tạo cặp đã biết, chẳng hạn như EDCI, DCC, HATU, BOP, và các chất tương tự, khi có mặt bazơ chẳng hạn như, trietylamin, DIEA, pyridin, và các chất tương tự, và khi có mặt dung môi chẳng hạn như DMF, DMA, DCM, THF, và các chất tương tự.

Quy trình tổng quát D



Hợp chất có Công thức G có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức D bằng cách 1) tạo cặp trực tiếp với hợp chất 1 hoặc 2) hoạt hóa gốc axit carboxylic của hợp chất 1, tiếp theo là thế ái nhân với hợp chất có Công thức G. Bước tạo cặp có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các tác nhân tạo cặp đã biết, chẳng hạn như EDCI, DCC, HATU, BOP, và các chất tương tự, khi có mặt bazơ chẳng hạn như, trietylamin, DIEA, pyridin, và các chất tương tự, và khi có mặt dung môi chẳng hạn như DMF, DMA, DCM, THF, và các chất tương tự. Hoạt hóa gốc axit carboxylic của hợp chất 1 có thể được thực hiện trước tiên bằng phản ứng este hóa giữa gốc axit carboxylic của hợp chất 1 với hợp chất phenolic chẳng hạn như pentaflophenol hoặc *para*-nitrophenol bằng cách sử dụng các phương tiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, tạo ra phenolat tương ứng. Thứ hai, phản ứng thế ái nhân giữa hợp chất đã hoạt hóa 1 với hợp chất có Công thức G sẽ tạo ra hợp chất có công thức D.

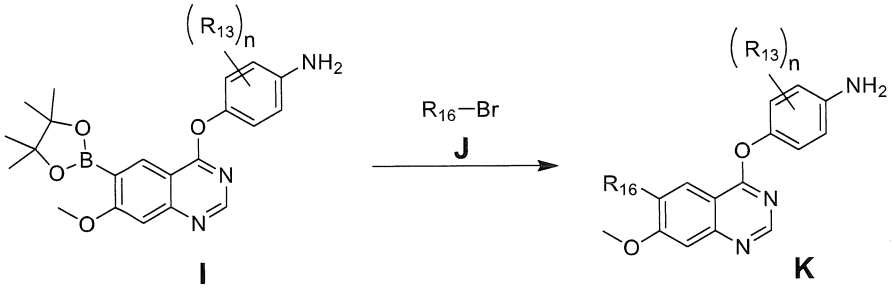
Quy trình tổng quát E



Hợp chất có Công thức H có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức C bằng cách tiếp xúc với tác nhân clo hóa chẳng hạn như oxalyl clorua, $SOCl_2$, và $POCl_3$.

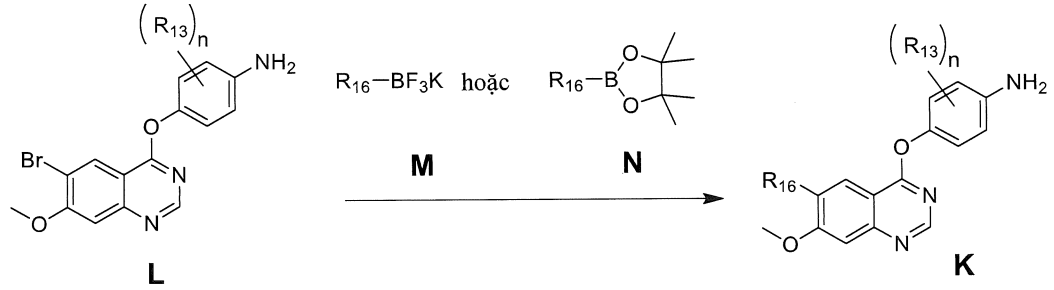
Bước biến đổi này có thể được thực hiện khi có mặt dung môi hoặc trong các điều kiện tinh khiết.

Quy trình tổng quát F



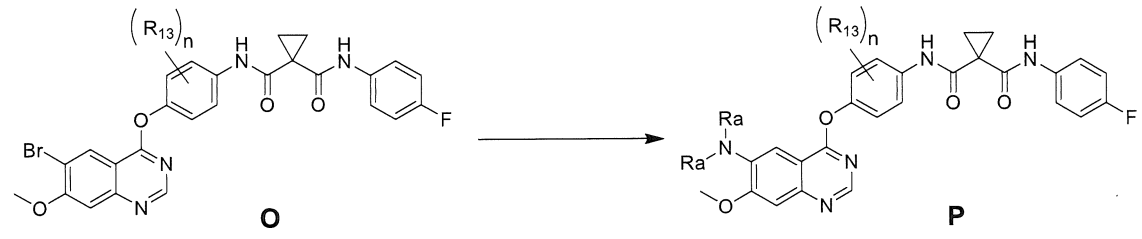
Hợp chất có Công thức I có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức K bằng cách sử dụng hóa học tạo cặp. Ví dụ hợp chất có Công thức I có thể được cho phản ứng với hợp chất có Công thức J khi có mặt xúc tác là kim loại chuyển tiếp, chẳng hạn như bis(di-*t*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) trong dung môi, chẳng hạn như 1,4-doxan, khi có mặt bazơ, chẳng hạn như natri cacbonat, tùy ý trong điều kiện chiếu xạ vi sóng.

Quy trình tổng quát G



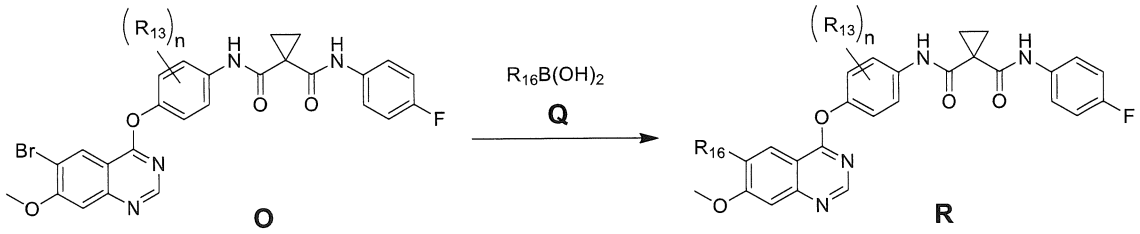
Hợp chất có Công thức L có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức K bằng cách sử dụng hóa học tạo cặp, ví dụ hợp chất có Công thức I có thể được cho phản ứng với hợp chất có Công thức M hoặc N khi có mặt xúc tác là kim loại chuyển tiếp, chẳng hạn như bis(di-*t*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) trong dung môi, chẳng hạn như 1,4-doxan, khi có mặt bazơ, chẳng hạn như natri cacbonat, tùy ý trong điều kiện chiếu xạ vi sóng.

Quy trình tổng quát H



Hợp chất có Công thức O có thể được biến đổi thành hợp chất amin tương ứng có công thức P bằng cách tạo cặp với amin có Công thức $NH(R_a)_2$, trong đó mỗi R_a có thể giống hoặc khác nhau, hoặc trong đó cả hai phần tử thế R_a, cùng với nitơ mà chúng gắn vào, tạo thành cấu trúc vòng. Bước tạo cặp có thể được thực hiện bằng cách sử dụng xúc tác là kim loại chuyển tiếp, chẳng hạn như bis(tri-*t*-butylphosphin)paladi(0), khi có mặt bazơ, chẳng hạn như K_3PO_4, trong dung môi phân cực, chẳng hạn như DMF, DMSO, hoặc DMA.

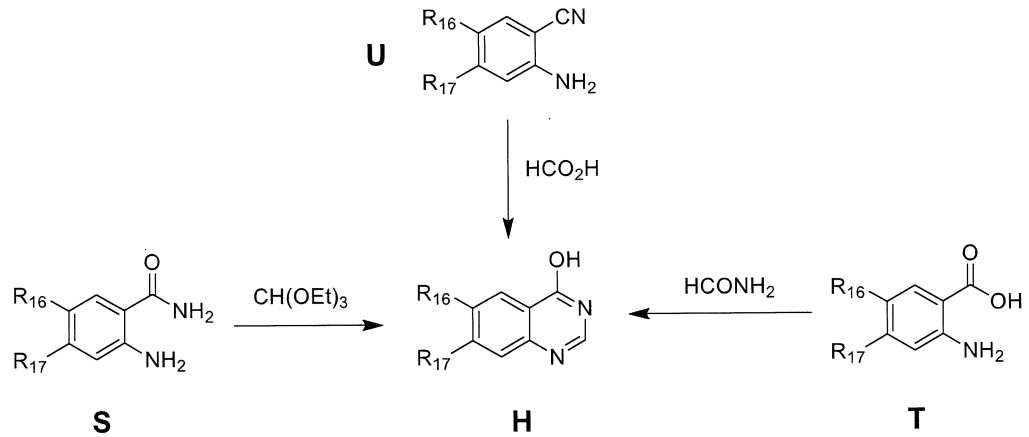
Quy trình tổng quát I



O R

Hợp chất có Công thức O cũng có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức R bằng cách tạo cặp với hợp chất axit boronic có Công thức Q khi có mặt xúc tác là kim loại chuyển tiếp, chẳng hạn như bis(di-*t*-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II), bazơ, chẳng hạn như natri cacbonat, và dung môi, chẳng hạn như 1,4-dioxan, tùy ý trong điều kiện chiếu xạ vi sóng.

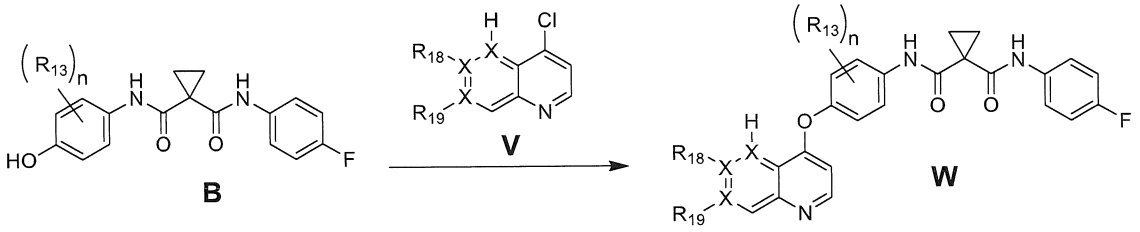
Quy trình tổng quát J



Hợp chất có Công thức H (được minh họa ở đây là chất hỗ biến enol) cũng có thể được tổng hợp từ hợp chất xyano có Công thức U, hợp chất amit có Công thức S, hoặc hợp chất axit carboxylic có Công thức T. Hợp chất có Công thức S được biến đổi thành hợp chất có Công thức H khi có mặt trietyl orthoformat trong các điều kiện tinh khiết ở nhiệt độ cao, tùy ý trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hợp chất có Công thức T được biến đổi thành Công thức H khi có mặt formamit trong các điều kiện tinh khiết ở nhiệt độ cao, tùy

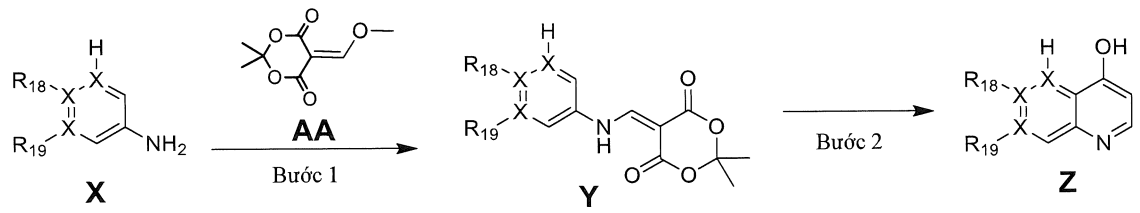
ý trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hợp chất có Công thức U được biến đổi thành hợp chất có Công thức H khi có mặt axit formic trong các điều kiện tinh khiết ở nhiệt độ cao.

Quy trình tổng quát K



Hợp chất có Công thức B có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức W bằng cách phản ứng với hợp chất có Công thức V, trong đó X là cabon hoặc nitơ và trong đó R_{18} và/hoặc R_{19} không có mặt khi biến X mà chúng được gắn vào là nitơ, khi có mặt bazơ mạnh, chẳng hạn như kali *t*-butoxit hoặc kali cacbonat, trong dung môi hữu cơ phân cực, chẳng hạn như DMSO hoặc DMF. Hợp chất có Công thức B cũng có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức W bằng phản ứng với hợp chất có Công thức V trong các điều kiện phản ứng tạo cặp có xúc tác là kim loại chuyển tiếp. Các điều kiện dùng làm ví dụ bao gồm tác nhân tạo cặp paladi, chẳng hạn như $Pd(OAc)_2$ khi có mặt 1) TrixiePhos và anisol, hoặc 2) Xphos, K_3PO_4, toluen, và N-metyl-2-pyrolidin (NMP).

Quy trình tổng quát L



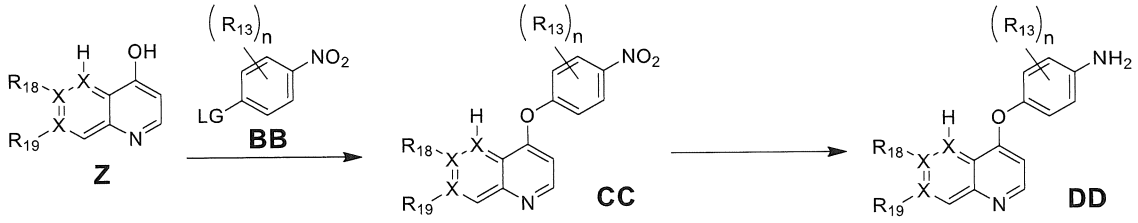
Bước 1

Hợp chất có Công thức Y có thể thu được bằng cách cho hợp chất có công thức X phản ứng, trong đó biến X là cabon hoặc nitơ và trong đó R_{18} và/hoặc R_{19} không có mặt khi biến X mà chúng được gắn vào là nitơ, với hợp chất axetal có Công thức AA ở nhiệt độ cao trong dung môi chẳng hạn như trimetoxymetan hoặc isopropanol. Hợp chất có Công thức AA cũng có thể thu được *in situ* trước tiên bằng cách cho 2,2-Dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion phản ứng trong trimetoxymetan trước khi bổ sung hợp chất có Công thức X.

Bước 2

Hợp chất có Công thức Z có thể thu được thông qua phản ứng đóng vòng nội phân tử của hợp chất có Công thức Y ở nhiệt độ cao trong dung môi ở nhiệt độ cao, chẳng hạn như diphenyl ete hoặc dowtherm.

Quy trình tổng quát M



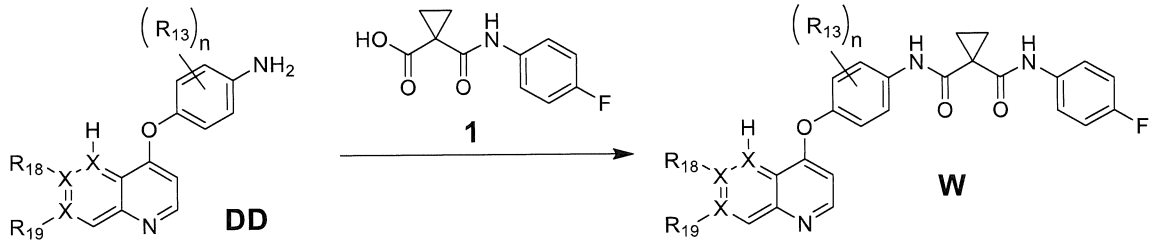
Bước 1

Hợp chất có Công thức Z, trong đó X là cabon hoặc nitơ và trong đó R_{18} và/hoặc R_{19} không có mặt khi biến X mà chúng được gắn vào là nitơ, có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức CC bằng cách phản ứng với hợp chất có Công thức BB, trong đó "LG" là nhóm dời chuyển, khi có mặt 1) xesi cacbonat, hoặc 2) oxit bạc, trong dung môi chẳng hạn như axetonitril, DMF, DMSO, hoặc DMA.

Bước 2

Gốc nitro của hợp chất có Công thức CC có thể bị khử để tạo ra hợp chất có Công thức DD bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, chẳng hạn như khí hydro khi có mặt Pd/C hoặc kim loại niken, hoặc bằng cách khử bằng sắt kim loại khi có mặt NH_4Cl trong dung môi chẳng hạn như nước, metanol, etanol, hoặc dạng kết hợp của chúng.

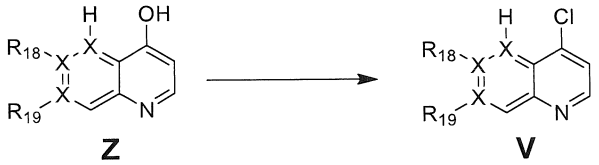
Quy trình tổng quát N



Hợp chất có Công thức DD, trong đó X là cabon hoặc nitơ và trong đó R_{18} và/hoặc R_{19} không có mặt khi biến X mà chúng được gắn vào là nitơ, có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức W bằng cách 1) tạo cặp trực tiếp với hợp chất 1 hoặc 2) hoạt hóa gốc axit carboxylic của hợp chất 1, tiếp theo là thế ái nhân với hợp chất có Công thức DD. Bước tạo cặp có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các tác nhân tạo cặp đã biết, chẳng hạn như EDCI, DCC, HATU, BOP, và các chất tương tự, khi có mặt bazơ chẳng hạn như, trietylamin, DIEA, pyridin, và các chất tương tự, và khi có mặt dung môi chẳng hạn như DMF, DMA, DCM, THF, và các chất tương tự. Hoạt hóa gốc axit carboxylic của hợp chất 1 có thể được thực hiện trước tiên bằng phản ứng este hóa giữa gốc axit carboxylic của hợp

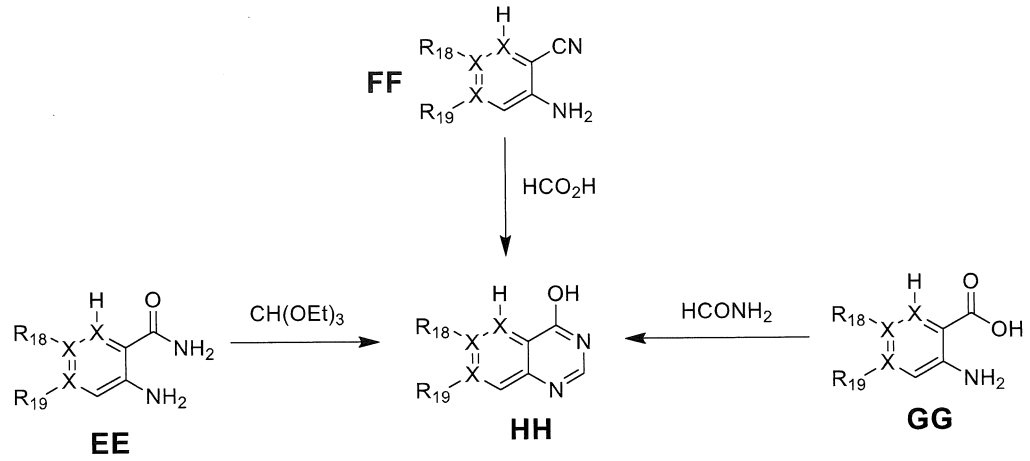
chất 1 với hợp chất phenolic chẳng hạn như pentaflophenol hoặc *para*-nitrophenol bằng cách sử dụng các phương tiện đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, tạo ra phenolat tương ứng. Thứ hai, phản ứng thế ái nhân giữa hợp chất đã hoạt hóa 1 với hợp chất có Công thức DD sẽ tạo ra hợp chất có công thức W.

Quy trình tổng quát O



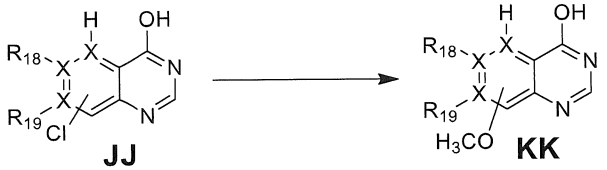
Hợp chất có Công thức Z, trong đó X là cabon hoặc nitơ và trong đó R_{18} và/hoặc R_{19} không có mặt khi biến X mà chúng được gắn vào là nitơ, có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức V bằng cách tiếp xúc với tác nhân clo hóa chẳng hạn như oxalyl clorua, $SOCl_2$, và $POCl_3$. Bước biến đổi này có thể được thực hiện khi có mặt dung môi hoặc trong các điều kiện tinh khiết.

Quy trình tổng quát P



Hợp chất có Công thức HH, trong đó X là cabon hoặc nitơ và trong đó R_{18} và/hoặc R_{19} không có mặt khi biến X mà chúng được gắn vào là nitơ, có thể được tổng hợp từ hợp chất xyano có Công thức FF, hợp chất amit có Công thức EE, hoặc hợp chất axit carboxylic có Công thức GG. Hợp chất có Công thức EE được biến đổi thành Công thức HH khi có mặt trietyl orthoformat trong các điều kiện tinh khiết ở nhiệt độ cao, tùy ý trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hợp chất có Công thức GG được biến đổi thành Công thức HH khi có mặt formamit trong các điều kiện tinh khiết ở nhiệt độ cao, tùy ý trong điều kiện chiếu xạ vi sóng. Hợp chất có Công thức FF được biến đổi thành Công thức HH khi có mặt axit formic trong các điều kiện tinh khiết ở nhiệt độ cao.

Quy trình tổng quát Q

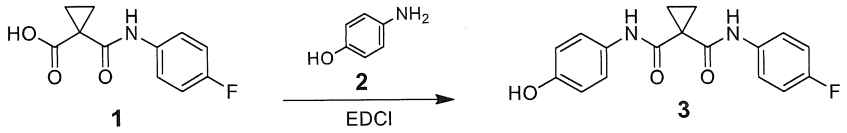


Hợp chất có Công thức JJ, trong đó X là cabon hoặc nitơ và trong đó R_{18} và/hoặc R_{19} không có mặt khi biến X mà chúng được gắn vào là nitơ, có thể được biến đổi thành hợp chất có Công thức KK bằng cách phản ứng với $NaOCH_3$ trong dung môi, tốt hơn là metanol khan, ở nhiệt độ cao, tùy ý trong điều kiện chiếu xạ vi sóng.

Các ví dụ cụ thể sau đây được cung cấp để có thể hiểu thêm sáng chế và không có nghĩa làm giới hạn phạm vi sáng chế theo cách bất kỳ.

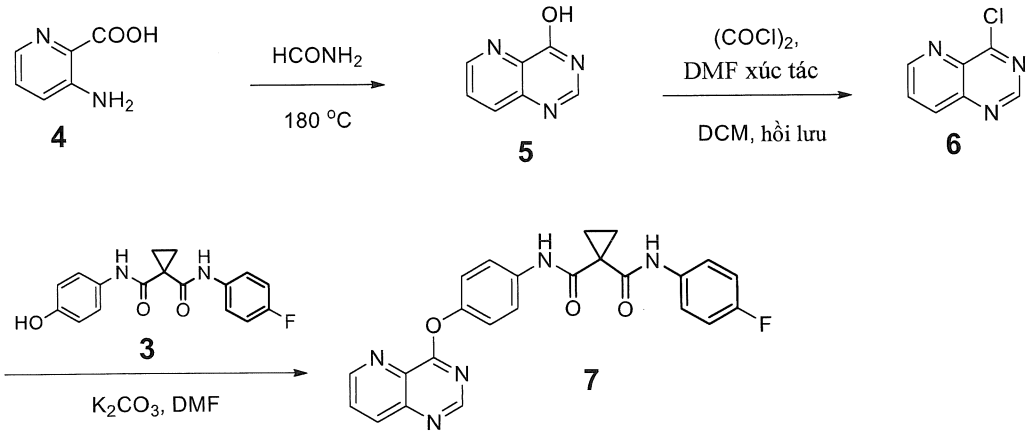
Quy trình thí nghiệm cụ thể:

Ví dụ 1: N-(4-Flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (3)



N-(4-Flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (3): Thêm 3-(etyliminometylenamino)-N,N-dimetyl-propan-1-amin hydroclorua (EDCI) (10,31 g, 53,8 mmol, 1,2 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất **1** (10 g, 44,80 mmol, 1 đương lượng) và Hợp chất **2** (5,87 g, 53,8 mmol, 1,2 đương lượng) trong dimetyl axetamit (DMA) (60 mL). Khuấy mạnh hỗn hợp này ở 20 °C đến khi phản ứng hoàn toàn. Rót hỗn hợp này vào $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (400 mL) và chiết bằng EtOAc (4 x 100 mL). Rửa các pha hữu cơ được gộp lại bằng NaCl bão hòa trong nước (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô. Thu được Hợp chất **3** (21 g, thô) (độ tinh khiết 50%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (br s, 1H), 9,72 (br s, 1H), 7,61 (dd, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,13 (t, 2H) 6,68 (d, 2H), 1,42 (s, 4H); MS (EI) đối với $C_{17}H_{15}FN_2O_3$, được tìm thấy là 314,9 (MH+).

Ví dụ 2: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-(4-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (7)



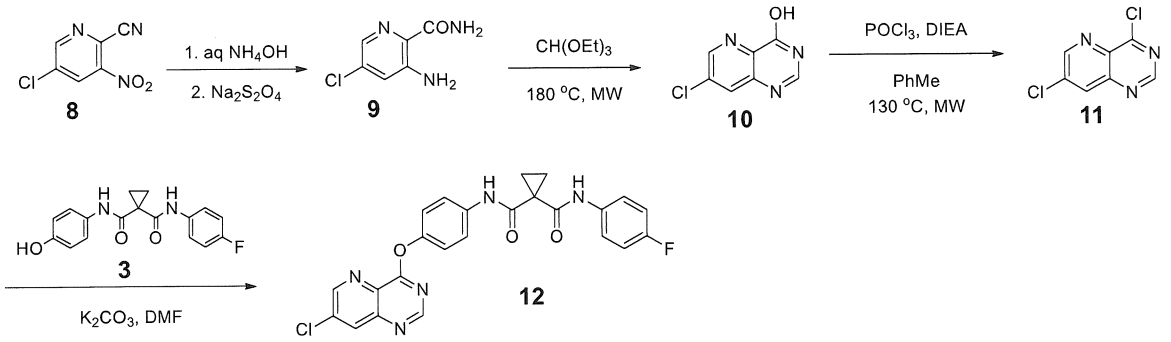
Pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ol (5): Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất **4** (1,0 g, 7,2 mmol) trong formamit (2,5 mL) ở 140 °C trong 1 giờ, sau đó ở 170 °C trong 1 giờ và, cuối cùng ở 180 °C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm nước vào. Lọc huyền phù thu được, và rửa chất rắn này bằng nước và tạo huyền phù trong MeOH. Lọc huyền phù này, và rửa chất rắn này bằng DCM tiếp theo là các hexan và làm khô trong chân không thu được Hợp chất **5** ở dạng chất rắn màu nâu (280 mg, hiệu suất 26%). MS đối với $C_7H_5N_3O$, được tìm thấy là 148 (MH+).

4-Clopyrido[3,2-d]pyrimidin (6): Thêm từng giọt oxalyl clorua (0,24 mL, ~2,5 đương lượng) vào hỗn hợp gồm Hợp chất **5** (160 mg, 1,1 mmol) và DMF (1 giọt) trong DCM khan (2,0 mL) và đun hồi lưu hỗn hợp thu được qua đêm. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng, và xử lý phần cặn bằng $NaHCO_3$ lạnh bão hòa trong nước (<10° C) và sau đó chiết bằng EtOAc (3x). Làm khô các dịch chiết được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và làm bay hơi thu được Hợp chất **6** ở dạng chất rắn màu nâu (83 mg, độ tinh khiết ~90%, hiệu suất ~40%). Vật liệu này được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS đối với $C_7H_4ClN_3$, được tìm thấy là 166 (MH+).

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-(4-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (7): Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất **6** (39 mg, 0,24 mmol), Hợp chất **3** (63 mg, 0,2 mmol) và K_2CO_3 (76 mg, 0,55 mmol) trong DMF (1,0 mL) ở 80 °C trong 20 phút. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và thêm nước vào. Lọc huyền phù thu được và rửa chất rắn bằng nước và làm khô trong chân không thu được Hợp chất **7** thô ở dạng chất rắn màu nâu (89 mg, độ tinh khiết ~90%). Hợp chất **7** thô (80 mg) được chạy sắc ký trên silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0 - 100%

trong các hexan, thu được Hợp chất 7 tinh khiết ở dạng chất rắn màu trắng (70 mg, hiệu suất 79%). MS đối với $C_{24}H_{18}FN_5O_3$, được tìm thấy là 444 (MH+).

Ví dụ 3: 1-N-[4-(7-Clopyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (12)



3-Amino-5-clopicolinamit (9): Thêm NH_4OH 28% trong nước (4,0 mL, 28,5 mmol) vào Hợp chất **8** (1,83 g, 10,0 mmol) trong nước (20 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Thêm natri hydrosulfit (10,0 g, 85%, 57,3 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Thu kết tủa màu vàng bằng cách lọc chân không thu được Hợp chất **9** ở dạng chất rắn màu vàng (0,77 g, hiệu suất 45%). MS đối với $C_6H_6ClN_3O$, được tìm thấy là 172 (MH+).

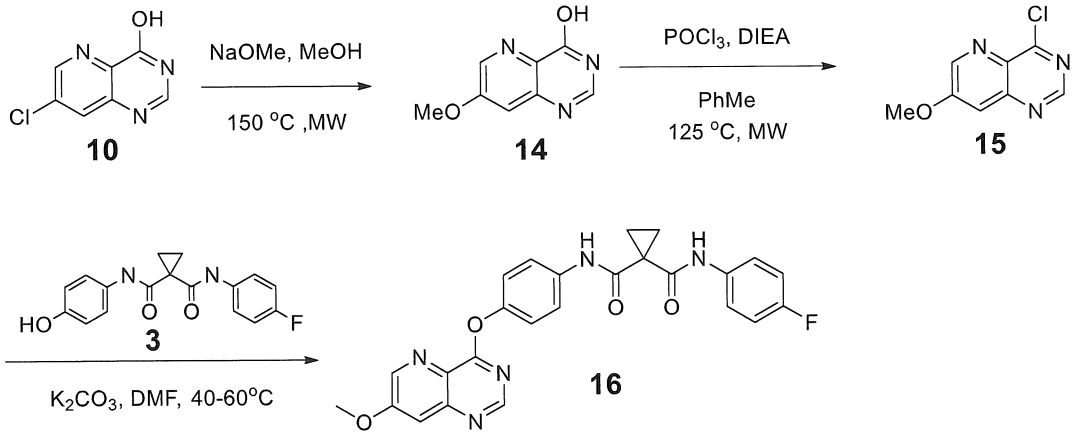
7-Clopyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ol (10): Chiếu xạ bằng vi sóng huyền phù chứa Hợp chất **9** (220 mg, 1,27 mmol) trong trietyl orthoformat (2,5 mL) ở 180 °C trong 30 phút. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, thu kết tủa màu nâu bằng cách lọc chân không và rửa bằng các hexan thu được Hợp chất **10** (220 mg, hiệu suất 95%). MS đối với $C_7H_4ClN_3O$, được tìm thấy là 182 (MH+).

4,7-Diclopyrido[3,2-d]pyrimidin (11): Thêm DIEA (0,25 mL, 1,44 mmol) và phospho oxyclorua (0,15 mL, 1,64 mmol) vào hỗn hợp gồm Hợp chất **10** (90 mg, 0,5 mmol) trong toluen (4 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 130 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 1 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng, và chạy sắc ký phần cặn thu được trên silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0-80% trong các hexan, thu được Hợp chất **11** ở dạng các tinh thể màu trắng (71 mg, hiệu suất 71%). MS đối với $C_7H_3Cl_2N_3$, được tìm thấy là 200 (MH+).

1-N-[4-(7-Clopyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (12): Hợp chất **12** được điều chế từ Hợp chất **11** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{24}H_{17}ClFN_5O_3$, được tìm thấy là 478 (MH+).

1-N-[4-(7-Bromopyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (13). Hợp chất **13** được điều chế theo phương pháp tương tự với Hợp chất **12** trong Ví dụ 3, bắt đầu chuỗi phản ứng bằng 5-bromo-3-nitropicolinonitril thay cho Hợp chất **8**. MS đối với $C_{24}H_{17}BrFN_5O_3$, được tìm thấy là 522 (MH+).

Ví dụ 4: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-(7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (16)

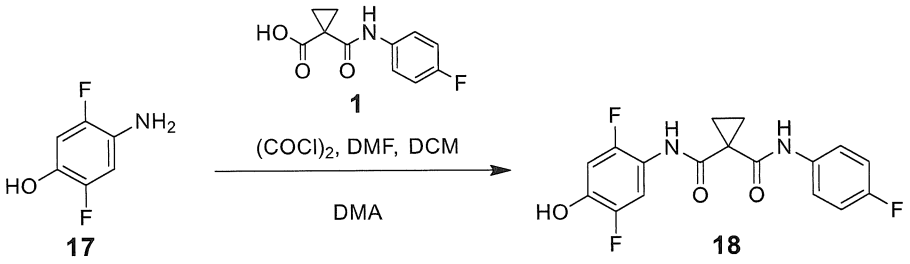


7-Metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ol (14): Nạp đầy lọ vi sóng bằng Hợp chất **10** (220 mg, 1,22 mmol) và dung dịch natri metoxit 1,0M trong metanol (6,5 mL, 6,5 mmol). Đậy lọ này và chiếu xạ trong bình phản ứng vi sóng ở 150 °C trong 90 phút. Trung hòa phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (5 mL), cô và pha loãng bằng nước lạnh. Gom kết tủa thu được bằng cách lọc chân không và làm khô trong chân không thu được Hợp chất **14** ở dạng chất rắn màu trắng nhợt (183 mg, hiệu suất 85%). MS đối với $C_8H_7N_3O_2$, được tìm thấy là 178 (MH+).

4-Clo-7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin (15): Hợp chất **15** được điều chế từ Hợp chất **14** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **11** từ Hợp chất **10** trong Bước 3 của Ví dụ 3. MS đối với $C_8H_6ClN_3O$, được tìm thấy là 196 (MH+).

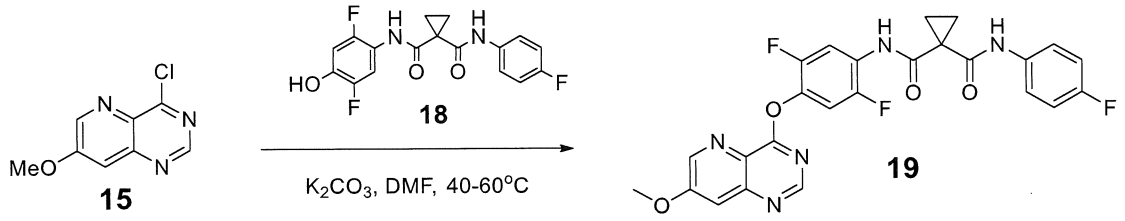
-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-(7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (16): Hợp chất **16** được điều chế từ Hợp chất **15** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{25}H_{20}FN_5O_4$, được tìm thấy là 474 (MH+).

Ví dụ 5: N-(2,5-Diflo-4-hydroxyphenyl)-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (18)



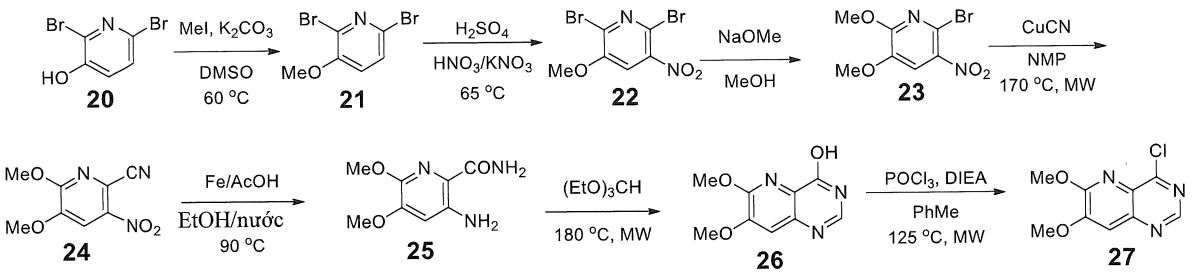
N-(2,5-Diflo-4-hydroxyphenyl)-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (18): Thêm $(COCl)_2$ (157,45 mg, 1,24 mmol, 1,8 đương lượng) và sau đó là DMF (68,91 umol, 5,30 uL, 0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa hợp chất **1** (242,87 mg, 1,03 mmol, 1,5 đương lượng) trong DCM(10 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ ở 15 °C. Thêm dung dịch chứa Hợp chất **17** (100 mg, 689,15 umol, 1,0 đương lượng) trong DMA (6 mL) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp thu được trong 1 giờ ở 15 °C. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ trong nước (50 mL), chiết bằng EtOAc (3 x 30 mL). Rửa các dịch chiết được gộp lại bằng NaCl bão hòa trong nước (2 x 100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh trên silica gel (MeOH 0 -10% trong DCM) thu được Hợp chất **18** ở dạng chất rắn màu nâu (180 mg, hiệu suất 67,1%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 7,66-7,54 (m, 3H), 7,16 (t, 2H), 6,83 (dd, 1H), 1,61-1,48 (m, 4H); MS đối với $C_{17}H_{13}F_3N_2O_3$, được tìm thấy là 350,9 (MH+).

Ví dụ 6: 1-N'-[2,5-Diflo-4-(7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (19)



1-N'-[2,5-Diflo-4-(7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (19): Hợp chất **19** được điều chế từ Hợp chất **15** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{25}H_{18}F_3N_5O_4$, được tìm thấy là 510 (MH+).

Ví dụ 7: 4-Clo-6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin (27)



2,6-Dibromo-3-metoxypyridin (21): Thêm K_2CO_3 (1,35 g, 9,8 mmol) và metyl iodua (2,2 mL, 35,3 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **20** (2,62 g, 10,4 mmol) trong DMSO (4,5 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60 °C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước (50 mL), và lọc. Rửa chất rắn thu được bằng nước đá lạnh và làm khô trong chân không thu được Hợp chất **21** (2,5 g, hiệu suất 90%). MS đối với $C_6H_5Br_2NO$, được tìm thấy là 268 (MH+).

2,6-Dibromo-3-metoxy-5-nitropyridin (22): Thêm axit nitric (67%, 4,0 mL) và KNO_3 (2,0 g) tiếp theo là Hợp chất **21** (2,0 g, 7,5 mmol) vào H_2SO_4 đậm đặc (15 ml) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 65 °C qua đêm, sau đó rót hỗn hợp này vào đá xay và trung hòa cẩn thận bằng Na_2CO_3 rắn, sau đó chiết bằng EtOAc (2 lần). Cô các dịch chiết hữu cơ được gộp lại, và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh trên silica gel (EtOAc 0-80% trong các hexan) thu được Hợp chất **22** (732 mg, hiệu suất 31%).

2-Bromo-5,6-dimetoxy-3-nitropyridin (23): Thêm NaOMe (46 mg, 0,85 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **22** (200 mg, 0,64 mmol) trong MeOH khan (6 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó cô trong chân không. Rửa phần cặn thu được bằng nước và lọc. Rửa chất rắn thu được bằng nước đá lạnh và làm khô trong chân không thu được Hợp chất **23** (150 mg, hiệu suất 89%).

5,6-Dimetoxy-3-nitropicolinonitril (24): Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất **23** (150 mg, 0,57 mmol) và CuCN (170 mg, 1,90 mmol) trong NMP (5 mL) ở 170 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 10 phút và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá, và lọc huyền phù thu được, rửa bằng nước, và tạo huyền phù lại trong EtOAc nóng trong 30 phút. Lọc hỗn hợp thu được qua Celite®, và cô dịch lọc trong chân không thu được Hợp chất **24**, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

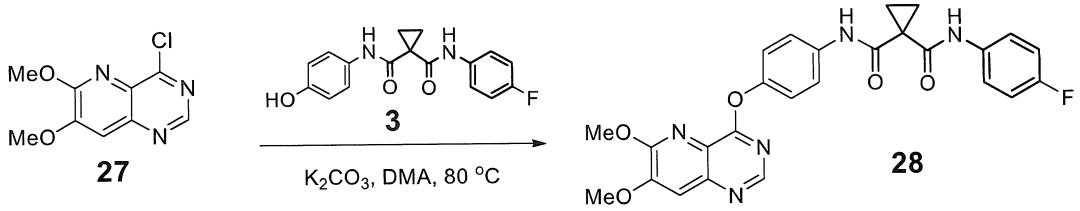
3-Amino-5,6-dimetoxypicolinamit (25): Trộn hợp chất **24** với Fe (130 mg, 2,0 mmol), AcOH (0,4 mL, 6,7 mmol), nước (6 mL), và EtOH (14 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 20 phút và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Điều chỉnh độ pH bằng

NH_4OH 28% trong nước đến môi trường bazơ. Lọc hỗn hợp thu được qua Celite®. Loại các chất hữu cơ dễ bay hơi khỏi dịch lọc trong chân không, và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (2 lần). Cô các dịch chiết EtOAc được gộp lại, và tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký nhanh trên silica gel (EtOAc 0-100% trong các hexan) thu được Hợp chất **25** ở dạng chất rắn màu trắng nhợt (49 mg, hiệu suất 44% qua 2 bước). MS đối với $C_8H_{11}N_3O_3$, được tìm thấy là 198 (MH+).

6,7-Dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ol (26): Hợp chất **26** được điều chế từ Hợp chất **25** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **10** từ Hợp chất **9** trong Bước 2 của Ví dụ 3. MS đối với $C_9H_9N_3O_3$, được tìm thấy là 208 (MH+).

6,7-Dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ol (27): Hợp chất **27** được điều chế từ Hợp chất **26** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **11** từ Hợp chất **10** trong Bước 3 của Ví dụ 3. MS đối với $C_9H_8ClN_3O_2$, được tìm thấy là 226 (MH+).

Ví dụ 8: 1-N-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (28)



1-N-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (28): Hợp chất **28** được điều chế từ Hợp chất **27** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{26}H_{22}FN_5O_5$, được tìm thấy là 504 (MH+).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ Hợp chất **27** theo phương pháp tương tự với Hợp chất **28** trong Ví dụ 8 bằng cách sử dụng N-(4-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit được thế thích hợp mà được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được sử dụng trong Ví dụ 1 hoặc Ví dụ 5.

1-N'-[3-Clo-4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (29): MS (EI) đối với $C_{26}H_{21}ClFN_5O_5$, được tìm thấy là 538 (MH+).

1-N'-[4-(6,7-Dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (30): MS (EI) đối với $C_{26}H_{21}F_2N_5O_5$, được tìm thấy là 522 (MH+).

1-N'-[4-(6,7-Dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-2-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (31): MS (EI) đối với $C_{26}H_{21}F_2N_5O_5$, được tìm thấy là 522 (MH+).

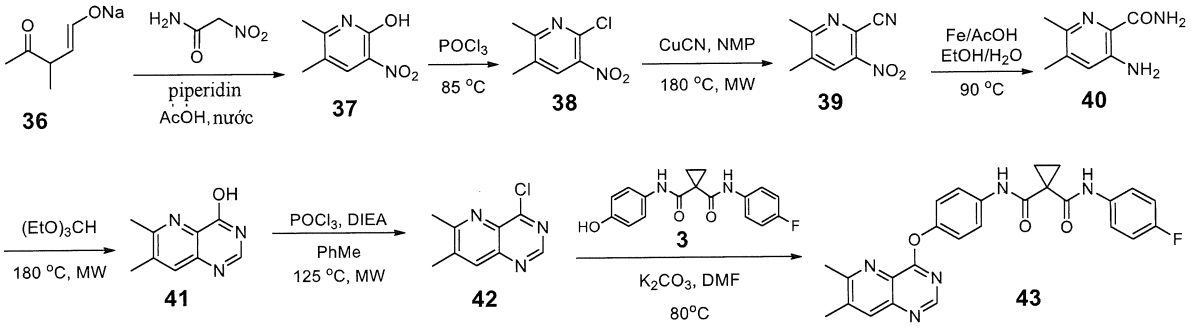
1-N'-[2-Clo-4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (32): MS (EI) đối với $C_{26}H_{21}ClFN_5O_5$, được tìm thấy là 538 (MH+).

1-N'-[4-(6,7-Dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-2-metylphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamite (33): MS (EI) đối với $C_{27}H_{24}FN_5O_5$, được tìm thấy là 518 (MH+).

1-N'-[4-(6,7-Dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-2,3-diflophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (34): MS (EI) đối với $C_{26}H_{20}F_3N_5O_5$, được tìm thấy là 540 (MH+).

1-N'-[4-(6,7-Dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-2,5-diflophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (35): MS (EI) đối với $C_{26}H_{20}F_3N_5O_5$, được tìm thấy là 540 (MH+).

Ví dụ 9: 1-N-[4-(6,7-Dimetylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (43)



5,6-Dimetyl-3-nitropyridin-2-ol (37): Hợp chất **37** thu được từ quy trình cải biến của các quy trình đã biết để điều chế 3-xyanopyridinon từ phản ứng của các hợp chất tương tự **36** với 2-xyanoaxetamit (*J. Med. Chem.* **2005**, *48(6)*, 1948-1964). 2-xyanoaxetamit được thay thế bằng 2-nitroaxetamit (1,7 g, 16,3 mmol) và được cho phản ứng với Hợp chất **36** (2,0 g, 14,7 mmol) tạo ra Hợp chất **37** (780 mg, hiệu suất 32%). MS đối với $C_7H_8N_2O_3$, được tìm thấy là 169 (MH+).

2-Clo-5,6-dimetyl-3-nitropyridin (38): Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất **37** (330 mg, 1,96 mmol) và $POCl_3$ (1,5 mL) ở 85 °C trong 4 giờ. Cô hỗn hợp này trong chân không, xử lý bằng nước đá, trung hòa bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, và chiết bằng EtOAc (3 lần). Cô các dịch chiết EtOAc được gộp lại, và cho phần cặn lọc qua nút silica gel, rửa giải bằng DCM thu được Hợp chất **38** (310 mg, hiệu suất 85%). MS đối với $C_7H_7ClN_2O_2$, được tìm thấy là 187 (MH+).

5,6-dimetyl-3-nitropicolinonitril (39): Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất **38** (230 mg, 1,23 mmol) và CuCN (440 mg, 4,91 mmol) trong NMP (8 mL) ở 180 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 60 phút. Thêm EtOAc (40 mL) vào, và lọc hỗn hợp thu được. Rửa dịch lọc bằng nước và cô trong chân không thu được Hợp chất **39**, bị nhiễm tạp chất là NMP, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS đối với $C_8H_7N_3O_2$, được tìm thấy là 178 (MH+).

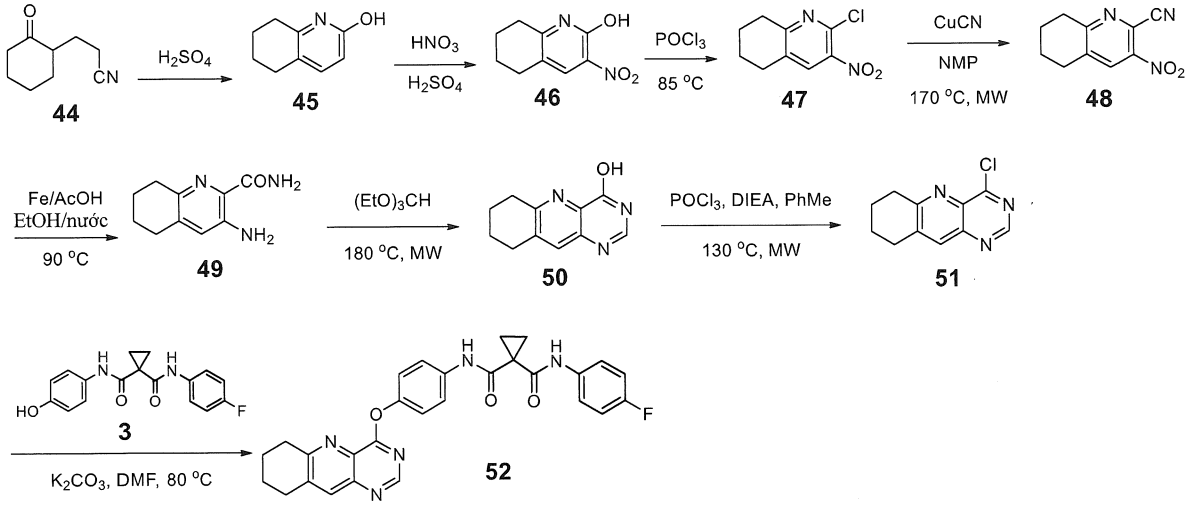
3-Amino-5,6-dimetylpicolinamit (40): Trộn hợp chất **39** thô với Fe (240 mg, 4,28 mmol), AcOH (1,0 mL, 16,7 mmol), nước (5 mL), và EtOH (16 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở 90 °C trong 30 phút và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Điều chỉnh độ pH đến độ pH bazơ bằng NH_4OH 28% trong nước, và cô hỗn hợp này trong chân không để loại bỏ các chất hữu cơ bay hơi. Lọc hỗn hợp thu được qua Celite®, và chiết dịch lọc bằng EtOAc (3 lần). Làm khô các dịch chiết EtOAc được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô thu được Hợp chất **40**, vẫn bị nhiễm tạp chất là NMP từ phản ứng trước. MS đối với $C_8H_{11}N_3O$, được tìm thấy là 166 (MH+).

6,7-Dimetylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ol (41): Hợp chất **41** được điều chế từ Hợp chất **40** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **10** từ Hợp chất **9** trong Bước 2 của Ví dụ 3. MS đối với $C_9H_9N_3O$, được tìm thấy là 176 (MH+).

4 4-Clo-6,7-dimetylpyrido[3,2-d]pyrimidin (42): Hợp chất **42** được điều chế từ Hợp chất **41** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **11** từ Hợp chất **10** trong Bước 3 của Ví dụ 3. MS đối với $C_9H_8ClN_3$, được tìm thấy là 194 (MH+).

1-N-[4-(6,7-Dimetylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (43): Hợp chất **43** được điều chế từ Hợp chất **42** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{26}H_{22}FN_5O_3$, được tìm thấy là 472 (MH+).

Ví dụ 10: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-(6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]quinolin-4-yloxy)phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (52)



44 45 46 47 48 49 50 51 3 52

5,6,7,8-Tetrahydroquinolin-2-ol (45): Thêm từng giọt hợp chất **44** (2,0 g, 13 mmol) vào H_2SO_4 được làm lạnh bằng nước đá (12 mL), và khuấy hỗn hợp thu được trong 3 giờ trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá, trung hòa bằng NH_4OH đậm đặc, và chiết bằng DCM (2 lần). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên Na_2SO_4 khan, lọc qua Celite®, và cô thu được Hợp chất **45** ở dạng chất rắn màu trắng (1,04 g, hiệu suất 54%), chất này được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS đối với $C_9H_{11}NO$, được tìm thấy là 150 (MH+).

3-Nitro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-ol (46): Thêm từ từ axit nitric (0,5 mL, 67%) ở 5 °C vào dung dịch chứa Hợp chất **45** (900 mg, 6,04 mmol) trong H_2SO_4 (8 ml, 98%) trong khi giữ nhiệt độ thấp hơn 15 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 5 °C trong 1 giờ nữa và sau đó rót vào nước đá. Lọc kết tủa thu được ra, rửa bằng nước, và làm khô thu được Hợp chất **46** (766 mg). Chiết dịch lọc bằng DCM. Làm khô các dịch chiết hữu cơ được gộp lại trên $MgSO_4$ khan và cô thu được thêm 280 mg Hợp chất **46** (hiệu suất tổng 89%). MS đối với $C_9H_{10}N_2O_3$, được tìm thấy là 195 (MH+).

2-Clo-3-nitro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin (47): Thêm $POCl_3$ (4 mL) vào Hợp chất **46** (766 mg, 3,95 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở 85 °C qua đêm. Sau khi cô hỗn hợp phản ứng, phân pha phần cặn thu được vào giữa $NaHCO_3$ bão hòa trong nước và DCM. Rửa một lần lớp hữu cơ bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên Na_2SO_4 khan, và cô thu được Hợp chất **47,** hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS đối với $C_9H_9ClN_2O_2$, được tìm thấy là 213 (MH+).

3-Nitro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carbonitril (48): Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất **47** (106 mg, 0,5 mmol) và CuCN (90 mg, 1,0 mmol) trong NMP (2,0 mL) ở 170 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 20 phút. Thêm một phần khác chứa CuCN (40

mg) vào, và tiếp tục chiếu xạ trong 40 phút nữa. Rót hỗn hợp thu được vào nước đá (20 mL) và chiết bằng EtOAc (2 lần). Làm khô các dịch chiết EtOAc được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô thu được Hợp chất **48,** được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. MS đối với $C_{10}H_9N_3O_2$, được tìm thấy là 204 (MH+).

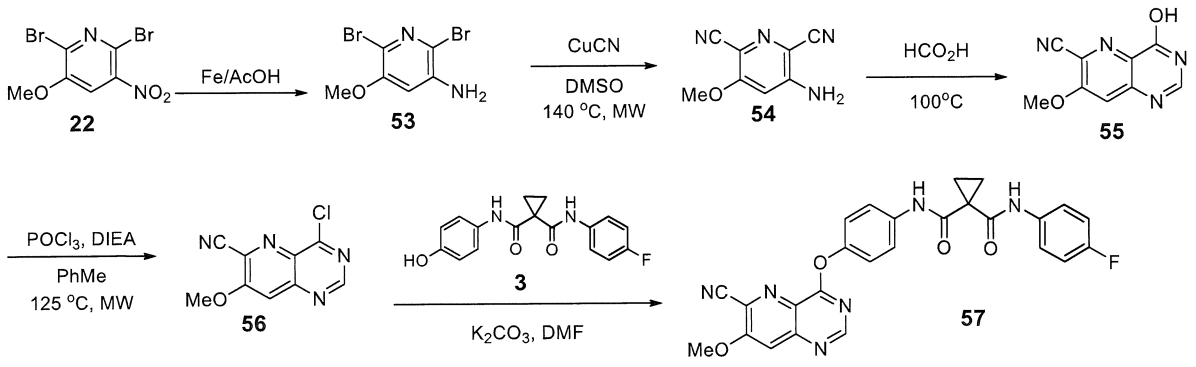
3-Amino-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxamit (49): Trộn hợp chất **48** thô với Fe (140 mg, 2,5 mmol), AcOH (0,4 mL, 6,7 mmol), nước (6 mL), và EtOH (14 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 90 °C trong 20 phút sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp thu được đến độ pH bazơ bằng NH_4OH 28% trong nước. Loại bỏ các dung môi hữu cơ bay hơi trong chân không. Lọc hỗn hợp thu được qua Celite®, và cô dịch lọc và sau đó chiết bằng EtOAc (2 lần). Làm khô các dịch chiết EtOAc được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô thu được Hợp chất **49** ở dạng chất rắn màu nâu (83 mg, hiệu suất 87% qua 2 bước). MS đối với $C_{10}H_{13}N_3O$, được tìm thấy là 192 (MH+).

6,7,8,9-Tetrahydropyrimido[5,4-b]quinolin-4-ol (50): Hợp chất **50** được điều chế từ Hợp chất **49** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **10** từ Hợp chất **9** trong Bước 2 của Ví dụ 3. MS đối với $C_{11}H_{11}N_3O$, được tìm thấy là 202 (MH+).

4-Clo-6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]quinolin (51): Hợp chất **51** được điều chế từ Hợp chất **50** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **11** từ Hợp chất **10** trong Bước 3 của Ví dụ 3. MS đối với $C_{11}H_{10}ClN_3$, được tìm thấy là 220 (MH+).

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-(6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]quinolin-4-yloxy)phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (52): Hợp chất **52** được điều chế từ Hợp chất **51** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{28}H_{24}FN_5O_3$, được tìm thấy là 498 (MH+).

Ví dụ 11: 1-N-[4-(6-Xyano-7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (57)



2,6-Dibromo-5-metoxypyridin-3-amin (53): Thêm AcOH (4 mL), tiếp theo là bột Fe (260 mg, 4,64 mmol) vào Hợp chất **22** (360 mg, 1,15 mmol). Khuấy hỗn hợp phản

ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó rót vào nước đá. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp thu được đến 7 bằng Na_2CO_3. Lọc các chất rắn thu được và sau đó rửa bằng DCM. Làm khô dịch lọc trên Na_2SO_4 khan và cô thu được Hợp chất **53** thô (340 mg, hiệu suất ~100%). MS đối với $C_6H_6Br_2N_5O$, được tìm thấy là 283 (MH+).

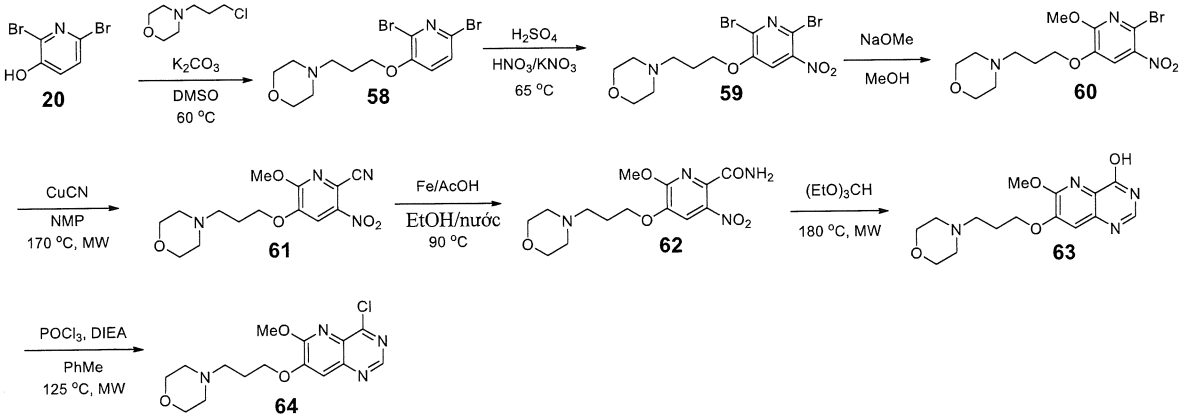
3-Amino-5-metoxypyridin-2,6-dicarbonitril (54): Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất **53** (270 mg, 0,96 mmol) và CuCN (260 mg, 2,89 mmol) trong DMSO (4,5 mL) ở 140 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 60 phút. Thêm EtOAc (40 mL) vào, và lọc huyền phù thu được. Rửa dịch lọc EtOAc bằng nước và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thu được bằng sắc ký silica gel (EtOAc 0-100% trong DCM) thu được Hợp chất **54** (78 mg, hiệu suất 47%). MS đối với $C_8H_6N_4O$, được tìm thấy là 173 (M-H).

4-Hydroxy-7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (55): Khuấy hợp chất **54** (70 mg, 0,40 mmol) trong axit formic (1,2 mL, >95%) ở 100-110°C trong 3 ngày và cô thu được chất rắn. Rửa chất rắn này bằng EtOAc và làm khô thu được Hợp chất **55** (52 mg, hiệu suất 64%). MS đối với $C_9H_6N_4O_2$, được tìm thấy là 203 (MH+).

4-Clo-7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-6-carbonitril (56): Hợp chất **56** được điều chế từ Hợp chất **55** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **11** từ Hợp chất **10** trong Bước 3 của Ví dụ 3. MS đối với $C_9H_5ClN_4O$, được tìm thấy là 221 (MH+).

1-N-[4-(6-Xyano-7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (57): Hợp chất **57** được điều chế từ Hợp chất **56** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{26}H_{19}FN_6O_4$, được tìm thấy là 499 (MH+).

Ví dụ 12: 4-(3-((4-Clo-6-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)oxy)propyl)-morpholin (64)



4-(3-((2,6-Dibromopyridin-3-yl)oxy)propyl)morpholin (58): Hợp chất **58** được tổng hợp từ Hợp chất **20** theo cách tương tự với cách được sử dụng để biến đổi Hợp chất

20 thành Hợp chất **21** trong Bước 1 của Ví dụ 7, thay thế MeI bằng 4-(3-clopropyl)morpholin. MS (EI) đối với $C_{12}H_{16}Br_2N_2O_2$, được tìm thấy là 379 (MH+).

4-(3-((2,6-Dibromo-5-nitropyridin-3-yl)oxy)propyl)morpholin (59): Hợp chất **59** được tổng hợp từ Hợp chất **58** theo cách tương tự với cách được sử dụng để biến đổi Hợp chất **21** thành Hợp chất **22** trong Ví dụ 7.

4-(3-((6-Bromo-2-metoxy-5-nitropyridin-3-yl)oxy)propyl)morpholin (60): Hợp chất **60** được tổng hợp từ Hợp chất **59** theo cách tương tự với cách được sử dụng để biến đổi Hợp chất **22** thành Hợp chất **23** trong Ví dụ 7.

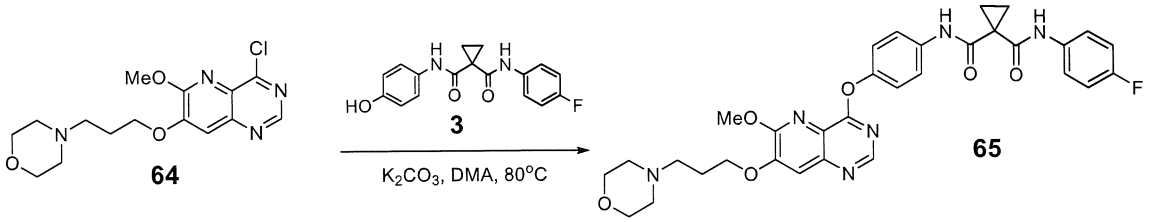
6-Metoxy-5-(3-morpholinopropoxy)-3-nitropicolinonitril (61): Hợp chất **61** được tổng hợp từ Hợp chất **60** theo cách tương tự với cách được sử dụng để biến đổi Hợp chất **23** thành Hợp chất **24** trong Ví dụ 7.

6-Metoxy-5-(3-morpholinopropoxy)-3-nitropicolinamit (62): Hợp chất **62** được tổng hợp từ Hợp chất **61** theo cách tương tự với cách được sử dụng để biến đổi Hợp chất **24** thành Hợp chất **25** trong Ví dụ 7. MS (EI) đối với $C_{14}H_{22}N_4O_4$, được tìm thấy là 311 (MH+).

6-Metoxy-7-(3-morpholinopropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-ol (63): Hợp chất **63** được điều chế từ Hợp chất **62** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **10** từ Hợp chất **9** trong Bước 2 của Ví dụ 3. MS (EI) đối với $C_{15}H_{20}N_4O_4$, được tìm thấy là 321 (MH+).

4-(3-((4-Clo-6-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-7-yl)oxy)propyl)morpholin (64): Hợp chất **64** được điều chế từ Hợp chất **63** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **11** từ Hợp chất **10** trong Bước 3 của Ví dụ 3. MS (EI) đối với $C_{15}H_{19}Cl_4O_3$, được tìm thấy là 339 (MH+).

Ví dụ 13: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (65)



1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit

(65): Hợp chất **65** được điều chế từ Hợp chất **64** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{32}H_{33}FN_6O_6$, được tìm thấy là 617 (MH+).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ Hợp chất **64** theo phương pháp tương tự với Hợp chất **65** trong Ví dụ 13 bằng cách sử dụng N-(4-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit được thế thích hợp mà được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được sử dụng trong Ví dụ 1 hoặc Ví dụ 5:

1-N'-[3-Clo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (66): MS (EI) đối với $C_{32}H_{32}ClFN_6O_6$, được tìm thấy là 651 (MH+).

1-N'-[3-Flo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (67): MS (EI) đối với $C_{32}H_{32}F_2N_6O_6$, được tìm thấy là 635 (MH+).

1-N-(4-Flophenyl)-1-N'-[4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxy-3-metylphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (68): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,52 - 7,43 (m, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,05 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,74 (t, 4H), 2,58 (t, 2H), 2,55 - 2,43 (m, 4H), 2,19 (s, 3H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,72 - 1,67 (m, 2H), 1,67 - 1,62 (m, 2H); MS (EI) đối với $C_{33}H_{35}FN_6O_6$, được tìm thấy là 631,2 (MH+).

1-N'-[2-Flo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (69): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,16 (s, 1H), 8,97 (br s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,32 (t, 1H), 7,51 (dd, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,18 - 7,09 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,21 (s, 3H), 3,74 (t, 4H), 2,58 (t, 2H), 2,54 - 2,45 (m, 4H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,79 - 1,73 (m, 2H), 1,72 - 1,66 (m, 2H); MS (EI) đối với $C_{32}H_{32}F_2N_6O_6$, được tìm thấy là 635,1 (MH+).

1-N'-[2-Clo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (70): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,52 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,42 (d, 1H), 7,52 (dd, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,05 (t, 2H), 4,29 (t, 2H), 4,21 (s, 3H),

3,77 - 3,69 (m, 4H), 2,58 (t, 2H), 2,55 - 2,42(m, 4H), 2,20 - 2,06 (m, 2H), 1,86 - 1,78 (m, 2H), 1,71 - 1,63 (m, 2H); MS (EI) đối với $C_{32}H_{32}ClFN_6O_6$, được tìm thấy là 651,1 (MH+).

1-N-(4-Flophenyl)-1-N'-[4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxy-2-metylphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (71): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,13 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,50 (dd, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,18 - 7,12 (m, 2H), 7,05 (t, 2H), 4,28 (t, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,74 (t, 4H), 2,58 (t, 2H), 2,55 - 2,42 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,18 - 2,09 (m, 2H), 1,76 - 1,71 (m, 2H), 1,71 - 1,67 (m, 2H); MS (EI) đối với $C_{33}H_{35}FN_6O_6$, được tìm thấy là 631,2 (MH+).

1-N'-[2,5-Diflo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (72): MS (EI) đối với $C_{32}H_{31}F_3N_6O_6$, được tìm thấy là 653 (MH+).

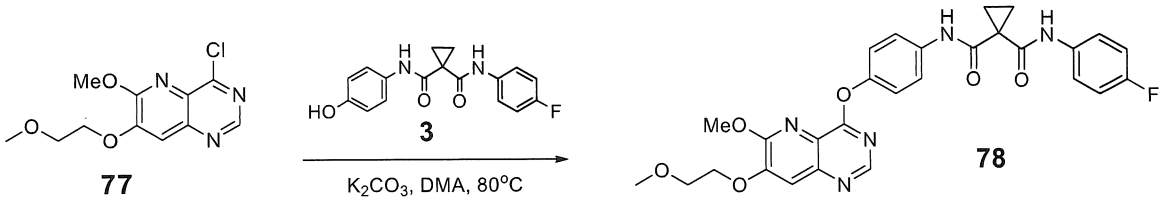
1-N'-[2,3-Diflo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (73): MS (EI) đối với $C_{32}H_{31}F_3N_6O_6$, được tìm thấy là 653 (MH+).

1-N-(4-Flophenyl)-1-N'-[3-metoxy-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (74): ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,48 (dd, 2H), 7,42 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 3H), 4,28 (t, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,74 (t, 4H), 2,57 (t, 2H), 2,54 - 2,44 (m, 4H), 2,17 - 2,08 (m, 2H), 1,74 - 1,68 (m, 2H), 1,66 - 1,62 (m, 2H); MS (EI) đối với $C_{33}H_{35}FN_6O_7$, được tìm thấy là 647,2 (MH+).

1-N'-[3-Xyano-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (75): MS (EI) đối với $C_{33}H_{32}FN_7O_6$, được tìm thấy là 642,2 (MH+).

1-N'-[3,5-Diflo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (76): ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,49 (s, 1H), 10,02 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,67-7,58 (m, 4H), 7,16 (t, 2H), 4,30 (t, 2H), 4,10 (s, 3H), 3,58 (t, 4H), 2,45 (t, 2H), 2,38 (s, 4H), 1,98 (quin, 2H), 1,46 (d, 4H); MS (EI) đối với $C_{32}H_{31}F_3N_6O_6$, được tìm thấy là 653,1 (MH+).

Ví dụ 14: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (78)



4-Clo-6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin (77): Hợp chất **77** có thể được điều chế theo trình tự các bước tương tự với trình tự được sử dụng để điều chế Hợp chất **64** trong Ví dụ 12, thay thế 1-bromo-2-metoxyetan hoặc 1-clo-2-metoxyetan cho 4-(3-clopropyl)morpholin được sử dụng trong bước thứ nhất.

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (78): Hợp chất **78** được điều chế từ Hợp chất **77** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{28}H_{26}FN_5O_6$, được tìm thấy là 548 (MH+).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ Hợp chất **77** theo phương pháp tương tự với Hợp chất **78** trong Ví dụ 14 bằng cách sử dụng N-(4-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit được thế thích hợp mà được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được sử dụng trong Ví dụ 1 hoặc Ví dụ 5:

1-N'-[3-Flo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (79): MS đối với $C_{28}H_{25}F_2N_5O_6$, được tìm thấy là 566 (MH+).

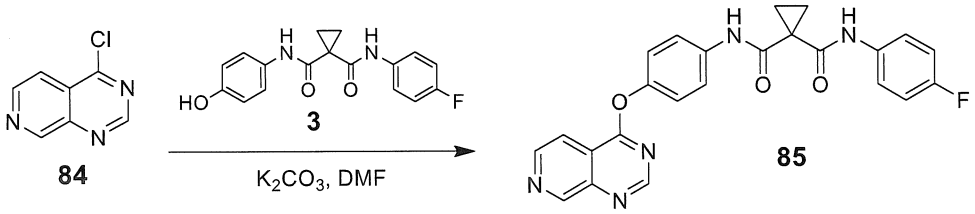
1-N'-[3-Clo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (80): MS đối với $C_{28}H_{25}ClFN_5O_6$, được tìm thấy là 582 (MH+).

1-N'-[2-Flo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (81): MS đối với $C_{28}H_{25}F_2N_5O_6$, được tìm thấy là 566 (MH+).

1-N'-[2,3-Diflo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (82): MS đối với $C_{28}H_{24}F_3N_5O_6$, được tìm thấy là 584 (MH+).

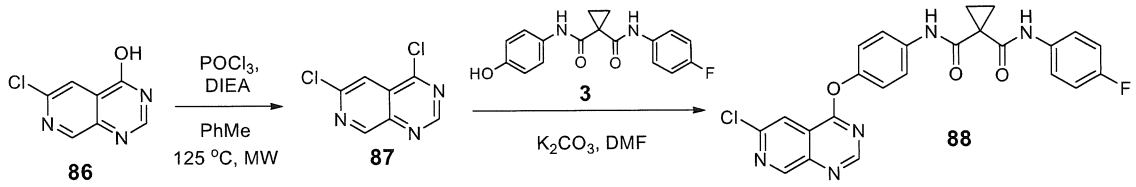
1-N'-[2,5-Diflo-4-[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (83): MS đối với $C_{28}H_{24}F_3N_5O_6$, được tìm thấy là 584 (MH+).

Ví dụ 15: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-(4-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (85)



N-(4-Flophenyl)-N-(4-(pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yloxy)phenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (228): Hợp chất **85** được điều chế từ Hợp chất **84** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (br s, 1H), 10,08 (br s, 1H), 9,43 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,86 (d, 1 H), 8,22 (d, 1 H), 7,74 (d, 2 H), 7,63-7,65 (m, 2H), 7,32 (d, 2 H), 7,15 (d, 2 H), 1,48 (s, 4H); MS đối với $C_{24}H_{18}FN_5O_3$, được tìm thấy là 444,0 (MH+).

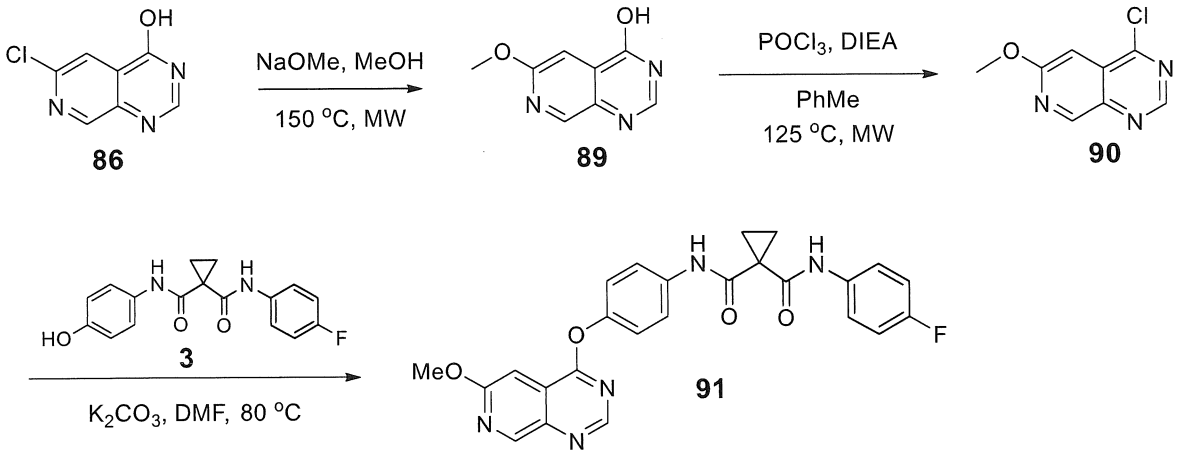
Ví dụ 16: 1-N-[4-(6-Clopyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (88)



4,6-Diclopyrido[3,4-d]pyrimidin (87): Hợp chất **87** được điều chế từ Hợp chất **86** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **11** từ Hợp chất **10** trong Bước 3 của Ví dụ 3.

1-N-[4-(6-Clopyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (88): Hợp chất **88** được điều chế từ Hợp chất **87** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{24}H_{17}ClFN_5O_3$, được tìm thấy là 478 (MH+).

Ví dụ 17: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-(6-metoxypyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (91)

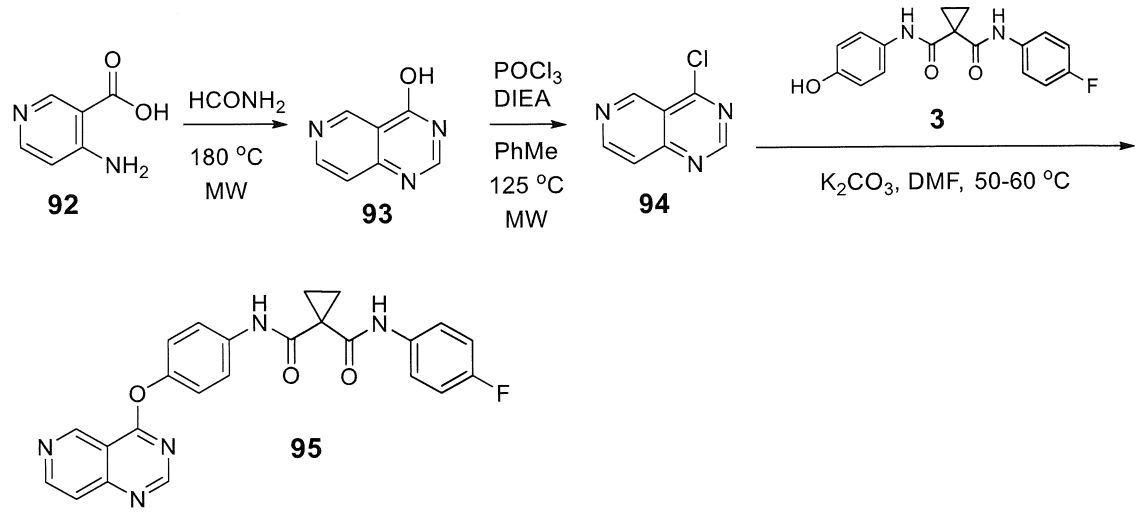


6-Metoxypyrido[3,4-d]pyrimidin-4-ol (89): Hợp chất **89** được điều chế từ Hợp chất **86** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **14** từ Hợp chất **10** trong Bước 1 của Ví dụ 4.

4-Clo-6-metoxypyrido[3,4-d]pyrimidin (90): Hợp chất **90** được điều chế từ Hợp chất **89** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **11** từ Hợp chất **10** trong Bước 3 của Ví dụ 3.

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-(6-metoxypyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (91): Hợp chất **91** được điều chế từ Hợp chất **90** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{25}H_{20}FN_5O_4$, được tìm thấy là 474 (MH+).

Ví dụ 18: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-(4-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (95)

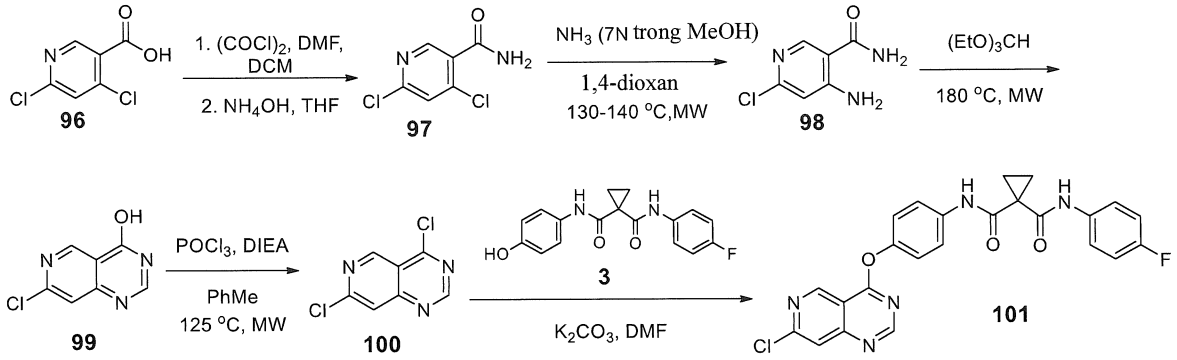


Pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (93): Hợp chất **93** được điều chế từ Hợp chất **92** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **5** từ Hợp chất **4** trong Bước 1 của Ví dụ 2. MS đối với $C_7H_5N_3O$, được tìm thấy là 148 (MH+).

4-Clopyrido[4,3-d]pyrimidin (94): Hợp chất **94** được điều chế từ Hợp chất **93** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **11** từ Hợp chất **10** trong Bước 3 của Ví dụ 3. MS đối với $C_7H_4ClN_3$, được tìm thấy là 166 (MH+).

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-(4-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)-xyclopropan-1,1-dicarboxamit (95): Hợp chất **95** được điều chế từ Hợp chất **94** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{24}H_{18}FN_5O_3$, được tìm thấy là 444 (MH+).

Ví dụ 19: 1-N-[4-(7-Clopyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (101)



4,6-Diclonicotinamit (97): Thêm oxalyl clorua (3 mL, 33,8 mmol) tiếp theo là DMF (0,3 mL) vào huyền phù chứa Hợp chất **96** (2,0 g, 10,4 mmol) trong DCM (40 mL) được làm nguội đến 5 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0-5 °C trong 2 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Loại bỏ các chất bay hơi *trong chân không*, và tạo huyền phù phần cặn thô trong THF (40 mL) và sau đó làm nguội đến 0-5 °C. Thêm từng giọt NH_4OH đậm đặc (15 mL, 28%) vào huyền phù được khuấy, và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Loại bỏ các chất bay hơi trong chân không, và phân pha phần cặn thô vào giữa EtOAc và nước. Chiết tiếp pha nước bằng EtOAc (2 lần). Làm khô các pha EtOAc được gộp lại trên Na_2SO_4 khan và cô thu được Hợp chất **97** ở dạng chất rắn màu trắng (1,8 g, hiệu suất 91%).

4-Amino-6-clonicotinamit (98): Gia nhiệt hỗn hợp gồm Hợp chất **97** (191 mg, 1,0 mmol) và NH_3 (7M trong MeOH, 0,15 mL, 1,05 mmol) trong 1,4-dioxan (3,5 mL) ở 130 °C trong điều kiện chiếu xạ vi sóng trong 1 giờ. Bổ sung thêm NH_3 (7M trong MeOH, 0,55 mL, 3,85 mmol) vào và tiếp tục chiếu xạ vi sóng ở 130 °C trong 1 giờ nữa. Thêm một phần phân ước NH_3 nữa (7M trong MeOH, 0,50 mL, 3,75 mmol) vào, và tiếp tục chiếu xạ vi sóng ở 140 °C trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thu được, và tạo huyền phù phần cặn

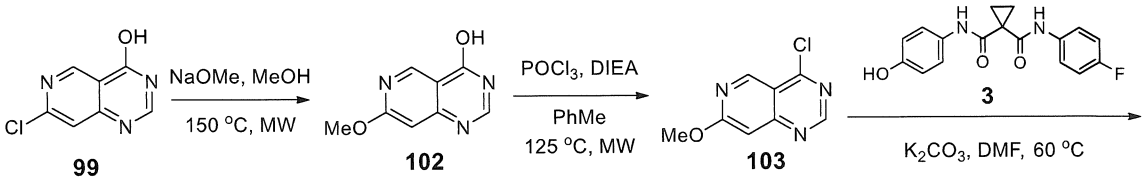
này trong DCM. Lọc các chất rắn thu được, rửa bằng DCM, và làm khô thu được Hợp chất **98** (158 mg, hiệu suất 92%). MS đối với $C_6H_6ClN_3O$, được tìm thấy là 172 (MH+).

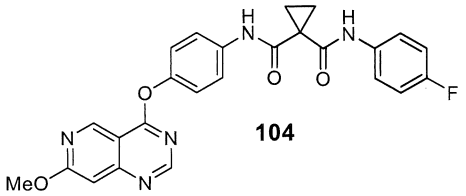
7-Clopyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (99): Hợp chất **99** được điều chế từ Hợp chất **98** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **10** từ Hợp chất **9** trong Bước 2 của Ví dụ 3. MS đối với $C_7H_4ClN_3O$, được tìm thấy là 182 (MH+).

4,7-Diclopyrido[4,3-d]pyrimidin (100): Hợp chất **100** được điều chế từ Hợp chất **99** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **11** từ Hợp chất **10** trong Bước 3 của Ví dụ 3. MS đối với $C_7H_3Cl_2N_3$, được tìm thấy là 200 (MH+).

1-N-[4-(7-Clopyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (101): Hợp chất **101** được điều chế từ Hợp chất **100** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{24}H_{17}ClFN_5O_3$, được tìm thấy là 478 (MH+).

Ví dụ 20: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-(7-metoxypyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (104)



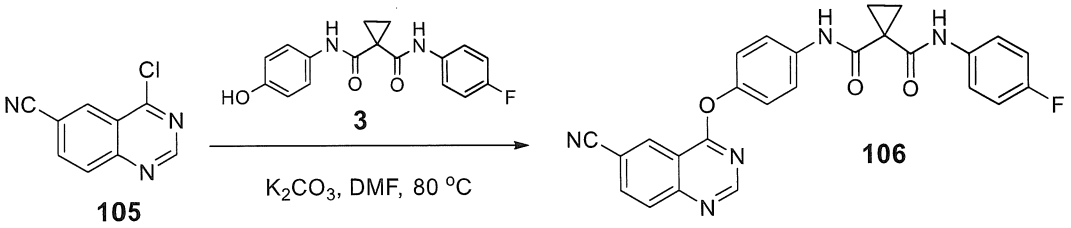


7-Metoxypyrido[4,3-d]pyrimidin-4-ol (102): Hợp chất **102** được điều chế từ Hợp chất **99** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **14** từ Hợp chất **10** trong Bước 1 của Ví dụ 4. MS đối với $C_8H_7N_3O_2$, được tìm thấy là 178 (MH+).

4-Clo-7-metoxypyrido[4,3-d]pyrimidin (103): Hợp chất **103** được điều chế từ Hợp chất **102** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **11** từ Hợp chất **10** trong Bước 3 của Ví dụ 3.

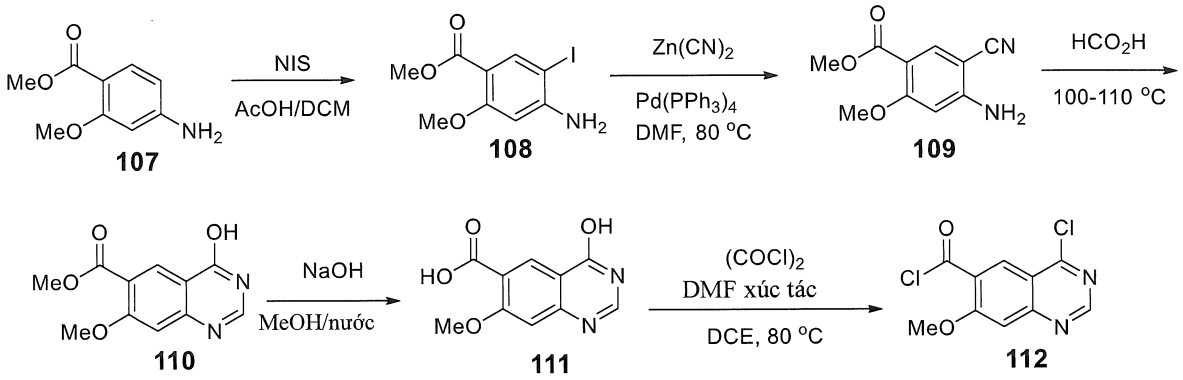
1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-(7-metoxypyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (104): Hợp chất **104** được điều chế từ Hợp chất **103** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{25}H_{20}FN_5O_4$, được tìm thấy là 474 (MH+).

Ví dụ 21: 1-N-[4-(6-Xyanoquinazolin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (106)



1-N-[4-(6-Xyanoquinazolin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (106): Hợp chất **106** được điều chế từ Hợp chất **105** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{26}H_{18}FN_5O_3$, được tìm thấy là 468 (MH+).

Ví dụ 22: 4-Clo-7-metoxyquinazolin-6-carbonyl clorua (112)



Metyl 4-amino-5-iodo-2-metoxybenzoat (108): Ở 0-5 °C, thêm N-iodosucxinimit (2,30 g, 10,2 mmol) vào huyền phù chứa Hợp chất **107** (1,81 g, 10 mmol) trong ACOH (25 mL) và DCM (12 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 5 °C trong 10 phút, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Cô hỗn hợp này, và xử lý phần cặn thu được bằng $NaHCO_3$ bão hòa trong nước đến khi đạt được độ pH 8. Lọc huyền phù thu được, và rửa chất rắn thu được bằng nước tiếp theo là *i*-PrOH và các hexan và làm khô thu được Hợp chất **108** (2,72 g, hiệu suất 88%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. MS đối với $C_9H_{10}INO_3$, được tìm thấy là 308 (MH+).

Metyl 4-amino-5-xyano-2-metoxybenzoat (109): Thêm $Pd(PPh_3)_4$ (1,0 g, 0,87 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **108** (2,5 g, 8,1 mmol) và dixyanokẽm (1,5 g, 12,8 mmol) trong DMF (25 mL) trong khí agon, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80 °C qua đêm. Thêm nước vào và lọc huyền phù thu được, rửa bằng nước, làm khô và sau đó tạo huyền phù lại trong EtOAc. Khuấy huyền phù EtOAc trong 15 phút, sau đó lọc và làm khô thu

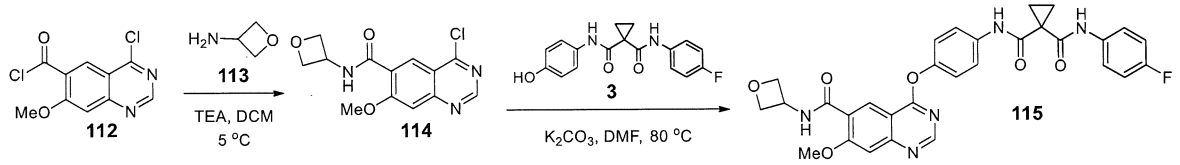
được Hợp chất **109** ở dạng bột màu trắng nhợt (1,5 g, hiệu suất 90%). MS đối với $C_{10}H_{10}N_2O_3$, được tìm thấy là 207 (MH+).

Metyl 4-hydroxy-7-metoxyquinazolin-6-carboxylat (110): Khuấy hợp chất **109** (1,5 g, hợp chất thô từ bước trước) trong axit formic (22 mL, >95%) ở 100 – 110°C trong 1 ngày và lọc để loại bỏ chất rắn màu trắng. Pha loãng dịch lọc bằng ete (100 mL), và lọc huyền phù thu được thu được Hợp chất **110** (1,01 g, hiệu suất 88%). MS đối với $C_{11}H_{10}N_2O_4$, được tìm thấy là 235 (MH+).

axit 4-Hydroxy-7-metoxyquinazolin-6-carboxylic (111): Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất **110** (508 mg, 2,17 mmol) và NaOH (1,0 g, 25 mmol) trong nước (5 mL) và MeOH (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, cô, và điều chỉnh độ pH đến 3 bằng HCl đậm đặc. Lọc huyền phù thu được, và rửa chất rắn thu được bằng nước và làm khô thu được Hợp chất **111** (390 mg, hiệu suất 82%). MS đối với $C_{10}H_8N_2O_4$, được tìm thấy là 221 (MH+).

4-Clo-7-metoxyquinazolin-6-carbonyl clorua (112): Thêm oxalyl clorua (0,6 mL, 7 mmol) tiếp theo là một lượng xúc tác của DMF vào hỗn hợp gồm Hợp chất **111** (110 mg, 0,5 mmol) trong 1,2-dicloetan (5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong ống đóng kín ở 80 °C trong 3 giờ và cô thu được Hợp chất **112** thô, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong các bước sau mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 23: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-(oxetan-3-ylcarbamoyl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (115)



4-Clo-7-metoxy-N-(oxetan-3-yl)quinazolin-6-carboxamit (114): Hòa tan hợp chất **112** thô trong DCM (5 mL) và làm nguội dung dịch này đến 5 °C. Thêm từng giọt TEA (0,2 mL, 1,44 mmol) tiếp theo là Hợp chất **113** (40 mg, 0,55 mmol) vào dung dịch này. Khuấy hỗn hợp thu được ở 5 °C trong 30 phút và sau đó cô thu được Hợp chất thô **114**, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. MS đối với $C_{13}H_{12}ClN_3O_3$, được tìm thấy là 294 (MH+).

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-(oxetan-3-ylcarbamoyl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (115): Hợp chất **115** được điều chế từ Hợp

chất **114** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{30}H_{26}FN_5O_6$, được tìm thấy là 572 (MH+).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế Hợp chất **115** trong Ví dụ 23 trước tiên bằng cách cho Hợp chất **112** phản ứng với amin thích hợp tiếp theo là phản ứng tạo cặp của sản phẩm này với Hợp chất **3** bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp của Hợp chất **6** được tạo cặp với Hợp chất **3** trong Bước 3 của Ví dụ 2:

1-N-[4-[6-(Xyclopropylcarbamoyl)-7-metoxyquinazolin-4-yl]oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (116): Xyclopropylamin được sử dụng thay cho Hợp chất **113**. MS đối với $C_{30}H_{26}FN_5O_5$, được tìm thấy là 556 (MH+).

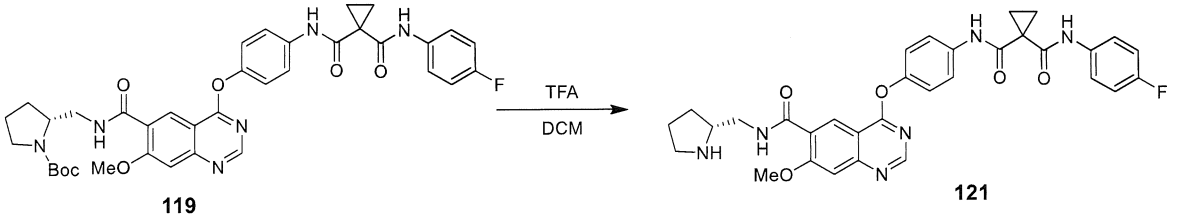
1-N-[4-(6-Carbamoyl-7-metoxyquinazolin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (117): Amoniac được sử dụng thay cho Hợp chất **113**. MS đối với $C_{27}H_{22}FN_5O_5$, được tìm thấy là 516 (MH+).

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-(2-pyrolidin-1-yletylcarbamoyl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (118): 2-(Pyrolidin-1-yl)etan-1-amin được sử dụng thay cho Hợp chất **113**. MS đối với $C_{33}H_{33}FN_6O_5$, được tìm thấy là 613 (MH+).

***tert*-Butyl (2R)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-flophenyl)carbamoyl]xyclopropancarbonyl]-amino]phenoxy]-7-metoxyquinazolin-6-carbonyl]amino]metyl]pyrolidin-1-carboxylat (119):** *t*-Butyl (R)-2-(aminometyl)pyrolidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho Hợp chất **113**. MS đối với $C_{37}H_{39}FN_6O_7$, được tìm thấy là 699 (MH+).

***tert*-Butyl (2S)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-flophenyl)carbamoyl]xyclopropancarbonyl]-amino]phenoxy]-7-metoxyquinazolin-6-carbonyl]amino]metyl]pyrolidin-1-carboxylat (120):** *t*-Butyl (S)-2-(aminometyl)pyrolidin-1-carboxylat được sử dụng thay cho Hợp chất **113**. MS đối với $C_{37}H_{39}FN_6O_7$, được tìm thấy là 699 (MH+).

Ví dụ 24: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-[[(2R)-pyrolidin-2-yl]metylcarbamoyl]quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (121)



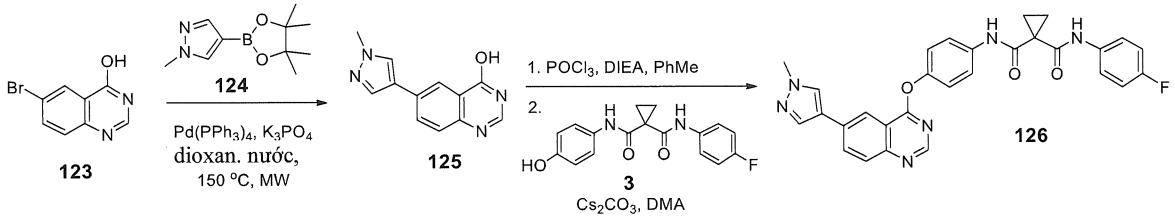
119 121

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-[[(2R)-pyrolidin-2-yl]metylcarbamoyl]quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (121): Hợp chất **121** được tổng hợp từ Hợp chất **119** bằng cách sử dụng các quy trình chuẩn đối với phản ứng khử bảo vệ N-Boc sử dụng TFA trong DCM ở nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ tăng nhẹ. MS đối với $C_{32}H_{31}FN_6O_5$, được tìm thấy là 599 (MH+).

Hợp chất sau đây được điều chế từ Hợp chất **120** theo cách tương tự với phương pháp được sử dụng để biến đổi Hợp chất **119** thành Hợp chất **121** trong Ví dụ 24:

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-[[(2S)-pyrolidin-2-yl]metylcarbamoyl]quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (122): MS đối với $C_{32}H_{31}FN_6O_5$, được tìm thấy là 599 (MH+).

Ví dụ 25: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[6-(1-metylpyrazol-4-yl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (126)

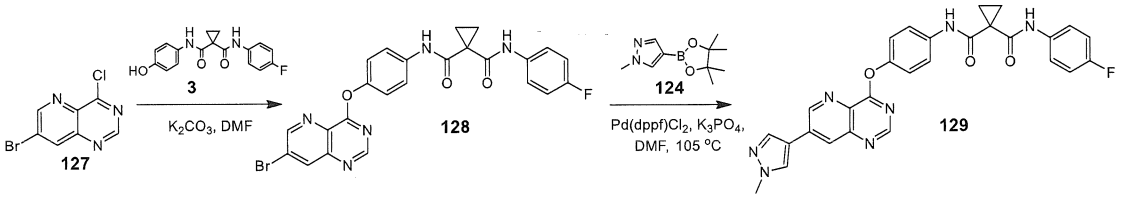


6-(1-Metyl-1H-pyrazol-4-yl)quinazolin-4-ol (125): Trong ống phản ứng vi sóng trộn Hợp chất **123** có sẵn ở dạng thương mại (225 mg, 1,0 mmol), Hợp chất **124** (270 mg, 1,3 mmol), K_3PO_4 (636 mg, 3,0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (115 mg, 0,1 mmol), 1,4-dioxan (6 mL) và nước (3 mL). Chiếu xạ cho hỗn hợp phản ứng trong 20 phút ở 150 °C. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, tách các pha, và chiết pha nước bằng MeOH 15% trong EtOAc. Loại bỏ các dung môi thu được hợp chất **125** thô (hiệu suất sản phẩm thô 225 mg), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[6-(1-metylpyrazol-4-yl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (126): Thêm $POCl_3$ (766 mg, 5,0 mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất **125** thô (225 mg, 1,0 mmol) và DIEA (650 mg, 5 mmol) trong PhMe (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 105 °C trong 2 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Cô hỗn hợp thu được, trung hòa bằng $NaHCO_3$ lạnh bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Cô các dịch chiết trong chân không. Khuấy hỗn hợp gồm phần cặn thu được (100 mg, 0,41 mmol), Hợp chất **3** (128 mg, 0,41 mmol) và Cs_2CO_3 (267 mg, 0,82 mmol) trong DMA (1,5 mL) ở 60 °C trong 10 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng EtOAc. Cô pha hữu cơ, và tinh chế phần cặn

thu được bằng sắc ký cột nhanh và HPLC điều chế thu được Hợp chất **126** (80 mg, hiệu suất tổng 0,15% trong ba bước). MS (EI) đối với $C_{29}H_{23}FN_6O_3$, được tìm thấy: 523 (MH+).

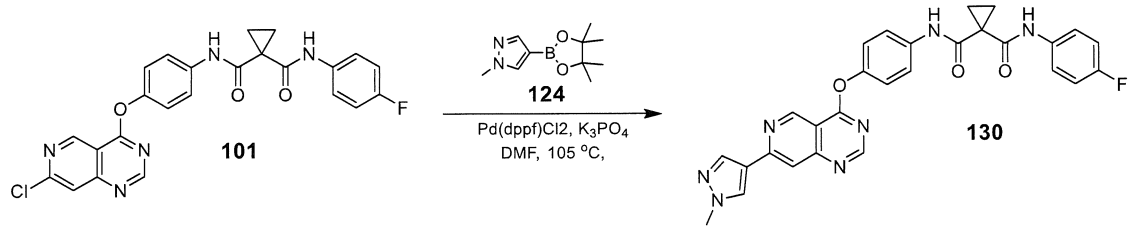
Ví dụ 26: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[7-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (129)



N-(4-((7-Bromopyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (128): Hợp chất **128** được điều chế từ Hợp chất **127** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (br s, 1H), 10,07 (br s, 1H), 9,19 (d, 1H), 8,82-8,77 (m, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,68-7,60 (m, 2H), 7,28 (d, 2H), 7,15 (t, 2H), 1,47 (s, 4H); MS đối với $C_{24}H_{17}BrFN_5O_3$, được tìm thấy là 524,2 (MH+).

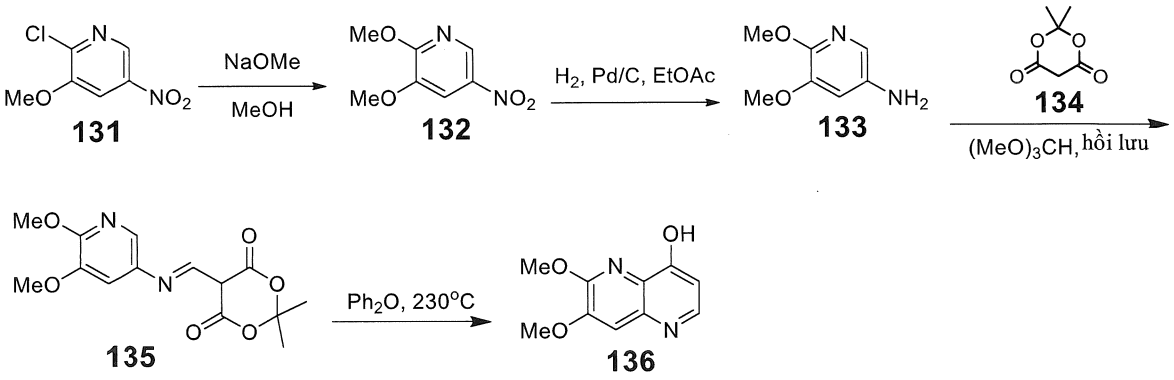
1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[7-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (129): Khử khí hỗn hợp gồm Hợp chất **128** (115 mg, 220,17 umol, 1 đương lượng), Hợp chất **124** (69 mg, 331,63 umol, 1,51 đương lượng), K_3PO_4 (127 mg, 598,31 umol, 2,72 đương lượng) và $Pd(dppf)Cl_2$ (10 mg, 13,67 umol, 6,21e-2 đương lượng) trong DMF (1 mL) và sục bằng khí nitơ 3 lần, sau đó khuấy hỗn hợp này ở 105 °C trong 16 giờ trong môi trường khí nitơ đến khi phản ứng hoàn thành. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và tinh chế bằng hệ thống combi-flash (Cột Silica Flash, dung môi rửa giải là gradien etyl axetat 50~100%/ ete dầu mỏ) thu được Hợp chất **129** ở dạng chất rắn màu trắng nhợt (64,0 mg, hiệu suất 55,5%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,20 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,93 (br s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (d, 2H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,04 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 1,67 (s, 4H); MS đối với $C_{28}H_{22}FN_7O_3$, được tìm thấy là 524,2 (MH+).

Ví dụ 27: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[7-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (130)



1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[7-(1-metylpyrazol-4-yl)pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (130): Hợp chất **130** được điều chế từ Hợp chất **101** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **129** từ Hợp chất **128** trong Bước 2 của Ví dụ 26. MS đối với $C_{28}H_{22}FN_7O_3$, được tìm thấy là 524,1 (MH+).

Ví dụ 28: 6,7-Dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-ol (136)



2,3-Dimetoxy-5-nitropyridin (132): Thêm từng phần nhỏ natri mới cắt (0,6 g, 26 mmol) vào MeOH (50 mL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng đến khi hòa tan natri. Thêm hợp chất **131** (3,0 g, 15,9 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước (100 mL) vào, và lọc hỗn hợp này. Rửa các chất rắn bằng nước và làm khô thu được Hợp chất **132** (2,78 g, hiệu suất 95%). MS đối với $C_7H_8N_2O_4$, được tìm thấy là 185 (MH+).

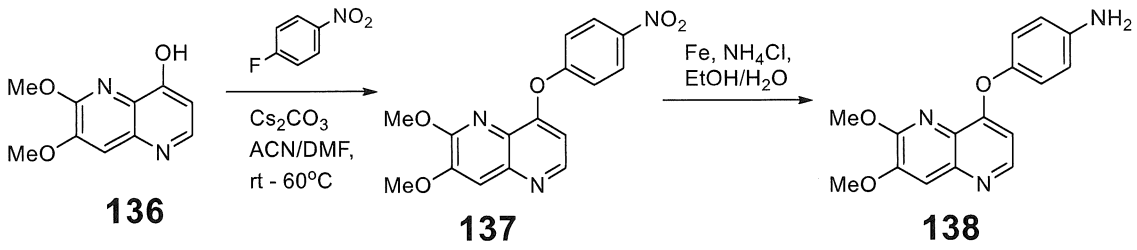
2,3-Dimetoxy-5-nitropyridin (133): Thêm Pd 10%/C (53% nước, 880 mg) vào dung dịch chứa hợp chất **132** (2,78 g, 15,1 mmol) trong EtOAc (40 mL) trong khí agon. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong một môi trường khí H_2 ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó lọc qua Celite®. Cô dịch lọc trong chân không thu được Hợp chất **133** thô ở dạng chất rắn màu nâu (2,31 g, hiệu suất 100%). MS đối với $C_7H_{10}N_2O_2$, được tìm thấy là 155 (MH+).

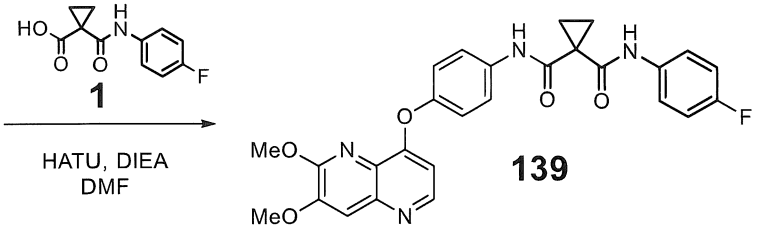
5-(((5,6-Dimetoxypyridin-3-yl)imino)metyl)-2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion (135): Khuấy dung dịch chứa trietyl orthoformat (12 mL) và Hợp chất **134** (1,44 g, 10,0 mmol) ở 106 °C trong 2,5 giờ, tiếp theo là bổ sung Hợp chất **133** (1,54 g, 10,0 mmol) vào trong khi duy trì ở cùng nhiệt độ. Xuất hiện kết tủa trong vài phút. Gia nhiệt hỗn hợp không đồng nhất ở 105 °C trong 10 phút nữa, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Rửa các chất rắn bằng các hexan và làm khô thu được Hợp chất **135** thô (3,6 g). MS đối với $C_{14}H_{16}N_2O_6$, được tìm thấy là 309 (MH+).

6,7-Dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-ol (136): Gia nhiệt dung dịch chứa Hợp chất **135** (1,55 g, 5,03 mmol) trong diphenyl ete (12 mL) ở 250 °C trong 30 phút, và sau đó làm nguội đến

nhiệt độ trong phòng. Thêm dietyl ete vào, và lọc hỗn hợp này thu được Hợp chất **136** thô ở dạng chất rắn màu nâu (0,92 g, hiệu suất 89%). MS đối với $C_{10}H_{10}N_2O_3$, được tìm thấy là 207 (MH+).

Ví dụ 29: 1-N-[4-[(6,7-Dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (139)





2,3-Dimetoxy-8-(4-nitrophenoxy)-1,5-naphtyridin (137): Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất **136** (61 mg, 0,30 mmol), 1-flo-4-nitrobenzen (63 mg, 0,45 mmol), và Cs_2CO_3 (198 mg, 0,60 mmol) trong axetonitril (2 mL) ở 60 °C đến khi phản ứng hoàn toàn. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc (8 mL) và lọc. Tinh chế dịch lọc bằng cột silica gel và rửa giải bằng EtOAc 0-100% trong các hexan thu được Hợp chất **137** (36 mg, hiệu suất 37%). MS đối với $C_{16}H_{13}N_3O_5$, được tìm thấy là 328 (MH+).

4-((6,7-Dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy)anilin (138): Trộn hợp chất **137** (36 mg, 0,11 mmol) với Fe (56 mg, 1,0 mmol), NH_4Cl (108 mg, 2,0 mmol), nước (1 mL), và EtOH (3 mL). Khuấy hỗn hợp này ở 85 °C trong 60 phút, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và lọc qua Celite. Cô dịch lọc, và phân pha phần cặn thu được vào giữa $NaHCO_3$ bão hòa trong nước (2 mL) và EtOAc. Chiết tiếp pha nước bằng EtOAc (2x). Làm khô các dịch chiết được gộp lại trên Na_2SO_4 và làm bay hơi thu được Hợp chất **138** thô (30 mg, hiệu suất 91%). MS đối với $C_{16}H_{15}N_3O_3$, được tìm thấy là 298 (MH+).

1-N-[4-[(6,7-Dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (139): Thêm HATU (114 mg, 0,30 mmol) vào hỗn hợp gồm Hợp chất **138** (30 mg, 0,1 mmol), Hợp chất **1** (36 mg, 0,15 mmol), và DIEA (60 mg, 0,46 mmol) trong DMF (1 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng

qua đêm. Thêm $NaHCO_3$ bão hòa trong nước vào để kết tủa sản phẩm, sau đó lọc sản phẩm này, rửa bằng nước, và tinh chế bằng HPLC thu được Hợp chất **139** (12 mg, hiệu suất 24%). MS đối với $C_{27}H_{23}FN_4O_5$, được tìm thấy là 503 (MH+).

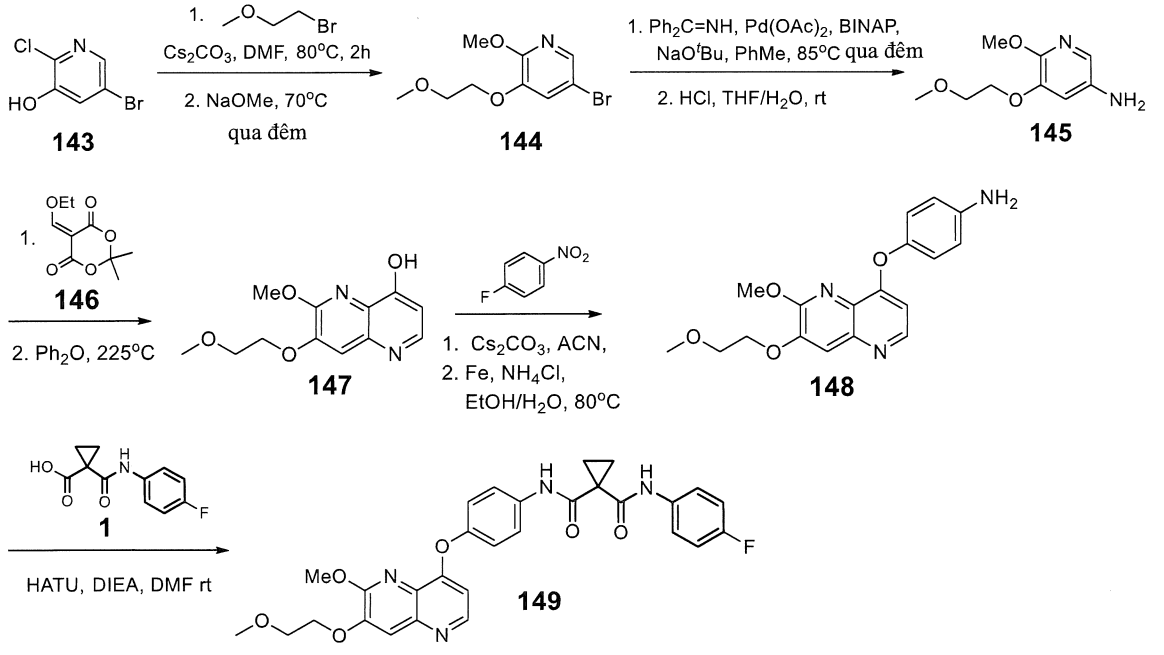
Các hợp chất sau đây được điều chế bằng cách sử dụng quá trình ba bước tương tự với quá trình được sử dụng để tổng hợp Hợp chất **139** trong Ví dụ 29 trước tiên bằng cách cho Hợp chất **136** phản ứng với 1-flo-4-nitrobenzen được thế thích hợp. Nhiệt độ thấp hơn (40 °C) có thể được sử dụng cho bước thứ nhất:

1-N'-[4-[(6,7-Dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (140): 1,2-Diflo-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-flo-4-nitrobenzen trong bước 1. MS (EI) đối với $C_{27}H_{22}F_2N_4O_5$, được tìm thấy là 521 (MH+).

1-N'-[3-Clo-4-[(6,7-dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (141): 2-Clo-1-flo-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-flo-4-nitrobenzen trong bước 1. MS (EI) đối với $C_{27}H_{22}ClFN_4O_5$, được tìm thấy là 537 (MH+).

1-N'-[4-[(6,7-Dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-2,5-diflophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (142): 1,2,5-Triflo-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-flo-4-nitrobenzen trong bước 1. MS (EI) đối với $C_{27}H_{21}F_3N_4O_5$, được tìm thấy là 539 (MH+).

Ví dụ 30: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (149)



2,3-Dimetoxy-8-(4-nitrophenoxy)-1,5-naphtyridin (144): Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất **143** (2,10 g, 10,0 mmol), 1-bromo-2-metoxyetan (1,50 g, 10,8 mmol), và Cs_2CO_3, (6,6 g, 20,2 mmol) trong DMF ở 80 °C trong 2 giờ, dập tắt bằng cách bổ sung nước, và chiết bằng EtOAc (2x), Rửa các dịch chiết được gộp lại bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên Na_2SO_4, và làm bay hơi thu được sản phẩm trung gian thô ở dạng chất rắn màu trắng nhợt (2,68 g, MS đối với $C_8H_9BrClNO_2$, được tìm thấy là 268 (MH+)). Trộn sản phẩm trung gian này (2,68 g, 10,0 mmol) với NaOMe (3,0 g, 55,5 mmol) trong MeOH (40 mL) và gia nhiệt ở 70 °C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng để loại bỏ MeOH, và phân pha phần cặn thu được vào giữa nước và EtOAc. Rửa pha EtOAc bằng NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên Na_2SO_4, và làm bay hơi thu được Hợp chất **144** thô ở dạng dầu chứa một ít dụng môi còn lại (3,0 g). MS đối với $C_9H_{12}BrNO_3$, được tìm thấy là 262/264 (MH+).

6-Metoxy-5-(2-metoxyetoxy)pyridin-3-amin (145): Trộn hợp chất **144** (3,0 g, thô) với diphenylmetanimin (3,6 g, 20 mmol), Pd(OAc)2 (360 mg, 1,61 mmol), BINAP (1,3 g, 2,08 mmol) và NaO^tBu (1,6 g, 16,7 mmol) trong toluen (60 mL). Khử khí hỗn hợp thu được bằng khí agon và khuấy ở 85 °C qua đêm. Phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa nước và EtOAc. Tách pha hữu cơ và làm bay hơi đến khô. Thêm THF (40 mL) và HCl (trong nước, 2M, 40 mL) vào phần cặn, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng đến pH10 bằng $NaHCO_3$ và chiết bằng EtOAc. Cô dịch chiết, và chạy sắc ký phần cặn thu được trên silica gel, rửa giải bằng EtOAc 0-90% trong các hexan thu được Hợp chất **145** ở dạng dầu màu nâu (1,4 g, hiệu suất 71% từ Hợp chất **143**). MS đối với $C_9H_{14}N_2O_3$, được tìm thấy là 199 (MH+).

6,7-Dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy)anilin (147): Hợp chất **147** được điều chế từ Hợp chất **145** và Hợp chất **146** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **136** từ Hợp chất **133** và Hợp chất **134** trong Bước 3 và 4 của Ví dụ 28. MS đối với $C_{12}H_{14}N_2O_4$, được tìm thấy là 251 (MH+).

6,7-Dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy)anilin (148): Hợp chất **148** được điều chế từ Hợp chất **147** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **138** từ Hợp chất **136** trong Bước 1 và 2 của Ví dụ 29.

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (149): Hợp chất **149** được điều chế từ Hợp chất **148** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **139** từ Hợp chất **138** trong Bước 3 của Ví dụ 29. MS đối với $C_{29}H_{27}FN_4O_6$, được tìm thấy là 547 (MH+).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng cách sử dụng quy trình nhiều bước tương tự với quy trình được sử dụng để tổng hợp Hợp chất **149** trong Ví dụ 30. Đối với các hợp chất **150** - **152**, Hợp chất **147** được cho phản ứng với 1-flo-4-nitrobenzen được thế thích hợp. Đối với hợp chất **153**, 4-(2-bromoetyl)morpholin được thay thế 1-bromo-2-metoxyetan trong bước thứ nhất:

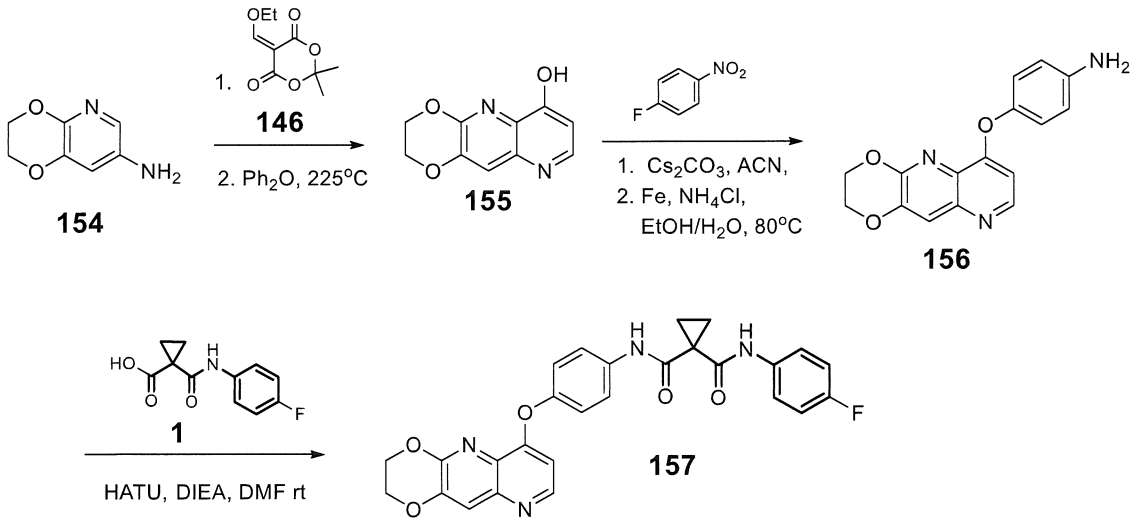
1-N'-[3-Flo-4-[[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (150): 1,2-Diflo-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-flo-4-nitrobenzen. MS (EI) đối với $C_{29}H_{26}F_2N_4O_6$, được tìm thấy là 565 (MH+).

1-N'-[3-Clo-4-[[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (151): 2-Clo-1-flo-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-flo-4-nitrobenzen. MS (EI) đối với $C_{29}H_{26}ClFN_4O_6$, được tìm thấy là 581 (MH+).

1-N'-[2,5-Diflo-4-[[6-metoxy-7-(2-metoxyetoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (152): 1,2,5-Triflo-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-flo-4-nitrobenzen. MS (EI) đối với $C_{29}H_{25}F_3N_4O_6$, được tìm thấy là 583 (MH+).

1-N'-[2,5-Diflo-4-[[6-metoxy-7-(2-morpholin-4-yletoxy)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (153): 1,2,5-Triflo-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-flo-4-nitrobenzen. MS (EI) đối với $C_{32}H_{30}F_3N_5O_6$, được tìm thấy là 638 (MH+).

Ví dụ 31: 1-N-[4-(2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b][1,5]naphtyridin-6-yloxy)phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (157)



2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b][1,5]naphtyridin-6-ol (155): Hợp chất **155** được điều chế từ Hợp chất **154** và Hợp chất **146** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **136** từ Hợp chất **133** và Hợp chất **134** trong Bước 3 và 4 của Ví dụ 28. MS đối với $C_{10}H_8N_2O_3$, được tìm thấy là 205 (MH+).

4-((2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b][1,5]naphtyridin-6-yl)oxy)anilin (156): Hợp chất **156** được điều chế từ Hợp chất **155** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **138** từ Hợp chất **136** trong Bước 1 và 2 của Ví dụ 29.

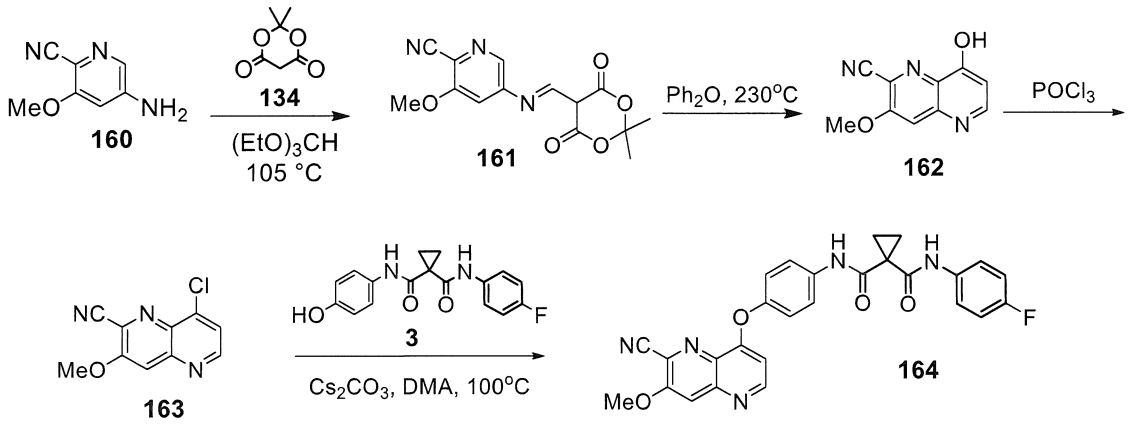
1-N-[4-(2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b][1,5]naphtyridin-6-yloxy)phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (157): Hợp chất **157** được điều chế từ Hợp chất **156** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **139** từ Hợp chất **138** trong Bước 3 của Ví dụ 29. MS đối với $C_{27}H_{21}FN_4O_5$, được tìm thấy là 501 (MH+).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ Hợp chất **155** bằng cách sử dụng quá trình ba bước tương tự với quá trình được sử dụng để tổng hợp Hợp chất **139** từ Hợp chất **136** trong Ví dụ 29 trước tiên bằng cách cho Hợp chất **155** phản ứng với 1-flo-4-nitrobenzen được thế thích hợp:

1-N'-[4-(2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b][1,5]naphtyridin-6-yloxy)-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (158): 1,2-Diflo-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-flo-4-nitrobenzen. MS (EI) đối với $C_{27}H_{20}F_2N_4O_5$, được tìm thấy là 519 (MH+).

1-N'-[3-Clo-4-(2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-b][1,5]naphtyridin-6-yloxy)phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (159): 2-Clo-1-flo-4-nitrobenzen được sử dụng thay cho 1-flo-4-nitrobenzen. MS (EI) đối với $C_{27}H_{20}ClFN_4O_5$, được tìm thấy là 535 (MH+).

Ví dụ 32: 1-N-[4-[(6-Xyano-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (164)



5-(((2,2-Dimetyl-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-yl)metylen)amino)-3-metoxypicolinonitril (161): Hợp chất **161** được điều chế từ Hợp chất **160** và Hợp chất **134** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **135** từ Hợp chất **133** và Hợp chất **134** trong Bước 3 của Ví dụ 28. MS (EI) đối với $C_{14}H_{13}N_3O_5$, được tìm thấy là 304 (MH+).

8-Hydroxy-3-metoxy-1,5-naphtyridin-2-carbonitril (162): Hợp chất **162** được điều chế từ Hợp chất **161** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **136** từ Hợp chất **135** trong Bước 4 của Ví dụ 28. MS (EI) đối với $C_{10}H_7N_3O_2$, được tìm thấy là 202 (MH+).

8-Clo-3-metoxy-1,5-naphtyridin-2-carbonitril (163): Hợp chất **163** được điều chế từ Hợp chất **162** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **38** từ Hợp chất **37** trong Bước 2 của Ví dụ 9.

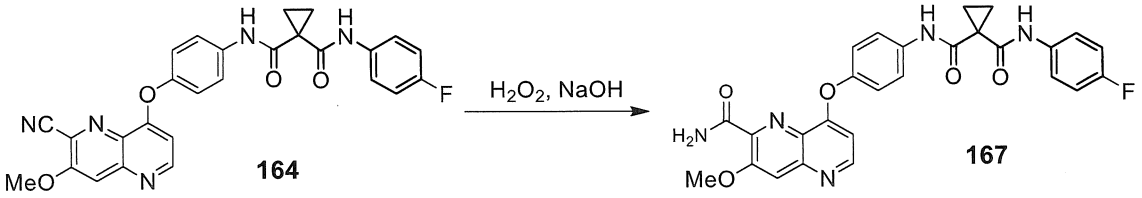
1-N-[4-[(6-Xyano-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (164): Hợp chất **164** được điều chế từ Hợp chất **163** và Hợp chất **3** bằng cách sử dụng các phương pháp cải biến của phương pháp được sử dụng để điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. Cs_2CO_2 trong DMA được sử dụng thay cho K_2CO_3 trong DMF. MS (EI) đối với $C_{27}H_{20}FN_5O_4$, được tìm thấy là 498 (MH+).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ Hợp chất **163** theo phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng để điều chế Hợp chất **28** từ Hợp chất **27** trong Ví dụ 8 bằng cách sử dụng N-(4-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit được thế thích hợp mà được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp tương tự các phương pháp được sử dụng trong Ví dụ 1 hoặc Ví dụ 5:

1-N'-[4-[(6-Xyano-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (165): MS (EI) đối với $C_{27}H_{19}F_2N_5O_4$, được tìm thấy là 516 (MH+).

1-N'-[3-Clo-4-[(6-xyano-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (166): MS (EI) đối với $C_{27}H_{19}ClFN_5O_4$, được tìm thấy là 532 (MH+).

Ví dụ 33: 1-N-[4-[(6-Carbamoyl-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (167)



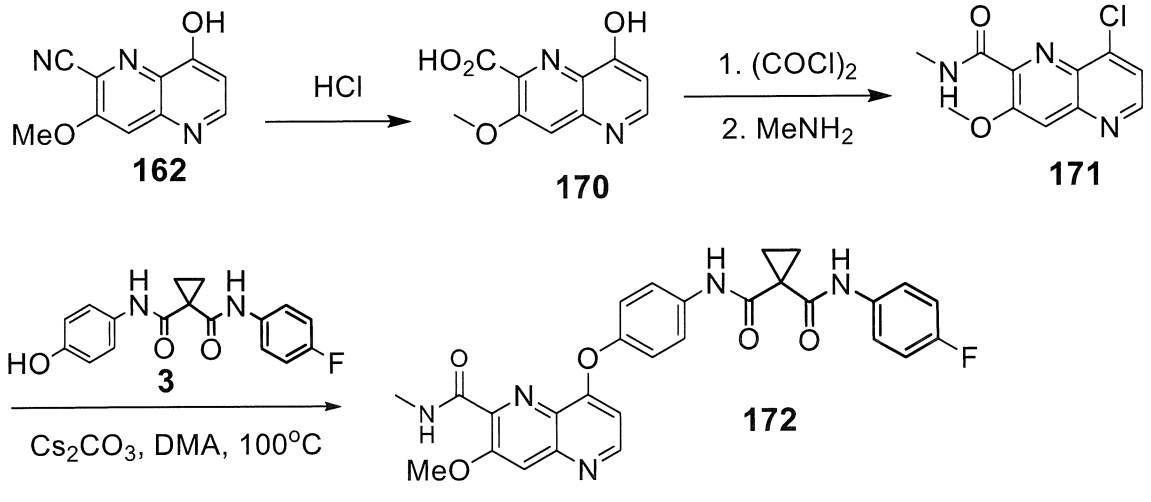
1-N-[4-[(6-Carbamoyl-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (167): Thêm H_2O_2 (30% trong nước, 1,0 mL) vào hỗn hợp gồm hợp chất **164** (17 mg, 0,034 mmol) và NaOH (trong nước, 50%, 0,2 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung $NaHCO_3$ bão hòa, và chiết bằng EtOAc. Cô các dịch chiết EtOAc trong chân không, và tinh chế phần cặn thu được bằng Sắc ký nhanh trên silica gel (MeOH 0-10% trong DCM) thu được Hợp chất **167** (3 mg, hiệu suất 17%). MS (EI) đối với $C_{27}H_{22}FN_5O_5$, được tìm thấy là 516 (MH+).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng để điều chế Hợp chất **167** trong Ví dụ 33:

1-N'-[4-[(6-Carbamoyl-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (168): Sử dụng hợp chất **165** thay cho Hợp chất **164**. MS (EI) đối với $C_{27}H_{21}F_2N_5O_5$, được tìm thấy là 534 (MH+).

1-N'-[4-[(6-Carbamoyl-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-3-clophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (169): Sử dụng hợp chất **166** thay cho Hợp chất **164**. MS (EI) đối với $C_{27}H_{21}ClFN_5O_5$, được tìm thấy là 550 (MH+).

Ví dụ 34: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(metylcarbamoyl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (172)



axit 8-Hydroxy-3-metoxy-1,5-naphtyridin-2-carboxylic (170). Khuấy hợp chất **162** (100 mg, 0,5 mmol) trong HCl đậm đặc (36%) (2 mL) ở 85 °C qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng thu được đến khô thu được Hợp chất **170** thô mà được sử dụng trong các phản ứng sau mà không cần tinh chế thêm. MS (EI) đối với $C_{10}H_8N_2O_4$, được tìm thấy là 221 (MH+).

8-Clo-3-metoxy-N-metyl-1,5-naphtyridin-2-carboxamit (171). Thêm DCE (3 mL) và $(COCl)_2$ (0,3 mL) vào Hợp chất **170** thô. Gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và cô trong chân không, và hòa tan phần cặn thu được trong DCM (5 mL). Kết hợp với khuấy hiệu quả ở 0 °C, thêm TEA (0,8 mL), tiếp theo là $MeNH_2$.HCl (120 mg) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và cô thu được hợp chất **171** thô. MS (EI) đối với $C_{11}H_{10}ClN_3O_2$, được tìm thấy là 252 (MH+).

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(metylcarbamoyl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (172): Hợp chất **172** được điều chế từ Hợp chất **171** và Hợp chất **3** bằng cách sử dụng các phương pháp cải biến của phương pháp được sử dụng để điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. Cs_2CO_2 trong DMA được sử dụng thay cho K_2CO_3 trong DMF. MS (EI) đối với $C_{28}H_{24}FN_5O_5$, được tìm thấy là 530 (MH+).

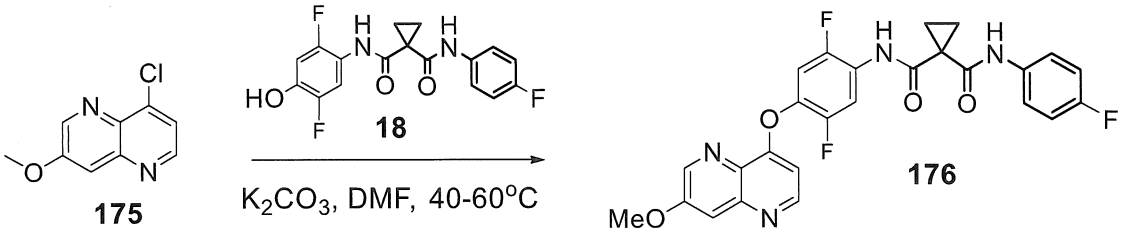
Hợp chất sau đây được điều chế từ Hợp chất **171** theo phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng để tạo ra Hợp chất **28** từ Hợp chất **27** trong Ví dụ 8 bằng cách sử dụng N-(4-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit được thế thích hợp mà được tổng hợp bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với phương pháp được sử dụng trong Ví dụ 1 hoặc Ví dụ 5:

1-N'-[3-Flo-4-[[7-metoxy-6-(metylcarbamoyl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (173). MS (EI) đối với $C_{28}H_{23}F_2N_5O_5$, được tìm thấy là 548 (MH+).

Hợp chất sau có thể được điều chế từ Hợp chất **170** theo chuỗi các phản ứng tượng tự với chuỗi các phản ứng xảy ra trong Ví dụ 34 thu được Hợp chất **172** từ Hợp chất **170**, bằng cách thay thế dimetylamin cho $MeNH_2$.HCl trong phần 2 của bước 2:

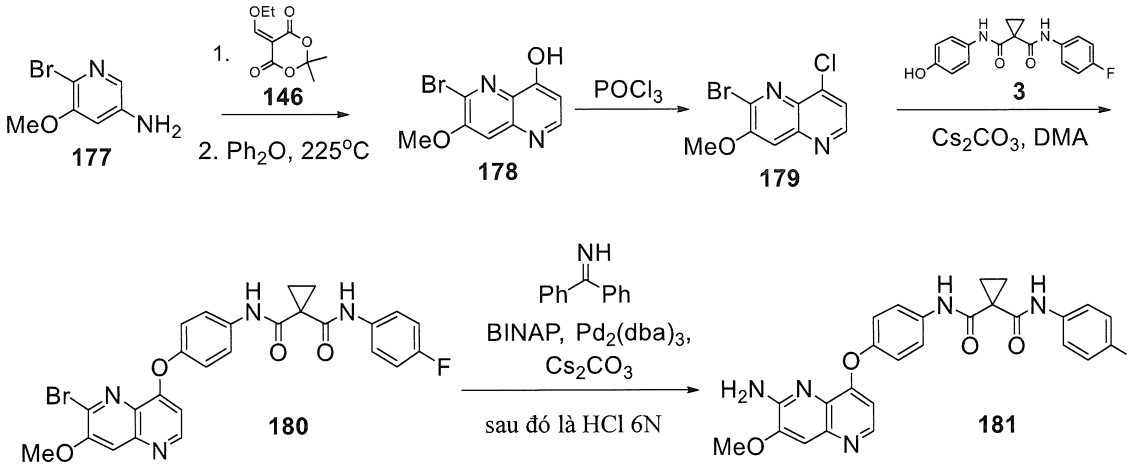
1-N-[4-[[6-(Dimetylcarbamoyl)-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (174). MS (EI) đối với $C_{29}H_{26}FN_5O_5$, được tìm thấy là 544 (MH+).

Ví dụ 35: 1-N'-[2,5-Diflo-4-[(7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (176)



1-N'-[2,5-Diflo-4-[(7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (176): Hợp chất **176** được điều chế từ Hợp chất **175** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. MS đối với $C_{26}H_{19}F_3N_4O_4$, được tìm thấy là 509 (MH+).

Ví dụ 36: 1-N-[4-[(6-Amino-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (181)



6-Bromo-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-ol (178): Hợp chất **178** có thể được điều chế từ Hợp chất **177** và Hợp chất **146** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **136** từ Hợp chất **133** và Hợp chất **134** trong Bước 3 và 4 của Ví dụ 28. MS đối với $C_9H_7BrN_2O_2$, được tìm thấy là 255/257 (MH+).

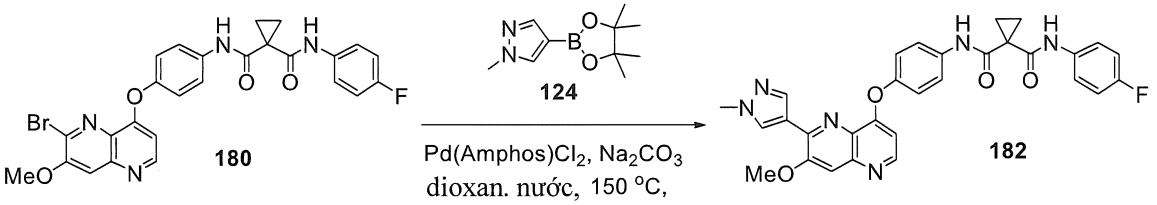
2-Bromo-8-clo-3-metoxy-1,5-naphtyridin (179): Hợp chất **179** được điều chế từ Hợp chất **178** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **38** từ Hợp chất **37** trong Bước 2 của Ví dụ 9.

N-(4-((6-Bromo-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy)phenyl)-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (180): Hợp chất **180** được điều chế từ Hợp chất **179** và Hợp chất **3** bằng cách sử dụng các phương pháp cải biến của phương pháp được sử dụng để điều chế Hợp chất **7** từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. Cs_2CO_2 trong DMA

được sử dụng thay cho K_2CO_3 trong DMF. MS (EI) đối với $C_{26}H_{20}BrFN_4O_4$, được tìm thấy là 550 (MH+).

1-N-[4-[(6-Amino-7-metoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit (181): Khuấy hỗn hợp gồm Hợp chất **180** (50 mg, 0,091 mmol), diphenylmetanimin (181 mg, 1 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18 mg, 0,02 mmol), BINAP (12 mg, 0,02 mmol), và Cs_2CO_3 (49 mg, 0,16 mmol) trong 1,4-dioxan (1,5 mL) ở 120 °C trong 6 giờ. Làm mát hỗn hợp này xuống tới 20 °C, pha loãng bằng EtOAc, và lọc. Cô dịch lọc và tinh chế bằng sắc ký cột nhanh và HPLC điều chế thu được Hợp chất **181** ở dạng chất rắn (0,8 mg, hiệu suất 1,8%). MS (EI) đối với $C_{26}H_{22}FN_5O_4$, được tìm thấy là 488 (MH+).

Ví dụ 37: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(1-metylpyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (182)



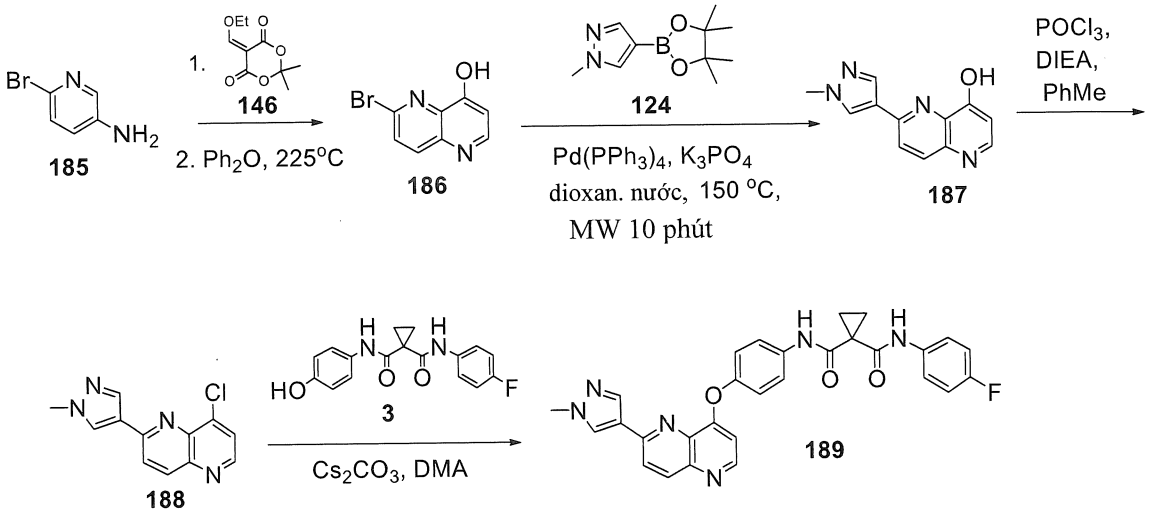
1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(1-metylpyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (182): Thêm Hợp chất **180** (50 mg, 0,09 mmol), Hợp chất **124** (31 mg, 0,15 mmol), Na_2CO_3 (32 mg, 0,3 mmol), $Pd(Amphos)Cl_2$ (10 mg, 0,014 mmol), 1,4-dioxan (3 mL), và nước (0,6 mL) vào ống phản ứng vi sóng. Chiếu xạ hỗn hợp phản ứng trong 10 phút ở 150 °C. Sau khi làm nguội, chiết hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng NaCl bão hòa trong nước, và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế thu được Hợp chất **182** (2 mg, 3,6%). MS (EI) đối với $C_{30}H_{25}FN_6O_4$, được tìm thấy là 553 (MH+).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ Hợp chất **180** theo phương pháp tương tự với Hợp chất **182** trong Ví dụ 37.

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(1H-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (183): MS đối với $C_{29}H_{23}FN_6O_4$, được tìm thấy là 539 (MH+).

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[[7-metoxy-6-(2-metylpyrazol-3-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (184): MS đối với $C_{30}H_{25}FN_6O_4$, được tìm thấy là 553 (MH+).

Ví dụ 38: 1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[[6-(1-metylpyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (189)



6-Bromo-1,5-naphtyridin-4-ol (186): Hợp chất **186** có thể được điều chế từ Hợp chất **185** và Hợp chất **146** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **136** từ Hợp chất **133** và Hợp chất **134** trong Bước 3 và 4 của Ví dụ 28.

6-(1-Metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-ol (187): Trong ống phản ứng vi sóng trộn Hợp chất **186** (225 mg, 1,0 mmol), Hợp chất **124** (270 mg, 1,3 mmol), K_3PO_4 (636 mg, 3,0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (115 mg, 0,1 mmol), 1,4-dioxan (7 mL), và nước (3 mL). Chiếu xạ hỗn hợp phản ứng trong 20 phút ở 150 °C. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc. Tách các pha và chiết tiếp pha nước bằng MeOH 15% trong EtOAc. Loại bỏ các dung môi khỏi các pha hữu cơ được gộp lại thu được Hợp chất **187** thô (227 mg), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp.

8-Clo-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin (188): Hợp chất **188** được điều chế từ Hợp chất **187** theo cách tương tự với quy trình điều chế Hợp chất **11** từ Hợp chất **10** trong Bước 3 của Ví dụ 3. Sản phẩm thô (36 mg) được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

1-N'-(4-Flophenyl)-1-N-[4-[[6-(1-metylpyrazol-4-yl)-1,5-naphtyridin-4-yl]oxy]phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit (189): Hợp chất **189** (2 mg, hiệu suất tổng 0,4% trong 3 bước từ Hợp chất **186**) được điều chế từ Hợp chất **188** và Hợp chất **3** bằng cách sử dụng các phương pháp cải biến của phương pháp được sử dụng để điều chế Hợp chất 7 từ Hợp chất **6** trong Bước 3 của Ví dụ 2. Cs_2CO_2 trong DMA được sử dụng thay cho K_2CO_3 trong DMF. (EI) đối với $C_{29}H_{23}FN_6O_3$, được tìm thấy là 523 (MH+).

Các ví dụ sinh học

Các thử nghiệm kinaza

Hoạt tính kinaza và khả năng ức chế của hợp chất được khảo sát bằng cách sử dụng thử nghiệm kinaza bức xạ kế chuyển ^{33}P-Phosphoryl, được thực hiện bằng cách sử dụng dịch vụ KinazaProfilerTM của hãng Eurofins Pharma Discovery Services UK Limited. Các thí nghiệm đáp ứng với liều được thực hiện bằng cách sử dụng chín nồng độ hợp chất trong một tấm vi chuẩn 96 giếng. Đối với mỗi thử nghiệm, tất cả các hợp chất được chuẩn bị với nồng độ thử nghiệm cuối cùng 50 lần (50 µM) trong DMSO 100%, sau đó được pha loãng theo các dãy một nửa log, với nồng độ cao nhất cuối cùng ở 1 µM. Dung dịch chứa hợp chất cần phân tích này được thêm vào thử nghiệm cũng như làm hợp phần đầu tiên trong phản ứng, tiếp theo là các hợp phần còn lại như được nêu chi tiết trong các quy trình thường quy thử nghiệm dưới đây. Các giếng đối chứng dương tính (hoạt tính kinaza 100%) chứa tất cả các hợp phần của phản ứng bao gồm DMSO 2% (đối chứng đại diện cho các hiệu quả của dung môi), ngoại trừ hợp chất quan tâm. Các giếng trắng chứa tất cả các hợp phần của phản ứng, với chất ức chế tham chiếu, staurosporin. Hợp chất tham chiếu này được sử dụng để loại bỏ hoạt tính kinaza và tạo ra đường cơ sở hoạt tính kinaza 0%. Các giá trị IC50 được tính toán bằng phân tích hồi quy phi tuyến sử dụng phép điều chỉnh đường cong đáp ứng liều của hàm sigmoidal (độ dốc thay đổi) trên phiên bản 5.3 (ID Business Solutions).

Ví dụ A: Thử nghiệm Kinaza trên AXL ở người

Axl của người (lượng dư H473-A894 với Q764R, 161nM) được ủ cùng với MOPS 8 mM độ pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KKSRGDYMTMQIG **(SEQ ID NO. 43)** 250 µM, magiê axetat 10 mM, và [γ-^{33}P-ATP] 10 µM. Phản ứng được bắt đầu bằng việc bổ sung hỗn hợp Mg/ATP. Sau khi ủ 40 phút ở nhiệt độ trong phòng, làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung axit photphoric vào với nồng độ 0,5%. Sau đó, một lượng phân ước 10 µL của phản ứng được phát hiện trên bộ lọc P30 và được rửa bốn lần trong 4 phút trong axit photphoric 0,425% và một lần trong metanol trước khi làm khô và đếm màu. ^{33}P đã được kết hợp được đo bằng cách sử dụng bộ đếm nhấp nháy Wallac Microbeta (Perkin Elmer).

Ví dụ B: Thử nghiệm Kinaza trên KDR ở người

KDR ở người (lượng dư K790-V1356, 55nM) được ủ cùng với MOPS 8 mM độ pH 7,0, EDTA 0,2 mM, protein trên cơ sở myelin 0,33 mg/mL, magiê axetat 10 mM, và

[γ-^{33}P-ATP] 10 μM. Phản ứng được bắt đầu bằng việc bổ sung hỗn hợp Mg/ATP. Sau khi ủ 40 phút ở nhiệt độ trong phòng, làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung axit photphoric vào với nồng độ 0,5%. Sau đó, một lượng phân ước 10 μL của phản ứng được phát hiện trên bộ lọc P30 và được rửa bốn lần trong 4 phút trong axit photphoric 0,425% và một lần trong metanol trước khi làm khô và đếm màu. ^{33}P đã được kết hợp được đo bằng cách sử dụng bộ đếm nhấp nháy Wallac Microbeta (Perkin Elmer).

Ví dụ C: Thử nghiệm Kinaza trên Mer ở người

Mer ở người (lượng dư R557-E882 với H628Q và R794A, 0,7nM) được ủ cùng với MOPS 8 mM độ pH 7,0, EDTA 0,2 mM, NaCl 30 mM, GGMEDIYFEFMGGKKK **(SEQ ID NO. 44)** 250 μM, magiê axetat 10 mM và [γ-^{33}P-ATP] 10 μM. Phản ứng được bắt đầu bằng việc bổ sung hỗn hợp Mg/ATP. Sau khi ủ 40 phút ở nhiệt độ trong phòng, làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung axit photphoric vào với nồng độ 0,5%. Sau đó, một lượng phân ước 10 μL của phản ứng được phát hiện trên bộ lọc P30 và được rửa bốn lần trong 4 phút trong axit photphoric 0,425% và một lần trong metanol trước khi làm khô và đếm màu. ^{33}P đã được kết hợp được đo bằng cách sử dụng bộ đếm nhấp nháy Wallac Microbeta (Perkin Elmer).

Ví dụ D: Thử nghiệm Kinaza trên Met ở người

Met ở người (lượng dư R974-S1390 với A1209G và V1290L, 3,4nM) được ủ cùng với MOPS 8 mM độ pH 7,0, EDTA 0,2 mM, KKKGQEEEYVFIE **(SEQ ID NO. 45)** 250 μM, natri orthovanadat1 mM, natri-6-glycerophosphat 5 mM, magiê axetat 10 mM, và [γ-^{33}P-ATP] 10 μM. Phản ứng được bắt đầu bằng việc bổ sung hỗn hợp Mg/ATP. Sau khi ủ 40 phút ở nhiệt độ trong phòng, làm dừng phản ứng bằng cách bổ sung axit photphoric vào với nồng độ 0,5%. Sau đó, một lượng phân ước 10 μL của phản ứng được phát hiện trên bộ lọc P30 và được rửa bốn lần trong 4 phút trong axit photphoric 0,425% và một lần trong metanol trước khi làm khô và đếm màu. ^{33}P đã được kết hợp được đo bằng cách sử dụng bộ đếm nhấp nháy Wallac Microbeta (Perkin Elmer).

Dữ liệu hoạt tính thu được đối với các hợp chất Ví dụ sử dụng các thử nghiệm kinaza trong các Ví dụ A, C, và D được đưa ra trong Bảng 4 (A: IC_{50} ≤10 nM; B: 10 nM <IC50 ≤100 nM; C: 100 nM < IC_{50}≤ 1000 nM; D: IC_{50} > 1000 nM).

Bảng 4: Dữ liệu hoạt tính đối với các hợp chất được chọn theo sáng chế

Hợp chất số	Tên theo IUPAC	IC_{50} của Axl (nM)	IC_{50} của Mer (nM)	IC_{50} của c-Met (nM)
7	1-N'-(4-flophenyl)-1-N-(4-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	D	D	C
12	1-N-[4-(7-clopyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	D	C	C
13	1-N-[4-(7-bromopyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	C	C	C
16	1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-(7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit	C	C	B
28	1-N-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	A	A	B
29	1-N'-[3-clo-4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	B	A	A
30	1-N'-[4-(6,7-dimetoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxy-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	A	A	A
43	1-N-[4-(6,7-dimetylpyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	C	C	C

52	1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-(6,7,8,9-tetrahydropyrimido[5,4-b]quinolin-4-yloxy)phenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit	C	C	C
57	1-N-[4-(6-xyano-7-metoxypyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	C	B	C
65	1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit	B	A	B
66	1-N'-[3-clo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	A	A	A
67	1-N'-[3-flo-4-[6-metoxy-7-(3-morpholin-4-ylpropoxy)pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl]oxyphenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	A	A	A
85	1-N'-(4-flophenyl)-1-N-(4-pyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	C	C	C
88	1-N-[4-(6-clopyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	C	C	D
91	1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-(6-metoxypyrido[3,4-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit	C	B	C

95	1-N'-(4-flophenyl)-1-N-(4-pyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yloxyphenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	C	C	C
101	1-N-[4-(7-clopyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	C	C	C
104	1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-(7-metoxypyrido[4,3-d]pyrimidin-4-yl)oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit	B	B	B
106	1-N-[4-(6-xyanoquinazolin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	D	C	D
115	1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-(oxetan-3-ylcarbamoyl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit	B	B	B
116	1-N-[4-[6-(xyclopropylcarbamoyl)-7-metoxyquinazolin-4-yl]oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	B	B	B
117	1-N-[4-(6-carbamoyl-7-metoxyquinazolin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	B	A	B
118	1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-(2-pyrolidin-1-yletylcarbamoyl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit	B	A	B

119	tert-butyl (2R)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-flophenyl)carbamoyl]xyclopropancarbonyl]amino]phenoxy]-7-metoxyquinazolin-6-carbonyl]amino]metyl]pyrolidin-1-carboxylat	B	B	C
120	tert-butyl (2S)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-flophenyl)carbamoyl]xyclopropancarbonyl]amino]phenoxy]-7-metoxyquinazolin-6-carbonyl]amino]metyl]pyrolidin-1-carboxylat	B	B	C
121	1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-[[(2R)-pyrolidin-2-yl]metylcarbamoyl]quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit	A	A	A
122	1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-[[(2S)-pyrolidin-2-yl]metylcarbamoyl]quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit	A	A	B
139	1-N-[4-[(6,7-dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	A	A	A
140	1-N'-[4-[(6,7-dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]-3-flophenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	A	A	A
141	1-N'-[3-clo-4-[(6,7-dimetoxy-1,5-naphtyridin-4-yl)oxy]phenyl]-1-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit	B	A	A

Ví dụ E: Thử nghiệm ELISA phosphoryl hóa tự động trên AXL trong các tế bào A-172

Các tế bào u nguyên bào thần kinh đệm A-172 (ATCC #CRL-1620) được gieo ở mật độ 2,5 x 10^5 tế bào/giếng trên các tấm 24 giếng (Greiner #662165), trong DMEM (Thermo Fisher #11995-040) chứa FBS 10% (Thermo Fisher #26140-079), MEM NEAA 1% (Thermo Fisher #11140-050), GlutaMax 1% (Thermo Fisher #35050-061), và Penicillin Streptomyxin 1% (Thermo Fisher #15140-122). Các tế bào A-172 được ủ ở 37°C, CO_2 5% trong 24 giờ và sau đó bị bỏ đói trong 24 giờ trong môi trường không có huyết thanh. Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy để tạo ra đường cong liều 8 điểm trong môi trường không có huyết thanh mới đến nồng độ cuối cùng là DMSO 0,3% (chất dẫn) và được thêm vào các tế bào và ủ trong 1 giờ. Sau đó, các tế bào được kích thích bằng Gas6 tái tổ hợp của người 1 µg/mL (R&D Systems #885-GSB-500) trong 15 phút, rửa bằng PBS lạnh, được lọc ngay lập tức với 150 µL dung dịch đệm ly giải lạnh 1 lần [Tris 20 mM, natri clorua 137 mM, EDTA 2 mM, glyxerol 10%, NP-40 thay thế 1%, natri orthovanadat đã hoạt hóa 1 mM, PefaBloc SC 1 mM (Sigma-Aldrich #11429868001), viên nén ức chế proteaza/phosphataza (Thermo Fisher #A32959)]. Chất dung giải tế bào được thu gom và 100 µL/giếng được cho vào bộ thử nghiệm phospho-AXL DuoSet IC ELISA của người (R&D Systems #DYC2228-2). Thử nghiệm được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất và nồng độ phospho-AXL mẫu được ngoại suy bằng cách sử dụng đối chứng phospho-AXL của người (R&D Systems #841645) là mẫu chuẩn. Các giếng đối chứng dương tính (hoạt tính 100%) có chứa chất dung giải tế bào được xử lý bằng DMSO, được kích thích bằng Gas6. Các giếng đối chứng âm tính (hoạt tính 0%) có chứa các chất dung giải tế bào được xử lý bằng chất ức chế tham chiếu, được kích thích bằng Gas6. Các giá trị IC_{50} được tính toán bằng phương pháp phân tích hồi quy phi tuyến sử dụng phép điều chỉnh đường cong hàm logistic 4 tham số trong nền tảng phần mềm ActivityBase XE (IDBS).

Ví dụ F: Thử nghiệm ELISA phosphoryl hóa tự động trên Met trong các tế bào PC-3

Các tế bào ung thư tuyến tiền liệt PC-3 (ATCC #CRL-1435) được gieo ở mật độ 4 x 10^4 tế bào/giếng trên các tấm 24 giếng (Greiner #662165), trong DMEM (Thermo Fisher #11995-040) chứa FBS 10% (Thermo Fisher #26140-079), MEM NEAA 1% (Thermo Fisher #11140-050), GlutaMax 1% (Thermo Fisher #35050-061), và Penicillin Streptomyxin 1% (Thermo Fisher #15140-122). Các tế bào PC-3 được ủ ở 37°C, CO_2 5% trong 24 giờ và sau đó bị bỏ đói trong 3 giờ trong môi trường không có huyết thanh. Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy để tạo ra đường cong liều 8 điểm trong môi

trường không có huyết thanh mới đến nồng độ cuối cùng là DMSO 0,3% (chất dẫn) và được thêm vào các tế bào và ủ trong 1 giờ. Sau đó, các tế bào được kích thích bằng HGF tái tổ hợp của người 100 ng/mL (R&D Systems #294-HG-250) trong 10 phút, rửa bằng PBS lạnh được lọc ngay lập tức với 130 µL dung dịch đệm ly giải lạnh 1 lần [Tris 20 mM, natri clorua 137 mM, EDTA 2 mM, glyxerol 10%, NP-40 thay thế 1%, natri orthovanadat đã hoạt hóa 1 mM, PefaBloc SC 1 mM (Sigma-Aldrich #11429868001), viên nén ức chế proteaza/phosphataza (Thermo Fisher #A32959)]. Các chất dung giải tế bào được lọc bằng cách ly tâm và 100 µL/giếng được cho vào bộ thử nghiệm PathScan phospho-Met (panTyr) Sandwich ELISA (Cell Signaling Technology #7333). Thử nghiệm được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Các giếng đối chứng dương tính (hoạt tính 100%) có chứa chất dung giải tế bào được xử lý bằng DMSO, được kích thích bằng HGF. Các giếng đối chứng âm tính (hoạt tính 0%) có chứa chất dung giải tế bào tế bào được xử lý bằng chất đối chứng chuẩn, được kích thích bằng HGF. Các giá trị IC_{50} được tính toán bằng phương pháp phân tích hồi quy phi tuyến sử dụng phép điều chỉnh đường cong hàm logistic 4 tham số trong nền tảng phần mềm ActivityBase XE (IDBS).

Ví dụ G: Thử nghiệm ELISA Phosphoryl hóa tự động trên KDR trong các tế bào HUVEC

Các tế bào biểu bì tĩnh mạch cuống rốn của người hoặc HUVEC (Lonza #C2519A) được gieo ở mật độ 2 x 10^4 tế bào/giếng trên các tấm 96 giếng (Corning #3904), trong môi trường sinh trưởng EGM-2 (Lonza #CC-3162) chứa Penicillin Streptomyxin 1% (Thermo Fisher #15140-122). Các tế bào HUVEC được ủ ở 37°C, CO_2 5% trong 24 giờ và sau đó bị bỏ đói trong 24 giờ trong môi trường cơ bản EBM-2 không chứa huyết thanh (Lonza #CC-3156) chứa Penicillin Streptomyxin 1%. Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy để tạo ra đường cong liều 8 điểm trong môi trường không có huyết thanh mới đến nồng độ cuối cùng là DMSO 0,3% (chất dẫn) và được thêm vào các tế bào và ủ trong 1 giờ. Sau đó, các tế bào được kích thích bằng VEGF165 tái tổ hợp của người 100 ng/mL (R&D Systems #293-VE-500) trong 5 phút, rửa bằng PBS lạnh, ngay lập tức được lọc với 130 µL dung dịch đệm ly giải lạnh 1 lần [Tris 20 mM, natri clorua 137 mM, EDTA 2 mM, glyxerol 10%, NP-40 thay thế 1% , natri orthovanadat đã hoạt hóa 1 mM, PefaBloc SC 1 mM (Sigma-Aldrich #11429868001), viên nén ức chế proteaza/phosphataza (Thermo Fisher #A32959)]. Chất dung giải tế bào được thu gom và 100 µL/giếng được cho vào bộ thử nghiệm phospho-KDR DuoSet IC ELISA của người (R&D Systems #DYC1766-2).

Thử nghiệm được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất và các nồng độ phospho-KDR của mẫu được ngoại suy bằng cách sử dụng đối chứng phospho-KDR của người (R&D Systems #841421) là mẫu chuẩn. Các giếng đối chứng dương tính (hoạt tính 100%) có chứa chất dung giải tế bào tế bào được xử lý bằng DMSO, được kích thích bằng VEGF165. Các giếng đối chứng âm tính (hoạt tính 0%) có chứa chất dung giải tế bào tế bào không được kích thích. Các giá trị IC_{50} được tính toán bằng phương pháp phân tích hồi quy phi tuyến sử dụng phép điều chỉnh đường cong hàm logistic 4 tham số trong nền tảng phần mềm ActivityBase XE (IDBS).

Ví dụ H: Thử nghiệm ELISA phosphoryl hóa tự động trên Mer trong các tế bào 293A được chuyển nhiễm tạm thời

Các tế bào 293A (Thermo Fisher #R70507) được gieo ở mật độ 1,5 x 10^6 tế bào/giếng trên tấm 100mm (Greiner #664169), trong DMEM (Thermo Fisher #11995-040) chứa FBS 10% (Thermo Fisher #26140-079), MEM NEAA 1% (Thermo Fisher #11140-050), GlutaMax 1% (Thermo Fisher #35050-061), và Penicillin Streptomyxin 1% (Thermo Fisher #15140-122). Các tế bào 293A được ủ ở 37°C, CO_2 5% trong 24 giờ và sau đó được chuyển nhiễm với 6 µg MERTK ADN (Genecopoeia #EX-Z8208-M02) bằng cách sử dụng thuốc thử chuyển nhiễm TransIT LT1 (Mirus-Bio #MIR2305). Sau khi ủ trong 24 giờ, các tế bào 293A đã được chuyển nhiễm được gieo ở mật độ 1 x 10^5 tế bào/giếng trên các tấm 96 giếng (Corning #3904) trong môi trường sinh trưởng DMEM qua đêm. Các hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy để tạo ra đường cong liều 8 điểm trong môi trường không có huyết thanh mới đến nồng độ cuối cùng là DMSO 0,3% (chất dẫn) và được thêm vào các tế bào và ủ trong 1 giờ. Sau đó, các tế bào được ly giải ngay lập tức bằng 150 µL dung dịch đệm ly giải lạnh 1 lần [Tris 20 mM, natri clorua 137 mM, EDTA 2 mM, glyxerol 10%, NP-40 thay thế 1%, natri orthovanadat đã hoạt hóa 1 mM, PefaBloc SC 1 mM (Sigma-Aldrich #11429868001), viên nén ức chế proteaza/phosphataza (Thermo Fisher #A32959)]. Các chất dung giải tế bào lọc bằng cách ly tâm và 50 µL/giếng được cho vào bộ thử nghiệm phospho-Mer DuoSet IC ELISA của người (R&D Systems #DYC2579-2). Thử nghiệm được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất và các nồng độ phospho-Mer trong mẫu được ngoại suy bằng cách sử dụng đối chứng phospho-Mer của người (R&D Systems #841793) là mẫu chuẩn. Các giếng đối chứng dương tính (hoạt tính 100%) có chứa chất dung giải tế bào tế bào được xử lý bằng DMSO. Các giếng đối chứng âm tính (hoạt tính 0%) có chứa chất dung giải tế bào tế bào được xử lý bằng chất đối chứng chuẩn.

Các giá trị IC50 được tính toán bằng phương pháp phân tích hồi quy phi tuyến sử dụng phép điều chỉnh đường cong hàm logistic 4 tham số trong nền tảng phần mềm ActivityBase XE (IDBS).

Các hợp chất theo sáng chế, như được dùng làm ví dụ minh họa trong bản mô tả này, cho thấy các giá trị IC_{50} nằm trong các khoảng sau: A: $IC_{50} \leq 10$ nM; B: 10 nM < IC_{50} ≤ 100 nM; C: 100 nM < $IC_{50} \leq 300$ nM; D: $IC_{50} > 300$ nM. "NT" nghĩa là không được thử nghiệm.

Dữ liệu hoạt tính thu được của các hợp chất Ví dụ sử dụng các thử nghiệm kinaza dựa trên tế bào trong các Ví dụ F, G, H và I được đưa ra trong Bảng 5.

Bảng 5: Dữ liệu hoạt tính tế bào của các hợp chất được chọn theo sáng chế

Hợp chất số	IC_{50} của Axl (nM)	IC_{50} của Mer (nM)	IC_{50} của c-Met (nM)	IC_{50} của KDR (nM)
7	NT	NT	NT	NT
12	NT	NT	NT	NT
13	NT	NT	NT	NT
16	NT	NT	NT	NT
19	B	B	B	C
28	B	B	C	B
29	B	NT	B	A
30	A	A	B	A
31	A	B	B	B
32	B	NT	C	C
33	C	NT	D	C
34	A	A	B	B
35	A	A	A	B
43	NT	NT	NT	NT
52	NT	NT	NT	NT
57	NT	NT	NT	NT
65	A	B	B	A
66	A	NT	B	A
67	A	A	B	A

Hợp chất số	IC_{50} của Axl (nM)	IC_{50} của Mer (nM)	IC_{50} của c-Met (nM)	IC_{50} của KDR (nM)
68	B	B	C	B
69	A	A	B	B
70	B	B	C	C
71	B	D	C	B
72	A	B	B	B
73	A	A	B	A
74	C	NT	D	B
75	B	B	B	B
76	A	A	B	B
78	B	NT	C	A
79	A	A	B	A
80	B	A	B	A
81	A	A	B	B
82	A	B	B	A
83	A	A	B	A
85	NT	NT	NT	NT
88	NT	NT	NT	NT
91	D	NT	D	D
95	NT	NT	NT	NT
101	NT	NT	NT	NT
104	D	NT	D	D
106	NT	NT	NT	NT
115	D	NT	C	B
116	C	NT	C	B
117	A	NT	C	B
118	B	B	C	C
119	C	NT	D	B
120	D	NT	D	C

Hợp chất số	IC_{50} của Axl (nM)	IC_{50} của Mer (nM)	IC_{50} của c-Met (nM)	IC_{50} của KDR (nM)
121	B	NT	C	C
122	B	NT	C	D
126	C	NT	D	D
129	B	C	C	C
130	B	B	B	A
139	A	A	B	A
140	A	A	A	A
141	B	NT	A	A
142	A	NT	B	A
149	A	A	B	A
150	A	A	A	A
151	B	B	B	A
152	A	NT	B	A
153	A	NT	B	A
157	D	NT	D	D
158	D	NT	D	D
159	D	NT	C	D
164	C	NT	D	C
165	B	NT	C	C
166	C	NT	C	B
167	C	NT	D	D
168	D	NT	C	D
169	B	NT	B	B
172	C	NT	D	D
173	C	NT	C	C
174	D	NT	C	D
176	A	NT	B	C
181	NT	NT	NT	NT

Hợp chất số	IC_{50} của Axl (nM)	IC_{50} của Mer (nM)	IC_{50} của c-Met (nM)	IC_{50} của KDR (nM)
182	NT	NT	NT	NT
183	D	NT	D	D
184	D	NT	D	D
189	NT	NT	NT	NT

Ví dụ I: Các nghiên cứu về dược động học

Tính chất dược động học của các hợp chất được chọn như được mô tả trong bản mô tả này đã được đánh giá trên chuột đực Sprague Dawley.-Nghiên cứu không GLP được thiết kế để nghiên cứu dược động học của các hợp chất được chọn trong huyết tương sau khi cho những con chuột đực Sprague Dawley dùng theo liều qua đường tiêm tĩnh mạch hoặc qua đường miệng. Hai nhóm chuột đực Sprague-Dawley (ba con mỗi nhóm) tiếp nhận liều hợp chất qua đường tiêm tĩnh mạch hoặc đường miệng (ống thông) với các mức liều đích là 3 mg/kg. Quan sát các con chuột với những dấu hiệu bất thường bất kỳ về mặt lâm sàng trong khi dùng liều và ở mỗi giai đoạn lấy mẫu.

Các con chuột trong nhóm dùng qua đường miệng (PO) bị bỏ đói qua đêm trước khi cho dùng liều. Cho các con chuột này ăn thức ăn trở lại sau khi lấy mẫu máu 4 giờ. Không để nước lại.

Ngay trước khi dùng liều, trọng lượng cơ thể của mỗi con chuột đã được ghi lại. Các liều dùng (được làm tròn số đến gần 0,001 mL nhất) được tính toán dựa trên trọng lượng cơ thể trước khi xử lý (kg) và thể tích liều 2,5 ml/kg để tiêm tĩnh mạch và 5 ml/kg để cho dùng qua đường miệng. Các chế phẩm dùng để tiêm tĩnh mạch được cho dùng thông qua ống thông tĩnh mạch cảnh. Ngay sau khi dùng liều, ống thông được rửa bằng nước muối và đường dây được buộc lại. Liều dùng qua đường miệng được cho dùng qua kim nạp liệu có đầu nhọn. Thể tích ống tiêm cấp liều dùng đã được xác minh bởi người thứ hai trước khi cho dùng liều và thể tích đó cùng với các kết quả để phân tích xác minh nồng độ đã được sử dụng để tính toán liều thực tế được cho dùng. Ống tiêm cấp liều dùng được cân ngay lập tức trước và ngay sau khi cho mỗi con chuột dùng liều để kiểm tra trọng lực.

Các mẫu máu theo dãy nối tiếp (khoảng 200 µL mỗi mẫu) được thu thập từ mỗi con vật ở 0,083 (chỉ dùng liều tiêm tĩnh mạch), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6 (chỉ dùng liều qua đường

miệng), 8, 24, 32, 48 và 72 giờ sau khi dùng liều. Các mẫu máu được thu thập vào các ống chứa K_2EDTA thông qua ống thông tĩnh mạch cảnh không dùng liều (JVC), được rửa với lượng nước muối xấp xỉ bằng nhau sau mỗi lần thu thập.

Các mẫu máu được lưu trữ trên nước đá ướt cho đến khi được xử lý thành plasma bằng cách ly tâm (3500 vòng/phút ở 5° C trong 10 phút) trong vòng 1 giờ sau khi thu thập. Các mẫu huyết tương được chuyển vào các ống chất nền và sau đó được bảo quản trong tủ đông -80°C.

Các mẫu huyết tương và mẫu chế phẩm liều được phân tích cho các hợp chất được quan tâm bằng cách sử dụng phương pháp phổ khối nối tiếp - phương pháp sắc ký lỏng (LC-MS/MS). Ước tính thông số dược động học được tính toán từ dữ liệu nồng độ theo thời gian trong huyết tương của từng con vật riêng lẻ sử dụng liều thực tế dựa trên phân tích các chế phẩm dùng liều, thời gian lấy mẫu danh nghĩa (tất cả các số liệu thu thập nằm trong phạm vi đích chấp nhận được) và phương pháp không ngăn cách. Dữ liệu nồng độ theo thời gian được phân tích để điều chỉnh mô hình phân tích huyết tương tiêm tĩnh mạch - bolus (IV) (201) hoặc mô hình phân tích huyết tương dùng liều (PO) ngoài mạch máu (200) bằng cách sử dụng phần mềm WinNonlin Phoenix phiên bản 6.3 (Pharsight). Các thông số dược động học liều đơn được đánh giá bao gồm, nếu thích hợp: C_{max} (nồng độ pic hoặc nồng độ tối đa quan sát được); T_{max} (thời gian quan sát nồng độ pic); $T_{½}$ (thời gian bán hủy cuối cùng); Vz (thể tích phân phối dựa trên pha cuối); V_{ss} (thể tích phân phối ở trạng thái ổn định); AUC_{INF} (diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian được tính từ thời điểm từ 0 đến vô cùng); $AUC_{cuối}$ (diện tích dưới đường cong nồng độ theo thời gian được tính từ thời điểm 0 đến thời điểm nồng độ định lượng cuối); C_0 (nồng độ ngoại suy ngược tại thời điểm 0); CL (thanh thải toàn bộ khỏi cơ thể); Vz/F (thể tích phân phối cho việc sử dụng ngoài mạch máu dựa trên giai đoạn cuối); CL/F (thanh thải toàn bộ đối với sử dụng ngoài mạch máu); %F (sinh khả dụng); và $MRT_{cuối}$ (thời gian lưu trung bình).

Diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương theo thời gian (AUC) được ước tính bằng cách sử dụng quy tắc hình thang logarit tuyến tính. Thời gian theo diện tích ($T_{cuối}$) của nồng độ có thể quan sát được cuối cùng ($C_{cuối}$) được báo cáo là $AUC_{cuối}$. AUC được ngoại suy đến vô cùng, (AUC_{INF}) được ước tính bằng cách thêm $AUC_{cuối}$ và tỷ lệ $C_{cuối}/\lambda_z$, trong đó $/\lambda_z$ là hằng số tốc độ cuối. Thời gian bán hủy cuối cùng biểu kiến ($T_{1/2}$) được tính bằng $\ln(2)/\lambda_z$ và được xác định bằng cách sử dụng độ dốc của pha cuối logarit tuyến tính của đường cong nồng độ theo thời gian, được xác định bởi tối thiểu ba điểm

nồng độ trong huyết tương theo thời gian. Thời gian bán hủy được báo cáo nếu tương quan với đường hồi quy, được đo bằng bình phương r, là ≥ 0,9 khi được làm tròn. Sau khi dùng qua đường tiêm tĩnh mạch (IV), thể tích phân phối (Vz) được tính là Liều/z * $AUC_{INF-obs}$, độ thanh thải (CL) được tính là Liều/$AUC_{INF-obs}$ và thể tích phân phối ở trạng thái ổn định (V_{ss}) được ước tính là MRT_{INF} * CL. Thời gian lưu trung bình (MRT) tính từ thời điểm dùng liều đến thời điểm nồng độ có thể đo được cuối cùng được tính là $AUMC_{cuối}/AUC_{cuối}$. Đối với mô hình 200, tính độ sinh khả dụng (nghĩa là một phần của tổng liều đạt đến tuần hoàn toàn thân) có thể được tính toán. Do đó, thể tích và độ thanh thải cho mô hình này lần lượt là Vz/F hoặc CL/F; trong đó F được định nghĩa là độ sinh khả dụng (nghĩa là một phần trong tổng liều đạt đến tuần hoàn toàn thân; ($AUC_{cuối-po}/AUC_{cuối-iv}$ trung bình) * [$Liều_{IV}/Liều_{PO}$] * 100).

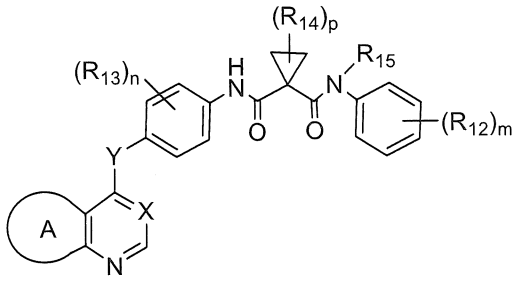
Các phương án khác

Phần bộc lộ trên đây đã được mô tả khá chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ, nhằm mục đích giúp hiểu rõ sáng chế. Sáng chế đã được mô tả với sự tham khảo nhiều phương án và kỹ thuật cụ thể và được ưu tiên khác nhau. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng nhiều phương án thay đổi và cải biến có thể được thực hiện trong khi vẫn giữ được tinh thần và phạm vi của sáng chế. Sẽ trở nên hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này rằng các phương án thay đổi và cải biến có thể được thực hiện trong phạm vi của các yêu cầu kèm theo. Do đó, cần phải hiểu rằng phần mô tả ở trên chỉ nhằm mục đích minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Do đó, phạm vi của sáng chế phải được xác định không tham chiếu đến phần mô tả ở trên, mà thay vào đó nên được xác định bằng cách tham chiếu đến các yêu cầu bảo hộ kèm theo dưới đây, cùng với phạm vi đầy đủ của các phương án tương đương mà các yêu cầu bảo hộ này được hưởng quyền.

YÊU CẦU BẢO HỘ

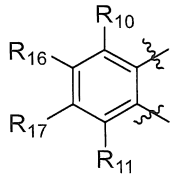
1. Hợp chất có công thức I': .



(I')

hoặc muối dược dụng của nó, trong đó:

Y được chọn từ O, S, SO, SO_2, NH, và –N(C_{1-6} alkyl)-;

(i) vòng A là  và X là N;

R_{16} được chọn từ nhóm gồm có heteroaryl có 5-14 cạnh; -CN; và -C(O)NR^aR^a; trong đó heteroaryl có 5-14 cạnh của R_{16} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ halo, (C_1-C_6) alkyl, -CN, -NO_2, phenyl, (C_1-C_6) alkoxy, và oxo;

R_{17} được chọn từ –H và -OR^a; với điều kiện là khi R_{16} là heteroaryl có 5 cạnh, thì heteroaryl có 5 cạnh không nối với gốc vòng phenyl dung hợp thông qua nguyên tử nitơ trên vòng;

R_{10} và R_{11} mỗi nhóm được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; halo; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_6) haloalkyl; và (C_1-C_6) haloalkoxy;

mỗi R_{13} được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H; halo; -OH; -CN; (C_1-C_6) alkyl tùy ý được thế; (C_1-C_6) alkoxy; (C_1-C_6) haloalkoxy; -NH_2; --NH(C_1-C_6)alkyl; -N(C_1-C_6 alkyl)$_2$; và (C_3-C_6) xycloalkyl;

mỗi R_{14} được chọn độc lập từ nhóm gồm có H, halo, và (C_1-C_6) alkyl;

R_{15} là H;

mỗi R_{12} được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H và halo;

mỗi R^a được chọn độc lập từ nhóm gồm có -H, (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, và (heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen-, trong đó (C_1-C_6) alkyl, (C_3-C_{10}) xycloalkyl, heteroxycloalkyl có 4-14 cạnh, và (heteroxycloalkyl

có 4-14 cạnh)-(C_1-C_4) alkylen- của R^a mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 phần tử thế được chọn độc lập từ (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoxy, và -C(O)O(C_1-C_4) alkyl;

chỉ số dưới n là số nguyên bằng 1, 2, 3, hoặc 4;

chỉ số dưới m là số nguyên bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5; và

chỉ số dưới p là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3, hoặc 4.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{16} được chọn từ -CN, -C(O)NR^aR^a, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 6 cạnh của R_{16} mỗi nhóm tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 (C_1-C_6) alkyl.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{17} được chọn từ –H và –O(C_1-C_6) alkyl.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-3, trong đó R_{16} được chọn từ CN, (oxetan-3-yloxy)carbamoyl, xyclopropylcarbamoyl, carbamoyl, 2-(pyrolidin-1-yl)etylcarbamoyl, 1-(t-butoxycarbonylpyrolidin-2-yl)metylcarbamoyl, 1-(pyrolidin-2-yl)metylcarbamoyl, dimetylcarbamoyl, metylcarbamoyl; 2-oxazolyl; pyrazol-3-yl; pyrazol-4-yl; 4-isoxazolyl; 3,5-dimetylisoxazol-4-yl; 1-metyl-pyrazol-4-yl; 2-metyl-pyrazol-3-yl; 2-etyl-pyrazol-3-yl; 2-(2-hydroxyetyl)-pyrazol-3-yl; 2-(2,2,2-trifloetyl)-pyrazol-3-yl; 2-(2-floetyl)-pyrazol-3-yl; 2-(2,2-difloetyl)-pyrazol-3-yl; 2-triflometyl-pyrazol-3-yl; 2-diflometyl-pyrazol-3-yl; 1-metyl-imidazol-4-yl; 1-metyl-imidazol-2-yl; 1H-imidazol-2-yl; (2-hydroxyetoxy)carbamoyl; (2,2-dihydroxyetoxy)carbamoyl; (oxetan-3-yl)carbamoyl; metoxycarbamoyl; 1,3,4-oxadiazol-3-yl; và 1H-1,2,3-triazol-5-yl.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{16} là R^aNHC(O)- và R_{17} là H hoặc –OR^a.

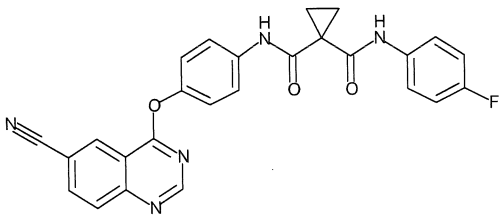
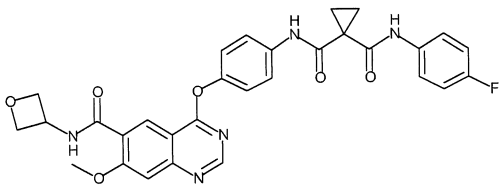
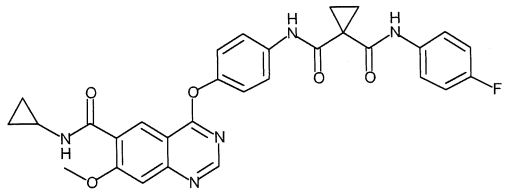
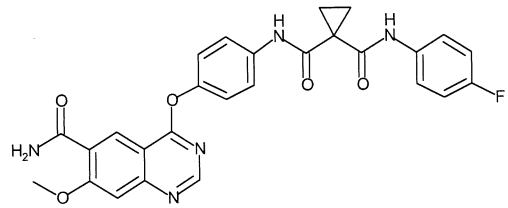
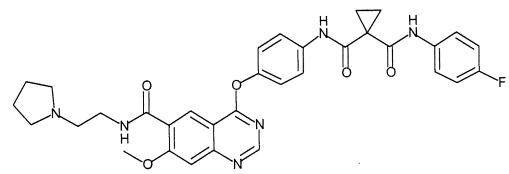
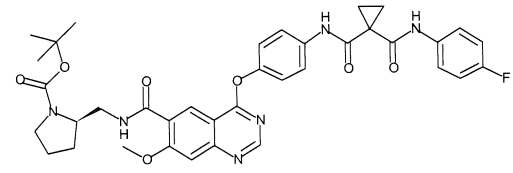
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-5, trong đó R_{10} và R_{11} mỗi nhóm là H.

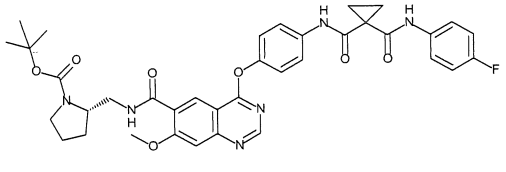
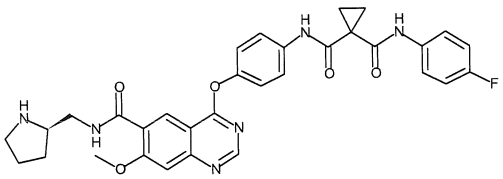
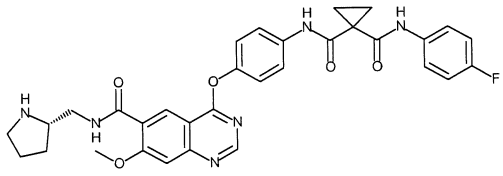
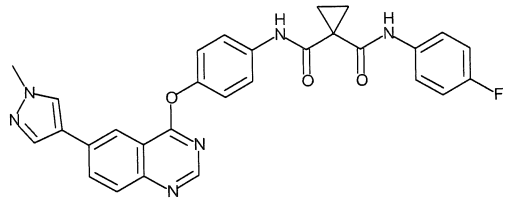
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, trong đó chỉ số dưới m bằng 1.

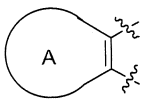
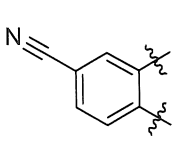
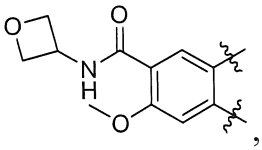
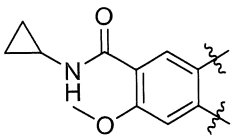
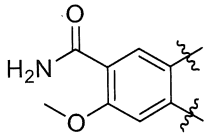
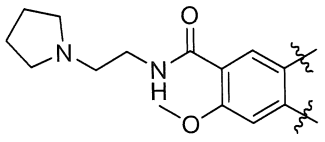
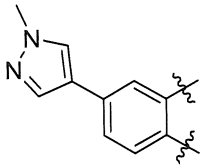
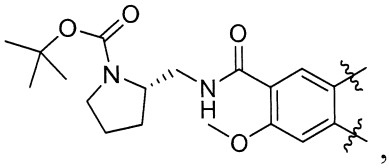
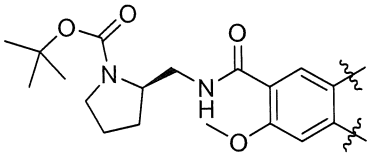
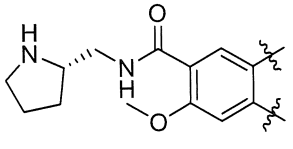
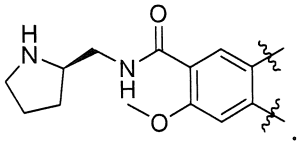
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, trong đó chỉ số dưới n bằng 1.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-6, trong đó chỉ số dưới p bằng 1.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-9, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất được liệt kê trong bảng dưới đây:

Hợp chất	Cấu trúc	Tên theo IUPAC
106		1-N-[4-(6-xyanoquinazolin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
115		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-(oxetan-3-ylcarbamoyl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
116		1-N-[4-[6-(xyclopropylcarbamoyl)-7-metoxyquinazolin-4-yl]oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
117		1-N-[4-(6-carbamoyl-7-metoxyquinazolin-4-yl)oxyphenyl]-1-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit
118		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-(2-pyrolidin-1-yletylcarbamoyl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
119		tert-butyl (2R)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-flophenyl)carbamoyl]xyclopropancarbonyl]amino]phenoxy]-7-metoxyquinazolin-6-carbonyl]amino]metyl]pyrolidin-1-carboxylat

120		tert-butyl (2S)-2-[[[4-[4-[[1-[(4-flophenyl)carbamoyl]xyclopropancarbonyl]amino]phenoxy]-7-metoxyquinazolin-6-carbonyl]amino]metyl]pyrolidin-1-carboxylat
121		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-[[(2R)-pyrolidin-2-yl]metylcarbamoyl]quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
122		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[7-metoxy-6-[[(2S)-pyrolidin-2-yl]metylcarbamoyl]quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit
126		1-N'-(4-flophenyl)-1-N-[4-[6-(1-metylpyrazol-4-yl)quinazolin-4-yl]oxyphenyl]xyclopropan-1,1-dicarboxamit.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó  là  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , hoặc  .

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó R_{13} là H.

13. Hợp chất theo điểm 11 hoặc 12, trong đó không được thế.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 11-13, trong đó R_{12} là halo.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 11-14, trong đó R_{12} là para flo.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{16} là –CN hoặc $–CO-NR_5R_6$.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_{16} là $–CO-NH_2$.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 11-17, trong đó Y là O.

19. Chế phẩm dược chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-18, và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Exelixis, Inc.

<120> Hợp chất dùng để điều trị rối loạn phụ thuộc kinaza và chế phẩm dược chứa chúng

<130> 224990/18-001-PC/443525

<140> PCT/US2019/015289
<141> 25-01-2019

<150> 62/622,626
<151> 26-01-2018

<150> 62/622,629
<151> 26-01-2018

<160> 45

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1
<211> 587
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 1

Met Arg Pro Arg Gly Leu Pro Pro Leu Leu Val Val Leu Leu Gly Cys
1 5 10 15

Trp Ala Ser Val Ser Ala Gln Thr Asp Ala Thr Pro Ala Val Thr Thr
20 25 30

Glu Gly Leu Asn Ser Thr Glu Ala Ala Leu Ala Thr Phe Gly Thr Phe
35 40 45

Pro Ser Thr Arg Pro Pro Gly Thr Pro Arg Ala Pro Gly Pro Ser Ser
50 55 60

Gly Pro Arg Pro Thr Pro Val Thr Asp Val Ala Val Leu Cys Val Cys
65 70 75 80

Asp Leu Ser Pro Ala Gln Cys Asp Ile Asn Cys Cys Cys Asp Pro Asp
85 90 95

Cys Ser Ser Val Asp Phe Ser Val Phe Ser Ala Cys Ser Val Pro Val
100 105 110

Val Thr Gly Asp Ser Gln Phe Cys Ser Gln Lys Ala Val Ile Tyr Ser

115 120 125

Leu Asn Phe Thr Ala Asn Pro Pro Gln Arg Val Phe Glu Leu Val Asp
130 135 140

Gln Ile Asn Pro Ser Ile Phe Cys Ile His Ile Thr Asn Tyr Lys Pro
145 150 155 160

Ala Leu Ser Phe Ile Asn Pro Glu Val Pro Asp Glu Asn Asn Phe Asp
165 170 175

Thr Leu Met Lys Thr Ser Asp Gly Phe Thr Leu Asn Ala Glu Ser Tyr
180 185 190

Val Ser Phe Thr Thr Lys Leu Asp Ile Pro Thr Ala Ala Lys Tyr Glu
195 200 205

Tyr Gly Val Pro Leu Gln Thr Ser Asp Ser Phe Leu Arg Phe Pro Ser
210 215 220

Ser Leu Thr Ser Ser Leu Cys Thr Asp Asn Asn Pro Ala Ala Phe Leu
225 230 235 240

Val Asn Gln Ala Val Lys Cys Thr Arg Lys Ile Asn Leu Glu Gln Cys
245 250 255

Glu Glu Ile Glu Ala Leu Ser Met Ala Phe Tyr Ser Ser Pro Glu Ile
260 265 270

Leu Arg Val Pro Asp Ser Arg Lys Lys Val Pro Ile Thr Val Gln Ser
275 280 285

Ile Val Ile Gln Ser Leu Asn Lys Thr Leu Thr Arg Arg Glu Asp Thr
290 295 300

Asp Val Leu Gln Pro Thr Leu Val Asn Ala Gly His Phe Ser Leu Cys
305 310 315 320

Val Asn Val Val Leu Glu Val Lys Tyr Ser Leu Thr Tyr Thr Asp Ala
325 330 335

Gly Glu Val Thr Lys Ala Asp Leu Ser Phe Val Leu Gly Thr Val Ser
340 345 350

Ser Val Val Val Pro Leu Gln Gln Lys Phe Glu Ile His Phe Leu Gln
355 360 365

Glu Asn Thr Gln Pro Val Pro Leu Ser Gly Asn Pro Gly Tyr Val Val
370 375 380

Gly Leu Pro Leu Ala Ala Gly Phe Gln Pro His Lys Gly Ser Gly Ile
385 390 395 400

Ile Gln Thr Thr Asn Arg Tyr Gly Gln Leu Thr Ile Leu His Ser Thr
405 410 415

Thr Glu Gln Asp Cys Leu Ala Leu Glu Gly Val Arg Thr Pro Val Leu
420 425 430

Phe Gly Tyr Thr Met Gln Ser Gly Cys Lys Leu Arg Leu Thr Gly Ala
435 440 445

Leu Pro Cys Gln Leu Val Ala Gln Lys Val Lys Ser Leu Leu Trp Gly
450 455 460

Gln Gly Phe Pro Asp Tyr Val Ala Pro Phe Gly Asn Ser Gln Ala Gln
465 470 475 480

Asp Met Leu Asp Trp Val Pro Ile His Phe Ile Thr Gln Ser Phe Asn
485 490 495

Arg Lys Asp Ser Cys Gln Leu Pro Gly Ala Leu Val Ile Glu Val Lys
500 505 510

Trp Thr Lys Tyr Gly Ser Leu Leu Asn Pro Gln Ala Lys Ile Val Asn
515 520 525

Val Thr Ala Asn Leu Ile Ser Ser Ser Phe Pro Glu Ala Asn Ser Gly
530 535 540

Asn Glu Arg Thr Ile Leu Ile Ser Thr Ala Val Thr Phe Val Asp Val
545 550 555 560

Ser Ala Pro Ala Glu Ala Gly Phe Arg Ala Pro Pro Ala Ile Asn Ala
565 570 575

Arg Leu Pro Phe Asn Phe Phe Phe Pro Phe Val

580 585

<210> 2
<211> 697
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 2

Met Gly Phe Gln Pro Pro Ala Ala Leu Leu Leu Arg Leu Phe Leu Leu
1 5 10 15

Gln Gly Ile Leu Arg Leu Leu Trp Gly Asp Leu Ala Phe Ile Pro Pro
20 25 30

Phe Ile Arg Met Ser Gly Pro Ala Val Ser Ala Ser Leu Val Gly Asp
35 40 45

Thr Glu Gly Val Thr Val Ser Leu Ala Val Leu Gln Asp Glu Ala Gly
50 55 60

Ile Leu Pro Ile Pro Thr Cys Gly Val Leu Asn Asn Glu Thr Glu Asp
65 70 75 80

Trp Ser Val Thr Val Ile Pro Gly Ala Lys Val Leu Glu Val Thr Val
85 90 95

Arg Trp Lys Arg Gly Leu Asp Trp Cys Ser Ser Asn Glu Thr Asp Ser
100 105 110

Phe Ser Glu Ser Pro Cys Ile Leu Gln Thr Leu Leu Val Ser Ala Ser
115 120 125

His Asn Ser Ser Cys Ser Ala His Leu Leu Ile Gln Val Glu Ile Tyr
130 135 140

Ala Asn Ser Ser Leu Thr His Asn Ala Ser Glu Asn Val Thr Val Ile
145 150 155 160

Pro Asn Gln Val Tyr Gln Pro Leu Gly Pro Cys Pro Cys Asn Leu Thr
165 170 175

Ala Gly Ala Cys Asp Val Arg Cys Cys Cys Asp Gln Glu Cys Ser Ser
180 185 190

Asn Leu Thr Thr Leu Phe Arg Arg Ser Cys Phe Thr Gly Val Phe Gly
195 200 205

Gly Asp Val Asn Pro Pro Phe Asp Gln Leu Cys Ser Ala Gly Thr Thr
210 215 220

Thr Arg Gly Val Pro Asp Trp Phe Pro Phe Leu Cys Val Gln Ser Pro
225 230 235 240

Leu Ala Asn Thr Pro Phe Leu Gly Tyr Phe Tyr His Gly Ala Val Ser
245 250 255

Pro Lys Gln Asp Ser Ser Phe Glu Val Tyr Val Asp Thr Asp Ala Lys
260 265 270

Asp Phe Ala Asp Phe Gly Tyr Lys Gln Gly Asp Pro Ile Met Thr Val
275 280 285

Lys Lys Ala Tyr Phe Thr Ile Pro Gln Val Ser Leu Ala Gly Gln Cys
290 295 300

Met Gln Asn Ala Pro Val Ala Phe Leu His Asn Phe Asp Val Lys Cys
305 310 315 320

Val Thr Asn Leu Glu Leu Tyr Gln Glu Arg Asp Gly Ile Ile Asn Ala
325 330 335

Lys Ile Lys Asn Val Ala Leu Gly Gly Ile Val Thr Pro Lys Val Ile
340 345 350

Tyr Glu Glu Ala Thr Asp Leu Asp Lys Phe Ile Thr Asn Thr Glu Thr
355 360 365

Pro Leu Asn Asn Gly Ser Thr Pro Arg Ile Val Asn Val Glu Glu His
370 375 380

Tyr Ile Phe Lys Trp Asn Asn Asn Thr Ile Ser Glu Ile Asn Val Lys
385 390 395 400

Ile Phe Arg Ala Glu Ile Asn Ala His Gln Lys Gly Ile Met Thr Gln
405 410 415

Arg Phe Val Val Lys Phe Leu Ser Tyr Asn Ser Gly Asn Glu Glu Glu
420 425 430

Leu Ser Gly Asn Pro Gly Tyr Gln Leu Gly Lys Pro Val Arg Ala Leu
435 440 445

Asn Ile Asn Arg Met Asn Asn Val Thr Thr Leu His Leu Trp Gln Ser
450 455 460

Ala Gly Arg Gly Leu Cys Thr Ser Ala Thr Phe Lys Pro Ile Leu Phe
465 470 475 480

Gly Glu Asn Val Leu Ser Gly Cys Leu Leu Glu Val Gly Ile Asn Glu
485 490 495

Asn Cys Thr Gln Leu Arg Glu Asn Ala Val Glu Arg Leu Asp Ser Leu
500 505 510

Ile Gln Ala Thr His Val Ala Met Arg Gly Asn Ser Asp Tyr Ala Asp
515 520 525

Leu Ser Asp Gly Trp Leu Glu Ile Ile Arg Val Asp Ala Pro Asp Pro
530 535 540

Gly Ala Asp Pro Leu Ala Ser Ser Val Asn Gly Met Cys Leu Asp Ile
545 550 555 560

Pro Ala His Leu Ser Ile Arg Ile Leu Ile Ser Asp Ala Gly Ala Val
565 570 575

Glu Gly Ile Thr Gln Gln Glu Ile Leu Gly Val Glu Thr Arg Phe Ser
580 585 590

Ser Val Asn Trp Gln Tyr Gln Cys Gly Leu Thr Cys Glu His Lys Ala
595 600 605

Asp Leu Leu Pro Ile Ser Ala Ser Val Gln Phe Ile Lys Ile Pro Ala
610 615 620

Gln Leu Pro His Pro Leu Thr Arg Phe Gln Ile Asn Tyr Thr Glu Tyr
625 630 635 640

Asp Cys Asn Arg Asn Glu Val Cys Trp Pro Gln Leu Leu Tyr Pro Trp
645 650 655

Thr Gln Tyr Tyr Gln Gly Glu Leu His Ser Gln Cys Val Ala Lys Gly
660 665 670

Leu Leu Leu Leu Leu Phe Leu Thr Leu Ala Leu Phe Leu Ser Asn Pro
675 680 685

Trp Thr Arg Ile Cys Lys Ala Tyr Ser
690 695

<210> 3
<211> 607
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 3

Met Arg Thr Pro Gln Leu Ala Leu Leu Gln Val Phe Phe Leu Val Phe
1 5 10 15

Pro Asp Gly Val Arg Pro Gln Pro Ser Ser Ser Pro Ser Gly Ala Val
20 25 30

Pro Thr Ser Leu Glu Leu Gln Arg Gly Thr Asp Gly Gly Thr Leu Gln
35 40 45

Ser Pro Ser Glu Ala Thr Ala Thr Arg Pro Ala Val Pro Gly Leu Pro
50 55 60

Thr Val Val Pro Thr Leu Val Thr Pro Ser Ala Pro Gly Asn Arg Thr
65 70 75 80

Val Asp Leu Phe Pro Val Leu Pro Ile Cys Val Cys Asp Leu Thr Pro
85 90 95

Gly Ala Cys Asp Ile Asn Cys Cys Cys Asp Arg Asp Cys Tyr Leu Leu
100 105 110

His Pro Arg Thr Val Phe Ser Phe Cys Leu Pro Gly Ser Val Arg Ser
115 120 125

Ser Ser Trp Val Cys Val Asp Asn Ser Val Ile Phe Arg Ser Asn Ser
130 135 140

Pro Phe Pro Ser Arg Val Phe Met Asp Ser Asn Gly Ile Arg Gln Phe
145 150 155 160

Cys Val His Val Asn Asn Ser Asn Leu Asn Tyr Phe Gln Lys Leu Gln
165 170 175

Lys Val Asn Ala Thr Asn Phe Gln Ala Leu Ala Ala Glu Phe Gly Gly
180 185 190

Glu Ser Phe Thr Ser Thr Phe Gln Thr Gln Ser Pro Pro Ser Phe Tyr
195 200 205

Arg Ala Gly Asp Pro Ile Leu Thr Tyr Phe Pro Lys Trp Ser Val Ile
210 215 220

Ser Leu Leu Arg Gln Pro Ala Gly Val Gly Ala Gly Gly Leu Cys Ala
225 230 235 240

Glu Ser Asn Pro Ala Gly Phe Leu Glu Ser Lys Ser Thr Thr Cys Thr
245 250 255

Arg Phe Phe Lys Asn Leu Ala Ser Ser Cys Thr Leu Asp Ser Ala Leu
260 265 270

Asn Ala Ala Ser Tyr Tyr Asn Phe Thr Val Leu Lys Val Pro Arg Ser
275 280 285

Met Thr Asp Pro Gln Asn Met Glu Phe Gln Val Pro Val Ile Leu Thr
290 295 300

Ser Gln Ala Asn Ala Pro Leu Leu Ala Gly Asn Thr Cys Gln Asn Val
305 310 315 320

Val Ser Gln Val Thr Tyr Glu Ile Glu Thr Asn Gly Thr Phe Gly Ile
325 330 335

Gln Lys Val Ser Val Ser Leu Gly Gln Thr Asn Leu Thr Val Glu Pro
340 345 350

Gly Ala Ser Leu Gln Gln His Phe Ile Leu Arg Phe Arg Ala Phe Gln
355 360 365

Gln Ser Thr Ala Ala Ser Leu Thr Ser Pro Arg Ser Gly Asn Pro Gly
370 375 380

Tyr Ile Val Gly Lys Pro Leu Leu Ala Leu Thr Asp Asp Ile Ser Tyr

385 390 395 400

Ser Met Thr Leu Leu Gln Ser Gln Gly Asn Gly Ser Cys Ser Val Lys
405 410 415

Arg His Glu Val Gln Phe Gly Val Asn Ala Ile Ser Gly Cys Lys Leu
420 425 430

Arg Leu Lys Lys Ala Asp Cys Ser His Leu Gln Gln Glu Ile Tyr Gln
435 440 445

Thr Leu His Gly Arg Pro Arg Pro Glu Tyr Val Ala Ile Phe Gly Asn
450 455 460

Ala Asp Pro Ala Gln Lys Gly Gly Trp Thr Arg Ile Leu Asn Arg His
465 470 475 480

Cys Ser Ile Ser Ala Ile Asn Cys Thr Ser Cys Cys Leu Ile Pro Val
485 490 495

Ser Leu Glu Ile Gln Val Leu Trp Ala Tyr Val Gly Leu Leu Ser Asn
500 505 510

Pro Gln Ala His Val Ser Gly Val Arg Phe Leu Tyr Gln Cys Gln Ser
515 520 525

Ile Gln Asp Ser Gln Gln Val Thr Glu Val Ser Leu Thr Thr Leu Val
530 535 540

Asn Phe Val Asp Ile Thr Gln Lys Pro Gln Pro Pro Arg Gly Gln Pro
545 550 555 560

Lys Met Asp Trp Lys Trp Pro Phe Asp Phe Phe Pro Phe Lys Val Ala
565 570 575

Phe Ser Arg Gly Val Phe Ser Gln Lys Cys Ser Val Ser Pro Ile Leu
580 585 590

Ile Leu Cys Leu Leu Leu Leu Gly Val Leu Asn Leu Glu Thr Met
595 600 605

<210> 4
<211> 106
<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 4

Met Ala Thr Pro Gly Pro Val Ile Pro Glu Val Pro Phe Glu Pro Ser
1 5 10 15

Lys Pro Pro Val Ile Glu Gly Leu Ser Pro Thr Val Tyr Arg Asn Pro
20 25 30

Glu Ser Phe Lys Glu Lys Phe Val Arg Lys Thr Arg Glu Asn Pro Val
35 40 45

Val Pro Ile Gly Cys Leu Ala Thr Ala Ala Ala Leu Thr Tyr Gly Leu
50 55 60

Tyr Ser Phe His Arg Gly Asn Ser Gln Arg Ser Gln Leu Met Met Arg
65 70 75 80

Thr Arg Ile Ala Ala Gln Gly Phe Thr Val Ala Ala Ile Leu Leu Gly
85 90 95

Leu Ala Val Thr Ala Met Lys Ser Arg Pro
100 105

<210> 5
<211> 106
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 5

Met Ala Thr Leu Gly Phe Val Thr Pro Glu Ala Pro Phe Glu Ser Ser
1 5 10 15

Lys Pro Pro Ile Phe Glu Gly Leu Ser Pro Thr Val Tyr Ser Asn Pro
20 25 30

Glu Gly Phe Lys Glu Lys Phe Leu Arg Lys Thr Arg Glu Asn Pro Val
35 40 45

Val Pro Ile Gly Phe Leu Cys Thr Ala Ala Val Leu Thr Asn Gly Leu
50 55 60

Tyr Cys Phe His Gln Gly Asn Ser Gln Cys Ser Arg Leu Met Met His
65 70 75 80

Thr Gln Ile Ala Ala Gln Gly Phe Thr Ile Ala Ala Ile Leu Leu Gly
85 90 95

Leu Ala Ala Thr Ala Met Lys Ser Pro Pro
100 105

<210> 6
<211> 132
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 6

Met Cys Ser Ala Gly Glu Leu Leu Arg Gly Gly Asp Gly Gly Glu Arg
1 5 10 15

Asp Glu Asp Gly Asp Ala Leu Ala Glu Arg Glu Ala Ala Gly Thr Gly
20 25 30

Trp Asp Pro Gly Ala Ser Pro Arg Arg Arg Gly Gln Arg Pro Lys Glu
35 40 45

Ser Glu Gln Asp Val Glu Asp Ser Gln Asn His Thr Gly Glu Pro Val
50 55 60

Gly Asp Asp Tyr Lys Lys Met Gly Thr Leu Phe Gly Glu Leu Asn Lys
65 70 75 80

Asn Leu Ile Asn Met Gly Phe Thr Arg Met Tyr Phe Gly Glu Arg Ile
85 90 95

Val Glu Pro Val Ile Val Ile Phe Phe Trp Val Met Leu Trp Phe Leu
100 105 110

Gly Leu Gln Ala Leu Gly Leu Val Ala Val Leu Cys Leu Val Ile Ile
115 120 125

Tyr Val Gln Gln
130

<210> 7
<211> 1104
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 7

Met Glu Arg Ser Pro Gly Glu Gly Pro Ser Pro Ser Pro Met Asp Gln
1 5 10 15

Pro Ser Ala Pro Ser Asp Pro Thr Asp Gln Pro Pro Ala Ala His Ala
20 25 30

Lys Pro Asp Pro Gly Ser Gly Gly Gln Pro Ala Gly Pro Gly Ala Ala
35 40 45

Gly Glu Ala Leu Ala Val Leu Thr Ser Phe Gly Arg Arg Leu Leu Val
50 55 60

Leu Ile Pro Val Tyr Leu Ala Gly Ala Val Gly Leu Ser Val Gly Phe
65 70 75 80

Val Leu Phe Gly Leu Ala Leu Tyr Leu Gly Trp Arg Arg Val Arg Asp
85 90 95

Glu Lys Glu Arg Ser Leu Arg Ala Ala Arg Gln Leu Leu Asp Asp Glu
100 105 110

Glu Gln Leu Thr Ala Lys Thr Leu Tyr Met Ser His Arg Glu Leu Pro
115 120 125

Ala Trp Val Ser Phe Pro Asp Val Glu Lys Ala Glu Trp Leu Asn Lys
130 135 140

Ile Val Ala Gln Val Trp Pro Phe Leu Gly Gln Tyr Met Glu Lys Leu
145 150 155 160

Leu Ala Glu Thr Val Ala Pro Ala Val Arg Gly Ser Asn Pro His Leu
165 170 175

Gln Thr Phe Thr Phe Thr Arg Val Glu Leu Gly Glu Lys Pro Leu Arg
180 185 190

Ile Ile Gly Val Lys Val His Pro Gly Gln Arg Lys Glu Gln Ile Leu
195 200 205

Leu Asp Leu Asn Ile Ser Tyr Val Gly Asp Val Gln Ile Asp Val Glu
210 215 220

Val Lys Lys Tyr Phe Cys Lys Ala Gly Val Lys Gly Met Gln Leu His

225 230 235 240

Gly Val Leu Arg Val Ile Leu Glu Pro Leu Ile Gly Asp Leu Pro Phe
245 250 255

Val Gly Ala Val Ser Met Phe Phe Ile Arg Arg Pro Thr Leu Asp Ile
260 265 270

Asn Trp Thr Gly Met Thr Asn Leu Leu Asp Ile Pro Gly Leu Ser Ser
275 280 285

Leu Ser Asp Thr Met Ile Met Asp Ser Ile Ala Ala Phe Leu Val Leu
290 295 300

Pro Asn Arg Leu Leu Val Pro Leu Val Pro Asp Leu Gln Asp Val Ala
305 310 315 320

Gln Leu Arg Ser Pro Leu Pro Arg Gly Ile Ile Arg Ile His Leu Leu
325 330 335

Ala Ala Arg Gly Leu Ser Ser Lys Asp Lys Tyr Val Lys Gly Leu Ile
340 345 350

Glu Gly Lys Ser Asp Pro Tyr Ala Leu Val Arg Leu Gly Thr Gln Thr
355 360 365

Phe Cys Ser Arg Val Ile Asp Glu Glu Leu Asn Pro Gln Trp Gly Glu
370 375 380

Thr Tyr Glu Val Met Val His Glu Val Pro Gly Gln Glu Ile Glu Val
385 390 395 400

Glu Val Phe Asp Lys Asp Pro Asp Lys Asp Asp Phe Leu Gly Arg Met
405 410 415

Lys Leu Asp Val Gly Lys Val Leu Gln Ala Ser Val Leu Asp Asp Trp
420 425 430

Phe Pro Leu Gln Gly Gly Gln Gly Gln Val His Leu Arg Leu Glu Trp
435 440 445

Leu Ser Leu Leu Ser Asp Ala Glu Lys Leu Glu Gln Val Leu Gln Trp
450 455 460

Asn Trp Gly Val Ser Ser Arg Pro Asp Pro Pro Ser Ala Ala Ile Leu
465 470 475 480

Val Val Tyr Leu Asp Arg Ala Gln Asp Leu Pro Leu Lys Lys Gly Asn
485 490 495

Lys Glu Pro Asn Pro Met Val Gln Leu Ser Ile Gln Asp Val Thr Gln
500 505 510

Glu Ser Lys Ala Val Tyr Ser Thr Asn Cys Pro Val Trp Glu Glu Ala
515 520 525

Phe Arg Phe Phe Leu Gln Asp Pro Gln Ser Gln Glu Leu Asp Val Gln
530 535 540

Val Lys Asp Asp Ser Arg Ala Leu Thr Leu Gly Ala Leu Thr Leu Pro
545 550 555 560

Leu Ala Arg Leu Leu Thr Ala Pro Glu Leu Ile Leu Asp Gln Trp Phe
565 570 575

Gln Leu Ser Ser Ser Gly Pro Asn Ser Arg Leu Tyr Met Lys Leu Val
580 585 590

Met Arg Ile Leu Tyr Leu Asp Ser Ser Glu Ile Cys Phe Pro Thr Val
595 600 605

Pro Gly Cys Pro Gly Ala Trp Asp Val Asp Ser Glu Asn Pro Gln Arg
610 615 620

Gly Ser Ser Val Asp Ala Pro Pro Arg Pro Cys His Thr Thr Pro Asp
625 630 635 640

Ser Gln Phe Gly Thr Glu His Val Leu Arg Ile His Val Leu Glu Ala
645 650 655

Gln Asp Leu Ile Ala Lys Asp Arg Phe Leu Gly Gly Leu Val Lys Gly
660 665 670

Lys Ser Asp Pro Tyr Val Lys Leu Lys Leu Ala Gly Arg Ser Phe Arg
675 680 685

Ser His Val Val Arg Glu Asp Leu Asn Pro Arg Trp Asn Glu Val Phe

690 695 700

Glu Val Ile Val Thr Ser Val Pro Gly Gln Glu Leu Glu Val Glu Val
705 710 715 720

Phe Asp Lys Asp Leu Asp Lys Asp Asp Phe Leu Gly Arg Cys Lys Val
725 730 735

Arg Leu Thr Thr Val Leu Asn Ser Gly Phe Leu Asp Glu Trp Leu Thr
740 745 750

Leu Glu Asp Val Pro Ser Gly Arg Leu His Leu Arg Leu Glu Arg Leu
755 760 765

Thr Pro Arg Pro Thr Ala Ala Glu Leu Glu Glu Val Leu Gln Val Asn
770 775 780

Ser Leu Ile Gln Thr Gln Lys Ser Ala Glu Leu Ala Ala Ala Leu Leu
785 790 795 800

Ser Ile Tyr Met Glu Arg Ala Glu Asp Leu Pro Leu Arg Lys Gly Thr
805 810 815

Lys His Leu Ser Pro Tyr Ala Thr Leu Thr Val Gly Asp Ser Ser His
820 825 830

Lys Thr Lys Thr Ile Ser Gln Thr Ser Ala Pro Val Trp Asp Glu Ser
835 840 845

Ala Ser Phe Leu Ile Arg Lys Pro His Thr Glu Ser Leu Glu Leu Gln
850 855 860

Val Arg Gly Glu Gly Thr Gly Val Leu Gly Ser Leu Ser Leu Pro Leu
865 870 875 880

Ser Glu Leu Leu Val Ala Asp Gln Leu Cys Leu Asp Arg Trp Phe Thr
885 890 895

Leu Ser Ser Gly Gln Gly Gln Val Leu Leu Arg Ala Gln Leu Gly Ile
900 905 910

Leu Val Ser Gln His Ser Gly Val Glu Ala His Ser His Ser Tyr Ser
915 920 925

His Ser Ser Ser Ser Leu Ser Glu Glu Pro Glu Leu Ser Gly Gly Pro
930 935 940

Pro His Ile Thr Ser Ser Ala Pro Glu Leu Arg Gln Arg Leu Thr His
945 950 955 960

Val Asp Ser Pro Leu Glu Ala Pro Ala Gly Pro Leu Gly Gln Val Lys
965 970 975

Leu Thr Leu Trp Tyr Tyr Ser Glu Glu Arg Lys Leu Val Ser Ile Val
980 985 990

His Gly Cys Arg Ser Leu Arg Gln Asn Gly Arg Asp Pro Pro Asp Pro
995 1000 1005

Tyr Val Ser Leu Leu Leu Leu Pro Asp Lys Asn Arg Gly Thr Lys
1010 1015 1020

Arg Arg Thr Ser Gln Lys Lys Arg Thr Leu Ser Pro Glu Phe Asn
1025 1030 1035

Glu Arg Phe Glu Trp Glu Leu Pro Leu Asp Glu Ala Gln Arg Arg
1040 1045 1050

Lys Leu Asp Val Ser Val Lys Ser Asn Ser Ser Phe Met Ser Arg
1055 1060 1065

Glu Arg Glu Leu Leu Gly Lys Val Gln Leu Asp Leu Ala Glu Thr
1070 1075 1080

Asp Leu Ser Gln Gly Val Ala Arg Trp Tyr Asp Leu Met Asp Asn
1085 1090 1095

Lys Asp Lys Gly Ser Ser
1100

<210> 8
<211> 271
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 8

Met Arg Gly Asn Leu Ala Leu Val Gly Val Leu Ile Ser Leu Ala Phe
1 5 10 15

Leu Ser Leu Leu Pro Ser Gly His Pro Gln Pro Ala Gly Asp Asp Ala
20 25 30

Cys Ser Val Gln Ile Leu Val Pro Gly Leu Lys Gly Asp Ala Gly Glu
35 40 45

Lys Gly Asp Lys Gly Ala Pro Gly Arg Pro Gly Arg Val Gly Pro Thr
50 55 60

Gly Glu Lys Gly Asp Met Gly Asp Lys Gly Gln Lys Gly Ser Val Gly
65 70 75 80

Arg His Gly Lys Ile Gly Pro Ile Gly Ser Lys Gly Glu Lys Gly Asp
85 90 95

Ser Gly Asp Ile Gly Pro Pro Gly Pro Asn Gly Glu Pro Gly Leu Pro
100 105 110

Cys Glu Cys Ser Gln Leu Arg Lys Ala Ile Gly Glu Met Asp Asn Gln
115 120 125

Val Ser Gln Leu Thr Ser Glu Leu Lys Phe Ile Lys Asn Ala Val Ala
130 135 140

Gly Val Arg Glu Thr Glu Ser Lys Ile Tyr Leu Leu Val Lys Glu Glu
145 150 155 160

Lys Arg Tyr Ala Asp Ala Gln Leu Ser Cys Gln Gly Arg Gly Gly Thr
165 170 175

Leu Ser Met Pro Lys Asp Glu Ala Ala Asn Gly Leu Met Ala Ala Tyr
180 185 190

Leu Ala Gln Ala Gly Leu Ala Arg Val Phe Ile Gly Ile Asn Asp Leu
195 200 205

Glu Lys Glu Gly Ala Phe Val Tyr Ser Asp His Ser Pro Met Arg Thr
210 215 220

Phe Asn Lys Trp Arg Ser Gly Glu Pro Asn Asn Ala Tyr Asp Glu Glu
225 230 235 240

Asp Cys Val Glu Met Val Ala Ser Gly Gly Trp Asn Asp Val Ala Cys
245 250 255

His Thr Thr Met Tyr Phe Met Cys Glu Phe Asp Lys Glu Asn Met
260 265 270

<210> 9
<211> 847
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 9

Met Phe Lys Cys Trp Ser Val Val Leu Val Leu Gly Phe Ile Phe Leu
1 5 10 15

Glu Ser Glu Gly Arg Pro Thr Lys Glu Gly Gly Tyr Gly Leu Lys Ser
20 25 30

Tyr Gln Pro Leu Met Arg Leu Arg His Lys Gln Glu Lys Asn Gln Glu
35 40 45

Ser Ser Arg Val Lys Gly Phe Met Ile Gln Asp Gly Pro Phe Gly Ser
50 55 60

Cys Glu Asn Lys Tyr Cys Gly Leu Gly Arg His Cys Val Thr Ser Arg
65 70 75 80

Glu Thr Gly Gln Ala Glu Cys Ala Cys Met Asp Leu Cys Lys Arg His
85 90 95

Tyr Lys Pro Val Cys Gly Ser Asp Gly Glu Phe Tyr Glu Asn His Cys
100 105 110

Glu Val His Arg Ala Ala Cys Leu Lys Lys Gln Lys Ile Thr Ile Val
115 120 125

His Asn Glu Asp Cys Phe Phe Lys Gly Asp Lys Cys Lys Thr Thr Glu
130 135 140

Tyr Ser Lys Met Lys Asn Met Leu Leu Asp Leu Gln Asn Gln Lys Tyr
145 150 155 160

Ile Met Gln Glu Asn Glu Asn Pro Asn Gly Asp Asp Ile Ser Arg Lys
165 170 175

Lys Leu Leu Val Asp Gln Met Phe Lys Tyr Phe Asp Ala Asp Ser Asn
180 185 190

Gly Leu Val Asp Ile Asn Glu Leu Thr Gln Val Ile Lys Gln Glu Glu
195 200 205

Leu Gly Lys Asp Leu Phe Asp Cys Thr Leu Tyr Val Leu Leu Lys Tyr
210 215 220

Asp Asp Phe Asn Ala Asp Lys His Leu Ala Leu Glu Glu Phe Tyr Arg
225 230 235 240

Ala Phe Gln Val Ile Gln Leu Ser Leu Pro Glu Asp Gln Lys Leu Ser
245 250 255

Ile Thr Ala Ala Thr Val Gly Gln Ser Ala Val Leu Ser Cys Ala Ile
260 265 270

Gln Gly Thr Leu Arg Pro Pro Ile Ile Trp Lys Arg Asn Asn Ile Ile
275 280 285

Leu Asn Asn Leu Asp Leu Glu Asp Ile Asn Asp Phe Gly Asp Asp Gly
290 295 300

Ser Leu Tyr Ile Thr Lys Val Thr Thr Thr His Val Gly Asn Tyr Thr
305 310 315 320

Cys Tyr Ala Asp Gly Tyr Glu Gln Val Tyr Gln Thr His Ile Phe Gln
325 330 335

Val Asn Val Pro Pro Val Ile Arg Val Tyr Pro Glu Ser Gln Ala Arg
340 345 350

Glu Pro Gly Val Thr Ala Ser Leu Arg Cys His Ala Glu Gly Ile Pro
355 360 365

Lys Pro Gln Leu Gly Trp Leu Lys Asn Gly Ile Asp Ile Thr Pro Lys
370 375 380

Leu Ser Lys Gln Leu Thr Leu Gln Ala Asn Gly Ser Glu Val His Ile
385 390 395 400

Ser Asn Val Arg Tyr Glu Asp Thr Gly Ala Tyr Thr Cys Ile Ala Lys

405 410 415

Asn Glu Ala Gly Val Asp Glu Asp Ile Ser Ser Leu Phe Val Glu Asp
420 425 430

Ser Ala Arg Lys Thr Leu Ala Asn Ile Leu Trp Arg Glu Glu Gly Leu
435 440 445

Gly Ile Gly Asn Met Phe Tyr Val Phe Tyr Glu Asp Gly Ile Lys Val
450 455 460

Ile Gln Pro Ile Glu Cys Glu Phe Gln Arg His Ile Lys Pro Ser Glu
465 470 475 480

Lys Leu Leu Gly Phe Gln Asp Glu Val Cys Pro Lys Ala Glu Gly Asp
485 490 495

Glu Val Gln Arg Cys Val Trp Ala Ser Ala Val Asn Val Lys Asp Lys
500 505 510

Phe Ile Tyr Val Ala Gln Pro Thr Leu Asp Arg Val Leu Ile Val Asp
515 520 525

Val Gln Ser Gln Lys Val Val Gln Ala Val Ser Thr Asp Pro Val Pro
530 535 540

Val Lys Leu His Tyr Asp Lys Ser His Asp Gln Val Trp Val Leu Ser
545 550 555 560

Trp Gly Thr Leu Glu Lys Thr Ser Pro Thr Leu Gln Val Ile Thr Leu
565 570 575

Ala Ser Gly Asn Val Pro His His Thr Ile His Thr Gln Pro Val Gly
580 585 590

Lys Gln Phe Asp Arg Val Asp Asp Phe Phe Ile Pro Thr Thr Thr Leu
595 600 605

Ile Ile Thr His Met Arg Phe Gly Phe Ile Leu His Lys Asp Glu Ala
610 615 620

Ala Leu Gln Lys Ile Asp Leu Glu Thr Met Ser Tyr Ile Lys Thr Ile
625 630 635 640

Asn Leu Lys Asp Tyr Lys Cys Val Pro Gln Ser Leu Ala Tyr Thr His
645 650 655

Leu Gly Gly Tyr Tyr Phe Ile Gly Cys Lys Pro Asp Ser Thr Gly Ala
660 665 670

Val Ser Pro Gln Val Met Val Asp Gly Val Thr Asp Ser Val Ile Gly
675 680 685

Phe Asn Ser Asp Val Thr Gly Thr Pro Tyr Val Ser Pro Asp Gly His
690 695 700

Tyr Leu Val Ser Ile Asn Asp Val Lys Gly Leu Val Arg Val Gln Tyr
705 710 715 720

Ile Thr Ile Arg Gly Glu Ile Gln Glu Ala Phe Asp Ile Tyr Thr Asn
725 730 735

Leu His Ile Ser Asp Leu Ala Phe Gln Pro Ser Phe Thr Glu Ala His
740 745 750

Gln Tyr Asn Ile Tyr Gly Ser Ser Ser Thr Gln Thr Asp Val Leu Phe
755 760 765

Val Glu Leu Ser Ser Gly Lys Val Lys Met Ile Lys Ser Leu Lys Glu
770 775 780

Pro Leu Lys Ala Glu Glu Trp Pro Trp Asn Arg Lys Asn Arg Gln Ile
785 790 795 800

Gln Asp Ser Gly Leu Phe Gly Gln Tyr Leu Met Thr Pro Ser Lys Asp
805 810 815

Ser Leu Phe Ile Leu Asp Gly Arg Leu Asn Lys Leu Asn Cys Glu Ile
820 825 830

Thr Glu Val Glu Lys Gly Asn Thr Val Ile Trp Val Gly Asp Ala
835 840 845

<210> 10
<211> 470
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 10

Met Ser Arg Leu Gly Ala Leu Gly Gly Ala Arg Ala Gly Leu Gly Leu
1 5 10 15

Leu Leu Gly Thr Ala Ala Gly Leu Gly Phe Leu Cys Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Gln Arg Trp Lys Arg Thr Gln Arg His Gly Arg Ser Gln Ser Leu Pro
35 40 45

Asn Ser Leu Asp Tyr Thr Gln Thr Ser Asp Pro Gly Arg His Val Met
50 55 60

Leu Leu Arg Ala Val Pro Gly Gly Ala Gly Asp Ala Ser Val Leu Pro
65 70 75 80

Ser Leu Pro Arg Glu Gly Gln Glu Lys Val Leu Asp Arg Leu Asp Phe
85 90 95

Val Leu Thr Ser Leu Val Ala Leu Arg Arg Glu Val Glu Glu Leu Arg
100 105 110

Ser Ser Leu Arg Gly Leu Ala Gly Glu Ile Val Gly Glu Val Arg Cys
115 120 125

His Met Glu Glu Asn Gln Arg Val Ala Arg Arg Arg Arg Phe Pro Phe
130 135 140

Val Arg Glu Arg Ser Asp Ser Thr Gly Ser Ser Ser Val Tyr Phe Thr
145 150 155 160

Ala Ser Ser Gly Ala Thr Phe Thr Asp Ala Glu Ser Glu Gly Gly Tyr
165 170 175

Thr Thr Ala Asn Ala Glu Ser Asp Asn Glu Arg Asp Ser Asp Lys Glu
180 185 190

Ser Glu Asp Gly Glu Asp Glu Val Ser Cys Glu Thr Val Lys Met Gly
195 200 205

Arg Lys Asp Ser Leu Asp Leu Glu Glu Glu Ala Ala Ser Gly Ala Ser
210 215 220

Ser Ala Leu Glu Ala Gly Gly Ser Ser Gly Leu Glu Asp Val Leu Pro
225 230 235 240

Leu Leu Gln Gln Ala Asp Glu Leu His Arg Gly Asp Glu Gln Gly Lys
245 250 255

Arg Glu Gly Phe Gln Leu Leu Leu Asn Asn Lys Leu Val Tyr Gly Ser
260 265 270

Arg Gln Asp Phe Leu Trp Arg Leu Ala Arg Ala Tyr Ser Asp Met Cys
275 280 285

Glu Leu Thr Glu Glu Val Ser Glu Lys Lys Ser Tyr Ala Leu Asp Gly
290 295 300

Lys Glu Glu Ala Glu Ala Ala Leu Glu Lys Gly Asp Glu Ser Ala Asp
305 310 315 320

Cys His Leu Trp Tyr Ala Val Leu Cys Gly Gln Leu Ala Glu His Glu
325 330 335

Ser Ile Gln Arg Arg Ile Gln Ser Gly Phe Ser Phe Lys Glu His Val
340 345 350

Asp Lys Ala Ile Ala Leu Gln Pro Glu Asn Pro Met Ala His Phe Leu
355 360 365

Leu Gly Arg Trp Cys Tyr Gln Val Ser His Leu Ser Trp Leu Glu Lys
370 375 380

Lys Thr Ala Thr Ala Leu Leu Glu Ser Pro Leu Ser Ala Thr Val Glu
385 390 395 400

Asp Ala Leu Gln Ser Phe Leu Lys Ala Glu Glu Leu Gln Pro Gly Phe
405 410 415

Ser Lys Ala Gly Arg Val Tyr Ile Ser Lys Cys Tyr Arg Glu Leu Gly
420 425 430

Lys Asn Ser Glu Ala Arg Trp Trp Met Lys Leu Ala Leu Glu Leu Pro
435 440 445

Asp Val Thr Lys Glu Asp Leu Ala Ile Gln Lys Asp Leu Glu Glu Leu
450 455 460

Glu Val Ile Leu Arg Asp
465 470

<210> 11
<211> 495
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 11

Met Glu Asn Lys Ala Met Tyr Leu His Thr Val Ser Asp Cys Asp Thr
1 5 10 15

Ser Ser Ile Cys Glu Asp Ser Phe Asp Gly Arg Ser Leu Ser Lys Leu
20 25 30

Asn Leu Cys Glu Asp Gly Pro Cys His Lys Arg Arg Ala Ser Ile Cys
35 40 45

Cys Thr Gln Leu Gly Ser Leu Ser Ala Leu Lys His Ala Val Leu Gly
50 55 60

Leu Tyr Leu Leu Val Phe Leu Ile Leu Val Gly Ile Phe Ile Leu Ala
65 70 75 80

Val Ser Arg Pro Arg Ser Ser Pro Asp Asp Leu Lys Ala Leu Thr Arg
85 90 95

Asn Val Asn Arg Leu Asn Glu Ser Phe Arg Asp Leu Gln Leu Arg Leu
100 105 110

Leu Gln Ala Pro Leu Gln Ala Asp Leu Thr Glu Gln Val Trp Lys Val
115 120 125

Gln Asp Ala Leu Gln Asn Gln Ser Asp Ser Leu Leu Ala Leu Ala Gly
130 135 140

Ala Val Gln Arg Leu Glu Gly Ala Leu Trp Gly Leu Gln Ala Gln Ala
145 150 155 160

Val Gln Thr Glu Gln Ala Val Ala Leu Leu Arg Asp Arg Thr Gly Gln
165 170 175

Gln Ser Asp Thr Ala Gln Leu Glu Leu Tyr Gln Leu Gln Val Glu Ser

180 185 190

Asn Ser Ser Gln Leu Leu Leu Arg Arg His Ala Gly Leu Leu Asp Gly
195 200 205

Leu Ala Arg Arg Val Gly Ile Leu Gly Glu Glu Leu Ala Asp Val Gly
210 215 220

Gly Val Leu Arg Gly Leu Asn His Ser Leu Ser Tyr Asp Val Ala Leu
225 230 235 240

His Arg Thr Arg Leu Gln Asp Leu Arg Val Leu Val Ser Asn Ala Ser
245 250 255

Glu Asp Thr Arg Arg Leu Arg Leu Ala His Val Gly Met Glu Leu Gln
260 265 270

Leu Lys Gln Glu Leu Ala Met Leu Asn Ala Val Thr Glu Asp Leu Arg
275 280 285

Leu Lys Asp Trp Glu His Ser Ile Ala Leu Arg Asn Ile Ser Leu Ala
290 295 300

Lys Gly Pro Pro Gly Pro Lys Gly Asp Gln Gly Asp Glu Gly Lys Glu
305 310 315 320

Gly Arg Pro Gly Ile Pro Gly Leu Pro Gly Leu Arg Gly Leu Pro Gly
325 330 335

Glu Arg Gly Thr Pro Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Asp Asp Gly Lys
340 345 350

Leu Gly Ala Thr Gly Pro Met Gly Met Arg Gly Phe Lys Gly Asp Arg
355 360 365

Gly Pro Lys Gly Glu Lys Gly Glu Lys Gly Asp Arg Ala Gly Asp Ala
370 375 380

Ser Gly Val Glu Ala Pro Met Met Ile Arg Leu Val Asn Gly Ser Gly
385 390 395 400

Pro His Glu Gly Arg Val Glu Val Tyr His Asp Arg Arg Trp Gly Thr
405 410 415

Val Cys Asp Asp Gly Trp Asp Lys Lys Asp Gly Asp Val Val Cys Arg
420 425 430

Met Leu Gly Phe Arg Gly Val Glu Glu Val Tyr Arg Thr Ala Arg Phe
435 440 445

Gly Gln Gly Thr Gly Arg Ile Trp Met Asp Asp Val Ala Cys Lys Gly
450 455 460

Thr Glu Glu Thr Ile Phe Arg Cys Ser Phe Ser Lys Trp Gly Val Thr
465 470 475 480

Asn Cys Gly His Ala Glu Asp Ala Ser Val Thr Cys Asn Arg His
485 490 495

<210> 12
<211> 236
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 12

Met Thr Ala Glu Phe Leu Ser Leu Leu Cys Leu Gly Leu Cys Leu Gly
1 5 10 15

Tyr Glu Asp Glu Lys Lys Asn Glu Lys Pro Pro Lys Pro Ser Leu His
20 25 30

Ala Trp Pro Ser Ser Val Val Glu Ala Glu Ser Asn Val Thr Leu Lys
35 40 45

Cys Gln Ala His Ser Gln Asn Val Thr Phe Val Leu Arg Lys Val Asn
50 55 60

Asp Ser Gly Tyr Lys Gln Glu Gln Ser Ser Ala Glu Asn Glu Ala Glu
65 70 75 80

Phe Pro Phe Thr Asp Leu Lys Pro Lys Asp Ala Gly Arg Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Tyr Lys Thr Thr Ala Ser His Glu Trp Ser Glu Ser Ser Glu His
100 105 110

Leu Gln Leu Val Val Thr Asp Lys His Asp Glu Leu Glu Ala Pro Ser
115 120 125

Met Lys Thr Asp Thr Arg Thr Ile Phe Val Ala Ile Phe Ser Cys Ile
130 135 140

Ser Ile Leu Leu Leu Phe Leu Ser Val Phe Ile Ile Tyr Arg Cys Ser
145 150 155 160

Gln His Ser Ser Ser Ser Glu Glu Ser Thr Lys Arg Thr Ser His Ser
165 170 175

Lys Leu Pro Glu Gln Glu Ala Ala Glu Ala Asp Leu Ser Asn Met Glu
180 185 190

Arg Val Ser Leu Ser Thr Ala Asp Pro Gln Gly Val Thr Tyr Ala Glu
195 200 205

Leu Ser Thr Ser Ala Leu Ser Glu Ala Ala Ser Asp Thr Thr Gln Glu
210 215 220

Pro Pro Gly Ser His Glu Tyr Ala Ala Leu Lys Val
225 230 235

<210> 13
<211> 180
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 13

Met Ala Ala Ala Glu Glu Glu Asp Gly Gly Pro Glu Gly Pro Asn Arg
1 5 10 15

Glu Arg Gly Gly Ala Gly Ala Thr Phe Glu Cys Asn Ile Cys Leu Glu
20 25 30

Thr Ala Arg Glu Ala Val Val Ser Val Cys Gly His Leu Tyr Cys Trp
35 40 45

Pro Cys Leu His Gln Trp Leu Glu Thr Arg Pro Glu Arg Gln Glu Cys
50 55 60

Pro Val Cys Lys Ala Gly Ile Ser Arg Glu Lys Val Val Pro Leu Tyr
65 70 75 80

Gly Arg Gly Ser Gln Lys Pro Gln Asp Pro Arg Leu Lys Thr Pro Pro

85 90 95

Arg Pro Gln Gly Gln Arg Pro Ala Pro Glu Ser Arg Gly Gly Phe Gln
100 105 110

Pro Phe Gly Asp Thr Gly Gly Phe His Phe Ser Phe Gly Val Gly Ala
115 120 125

Phe Pro Phe Gly Phe Phe Thr Thr Val Phe Asn Ala His Glu Pro Phe
130 135 140

Arg Arg Gly Thr Gly Val Asp Leu Gly Gln Gly His Pro Ala Ser Ser
145 150 155 160

Trp Gln Asp Ser Leu Phe Leu Phe Leu Ala Ile Phe Phe Phe Phe Trp
165 170 175

Leu Leu Ser Ile
180

<210> 14
<211> 157
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 14

Met Leu Pro Glu Gln Gly Pro Gln Pro Ser Thr Met Pro Leu Trp Cys
1 5 10 15

Leu Leu Ala Ala Cys Thr Ser Leu Pro Arg Gln Ala Ala Thr Met Leu
20 25 30

Glu Glu Ala Ala Ser Pro Asn Glu Ala Val His Ala Ser Thr Ser Gly
35 40 45

Ser Gly Ala Leu Thr Asp Gln Thr Phe Thr Asp Leu Ser Ala Ala Glu
50 55 60

Ala Ser Ser Glu Glu Val Pro Asp Phe Met Glu Val Pro His Ser Val
65 70 75 80

His His Lys Ile Asn Cys Phe Phe Tyr Leu Glu Lys Gln Leu Cys Gln
85 90 95

Leu Pro Ser Pro Leu Cys Leu Ser Ser Leu Leu Thr Leu Lys Leu Lys
100 105 110

Thr Thr Val Pro Ala Pro Gly Arg Trp Trp Ser Phe Gln Pro His Lys
115 120 125

Ala Phe Pro Leu Leu Val Gly Thr Pro Gly Ser Trp Gln Ser Thr Ile
130 135 140

Asp Pro Ala Trp Ala Ala Pro Ser Gln Pro Ser Pro Gly
145 150 155

<210> 15
<211> 716
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 15

Met Met Ser Ile Arg Gln Arg Arg Glu Ile Arg Ala Thr Glu Val Ser
1 5 10 15

Glu Asp Phe Pro Ala Gln Glu Glu Asn Val Lys Leu Glu Asn Lys Leu
20 25 30

Pro Ser Gly Cys Thr Ser Arg Arg Leu Trp Lys Ile Leu Ser Leu Thr
35 40 45

Ile Gly Gly Thr Ile Ala Leu Cys Ile Gly Leu Leu Thr Ser Val Tyr
50 55 60

Leu Ala Thr Leu His Glu Asn Asp Leu Trp Phe Ser Asn Ile Lys Glu
65 70 75 80

Val Glu Arg Glu Ile Ser Phe Arg Thr Glu Cys Gly Leu Tyr Tyr Ser
85 90 95

Tyr Tyr Lys Gln Met Leu Gln Ala Pro Thr Leu Val Gln Gly Phe His
100 105 110

Gly Leu Ile Tyr Asp Asn Lys Thr Glu Ser Met Lys Thr Ile Asn Leu
115 120 125

Leu Gln Arg Met Asn Ile Tyr Gln Glu Val Phe Leu Ser Ile Leu Tyr
130 135 140

Arg Val Leu Pro Ile Gln Lys Tyr Leu Glu Pro Val Tyr Phe Tyr Ile
145 150 155 160

Tyr Thr Leu Phe Gly Leu Gln Ala Ile Tyr Val Thr Ala Leu Tyr Ile
165 170 175

Thr Ser Trp Leu Leu Ser Gly Thr Trp Leu Ser Gly Leu Leu Ala Ala
180 185 190

Phe Trp Tyr Val Thr Asn Arg Ile Asp Thr Thr Arg Val Glu Phe Thr
195 200 205

Ile Pro Leu Arg Glu Asn Trp Ala Leu Pro Phe Phe Ala Ile Gln Ile
210 215 220

Ala Ala Ile Thr Tyr Phe Leu Arg Pro Asn Leu Gln Pro Leu Ser Glu
225 230 235 240

Arg Leu Thr Leu Leu Ala Ile Phe Ile Ser Thr Phe Leu Phe Ser Leu
245 250 255

Thr Trp Gln Phe Asn Gln Phe Met Met Leu Met Gln Ala Leu Val Leu
260 265 270

Phe Thr Leu Asp Ser Leu Asp Met Leu Pro Ala Val Lys Ala Thr Trp
275 280 285

Leu Tyr Gly Ile Gln Ile Thr Ser Leu Leu Leu Val Cys Ile Leu Gln
290 295 300

Phe Phe Asn Ser Met Ile Leu Gly Ser Leu Leu Ile Ser Phe Asn Leu
305 310 315 320

Ser Val Phe Ile Ala Arg Lys Leu Gln Lys Asn Leu Lys Thr Gly Ser
325 330 335

Phe Leu Asn Arg Leu Gly Lys Leu Leu Leu His Leu Phe Met Val Leu
340 345 350

Cys Leu Thr Leu Phe Leu Asn Asn Ile Ile Lys Lys Ile Leu Asn Leu
355 360 365

Lys Ser Asp Glu His Ile Phe Lys Phe Leu Lys Ala Lys Phe Gly Leu

370 375 380

Gly Ala Thr Arg Asp Phe Asp Ala Asn Leu Tyr Leu Cys Glu Glu Ala
385 390 395 400

Phe Gly Leu Leu Pro Phe Asn Thr Phe Gly Arg Leu Ser Asp Thr Leu
405 410 415

Leu Phe Tyr Ala Tyr Ile Phe Val Leu Ser Ile Thr Val Ile Val Ala
420 425 430

Phe Val Val Ala Phe His Asn Leu Ser Asp Ser Thr Asn Gln Gln Ser
435 440 445

Val Gly Lys Met Glu Lys Gly Thr Val Asp Leu Lys Pro Glu Thr Ala
450 455 460

Tyr Asn Leu Ile His Thr Ile Leu Phe Gly Phe Leu Ala Leu Ser Thr
465 470 475 480

Met Arg Met Lys Tyr Leu Trp Thr Ser His Met Cys Val Phe Ala Ser
485 490 495

Phe Gly Leu Cys Ser Pro Glu Ile Trp Glu Leu Leu Leu Lys Ser Val
500 505 510

His Leu Tyr Asn Pro Lys Arg Ile Cys Ile Met Arg Tyr Ser Val Pro
515 520 525

Ile Leu Ile Leu Leu Tyr Leu Cys Tyr Lys Phe Trp Pro Gly Met Met
530 535 540

Asp Glu Leu Ser Glu Leu Arg Glu Phe Tyr Asp Pro Asp Thr Val Glu
545 550 555 560

Leu Met Asn Trp Ile Asn Ser Asn Thr Pro Arg Lys Ala Val Phe Ala
565 570 575

Gly Ser Met Gln Leu Leu Ala Gly Val Lys Leu Cys Thr Gly Arg Thr
580 585 590

Leu Thr Asn His Pro His Tyr Glu Asp Ser Ser Leu Arg Glu Arg Thr
595 600 605

Arg Ala Val Tyr Gln Ile Tyr Ala Lys Arg Ala Pro Glu Glu Val His
610 615 620

Ala Leu Leu Arg Ser Phe Gly Thr Asp Tyr Val Ile Leu Glu Asp Ser
625 630 635 640

Ile Cys Tyr Glu Arg Arg His Arg Arg Gly Cys Arg Leu Arg Asp Leu
645 650 655

Leu Asp Ile Ala Asn Gly His Met Met Asp Gly Pro Gly Glu Asn Asp
660 665 670

Pro Asp Leu Lys Pro Ala Asp His Pro Arg Phe Cys Glu Glu Ile Lys
675 680 685

Arg Asn Leu Pro Pro Tyr Val Ala Tyr Phe Thr Arg Val Phe Gln Asn
690 695 700

Lys Thr Phe His Val Tyr Lys Leu Ser Arg Asn Lys
705 710 715

<210> 16
<211> 831
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 16

Met Lys Val His Met His Thr Lys Phe Cys Leu Ile Cys Leu Leu Thr
1 5 10 15

Phe Ile Phe His His Cys Asn His Cys His Glu Glu His Asp His Gly
20 25 30

Pro Glu Ala Leu His Arg Gln His Arg Gly Met Thr Glu Leu Glu Pro
35 40 45

Ser Lys Phe Ser Lys Gln Ala Ala Glu Asn Glu Lys Lys Tyr Tyr Ile
50 55 60

Glu Lys Leu Phe Glu Arg Tyr Gly Glu Asn Gly Arg Leu Ser Phe Phe
65 70 75 80

Gly Leu Glu Lys Leu Leu Thr Asn Leu Gly Leu Gly Glu Arg Lys Val
85 90 95

Val Glu Ile Asn His Glu Asp Leu Gly His Asp His Val Ser His Leu
100 105 110

Asp Ile Leu Ala Val Gln Glu Gly Lys His Phe His Ser His Asn His
115 120 125

Gln His Ser His Asn His Leu Asn Ser Glu Asn Gln Thr Val Thr Ser
130 135 140

Val Ser Thr Lys Arg Asn His Lys Cys Asp Pro Glu Lys Glu Thr Val
145 150 155 160

Glu Val Ser Val Lys Ser Asp Asp Lys His Met His Asp His Asn His
165 170 175

Arg Leu Arg His His His Arg Leu His His His Leu Asp His Asn Asn
180 185 190

Thr His His Phe His Asn Asp Ser Ile Thr Pro Ser Glu Arg Gly Glu
195 200 205

Pro Ser Asn Glu Pro Ser Thr Glu Thr Asn Lys Thr Gln Glu Gln Ser
210 215 220

Asp Val Lys Leu Pro Lys Gly Lys Arg Lys Lys Lys Gly Arg Lys Ser
225 230 235 240

Asn Glu Asn Ser Glu Val Ile Thr Pro Gly Phe Pro Pro Asn His Asp
245 250 255

Gln Gly Glu Gln Tyr Glu His Asn Arg Val His Lys Pro Asp Arg Val
260 265 270

His Asn Pro Gly His Ser His Val His Leu Pro Glu Arg Asn Gly His
275 280 285

Asp Pro Gly Arg Gly His Gln Asp Leu Asp Pro Asp Asn Glu Gly Glu
290 295 300

Leu Arg His Thr Arg Lys Arg Glu Ala Pro His Val Lys Asn Asn Ala
305 310 315 320

Ile Ile Ser Leu Arg Lys Asp Leu Asn Glu Asp Asp His His His Glu
325 330 335

Cys Leu Asn Val Thr Gln Leu Leu Lys Tyr Tyr Gly His Gly Ala Asn
340 345 350

Ser Pro Ile Ser Thr Asp Leu Phe Thr Tyr Leu Cys Pro Ala Leu Leu
355 360 365

Tyr Gln Ile Asp Ser Arg Leu Cys Ile Glu His Phe Asp Lys Leu Leu
370 375 380

Val Glu Asp Ile Asn Lys Asp Lys Asn Leu Val Pro Glu Asp Glu Ala
385 390 395 400

Asn Ile Gly Ala Ser Ala Trp Ile Cys Gly Ile Ile Ser Ile Thr Val
405 410 415

Ile Ser Leu Leu Ser Leu Leu Gly Val Ile Leu Val Pro Ile Ile Asn
420 425 430

Gln Gly Cys Phe Lys Phe Leu Leu Thr Phe Leu Val Ala Leu Ala Val
435 440 445

Gly Thr Met Ser Gly Asp Ala Leu Leu His Leu Leu Pro His Ser Gln
450 455 460

Gly Gly His Asp His Ser His Gln His Ala His Gly His Gly His Ser
465 470 475 480

His Gly His Glu Ser Asn Lys Phe Leu Glu Glu Tyr Asp Ala Val Leu
485 490 495

Lys Gly Leu Val Ala Leu Gly Gly Ile Tyr Leu Leu Phe Ile Ile Glu
500 505 510

His Cys Ile Arg Met Phe Lys His Tyr Lys Gln Gln Arg Gly Lys Gln
515 520 525

Lys Trp Phe Met Lys Gln Asn Thr Glu Glu Ser Thr Ile Gly Arg Lys
530 535 540

Leu Ser Asp His Lys Leu Asn Asn Thr Pro Asp Ser Asp Trp Leu Gln
545 550 555 560

Leu Lys Pro Leu Ala Gly Thr Asp Asp Ser Val Val Ser Glu Asp Arg
565 570 575

Leu Asn Glu Thr Glu Leu Thr Asp Leu Glu Gly Gln Gln Glu Ser Pro
580 585 590

Pro Lys Asn Tyr Leu Cys Ile Glu Glu Glu Lys Ile Ile Asp His Ser
595 600 605

His Ser Asp Gly Leu His Thr Ile His Glu His Asp Leu His Ala Ala
610 615 620

Ala His Asn His His Gly Glu Asn Lys Thr Val Leu Arg Lys His Asn
625 630 635 640

His Gln Trp His His Lys His Ser His His Ser His Gly Pro Cys His
645 650 655

Ser Gly Ser Asp Leu Lys Glu Thr Gly Ile Ala Asn Ile Ala Trp Met
660 665 670

Val Ile Met Gly Asp Gly Ile His Asn Phe Ser Asp Gly Leu Ala Ile
675 680 685

Gly Ala Ala Phe Ser Ala Gly Leu Thr Gly Gly Ile Ser Thr Ser Ile
690 695 700

Ala Val Phe Cys His Glu Leu Pro His Glu Leu Gly Asp Phe Ala Val
705 710 715 720

Leu Leu Lys Ala Gly Met Thr Val Lys Gln Ala Ile Val Tyr Asn Leu
725 730 735

Leu Ser Ala Met Met Ala Tyr Ile Gly Met Leu Ile Gly Thr Ala Val
740 745 750

Gly Gln Tyr Ala Asn Asn Ile Thr Leu Trp Ile Phe Ala Val Thr Ala
755 760 765

Gly Met Phe Leu Tyr Val Ala Leu Val Asp Met Leu Pro Glu Met Leu
770 775 780

His Gly Asp Gly Asp Asn Glu Glu His Gly Phe Cys Pro Val Gly Gln
785 790 795 800

Phe Ile Leu Gln Asn Leu Gly Leu Leu Phe Gly Phe Ala Ile Met Leu
805 810 815

Val Ile Ala Leu Tyr Glu Asp Lys Ile Val Phe Asp Ile Gln Phe
820 825 830

<210> 17
<211> 600
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 17

Met Ala Ala Leu Ala Pro Val Gly Ser Pro Ala Ser Arg Gly Pro Arg
1 5 10 15

Leu Ala Ala Gly Leu Arg Leu Leu Pro Met Leu Gly Leu Leu Gln Leu
20 25 30

Leu Ala Glu Pro Gly Leu Gly Arg Val His His Leu Ala Leu Lys Asp
35 40 45

Asp Val Arg His Lys Val His Leu Asn Thr Phe Gly Phe Phe Lys Asp
50 55 60

Gly Tyr Met Val Val Asn Val Ser Ser Leu Ser Leu Asn Glu Pro Glu
65 70 75 80

Asp Lys Asp Val Thr Ile Gly Phe Ser Leu Asp Arg Thr Lys Asn Asp
85 90 95

Gly Phe Ser Ser Tyr Leu Asp Glu Asp Val Asn Tyr Cys Ile Leu Lys
100 105 110

Lys Gln Ser Val Ser Val Thr Leu Leu Ile Leu Asp Ile Ser Arg Ser
115 120 125

Glu Val Arg Val Lys Ser Pro Pro Glu Ala Gly Thr Gln Leu Pro Lys
130 135 140

Ile Ile Phe Ser Arg Asp Glu Lys Val Leu Gly Gln Ser Gln Glu Pro
145 150 155 160

```
Asn Val Asn Pro Ala Ser Ala Gly Asn Gln Thr Gln Lys Thr Gln Asp
                165                 170                 175

Gly Gly Lys Ser Lys Arg Ser Thr Val Asp Ser Lys Ala Met Gly Glu
            180                 185                 190

Lys Ser Phe Ser Val His Asn Asn Gly Gly Ala Val Ser Phe Gln Phe
        195                 200                 205

Phe Phe Asn Ile Ser Thr Asp Asp Gln Glu Gly Leu Tyr Ser Leu Tyr
    210                 215                 220

Phe His Lys Cys Leu Gly Lys Glu Leu Pro Ser Asp Lys Phe Thr Phe
225                 230                 235                 240

Ser Leu Asp Ile Glu Ile Thr Glu Lys Asn Pro Asp Ser Tyr Leu Ser
                245                 250                 255

Ala Gly Glu Ile Pro Leu Pro Lys Leu Tyr Ile Ser Met Ala Phe Phe
            260                 265                 270

Phe Phe Leu Ser Gly Thr Ile Trp Ile His Ile Leu Arg Lys Arg Arg
        275                 280                 285

Asn Asp Val Phe Lys Ile His Trp Leu Met Ala Ala Leu Pro Phe Thr
    290                 295                 300

Lys Ser Leu Ser Leu Val Phe His Ala Ile Asp Tyr His Tyr Ile Ser
305                 310                 315                 320

Ser Gln Gly Phe Pro Ile Glu Gly Trp Ala Val Val Tyr Tyr Ile Thr
                325                 330                 335

His Leu Leu Lys Gly Ala Leu Leu Phe Ile Thr Ile Ala Leu Ile Gly
            340                 345                 350

Thr Gly Trp Ala Phe Ile Lys His Ile Leu Ser Asp Lys Asp Lys Lys
        355                 360                 365

Ile Phe Met Ile Val Ile Pro Leu Gln Val Leu Ala Asn Val Ala Tyr
    370                 375                 380

Ile Ile Ile Glu Ser Thr Glu Glu Gly Thr Thr Glu Tyr Gly Leu Trp
```

385 390 395 400

Lys Asp Ser Leu Phe Leu Val Asp Leu Leu Cys Cys Gly Ala Ile Leu
405 410 415

Phe Pro Val Val Trp Ser Ile Arg His Leu Gln Glu Ala Ser Ala Thr
420 425 430

Asp Gly Lys Gly Asp Ser Met Gly Pro Leu Gln Gln Arg Ala Asn Leu
435 440 445

Arg Ala Gly Ser Arg Ile Glu Ser His His Phe Ala Gln Ala Asp Leu
450 455 460

Glu Leu Leu Ala Ser Ser Cys Pro Pro Ala Ser Val Ser Gln Arg Ala
465 470 475 480

Gly Ile Thr Ala Ala Ile Asn Leu Ala Lys Leu Lys Leu Phe Arg His
485 490 495

Tyr Tyr Val Leu Ile Val Cys Tyr Ile Tyr Phe Thr Arg Ile Ile Ala
500 505 510

Phe Leu Leu Lys Leu Ala Val Pro Phe Gln Trp Lys Trp Leu Tyr Gln
515 520 525

Leu Leu Asp Glu Thr Ala Thr Leu Val Phe Phe Val Leu Thr Gly Tyr
530 535 540

Lys Phe Arg Pro Ala Ser Asp Asn Pro Tyr Leu Gln Leu Ser Gln Glu
545 550 555 560

Glu Glu Asp Leu Glu Met Glu Ser Val Val Thr Thr Ser Gly Val Met
565 570 575

Glu Ser Met Lys Lys Val Lys Lys Val Thr Asn Gly Ser Val Glu Pro
580 585 590

Gln Gly Glu Trp Glu Gly Ala Val
595 600

<210> 18
<211> 1284
<212> PRT

<213> Người hiện đại

<400> 18

Met Ser Ser Gly Asp Pro Ala His Leu Gly Leu Cys Leu Trp Leu Trp
1 5 10 15

Leu Gly Ala Thr Leu Gly Arg Glu Gln Val Gln Ala Ser Gly Leu Leu
20 25 30

Arg Leu Ala Val Leu Pro Glu Asp Arg Leu Gln Met Lys Trp Arg Glu
35 40 45

Ser Glu Gly Ser Gly Leu Gly Tyr Leu Val Gln Val Lys Pro Met Ala
50 55 60

Gly Asp Ser Glu Gln Glu Val Ile Leu Thr Thr Lys Thr Pro Lys Ala
65 70 75 80

Thr Val Gly Gly Leu Ser Pro Ser Lys Gly Tyr Thr Leu Gln Ile Phe
85 90 95

Glu Leu Thr Gly Ser Gly Arg Phe Leu Leu Ala Arg Arg Glu Phe Val
100 105 110

Ile Glu Asp Leu Lys Ser Ser Ser Leu Asp Arg Ser Ser Gln Arg Pro
115 120 125

Leu Gly Ser Gly Ala Pro Glu Pro Thr Pro Ser His Thr Gly Ser Pro
130 135 140

Asp Pro Glu Gln Ala Ser Glu Pro Gln Val Ala Phe Thr Pro Ser Gln
145 150 155 160

Asp Pro Arg Thr Pro Ala Gly Pro Gln Phe Arg Cys Leu Pro Pro Val
165 170 175

Pro Ala Asp Met Val Phe Leu Val Asp Gly Ser Trp Ser Ile Gly His
180 185 190

Ser His Phe Gln Gln Val Lys Asp Phe Leu Ala Ser Val Ile Ala Pro
195 200 205

Phe Glu Ile Gly Pro Asp Lys Val Gln Val Gly Leu Thr Gln Tyr Ser
210 215 220

Gly Asp Ala Gln Thr Glu Trp Asp Leu Asn Ser Leu Ser Thr Lys Glu
225 230 235 240

Gln Val Leu Ala Ala Val Arg Arg Leu Arg Tyr Lys Gly Gly Asn Thr
245 250 255

Phe Thr Gly Leu Ala Leu Thr His Val Leu Gly Gln Asn Leu Gln Pro
260 265 270

Ala Ala Gly Leu Arg Pro Glu Ala Ala Lys Val Val Ile Leu Val Thr
275 280 285

Asp Gly Lys Ser Gln Asp Asp Val His Thr Ala Ala Arg Val Leu Lys
290 295 300

Asp Leu Gly Val Asn Val Phe Ala Val Gly Val Lys Asn Ala Asp Glu
305 310 315 320

Ala Glu Leu Arg Leu Leu Ala Ser Pro Pro Arg Asp Ile Thr Val His
325 330 335

Ser Val Leu Asp Phe Leu Gln Leu Gly Ala Leu Ala Gly Leu Leu Ser
340 345 350

Arg Leu Ile Cys Gln Arg Leu Gln Gly Gly Ser Pro Arg Gln Gly Pro
355 360 365

Ala Ala Ala Pro Ala Leu Asp Thr Leu Pro Ala Pro Thr Ser Leu Val
370 375 380

Leu Ser Gln Val Thr Ser Ser Ser Ile Arg Leu Ser Trp Thr Pro Ala
385 390 395 400

Pro Arg His Pro Leu Lys Tyr Leu Ile Val Trp Arg Ala Ser Arg Gly
405 410 415

Gly Thr Pro Arg Glu Val Val Val Glu Gly Pro Ala Ala Ser Thr Glu
420 425 430

Leu His Asn Leu Ala Ser Arg Thr Glu Tyr Leu Val Ser Val Phe Pro
435 440 445

Ile Tyr Glu Gly Gly Val Gly Glu Gly Leu Arg Gly Leu Val Thr Thr
450 455 460

Ala Pro Leu Pro Pro Pro Arg Ala Leu Thr Leu Ala Ala Val Thr Pro
465 470 475 480

Arg Thr Val His Leu Thr Trp Gln Pro Ser Ala Gly Ala Thr His Tyr
485 490 495

Leu Val Arg Cys Ser Pro Ala Ser Pro Lys Gly Glu Glu Glu Glu Arg
500 505 510

Glu Val Gln Val Gly Arg Pro Glu Val Leu Leu Asp Gly Leu Glu Pro
515 520 525

Gly Arg Asp Tyr Glu Val Ser Val Gln Ser Leu Arg Gly Pro Glu Gly
530 535 540

Ser Glu Ala Arg Gly Ile Arg Ala Arg Thr Pro Thr Leu Ala Pro Pro
545 550 555 560

Arg His Leu Gly Phe Ser Asp Val Ser His Asp Ala Ala Arg Val Phe
565 570 575

Trp Glu Gly Ala Pro Arg Pro Val Arg Leu Val Arg Val Thr Tyr Val
580 585 590

Ser Ser Glu Gly Gly His Ser Gly Gln Thr Glu Ala Pro Gly Asn Ala
595 600 605

Thr Ser Ala Thr Leu Gly Pro Leu Ser Ser Ser Thr Thr Tyr Thr Val
610 615 620

Arg Val Thr Cys Leu Tyr Pro Gly Gly Gly Ser Ser Thr Leu Thr Gly
625 630 635 640

Arg Val Thr Thr Lys Lys Ala Pro Ser Pro Ser Gln Leu Ser Met Thr
645 650 655

Glu Leu Pro Gly Asp Ala Val Gln Leu Ala Trp Val Ala Ala Ala Pro
660 665 670

Ser Gly Val Leu Val Tyr Gln Ile Thr Trp Thr Pro Leu Gly Glu Gly
675 680 685

Lys Ala His Glu Ile Ser Val Pro Gly Asn Leu Gly Thr Ala Val Leu
690 695 700

Pro Gly Leu Gly Arg His Thr Glu Tyr Asp Val Thr Ile Leu Ala Tyr
705 710 715 720

Tyr Arg Asp Gly Ala Arg Ser Asp Pro Val Ser Leu Arg Tyr Thr Pro
725 730 735

Ser Thr Val Ser Arg Ser Pro Pro Ser Asn Leu Ala Leu Ala Ser Glu
740 745 750

Thr Pro Asp Ser Leu Gln Val Ser Trp Thr Pro Pro Leu Gly Arg Val
755 760 765

Leu His Tyr Trp Leu Thr Tyr Ala Pro Ala Ser Gly Leu Gly Pro Glu
770 775 780

Lys Ser Val Ser Val Pro Gly Ala Arg Ser His Val Thr Leu Pro Asp
785 790 795 800

Leu Gln Ala Ala Thr Lys Tyr Arg Val Leu Val Ser Ala Ile Tyr Ala
805 810 815

Ala Gly Arg Ser Glu Ala Val Ser Ala Thr Gly Gln Thr Ala Cys Pro
820 825 830

Ala Leu Arg Pro Asp Gly Ser Leu Pro Gly Phe Asp Leu Met Val Ala
835 840 845

Phe Ser Leu Val Glu Lys Ala Tyr Ala Ser Ile Arg Gly Val Ala Met
850 855 860

Glu Pro Ser Ala Phe Gly Gly Thr Pro Thr Phe Thr Leu Phe Lys Asp
865 870 875 880

Ala Gln Leu Thr Arg Arg Val Ser Asp Val Tyr Pro Ala Pro Leu Pro
885 890 895

Pro Glu His Thr Ile Val Phe Leu Val Arg Leu Leu Pro Glu Thr Pro
900 905 910

Arg Glu Ala Phe Ala Leu Trp Gln Met Thr Ala Glu Asp Phe Gln Pro
915 920 925

Leu Leu Gly Val Leu Leu Asp Ala Gly Lys Lys Ser Leu Thr Tyr Phe
930 935 940

His Arg Asp Pro Arg Ala Ala Leu Gln Glu Ala Thr Phe Asp Pro Gln
945 950 955 960

Glu Val Arg Lys Ile Phe Phe Gly Ser Phe His Lys Val His Val Ala
965 970 975

Val Gly Arg Ser Lys Val Arg Leu Tyr Val Asp Cys Arg Lys Val Ala
980 985 990

Glu Arg Pro Leu Gly Glu Met Gly Ser Pro Pro Ala Ala Gly Phe Val
995 1000 1005

Thr Leu Gly Arg Leu Ala Lys Ala Arg Gly Pro Arg Ser Ser Ser
1010 1015 1020

Ala Ala Phe Gln Leu Gln Met Leu Gln Ile Val Cys Ser Asp Thr
1025 1030 1035

Trp Ala Asp Glu Asp Arg Cys Cys Glu Leu Pro Ala Ser Arg Asp
1040 1045 1050

Gly Glu Thr Cys Pro Ala Phe Val Ser Ala Cys Ser Cys Ser Ser
1055 1060 1065

Glu Thr Pro Gly Pro Pro Gly Pro Gln Gly Pro Pro Gly Leu Pro
1070 1075 1080

Gly Arg Asn Gly Thr Pro Gly Glu Gln Gly Phe Pro Gly Pro Arg
1085 1090 1095

Gly Pro Pro Gly Val Lys Gly Glu Lys Gly Asp His Gly Leu Pro
1100 1105 1110

Gly Leu Gln Gly His Pro Gly His Gln Gly Ile Pro Gly Arg Val
1115 1120 1125

Gly Leu Gln Gly Pro Lys Gly Met Arg Gly Leu Glu Gly Thr Ala
1130 1135 1140

Gly Leu Pro Gly Pro Pro Gly Pro Arg Gly Phe Gln Gly Met Ala
1145 1150 1155

Gly Ala Arg Gly Thr Ser Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Thr Val
1160 1165 1170

Gly Pro Thr Gly Leu Pro Gly Pro Lys Gly Glu Arg Gly Glu Lys
1175 1180 1185

Gly Glu Pro Gln Ser Leu Ala Thr Leu Tyr Gln Leu Val Ser Gln
1190 1195 1200

Ala Ser His Val Ser Lys Phe Asp Ser Phe His Glu Asn Thr Arg
1205 1210 1215

Pro Pro Met Pro Ile Leu Glu Gln Lys Leu Glu Pro Gly Thr Glu
1220 1225 1230

Pro Leu Gly Ser Pro Gly Thr Arg Ser Lys Ala Leu Val Pro Gly
1235 1240 1245

Glu Trp Gly Arg Gly Gly Arg His Leu Glu Gly Arg Gly Glu Pro
1250 1255 1260

Gly Ala Val Gly Gln Met Gly Ser Pro Gly Gln Gln Gly Ala Ser
1265 1270 1275

Thr Gln Gly Leu Trp Glu
1280

<210> 19
<211> 626
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 19

Met Ala Ala Arg Pro Ala Ala Thr Leu Ala Trp Ser Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Ser Ser Ala Leu Leu Arg Glu Gly Cys Arg Ala Arg Phe Val Ala Glu
20 25 30

Arg Asp Ser Glu Asp Asp Gly Glu Glu Pro Val Val Phe Pro Glu Ser

35 40 45

Pro Leu Gln Ser Pro Thr Val Leu Val Ala Val Leu Ala Arg Asn Ala
50 55 60

Ala His Thr Leu Pro His Phe Leu Gly Cys Leu Glu Arg Leu Asp Tyr
65 70 75 80

Pro Lys Ser Arg Met Ala Ile Trp Ala Ala Thr Asp His Asn Val Asp
85 90 95

Asn Thr Thr Glu Ile Phe Arg Glu Trp Leu Lys Asn Val Gln Arg Leu
100 105 110

Tyr His Tyr Val Glu Trp Arg Pro Met Asp Glu Pro Glu Ser Tyr Pro
115 120 125

Asp Glu Ile Gly Pro Lys His Trp Pro Thr Ser Arg Phe Ala His Val
130 135 140

Met Lys Leu Arg Gln Ala Ala Leu Arg Thr Ala Arg Glu Lys Trp Ser
145 150 155 160

Asp Tyr Ile Leu Phe Ile Asp Val Asp Asn Phe Leu Thr Asn Pro Gln
165 170 175

Thr Leu Asn Leu Leu Ile Ala Glu Asn Lys Thr Ile Val Ala Pro Met
180 185 190

Leu Glu Ser Arg Gly Leu Tyr Ser Asn Phe Trp Cys Gly Ile Thr Pro
195 200 205

Lys Gly Phe Tyr Lys Arg Thr Pro Asp Tyr Val Gln Ile Arg Glu Trp
210 215 220

Lys Arg Thr Gly Cys Phe Pro Val Pro Met Val His Ser Thr Phe Leu
225 230 235 240

Ile Asp Leu Arg Lys Glu Ala Ser Asp Lys Leu Thr Phe Tyr Pro Pro
245 250 255

His Gln Asp Tyr Thr Trp Thr Phe Asp Asp Ile Ile Val Phe Ala Phe
260 265 270

Ser Ser Arg Gln Ala Gly Ile Gln Met Tyr Leu Cys Asn Arg Glu His
275 280 285

Tyr Gly Tyr Leu Pro Ile Pro Leu Lys Pro His Gln Thr Leu Gln Glu
290 295 300

Asp Ile Glu Asn Leu Ile His Val Gln Ile Glu Ala Met Ile Asp Arg
305 310 315 320

Pro Pro Met Glu Pro Ser Gln Tyr Val Ser Val Val Pro Lys Tyr Pro
325 330 335

Asp Lys Met Gly Phe Asp Glu Ile Phe Met Ile Asn Leu Lys Arg Arg
340 345 350

Lys Asp Arg Arg Asp Arg Met Leu Arg Thr Leu Tyr Glu Gln Glu Ile
355 360 365

Glu Val Lys Ile Val Glu Ala Val Asp Gly Lys Ala Leu Asn Thr Ser
370 375 380

Gln Leu Lys Ala Leu Asn Ile Glu Met Leu Pro Gly Tyr Arg Asp Pro
385 390 395 400

Tyr Ser Ser Arg Pro Leu Thr Arg Gly Glu Ile Gly Cys Phe Leu Ser
405 410 415

His Tyr Ser Val Trp Lys Glu Val Ile Asp Arg Glu Leu Glu Lys Thr
420 425 430

Leu Val Ile Glu Asp Asp Val Arg Phe Glu His Gln Phe Lys Lys Lys
435 440 445

Leu Met Lys Leu Met Asp Asn Ile Asp Gln Ala Gln Leu Asp Trp Glu
450 455 460

Leu Ile Tyr Ile Gly Arg Lys Arg Met Gln Val Lys Glu Pro Glu Lys
465 470 475 480

Ala Val Pro Asn Val Ala Asn Leu Val Glu Ala Asp Tyr Ser Tyr Trp
485 490 495

Thr Leu Gly Tyr Val Ile Ser Leu Glu Gly Ala Gln Lys Leu Val Gly

500 505 510

Ala Asn Pro Phe Gly Lys Met Leu Pro Val Asp Glu Phe Leu Pro Val
515 520 525

Met Tyr Asn Lys His Pro Val Ala Glu Tyr Lys Glu Tyr Tyr Glu Ser
530 535 540

Arg Asp Leu Lys Ala Phe Ser Ala Glu Pro Leu Leu Ile Tyr Pro Thr
545 550 555 560

His Tyr Thr Gly Gln Pro Gly Tyr Leu Ser Asp Thr Glu Thr Ser Thr
565 570 575

Ile Trp Asp Asn Glu Thr Val Ala Thr Asp Trp Asp Arg Thr His Ala
580 585 590

Trp Lys Ser Arg Lys Gln Ser Arg Ile Tyr Ser Asn Ala Lys Asn Thr
595 600 605

Glu Ala Leu Pro Pro Pro Thr Ser Leu Asp Thr Val Pro Ser Arg Asp
610 615 620

Glu Leu
625

<210> 20
<211> 610
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 20

Met Ala Gln Glu Ile Asp Leu Ser Ala Leu Lys Glu Leu Glu Arg Glu
1 5 10 15

Ala Ile Leu Gln Val Leu Tyr Arg Asp Gln Ala Val Gln Asn Thr Glu
20 25 30

Glu Glu Arg Thr Arg Lys Leu Lys Thr His Leu Gln His Leu Arg Trp
35 40 45

Lys Gly Ala Lys Asn Thr Asp Trp Glu His Lys Glu Lys Cys Cys Ala
50 55 60

Arg Cys Gln Gln Val Leu Gly Phe Leu Leu His Arg Gly Ala Val Cys
65 70 75 80

Arg Gly Cys Ser His Arg Val Cys Ala Gln Cys Arg Val Phe Leu Arg
85 90 95

Gly Thr His Ala Trp Lys Cys Thr Val Cys Phe Glu Asp Arg Asn Val
100 105 110

Lys Ile Lys Thr Gly Glu Trp Phe Tyr Glu Glu Arg Ala Lys Lys Phe
115 120 125

Pro Thr Gly Gly Lys His Glu Thr Val Gly Gly Gln Leu Leu Gln Ser
130 135 140

Tyr Gln Lys Leu Ser Lys Ile Ser Val Val Pro Pro Thr Pro Pro Pro
145 150 155 160

Val Ser Glu Ser Gln Cys Ser Arg Ser Pro Gly Arg Leu Gln Glu Phe
165 170 175

Gly Gln Phe Arg Gly Phe Asn Lys Ser Val Glu Asn Leu Phe Leu Ser
180 185 190

Leu Ala Thr His Val Lys Lys Leu Ser Lys Ser Gln Asn Asp Met Thr
195 200 205

Ser Glu Lys His Leu Leu Ala Thr Gly Pro Arg Gln Cys Val Gly Gln
210 215 220

Thr Glu Arg Arg Ser Gln Ser Asp Thr Ala Val Asn Val Thr Thr Arg
225 230 235 240

Lys Val Ser Ala Pro Asp Ile Leu Lys Pro Leu Asn Gln Glu Asp Pro
245 250 255

Lys Cys Ser Thr Asn Pro Ile Leu Lys Gln Gln Asn Leu Pro Ser Ser
260 265 270

Pro Ala Pro Ser Thr Ile Phe Ser Gly Gly Phe Arg His Gly Ser Leu
275 280 285

Ile Ser Ile Asp Ser Thr Cys Thr Glu Met Gly Asn Phe Asp Asn Ala
290 295 300

Asn Val Thr Gly Glu Ile Glu Phe Ala Ile His Tyr Cys Phe Lys Thr
305 310 315 320

His Ser Leu Glu Ile Cys Ile Lys Ala Cys Lys Asn Leu Ala Tyr Gly
325 330 335

Glu Glu Lys Lys Lys Lys Cys Asn Pro Tyr Val Lys Thr Tyr Leu Leu
340 345 350

Pro Asp Arg Ser Ser Gln Gly Lys Arg Lys Thr Gly Val Gln Arg Asn
355 360 365

Thr Val Asp Pro Thr Phe Gln Glu Thr Leu Lys Tyr Gln Val Ala Pro
370 375 380

Ala Gln Leu Val Thr Arg Gln Leu Gln Val Ser Val Trp His Leu Gly
385 390 395 400

Thr Leu Ala Arg Arg Val Phe Leu Gly Glu Val Ile Ile Pro Leu Ala
405 410 415

Thr Trp Asp Phe Glu Asp Ser Thr Thr Gln Ser Phe Arg Trp His Pro
420 425 430

Leu Arg Ala Lys Ala Glu Lys Tyr Glu Asp Ser Val Pro Gln Ser Asn
435 440 445

Gly Glu Leu Thr Val Arg Ala Lys Leu Val Leu Pro Ser Arg Pro Arg
450 455 460

Lys Leu Gln Glu Ala Gln Glu Gly Thr Asp Gln Pro Ser Leu His Gly
465 470 475 480

Gln Leu Cys Leu Val Val Leu Gly Ala Lys Asn Leu Pro Val Arg Pro
485 490 495

Asp Gly Thr Leu Asn Ser Phe Val Lys Gly Cys Leu Thr Leu Pro Asp
500 505 510

Gln Gln Lys Leu Arg Leu Lys Ser Pro Val Leu Arg Lys Gln Ala Cys
515 520 525

Pro Gln Trp Lys His Ser Phe Val Phe Ser Gly Val Thr Pro Ala Gln
530 535 540

Leu Arg Gln Ser Ser Leu Glu Leu Thr Val Trp Asp Gln Ala Leu Phe
545 550 555 560

Gly Met Asn Asp Arg Leu Leu Gly Gly Thr Arg Leu Gly Ser Lys Gly
565 570 575

Asp Thr Ala Val Gly Gly Asp Ala Cys Ser Leu Ser Lys Leu Gln Trp
580 585 590

Gln Lys Val Leu Ser Ser Pro Asn Leu Trp Thr Asp Met Thr Leu Val
595 600 605

Leu His
610

<210> 21
<211> 775
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 21

Met Asp Cys Arg Thr Lys Ala Asn Pro Asp Arg Thr Phe Asp Leu Val
1 5 10 15

Leu Lys Val Lys Cys His Ala Ser Glu Asn Glu Asp Pro Val Val Leu
20 25 30

Trp Lys Phe Pro Glu Asp Phe Gly Asp Gln Glu Ile Leu Gln Ser Val
35 40 45

Pro Lys Phe Cys Phe Pro Phe Asp Val Glu Arg Val Ser Gln Asn Gln
50 55 60

Val Gly Gln His Phe Thr Phe Val Leu Thr Asp Ile Glu Ser Lys Gln
65 70 75 80

Arg Phe Gly Phe Cys Arg Leu Thr Ser Gly Gly Thr Ile Cys Leu Cys
85 90 95

Ile Leu Ser Tyr Leu Pro Trp Phe Glu Val Tyr Tyr Lys Leu Leu Asn
100 105 110

Thr Leu Ala Asp Tyr Leu Ala Lys Glu Leu Glu Asn Asp Leu Asn Glu
115 120 125

Thr Leu Arg Ser Leu Tyr Asn His Pro Val Pro Lys Ala Asn Thr Pro
130 135 140

Val Asn Leu Ser Val Asn Gln Glu Ile Phe Ile Ala Cys Glu Gln Val
145 150 155 160

Leu Lys Asp Gln Pro Ala Leu Val Pro His Ser Tyr Phe Ile Ala Pro
165 170 175

Asp Val Thr Gly Leu Pro Thr Ile Pro Glu Ser Arg Asn Leu Thr Glu
180 185 190

Tyr Phe Val Ala Val Asp Val Asn Asn Met Leu Gln Leu Tyr Ala Ser
195 200 205

Met Leu His Glu Arg Arg Ile Val Ile Ile Ser Ser Lys Leu Ser Thr
210 215 220

Leu Thr Ala Cys Ile His Gly Ser Ala Ala Leu Leu Tyr Pro Met Tyr
225 230 235 240

Trp Gln His Ile Tyr Ile Pro Val Leu Pro Pro His Leu Leu Asp Tyr
245 250 255

Cys Cys Ala Pro Met Pro Tyr Leu Ile Gly Ile His Ser Ser Leu Ile
260 265 270

Glu Arg Val Lys Asn Lys Ser Leu Glu Asp Val Val Met Leu Asn Val
275 280 285

Asp Thr Asn Thr Leu Glu Ser Pro Phe Ser Asp Leu Asn Asn Leu Pro
290 295 300

Ser Asp Val Val Ser Ala Leu Lys Asn Lys Leu Lys Lys Gln Ser Thr
305 310 315 320

Ala Thr Gly Asp Gly Val Ala Arg Ala Phe Leu Arg Ala Gln Ala Ala
325 330 335

Leu Phe Gly Ser Tyr Arg Asp Ala Leu Arg Tyr Lys Pro Gly Glu Pro

340 345 350

Ile Thr Phe Cys Glu Glu Ser Phe Val Lys His Arg Ser Ser Val Met
355 360 365

Lys Gln Phe Leu Glu Thr Ala Ile Asn Leu Gln Leu Phe Lys Gln Phe
370 375 380

Ile Asp Gly Arg Leu Ala Lys Leu Asn Ala Gly Arg Gly Phe Ser Asp
385 390 395 400

Val Phe Glu Glu Glu Ile Thr Ser Gly Gly Phe Cys Gly Gly Asn Pro
405 410 415

Arg Ser Tyr Gln Gln Trp Val His Thr Val Lys Lys Gly Gly Ala Leu
420 425 430

Phe Asn Thr Ala Met Thr Lys Ala Thr Pro Ala Val Arg Thr Ala Tyr
435 440 445

Lys Phe Ala Lys Asn His Ala Lys Leu Gly Leu Lys Glu Val Lys Ser
450 455 460

Lys Leu Lys His Lys Glu Asn Glu Glu Asp Tyr Gly Thr Cys Ser Ser
465 470 475 480

Ser Val Gln Tyr Thr Pro Val Tyr Lys Leu His Asn Glu Lys Gly Gly
485 490 495

Asn Ser Glu Lys Arg Lys Leu Ala Gln Ala Arg Leu Lys Arg Pro Leu
500 505 510

Lys Ser Leu Asp Gly Ala Leu Tyr Asp Asp Glu Asp Asp Asp Asp Ile
515 520 525

Glu Arg Ala Ser Lys Leu Ser Ser Glu Asp Gly Glu Glu Ala Ser Ala
530 535 540

Tyr Leu Tyr Glu Ser Asp Asp Ser Val Glu Thr Arg Val Lys Thr Pro
545 550 555 560

Tyr Ser Gly Glu Met Asp Leu Leu Gly Glu Ile Leu Asp Thr Leu Ser
565 570 575

Thr His Ser Ser Asp Gln Gly Lys Leu Ala Ala Ala Lys Ser Leu Asp
580 585 590

Phe Phe Arg Ser Met Asp Asp Ile Asp Tyr Lys Pro Thr Asn Lys Ser
595 600 605

Asn Ala Pro Ser Glu Asn Asn Leu Ala Phe Leu Cys Gly Gly Ser Gly
610 615 620

Asp Gln Ala Glu Trp Asn Leu Gly Gln Asp Asp Ser Ala Leu His Gly
625 630 635 640

Lys His Leu Pro Pro Ser Pro Arg Lys Arg Val Ser Ser Ser Gly Leu
645 650 655

Thr Asp Ser Leu Phe Ile Leu Lys Glu Glu Asn Ser Asn Lys His Leu
660 665 670

Gly Ala Asp Asn Val Ser Asp Pro Thr Ser Gly Leu Asp Phe Gln Leu
675 680 685

Thr Ser Pro Glu Val Ser Gln Thr Asp Lys Gly Lys Thr Glu Lys Arg
690 695 700

Glu Thr Leu Ser Gln Ile Ser Asp Asp Leu Leu Ile Pro Gly Leu Gly
705 710 715 720

Arg His Ser Ser Thr Phe Val Pro Trp Glu Lys Glu Gly Lys Glu Ala
725 730 735

Lys Glu Thr Ser Glu Asp Ile Gly Leu Leu His Glu Val Val Ser Leu
740 745 750

Cys His Met Thr Ser Asp Phe Gln Gln Ser Leu Asn Ile Ser Asp Lys
755 760 765

Asn Thr Asn Gly Asn Gln Thr
770 775

<210> 22
<211> 8797
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 22

Met Ala Thr Ser Arg Gly Ala Ser Arg Cys Pro Arg Asp Ile Ala Asn
1 5 10 15

Val Met Gln Arg Leu Gln Asp Glu Gln Glu Ile Val Gln Lys Arg Thr
20 25 30

Phe Thr Lys Trp Ile Asn Ser His Leu Ala Lys Arg Lys Pro Pro Met
35 40 45

Val Val Asp Asp Leu Phe Glu Asp Met Lys Asp Gly Val Lys Leu Leu
50 55 60

Ala Leu Leu Glu Val Leu Ser Gly Gln Lys Leu Pro Cys Glu Gln Gly
65 70 75 80

Arg Arg Met Lys Arg Ile His Ala Val Ala Asn Ile Gly Thr Ala Leu
85 90 95

Lys Phe Leu Glu Gly Arg Lys Ile Lys Leu Val Asn Ile Asn Ser Thr
100 105 110

Asp Ile Ala Asp Gly Arg Pro Ser Ile Val Leu Gly Leu Met Trp Thr
115 120 125

Ile Ile Leu Tyr Phe Gln Ile Glu Glu Leu Thr Ser Asn Leu Pro Gln
130 135 140

Leu Gln Ser Leu Ser Ser Ser Ala Ser Ser Val Asp Ser Ile Val Ser
145 150 155 160

Ser Glu Thr Pro Ser Pro Pro Ser Lys Arg Lys Val Thr Thr Lys Ile
165 170 175

Gln Gly Asn Ala Lys Lys Ala Leu Leu Lys Trp Val Gln Tyr Thr Ala
180 185 190

Gly Lys Gln Thr Gly Ile Glu Val Lys Asp Phe Gly Lys Ser Trp Arg
195 200 205

Ser Gly Val Ala Phe His Ser Val Ile His Ala Ile Arg Pro Glu Leu
210 215 220

Val Asp Leu Glu Thr Val Lys Gly Arg Ser Asn Arg Glu Asn Leu Glu
225 230 235 240

Asp Ala Phe Thr Ile Ala Glu Thr Glu Leu Gly Ile Pro Arg Leu Leu
245 250 255

Asp Pro Glu Asp Val Asp Val Asp Lys Pro Asp Glu Lys Ser Ile Met
260 265 270

Thr Tyr Val Ala Gln Phe Leu Lys His Tyr Pro Asp Ile His Asn Ala
275 280 285

Ser Thr Asp Gly Gln Glu Asp Asp Glu Ile Leu Pro Gly Phe Pro Ser
290 295 300

Phe Ala Asn Ser Val Gln Asn Phe Lys Arg Glu Asp Arg Val Ile Phe
305 310 315 320

Lys Glu Met Lys Val Trp Ile Glu Gln Phe Glu Arg Asp Leu Thr Arg
325 330 335

Ala Gln Met Val Glu Ser Asn Leu Gln Asp Lys Tyr Gln Ser Phe Lys
340 345 350

His Phe Arg Val Gln Tyr Glu Met Lys Arg Lys Gln Ile Glu His Leu
355 360 365

Ile Gln Pro Leu His Arg Asp Gly Lys Leu Ser Leu Asp Gln Ala Leu
370 375 380

Val Lys Gln Ser Trp Asp Arg Val Thr Ser Arg Leu Phe Asp Trp His
385 390 395 400

Ile Gln Leu Asp Lys Ser Leu Pro Ala Pro Leu Gly Thr Ile Gly Ala
405 410 415

Trp Leu Tyr Arg Ala Glu Val Ala Leu Arg Glu Glu Ile Thr Val Gln
420 425 430

Gln Val His Glu Glu Thr Ala Asn Thr Ile Gln Arg Lys Leu Glu Gln
435 440 445

His Lys Asp Leu Leu Gln Asn Thr Asp Ala His Lys Arg Ala Phe His
450 455 460

Glu Ile Tyr Arg Thr Arg Ser Val Asn Gly Ile Pro Val Pro Pro Asp
465 470 475 480

Gln Leu Glu Asp Met Ala Glu Arg Phe His Phe Val Ser Ser Thr Ser
485 490 495

Glu Leu His Leu Met Lys Met Glu Phe Leu Glu Leu Lys Tyr Arg Leu
500 505 510

Leu Ser Leu Leu Val Leu Ala Glu Ser Lys Leu Lys Ser Trp Ile Ile
515 520 525

Lys Tyr Gly Arg Arg Glu Ser Val Glu Gln Leu Leu Gln Asn Tyr Val
530 535 540

Ser Phe Ile Glu Asn Ser Lys Phe Phe Glu Gln Tyr Glu Val Thr Tyr
545 550 555 560

Gln Ile Leu Lys Gln Thr Ala Glu Met Tyr Val Lys Ala Asp Gly Ser
565 570 575

Val Glu Glu Ala Glu Asn Val Met Lys Phe Met Asn Glu Thr Thr Ala
580 585 590

Gln Trp Arg Asn Leu Ser Val Glu Val Arg Ser Val Arg Ser Met Leu
595 600 605

Glu Glu Val Ile Ser Asn Trp Asp Arg Tyr Gly Asn Thr Val Ala Ser
610 615 620

Leu Gln Ala Trp Leu Glu Asp Ala Glu Lys Met Leu Asn Gln Ser Glu
625 630 635 640

Asn Ala Lys Lys Asp Phe Phe Arg Asn Leu Pro His Trp Ile Gln Gln
645 650 655

His Thr Ala Met Asn Asp Ala Gly Asn Phe Leu Ile Glu Thr Cys Asp
660 665 670

Glu Met Val Ser Arg Asp Leu Lys Gln Gln Leu Leu Leu Leu Asn Gly
675 680 685

Arg Trp Arg Glu Leu Phe Met Glu Val Lys Gln Tyr Ala Gln Ala Asp
690 695 700

Glu Met Asp Arg Met Lys Lys Glu Tyr Thr Asp Cys Val Val Thr Leu
705 710 715 720

Ser Ala Phe Ala Thr Glu Ala His Lys Lys Leu Ser Glu Pro Leu Glu
725 730 735

Val Ser Phe Met Asn Val Lys Leu Leu Ile Gln Asp Leu Glu Asp Ile
740 745 750

Glu Gln Arg Val Pro Val Met Asp Ala Gln Tyr Lys Ile Ile Thr Lys
755 760 765

Thr Ala His Leu Ile Thr Lys Glu Ser Pro Gln Glu Glu Gly Lys Glu
770 775 780

Met Phe Ala Thr Met Ser Lys Leu Lys Glu Gln Leu Thr Lys Val Lys
785 790 795 800

Glu Cys Tyr Ser Pro Leu Leu Tyr Glu Ser Gln Gln Leu Leu Ile Pro
805 810 815

Leu Glu Glu Leu Glu Lys Gln Met Thr Ser Phe Tyr Asp Ser Leu Gly
820 825 830

Lys Ile Asn Glu Ile Ile Thr Val Leu Glu Arg Glu Ala Gln Ser Ser
835 840 845

Ala Leu Phe Lys Gln Lys His Gln Glu Leu Leu Ala Cys Gln Glu Asn
850 855 860

Cys Lys Lys Thr Leu Thr Leu Ile Glu Lys Gly Ser Gln Ser Val Gln
865 870 875 880

Lys Phe Val Thr Leu Ser Asn Val Leu Lys His Phe Asp Gln Thr Arg
885 890 895

Leu Gln Arg Gln Ile Ala Asp Ile His Val Ala Phe Gln Ser Met Val
900 905 910

Lys Lys Thr Gly Asp Trp Lys Lys His Val Glu Thr Asn Ser Arg Leu
915 920 925

```
Met Lys Lys Phe Glu Glu Ser Arg Ala Glu Leu Glu Lys Val Leu Arg
    930                 935                 940

Ile Ala Gln Glu Gly Leu Glu Glu Lys Gly Asp Pro Glu Glu Leu Leu
945                 950                 955                 960

Arg Arg His Thr Glu Phe Phe Ser Gln Leu Asp Gln Arg Val Leu Asn
                965                 970                 975

Ala Phe Leu Lys Ala Cys Asp Glu Leu Thr Asp Ile Leu Pro Glu Gln
            980                 985                 990

Glu Gln Gln Gly Leu Gln Glu Ala  Val Arg Lys Leu His  Lys Gln Trp
        995                 1000                1005

Lys Asp  Leu Gln Gly Glu Ala  Pro Tyr His Leu Leu  His Leu Lys
    1010                1015                1020

Ile Asp  Val Glu Lys Asn Arg  Phe Leu Ala Ser Val  Glu Glu Cys
    1025                1030                1035

Arg Thr  Glu Leu Asp Arg Glu  Thr Lys Leu Met Pro  Gln Glu Gly
    1040                1045                1050

Ser Glu  Lys Ile Ile Lys Glu  His Arg Val Phe Phe  Ser Asp Lys
    1055                1060                1065

Gly Pro  His His Leu Cys Glu  Lys Arg Leu Gln Leu  Ile Glu Glu
    1070                1075                1080

Leu Cys  Val Lys Leu Pro Val  Arg Asp Pro Val Arg  Asp Thr Pro
    1085                1090                1095

Gly Thr  Cys His Val Thr Leu  Lys Glu Leu Arg Ala  Ala Ile Asp
    1100                1105                1110

Ser Thr  Tyr Arg Lys Leu Met  Glu Asp Pro Asp Lys  Trp Lys Asp
    1115                1120                1125

Tyr Thr  Ser Arg Phe Ser Glu  Phe Ser Ser Trp Ile  Ser Thr Asn
    1130                1135                1140
```

Glu Thr Gln Leu Lys Gly Ile Lys Gly Glu Ala Ile Asp Thr Ala
1145 1150 1155

Asn His Gly Glu Val Lys Arg Ala Val Glu Glu Ile Arg Asn Gly
1160 1165 1170

Val Thr Lys Arg Gly Glu Thr Leu Ser Trp Leu Lys Ser Arg Leu
1175 1180 1185

Lys Val Leu Thr Glu Val Ser Ser Glu Asn Glu Ala Gln Lys Gln
1190 1195 1200

Gly Asp Glu Leu Ala Lys Leu Ser Ser Ser Phe Lys Ala Leu Val
1205 1210 1215

Thr Leu Leu Ser Glu Val Glu Lys Met Leu Ser Asn Phe Gly Asp
1220 1225 1230

Cys Val Gln Tyr Lys Glu Ile Val Lys Asn Ser Leu Glu Glu Leu
1235 1240 1245

Ile Ser Gly Ser Lys Glu Val Gln Glu Gln Ala Glu Lys Ile Leu
1250 1255 1260

Asp Thr Glu Asn Leu Phe Glu Ala Gln Gln Leu Leu Leu His His
1265 1270 1275

Gln Gln Lys Thr Lys Arg Ile Ser Ala Lys Lys Arg Asp Val Gln
1280 1285 1290

Gln Gln Ile Ala Gln Ala Gln Gln Gly Glu Gly Gly Leu Pro Asp
1295 1300 1305

Arg Gly His Glu Glu Leu Arg Lys Leu Glu Ser Thr Leu Asp Gly
1310 1315 1320

Leu Glu Arg Ser Arg Glu Arg Gln Glu Arg Arg Ile Gln Val Thr
1325 1330 1335

Leu Arg Lys Trp Glu Arg Phe Glu Thr Asn Lys Glu Thr Val Val
1340 1345 1350

Arg Tyr Leu Phe Gln Thr Gly Ser Ser His Glu Arg Phe Leu Ser
1355 1360 1365

Phe Ser Ser Leu Glu Ser Leu Ser Ser Glu Leu Glu Gln Thr Lys
1370 1375 1380

Glu Phe Ser Lys Arg Thr Glu Ser Ile Ala Val Gln Ala Glu Asn
1385 1390 1395

Leu Val Lys Glu Ala Ser Glu Ile Pro Leu Gly Pro Gln Asn Lys
1400 1405 1410

Gln Leu Leu Gln Gln Gln Ala Lys Ser Ile Lys Glu Gln Val Lys
1415 1420 1425

Lys Leu Glu Asp Thr Leu Glu Glu Asp Ile Lys Thr Met Glu Met
1430 1435 1440

Val Lys Thr Lys Trp Asp His Phe Gly Ser Asn Phe Glu Thr Leu
1445 1450 1455

Ser Val Trp Ile Thr Glu Lys Glu Lys Glu Leu Asn Ala Leu Glu
1460 1465 1470

Thr Ser Ser Ser Ala Met Asp Met Gln Ile Ser Gln Ile Lys Val
1475 1480 1485

Thr Ile Gln Glu Ile Glu Ser Lys Leu Ser Ser Ile Val Gly Leu
1490 1495 1500

Glu Glu Glu Ala Gln Ser Phe Ala Gln Phe Val Thr Thr Gly Glu
1505 1510 1515

Ser Ala Arg Ile Lys Ala Lys Leu Thr Gln Ile Arg Arg Tyr Gly
1520 1525 1530

Glu Glu Leu Arg Glu His Ala Gln Cys Leu Glu Gly Thr Ile Leu
1535 1540 1545

Gly His Leu Ser Gln Gln Gln Lys Phe Glu Glu Asn Leu Arg Lys
1550 1555 1560

Ile Gln Gln Ser Val Ser Glu Phe Glu Asp Lys Leu Ala Val Pro
1565 1570 1575

Ile Lys Ile Cys Ser Ser Ala Thr Glu Thr Tyr Lys Val Leu Gln
1580 1585 1590

Glu His Met Asp Leu Cys Gln Ala Leu Glu Ser Leu Ser Ser Ala
1595 1600 1605

Ile Thr Ala Phe Ser Ala Ser Ala Arg Lys Val Val Asn Arg Asp
1610 1615 1620

Ser Cys Val Gln Glu Ala Ala Ala Leu Gln Gln Gln Tyr Glu Asp
1625 1630 1635

Ile Leu Arg Arg Ala Lys Glu Arg Gln Thr Ala Leu Glu Asn Leu
1640 1645 1650

Leu Ala His Trp Gln Arg Leu Glu Lys Glu Leu Ser Ser Phe Leu
1655 1660 1665

Thr Trp Leu Glu Arg Gly Glu Ala Lys Ala Ser Ser Pro Glu Met
1670 1675 1680

Asp Ile Ser Ala Asp Arg Val Lys Val Glu Gly Glu Leu Gln Leu
1685 1690 1695

Ile Gln Ala Leu Gln Asn Glu Val Val Ser Gln Ala Ser Phe Tyr
1700 1705 1710

Ser Lys Leu Leu Gln Leu Lys Glu Ser Leu Phe Ser Val Ala Ser
1715 1720 1725

Lys Asp Asp Val Lys Met Met Lys Leu His Leu Glu Gln Leu Asp
1730 1735 1740

Glu Arg Trp Arg Asp Leu Pro Gln Ile Ile Asn Lys Arg Ile Asn
1745 1750 1755

Phe Leu Gln Ser Val Val Ala Glu His Gln Gln Phe Asp Glu Leu
1760 1765 1770

Leu Leu Ser Phe Ser Val Trp Ile Lys Leu Phe Leu Ser Glu Leu
1775 1780 1785

Gln Thr Thr Ser Glu Ile Ser Ile Met Asp His Gln Val Ala Leu
1790 1795 1800

Thr Arg His Lys Asp His Ala Ala Glu Val Glu Ser Lys Lys Gly
1805 1810 1815

Glu Leu Gln Ser Leu Gln Gly His Leu Ala Lys Leu Gly Ser Leu
1820 1825 1830

Gly Arg Ala Glu Asp Leu His Leu Leu Gln Gly Lys Ala Glu Asp
1835 1840 1845

Cys Phe Gln Leu Phe Glu Glu Ala Ser Gln Val Val Glu Arg Arg
1850 1855 1860

Gln Leu Ala Leu Ser His Leu Ala Glu Phe Leu Gln Ser His Ala
1865 1870 1875

Ser Leu Ser Gly Ile Leu Arg Gln Leu Arg Gln Thr Val Glu Ala
1880 1885 1890

Thr Asn Ser Met Asn Lys Asn Glu Ser Asp Leu Ile Glu Lys Asp
1895 1900 1905

Leu Asn Asp Ala Leu Gln Asn Ala Lys Ala Leu Glu Ser Ala Ala
1910 1915 1920

Val Ser Leu Asp Gly Ile Leu Ser Lys Ala Gln Tyr His Leu Lys
1925 1930 1935

Ile Gly Ser Ser Glu Gln Arg Thr Ser Cys Arg Ala Thr Ala Asp
1940 1945 1950

Gln Leu Cys Gly Glu Val Glu Arg Ile Gln Asn Leu Leu Gly Thr
1955 1960 1965

Lys Gln Ser Glu Ala Asp Ala Leu Ala Val Leu Lys Lys Ala Phe
1970 1975 1980

Gln Asp Gln Lys Glu Glu Leu Leu Lys Ser Ile Glu Asp Ile Glu
1985 1990 1995

Glu Arg Thr Asp Lys Glu Arg Leu Lys Glu Pro Thr Arg Gln Ala
2000 2005 2010

Leu Gln Gln Arg Leu Arg Val Phe Asn Gln Leu Glu Asp Glu Leu
2015 2020 2025

Asn Ser His Glu His Glu Leu Cys Trp Leu Lys Asp Lys Ala Lys
2030 2035 2040

Gln Ile Ala Gln Lys Asp Val Ala Phe Ala Pro Glu Val Asp Arg
2045 2050 2055

Glu Ile Asn Arg Leu Glu Val Thr Trp Asp Asp Thr Lys Arg Leu
2060 2065 2070

Ile His Glu Asn Gln Gly Gln Cys Cys Gly Leu Ile Asp Leu Met
2075 2080 2085

Arg Glu Tyr Gln Asn Leu Lys Ser Ala Val Ser Lys Val Leu Glu
2090 2095 2100

Asn Ala Ser Ser Val Ile Val Thr Arg Thr Thr Ile Lys Asp Gln
2105 2110 2115

Glu Asp Leu Lys Trp Ala Phe Ser Lys His Glu Thr Ala Lys Asn
2120 2125 2130

Lys Met Asn Tyr Lys Gln Lys Asp Leu Asp Asn Phe Thr Ser Lys
2135 2140 2145

Gly Lys His Leu Leu Ser Glu Leu Lys Lys Ile His Ser Ser Asp
2150 2155 2160

Phe Ser Leu Val Lys Thr Asp Met Glu Ser Thr Val Asp Lys Trp
2165 2170 2175

Leu Asp Val Ser Glu Lys Leu Glu Glu Asn Met Asp Arg Leu Arg
2180 2185 2190

Val Ser Leu Ser Ile Trp Asp Asp Val Leu Ser Thr Arg Asp Glu
2195 2200 2205

Ile Glu Gly Trp Ser Asn Asn Cys Val Pro Gln Met Ala Glu Asn
2210 2215 2220

Ile Ser Asn Leu Asp Asn His Leu Arg Ala Glu Glu Leu Leu Lys
2225 2230 2235

Glu Phe Glu Ser Glu Val Lys Asn Lys Ala Leu Arg Leu Glu Glu
2240 2245 2250

Leu His Ser Lys Val Asn Asp Leu Lys Glu Leu Thr Lys Asn Leu
2255 2260 2265

Glu Thr Pro Pro Asp Leu Gln Phe Ile Glu Ala Asp Leu Met Gln
2270 2275 2280

Lys Leu Glu His Ala Lys Glu Ile Thr Glu Val Ala Lys Gly Thr
2285 2290 2295

Leu Lys Asp Phe Thr Ala Gln Ser Thr Gln Val Glu Lys Phe Ile
2300 2305 2310

Asn Asp Ile Thr Thr Trp Phe Thr Lys Val Glu Glu Ser Leu Met
2315 2320 2325

Asn Cys Ala Gln Asn Glu Thr Cys Glu Ala Leu Lys Lys Val Lys
2330 2335 2340

Asp Ile Gln Lys Glu Leu Gln Ser Gln Gln Ser Asn Ile Ser Ser
2345 2350 2355

Thr Gln Glu Asn Leu Asn Ser Leu Cys Arg Lys Tyr His Ser Ala
2360 2365 2370

Glu Leu Glu Ser Leu Gly Arg Ala Met Thr Gly Leu Ile Lys Lys
2375 2380 2385

His Glu Ala Val Ser Gln Leu Cys Ser Lys Thr Gln Ala Ser Leu
2390 2395 2400

Gln Glu Ser Leu Glu Lys His Phe Ser Glu Ser Met Gln Glu Phe
2405 2410 2415

Gln Glu Trp Phe Leu Gly Ala Lys Ala Ala Ala Lys Glu Ser Ser
2420 2425 2430

Asp Arg Thr Gly Asp Ser Lys Val Leu Glu Ala Lys Leu His Asp
2435 2440 2445

Leu Gln Asn Ile Leu Asp Ser Val Ser Asp Gly Gln Ser Lys Leu
2450 2455 2460

Asp Ala Val Thr Gln Glu Gly Gln Thr Leu Tyr Ala His Leu Ser
2465 2470 2475

Lys Gln Ile Val Ser Ser Ile Gln Glu Gln Ile Thr Lys Ala Asn
2480 2485 2490

Glu Glu Phe Gln Ala Phe Leu Lys Gln Cys Leu Lys Asp Lys Gln
2495 2500 2505

Ala Leu Gln Asp Cys Ala Ser Glu Leu Gly Ser Phe Glu Asp Gln
2510 2515 2520

His Arg Lys Leu Asn Leu Trp Ile His Glu Met Glu Glu Arg Phe
2525 2530 2535

Asn Thr Glu Asn Leu Gly Glu Ser Lys Gln His Ile Pro Glu Lys
2540 2545 2550

Lys Asn Glu Val His Lys Val Glu Met Phe Leu Gly Glu Leu Leu
2555 2560 2565

Ala Ala Arg Glu Ser Leu Asp Lys Leu Ser Gln Arg Gly Gln Leu
2570 2575 2580

Leu Ser Glu Glu Gly His Gly Ala Gly Gln Glu Gly Arg Leu Cys
2585 2590 2595

Ser Gln Leu Leu Thr Ser His Gln Asn Leu Leu Arg Met Thr Lys
2600 2605 2610

Glu Lys Leu Arg Ser Cys Gln Val Ala Leu Gln Glu His Glu Ala
2615 2620 2625

Leu Glu Glu Ala Leu Gln Ser Met Trp Phe Trp Val Lys Ala Ile
2630 2635 2640

Gln Asp Arg Leu Ala Cys Ala Glu Ser Thr Leu Gly Ser Lys Asp
2645 2650 2655

Thr Leu Glu Lys Arg Leu Ser Gln Ile Gln Asp Ile Leu Leu Met
2660 2665 2670

Lys Gly Glu Gly Glu Val Lys Leu Asn Met Ala Ile Gly Lys Gly
2675 2680 2685

Glu Gln Ala Leu Arg Ser Ser Asn Lys Glu Gly Gln Arg Val Ile
2690 2695 2700

Gln Thr Gln Leu Glu Thr Leu Lys Glu Val Trp Ala Asp Ile Met
2705 2710 2715

Ser Ser Ser Val His Ala Gln Ser Thr Leu Glu Ser Val Ile Ser
2720 2725 2730

Gln Trp Asn Asp Tyr Val Glu Arg Lys Asn Gln Leu Glu Gln Trp
2735 2740 2745

Met Glu Ser Val Asp Gln Lys Ile Glu His Pro Leu Gln Pro Gln
2750 2755 2760

Pro Gly Leu Lys Glu Lys Phe Val Leu Leu Asp His Leu Gln Ser
2765 2770 2775

Ile Leu Ser Glu Ala Glu Asp His Thr Arg Ala Leu His Arg Leu
2780 2785 2790

Ile Ala Lys Ser Arg Glu Leu Tyr Glu Lys Thr Glu Asp Glu Ser
2795 2800 2805

Phe Lys Asp Thr Ala Gln Glu Glu Leu Lys Thr Gln Phe Asn Asp
2810 2815 2820

Ile Met Thr Val Ala Lys Glu Lys Met Arg Lys Val Glu Glu Ile
2825 2830 2835

Val Lys Asp His Leu Met Tyr Leu Asp Ala Val His Glu Phe Thr
2840 2845 2850

Asp Trp Leu His Ser Ala Lys Glu Glu Leu His Arg Trp Ser Asp
2855 2860 2865

Met Ser Gly Asp Ser Ser Ala Thr Gln Lys Lys Leu Ser Lys Ile
2870 2875 2880

Lys Glu Leu Ile Asp Ser Arg Glu Ile Gly Ala Ser Arg Leu Ser
2885 2890 2895

Arg Val Glu Ser Leu Ala Pro Glu Val Lys Gln Asn Thr Thr Ala
2900 2905 2910

Ser Gly Cys Glu Leu Met His Thr Glu Met Gln Ala Leu Arg Ala
2915 2920 2925

Asp Trp Lys Gln Trp Glu Asp Ser Val Phe Gln Thr Gln Ser Cys
2930 2935 2940

Leu Glu Asn Leu Val Ser Gln Met Ala Leu Ser Glu Gln Glu Phe
2945 2950 2955

Ser Gly Gln Val Ala Gln Leu Glu Gln Ala Leu Glu Gln Phe Ser
2960 2965 2970

Ala Leu Leu Lys Thr Trp Ala Gln Gln Leu Thr Leu Leu Glu Gly
2975 2980 2985

Lys Asn Thr Asp Glu Glu Ile Val Glu Cys Trp His Lys Gly Gln
2990 2995 3000

Glu Ile Leu Asp Ala Leu Gln Lys Ala Glu Pro Arg Thr Glu Asp
3005 3010 3015

Leu Lys Ser Gln Leu Asn Glu Leu Cys Arg Phe Ser Arg Asp Leu
3020 3025 3030

Ser Thr Tyr Ser Gly Lys Val Ser Gly Leu Ile Lys Glu Tyr Asn
3035 3040 3045

Cys Leu Cys Leu Gln Ala Ser Lys Gly Cys Gln Asn Lys Glu Gln
3050 3055 3060

Ile Leu Gln Gln Arg Phe Arg Lys Ala Phe Arg Asp Phe Gln Gln
3065 3070 3075

Trp Leu Val Asn Ala Lys Ile Thr Thr Ala Lys Cys Phe Asp Ile
3080 3085 3090

Pro Gln Asn Ile Ser Glu Val Ser Thr Ser Leu Gln Lys Ile Gln
3095 3100 3105

Glu Phe Leu Ser Glu Ser Glu Asn Gly Gln His Lys Leu Asn Met
3110 3115 3120

Met Leu Ser Lys Gly Glu Leu Leu Ser Thr Leu Leu Thr Lys Glu
3125 3130 3135

Lys Ala Lys Gly Ile Gln Ala Lys Val Thr Ala Ala Lys Glu Asp
3140 3145 3150

Trp Lys Asn Phe His Ser Asn Leu His Gln Lys Glu Ser Ala Leu
3155 3160 3165

Glu Asn Leu Lys Ile Gln Met Lys Asp Phe Glu Val Ser Ala Glu
3170 3175 3180

Pro Ile Gln Asp Trp Leu Ser Lys Thr Glu Lys Met Val His Glu
3185 3190 3195

Ser Ser Asn Arg Leu Tyr Asp Leu Pro Ala Lys Arg Arg Glu Gln
3200 3205 3210

Gln Lys Leu Gln Ser Val Leu Glu Glu Ile His Cys Tyr Glu Pro
3215 3220 3225

Gln Leu Asn Arg Leu Lys Glu Lys Ala Gln Gln Leu Trp Glu Gly
3230 3235 3240

Gln Ala Ala Ser Lys Ser Phe Arg His Arg Val Ser Gln Leu Ser
3245 3250 3255

Ser Gln Tyr Leu Ala Leu Ser Asn Leu Thr Lys Glu Lys Val Ser
3260 3265 3270

Arg Leu Asp Arg Ile Val Ala Glu His Asn Gln Phe Ser Leu Gly
3275 3280 3285

Ile Lys Glu Leu Gln Asp Trp Met Thr Asp Ala Ile His Met Leu
3290 3295 3300

Asp Ser Tyr Cys His Pro Thr Ser Asp Lys Ser Val Leu Asp Ser
3305 3310 3315

Arg Thr Leu Lys Leu Glu Ala Leu Leu Ser Val Lys Gln Glu Lys
3320 3325 3330

Glu Ile Gln Met Lys Met Ile Val Thr Arg Gly Glu Ser Val Leu
3335 3340 3345

Gln Asn Thr Ser Pro Glu Gly Ile Pro Thr Ile Gln Gln Gln Leu
3350 3355 3360

Gln Ser Val Lys Asp Met Trp Ala Ser Leu Leu Ser Ala Gly Ile
3365 3370 3375

Arg Cys Lys Ser Gln Leu Glu Gly Ala Leu Ser Lys Trp Thr Ser
3380 3385 3390

Tyr Gln Asp Gly Val Arg Gln Phe Ser Gly Trp Met Asp Ser Met
3395 3400 3405

Glu Ala Asn Leu Asn Glu Ser Glu Arg Gln His Ala Glu Leu Arg
3410 3415 3420

Asp Lys Thr Thr Met Leu Gly Lys Ala Lys Leu Leu Asn Glu Glu
3425 3430 3435

Val Leu Ser Tyr Ser Ser Leu Leu Glu Thr Ile Glu Val Lys Gly
3440 3445 3450

Ala Gly Met Thr Glu His Tyr Val Thr Gln Leu Glu Leu Gln Asp
3455 3460 3465

Leu Gln Glu Arg Tyr Arg Ala Ile Gln Glu Arg Ala Lys Glu Ala
3470 3475 3480

Val Thr Lys Ser Glu Lys Leu Val Arg Leu His Gln Glu Tyr Gln
3485 3490 3495

Arg Asp Leu Lys Ala Phe Glu Val Trp Leu Gly Gln Glu Gln Glu
3500 3505 3510

Lys Leu Asp Gln Tyr Ser Val Leu Glu Gly Asp Ala His Thr His
3515 3520 3525

Glu Thr Thr Leu Arg Asp Leu Gln Glu Leu Gln Val His Cys Ala
3530 3535 3540

Glu Gly Gln Ala Leu Leu Asn Ser Val Leu His Thr Arg Glu Asp
3545 3550 3555

Val Ile Pro Ser Gly Ile Pro Gln Ala Glu Asp Arg Ala Leu Glu
3560 3565 3570

Ser Leu Arg Gln Asp Trp Gln Ala Tyr Gln His Arg Leu Ser Glu
3575 3580 3585

Thr Arg Thr Gln Phe Asn Asn Val Val Asn Lys Leu Arg Leu Met
3590 3595 3600

Glu Gln Lys Phe Gln Gln Val Asp Glu Trp Leu Lys Thr Ala Glu
3605 3610 3615

Glu Lys Val Ser Pro Arg Thr Arg Arg Gln Ser Asn Arg Ala Thr
3620 3625 3630

Lys Glu Ile Gln Leu His Gln Met Lys Lys Trp His Glu Glu Val
3635 3640 3645

Thr Ala Tyr Arg Asp Glu Val Glu Glu Val Gly Ala Arg Ala Gln
3650 3655 3660

Glu Ile Leu Asp Glu Ser His Val Asn Ser Arg Met Gly Cys Gln
3665 3670 3675

Ala Thr Gln Leu Thr Ser Arg Tyr Gln Ala Leu Leu Leu Gln Val
3680 3685 3690

Leu Glu Gln Ile Lys Phe Leu Glu Glu Glu Ile Gln Ser Leu Glu
3695 3700 3705

Glu Ser Glu Ser Ser Leu Ser Ser Tyr Ser Asp Trp Tyr Gly Ser
3710 3715 3720

Thr His Lys Asn Phe Lys Asn Val Ala Thr Lys Ile Asp Lys Val
3725 3730 3735

Asp Thr Val Met Met Gly Lys Lys Leu Lys Thr Leu Glu Val Leu
3740 3745 3750

Leu Lys Asp Met Glu Lys Gly His Ser Leu Leu Lys Ser Ala Arg
3755 3760 3765

Glu Lys Gly Glu Arg Ala Val Lys Tyr Leu Glu Glu Gly Glu Ala
3770 3775 3780

Glu Arg Leu Arg Lys Glu Ile His Asp His Met Glu Gln Leu Lys
3785 3790 3795

Glu Leu Thr Ser Thr Val Arg Lys Glu His Met Thr Leu Glu Lys
3800 3805 3810

Gly Leu His Leu Ala Lys Glu Phe Ser Asp Lys Cys Lys Ala Leu
3815 3820 3825

Thr Gln Trp Ile Ala Glu Tyr Gln Glu Ile Leu His Val Pro Glu
3830 3835 3840

Glu Pro Lys Met Glu Leu Tyr Glu Lys Lys Ala Gln Leu Ser Lys
3845 3850 3855

Tyr Lys Ser Leu Gln Gln Thr Val Leu Ser His Glu Pro Ser Val
3860 3865 3870

Lys Ser Val Arg Glu Lys Gly Glu Ala Leu Leu Glu Leu Val Gln
3875 3880 3885

Asp Val Thr Leu Lys Asp Lys Ile Asp Gln Leu Gln Ser Asp Tyr
3890 3895 3900

Gln Asp Leu Cys Ser Ile Gly Lys Glu His Val Phe Ser Leu Glu
3905 3910 3915

Ala Lys Val Lys Asp His Glu Asp Tyr Asn Ser Glu Leu Gln Glu
3920 3925 3930

Val Glu Lys Trp Leu Leu Gln Met Ser Gly Arg Leu Val Ala Pro
3935 3940 3945

Asp Leu Leu Glu Thr Ser Ser Leu Glu Thr Ile Thr Gln Gln Leu
3950 3955 3960

Ala His His Lys Ala Met Met Glu Glu Ile Ala Gly Phe Glu Asp
3965 3970 3975

Arg Leu Asn Asn Leu Gln Met Lys Gly Asp Thr Leu Ile Gly Gln
3980 3985 3990

Cys Ala Asp His Leu Gln Ala Lys Leu Lys Gln Asn Val His Ala
3995 4000 4005

His Leu Gln Gly Thr Lys Asp Ser Tyr Ser Ala Ile Cys Ser Thr
4010 4015 4020

Ala Gln Arg Met Tyr Gln Ser Leu Glu His Glu Leu Gln Lys His
4025 4030 4035

Val Ser Arg Gln Asp Thr Leu Gln Gln Cys Gln Ala Trp Leu Ser
4040 4045 4050

Ala Val Gln Pro Asp Leu Glu Pro Ser Pro Gln Pro Pro Leu Ser
4055 4060 4065

Arg Ala Glu Ala Ile Lys Gln Val Lys His Phe Arg Ala Leu Gln
4070 4075 4080

Glu Gln Ala Arg Thr Tyr Leu Asp Leu Leu Cys Ser Met Cys Asp
4085 4090 4095

Leu Ser Asn Ala Ser Val Lys Thr Thr Ala Lys Asp Ile Gln Gln
4100 4105 4110

Thr Glu Gln Thr Ile Glu Gln Lys Leu Val Gln Ala Gln Asn Leu
4115 4120 4125

Thr Gln Gly Trp Glu Glu Ile Lys His Leu Lys Ser Glu Leu Trp
4130 4135 4140

Ile Tyr Leu Gln Asp Ala Asp Gln Gln Leu Gln Asn Met Lys Arg
4145 4150 4155

Arg His Ser Glu Leu Glu Leu Asn Ile Ala Gln Asn Met Val Ser
4160 4165 4170

Gln Val Lys Asp Phe Val Lys Lys Leu Gln Ser Lys Gln Ala Ser
4175 4180 4185

Val Asn Thr Ile Ile Glu Lys Val Asn Lys Leu Thr Lys Lys Glu
4190 4195 4200

Glu Ser Pro Glu His Lys Glu Ile Asn His Leu Asn Asp Gln Trp
4205 4210 4215

Leu Asp Leu Cys Arg Gln Ser Asn Asn Leu Cys Leu Gln Arg Glu
4220 4225 4230

Glu Asp Leu Gln Arg Thr Arg Asp Tyr His Asp Cys Met Asn Val
4235 4240 4245

Val Glu Val Phe Leu Glu Lys Phe Thr Thr Glu Trp Asp Asn Leu
4250 4255 4260

Ala Arg Ser Asp Ala Glu Ser Thr Ala Val His Leu Glu Ala Leu
4265 4270 4275

Lys Lys Leu Ala Leu Ala Leu Gln Glu Arg Lys Tyr Ala Ile Glu
4280 4285 4290

Asp Leu Lys Asp Gln Lys Gln Lys Met Ile Glu His Leu Asn Leu
4295 4300 4305

Asp Asp Lys Glu Leu Val Lys Glu Gln Thr Ser His Leu Glu Gln
4310 4315 4320

Arg Trp Phe Gln Leu Glu Asp Leu Ile Lys Arg Lys Ile Gln Val
4325 4330 4335

Ser Val Thr Asn Leu Glu Glu Leu Asn Val Val Gln Ser Arg Phe
4340 4345 4350

Gln Glu Leu Met Glu Trp Ala Glu Glu Gln Gln Pro Asn Ile Ala
4355 4360 4365

Glu Ala Leu Lys Gln Ser Pro Pro Pro Asp Met Ala Gln Asn Leu
4370 4375 4380

Leu Met Asp His Leu Ala Ile Cys Ser Glu Leu Glu Ala Lys Gln
4385 4390 4395

Met Leu Leu Lys Ser Leu Ile Lys Asp Ala Asp Arg Val Met Ala
4400 4405 4410

Asp Leu Gly Leu Asn Glu Arg Gln Val Ile Gln Lys Ala Leu Ser
4415 4420 4425

Asp Ala Gln Ser His Val Asn Cys Leu Ser Asp Leu Val Gly Gln
4430 4435 4440

Arg Arg Lys Tyr Leu Asn Lys Ala Leu Ser Glu Lys Thr Gln Phe
4445 4450 4455

Leu Met Ala Val Phe Gln Ala Thr Ser Gln Ile Gln Gln His Glu
4460 4465 4470

Arg Lys Ile Met Phe Arg Glu His Ile Cys Leu Leu Pro Asp Asp
4475 4480 4485

Val Ser Lys Gln Val Lys Thr Cys Lys Ser Ala Gln Ala Ser Leu
4490 4495 4500

Lys Thr Tyr Gln Asn Glu Val Thr Gly Leu Trp Ala Gln Gly Arg
4505 4510 4515

Glu Leu Met Lys Glu Val Thr Glu Gln Glu Lys Ser Glu Val Leu
4520 4525 4530

Gly Lys Leu Gln Glu Leu Gln Ser Val Tyr Asp Ser Val Leu Gln
4535 4540 4545

Lys Cys Ser His Arg Leu Gln Glu Leu Glu Lys Asn Leu Val Ser
4550 4555 4560

Arg Lys His Phe Lys Glu Asp Phe Asp Lys Ala Cys His Trp Leu
4565 4570 4575

Lys Gln Ala Asp Ile Val Thr Phe Pro Glu Ile Asn Leu Met Asn
4580 4585 4590

Glu Ser Ser Glu Leu His Thr Gln Leu Ala Lys Tyr Gln Asn Ile
4595 4600 4605

Leu Glu Gln Ser Pro Glu Tyr Glu Asn Leu Leu Leu Thr Leu Gln
4610 4615 4620

Arg Thr Gly Gln Thr Ile Leu Pro Ser Leu Asn Glu Val Asp His
4625 4630 4635

Ser Tyr Leu Ser Glu Lys Leu Asn Ala Leu Pro Arg Gln Phe Asn
4640 4645 4650

Val Ile Val Ala Leu Ala Lys Asp Lys Phe Tyr Lys Val Gln Glu
4655 4660 4665

Ala Ile Leu Ala Arg Lys Glu Tyr Ala Ser Leu Ile Glu Leu Thr
4670 4675 4680

Thr Gln Ser Leu Ser Glu Leu Glu Ala Gln Phe Leu Arg Met Ser
4685 4690 4695

Lys Val Pro Thr Asp Leu Ala Val Glu Glu Ala Leu Ser Leu Gln
4700 4705 4710

Asp Gly Cys Arg Ala Ile Leu Asp Glu Val Ala Gly Leu Gly Glu
4715 4720 4725

Ala Val Asp Glu Leu Asn Gln Lys Lys Glu Gly Phe Arg Ser Thr
4730 4735 4740

Gly Gln Pro Trp Gln Pro Asp Lys Met Leu His Leu Val Thr Leu
4745 4750 4755

Tyr His Arg Leu Lys Arg Gln Thr Glu Gln Arg Val Ser Leu Leu
4760 4765 4770

Glu Asp Thr Thr Ser Ala Tyr Gln Glu His Glu Lys Met Cys Gln
4775 4780 4785

Gln Leu Glu Arg Gln Leu Lys Ser Val Lys Glu Glu Gln Ser Lys
4790 4795 4800

Val Asn Glu Glu Thr Leu Pro Ala Glu Glu Lys Leu Lys Met Tyr
4805 4810 4815

His Ser Leu Ala Gly Ser Leu Gln Asp Ser Gly Ile Val Leu Lys
4820 4825 4830

Arg Val Thr Ile His Leu Glu Asp Leu Ala Pro His Leu Asp Pro
4835 4840 4845

Leu Ala Tyr Glu Lys Ala Arg His Gln Ile Gln Ser Trp Gln Gly
4850 4855 4860

Glu Leu Lys Leu Leu Thr Ser Ala Ile Gly Glu Thr Val Thr Glu
4865 4870 4875

Cys Glu Ser Arg Met Val Gln Ser Ile Asp Phe Gln Thr Glu Met
4880 4885 4890

Ser Arg Ser Leu Asp Trp Leu Arg Arg Val Lys Ala Glu Leu Ser
4895 4900 4905

Gly Pro Val Tyr Leu Asp Leu Asn Leu Gln Asp Ile Gln Glu Glu
4910 4915 4920

Ile Arg Lys Ile Gln Ile His Gln Glu Glu Val Gln Ser Ser Leu
4925 4930 4935

Arg Ile Met Asn Ala Leu Ser His Lys Glu Lys Glu Lys Phe Thr
4940 4945 4950

Lys Ala Lys Glu Leu Ile Ser Ala Asp Leu Glu His Ser Leu Ala
4955 4960 4965

Glu Leu Ser Glu Leu Asp Gly Asp Ile Gln Glu Ala Leu Arg Thr
4970 4975 4980

Arg Gln Ala Thr Leu Thr Glu Ile Tyr Ser Gln Cys Gln Arg Tyr
4985 4990 4995

Tyr Gln Val Phe Gln Ala Ala Asn Asp Trp Leu Glu Asp Ala Gln
5000 5005 5010

Glu Leu Leu Gln Leu Ala Gly Asn Gly Leu Asp Val Glu Ser Ala
5015 5020 5025

Glu Glu Asn Leu Lys Ser His Met Glu Phe Phe Ser Thr Glu Asp
5030 5035 5040

Gln Phe His Ser Asn Leu Glu Glu Leu His Ser Leu Val Ala Thr
5045 5050 5055

Leu Asp Pro Leu Ile Lys Pro Thr Gly Lys Glu Asp Leu Glu Gln
5060 5065 5070

Lys Val Ala Ser Leu Glu Leu Arg Ser Gln Arg Met Ser Arg Asp
5075 5080 5085

Ser Gly Ala Gln Val Asp Leu Leu Gln Arg Cys Thr Ala Gln Trp
5090 5095 5100

His Asp Tyr Gln Lys Ala Arg Glu Glu Val Ile Glu Leu Met Asn
5105 5110 5115

Asp Thr Glu Lys Lys Leu Ser Glu Phe Ser Leu Leu Lys Thr Ser
5120 5125 5130

Ser Ser His Glu Ala Glu Glu Lys Leu Ser Glu His Lys Ala Leu
5135 5140 5145

Val Ser Val Val Asn Ser Phe His Glu Lys Ile Val Ala Leu Glu
5150 5155 5160

Glu Lys Ala Ser Gln Leu Glu Lys Thr Gly Asn Asp Ala Ser Lys
5165 5170 5175

Ala Thr Leu Ser Arg Ser Met Thr Thr Val Trp Gln Arg Trp Thr
5180 5185 5190

Arg Leu Arg Ala Val Ala Gln Asp Gln Glu Lys Ile Leu Glu Asp
5195 5200 5205

Ala Val Asp Glu Trp Thr Gly Phe Asn Asn Lys Val Lys Lys Ala
5210 5215 5220

Thr Glu Met Ile Asp Gln Leu Gln Asp Lys Leu Pro Gly Ser Ser
5225 5230 5235

Ala Glu Lys Ala Ser Lys Ala Glu Leu Leu Thr Leu Leu Glu Tyr
5240 5245 5250

His Asp Thr Phe Val Leu Glu Leu Glu Gln Gln Gln Ser Ala Leu
5255 5260 5265

Gly Met Leu Arg Gln Gln Thr Leu Ser Met Leu Gln Asp Gly Ala
5270 5275 5280

Ala Pro Thr Pro Gly Glu Glu Pro Pro Leu Met Gln Glu Ile Thr
5285 5290 5295

Ala Met Gln Asp Arg Cys Leu Asn Met Gln Glu Lys Val Lys Thr
5300 5305 5310

Asn Gly Lys Leu Val Lys Gln Glu Leu Lys Asp Arg Glu Met Val
5315 5320 5325

Glu Thr Gln Ile Asn Ser Val Lys Cys Trp Val Gln Glu Thr Lys
5330 5335 5340

Glu Tyr Leu Gly Asn Pro Thr Ile Glu Ile Asp Ala Gln Leu Glu
5345 5350 5355

Glu Leu Gln Ile Leu Leu Thr Glu Ala Thr Asn His Arg Gln Asn
5360 5365 5370

Ile Glu Lys Met Ala Glu Glu Gln Lys Glu Lys Tyr Leu Gly Leu
5375 5380 5385

Tyr Thr Ile Leu Pro Ser Glu Leu Ser Leu Gln Leu Ala Glu Val
5390 5395 5400

Ala Leu Asp Leu Lys Ile Arg Asp Gln Ile Gln Asp Lys Ile Lys
5405 5410 5415

Glu Val Glu Gln Ser Lys Ala Thr Ser Gln Glu Leu Ser Arg Gln
5420 5425 5430

Ile Gln Lys Leu Ala Lys Asp Leu Thr Thr Ile Leu Thr Lys Leu
5435 5440 5445

Lys Ala Lys Thr Asp Asn Val Val Gln Ala Lys Thr Asp Gln Lys
5450 5455 5460

Val Leu Gly Glu Glu Leu Asp Gly Cys Asn Ser Lys Leu Met Glu
5465 5470 5475

Leu Asp Ala Ala Val Gln Lys Phe Leu Glu Gln Asn Gly Gln Leu
5480 5485 5490

Gly Lys Pro Leu Ala Lys Lys Ile Gly Lys Leu Thr Glu Leu His
5495 5500 5505

Gln Gln Thr Ile Arg Gln Ala Glu Asn Arg Leu Ser Lys Leu Asn
5510 5515 5520

Gln Ala Ala Ser His Leu Glu Glu Tyr Asn Glu Met Leu Glu Leu
5525 5530 5535

Ile Leu Lys Trp Ile Glu Lys Ala Lys Val Leu Ala His Gly Thr
5540 5545 5550

Ile Ala Trp Asn Ser Ala Ser Gln Leu Arg Glu Gln Tyr Ile Leu
5555 5560 5565

His Gln Thr Leu Leu Glu Glu Ser Lys Glu Ile Asp Ser Glu Leu
5570 5575 5580

Glu Ala Met Thr Glu Lys Leu Gln Tyr Leu Thr Ser Val Tyr Cys
5585 5590 5595

Thr Glu Lys Met Ser Gln Gln Val Ala Glu Leu Gly Arg Glu Thr
5600 5605 5610

Glu Glu Leu Arg Gln Met Ile Lys Ile Arg Leu Gln Asn Leu Gln
5615 5620 5625

Asp Ala Ala Lys Asp Met Lys Lys Phe Glu Ala Glu Leu Lys Lys
5630 5635 5640

Leu Gln Ala Ala Leu Glu Gln Ala Gln Ala Thr Leu Thr Ser Pro
5645 5650 5655

Glu Val Gly Arg Leu Ser Leu Lys Glu Gln Leu Ser His Arg Gln
5660 5665 5670

His Leu Leu Ser Glu Met Glu Ser Leu Lys Pro Lys Val Gln Ala
5675 5680 5685

Val Gln Leu Cys Gln Ser Ala Leu Arg Ile Pro Glu Asp Val Val
5690 5695 5700

Ala Ser Leu Pro Leu Cys His Ala Ala Leu Arg Leu Gln Glu Glu
5705 5710 5715

Ala Ser Arg Leu Gln His Thr Ala Ile Gln Gln Cys Asn Ile Met
5720 5725 5730

Gln Glu Ala Val Val Gln Tyr Glu Gln Tyr Glu Gln Glu Met Lys
5735 5740 5745

His Leu Gln Gln Leu Ile Glu Gly Ala His Arg Glu Ile Glu Asp
5750 5755 5760

Lys Pro Val Ala Thr Ser Asn Ile Gln Glu Leu Gln Ala Gln Ile
5765 5770 5775

Ser Arg His Glu Glu Leu Ala Gln Lys Ile Lys Gly Tyr Gln Glu
5780 5785 5790

Gln Ile Ala Ser Leu Asn Ser Lys Cys Lys Met Leu Thr Met Lys
5795 5800 5805

Ala Lys His Ala Thr Met Leu Leu Thr Val Thr Glu Val Glu Gly
5810 5815 5820

Leu Ala Glu Gly Thr Glu Asp Leu Asp Gly Glu Leu Leu Pro Thr
5825 5830 5835

Pro Ser Ala His Pro Ser Val Val Met Met Thr Ala Gly Arg Cys
5840 5845 5850

His Thr Leu Leu Ser Pro Val Thr Glu Glu Ser Gly Glu Glu Gly
5855 5860 5865

Thr Asn Ser Glu Ile Ser Ser Pro Pro Ala Cys Arg Ser Pro Ser
5870 5875 5880

Pro Val Ala Asn Thr Asp Ala Ser Val Asn Gln Asp Ile Ala Tyr
5885 5890 5895

Tyr Gln Ala Leu Ser Ala Glu Arg Leu Gln Thr Asp Ala Ala Lys
5900 5905 5910

Ile His Pro Ser Thr Ser Ala Ser Gln Glu Phe Tyr Glu Pro Gly
5915 5920 5925

Leu Glu Pro Ser Ala Thr Ala Lys Leu Gly Asp Leu Gln Arg Ser
5930 5935 5940

Trp Glu Thr Leu Lys Asn Val Ile Ser Glu Lys Gln Arg Thr Leu
5945 5950 5955

Tyr Glu Ala Leu Glu Arg Gln Gln Lys Tyr Gln Asp Ser Leu Gln
5960 5965 5970

Ser Ile Ser Thr Lys Met Glu Ala Ile Glu Leu Lys Leu Ser Glu
5975 5980 5985

Ser Pro Glu Pro Gly Arg Ser Pro Glu Ser Gln Met Ala Glu His
5990 5995 6000

Gln Ala Leu Met Asp Glu Ile Leu Met Leu Gln Asp Glu Ile Asn
6005 6010 6015

Glu Leu Gln Ser Ser Leu Ala Glu Glu Leu Val Ser Glu Ser Cys
6020 6025 6030

Glu Ala Asp Pro Ala Glu Gln Leu Ala Leu Gln Ser Thr Leu Thr
6035 6040 6045

Val Leu Ala Glu Arg Met Ser Thr Ile Arg Met Lys Ala Ser Gly
6050 6055 6060

Lys Arg Gln Leu Leu Glu Glu Lys Leu Asn Asp Gln Leu Glu Glu
6065 6070 6075

Gln Arg Gln Glu Gln Ala Leu Gln Arg Tyr Arg Cys Glu Ala Asp
6080 6085 6090

Glu Leu Asp Ser Trp Leu Leu Ser Thr Lys Ala Thr Leu Asp Thr
6095 6100 6105

Ala Leu Ser Pro Pro Lys Glu Pro Met Asp Met Glu Ala Gln Leu
6110 6115 6120

Met Asp Cys Gln Asn Met Leu Val Glu Ile Glu Gln Lys Val Val
6125 6130 6135

Ala Leu Ser Glu Leu Ser Val His Asn Glu Asn Leu Leu Leu Glu
6140 6145 6150

Gly Lys Ala His Thr Lys Asp Glu Ala Glu Gln Leu Ala Gly Lys
6155 6160 6165

Leu Arg Arg Leu Lys Gly Ser Leu Leu Glu Leu Gln Arg Ala Leu
6170 6175 6180

His Asp Lys Gln Leu Asn Met Gln Gly Thr Ala Gln Glu Lys Glu
6185 6190 6195

Glu Ser Asp Val Asp Leu Thr Ala Thr Gln Ser Pro Gly Val Gln
6200 6205 6210

Glu Trp Leu Ala Gln Ala Arg Thr Thr Trp Thr Gln Gln Arg Gln
6215 6220 6225

Ser Ser Leu Gln Gln Gln Lys Glu Leu Glu Gln Glu Leu Ala Glu
6230 6235 6240

Gln Lys Ser Leu Leu Arg Ser Val Ala Ser Arg Gly Glu Glu Ile
6245 6250 6255

Leu Ile Gln His Ser Ala Ala Glu Thr Ser Gly Asp Ala Gly Glu
6260 6265 6270

Lys Pro Asp Val Leu Ser Gln Glu Leu Gly Met Glu Gly Glu Lys
6275 6280 6285

Ser Ser Ala Glu Asp Gln Met Arg Met Lys Trp Glu Ser Leu His
6290 6295 6300

Gln Glu Phe Ser Thr Lys Gln Lys Leu Leu Gln Asn Val Leu Glu
6305 6310 6315

Gln Glu Gln Glu Gln Val Leu Tyr Ser Arg Pro Asn Arg Leu Leu
6320 6325 6330

Ser Gly Val Pro Leu Tyr Lys Gly Asp Val Pro Thr Gln Asp Lys
6335 6340 6345

Ser Ala Val Thr Ser Leu Leu Asp Gly Leu Asn Gln Ala Phe Glu
6350 6355 6360

Glu Val Ser Ser Gln Ser Gly Gly Ala Lys Arg Gln Ser Ile His
6365 6370 6375

Leu Glu Gln Lys Leu Tyr Asp Gly Val Ser Ala Thr Ser Thr Trp
6380 6385 6390

Leu Asp Asp Val Glu Glu Arg Leu Phe Val Ala Thr Ala Leu Leu
6395 6400 6405

Pro Glu Glu Thr Glu Thr Cys Leu Phe Asn Gln Glu Ile Leu Ala
6410 6415 6420

Lys Asp Ile Lys Glu Met Ser Glu Glu Met Asp Lys Asn Lys Asn
6425 6430 6435

Leu Phe Ser Gln Ala Phe Pro Glu Asn Gly Asp Asn Arg Asp Val
6440 6445 6450

Ile Glu Asp Thr Leu Gly Cys Leu Leu Gly Arg Leu Ser Leu Leu
6455 6460 6465

Asp Ser Val Val Asn Gln Arg Cys His Gln Met Lys Glu Arg Leu
6470 6475 6480

Gln Gln Ile Leu Asn Phe Gln Asn Asp Leu Lys Val Leu Phe Thr
6485 6490 6495

Ser Leu Ala Asp Asn Lys Tyr Ile Ile Leu Gln Lys Leu Ala Asn
6500 6505 6510

Val Phe Glu Gln Pro Val Ala Glu Gln Ile Glu Ala Ile Gln Gln
6515 6520 6525

Ala Glu Asp Gly Leu Lys Glu Phe Asp Ala Gly Ile Ile Glu Leu
6530 6535 6540

Lys Arg Arg Gly Asp Lys Leu Gln Val Glu Gln Pro Ser Met Gln
6545 6550 6555

Glu Leu Ser Lys Leu Gln Asp Met Tyr Asp Glu Leu Met Met Ile
6560 6565 6570

Ile Gly Ser Arg Arg Ser Gly Leu Asn Gln Asn Leu Thr Leu Lys
6575 6580 6585

Ser Gln Tyr Glu Arg Ala Leu Gln Asp Leu Ala Asp Leu Leu Glu
6590 6595 6600

Thr Gly Gln Glu Lys Met Ala Gly Asp Gln Lys Ile Ile Val Ser
6605 6610 6615

Ser Lys Glu Glu Ile Gln Gln Leu Leu Asp Lys His Lys Glu Tyr
6620 6625 6630

Phe Gln Gly Leu Glu Ser His Met Ile Leu Thr Glu Thr Leu Phe
6635 6640 6645

Arg Lys Ile Ile Ser Phe Ala Val Gln Lys Glu Thr Gln Phe His
6650 6655 6660

Thr Glu Leu Met Ala Gln Ala Ser Ala Val Leu Lys Arg Ala His
6665 6670 6675

Lys Arg Gly Val Glu Leu Glu Tyr Ile Leu Glu Thr Trp Ser His
6680 6685 6690

Leu Asp Glu Asp Gln Gln Glu Leu Ser Arg Gln Leu Glu Val Val
6695 6700 6705

Glu Ser Ser Ile Pro Ser Val Gly Leu Val Glu Glu Asn Glu Asp
6710 6715 6720

Arg Leu Ile Asp Arg Ile Thr Leu Tyr Gln His Leu Lys Ser Ser
6725 6730 6735

Leu Asn Glu Tyr Gln Pro Lys Leu Tyr Gln Val Leu Asp Asp Gly
6740 6745 6750

Lys Arg Leu Leu Ile Ser Ile Ser Cys Ser Asp Leu Glu Ser Gln
6755 6760 6765

Leu Asn Gln Leu Gly Glu Cys Trp Leu Ser Asn Thr Asn Lys Met
6770 6775 6780

Ser Lys Glu Leu His Arg Leu Glu Thr Ile Leu Lys His Trp Thr
6785 6790 6795

Arg Tyr Gln Ser Glu Ser Ala Asp Leu Ile His Trp Leu Gln Ser
6800 6805 6810

Ala Lys Asp Arg Leu Glu Phe Trp Thr Gln Gln Ser Val Thr Val
6815 6820 6825

Pro Gln Glu Leu Glu Met Val Arg Asp His Leu Asn Ala Phe Leu
6830 6835 6840

Glu Phe Ser Lys Glu Val Asp Ala Gln Ser Ser Leu Lys Ser Ser
6845 6850 6855

Val Leu Ser Thr Gly Asn Gln Leu Leu Arg Leu Lys Lys Val Asp
6860 6865 6870

Thr Ala Thr Leu Arg Ser Glu Leu Ser Arg Ile Asp Ser Gln Trp
6875 6880 6885

Thr Asp Leu Leu Thr Asn Ile Pro Ala Val Gln Glu Lys Leu His
6890 6895 6900

Gln Leu Gln Met Asp Lys Leu Pro Ser Arg His Ala Ile Ser Glu
6905 6910 6915

Val Met Ser Trp Ile Ser Leu Met Glu Asn Val Ile Gln Lys Asp
6920 6925 6930

Glu Asp Asn Ile Lys Asn Ser Ile Gly Tyr Lys Ala Ile His Glu
6935 6940 6945

Tyr Leu Gln Lys Tyr Lys Gly Phe Lys Ile Asp Ile Asn Cys Lys
6950 6955 6960

Gln Leu Thr Val Asp Phe Val Asn Gln Ser Val Leu Gln Ile Ser
6965 6970 6975

Ser Gln Asp Val Glu Ser Lys Arg Ser Asp Lys Thr Asp Phe Ala
6980 6985 6990

Glu Gln Leu Gly Ala Met Asn Lys Ser Trp Gln Ile Leu Gln Gly
6995 7000 7005

Leu Val Thr Glu Lys Ile Gln Leu Leu Glu Gly Leu Leu Glu Ser
7010 7015 7020

Trp Ser Glu Tyr Glu Asn Asn Val Gln Cys Leu Lys Thr Trp Phe
7025 7030 7035

Glu Thr Gln Glu Lys Arg Leu Lys Gln Gln His Arg Ile Gly Asp
7040 7045 7050

Gln Ala Ser Val Gln Asn Ala Leu Lys Asp Cys Gln Asp Leu Glu
7055 7060 7065

Asp Leu Ile Lys Ala Lys Glu Lys Glu Val Glu Lys Ile Glu Gln
7070 7075 7080

Asn Gly Leu Ala Leu Ile Gln Asn Lys Lys Glu Asp Val Ser Ser
7085 7090 7095

Ile Val Met Ser Thr Leu Arg Glu Leu Gly Gln Thr Trp Ala Asn
7100 7105 7110

Leu Asp His Met Val Gly Gln Leu Lys Ile Leu Leu Lys Ser Val
7115 7120 7125

Leu Asp Gln Trp Ser Ser His Lys Val Ala Phe Asp Lys Ile Asn
7130 7135 7140

Ser Tyr Leu Met Glu Ala Arg Tyr Ser Leu Ser Arg Phe Arg Leu
7145 7150 7155

Leu Thr Gly Ser Leu Glu Ala Val Gln Val Gln Val Asp Asn Leu
7160 7165 7170

Gln Asn Leu Gln Asp Asp Leu Glu Lys Gln Glu Arg Ser Leu Gln
7175 7180 7185

Lys Phe Gly Ser Ile Thr Asn Gln Leu Leu Lys Glu Cys His Pro
7190 7195 7200

Pro Val Thr Glu Thr Leu Thr Asn Thr Leu Lys Glu Val Asn Met
7205 7210 7215

Arg Trp Asn Asn Leu Leu Glu Glu Ile Ala Glu Gln Leu Gln Ser
7220 7225 7230

Ser Lys Ala Leu Leu Gln Leu Trp Gln Arg Tyr Lys Asp Tyr Ser
7235 7240 7245

Lys Gln Cys Ala Ser Thr Val Gln Gln Gln Glu Asp Arg Thr Asn
7250 7255 7260

Glu Leu Leu Lys Ala Ala Thr Asn Lys Asp Ile Ala Asp Asp Glu
7265 7270 7275

Val Ala Thr Trp Ile Gln Asp Cys Asn Asp Leu Leu Lys Gly Leu
7280 7285 7290

Gly Thr Val Lys Asp Ser Leu Phe Phe Leu His Glu Leu Gly Glu
7295 7300 7305

Gln Leu Lys Gln Gln Val Asp Ala Ser Ala Ala Ser Ala Ile Gln
7310 7315 7320

Ser Asp Gln Leu Ser Leu Ser Gln His Leu Cys Ala Leu Glu Gln
7325 7330 7335

Ala Leu Cys Lys Gln Gln Thr Ser Leu Gln Ala Gly Val Leu Asp
7340 7345 7350

Tyr Glu Thr Phe Ala Lys Ser Leu Glu Ala Leu Glu Ala Trp Ile
7355 7360 7365

Val Glu Ala Glu Glu Ile Leu Gln Gly Gln Asp Pro Ser His Ser
7370 7375 7380

Ser Asp Leu Ser Thr Ile Gln Glu Arg Met Glu Glu Leu Lys Gly
7385 7390 7395

Gln Met Leu Lys Phe Ser Ser Met Ala Pro Asp Leu Asp Arg Leu
7400 7405 7410

Asn Glu Leu Gly Tyr Arg Leu Pro Leu Asn Asp Lys Glu Ile Lys
7415 7420 7425

Arg Met Gln Asn Leu Asn Arg His Trp Ser Leu Ile Ser Ser Gln
7430 7435 7440

Thr Thr Glu Arg Phe Ser Lys Leu Gln Ser Phe Leu Leu Gln His
7445 7450 7455

Gln Thr Phe Leu Glu Lys Cys Glu Thr Trp Met Glu Phe Leu Val
7460 7465 7470

Gln Thr Glu Gln Lys Leu Ala Val Glu Ile Ser Gly Asn Tyr Gln
7475 7480 7485

His Leu Leu Glu Gln Gln Arg Ala His Glu Leu Phe Gln Ala Glu
7490 7495 7500

Met Phe Ser Arg Gln Gln Ile Leu His Ser Ile Ile Ile Asp Gly
7505 7510 7515

Gln Arg Leu Leu Glu Gln Gly Gln Val Asp Asp Arg Asp Glu Phe
7520 7525 7530

Asn Leu Lys Leu Thr Leu Leu Ser Asn Gln Trp Gln Gly Val Ile
7535 7540 7545

Arg Arg Ala Gln Gln Arg Arg Gly Ile Ile Asp Ser Gln Ile Arg
7550 7555 7560

Gln Trp Gln Arg Tyr Arg Glu Met Ala Glu Lys Leu Arg Lys Trp
7565 7570 7575

Leu Val Glu Val Ser Tyr Leu Pro Met Ser Gly Leu Gly Ser Val
7580 7585 7590

Pro Ile Pro Leu Gln Gln Ala Arg Thr Leu Phe Asp Glu Val Gln
7595 7600 7605

Phe Lys Glu Lys Val Phe Leu Arg Gln Gln Gly Ser Tyr Ile Leu
7610 7615 7620

Thr Val Glu Ala Gly Lys Gln Leu Leu Leu Ser Ala Asp Ser Gly
7625 7630 7635

Ala Glu Ala Ala Leu Gln Ala Glu Leu Ala Glu Ile Gln Glu Lys
7640 7645 7650

Trp Lys Ser Ala Ser Met Arg Leu Glu Glu Gln Lys Lys Lys Leu
7655 7660 7665

Ala Phe Leu Leu Lys Asp Trp Glu Lys Cys Glu Lys Gly Ile Ala
7670 7675 7680

Asp Ser Leu Glu Lys Leu Arg Thr Phe Lys Lys Lys Leu Ser Gln
7685 7690 7695

Ser Leu Pro Asp His His Glu Glu Leu His Ala Glu Gln Met Arg
7700 7705 7710

Cys Lys Glu Leu Glu Asn Ala Val Gly Ser Trp Thr Asp Asp Leu
7715 7720 7725

Thr Gln Leu Ser Leu Leu Lys Asp Thr Leu Ser Ala Tyr Ile Ser
7730 7735 7740

Ala Asp Asp Ile Ser Ile Leu Asn Glu Arg Val Glu Leu Leu Gln
7745 7750 7755

Arg Gln Trp Glu Glu Leu Cys His Gln Leu Ser Leu Arg Arg Gln
7760 7765 7770

Gln Ile Gly Glu Arg Leu Asn Glu Trp Ala Val Phe Ser Glu Lys
7775 7780 7785

Asn Lys Glu Leu Cys Glu Trp Leu Thr Gln Met Glu Ser Lys Val
7790 7795 7800

Ser Gln Asn Gly Asp Ile Leu Ile Glu Glu Met Ile Glu Lys Leu
7805 7810 7815

Lys Lys Asp Tyr Gln Glu Glu Ile Ala Ile Ala Gln Glu Asn Lys
7820 7825 7830

Ile Gln Leu Gln Gln Met Gly Glu Arg Leu Ala Lys Ala Ser His
7835 7840 7845

Glu Ser Lys Ala Ser Glu Ile Glu Tyr Lys Leu Gly Lys Val Asn
7850 7855 7860

Asp Arg Trp Gln His Leu Leu Asp Leu Ile Ala Ala Arg Val Lys
7865 7870 7875

Lys Leu Lys Glu Thr Leu Val Ala Val Gln Gln Leu Asp Lys Asn
7880 7885 7890

Met Ser Ser Leu Arg Thr Trp Leu Ala His Ile Glu Ser Glu Leu
7895 7900 7905

Ala Lys Pro Ile Val Tyr Asp Ser Cys Asn Ser Glu Glu Ile Gln
7910 7915 7920

Arg Lys Leu Asn Glu Gln Gln Glu Leu Gln Arg Asp Ile Glu Lys
7925 7930 7935

His Ser Thr Gly Val Ala Ser Val Leu Asn Leu Cys Glu Val Leu
7940 7945 7950

Leu His Asp Cys Asp Ala Cys Ala Thr Asp Ala Glu Cys Asp Ser
7955 7960 7965

Ile Gln Gln Ala Thr Arg Asn Leu Asp Arg Arg Trp Arg Asn Ile
7970 7975 7980

Cys Ala Met Ser Met Glu Arg Arg Leu Lys Ile Glu Glu Thr Trp
7985 7990 7995

Arg Leu Trp Gln Lys Phe Leu Asp Asp Tyr Ser Arg Phe Glu Asp
8000 8005 8010

Trp Leu Lys Ser Ser Glu Arg Thr Ala Ala Phe Pro Ser Ser Ser
8015 8020 8025

Gly Val Ile Tyr Thr Val Ala Lys Glu Glu Leu Lys Lys Phe Glu
8030 8035 8040

Ala Phe Gln Arg Gln Val His Glu Cys Leu Thr Gln Leu Glu Leu
8045 8050 8055

Ile Asn Lys Gln Tyr Arg Arg Leu Ala Arg Glu Asn Arg Thr Asp
8060 8065 8070

Ser Ala Cys Ser Leu Lys Gln Met Val His Glu Gly Asn Gln Arg
8075 8080 8085

Trp Asp Asn Leu Gln Lys Arg Val Thr Ser Ile Leu Arg Arg Leu
8090 8095 8100

Lys His Phe Ile Gly Gln Arg Glu Glu Phe Glu Thr Ala Arg Asp
8105 8110 8115

Ser Ile Leu Val Trp Leu Thr Glu Met Asp Leu Gln Leu Thr Asn
8120 8125 8130

Ile Glu His Phe Ser Glu Cys Asp Val Gln Ala Lys Ile Lys Gln
8135 8140 8145

Leu Lys Ala Phe Gln Gln Glu Ile Ser Leu Asn His Asn Lys Ile
8150 8155 8160

Glu Gln Ile Ile Ala Gln Gly Glu Gln Leu Ile Glu Lys Ser Glu
8165 8170 8175

Pro Leu Asp Ala Ala Ile Ile Glu Glu Glu Leu Asp Glu Leu Arg
8180 8185 8190

Arg Tyr Cys Gln Glu Val Phe Gly Arg Val Glu Arg Tyr His Lys
8195 8200 8205

Lys Leu Ile Arg Leu Pro Leu Pro Asp Asp Glu His Asp Leu Ser
8210 8215 8220

Asp Arg Glu Leu Glu Leu Glu Asp Ser Ala Ala Leu Ser Asp Leu
8225 8230 8235

His Trp His Asp Arg Ser Ala Asp Ser Leu Leu Ser Pro Gln Pro
8240 8245 8250

Ser Ser Asn Leu Ser Leu Ser Leu Ala Gln Pro Leu Arg Ser Glu
8255 8260 8265

Arg Ser Gly Arg Asp Thr Pro Ala Ser Val Asp Ser Ile Pro Leu
8270 8275 8280

Glu Trp Asp His Asp Tyr Asp Leu Ser Arg Asp Leu Glu Ser Ala
8285 8290 8295

Met Ser Arg Ala Leu Pro Ser Glu Asp Glu Glu Gly Gln Asp Asp
8300 8305 8310

Lys Asp Phe Tyr Leu Arg Gly Ala Val Gly Leu Ser Gly Asp His
8315 8320 8325

Ser Ala Leu Glu Ser Gln Ile Arg Gln Leu Gly Lys Ala Leu Asp
8330 8335 8340

Asp Ser Arg Phe Gln Ile Gln Gln Thr Glu Asn Ile Ile Arg Ser
8345 8350 8355

Lys Thr Pro Thr Gly Pro Glu Leu Asp Thr Ser Tyr Lys Gly Tyr
8360 8365 8370

Met Lys Leu Leu Gly Glu Cys Ser Ser Ser Ile Asp Ser Val Lys
8375 8380 8385

Arg Leu Glu His Lys Leu Lys Glu Glu Glu Glu Ser Leu Pro Gly
8390 8395 8400

Phe Val Asn Leu His Ser Thr Glu Thr Gln Thr Ala Gly Val Ile
8405 8410 8415

Asp Arg Trp Glu Leu Leu Gln Ala Gln Ala Leu Ser Lys Glu Leu
8420 8425 8430

Arg Met Lys Gln Asn Leu Gln Lys Trp Gln Gln Phe Asn Ser Asp
8435 8440 8445

Leu Asn Ser Ile Trp Ala Trp Leu Gly Asp Thr Glu Glu Glu Leu
8450 8455 8460

Glu Gln Leu Gln Arg Leu Glu Leu Ser Thr Asp Ile Gln Thr Ile
8465 8470 8475

Glu Leu Gln Ile Lys Lys Leu Lys Glu Leu Gln Lys Ala Val Asp
8480 8485 8490

His Arg Lys Ala Ile Ile Leu Ser Ile Asn Leu Cys Ser Pro Glu
8495 8500 8505

Phe Thr Gln Ala Asp Ser Lys Glu Ser Arg Asp Leu Gln Asp Arg
8510 8515 8520

Leu Ser Gln Met Asn Gly Arg Trp Asp Arg Val Cys Ser Leu Leu
8525 8530 8535

Glu Glu Trp Arg Gly Leu Leu Gln Asp Ala Leu Met Gln Cys Gln
8540 8545 8550

Gly Phe His Glu Met Ser His Gly Leu Leu Leu Met Leu Glu Asn
8555 8560 8565

Ile Asp Arg Arg Lys Asn Glu Ile Val Pro Ile Asp Ser Asn Leu
8570 8575 8580

Asp Ala Glu Ile Leu Gln Asp His His Lys Gln Leu Met Gln Ile
8585 8590 8595

Lys His Glu Leu Leu Glu Ser Gln Leu Arg Val Ala Ser Leu Gln
8600 8605 8610

Asp Met Ser Cys Gln Leu Leu Val Asn Ala Glu Gly Thr Asp Cys
8615 8620 8625

Leu Glu Ala Lys Glu Lys Val His Val Ile Gly Asn Arg Leu Lys
8630 8635 8640

Leu Leu Leu Lys Glu Val Ser Arg His Ile Lys Glu Leu Glu Lys
8645 8650 8655

Leu Leu Asp Val Ser Ser Ser Gln Gln Asp Leu Ser Ser Trp Ser
8660 8665 8670

Ser Ala Asp Glu Leu Asp Thr Ser Gly Ser Val Ser Pro Thr Ser
8675 8680 8685

Gly Arg Ser Thr Pro Asn Arg Gln Lys Thr Pro Arg Gly Lys Cys
8690 8695 8700

Ser Leu Ser Gln Pro Gly Pro Ser Val Ser Ser Pro His Ser Arg
8705 8710 8715

Ser Thr Lys Gly Gly Ser Asp Ser Ser Leu Ser Glu Pro Gly Pro
8720 8725 8730

Gly Arg Ser Gly Arg Gly Phe Leu Phe Arg Val Leu Arg Ala Ala
8735 8740 8745

Leu Pro Leu Gln Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ile Gly Leu Ala Cys
8750 8755 8760

Leu Val Pro Met Ser Glu Glu Asp Tyr Ser Cys Ala Leu Ser Asn
8765 8770 8775

Asn Phe Ala Arg Ser Phe His Pro Met Leu Arg Tyr Thr Asn Gly
8780 8785 8790

Pro Pro Pro Leu
8795

<210> 23
<211> 431
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 23

Met Arg Arg Leu Arg Arg Leu Ala His Leu Val Leu Phe Cys Pro Phe
1 5 10 15

Ser Lys Arg Leu Gln Gly Arg Leu Pro Gly Leu Arg Val Arg Cys Ile
20 25 30

Phe Leu Ala Trp Leu Gly Val Phe Ala Gly Ser Trp Leu Val Tyr Val
35 40 45

His Tyr Ser Ser Tyr Ser Glu Arg Cys Arg Gly His Val Cys Gln Val
50 55 60

Val Ile Cys Asp Gln Tyr Arg Lys Gly Ile Ile Ser Gly Ser Val Cys
65 70 75 80

Gln Asp Leu Cys Glu Leu His Met Val Glu Trp Arg Thr Cys Leu Ser
85 90 95

Val Ala Pro Gly Gln Gln Val Tyr Ser Gly Leu Trp Arg Asp Lys Asp
100 105 110

Val Thr Ile Lys Cys Gly Ile Glu Glu Thr Leu Asp Ser Lys Ala Arg
115 120 125

Ser Asp Ala Ala Pro Arg Arg Glu Leu Val Leu Phe Asp Lys Pro Thr
130 135 140

Arg Gly Thr Ser Ile Lys Glu Phe Arg Glu Met Thr Leu Ser Phe Leu

145 150 155 160

Lys Ala Asn Leu Gly Asp Leu Pro Ser Leu Pro Ala Leu Val Gly Gln
165 170 175

Val Leu Leu Met Ala Asp Phe Asn Lys Asp Asn Arg Val Ser Leu Ala
180 185 190

Glu Ala Lys Ser Val Trp Ala Leu Leu Gln Arg Asn Glu Phe Leu Leu
195 200 205

Leu Leu Ser Leu Gln Glu Lys Glu His Ala Ser Arg Leu Leu Gly Tyr
210 215 220

Cys Gly Asp Leu Tyr Leu Thr Glu Gly Val Pro His Gly Ala Trp His
225 230 235 240

Ala Ala Ala Leu Pro Pro Leu Leu Arg Pro Leu Leu Pro Pro Ala Leu
245 250 255

Gln Gly Ala Leu Gln Gln Trp Leu Gly Pro Ala Trp Pro Trp Arg Ala
260 265 270

Lys Ile Ala Ile Gly Leu Leu Glu Phe Val Glu Glu Leu Phe His Gly
275 280 285

Ser Tyr Gly Thr Phe Tyr Met Cys Glu Thr Thr Leu Ala Asn Val Gly
290 295 300

Tyr Thr Ala Thr Tyr Asp Phe Lys Met Ala Asp Leu Gln Gln Val Ala
305 310 315 320

Pro Glu Ala Thr Val Arg Arg Phe Leu Gln Gly Arg Arg Cys Glu His
325 330 335

Ser Thr Asp Cys Thr Tyr Gly Arg Asp Cys Arg Ala Pro Cys Asp Arg
340 345 350

Leu Met Arg Gln Cys Lys Gly Asp Leu Ile Gln Pro Asn Leu Ala Lys
355 360 365

Val Cys Ala Leu Leu Arg Gly Tyr Leu Leu Pro Gly Ala Pro Ala Asp
370 375 380

Leu Arg Glu Glu Leu Gly Thr Gln Leu Arg Thr Cys Thr Thr Leu Ser
385 390 395 400

Gly Leu Ala Ser Gln Val Glu Ala His His Ser Leu Val Leu Ser His
405 410 415

Leu Lys Thr Leu Leu Trp Lys Lys Ile Ser Asn Thr Lys Tyr Ser
420 425 430

<210> 24
<211> 441
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 24

Met Gly Gly Pro Arg Ala Trp Ala Leu Leu Cys Leu Gly Leu Leu Leu
1 5 10 15

Pro Gly Gly Gly Ala Ala Trp Ser Ile Gly Ala Ala Pro Phe Ser Gly
20 25 30

Arg Arg Asn Trp Cys Ser Tyr Val Val Thr Arg Thr Ile Ser Cys His
35 40 45

Val Gln Asn Gly Thr Tyr Leu Gln Arg Val Leu Gln Asn Cys Pro Trp
50 55 60

Pro Met Ser Cys Pro Gly Ser Ser Tyr Arg Thr Val Val Arg Pro Thr
65 70 75 80

Tyr Lys Val Met Tyr Lys Ile Val Thr Ala Arg Glu Trp Arg Cys Cys
85 90 95

Pro Gly His Ser Gly Val Ser Cys Glu Glu Ala Ser Ser Ala Ser Leu
100 105 110

Glu Pro Met Trp Ser Gly Ser Thr Met Arg Arg Met Ala Leu Arg Pro
115 120 125

Thr Ala Phe Ser Gly Cys Leu Asn Cys Ser Lys Val Ser Glu Leu Thr
130 135 140

Glu Arg Leu Lys Val Leu Glu Ala Lys Met Thr Met Leu Thr Val Ile
145 150 155 160

Glu Gln Pro Val Pro Pro Thr Pro Ala Thr Pro Glu Asp Pro Ala Pro
165 170 175

Leu Trp Gly Pro Pro Pro Ala Gln Gly Ser Pro Gly Asp Gly Gly Leu
180 185 190

Gln Asp Gln Val Gly Ala Trp Gly Leu Pro Gly Pro Thr Gly Pro Lys
195 200 205

Gly Asp Ala Gly Ser Arg Gly Pro Met Gly Met Arg Gly Pro Pro Gly
210 215 220

Pro Gln Gly Pro Pro Gly Ser Pro Gly Arg Ala Gly Ala Val Gly Thr
225 230 235 240

Pro Gly Glu Arg Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Pro
245 250 255

Gly Pro Pro Ala Pro Val Gly Pro Pro His Ala Arg Ile Ser Gln His
260 265 270

Gly Asp Pro Leu Leu Ser Asn Thr Phe Thr Glu Thr Asn Asn His Trp
275 280 285

Pro Gln Gly Pro Thr Gly Pro Pro Gly Pro Pro Gly Pro Met Gly Pro
290 295 300

Pro Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly Val Pro Gly Ser Pro Gly His Ile
305 310 315 320

Gly Pro Pro Gly Pro Thr Gly Pro Lys Gly Ile Ser Gly His Pro Gly
325 330 335

Glu Lys Gly Glu Arg Gly Leu Arg Gly Glu Pro Gly Pro Gln Gly Ser
340 345 350

Ala Gly Gln Arg Gly Glu Pro Gly Pro Lys Gly Asp Pro Gly Glu Lys
355 360 365

Ser His Trp Gly Glu Gly Leu His Gln Leu Arg Glu Ala Leu Lys Ile
370 375 380

Leu Ala Glu Arg Val Leu Ile Leu Glu Thr Met Ile Gly Leu Tyr Glu
385 390 395 400

Pro Glu Leu Gly Ser Gly Ala Gly Pro Ala Gly Thr Gly Thr Pro Ser
405 410 415

Leu Leu Arg Gly Lys Arg Gly Gly His Ala Thr Asn Tyr Arg Ile Val
420 425 430

Ala Pro Arg Ser Arg Asp Glu Arg Gly
435 440

<210> 25
<211> 409
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 25

Met Glu Glu Ser Trp Glu Ala Ala Pro Gly Gly Gln Ala Gly Ala Glu
1 5 10 15

Leu Pro Met Glu Pro Val Gly Ser Leu Val Pro Thr Leu Glu Gln Pro
20 25 30

Gln Val Pro Ala Lys Val Arg Gln Pro Glu Gly Pro Glu Ser Ser Pro
35 40 45

Ser Pro Ala Gly Ala Val Glu Lys Ala Ala Gly Ala Gly Leu Glu Pro
50 55 60

Ser Ser Lys Lys Lys Pro Pro Ser Pro Arg Pro Gly Ser Pro Arg Val
65 70 75 80

Pro Pro Leu Ser Leu Gly Tyr Gly Val Cys Pro Glu Pro Pro Ser Pro
85 90 95

Gly Pro Ala Leu Val Lys Leu Pro Arg Asn Gly Glu Ala Pro Gly Ala
100 105 110

Glu Pro Ala Pro Ser Ala Trp Ala Pro Met Glu Leu Gln Val Asp Val
115 120 125

Arg Val Lys Pro Val Gly Ala Ala Gly Gly Ser Ser Thr Pro Ser Pro
130 135 140

Arg Pro Ser Thr Arg Phe Leu Lys Val Pro Val Pro Glu Ser Pro Ala
145 150 155 160

Phe Ser Arg His Ala Asp Pro Ala His Gln Leu Leu Leu Arg Ala Pro
165 170 175

Ser Gln Gly Gly Thr Trp Gly Arg Arg Ser Pro Leu Ala Ala Ala Arg
180 185 190

Thr Glu Ser Gly Cys Asp Ala Glu Gly Arg Ala Ser Pro Ala Glu Gly
195 200 205

Ser Ala Gly Ser Pro Gly Ser Pro Thr Cys Cys Arg Cys Lys Glu Leu
210 215 220

Gly Leu Glu Lys Glu Asp Ala Ala Leu Leu Pro Arg Ala Gly Leu Asp
225 230 235 240

Gly Asp Glu Lys Leu Pro Arg Ala Val Thr Leu Thr Gly Leu Pro Met
245 250 255

Tyr Val Lys Ser Leu Tyr Trp Ala Leu Ala Phe Met Ala Val Leu Leu
260 265 270

Ala Val Ser Gly Val Val Ile Val Val Leu Ala Ser Arg Ala Gly Ala
275 280 285

Arg Cys Gln Gln Cys Pro Pro Gly Trp Val Leu Ser Glu Glu His Cys
290 295 300

Tyr Tyr Phe Ser Ala Glu Ala Gln Ala Trp Glu Ala Ser Gln Ala Phe
305 310 315 320

Cys Ser Ala Tyr His Ala Thr Leu Pro Leu Leu Ser His Thr Gln Asp
325 330 335

Phe Leu Gly Arg Tyr Pro Val Ser Arg His Ser Trp Val Gly Ala Trp
340 345 350

Arg Gly Pro Gln Gly Trp His Trp Ile Asp Glu Ala Pro Leu Pro Pro
355 360 365

Gln Leu Leu Pro Glu Asp Gly Glu Asp Asn Leu Asp Ile Asn Cys Gly

370 375 380

Ala Leu Glu Glu Gly Thr Leu Val Ala Ala Asn Cys Ser Thr Pro Arg
385 390 395 400

Pro Trp Val Cys Ala Lys Gly Thr Gln
405

<210> 26
<211> 904
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 26

Met Glu Trp Gly Ser Glu Ser Ala Ala Val Arg Arg His Arg Val Gly
1 5 10 15

Val Glu Arg Arg Glu Gly Ala Ala Ala Ala Pro Pro Pro Glu Arg Glu
20 25 30

Ala Arg Ala Gln Glu Pro Leu Val Asp Gly Cys Ser Gly Gly Gly Arg
35 40 45

Thr Arg Lys Arg Ser Pro Gly Gly Ser Gly Gly Ala Ser Arg Gly Ala
50 55 60

Gly Thr Gly Leu Ser Glu Val Arg Ala Ala Leu Gly Leu Ala Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Ile Ala Leu Arg Thr Leu Val Gln Leu Ser Leu Gln Gln Leu Val
85 90 95

Leu Arg Gly Ala Ala Gly His Arg Gly Glu Phe Asp Ala Leu Gln Ala
100 105 110

Arg Asp Tyr Leu Glu His Ile Thr Ser Ile Gly Pro Arg Thr Thr Gly
115 120 125

Ser Pro Glu Asn Glu Ile Leu Thr Val His Tyr Leu Leu Glu Gln Ile
130 135 140

Lys Leu Ile Glu Val Gln Ser Asn Ser Leu His Lys Ile Ser Val Asp
145 150 155 160

Val Gln Arg Pro Thr Gly Ser Phe Ser Ile Asp Phe Leu Gly Gly Phe
165 170 175

Thr Ser Tyr Tyr Asp Asn Ile Thr Asn Val Val Val Lys Leu Glu Pro
180 185 190

Arg Asp Gly Ala Gln His Ala Val Leu Ala Asn Cys His Phe Asp Ser
195 200 205

Val Ala Asn Ser Pro Gly Ala Ser Asp Asp Ala Val Ser Cys Ser Val
210 215 220

Met Leu Glu Val Leu Arg Val Leu Ser Thr Ser Ser Glu Ala Leu His
225 230 235 240

His Ala Val Ile Phe Leu Phe Asn Gly Ala Glu Glu Asn Val Leu Gln
245 250 255

Ala Ser His Gly Phe Ile Thr Gln His Pro Trp Ala Ser Leu Ile Arg
260 265 270

Ala Phe Ile Asn Leu Glu Ala Ala Gly Val Gly Gly Lys Glu Leu Val
275 280 285

Phe Gln Thr Gly Pro Glu Asn Pro Trp Leu Val Gln Ala Tyr Val Ser
290 295 300

Ala Ala Lys His Pro Phe Ala Ser Val Val Ala Gln Glu Val Phe Gln
305 310 315 320

Ser Gly Ile Ile Pro Ser Asp Thr Asp Phe Arg Ile Tyr Arg Asp Phe
325 330 335

Gly Asn Ile Pro Gly Ile Asp Leu Ala Phe Ile Glu Asn Gly Tyr Ile
340 345 350

Tyr His Thr Lys Tyr Asp Thr Ala Asp Arg Ile Leu Thr Asp Ser Ile
355 360 365

Gln Arg Ala Gly Asp Asn Ile Leu Ala Val Leu Lys His Leu Ala Thr
370 375 380

Ser Asp Met Leu Ala Ala Ala Ser Lys Tyr Arg His Gly Asn Met Val
385 390 395 400

Phe Phe Asp Val Leu Gly Leu Phe Val Ile Ala Tyr Pro Ser Arg Ile
405 410 415

Gly Ser Ile Ile Asn Tyr Met Val Val Met Gly Val Val Leu Tyr Leu
420 425 430

Gly Lys Lys Phe Leu Gln Pro Lys His Lys Thr Gly Asn Tyr Lys Lys
435 440 445

Asp Phe Leu Cys Gly Leu Gly Ile Thr Leu Ile Ser Trp Phe Thr Ser
450 455 460

Leu Val Thr Val Leu Ile Ile Ala Val Phe Ile Ser Leu Ile Gly Gln
465 470 475 480

Ser Leu Ser Trp Tyr Asn His Phe Tyr Val Ser Val Cys Leu Tyr Gly
485 490 495

Thr Ala Thr Val Ala Lys Ile Ile Leu Ile His Thr Leu Ala Lys Arg
500 505 510

Phe Tyr Tyr Met Asn Ala Ser Ala Gln Tyr Leu Gly Glu Val Phe Phe
515 520 525

Asp Ile Ser Leu Phe Val His Cys Cys Phe Leu Val Thr Leu Thr Tyr
530 535 540

Gln Gly Leu Cys Ser Ala Phe Ile Ser Ala Val Trp Val Ala Phe Pro
545 550 555 560

Leu Leu Thr Lys Leu Cys Val His Lys Asp Phe Lys Gln His Gly Ala
565 570 575

Gln Gly Lys Phe Ile Ala Phe Tyr Leu Leu Gly Met Phe Ile Pro Tyr
580 585 590

Leu Tyr Ala Leu Tyr Leu Ile Trp Ala Val Phe Glu Met Phe Thr Pro
595 600 605

Ile Leu Gly Arg Ser Gly Ser Glu Ile Pro Pro Asp Val Val Leu Ala
610 615 620

Ser Ile Leu Ala Gly Cys Thr Met Ile Leu Ser Ser Tyr Phe Ile Asn
625 630 635 640

Phe Ile Tyr Leu Ala Lys Ser Thr Lys Lys Thr Met Leu Thr Leu Thr
645 650 655

Leu Val Cys Ala Ile Thr Phe Leu Leu Val Cys Ser Gly Thr Phe Phe
660 665 670

Pro Tyr Ser Ser Asn Pro Ala Asn Pro Lys Pro Lys Arg Val Phe Leu
675 680 685

Gln His Met Thr Arg Thr Phe His Asp Leu Glu Gly Asn Ala Val Lys
690 695 700

Arg Asp Ser Gly Ile Trp Ile Asn Gly Phe Asp Tyr Thr Gly Ile Ser
705 710 715 720

His Ile Thr Pro His Ile Pro Glu Ile Asn Asp Ser Ile Arg Ala His
725 730 735

Cys Glu Glu Asn Ala Pro Leu Cys Gly Phe Pro Trp Tyr Leu Pro Val
740 745 750

His Phe Leu Ile Arg Lys Asn Trp Tyr Leu Pro Ala Pro Glu Val Ser
755 760 765

Pro Arg Asn Pro Pro His Phe Arg Leu Ile Ser Lys Glu Gln Thr Pro
770 775 780

Trp Asp Ser Ile Lys Leu Thr Phe Glu Ala Thr Gly Pro Ser His Met
785 790 795 800

Ser Phe Tyr Val Arg Ala His Lys Gly Ser Thr Leu Ser Gln Trp Ser
805 810 815

Leu Gly Asn Gly Thr Pro Val Thr Ser Lys Gly Gly Asp Tyr Phe Val
820 825 830

Phe Tyr Ser His Gly Leu Gln Ala Ser Ala Trp Gln Phe Trp Ile Glu
835 840 845

Val Gln Val Ser Glu Glu His Pro Glu Gly Met Val Thr Val Ala Ile
850 855 860

Ala Ala His Tyr Leu Ser Gly Glu Asp Lys Arg Ser Pro Gln Leu Asp
865 870 875 880

Ala Leu Lys Glu Lys Phe Pro Asp Trp Thr Phe Pro Ser Ala Trp Val
885 890 895

Cys Thr Tyr Asp Leu Phe Val Phe
900

<210> 27
<211> 202
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 27

Met Glu Arg Gly Ala Gly Ala Lys Leu Leu Pro Leu Leu Leu Leu Leu
1 5 10 15

Arg Ala Thr Gly Phe Thr Cys Ala Gln Thr Asp Gly Arg Asn Gly Tyr
20 25 30

Thr Ala Val Ile Glu Val Thr Ser Gly Gly Pro Trp Gly Asp Trp Ala
35 40 45

Trp Pro Glu Met Cys Pro Asp Gly Phe Phe Ala Ser Gly Phe Ser Leu
50 55 60

Lys Val Glu Pro Pro Gln Gly Ile Pro Gly Asp Asp Thr Ala Leu Asn
65 70 75 80

Gly Ile Arg Leu His Cys Ala Arg Gly Asn Val Leu Gly Asn Thr His
85 90 95

Val Val Glu Ser Gln Ser Gly Ser Trp Gly Glu Trp Ser Glu Pro Leu
100 105 110

Trp Cys Arg Gly Gly Ala Tyr Leu Val Ala Phe Ser Leu Arg Val Glu
115 120 125

Ala Pro Thr Thr Leu Gly Asp Asn Thr Ala Ala Asn Asn Val Arg Phe
130 135 140

Arg Cys Ser Asp Gly Glu Glu Leu Gln Gly Pro Gly Leu Ser Trp Gly

145 150 155 160

Asp Phe Gly Asp Trp Ser Asp His Cys Pro Lys Gly Ala Cys Gly Leu
165 170 175

Gln Thr Lys Ile Gln Gly Pro Arg Gly Leu Gly Asp Asp Thr Ala Leu
180 185 190

Asn Asp Ala Arg Leu Phe Cys Cys Arg Ser
195 200

<210> 28
<211> 147
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 28

Met Gly Phe Ile Phe Ser Lys Ser Met Asn Glu Ser Met Lys Asn Gln
1 5 10 15

Lys Glu Phe Met Leu Met Asn Ala Arg Leu Gln Leu Glu Arg Gln Leu
20 25 30

Ile Met Gln Ser Glu Met Arg Glu Arg Gln Met Ala Met Gln Ile Ala
35 40 45

Trp Ser Arg Glu Phe Leu Lys Tyr Phe Gly Thr Phe Phe Gly Leu Ala
50 55 60

Ala Ile Ser Leu Thr Ala Gly Ala Ile Lys Lys Lys Lys Pro Ala Phe
65 70 75 80

Leu Val Pro Ile Val Pro Leu Ser Phe Ile Leu Thr Tyr Gln Tyr Asp
85 90 95

Leu Gly Tyr Gly Thr Leu Leu Glu Arg Met Lys Gly Glu Ala Glu Asp
100 105 110

Ile Leu Glu Thr Glu Lys Ser Lys Leu Gln Leu Pro Arg Gly Met Ile
115 120 125

Thr Phe Glu Ser Ile Glu Lys Ala Arg Lys Glu Gln Ser Arg Phe Phe
130 135 140

Ile Asp Lys
145

<210> 29
<211> 758
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 29

Met Arg Lys Gln Gly Val Ser Ser Lys Arg Leu Gln Ser Ser Gly Arg
1 5 10 15

Ser Gln Ser Lys Gly Arg Arg Gly Ala Ser Leu Ala Arg Glu Pro Glu
20 25 30

Val Glu Glu Glu Met Glu Lys Ser Ala Leu Gly Gly Gly Lys Leu Pro
35 40 45

Arg Gly Ser Trp Arg Ser Ser Pro Gly Arg Ile Gln Ser Leu Lys Glu
50 55 60

Arg Lys Gly Leu Glu Leu Glu Val Val Ala Lys Thr Phe Leu Leu Gly
65 70 75 80

Pro Phe Gln Phe Val Arg Asn Ser Leu Ala Gln Leu Arg Glu Lys Val
85 90 95

Gln Glu Leu Gln Ala Arg Arg Phe Ser Ser Arg Thr Thr Leu Gly Ile
100 105 110

Ala Val Phe Val Ala Ile Leu His Trp Leu His Leu Val Thr Leu Phe
115 120 125

Glu Asn Asp Arg His Phe Ser His Leu Ser Ser Leu Glu Arg Glu Met
130 135 140

Thr Phe Arg Thr Glu Met Gly Leu Tyr Tyr Ser Tyr Phe Lys Thr Ile
145 150 155 160

Ile Glu Ala Pro Ser Phe Leu Glu Gly Leu Trp Met Ile Met Asn Asp
165 170 175

Arg Leu Thr Glu Tyr Pro Leu Ile Ile Asn Ala Ile Lys Arg Phe His
180 185 190

Leu Tyr Pro Glu Val Ile Ile Ala Ser Trp Tyr Cys Thr Phe Met Gly
195 200 205

Ile Met Asn Leu Phe Gly Leu Glu Thr Lys Thr Cys Trp Asn Val Thr
210 215 220

Arg Ile Glu Pro Leu Asn Glu Val Gln Ser Cys Glu Gly Leu Gly Asp
225 230 235 240

Pro Ala Cys Phe Tyr Val Gly Val Ile Phe Ile Leu Asn Gly Leu Met
245 250 255

Met Gly Leu Phe Phe Met Tyr Gly Ala Tyr Leu Ser Gly Thr Gln Leu
260 265 270

Gly Gly Leu Ile Thr Val Leu Cys Phe Phe Phe Asn His Gly Glu Ala
275 280 285

Thr Arg Val Met Trp Thr Pro Pro Leu Arg Glu Ser Phe Ser Tyr Pro
290 295 300

Phe Leu Val Leu Gln Met Cys Ile Leu Thr Leu Ile Leu Arg Thr Ser
305 310 315 320

Ser Asn Asp Arg Arg Pro Phe Ile Ala Leu Cys Leu Ser Asn Val Ala
325 330 335

Phe Met Leu Pro Trp Gln Phe Ala Gln Phe Ile Leu Phe Thr Gln Ile
340 345 350

Ala Ser Leu Phe Pro Met Tyr Val Val Gly Tyr Ile Glu Pro Ser Lys
355 360 365

Phe Gln Lys Ile Ile Tyr Met Asn Met Ile Ser Val Thr Leu Ser Phe
370 375 380

Ile Leu Met Phe Gly Asn Ser Met Tyr Leu Ser Ser Tyr Tyr Ser Ser
385 390 395 400

Ser Leu Leu Met Thr Trp Ala Ile Ile Leu Lys Arg Asn Glu Ile Gln
405 410 415

Lys Leu Gly Val Ser Lys Leu Asn Phe Trp Leu Ile Gln Gly Ser Ala

420 425 430

Trp Trp Cys Gly Thr Ile Ile Leu Lys Phe Leu Thr Ser Lys Ile Leu
435 440 445

Gly Val Ser Asp His Ile Arg Leu Ser Asp Leu Ile Ala Ala Arg Ile
450 455 460

Leu Arg Tyr Thr Asp Phe Asp Thr Leu Ile Tyr Thr Cys Ala Pro Glu
465 470 475 480

Phe Asp Phe Met Glu Lys Ala Thr Pro Leu Arg Tyr Thr Lys Thr Leu
485 490 495

Leu Leu Pro Val Val Met Val Ile Thr Cys Phe Ile Phe Lys Lys Thr
500 505 510

Val Arg Asp Ile Ser Tyr Val Leu Ala Thr Asn Ile Tyr Leu Arg Lys
515 520 525

Gln Leu Leu Glu His Ser Glu Leu Ala Phe His Thr Leu Gln Leu Leu
530 535 540

Val Phe Thr Ala Leu Ala Ile Leu Ile Met Arg Leu Lys Met Phe Leu
545 550 555 560

Thr Pro His Met Cys Val Met Ala Ser Leu Ile Cys Ser Arg Gln Leu
565 570 575

Phe Gly Trp Leu Phe Arg Arg Val Arg Phe Glu Lys Val Ile Phe Gly
580 585 590

Ile Leu Thr Val Met Ser Ile Gln Gly Tyr Ala Asn Leu Arg Asn Gln
595 600 605

Trp Ser Ile Ile Gly Glu Phe Asn Asn Leu Pro Gln Glu Glu Leu Leu
610 615 620

Gln Trp Ile Lys Tyr Ser Thr Thr Ser Asp Ala Val Phe Ala Gly Ala
625 630 635 640

Met Pro Thr Met Ala Ser Ile Lys Leu Ser Thr Leu His Pro Ile Val
645 650 655

Asn His Pro His Tyr Glu Asp Ala Asp Leu Arg Ala Arg Thr Lys Ile
660 665 670

Val Tyr Ser Thr Tyr Ser Arg Lys Ser Ala Lys Glu Val Arg Asp Lys
675 680 685

Leu Leu Glu Leu His Val Asn Tyr Tyr Val Leu Glu Glu Ala Trp Cys
690 695 700

Val Val Arg Thr Lys Pro Gly Cys Ser Met Leu Glu Ile Trp Asp Val
705 710 715 720

Glu Asp Pro Ser Asn Ala Ala Asn Pro Pro Leu Cys Ser Val Leu Leu
725 730 735

Glu Asp Ala Arg Pro Tyr Phe Thr Thr Val Phe Gln Asn Ser Val Tyr
740 745 750

Arg Val Leu Lys Val Asn
755

<210> 30
<211> 316
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 30

Met Ala Ser Ala Asp Glu Leu Thr Phe His Glu Phe Glu Glu Ala Thr
1 5 10 15

Asn Leu Leu Ala Asp Thr Pro Asp Ala Ala Thr Thr Ser Arg Ser Asp
20 25 30

Gln Leu Thr Pro Gln Gly His Val Ala Val Ala Val Gly Ser Gly Gly
35 40 45

Ser Tyr Gly Ala Glu Asp Glu Val Glu Glu Glu Ser Asp Lys Ala Ala
50 55 60

Leu Leu Gln Glu Gln Gln Gln Gln Gln Gln Pro Gly Phe Trp Thr Phe
65 70 75 80

Ser Tyr Tyr Gln Ser Phe Phe Asp Val Asp Thr Ser Gln Val Leu Asp
85 90 95

Arg Ile Lys Gly Ser Leu Leu Pro Arg Pro Gly His Asn Phe Val Arg
100 105 110

His His Leu Arg Asn Arg Pro Asp Leu Tyr Gly Pro Phe Trp Ile Cys
115 120 125

Ala Thr Leu Ala Phe Val Leu Ala Val Thr Gly Asn Leu Thr Leu Val
130 135 140

Leu Ala Gln Arg Arg Asp Pro Ser Ile His Tyr Ser Pro Gln Phe His
145 150 155 160

Lys Val Thr Val Ala Gly Ile Ser Ile Tyr Cys Tyr Ala Trp Leu Val
165 170 175

Pro Leu Ala Leu Trp Gly Phe Leu Arg Trp Arg Lys Gly Val Gln Glu
180 185 190

Arg Met Gly Pro Tyr Thr Phe Leu Glu Thr Val Cys Ile Tyr Gly Tyr
195 200 205

Ser Leu Phe Val Phe Ile Pro Met Val Val Leu Trp Leu Ile Pro Val
210 215 220

Pro Trp Leu Gln Trp Leu Phe Gly Ala Leu Ala Leu Gly Leu Ser Ala
225 230 235 240

Ala Gly Leu Val Phe Thr Leu Trp Pro Val Val Arg Glu Asp Thr Arg
245 250 255

Leu Val Ala Thr Val Leu Leu Ser Val Val Val Leu Leu His Ala Leu
260 265 270

Leu Ala Met Gly Cys Lys Leu Tyr Phe Phe Gln Ser Leu Pro Pro Glu
275 280 285

Asn Val Ala Pro Pro Pro Gln Ile Thr Ser Leu Pro Ser Asn Ile Ala
290 295 300

Leu Ser Pro Thr Leu Pro Gln Ser Leu Ala Pro Ser
305 310 315

<210> 31
<211> 241
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 31

Met Lys Phe Ile Leu Leu Trp Ala Leu Leu Asn Leu Thr Val Ala Leu
1 5 10 15

Ala Phe Asn Pro Asp Tyr Thr Val Ser Ser Thr Pro Pro Tyr Leu Val
20 25 30

Tyr Leu Lys Ser Asp Tyr Leu Pro Cys Ala Gly Val Leu Ile His Pro
35 40 45

Leu Trp Val Ile Thr Ala Ala His Cys Asn Leu Pro Lys Leu Arg Val
50 55 60

Ile Leu Gly Val Thr Ile Pro Ala Asp Ser Asn Glu Lys His Leu Gln
65 70 75 80

Val Ile Gly Tyr Glu Lys Met Ile His His Pro His Phe Ser Val Thr
85 90 95

Ser Ile Asp His Asp Ile Met Leu Ile Lys Leu Lys Thr Glu Ala Glu
100 105 110

Leu Asn Asp Tyr Val Lys Leu Ala Asn Leu Pro Tyr Gln Thr Ile Ser
115 120 125

Glu Asn Thr Met Cys Ser Val Ser Thr Trp Ser Tyr Asn Val Cys Asp
130 135 140

Ile Tyr Lys Glu Pro Asp Ser Leu Gln Thr Val Asn Ile Ser Val Ile
145 150 155 160

Ser Lys Pro Gln Cys Arg Asp Ala Tyr Lys Thr Tyr Asn Ile Thr Glu
165 170 175

Asn Met Leu Cys Val Gly Ile Val Pro Gly Arg Arg Gln Pro Cys Lys
180 185 190

Glu Val Ser Ala Ala Pro Ala Ile Cys Asn Gly Met Leu Gln Gly Ile
195 200 205

Leu Ser Phe Ala Asp Gly Cys Val Leu Arg Ala Asp Val Gly Ile Tyr
210 215 220

Ala Lys Ile Phe Tyr Tyr Ile Pro Trp Ile Glu Asn Val Ile Gln Asn
225 230 235 240

Asn

<210> 32
<211> 1172
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 32

Met Ser Pro Asp Val Pro Leu Leu Asn Asp Tyr Lys Gln Asp Phe Phe
1 5 10 15

Leu Lys Arg Phe Pro Gln Thr Val Leu Gly Gly Pro Arg Phe Lys Leu
20 25 30

Gly Tyr Cys Ala Pro Pro Tyr Ile Tyr Val Asn Gln Ile Ile Leu Phe
35 40 45

Leu Met Pro Trp Val Trp Gly Gly Val Gly Thr Leu Leu Tyr Gln Leu
50 55 60

Gly Ile Leu Lys Asp Tyr Tyr Thr Ala Ala Leu Ser Gly Gly Leu Met
65 70 75 80

Leu Phe Thr Ala Phe Val Ile Gln Phe Thr Ser Leu Tyr Ala Lys Asn
85 90 95

Lys Ser Thr Thr Val Glu Arg Ile Leu Thr Thr Asp Ile Leu Ala Glu
100 105 110

Glu Asp Glu His Glu Phe Thr Ser Cys Thr Gly Ala Glu Thr Val Lys
115 120 125

Phe Leu Ile Pro Gly Lys Lys Tyr Val Ala Asn Thr Val Phe His Ser
130 135 140

Ile Leu Ala Gly Leu Ala Cys Gly Leu Gly Thr Trp Tyr Leu Leu Pro
145 150 155 160

Asn Arg Ile Thr Leu Leu Tyr Gly Ser Thr Gly Gly Thr Ala Leu Leu
165 170 175

Phe Phe Phe Gly Trp Met Thr Leu Cys Ile Ala Glu Tyr Ser Leu Ile
180 185 190

Val Asn Thr Ala Thr Glu Thr Ala Thr Phe Gln Thr Gln Asp Thr Tyr
195 200 205

Glu Ile Ile Pro Leu Met Arg Pro Leu Tyr Ile Phe Phe Phe Val Ser
210 215 220

Val Asp Leu Ala His Arg Phe Val Val Asn Met Pro Ala Leu Glu His
225 230 235 240

Met Asn Gln Ile Leu His Ile Leu Phe Val Phe Leu Pro Phe Leu Trp
245 250 255

Ala Leu Gly Thr Leu Pro Pro Pro Asp Ala Leu Leu Leu Trp Ala Met
260 265 270

Glu Gln Val Leu Glu Phe Gly Leu Gly Gly Ser Ser Met Ser Thr His
275 280 285

Leu Arg Leu Leu Val Met Phe Ile Met Ser Ala Gly Thr Ala Ile Ala
290 295 300

Ser Tyr Phe Ile Pro Ser Thr Val Gly Val Val Leu Phe Met Thr Gly
305 310 315 320

Phe Gly Phe Leu Leu Ser Leu Asn Leu Ser Asp Met Gly His Lys Ile
325 330 335

Gly Thr Lys Ser Lys Asp Leu Pro Ser Gly Pro Glu Lys His Phe Ser
340 345 350

Trp Lys Glu Cys Leu Phe Tyr Ile Ile Ile Leu Val Leu Ala Leu Leu
355 360 365

Glu Thr Ser Leu Leu His His Phe Ala Gly Phe Ser Gln Ile Ser Lys
370 375 380

Ser Asn Ser Gln Ala Ile Val Gly Tyr Gly Leu Met Ile Leu Leu Ile
385 390 395 400

Ile Leu Trp Ile Leu Arg Glu Ile Gln Ser Val Tyr Ile Ile Gly Ile
405 410 415

Phe Arg Asn Pro Phe Tyr Pro Lys Asp Val Gln Thr Val Thr Val Phe
420 425 430

Phe Glu Lys Gln Thr Arg Leu Met Lys Ile Gly Ile Val Arg Arg Ile
435 440 445

Leu Leu Thr Leu Val Ser Pro Phe Ala Met Ile Ala Phe Leu Ser Leu
450 455 460

Asp Ser Ser Leu Gln Gly Leu His Ser Val Ser Val Cys Ile Gly Phe
465 470 475 480

Thr Arg Ala Phe Arg Met Val Trp Gln Asn Thr Glu Asn Ala Leu Leu
485 490 495

Glu Thr Val Ile Val Ser Thr Val His Leu Ile Ser Ser Thr Asp Ile
500 505 510

Trp Trp Asn Arg Ser Leu Asp Thr Gly Leu Arg Leu Leu Leu Val Gly
515 520 525

Ile Ile Arg Asp Arg Leu Ile Gln Phe Ile Ser Lys Leu Gln Phe Ala
530 535 540

Val Thr Val Leu Leu Thr Ser Trp Thr Glu Lys Lys Gln Arg Arg Lys
545 550 555 560

Thr Thr Ala Thr Leu Cys Ile Leu Asn Ile Val Phe Ser Pro Phe Val
565 570 575

Leu Val Ile Ile Val Phe Ser Thr Leu Leu Ser Ser Pro Leu Leu Pro
580 585 590

Leu Phe Thr Leu Pro Val Phe Leu Val Gly Phe Pro Arg Pro Ile Gln
595 600 605

Ser Trp Pro Gly Ala Ala Gly Thr Thr Ala Cys Val Cys Ala Asp Thr
610 615 620

Val Tyr Tyr Tyr Gln Met Val Pro Arg Leu Thr Ala Val Leu Gln Thr
625 630 635 640

Ala Met Ala Ala Gly Ser Leu Gly Leu Leu Leu Pro Gly Ser His Tyr
645 650 655

Leu Gly Arg Phe Gln Asp Arg Leu Met Trp Ile Met Ile Leu Glu Cys
660 665 670

Gly Tyr Thr Tyr Cys Ser Ile Asn Ile Lys Gly Leu Glu Leu Gln Glu
675 680 685

Thr Ser Cys His Thr Ala Glu Ala Arg Arg Val Asp Glu Val Phe Glu
690 695 700

Asp Ala Phe Glu Gln Glu Tyr Thr Arg Val Cys Ser Leu Asn Glu His
705 710 715 720

Phe Gly Asn Val Leu Thr Pro Cys Thr Val Leu Pro Val Lys Leu Tyr
725 730 735

Ser Asp Ala Arg Asn Val Leu Ser Gly Ile Ile Asp Ser His Glu Asn
740 745 750

Leu Lys Glu Phe Lys Gly Asp Leu Ile Lys Val Leu Val Trp Ile Leu
755 760 765

Val Gln Tyr Cys Ser Lys Arg Pro Gly Met Lys Glu Asn Val His Asn
770 775 780

Thr Glu Asn Lys Gly Lys Ala Pro Leu Met Leu Pro Ala Leu Asn Thr
785 790 795 800

Leu Pro Pro Pro Lys Ser Pro Glu Asp Ile Asp Ser Leu Asn Ser Glu
805 810 815

Thr Phe Asn Asp Trp Ser Asp Asp Asn Ile Phe Asp Asp Glu Pro Thr
820 825 830

Ile Lys Lys Val Ile Glu Glu Lys His Gln Leu Lys Asp Leu Pro Gly
835 840 845

Thr Asn Leu Phe Ile Pro Gly Ser Val Glu Ser Gln Arg Val Gly Asp
850 855 860

His Ser Thr Gly Thr Val Pro Glu Asn Asp Leu Tyr Lys Ala Val Leu
865 870 875 880

Leu Gly Tyr Pro Ala Val Asp Lys Gly Lys Gln Glu Asp Met Pro Tyr
885 890 895

Ile Pro Leu Met Glu Phe Ser Cys Ser His Ser His Leu Val Cys Leu
900 905 910

Pro Ala Glu Trp Arg Thr Ser Cys Met Pro Ser Ser Lys Met Lys Glu
915 920 925

Met Ser Ser Leu Phe Pro Glu Asp Trp Tyr Gln Phe Val Leu Arg Gln
930 935 940

Leu Glu Cys Tyr His Ser Glu Glu Lys Ala Ser Asn Val Leu Glu Glu
945 950 955 960

Ile Ala Lys Asp Lys Val Leu Lys Asp Phe Tyr Val His Thr Val Met
965 970 975

Thr Cys Tyr Phe Ser Leu Phe Gly Ile Asp Asn Met Ala Pro Ser Pro
980 985 990

Gly His Ile Leu Arg Val Tyr Gly Gly Val Leu Pro Trp Ser Val Ala
995 1000 1005

Leu Asp Trp Leu Thr Glu Lys Pro Glu Leu Phe Gln Leu Ala Leu
1010 1015 1020

Lys Ala Phe Arg Tyr Thr Leu Lys Leu Met Ile Asp Lys Ala Ser
1025 1030 1035

Leu Gly Pro Ile Glu Asp Phe Arg Glu Leu Ile Lys Tyr Leu Glu
1040 1045 1050

Glu Tyr Glu Arg Asp Trp Tyr Ile Gly Leu Val Ser Asp Glu Lys
1055 1060 1065

Trp Lys Glu Ala Ile Leu Gln Glu Lys Pro Tyr Leu Phe Ser Leu
1070 1075 1080

Gly Tyr Asp Ser Asn Met Gly Ile Tyr Thr Gly Arg Val Leu Ser
1085 1090 1095

Leu Gln Glu Leu Leu Ile Gln Val Gly Lys Leu Asn Pro Glu Ala
1100 1105 1110

Val Arg Gly Gln Trp Ala Asn Leu Ser Trp Glu Leu Leu Tyr Ala
1115 1120 1125

Thr Asn Asp Asp Glu Glu Arg Tyr Ser Ile Gln Ala His Pro Leu
1130 1135 1140

Leu Leu Arg Asn Leu Thr Val Gln Ala Ala Glu Pro Pro Leu Gly
1145 1150 1155

Tyr Pro Ile Tyr Ser Ser Lys Pro Leu His Ile His Leu Tyr
1160 1165 1170

<210> 33
<211> 346
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 33

Met Leu Lys Lys Pro Leu Ser Ala Val Thr Trp Leu Cys Ile Phe Ile
1 5 10 15

Val Ala Phe Val Ser His Pro Ala Trp Leu Gln Lys Leu Ser Lys His
20 25 30

Lys Thr Pro Ala Gln Pro Gln Leu Lys Ala Ala Asn Cys Cys Glu Glu
35 40 45

Val Lys Glu Leu Lys Ala Gln Val Ala Asn Leu Ser Ser Leu Leu Ser
50 55 60

Glu Leu Asn Lys Lys Gln Glu Arg Asp Trp Val Ser Val Val Met Gln
65 70 75 80

Val Met Glu Leu Glu Ser Asn Ser Lys Arg Met Glu Ser Arg Leu Thr
85 90 95

Asp Ala Glu Ser Lys Tyr Ser Glu Met Asn Asn Gln Ile Asp Ile Met

100 105 110

Gln Leu Gln Ala Ala Gln Thr Val Thr Gln Thr Ser Ala Asp Ala Ile
115 120 125

Tyr Asp Cys Ser Ser Leu Tyr Gln Lys Asn Tyr Arg Ile Ser Gly Val
130 135 140

Tyr Lys Leu Pro Pro Asp Asp Phe Leu Gly Ser Pro Glu Leu Glu Val
145 150 155 160

Phe Cys Asp Met Glu Thr Ser Gly Gly Gly Trp Thr Ile Ile Gln Arg
165 170 175

Arg Lys Ser Gly Leu Val Ser Phe Tyr Arg Asp Trp Lys Gln Tyr Lys
180 185 190

Gln Gly Phe Gly Ser Ile Arg Gly Asp Phe Trp Leu Gly Asn Glu His
195 200 205

Ile His Arg Leu Ser Arg Gln Pro Thr Arg Leu Arg Val Glu Met Glu
210 215 220

Asp Trp Glu Gly Asn Leu Arg Tyr Ala Glu Tyr Ser His Phe Val Leu
225 230 235 240

Gly Asn Glu Leu Asn Ser Tyr Arg Leu Phe Leu Gly Asn Tyr Thr Gly
245 250 255

Asn Val Gly Asn Asp Ala Leu Gln Tyr His Asn Asn Thr Ala Phe Ser
260 265 270

Thr Lys Asp Lys Asp Asn Asp Asn Cys Leu Asp Lys Cys Ala Gln Leu
275 280 285

Arg Lys Gly Gly Tyr Trp Tyr Asn Cys Cys Thr Asp Ser Asn Leu Asn
290 295 300

Gly Val Tyr Tyr Arg Leu Gly Glu His Asn Lys His Leu Asp Gly Ile
305 310 315 320

Thr Trp Tyr Gly Trp His Gly Ser Thr Tyr Ser Leu Lys Arg Val Glu
325 330 335

Met Lys Ile Arg Pro Glu Asp Phe Lys Pro
340 345

<210> 34
<211> 752
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 34

Met Ala Glu Pro Gln Ala Glu Ser Glu Pro Leu Leu Gly Gly Ala Arg
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Asp Trp Pro Ala Gly Leu Thr Thr Tyr Arg Ser Ile
20 25 30

Gln Val Gly Pro Gly Ala Ala Ala Arg Trp Asp Leu Cys Ile Asp Gln
35 40 45

Ala Val Val Phe Ile Glu Asp Ala Ile Gln Tyr Arg Ser Ile Asn His
50 55 60

Arg Val Asp Ala Ser Ser Met Trp Leu Tyr Arg Arg Tyr Tyr Ser Asn
65 70 75 80

Val Cys Gln Arg Thr Leu Ser Phe Thr Ile Phe Leu Ile Leu Phe Leu
85 90 95

Ala Phe Ile Glu Thr Pro Ser Ser Leu Thr Ser Thr Ala Asp Val Arg
100 105 110

Tyr Arg Ala Ala Pro Trp Glu Pro Pro Cys Gly Leu Thr Glu Ser Val
115 120 125

Glu Val Leu Cys Leu Leu Val Phe Ala Ala Asp Leu Ser Val Lys Gly
130 135 140

Tyr Leu Phe Gly Trp Ala His Phe Gln Lys Asn Leu Trp Leu Leu Gly
145 150 155 160

Tyr Leu Val Val Leu Val Val Ser Leu Val Asp Trp Thr Val Ser Leu
165 170 175

Ser Leu Val Cys His Glu Pro Leu Arg Ile Arg Arg Leu Leu Arg Pro
180 185 190

```
Phe Phe Leu Leu Gln Asn Ser Ser Met Met Lys Lys Thr Leu Lys Cys
        195                 200                 205

Ile Arg Trp Ser Leu Pro Glu Met Ala Ser Val Gly Leu Leu Leu Ala
    210                 215                 220

Ile His Leu Cys Leu Phe Thr Met Phe Gly Met Leu Leu Phe Ala Gly
225                 230                 235                 240

Gly Lys Gln Asp Asp Gly Gln Asp Arg Glu Arg Leu Thr Tyr Phe Gln
                245                 250                 255

Asn Leu Pro Glu Ser Leu Thr Ser Leu Leu Val Leu Leu Thr Thr Ala
            260                 265                 270

Asn Asn Pro Asp Val Met Ile Pro Ala Tyr Ser Lys Asn Arg Ala Tyr
        275                 280                 285

Ala Ile Phe Phe Ile Val Phe Thr Val Ile Gly Ser Leu Phe Leu Met
    290                 295                 300

Asn Leu Leu Thr Ala Ile Ile Tyr Ser Gln Phe Arg Gly Tyr Leu Met
305                 310                 315                 320

Lys Ser Leu Gln Thr Ser Leu Phe Arg Arg Arg Leu Gly Thr Arg Ala
                325                 330                 335

Ala Phe Glu Val Leu Ser Ser Met Val Gly Glu Gly Gly Ala Phe Pro
            340                 345                 350

Gln Ala Val Gly Val Lys Pro Gln Asn Leu Leu Gln Val Leu Gln Lys
        355                 360                 365

Val Gln Leu Asp Ser Ser His Lys Gln Ala Met Met Glu Lys Val Arg
    370                 375                 380

Ser Tyr Gly Ser Val Leu Leu Ser Ala Glu Glu Phe Gln Lys Leu Phe
385                 390                 395                 400

Asn Glu Leu Asp Arg Ser Val Val Lys Glu His Pro Pro Arg Pro Glu
                405                 410                 415
```

Tyr Gln Ser Pro Phe Leu Gln Ser Ala Gln Phe Leu Phe Gly His Tyr
420 425 430

Tyr Phe Asp Tyr Leu Gly Asn Leu Ile Ala Leu Ala Asn Leu Val Ser
435 440 445

Ile Cys Val Phe Leu Val Leu Asp Ala Asp Val Leu Pro Ala Glu Arg
450 455 460

Asp Asp Phe Ile Leu Gly Ile Leu Asn Cys Val Phe Ile Val Tyr Tyr
465 470 475 480

Leu Leu Glu Met Leu Leu Lys Val Phe Ala Leu Gly Leu Arg Gly Tyr
485 490 495

Leu Ser Tyr Pro Ser Asn Val Phe Asp Gly Leu Leu Thr Val Val Leu
500 505 510

Leu Val Leu Glu Ile Ser Thr Leu Ala Val Tyr Arg Leu Pro His Pro
515 520 525

Gly Trp Arg Pro Glu Met Val Gly Leu Leu Ser Leu Trp Asp Met Thr
530 535 540

Arg Met Leu Asn Met Leu Ile Val Phe Arg Phe Leu Arg Ile Ile Pro
545 550 555 560

Ser Met Lys Leu Met Ala Val Val Ala Ser Thr Val Leu Gly Leu Val
565 570 575

Gln Asn Met Arg Ala Phe Gly Gly Ile Leu Val Val Val Tyr Tyr Val
580 585 590

Phe Ala Ile Ile Gly Ile Asn Leu Phe Arg Gly Val Ile Val Ala Leu
595 600 605

Pro Gly Asn Ser Ser Leu Ala Pro Ala Asn Gly Ser Ala Pro Cys Gly
610 615 620

Ser Phe Glu Gln Leu Glu Tyr Trp Ala Asn Asn Phe Asp Asp Phe Ala
625 630 635 640

Ala Ala Leu Val Thr Leu Trp Asn Leu Met Val Val Asn Asn Trp Gln
645 650 655

Val Phe Leu Asp Ala Tyr Arg Arg Tyr Ser Gly Pro Trp Ser Lys Ile
660 665 670

Tyr Phe Val Leu Trp Trp Leu Val Ser Ser Val Ile Trp Val Asn Leu
675 680 685

Phe Leu Ala Leu Ile Leu Glu Asn Phe Leu His Lys Trp Asp Pro Arg
690 695 700

Ser His Leu Gln Pro Leu Ala Gly Thr Pro Glu Ala Thr Tyr Gln Met
705 710 715 720

Thr Val Glu Leu Leu Phe Arg Asp Ile Leu Glu Glu Pro Gly Glu Asp
725 730 735

Glu Leu Thr Glu Arg Leu Ser Gln His Pro His Leu Trp Leu Cys Arg
740 745 750

<210> 35
<211> 272
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 35

Met Gln Trp Asn Val Pro Arg Thr Val Ser Arg Leu Ala Arg Arg Thr
1 5 10 15

Cys Leu Glu Pro His Asn Ala Gly Leu Phe Gly His Cys Gln Asn Val
20 25 30

Lys Gly Pro Leu Leu Leu Tyr Asn Ala Glu Ser Lys Val Val Leu Val
35 40 45

Gln Gly Pro Gln Lys Gln Trp Leu His Leu Ser Ala Ala Gln Cys Val
50 55 60

Ala Lys Glu Arg Arg Pro Leu Asp Ala His Pro Pro Gln Pro Gly Val
65 70 75 80

Leu Arg His Lys Gln Gly Lys Gln His Val Ser Phe Arg Arg Val Phe
85 90 95

Ser Ser Ser Ala Thr Ala Gln Gly Thr Pro Glu Lys Lys Glu Glu Pro

100 105 110

Asp Pro Leu Gln Asp Lys Ser Ile Ser Leu Tyr Gln Arg Phe Lys Lys
115 120 125

Thr Phe Arg Gln Tyr Gly Lys Val Leu Ile Pro Val His Leu Ile Thr
130 135 140

Ser Gly Val Trp Phe Gly Thr Phe Tyr Tyr Ala Ala Leu Lys Gly Val
145 150 155 160

Asn Val Val Pro Phe Leu Glu Leu Ile Gly Leu Pro Asp Ser Val Val
165 170 175

Ser Ile Leu Lys Asn Ser Gln Ser Gly Asn Ala Leu Thr Ala Tyr Ala
180 185 190

Leu Phe Lys Ile Ala Thr Pro Ala Arg Tyr Thr Val Thr Leu Gly Gly
195 200 205

Thr Ser Val Thr Val Lys Tyr Leu Arg Ser His Gly Tyr Met Ser Thr
210 215 220

Pro Pro Pro Val Lys Glu Tyr Leu Gln Asp Arg Met Glu Glu Thr Lys
225 230 235 240

Glu Leu Ile Thr Glu Lys Met Glu Glu Thr Lys Asp Arg Leu Thr Glu
245 250 255

Lys Leu Gln Glu Thr Lys Glu Lys Val Ser Phe Lys Lys Lys Val Glu
260 265 270

<210> 36
<211> 402
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 36

Met Met Val Ala Leu Arg Gly Ala Ser Ala Leu Leu Val Leu Phe Leu
1 5 10 15

Ala Ala Phe Leu Pro Pro Pro Gln Cys Thr Gln Asp Pro Ala Met Val
20 25 30

His Tyr Ile Tyr Gln Arg Phe Arg Val Leu Glu Gln Gly Leu Glu Lys
35 40 45

Cys Thr Gln Ala Thr Arg Ala Tyr Ile Gln Glu Phe Gln Glu Phe Ser
50 55 60

Lys Asn Ile Ser Val Met Leu Gly Arg Cys Gln Thr Tyr Thr Ser Glu
65 70 75 80

Tyr Lys Ser Ala Val Gly Asn Leu Ala Leu Arg Val Glu Arg Ala Gln
85 90 95

Arg Glu Ile Asp Tyr Ile Gln Tyr Leu Arg Glu Ala Asp Glu Cys Ile
100 105 110

Glu Ser Glu Asp Lys Thr Leu Ala Glu Met Leu Leu Gln Glu Ala Glu
115 120 125

Glu Glu Lys Lys Ile Arg Thr Leu Leu Asn Ala Ser Cys Asp Asn Met
130 135 140

Leu Met Gly Ile Lys Ser Leu Lys Ile Val Lys Lys Met Met Asp Thr
145 150 155 160

His Gly Ser Trp Met Lys Asp Ala Val Tyr Asn Ser Pro Lys Val Tyr
165 170 175

Leu Leu Ile Gly Ser Arg Asn Asn Thr Val Trp Glu Phe Ala Asn Ile
180 185 190

Arg Ala Phe Met Glu Asp Asn Thr Lys Pro Ala Pro Arg Lys Gln Ile
195 200 205

Leu Thr Leu Ser Trp Gln Gly Thr Gly Gln Val Ile Tyr Lys Gly Phe
210 215 220

Leu Phe Phe His Asn Gln Ala Thr Ser Asn Glu Ile Ile Lys Tyr Asn
225 230 235 240

Leu Gln Lys Arg Thr Val Glu Asp Arg Met Leu Leu Pro Gly Gly Val
245 250 255

Gly Arg Ala Leu Val Tyr Gln His Ser Pro Ser Thr Tyr Ile Asp Leu
260 265 270

Ala Val Asp Glu His Gly Leu Trp Ala Ile His Ser Gly Pro Gly Thr
275 280 285

His Ser His Leu Val Leu Thr Lys Ile Glu Pro Gly Thr Leu Gly Val
290 295 300

Glu His Ser Trp Asp Thr Pro Cys Arg Ser Gln Asp Ala Glu Ala Ser
305 310 315 320

Phe Leu Leu Cys Gly Val Leu Tyr Val Val Tyr Ser Thr Gly Gly Gln
325 330 335

Gly Pro His Arg Ile Thr Cys Ile Tyr Asp Pro Leu Gly Thr Ile Ser
340 345 350

Glu Glu Asp Leu Pro Asn Leu Phe Phe Pro Lys Arg Pro Arg Ser His
355 360 365

Ser Met Ile His Tyr Asn Pro Arg Asp Lys Gln Leu Tyr Ala Trp Asn
370 375 380

Glu Gly Asn Gln Ile Ile Tyr Lys Leu Gln Thr Lys Arg Lys Leu Pro
385 390 395 400

Leu Lys

<210> 37
<211> 246
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 37

Met Gly Pro Gln His Leu Arg Leu Val Gln Leu Phe Cys Leu Leu Gly
1 5 10 15

Ala Ile Ser Thr Leu Pro Arg Ala Gly Ala Leu Leu Cys Tyr Glu Ala
20 25 30

Thr Ala Ser Arg Phe Arg Ala Val Ala Phe His Asn Trp Lys Trp Leu
35 40 45

Leu Met Arg Asn Met Val Cys Lys Leu Gln Glu Gly Cys Glu Glu Thr

50 55 60

Leu Val Phe Ile Glu Thr Gly Thr Ala Arg Gly Val Val Gly Phe Lys
65 70 75 80

Gly Cys Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Pro Ala Gln Ile Ser Tyr Leu Val
85 90 95

Ser Pro Pro Gly Val Ser Ile Ala Ser Tyr Ser Arg Val Cys Arg Ser
100 105 110

Tyr Leu Cys Asn Asn Leu Thr Asn Leu Glu Pro Phe Val Lys Leu Lys
115 120 125

Ala Ser Thr Pro Lys Ser Ile Thr Ser Ala Ser Cys Ser Cys Pro Thr
130 135 140

Cys Val Gly Glu His Met Lys Asp Cys Leu Pro Asn Phe Val Thr Thr
145 150 155 160

Asn Ser Cys Pro Leu Ala Ala Ser Thr Cys Tyr Ser Ser Thr Leu Lys
165 170 175

Phe Gln Ala Gly Phe Leu Asn Thr Thr Phe Leu Leu Met Gly Cys Ala
180 185 190

Arg Glu His Asn Gln Leu Leu Ala Asp Phe His His Ile Gly Ser Ile
195 200 205

Lys Val Thr Glu Val Leu Asn Ile Leu Glu Lys Ser Gln Ile Val Gly
210 215 220

Ala Ala Ser Ser Arg Gln Asp Pro Ala Trp Gly Val Val Leu Gly Leu
225 230 235 240

Leu Phe Ala Phe Arg Asp
245

<210> 38
<211> 2845
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 38

Met Ala Leu Gly Lys Val Leu Ala Met Ala Leu Val Leu Ala Leu Ala
1 5 10 15

Val Leu Gly Ser Leu Ser Pro Gly Ala Arg Ala Gly Asp Cys Lys Gly
20 25 30

Gln Arg Gln Val Leu Arg Glu Ala Pro Gly Phe Val Thr Asp Gly Ala
35 40 45

Gly Asn Tyr Ser Val Asn Gly Asn Cys Glu Trp Leu Ile Glu Ala Pro
50 55 60

Ser Pro Gln His Arg Ile Leu Leu Asp Phe Leu Phe Leu Asp Thr Glu
65 70 75 80

Cys Thr Tyr Asp Tyr Leu Phe Val Tyr Asp Gly Asp Ser Pro Arg Gly
85 90 95

Pro Leu Leu Ala Ser Leu Ser Gly Ser Thr Arg Pro Pro Pro Ile Glu
100 105 110

Ala Ser Ser Gly Lys Met Leu Leu His Leu Phe Ser Asp Ala Asn Tyr
115 120 125

Asn Leu Leu Gly Phe Asn Ala Ser Phe Arg Phe Ser Leu Cys Pro Gly
130 135 140

Gly Cys Gln Ser His Gly Gln Cys Gln Pro Pro Gly Val Cys Ala Cys
145 150 155 160

Glu Pro Gly Trp Gly Gly Pro Asp Cys Gly Leu Gln Glu Cys Ser Ala
165 170 175

Tyr Cys Gly Ser His Gly Thr Cys Ala Ser Pro Leu Gly Pro Cys Arg
180 185 190

Cys Glu Pro Gly Phe Leu Gly Arg Ala Cys Asp Leu His Leu Trp Glu
195 200 205

Asn Gln Gly Ala Gly Trp Trp His Asn Val Ser Ala Arg Asp Pro Ala
210 215 220

Phe Ser Ala Arg Ile Gly Ala Ala Gly Ala Phe Leu Ser Pro Pro Gly
225 230 235 240

Leu Leu Ala Val Phe Gly Gly Gln Asp Leu Asn Asn Ala Leu Gly Asp
245 250 255

Leu Val Leu Tyr Asn Phe Ser Ala Asn Thr Trp Glu Ser Trp Asp Leu
260 265 270

Ser Pro Ala Pro Ala Ala Arg His Ser His Val Ala Val Ala Trp Ala
275 280 285

Gly Ser Leu Val Leu Met Gly Gly Glu Leu Ala Asp Gly Ser Leu Thr
290 295 300

Asn Asp Val Trp Ala Phe Ser Pro Leu Gly Arg Gly His Trp Glu Leu
305 310 315 320

Leu Ala Pro Pro Ala Ser Ser Ser Ser Gly Pro Pro Gly Leu Ala Gly
325 330 335

His Ala Ala Ala Leu Val Asp Asp Val Trp Leu Tyr Val Ser Gly Gly
340 345 350

Arg Thr Pro His Asp Leu Phe Ser Ser Gly Leu Phe Arg Phe Arg Leu
355 360 365

Asp Ser Thr Ser Gly Gly Tyr Trp Glu Gln Val Ile Pro Ala Gly Gly
370 375 380

Arg Pro Pro Ala Ala Thr Gly His Ser Met Val Phe His Ala Pro Ser
385 390 395 400

Arg Ala Leu Leu Val His Gly Gly His Arg Pro Ser Thr Ala Arg Phe
405 410 415

Ser Val Arg Val Asn Ser Thr Glu Leu Phe His Val Asp Arg His Val
420 425 430

Trp Thr Thr Leu Lys Gly Arg Asp Gly Leu Gln Gly Pro Arg Glu Arg
435 440 445

Ala Phe His Thr Ala Ser Val Leu Gly Asn Tyr Met Val Val Tyr Gly
450 455 460

Gly Asn Val His Thr His Tyr Gln Glu Glu Lys Cys Tyr Glu Asp Gly
465 470 475 480

Ile Phe Phe Tyr His Leu Gly Cys His Gln Trp Val Ser Gly Ala Glu
485 490 495

Leu Ala Pro Pro Gly Thr Pro Glu Gly Arg Ala Ala Pro Pro Ser Gly
500 505 510

Arg Tyr Ser His Val Ala Ala Val Leu Gly Gly Ser Val Leu Leu Val
515 520 525

Ala Gly Gly Tyr Ser Gly Arg Pro Arg Gly Asp Leu Met Ala Tyr Lys
530 535 540

Val Pro Pro Phe Val Phe Gln Ala Pro Ala Pro Asp Tyr His Leu Asp
545 550 555 560

Tyr Cys Ser Met Tyr Thr Asp His Ser Val Cys Ser Arg Asp Pro Glu
565 570 575

Cys Ser Trp Cys Gln Gly Ala Cys Gln Ala Ala Pro Pro Pro Gly Thr
580 585 590

Pro Leu Gly Ala Cys Pro Ala Ala Ser Cys Leu Gly Leu Gly Arg Leu
595 600 605

Leu Gly Asp Cys Gln Ala Cys Leu Ala Phe Ser Ser Pro Thr Ala Pro
610 615 620

Pro Arg Gly Pro Gly Thr Leu Gly Trp Cys Val His Asn Glu Ser Cys
625 630 635 640

Leu Pro Arg Pro Glu Gln Ala Arg Cys Arg Gly Glu Gln Ile Ser Gly
645 650 655

Thr Val Gly Trp Trp Gly Pro Ala Pro Val Phe Val Thr Ser Leu Glu
660 665 670

Ala Cys Val Thr Gln Ser Phe Leu Pro Gly Leu His Leu Leu Thr Phe
675 680 685

Gln Gln Pro Pro Asn Thr Ser Gln Pro Asp Lys Val Ser Ile Val Arg
690 695 700

Ser Thr Thr Ile Thr Leu Thr Pro Ser Ala Glu Thr Asp Val Ser Leu
705 710 715 720

Val Tyr Arg Gly Phe Ile Tyr Pro Met Leu Pro Gly Gly Pro Gly Gly
725 730 735

Pro Gly Ala Glu Asp Val Ala Val Trp Thr Arg Ala Gln Arg Leu His
740 745 750

Val Leu Ala Arg Met Ala Arg Gly Pro Asp Thr Glu Asn Met Glu Glu
755 760 765

Val Gly Arg Trp Val Ala His Gln Glu Lys Glu Thr Arg Arg Leu Gln
770 775 780

Arg Pro Gly Ser Ala Arg Leu Phe Pro Leu Pro Gly Arg Asp His Lys
785 790 795 800

Tyr Ala Val Glu Ile Gln Gly Gln Leu Asn Gly Ser Ala Gly Pro Gly
805 810 815

His Ser Glu Leu Thr Leu Leu Trp Asp Arg Thr Gly Val Pro Gly Gly
820 825 830

Ser Glu Ile Ser Phe Phe Phe Leu Glu Pro Tyr Arg Ser Ser Ser Cys
835 840 845

Thr Ser Tyr Ser Ser Cys Leu Gly Cys Leu Ala Asp Gln Gly Cys Gly
850 855 860

Trp Cys Leu Thr Ser Ala Thr Cys His Leu Arg Gln Gly Gly Ala His
865 870 875 880

Cys Gly Asp Asp Gly Ala Gly Gly Ser Leu Leu Val Leu Val Pro Thr
885 890 895

Leu Cys Pro Leu Cys Glu Glu His Arg Asp Cys His Ala Cys Thr Gln
900 905 910

Asp Pro Phe Cys Glu Trp His Gln Ser Thr Ser Arg Lys Gly Asp Ala
915 920 925

Ala Cys Ser Arg Arg Gly Arg Gly Arg Gly Ala Leu Lys Ser Pro Glu
930 935 940

Glu Cys Pro Pro Leu Cys Ser Gln Arg Leu Thr Cys Glu Asp Cys Leu
945 950 955 960

Ala Asn Ser Ser Gln Cys Ala Trp Cys Gln Ser Thr His Thr Cys Phe
965 970 975

Leu Phe Ala Ala Tyr Leu Ala Arg Tyr Pro His Gly Gly Cys Arg Gly
980 985 990

Trp Asp Asp Ser Val His Ser Glu Pro Arg Cys Arg Ser Cys Asp Gly
995 1000 1005

Phe Leu Thr Cys His Glu Cys Leu Gln Ser His Glu Cys Gly Trp
1010 1015 1020

Cys Gly Asn Glu Asp Asn Pro Thr Leu Gly Arg Cys Leu Gln Gly
1025 1030 1035

Asp Phe Ser Gly Pro Leu Gly Gly Gly Asn Cys Ser Leu Trp Val
1040 1045 1050

Gly Glu Gly Leu Gly Leu Pro Val Ala Leu Pro Ala Arg Trp Ala
1055 1060 1065

Tyr Ala Arg Cys Pro Asp Val Asp Glu Cys Arg Leu Gly Leu Ala
1070 1075 1080

Arg Cys His Pro Arg Ala Thr Cys Leu Asn Thr Pro Leu Ser Tyr
1085 1090 1095

Glu Cys His Cys Gln Arg Gly Tyr Gln Gly Asp Gly Ile Ser His
1100 1105 1110

Cys Asn Arg Thr Cys Leu Glu Asp Cys Gly His Gly Val Cys Ser
1115 1120 1125

Gly Pro Pro Asp Phe Thr Cys Val Cys Asp Leu Gly Trp Thr Ser
1130 1135 1140

Asp Leu Pro Pro Pro Thr Pro Ala Pro Gly Pro Pro Ala Pro Arg
1145 1150 1155

Cys Ser Arg Asp Cys Gly Cys Ser Phe His Ser His Cys Arg Lys
1160 1165 1170

Arg Gly Pro Gly Phe Cys Asp Glu Cys Gln Asp Trp Thr Trp Gly
1175 1180 1185

Glu His Cys Glu Arg Cys Arg Pro Gly Ser Phe Gly Asn Ala Thr
1190 1195 1200

Gly Ser Arg Gly Cys Arg Pro Cys Gln Cys Asn Gly His Gly Asp
1205 1210 1215

Pro Arg Arg Gly His Cys Asp Asn Leu Ser Gly Leu Cys Phe Cys
1220 1225 1230

Gln Asp His Thr Glu Gly Ala His Cys Gln Leu Cys Ser Pro Gly
1235 1240 1245

Tyr Tyr Gly Asp Pro Arg Ala Gly Gly Ser Cys Phe Arg Glu Cys
1250 1255 1260

Gly Gly Arg Ala Leu Leu Thr Asn Val Ser Ser Val Ala Leu Gly
1265 1270 1275

Ser Arg Arg Val Gly Gly Leu Leu Pro Pro Gly Gly Gly Ala Ala
1280 1285 1290

Arg Ala Gly Pro Gly Leu Ser Tyr Cys Val Trp Val Val Ser Ala
1295 1300 1305

Thr Glu Glu Leu Gln Pro Cys Ala Pro Gly Thr Leu Cys Pro Pro
1310 1315 1320

Leu Thr Leu Thr Phe Ser Pro Asp Ser Ser Thr Pro Cys Thr Leu
1325 1330 1335

Ser Tyr Val Leu Ala Phe Asp Gly Phe Pro Arg Phe Leu Asp Thr
1340 1345 1350

Gly Val Val Gln Ser Asp Arg Ser Leu Ile Ala Ala Phe Cys Gly
1355 1360 1365

```
Gln Arg  Arg Asp Arg Pro Leu  Thr Val Gln Ala Leu  Ser Gly Leu
    1370                 1375                 1380

Leu Val  Leu His Trp Glu Ala  Asn Gly Ser Ser Ser  Trp Gly Phe
    1385                 1390                 1395

Asn Ala  Ser Val Gly Ser Ala  Arg Cys Gly Ser Gly  Gly Pro Gly
    1400                 1405                 1410

Ser Cys  Pro Val Pro Gln Glu  Cys Val Pro Gln Asp  Gly Ala Ala
    1415                 1420                 1425

Gly Ala  Gly Leu Cys Arg Cys  Pro Gln Gly Trp Ala  Gly Pro His
    1430                 1435                 1440

Cys Arg  Met Ala Leu Cys Pro  Glu Asn Cys Asn Ala  His Thr Gly
    1445                 1450                 1455

Ala Gly  Thr Cys Asn Gln Ser  Leu Gly Val Cys Ile  Cys Ala Glu
    1460                 1465                 1470

Gly Phe  Gly Gly Pro Asp Cys  Ala Thr Lys Leu Asp  Gly Gly Gln
    1475                 1480                 1485

Leu Val  Trp Glu Thr Leu Met  Asp Ser Arg Leu Ser  Ala Asp Thr
    1490                 1495                 1500

Ala Ser  Arg Phe Leu His Arg  Leu Gly His Thr Met  Val Asp Gly
    1505                 1510                 1515

Pro Asp  Ala Thr Leu Trp Met  Phe Gly Gly Leu Gly  Leu Pro Gln
    1520                 1525                 1530

Gly Leu  Leu Gly Asn Leu Tyr  Arg Tyr Ser Val Ser  Glu Arg Arg
    1535                 1540                 1545

Trp Thr  Gln Met Leu Ala Gly  Ala Glu Asp Gly Gly  Pro Gly Pro
    1550                 1555                 1560

Ser Pro  Arg Ser Phe His Ala  Ala Ala Tyr Val Pro  Ala Gly Arg
    1565                 1570                 1575

Gly Ala  Met Tyr Leu Leu Gly  Gly Leu Thr Ala Gly  Gly Val Thr
    1580                 1585                 1590
```

Arg Asp Phe Trp Val Leu Asn Leu Thr Thr Leu Gln Trp Arg Gln
1595 1600 1605

Glu Lys Ala Pro Gln Thr Val Glu Leu Pro Ala Val Ala Gly His
1610 1615 1620

Thr Leu Thr Ala Arg Arg Gly Leu Ser Leu Leu Leu Val Gly Gly
1625 1630 1635

Tyr Ser Pro Glu Asn Gly Phe Asn Gln Gln Leu Leu Glu Tyr Gln
1640 1645 1650

Leu Ala Thr Gly Thr Trp Val Ser Gly Ala Gln Ser Gly Thr Pro
1655 1660 1665

Pro Thr Gly Leu Tyr Gly His Ser Ala Val Tyr His Glu Ala Thr
1670 1675 1680

Asp Ser Leu Tyr Val Phe Gly Gly Phe Arg Phe His Val Glu Leu
1685 1690 1695

Ala Ala Pro Ser Pro Glu Leu Tyr Ser Leu His Cys Pro Asp Arg
1700 1705 1710

Thr Trp Ser Leu Leu Ala Pro Ser Gln Gly Ala Lys Arg Asp Arg
1715 1720 1725

Met Arg Asn Val Arg Gly Ser Ser Arg Gly Leu Gly Gln Val Pro
1730 1735 1740

Gly Glu Gln Pro Gly Ser Trp Gly Phe Arg Glu Val Arg Lys Lys
1745 1750 1755

Met Ala Leu Trp Ala Ala Leu Ala Gly Thr Gly Gly Phe Leu Glu
1760 1765 1770

Glu Ile Ser Pro His Leu Lys Glu Pro Arg Pro Arg Leu Phe His
1775 1780 1785

Ala Ser Ala Leu Leu Gly Asp Thr Met Val Val Leu Gly Gly Arg
1790 1795 1800

Ser Asp Pro Asp Glu Phe Ser Ser Asp Val Leu Leu Tyr Gln Val
1805 1810 1815

Asn Cys Asn Ala Trp Leu Leu Pro Asp Leu Thr Arg Ser Ala Ser
1820 1825 1830

Val Gly Pro Pro Met Glu Glu Ser Val Ala His Ala Val Ala Ala
1835 1840 1845

Val Gly Ser Arg Leu Tyr Ile Ser Gly Gly Phe Gly Gly Val Ala
1850 1855 1860

Leu Gly Arg Leu Leu Ala Leu Thr Leu Pro Pro Asp Pro Cys Arg
1865 1870 1875

Leu Leu Ser Ser Pro Glu Ala Cys Asn Gln Ser Gly Ala Cys Thr
1880 1885 1890

Trp Cys His Gly Ala Cys Leu Ser Gly Asp Gln Ala His Arg Leu
1895 1900 1905

Gly Cys Gly Gly Ser Pro Cys Ser Pro Met Pro Arg Ser Pro Glu
1910 1915 1920

Glu Cys Arg Arg Leu Arg Thr Cys Ser Glu Cys Leu Ala Arg His
1925 1930 1935

Pro Arg Thr Leu Gln Pro Gly Asp Gly Glu Ala Ser Thr Pro Arg
1940 1945 1950

Cys Lys Trp Cys Thr Asn Cys Pro Glu Gly Ala Cys Ile Gly Arg
1955 1960 1965

Asn Gly Ser Cys Thr Ser Glu Asn Asp Cys Arg Ile Asn Gln Arg
1970 1975 1980

Glu Val Phe Trp Ala Gly Asn Cys Ser Glu Ala Ala Cys Gly Ala
1985 1990 1995

Ala Asp Cys Glu Gln Cys Thr Arg Glu Gly Lys Cys Met Trp Thr
2000 2005 2010

Arg Gln Phe Lys Arg Thr Gly Glu Thr Arg Arg Ile Leu Ser Val
2015 2020 2025

Gln Pro Thr Tyr Asp Trp Thr Cys Phe Ser His Ser Leu Leu Asn
2030 2035 2040

Val Ser Pro Met Pro Val Glu Ser Ser Pro Pro Leu Pro Cys Pro
2045 2050 2055

Thr Pro Cys His Leu Leu Pro Asn Cys Thr Ser Cys Leu Asp Ser
2060 2065 2070

Lys Gly Ala Asp Gly Gly Trp Gln His Cys Val Trp Ser Ser Ser
2075 2080 2085

Leu Gln Gln Cys Leu Ser Pro Ser Tyr Leu Pro Leu Arg Cys Met
2090 2095 2100

Ala Gly Gly Cys Gly Arg Leu Leu Arg Gly Pro Glu Ser Cys Ser
2105 2110 2115

Leu Gly Cys Ala Gln Ala Thr Gln Cys Ala Leu Cys Leu Arg Arg
2120 2125 2130

Pro His Cys Gly Trp Cys Ala Trp Gly Gly Gln Asp Gly Gly Gly
2135 2140 2145

Arg Cys Met Glu Gly Gly Leu Ser Gly Pro Arg Asp Gly Leu Thr
2150 2155 2160

Cys Gly Arg Pro Gly Ala Ser Trp Ala Phe Leu Ser Cys Pro Pro
2165 2170 2175

Glu Asp Glu Cys Ala Asn Gly His His Asp Cys Asn Glu Thr Gln
2180 2185 2190

Asn Cys His Asp Gln Pro His Gly Tyr Glu Cys Ser Cys Lys Thr
2195 2200 2205

Gly Tyr Thr Met Asp Asn Met Thr Gly Leu Cys Arg Pro Val Cys
2210 2215 2220

Ala Gln Gly Cys Val Asn Gly Ser Cys Val Glu Pro Asp His Cys
2225 2230 2235

Arg Cys His Phe Gly Phe Val Gly Arg Asn Cys Ser Thr Glu Cys
2240 2245 2250

Arg Cys Asn Arg His Ser Glu Cys Ala Gly Val Gly Ala Arg Asp
2255 2260 2265

His Cys Leu Leu Cys Arg Asn His Thr Lys Gly Ser His Cys Glu
2270 2275 2280

Gln Cys Leu Pro Leu Phe Val Gly Ser Ala Val Gly Gly Gly Thr
2285 2290 2295

Cys Arg Pro Cys His Ala Phe Cys Arg Gly Asn Ser His Ile Cys
2300 2305 2310

Ile Ser Arg Lys Glu Leu Gln Met Ser Lys Gly Glu Pro Lys Lys
2315 2320 2325

Tyr Ser Leu Asp Pro Glu Glu Ile Glu Asn Trp Val Thr Glu Gly
2330 2335 2340

Pro Ser Glu Asp Glu Ala Val Cys Val Asn Cys Gln Asn Asn Ser
2345 2350 2355

Tyr Gly Glu Lys Cys Glu Ser Cys Leu Gln Gly Tyr Phe Leu Leu
2360 2365 2370

Asp Gly Lys Cys Thr Lys Cys Gln Cys Asn Gly His Ala Asp Thr
2375 2380 2385

Cys Asn Glu Gln Asp Gly Thr Gly Cys Pro Cys Gln Asn Asn Thr
2390 2395 2400

Glu Thr Gly Thr Cys Gln Gly Ser Ser Pro Ser Asp Arg Arg Asp
2405 2410 2415

Cys Tyr Lys Tyr Gln Cys Ala Lys Cys Arg Glu Ser Phe His Gly
2420 2425 2430

Ser Pro Leu Gly Gly Gln Gln Cys Tyr Arg Leu Ile Ser Val Glu
2435 2440 2445

Gln Glu Cys Cys Leu Asp Pro Thr Ser Gln Thr Asn Cys Phe His
2450 2455 2460

Glu Pro Lys Arg Arg Ala Leu Gly Pro Gly Arg Thr Val Leu Phe
2465 2470 2475

Gly Val Gln Pro Lys Phe Thr Asn Val Asp Ile Arg Leu Thr Leu
2480 2485 2490

Asp Val Thr Phe Gly Ala Val Asp Leu Tyr Val Ser Thr Ser Tyr
2495 2500 2505

Asp Thr Phe Val Val Arg Val Ala Pro Asp Thr Gly Val His Thr
2510 2515 2520

Val His Ile Gln Pro Pro Pro Ala Pro Pro Pro Pro Pro Pro Pro
2525 2530 2535

Ala Asp Gly Gly Pro Arg Gly Ala Gly Asp Pro Gly Gly Ala Gly
2540 2545 2550

Ala Ser Ser Gly Pro Gly Ala Pro Ala Glu Pro Arg Val Arg Glu
2555 2560 2565

Val Trp Pro Arg Gly Leu Ile Thr Tyr Val Thr Val Thr Glu Pro
2570 2575 2580

Ser Ala Val Leu Val Val Arg Gly Val Arg Asp Arg Leu Val Ile
2585 2590 2595

Thr Tyr Pro His Glu His His Ala Leu Lys Ser Ser Arg Phe Tyr
2600 2605 2610

Leu Leu Leu Leu Gly Val Gly Asp Pro Ser Gly Pro Gly Ala Asn
2615 2620 2625

Gly Ser Ala Asp Ser Gln Gly Leu Leu Phe Phe Arg Gln Asp Gln
2630 2635 2640

Ala His Ile Asp Leu Phe Val Phe Phe Ser Val Phe Phe Ser Cys
2645 2650 2655

Phe Phe Leu Phe Leu Ser Leu Cys Val Leu Leu Trp Lys Ala Lys
2660 2665 2670

Gln Ala Leu Asp Gln Arg Gln Glu Gln Arg Arg His Leu Gln Glu
2675 2680 2685

Met Thr Lys Met Ala Ser Arg Pro Phe Ala Lys Val Thr Val Cys
2690 2695 2700

Phe Pro Pro Asp Pro Thr Ala Pro Ala Ser Ala Trp Lys Pro Ala
2705 2710 2715

Gly Leu Pro Pro Pro Ala Phe Arg Arg Ser Glu Pro Phe Leu Ala
2720 2725 2730

Pro Leu Leu Leu Thr Gly Ala Gly Gly Pro Trp Gly Pro Met Gly
2735 2740 2745

Gly Gly Cys Cys Pro Pro Ala Ile Pro Ala Thr Thr Ala Gly Leu
2750 2755 2760

Arg Ala Gly Pro Ile Thr Leu Glu Pro Thr Glu Asp Gly Met Ala
2765 2770 2775

Gly Val Ala Thr Leu Leu Leu Gln Leu Pro Gly Gly Pro His Ala
2780 2785 2790

Pro Asn Gly Ala Cys Leu Gly Ser Ala Leu Val Thr Leu Arg His
2795 2800 2805

Arg Leu His Glu Tyr Cys Gly Gly Gly Gly Gly Ala Gly Gly Ser
2810 2815 2820

Gly His Gly Thr Gly Ala Gly Arg Lys Gly Leu Leu Ser Gln Asp
2825 2830 2835

Asn Leu Thr Ser Met Ser Leu
2840 2845

<210> 39
<211> 586
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 39

Met Ala Glu Gly Val Pro Ala Ser Pro Ser Ser Gly Glu Gly Ser Arg
1 5 10 15

Gly Pro His Ser Gly Val Ile Gln Trp Leu Val Asp Asn Phe Cys Ile
20 25 30

Cys Glu Glu Cys Ser Val Pro Arg Cys Leu Met Tyr Glu Ile Tyr Val
35 40 45

Glu Thr Cys Gly Gln Asn Thr Glu Asn Gln Val Asn Pro Ala Thr Phe
50 55 60

Gly Lys Leu Val Arg Leu Val Phe Pro Asp Leu Gly Thr Arg Arg Leu
65 70 75 80

Gly Thr Arg Gly Ser Ala Arg Tyr His Tyr Asp Gly Ile Cys Ile Lys
85 90 95

Lys Ser Ser Phe Phe Tyr Ala Gln Tyr Cys Tyr Leu Ile Gly Glu Lys
100 105 110

Arg Tyr His Ser Gly Asp Ala Ile Ala Phe Glu Lys Ser Thr Asn Tyr
115 120 125

Asn Ser Ile Ile Gln Gln Glu Ala Thr Cys Glu Asp His Ser Pro Met
130 135 140

Lys Thr Asp Pro Val Gly Ser Pro Leu Ser Glu Phe Arg Arg Cys Pro
145 150 155 160

Phe Leu Glu Gln Glu Gln Ala Lys Lys Tyr Ser Cys Asn Met Met Ala
165 170 175

Phe Leu Ala Asp Glu Tyr Cys Asn Tyr Cys Arg Asp Ile Leu Arg Asn
180 185 190

Val Glu Asp Leu Leu Thr Ser Phe Trp Lys Ser Leu Gln Gln Asp Thr
195 200 205

Val Met Leu Met Ser Leu Pro Asp Val Cys Gln Leu Phe Lys Cys Tyr
210 215 220

Asp Val Gln Leu Tyr Lys Gly Ile Glu Asp Val Leu Leu His Asp Phe
225 230 235 240

Leu Glu Asp Val Ser Ile Gln Tyr Leu Lys Ser Val Gln Leu Phe Ser

245 250 255

Lys Lys Phe Lys Leu Trp Leu Leu Asn Ala Leu Glu Gly Val Pro Ala
260 265 270

Leu Leu Gln Ile Ser Lys Leu Lys Glu Val Thr Leu Phe Val Lys Arg
275 280 285

Leu Arg Arg Lys Thr Tyr Leu Ser Asn Met Ala Lys Thr Met Arg Met
290 295 300

Val Leu Lys Ser Lys Arg Arg Val Ser Val Leu Lys Ser Asp Leu Gln
305 310 315 320

Ala Ile Ile Asn Gln Gly Thr Leu Ala Thr Ser Lys Lys Ala Leu Ala
325 330 335

Ser Asp Arg Ser Gly Ala Asp Glu Leu Glu Asn Asn Pro Glu Met Lys
340 345 350

Cys Leu Arg Asn Leu Ile Ser Leu Leu Gly Thr Ser Thr Asp Leu Arg
355 360 365

Val Phe Leu Ser Cys Leu Ser Ser His Leu Gln Ala Phe Val Phe Gln
370 375 380

Thr Ser Arg Ser Lys Glu Glu Phe Thr Lys Leu Ala Ala Ser Phe Gln
385 390 395 400

Leu Arg Trp Asn Leu Leu Leu Thr Ala Val Ser Lys Ala Met Thr Leu
405 410 415

Cys His Arg Asp Ser Phe Gly Ser Trp His Leu Phe His Leu Leu Leu
420 425 430

Leu Glu Tyr Met Ile His Ile Leu Gln Ser Cys Leu Glu Glu Glu Glu
435 440 445

Glu Glu Glu Asp Met Gly Thr Val Lys Glu Met Leu Pro Asp Asp Pro
450 455 460

Thr Leu Gly Gln Pro Asp Gln Ala Leu Phe His Ser Leu Asn Ser Ser
465 470 475 480

Leu Ser Gln Ala Cys Ala Ser Pro Ser Met Glu Pro Leu Gly Val Met
485 490 495

Pro Thr His Met Gly Gln Gly Arg Tyr Pro Val Gly Val Ser Asn Met
500 505 510

Val Leu Arg Ile Leu Gly Phe Leu Val Asp Thr Ala Met Gly Asn Lys
515 520 525

Leu Ile Gln Val Leu Leu Glu Asp Glu Thr Thr Glu Ser Ala Val Lys
530 535 540

Leu Ser Leu Pro Met Gly Gln Glu Ala Leu Ile Thr Leu Lys Asp Gly
545 550 555 560

Gln Gln Phe Val Ile Gln Ile Ser Asp Val Pro Gln Ser Ser Glu Asp
565 570 575

Ile Tyr Phe Arg Glu Asn Asn Ala Asn Val
580 585

<210> 40
<211> 459
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 40

Met Glu Gly Ser Ala Ser Pro Pro Glu Lys Pro Arg Ala Arg Pro Ala
1 5 10 15

Ala Ala Val Leu Cys Arg Gly Pro Val Glu Pro Leu Val Phe Leu Ala
20 25 30

Asn Phe Ala Leu Val Leu Gln Gly Pro Leu Thr Thr Gln Tyr Leu Trp
35 40 45

His Arg Phe Ser Ala Asp Leu Gly Tyr Asn Gly Thr Arg Gln Arg Gly
50 55 60

Gly Cys Ser Asn Arg Ser Ala Asp Pro Thr Met Gln Glu Val Glu Thr
65 70 75 80

Leu Thr Ser His Trp Thr Leu Tyr Met Asn Val Gly Gly Phe Leu Val
85 90 95

Gly Leu Phe Ser Ser Thr Leu Leu Gly Ala Trp Ser Asp Ser Val Gly
100 105 110

Arg Arg Pro Leu Leu Val Leu Ala Ser Leu Gly Leu Leu Leu Gln Ala
115 120 125

Leu Val Ser Val Phe Val Val Gln Leu Gln Leu His Val Gly Tyr Phe
130 135 140

Val Leu Gly Arg Ile Leu Cys Ala Leu Leu Gly Asp Phe Gly Gly Leu
145 150 155 160

Leu Ala Ala Ser Phe Ala Ser Val Ala Asp Val Ser Ser Ser Arg Ser
165 170 175

Arg Thr Phe Arg Met Ala Leu Leu Glu Ala Ser Ile Gly Val Ala Gly
180 185 190

Met Leu Ala Ser Leu Leu Gly Gly His Trp Leu Arg Ala Gln Gly Tyr
195 200 205

Ala Asn Pro Phe Trp Leu Ala Leu Ala Leu Leu Ile Ala Met Thr Leu
210 215 220

Tyr Ala Ala Phe Cys Phe Gly Glu Thr Leu Lys Glu Pro Lys Ser Thr
225 230 235 240

Arg Leu Phe Thr Phe Arg His His Arg Ser Ile Val Gln Leu Tyr Val
245 250 255

Ala Pro Ala Pro Glu Lys Ser Arg Lys His Leu Ala Leu Tyr Ser Leu
260 265 270

Ala Ile Phe Val Val Ile Thr Val His Phe Gly Ala Gln Asp Ile Leu
275 280 285

Thr Leu Tyr Glu Leu Ser Thr Pro Leu Cys Trp Asp Ser Lys Leu Ile
290 295 300

Gly Tyr Gly Ser Ala Ala Gln His Leu Pro Tyr Leu Thr Ser Leu Leu
305 310 315 320

Ala Leu Lys Leu Leu Gln Tyr Cys Leu Ala Asp Ala Trp Val Ala Glu
325 330 335

Ile Gly Leu Ala Phe Asn Ile Leu Gly Met Val Val Phe Ala Phe Ala
340 345 350

Thr Ile Thr Pro Leu Met Phe Thr Gly Tyr Gly Leu Leu Phe Leu Ser
355 360 365

Leu Val Ile Thr Pro Val Ile Arg Ala Lys Leu Ser Lys Leu Val Arg
370 375 380

Glu Thr Glu Gln Gly Ala Leu Phe Ser Ala Val Ala Cys Val Asn Ser
385 390 395 400

Leu Ala Met Leu Thr Ala Ser Gly Ile Phe Asn Ser Leu Tyr Pro Ala
405 410 415

Thr Leu Asn Phe Met Lys Gly Phe Pro Phe Leu Leu Gly Ala Gly Leu
420 425 430

Leu Leu Ile Pro Ala Val Leu Ile Gly Met Leu Glu Lys Ala Asp Pro
435 440 445

His Leu Glu Phe Gln Gln Phe Pro Gln Ser Pro
450 455

<210> 41
<211> 173
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 41

Met His Trp Lys Met Leu Leu Leu Leu Leu Leu Tyr Tyr Asn Ala Glu
1 5 10 15

Ala Ser Met Cys His Arg Trp Ser Arg Ala Val Leu Phe Pro Ala Ala
20 25 30

His Arg Pro Lys Arg Ser Ser Ser Leu Pro Leu Asn Pro Val Leu Gln
35 40 45

Thr Ser Leu Glu Glu Val Glu Leu Leu Tyr Glu Phe Leu Leu Ala Glu
50 55 60

Leu Glu Ile Ser Pro Asp Leu Gln Ile Ser Ile Lys Asp Glu Glu Leu
65 70 75 80

Ala Ser Leu Arg Lys Ala Ser Asp Phe Arg Thr Val Cys Asn Asn Val
85 90 95

Ile Pro Lys Ser Ile Pro Asp Ile Arg Arg Leu Ser Ala Ser Leu Ser
100 105 110

Ser His Pro Gly Ile Leu Lys Lys Glu Asp Phe Glu Arg Thr Val Leu
115 120 125

Thr Leu Ala Tyr Thr Ala Tyr Arg Thr Ala Leu Ser His Gly His Gln
130 135 140

Lys Asp Ile Trp Ala Gln Ser Leu Val Ser Leu Phe Gln Ala Leu Arg
145 150 155 160

His Asp Leu Met Arg Ser Ser Gln Pro Gly Val Pro Pro
165 170

<210> 42
<211> 245
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 42

Met Thr Leu Phe Pro Val Leu Leu Phe Leu Val Ala Gly Leu Leu Pro
1 5 10 15

Ser Phe Pro Ala Asn Glu Asp Lys Asp Pro Ala Phe Thr Ala Leu Leu
20 25 30

Thr Thr Gln Thr Gln Val Gln Arg Glu Ile Val Asn Lys His Asn Glu
35 40 45

Leu Arg Arg Ala Val Ser Pro Pro Ala Arg Asn Met Leu Lys Met Glu
50 55 60

Trp Asn Lys Glu Ala Ala Ala Asn Ala Gln Lys Trp Ala Asn Gln Cys
65 70 75 80

Asn Tyr Arg His Ser Asn Pro Lys Asp Arg Met Thr Ser Leu Lys Cys
85 90 95

```
Gly Glu Asn Leu Tyr Met Ser Ser Ala Ser Ser Ser Trp Ser Gln Ala
            100                 105                 110

Ile Gln Ser Trp Phe Asp Glu Tyr Asn Asp Phe Asp Phe Gly Val Gly
        115                 120                 125

Pro Lys Thr Pro Asn Ala Val Val Gly His Tyr Thr Gln Val Val Trp
    130                 135                 140

Tyr Ser Ser Tyr Leu Val Gly Cys Gly Asn Ala Tyr Cys Pro Asn Gln
145                 150                 155                 160

Lys Val Leu Lys Tyr Tyr Tyr Val Cys Gln Tyr Cys Pro Ala Gly Asn
                165                 170                 175

Trp Ala Asn Arg Leu Tyr Val Pro Tyr Glu Gln Gly Ala Pro Cys Ala
            180                 185                 190

Ser Cys Pro Asp Asn Cys Asp Asp Gly Leu Cys Thr Asn Gly Cys Lys
        195                 200                 205

Tyr Glu Asp Leu Tyr Ser Asn Cys Lys Ser Leu Lys Leu Thr Leu Thr
    210                 215                 220

Cys Lys His Gln Leu Val Arg Asp Ser Cys Lys Ala Ser Cys Asn Cys
225                 230                 235                 240

Ser Asn Ser Ile Tyr
                245
```

<210> 43
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Peptit được tạo ra bằng cách tổng hợp

<400> 43

```
Lys Lys Ser Arg Gly Asp Tyr Met Thr Met Gln Ile Gly
1               5                   10
```

<210> 44
<211> 16

<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Peptit được tạo ra bằng cách tổng hợp

<400> 44

Gly Gly Met Glu Asp Ile Tyr Phe Glu Phe Met Gly Gly Lys Lys Lys
1 5 10 15

<210> 45
<211> 13
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> Peptit được tạo ra bằng cách tổng hợp

<400> 45

Lys Lys Lys Gly Gln Glu Glu Glu Tyr Val Phe Ile Glu
1 5 10