



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0049292

(51)^{2020.01} C07C 235/36; C07F 9/09; C07D 221/00; (13) B
C07C 271/34; C07C 303/34

-
- (21) 1-2021-02601 (22) 11/10/2019
(86) PCT/US2019/055850 11/10/2019 (87) WO2020/077217 16/04/2020
(30) 62/744,293 11/10/2018 US
(45) 25/07/2025 448 (43) 25/10/2021 403A
(73) 1. CALICO LIFE SCIENCES LLC (US)
1170 Veterans Blvd, South San Francisco, CA 94080, United States of America
2. ABBVIE INC. (US)
1 North Waukegan Road, North Chicago, IL 60064 , United States of America
(72) MARTIN, Kathleen, Ann (US); SIDRAUSKI, Carmela (US); DART, Michael, J.
(US); FROST, Jennifer, M. (US); TONG, Yunsong (US); XU, Xiangdong (US); SHI,
Lei (US); MURAUSKI, Kathleen (US); PLIUSHCHEV, Marina (US); BROWN,
Brian, S. (US); VOIGHT, Eric (US); RANDOLPH, John, T. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) HỢP CHẤT ĐIỀU BIẾN CON ĐƯỜNG STRESS TÍCH HỢP

(21) 1-2021-02601

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất và chế phẩm hữu hiệu để điều biến phản ứng stress tích hợp (integrated stress response-ISR) và để điều trị các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh liên quan.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất và chế phẩm hữu hiệu để điều biến phản ứng stress tích hợp (integrated stress response-ISR) và để điều trị các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh liên quan.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ở động vật đa bào, các tín hiệu stress đa dạng hội tụ tại sự kiện phosphoryl hóa đơn lẻ tại serin 51 của chất tác động thông thường, yếu tố khởi đầu dịch mã eIF2 α . Bước này được thực hiện bởi bốn kinaza eIF2 α trong tế bào động vật có vú: PERK, phản ứng với sự tích tụ của protein không cô đặc trong lưới nội chất (ER), GCN2 với sự thiếu hụt axit amin và ánh sáng tia cực tím, PKR với sự nhiễm virus và stress trao đổi chất, và HRI với sự thiếu hụt heme. Tập hợp các con đường truyền tín hiệu này được gọi là “phản ứng stress tích hợp” (integrated stress response-ISR), khi chúng hội tụ vào cùng một sự kiện phân tử. Sự phosphoryl hóa eIF2 α dẫn đến sự suy giảm khả năng dịch mã kết quả là cho phép các tế bào đối phó với các stress khác nhau (Wek, R.C. và các đồng tác giả, *Biochem Soc Trans* (2006) 34(Pt 1):7-11).

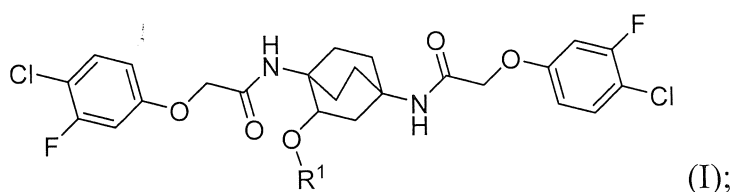
eIF2 (bao gồm ba tiểu đơn vị, α , β và γ) liên kết với GTP và yếu tố khởi đầu Met-tARN để hình thành phức hợp bậc ba (eIF2-GTP-Met-tARN_i), lần lượt kết hợp với việc quét tiểu đơn vị ribosom 40S 5'UTR của mARN để chọn lựa codon AUG khởi đầu. Khi phosphoryl hóa tiểu đơn vị α của nó, eIF2 trở thành chất ức chế cạnh tranh đối với yếu tố trao đổi GTP (GEF) của nó, eIF2B (Hinnebusch, A.G. và Lorsch, J.R. *Cold Spring Harbor Perspect Biol* (2012) 4(10)). Sự liên kết chặt chẽ và không hoạt động của eIF2 được phosphoryl hóa với eIF2B ngăn cản sự tải phức eIF2 với GTP, do đó ngăn chặn sự hình thành phức bậc ba và làm giảm mức khởi đầu dịch mã (Krishnamoorthy, T. và các đồng tác giả, *Mol Cell Biol* (2001) 21(15):5018-5030). Bởi vì eIF2B ít phong phú hơn eIF2, nên sự phosphoryl hóa chỉ một phần nhỏ trong tổng số eIF2 có tác động mạnh đến hoạt tính của eIF2B trong tế bào.

eIF2B là một cỗ máy phân tử phức, gồm năm tiểu đơn vị khác nhau, eIF2B1 đến eIF2B5. eIF2B5 xúc tác cho phản ứng trao đổi GDP/GTP và cùng với tiểu đơn vị tương đồng một phần eIF2B3, cấu thành “lõi xúc tác” (Williams, D.D. và các đồng tác giả, *J Biol Chem* (2001) 276:24697-24703). Ba tiểu đơn vị còn lại (eIF2B1, eIF2B2 và eIF2B4) cũng có mức tương đồng cao với nhau và tạo thành một "tiểu phức hợp điều hòa" cung cấp các vị trí liên kết cho cơ chất eIF2 của eIF2B (Dev. K. và các đồng tác giả, *Mol Cell Biol* (2010) 30:5218-5233). Sự trao đổi GDP với GTP trong eIF2 được xúc tác bởi yếu tố trao đổi nucleotit guanin riêng của nó (GEF) eIF2B. eIF2B tồn tại dưới dạng decamer (B₁₂ B₂₂ B₃₂ B₄₂ B₅₂) hoặc dime của hai pentamer trong tế bào (Gordiyenko, Y. và các đồng tác giả, *Nat Commun* (2014) 5:3902; Wortham, N.C. và các đồng tác giả, *FASEB J* (2014) 28:2225-2237). Các phân tử như ISRIB tương tác với và làm ổn định cấu hình dime của eIF2B, do đó làm gia tăng hoạt tính GEF nội tại và làm cho tế bào ít nhạy cảm hơn với tác động tế bào của sự phosphoryl hóa eIF2 α (Sidrauski, C. và các đồng tác giả, *eLife* (2015) e07314; Sekine, Y. và các đồng tác giả, *Science* (2015) 348:1027-1030). Như vậy, các liệu pháp phân tử nhỏ mà có thể điều biến hoạt tính eIF2B có thể có hiệu lực làm suy yếu nhánh PERK của UPR và ISR tổng thể, và do đó có thể được sử dụng trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh khác nhau, chẳng hạn như bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, tình trạng lây nhiễm virus, bệnh da, bệnh xơ hóa, bệnh hemoglobin, bệnh thận, tình trạng mất thính lực, bệnh mắt, bệnh về hệ cơ xương, hoặc bệnh chuyển hóa.

WO/2017/193034 A1 (CALICO LIFE SCIENCES LLC [US]; ABBVIE INC. [US] 9 November 2017) đề cập đến các hợp chất, hợp phần và phương pháp hữu ích để điều biến đáp ứng stress tích hợp, và để điều trị các bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh lý liên quan.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, được mô tả trong đây là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I):



hoặc muối được dùng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm gồm có $-C(O)-C_{1-4}alkyl$, $-C(O)-O-C_{1-4}alkyl$, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}alkyl$, $-C(O)-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C(O)-C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-metylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-O-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)(O-C_{1-5}alkylen-P(O)(OH)_2)$, $-metylen-O-C(O)C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, $-metylen-O-C(O)C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)_2$, $-C(O)-O-C_{1-5}alkylen-O-C(O)C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-N(R^a)-heteroarylen-C_{1-2}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)_2$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^aR^b$, $-C(O)-heteroaryl$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-O-C_{1-5}alkylen-phenyl$ và $metylen-C_{1-5}alkoxit$;

trong đó $-C(O)-C_{1-4}alkyl$ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có $-NR^aR^b$ và $-CO_2H$; và trong đó $-C(O)-O-C_{1-4}alkyl$, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}alkyl$, $-C(O)-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C(O)-C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $metylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-O-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)(O-C_{1-5}alkylen-P(O)(OH)_2)$, $-metylen-O-C(O)C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, $-metylen-O-C(O)C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)_2$, $-C(O)-O-C_{1-5}alkylen-O-C(O)C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-heteroaryl$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-O-C_{1-5}alkylen-phenyl$ và $-C(O)-N(R^a)-heteroarylen-C_{1-2}alkylen-O-P(O)(OH)_2$ có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, $-CO_2H$, $-NR^aR^b$ và $C_{1-2}alkyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo) và aryl; và

R^a và R^b độc lập được chọn, đối với từng trường hợp, từ nhóm gồm có hydro và $C_{1-3}alkyl$.

Theo một khía cạnh, được mô tả trong đây là chế phẩm được dùng bao gồm hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này và chất mang được dùng.

Theo một khía cạnh, được mô tả trong đây là phương pháp điều trị bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, tình trạng lây nhiễm virus, bệnh da, bệnh xơ hóa, bệnh hemoglobin, bệnh thận, tình trạng mất thính

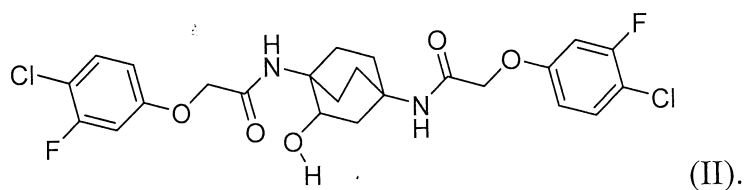
lực, bệnh mắt, bệnh về hệ cơ xương, bệnh chuyển hóa, hoặc bệnh ty lạp thể ở đối tượng bệnh cần điều trị, bao gồm việc cho đối tượng bệnh này dùng lượng hữu hiệu của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, được mô tả trong đây là phương pháp điều trị bệnh liên quan đến quá trình điều biến về mức hoặc hoạt tính eIF2B, mức hoặc hoạt tính eIF2 α , hoặc mức hoặc hoạt tính của hợp phần trong con đường eIF2 hoặc con đường ISR ở đối tượng bệnh cần điều trị, bao gồm việc cho đối tượng bệnh này dùng lượng hữu hiệu của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này.

Theo một khía cạnh, được mô tả trong đây là phương pháp điều trị ung thư ở đối tượng bệnh cần điều trị, bao gồm việc cho đối tượng bệnh này dùng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này ở dạng kết hợp với chất trị liệu miễn dịch.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến các hợp chất, các chế phẩm, và các phương pháp bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó để sử dụng, ví dụ, trong quá trình điều biến (ví dụ, hoạt hóa) eIF2B và quá trình suy yếu của con đường truyền tín hiệu ISR. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) là tiền dược chất của hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học mà điều biến eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc ISR. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) là tiền dược chất của hợp chất có công thức (II):



Định nghĩa

Các định nghĩa hóa học

Định nghĩa về các nhóm chức cụ thể và các thuật ngữ hóa học được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Các nguyên tố hóa học được xác định theo Bảng tuần hoàn các nguyên tố, phiên bản CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, xuất bản lần thứ 75, trang bìa mặt trong, và các nhóm chức cụ thể thường được định nghĩa như được mô tả trong đó. Ngoài ra, các nguyên tắc hóa hữu cơ tổng quát, cũng như các gốc chức cụ thể và độ phản ứng,

được mô tả trong tài liệu: Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith và March, *March's Advanced Organic Chemistry*, xuất bản lần thứ 5, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; và Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 3, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Các chữ viết tắt được sử dụng ở đây có ý nghĩa thông thường của chúng trong lĩnh vực hóa học và sinh học. Các cấu trúc và công thức hóa học được đưa ra trong bản mô này được xây dựng theo các quy tắc tiêu chuẩn về hóa trị đã biết trong lĩnh vực hóa học này.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể bao gồm một hoặc nhiều trung tâm bất đối xứng, và do đó có thể tồn tại ở các dạng đồng phân khác nhau, ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc các chất đồng phân không đối quang. Ví dụ, các hợp chất được mô tả ở đây có thể dưới dạng chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc đồng phân hình học riêng biệt, hoặc có thể ở dạng hỗn hợp các chất đồng phân lập thể, bao gồm các hỗn hợp racemic và các hỗn hợp được làm giàu một hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Các đồng phân có thể được tách từ các hỗn hợp bằng các phương pháp đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết, bao gồm sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC) bất đối xứng và phương pháp hình thành và kết tinh của các muối bất đối xứng; hoặc các đồng phân được ưu tiên có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp bất đối xứng. Xem, ví dụ, Jacques và các đồng tác giả, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen và các đồng tác giả, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); và Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* trang 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Sáng chế còn bao gồm các hợp chất được mô tả ở đây ở dạng các chất đồng phân riêng biệt về cơ bản không chứa các chất đồng phân khác, và cách khác, ở dạng hỗn hợp của các đồng phân khác nhau.

Như được sử dụng ở đây, hợp chất tinh khiết quang học là về cơ bản không chứa các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang khác của hợp chất này (tức là, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh). Nói cách khác, dạng “S” của hợp chất này về cơ bản không chứa dạng “R” của hợp chất và do đó, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh của dạng “R”. Thuật ngữ “tinh khiết quang học” hoặc “chất đồng phân đối ảnh tinh

“khiết” là hợp chất bao gồm chất đồng phân đối ảnh với lượng lớn hơn 75% trọng lượng, lớn hơn 80% trọng lượng, lớn hơn 85% trọng lượng, lớn hơn 90% trọng lượng, lớn hơn 91% trọng lượng, lớn hơn 92% trọng lượng, lớn hơn 93% trọng lượng, lớn hơn 94% trọng lượng, lớn hơn 95% trọng lượng, lớn hơn 96% trọng lượng, lớn hơn 97% trọng lượng, lớn hơn 98% trọng lượng, lớn hơn 99% trọng lượng, lớn hơn 99,5% trọng lượng, hoặc lớn hơn 99,9% trọng lượng. Theo các phương án nhất định, trọng lượng được tính trên tổng trọng lượng của tất cả các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân lập thể của hợp chất này.

Trong các chế phẩm được đề xuất ở đây, hợp chất tinh khiết quang học có thể có mặt cùng với các thành phần hoạt tính hoặc bất hoạt khác. Ví dụ, chế phẩm được bao gồm hợp chất R tinh khiết quang học có thể bao gồm, ví dụ, khoảng 90% tá dược và khoảng 10% hợp chất R tinh khiết quang học. Theo các phương án nhất định, hợp chất R tinh khiết quang học trong các chế phẩm như vậy có thể, ví dụ, bao gồm, ít nhất khoảng 95% trọng lượng hợp chất R và nhiều nhất khoảng 5% trọng lượng hợp chất S, trên tổng trọng lượng của hợp chất này. Ví dụ, chế phẩm được bao gồm hợp chất S tinh khiết quang học có thể bao gồm, ví dụ, khoảng 90% tá dược và khoảng 10% hợp chất S tinh khiết quang học. Theo các phương án nhất định, hợp chất S tinh khiết quang học trong các chế phẩm như vậy, ví dụ, có thể bao gồm, ít nhất khoảng 95% trọng lượng hợp chất S và nhiều nhất khoảng 5% trọng lượng hợp chất R, trên tổng trọng lượng của hợp chất này. Theo các phương án nhất định, thành phần hoạt tính có thể được tạo chế phẩm với ít hoặc không có tá dược hoặc chất mang.

Hợp chất được mô tả ở đây có thể cũng bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử đồng vị thay thế. Ví dụ, H có thể ở dưới dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^1H , ^2H (D hoặc đơteri), và ^3H (T hoặc triti); C có thể ở dưới dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{12}C , ^{13}C , và ^{14}C ; O có thể ở dưới dạng đồng vị bất kỳ, bao gồm ^{16}O và ^{18}O ; và tương tự như vậy.

Các mạo từ số ít “a” và “an” có thể được sử dụng ở đây để chỉ một hoặc nhiều hơn một (tức là ít nhất một) trong số các đối tượng ngữ pháp của mạo từ. Ví dụ “chất tương tự” có nghĩa là một chất tương tự hoặc nhiều hơn một chất tương tự.

Khi khoảng các giá trị được liệt kê, khoảng này được dự định bao gồm mỗi giá trị và khoảng nhỏ trong khoảng này. Ví dụ “ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl” được dự định bao gồm, C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , $\text{C}_1\text{-C}_6$, $\text{C}_1\text{-C}_5$, $\text{C}_1\text{-C}_4$, $\text{C}_1\text{-C}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_2$, $\text{C}_2\text{-C}_6$, $\text{C}_2\text{-C}_5$, $\text{C}_2\text{-C}_4$, $\text{C}_2\text{-C}_3$, $\text{C}_3\text{-C}_6$, $\text{C}_3\text{-C}_5$, $\text{C}_3\text{-C}_4$, $\text{C}_4\text{-C}_6$, $\text{C}_4\text{-C}_5$, và $\text{C}_5\text{-C}_6$ alkyl.

Các thuật ngữ sau đây được dự định có các ý nghĩa được trình bày dưới đây và hữu ích trong việc hiểu phân mô tả này và phạm vi dự định của sáng chế.

“Alkyl” chỉ gốc của nhóm hydrocacbon bão hòa mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (“C₁-C₂₀ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 12 nguyên tử cacbon (“C₁-C₁₂ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 8 nguyên tử cacbon (“C₁-C₈ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon (“C₁-C₆ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon (“C₁-C₅ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon (“C₁-C₄alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon (“C₁-C₃ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 2 nguyên tử cacbon (“C₁-C₂ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 nguyên tử cacbon (“C₁ alkyl”). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon (“C₂-C₆alkyl”). Các ví dụ về nhóm C₁-C₆alkyl bao gồm metyl (C₁), etyl (C₂), n-propyl (C₃), isopropyl (C₃), n-butyl (C₄), tert-butyl (C₄), sec-butyl (C₄), iso-butyl (C₄), n-pentyl (C₅), 3-pentanyl (C₅), amyl (C₅), neopentyl (C₅), 3-metyl-2-butanyl (C₅), amyl bậc ba (C₅), và n-hexyl (C₆). Các ví dụ bổ sung về nhóm alkyl bao gồm n-heptyl (C₇), n-octyl (C₈) và các nhóm tương tự. Mỗi trường hợp của nhóm alkyl có thể độc lập tùy ý được thế, nghĩa là, không được thế (“alkyl không được thế”) hoặc được thế (“alkyl được thế”) bằng một hoặc nhiều nhóm thế; tức là, ví dụ từ 1 đến 5 nhóm thế, 1 đến 3 nhóm thế, hoặc 1 nhóm thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkyl là C₁₋₁₀ alkyl không được thế (ví dụ, -CH₃). Theo các phương án nhất định, nhóm alkyl là C₁₋₆ alkyl được thế. Các ký hiệu viết tắt alkyl thông thường bao gồm alkyl Me (-CH₃), Et (-CH₂CH₃), iPr (-CH(CH₃)₂), nPr (-CH₂CH₂CH₃), n-Bu (-CH₂CH₂CH₂CH₃), hoặc i-Bu (-CH₂CH(CH₃)₂).

Thuật ngữ “alkylen,” đứng riêng hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa là, trừ khi có chỉ dẫn khác, gốc hóa trị hai được dẫn xuất từ alkyl, như được lấy làm ví dụ, nhưng không bị giới hạn bởi, -CH₂CH₂CH₂CH₂-. Thông thường, nhóm alkyl (hoặc alkylen) sẽ có từ 1 đến 24 nguyên tử cacbon, với các nhóm mà có 10 nguyên tử cacbon hoặc ít hơn là được ưu tiên theo sáng chế. Thuật ngữ “alkenylen,” đứng riêng hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa là, trừ khi có chỉ dẫn khác, gốc hóa trị hai được dẫn xuất từ alken. Nhóm alkylen có thể được mô tả là, ví dụ, alkylen có C₁-C₆ cạnh, trong đó thuật ngữ “cạnh” chỉ các nguyên tử không phải hydro trong gốc này.

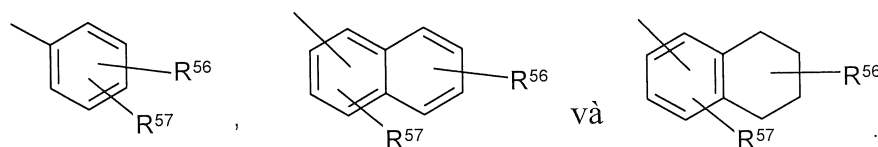
“Alkenyl” chỉ gốc của nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon, và không có liên kết ba (“C₂-C₂₀ alkenyl”). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 10 nguyên tử cacbon (“C₂-C₁₀ alkenyl”). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 8 nguyên tử cacbon (“C₂-C₈ alkenyl”). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 6 nguyên tử cacbon (“C₂-C₆ alkenyl”). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 5 nguyên tử cacbon (“C₂-C₅ alkenyl”). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 4 nguyên tử cacbon (“C₂-C₄ alkenyl”). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 đến 3 nguyên tử cacbon (“C₂-C₃ alkenyl”). Theo một số phương án, nhóm alkenyl có 2 nguyên tử cacbon (“C₂ alkenyl”). Một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon có thể nằm bên trong (như trong 2-butenyl) hoặc ở đầu cùng mạch (như trong 1-butenyl). Các ví dụ về nhóm C₂-C₄ alkenyl bao gồm etenyl (C₂), 1-propenyl (C₃), 2-propenyl (C₃), 1-butenyl (C₄), 2-butenyl (C₄), butadienyl (C₄), và các nhóm tương tự. Các ví dụ về nhóm C₂-C₆ alkenyl bao gồm nhóm C₂₋₄ alkenyl nói trên cũng như pentenyl (C₅), pentadienyl (C₅), hexenyl (C₆), và các nhóm tương tự. Các ví dụ bổ sung về alkenyl bao gồm heptenyl (C₇), octenyl (C₈), octatrienyl (C₈), và các nhóm tương tự. Mỗi trường hợp về nhóm alkenyl có thể độc lập tùy ý được thế, *nghĩa là*, không được thế (“alkenyl không được thế”) hoặc được thế (“alkenyl được thế”) bằng một hoặc nhiều nhóm thế *ví dụ*, ví dụ từ 1 đến 5 nhóm thế, 1 đến 3 nhóm thế, hoặc 1 nhóm thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkenyl là C₂₋₁₀ alkenyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm alkenyl là C₂₋₆ alkenyl được thế.

“Aryl” chỉ gốc của hệ vòng thơm 4n+2 một vòng hoặc đa vòng (*ví dụ*, hai vòng hoặc ba vòng) (*ví dụ*, có 6, 10, hoặc 14 electron π dùng chung trong dãy vòng) có 6–14 nguyên tử cacbon trên vòng và có không nguyên tử khác loại trong hệ vòng thơm (“C₆-C₁₄ aryl”). Theo một số phương án, nhóm aryl có sáu nguyên tử cacbon trên vòng (“C₆ aryl”; *ví dụ*, phenyl). Theo một số phương án, nhóm aryl có mười nguyên tử cacbon trên vòng (“C₁₀ aryl”; *ví dụ*, naphtyl như 1-naphtyl và 2-naphtyl). Theo một số phương án, nhóm aryl có mười bốn nguyên tử cacbon trên vòng (“C₁₄ aryl”; *ví dụ*, anthraxyl). Nhóm aryl có thể được mô tả là, ví dụ, aryl có C₆-C₁₀ cạnh, trong đó thuật ngữ “cạnh” chỉ các nguyên tử trên vòng không phải hydro trong gốc này. Nhóm aryl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phenyl, naphtyl, indenyl, và tetrahydronaphtyl. Mỗi trường hợp về nhóm aryl có thể độc lập tùy ý được thế, *nghĩa là*, không được thế (“aryl không được thế”) hoặc được thế (“aryl được thế”).

thể”) bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Theo các phương án nhất định, nhóm aryl là C₆-C₁₄ aryl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm aryl là C₆-C₁₄ aryl được thế.

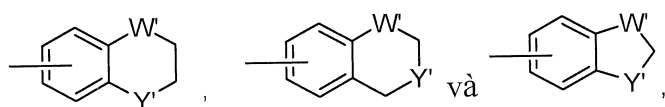
Theo các phương án nhất định, nhóm aryl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halo, C₁-C₈ alkyl, halo-C₁-C₈ alkyl, haloxy-C₁-C₈ alkyl, xyano, hydroxy, alkoxy C₁-C₈ alkyl, và amino.

Các ví dụ về các aryl được thế đại diện bao gồm các nhóm sau



trong đó một trong các nhóm R⁵⁶ và R⁵⁷ có thể là hydro và ít nhất một trong các nhóm R⁵⁶ và R⁵⁷ mỗi nhóm độc lập được chọn từ C₁-C₈ alkyl, halo-C₁-C₈ alkyl, heterocyclyl có 4-10 cạnh, alkanoyl, alkoxy-C₁-C₈ alkyl, heteroaryloxy, alkylamino, arylamino, heteroarylamino, NR⁵⁸COR⁵⁹, NR⁵⁸SOR⁵⁹, NR⁵⁸SO₂R⁵⁹, C(O)Oalkyl, C(O)Oaryl, CONR⁵⁸R⁵⁹, CONR⁵⁸OR⁵⁹, NR⁵⁸R⁵⁹, SO₂NR⁵⁸R⁵⁹, S-alkyl, S(O)-alkyl, S(O)₂-alkyl, S-aryl, S(O)-aryl, S(O)₂-aryl; hoặc R⁵⁶ và R⁵⁷ có thể được nối với nhau để tạo ra nhân vòng (bão hòa hoặc không bão hòa) từ 5 đến 8 nguyên tử, tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm N, O, hoặc S.

Các nhóm aryl đại diện khác có nhóm heterocyclyl ngưng tụ bao gồm các nhóm sau:



trong đó mỗi W' được chọn từ C(R⁶⁶)₂, NR⁶⁶, O, và S; và mỗi Y' được chọn từ carbonyl, NR⁶⁶, O và S; và R⁶⁶ độc lập là hydro, C₁-C₈ alkyl, C₃-C₁₀ xycloalkyl, heterocyclyl có 4-10 cạnh, C₆-C₁₀ aryl, và heteroaryl có 5-10 cạnh.

“Arylen” và “heteroarylen,” đứng riêng hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa là gốc hóa trị hai được dẫn xuất từ aryl và heteroaryl, tương ứng. Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về nhóm heteroaryl bao gồm pyridinyl, pyrimidinyl, thiophenyl, thienyl, furanyl, indolyl, benzoxadiazolyl, benzodioxolyl, benzodioxanyl, thianaphtanyl, pyrolopyridinyl, indazolyl, quinolinyl, quinoxalinyl, pyridopyrazinyl, quinazolinonyl, benzoisoxazolyl, imidazopyridinyl, benzofuranyl, benzothienyl, benzothiophenyl, phenyl, naphtyl, biphenyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, furylthienyl, pyridyl, pyrimidyl, benzothiazolyl, purinyl, benzimidazolyl,

isoquinolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyrolyl, diazolyl, triazolyl, tetrazolyl, benzothiadiazolyl, isothiazolyl, pyrazolopyrimidinyl, pyrolopyrimidinyl, benzotriazolyl, benzoxazolyl¹ hoặc quinolyl. Các ví dụ trên đây có thể là được thể hoặc không được thể và các gốc hóa trị hai của mỗi ví dụ về heteroaryl trên đây là các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về heteroarylen.

“Halo” hoặc “halogen,” độc lập hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa là, trừ khi có chỉ dẫn khác, nguyên tử flo (F), clo (Cl), brom (Br), hoặc iot (I). Thuật ngữ “halogenua” đứng riêng hoặc là một phần của nhóm thế khác, chỉ nguyên tử flo, clo, brom, iot. Theo các phương án nhất định, nhóm halo là flo hoặc clo.

Ngoài ra, các thuật ngữ như “haloalkyl” có nghĩa bao gồm monohaloalkyl và polyhaloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ “halo-C₁-C₆ alkyl” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl, 4-clobutyl, 3-brompropyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “heteroalkyl,” đứng riêng hoặc kết hợp với thuật ngữ khác, có nghĩa là, trừ khi có chỉ dẫn khác, mạch thẳng hoặc nhánh ổn định không vòng, hoặc các dạng kết hợp của nó, bao gồm ít nhất một nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm O, N, P, Si, và S, và trong đó nguyên tử nitơ và lưu huỳnh tùy ý có thể được oxy hóa, và nguyên tử khác loại nitơ tùy ý có thể được tạo cấu trúc bậc bốn. (Các) nguyên tử khác loại O, N, P, S, và Si có thể được thế ở vị trí bên trong bất kỳ của nhóm heteroalkyl hoặc ở vị trí mà nhóm alkyl được gắn vào phần còn lại của phân tử. Nhóm heteroalkyl lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -S(O)₂-CH₂, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, -O-CH₃, và -O-CH₂-CH₃. Lên đến hai hoặc ba nguyên tử khác loại có thể là nằm liên tiếp nhau, như, ví dụ, -CH₂-NH-OCH₃ và -CH₂-O-Si(CH₃)₃. Khi “heteroalkyl” được chỉ ra, theo sau là ký hiệu chỉ ra các nhóm heteroalkyl cụ thể, như -CH₂O, -NR^BR^C, hoặc các nhóm tương tự, phải hiểu rằng các thuật ngữ heteroalkyl và -CH₂O hoặc -NR^BR^C không thừa hoặc loại trừ lẫn nhau. Thay vào đó, các nhóm heteroalkyl cụ thể được đưa ra để làm rõ thêm. Vì vậy, thuật ngữ “heteroalkyl” không được diễn giải ở đây như là để loại trừ các nhóm heteroalkyl cụ thể, như -CH₂O, -NR^BR^C, hoặc các nhóm tương tự.

Tương tự, thuật ngữ "heteroalkylen," đứng riêng hoặc là một phần của nhóm thế khác, có nghĩa là, trừ khi có chỉ dẫn khác, gốc hóa trị hai được dẫn xuất từ heteroalkyl, như được lấy làm ví dụ, nhưng không bị giới hạn bởi, $-\text{CH}_2\text{O}-$ và $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$. Nhóm heteroalkylen có thể được mô tả là, ví dụ, heteroalkylen có 2-7 cạnh, trong đó thuật ngữ "cạnh" chỉ các nguyên tử không phải hydro trong gốc này. Đối với các nhóm heteroalkylen, nguyên tử khác loại cũng có thể chiếm giữ một trong hai hoặc cả hai vị trí đầu cùng của mạch (ví dụ, alkylenoxy, alkylendioxy, alkylenamino, alkylendiamino, và các nhóm tương tự). Hơn nữa, đối với các nhóm liên kết alkylen và heteroalkylen, không có ngụ ý định hướng nhóm liên kết theo hướng mà công thức của nhóm liên kết được viết. Ví dụ, công thức $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ có thể biểu diễn cả hai nhóm $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ và $-\text{R}'\text{C}(\text{O})_2-$.

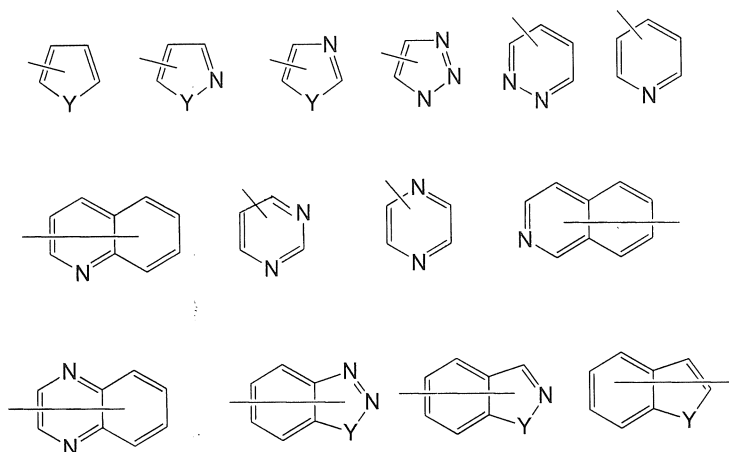
"Heteroaryl" chỉ gốc của hệ vòng thơm $4n+2$ một vòng hoặc hai vòng có từ 5-10 cạnh (ví dụ, có 6 hoặc 10 electron π dùng chung trong dãy vòng) có các nguyên tử cacbon trên vòng và 1-4 nguyên tử khác loại trên vòng có trong hệ vòng thơm này, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5-10 cạnh"). Trong các nhóm heteroaryl mà chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, điểm gắn có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, như hóa trị cho phép. Các hệ nhân hai vòng heteroaryl có thể bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong một hoặc cả hai vòng. "Heteroaryl" cũng bao gồm các hệ vòng trong đó vòng heteroaryl, như được xác định ở trên, được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhóm aryl trong đó điểm gắn nằm trên vòng aryl hoặc heteroaryl, và trong các trường hợp như vậy, số thành phần vòng chỉ định số lượng thành phần vòng trong hệ vòng ngưng tụ (aryl/heteroaryl). Các nhóm heteroaryl hai vòng trong đó một vòng không chứa nguyên tử khác loại (ví dụ, indolyl, quinoliny, carbazolyl, và các nhóm tương tự) điểm gắn có thể nằm trên vòng còn lại, nghĩa là, vòng có chứa nguyên tử khác loại (ví dụ, 2-indolyl) hoặc vòng không chứa nguyên tử khác loại (ví dụ, 5-indolyl). Nhóm heteroaryl có thể được mô tả là, ví dụ, heteroaryl có 6-10 cạnh, trong đó thuật ngữ "cạnh" chỉ các nguyên tử trên vòng không phải hydro trong gốc này.

Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm 5-10 cạnh có các nguyên tử cacbon trên vòng và 1-4 nguyên tử khác loại trên vòng có trong hệ vòng thơm này, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh ("heteroaryl có 5-10 cạnh"). Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm có 5-8 cạnh có các nguyên tử cacbon trên vòng và 1-4 nguyên tử khác loại trên vòng có trong hệ vòng thơm này, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh

(“heteroaryl có 5–8 cạnh”). Theo một số phương án, nhóm heteroaryl là hệ vòng thơm có 5-6 cạnh có các nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng có trong hệ vòng thơm này, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (“heteroaryl 5-6 cạnh”). Theo một số phương án, heteroaryl 5-6 cạnh có 1–3 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroaryl 5-6 cạnh có 1–2 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroaryl 5-6 cạnh có 1 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Mỗi trường hợp của nhóm heteroaryl có thể độc lập tùy ý được thể, *nghĩa là*, không được thể (“heteroaryl không được thể”) hoặc được thể (“heteroaryl được thể”) với một hoặc nhiều nhóm thể. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroaryl là heteroaryl 5–14 cạnh không được thể. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroaryl là heteroaryl 5–14 cạnh được thể.

Nhóm heteroaryl 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, pyrolyl, furanyl và thiophenyl. Các nhóm heteroaryl 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, và isothiazolyl. Các nhóm heteroaryl 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa ba nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazolyl, oxadiazolyl, và thiadiazolyl. Các nhóm heteroaryl 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa bốn nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, tetrazolyl. Các nhóm heteroaryl 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, pyridinyl. Các nhóm heteroaryl 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, pyridazinyl, pyrimidinyl, và pyrazinyl. Các nhóm heteroaryl 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa ba hoặc bốn nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazinyl và tetrazinyl, tương ứng. Các nhóm heteroaryl 7 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azepinyl, oxepinyl, và thiépynyl. Các nhóm 5,6-heteroaryl hai vòng lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, indolyl, isoindolyl, indazolyl, benzotriazolyl, benzothiophenyl, isobenzothiophenyl, benzofuranyl, benzoisofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzthiadiazolyl, indolizinyl, và purinyl. Các nhóm 6,6-heteroaryl hai vòng lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, naphthyridinyl, pteridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, phtalazinyl, và quinazolinyl.

Các ví dụ về các heteroaryl đại diện bao gồm các công thức sau:



trong đó mỗi Y được chọn từ carbonyl, N, NR⁶⁵, O, và S; và R⁶⁵ độc lập là hydro, C₁–C₈ alkyl, C₃–C₁₀ xycloalkyl, heteroxyclyl có 4–10 cạnh, C₆–C₁₀ aryl, và heteroaryl có 5–10 cạnh.

“Xycloalkyl” chỉ gốc của nhóm hydrocacbon vòng không thơm có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng (“C₃–C₁₀ xycloalkyl”) và không nguyên tử khác loại trong hệ vòng không thơm. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon trên vòng (“C₃–C₈xycloalkyl”). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng (“C₃–C₆ xycloalkyl”). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng (“C₃–C₆ xycloalkyl”). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 5 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng (“C₅–C₁₀ xycloalkyl”). Nhóm xycloalkyl có thể được mô tả là, ví dụ, xycloalkyl C₄–C₇–cạnh, trong đó thuật ngữ “cạnh” chỉ các nguyên tử trên vòng không phải hydro trong gốc này. Nhóm C₃–C₆ xycloalkyl lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, cyclopropyl (C₃), cyclopropenyl (C₃), cyclobutyl (C₄), cyclobutenyl (C₄), cyclopentyl (C₅), cyclopentenyl (C₅), cyclohexyl (C₆), cyclohexenyl (C₆), cyclohexadienyl (C₆), và các nhóm tương tự. Nhóm C₃–C₈ xycloalkyl lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, các nhóm C₃–C₆ xycloalkyl nêu trên cũng như cycloheptyl (C₇), cycloheptenyl (C₇), cycloheptadienyl (C₇), cycloheptatrienyl (C₇), cyclooctyl (C₈), cyclooctenyl (C₈), cubanyl (C₈), bixyclo[1.1.1]pentanyl (C₅), bixyclo[2.2.2]octanyl (C₈), bixyclo[2.1.1]hexanyl (C₆), bixyclo[3.1.1]heptanyl (C₇), và các nhóm tương tự. Nhóm C₃–C₁₀ xycloalkyl lấy làm ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, các nhóm C₃–C₈ xycloalkyl nêu trên cũng như cyclononyl (C₉), cyclononenyl (C₉), cyclodecyl (C₁₀), cyclodecenyl (C₁₀), octahydro–1*H*–indenyl (C₉), decahydronaphtalenyl (C₁₀), spiro[4.5]decanyl (C₁₀), và các nhóm tương tự. Như các ví dụ nêu trên minh họa, theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl là một vòng (“xycloalkyl một vòng”) hoặc chứa hệ

vòng ngưng tụ, có liên kết cầu nối hoặc xoắn như hệ hai vòng (“xycloalkyl hai vòng”) và có thể bão hòa hoặc có thể không bão hòa một phần. “Xycloalkyl” cũng bao gồm các hệ vòng trong đó vòng xycloalkyl, như được xác định trên đây, được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhóm aryl trong đó điểm gắn là ở trên vòng xycloalkyl, và trong các trường hợp như vậy, số lượng cacbon liên tục để chỉ số lượng cacbon trong hệ vòng xycloalkyl. Mỗi trường hợp của nhóm xycloalkyl có thể độc lập tùy ý được thế, *nghĩa là*, không được thế (“xycloalkyl không được thế”) hoặc được thế (“xycloalkyl được thế”) bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl là C₃-C₁₀ xycloalkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl là C₃-C₁₀ xycloalkyl được thế.

Theo một số phương án, “xycloalkyl” là nhóm xycloalkyl một vòng, bão hòa có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng (“C₃-C₁₀ xycloalkyl”). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 8 nguyên tử cacbon trên vòng (“C₃-C₈ xycloalkyl”). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng (“C₃-C₆ xycloalkyl”). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 5 đến 6 nguyên tử cacbon trên vòng (“C₅-C₆ xycloalkyl”). Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có 5 đến 10 nguyên tử cacbon trên vòng (“C₅-C₁₀ xycloalkyl”). Các ví dụ về nhóm C₅-C₆ xycloalkyl bao gồm xyclopentyl (C₅) và xyclohexyl (C₆). Các ví dụ về nhóm C₃-C₆ xycloalkyl bao gồm các nhóm C₃-C₆ xycloalkyl nêu trên cũng như xyclopropyl (C₃) và xyclobutyl (C₄). Các ví dụ về nhóm C₃-C₈ xycloalkyl bao gồm các nhóm C₃-C₆ xycloalkyl nêu trên cũng như xycloheptyl (C₇) và xyclooctyl (C₈). Trừ khi có quy định khác, mỗi trường hợp của nhóm xycloalkyl độc lập là không được thế (“xycloalkyl không được thế”) hoặc được thế (“xycloalkyl được thế”) bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl là C₃-C₁₀ xycloalkyl không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm xycloalkyl là C₃-C₁₀ xycloalkyl được thế.

“Heteroxyclyl” hoặc “dị vòng” chỉ gốc của hệ vòng không thơm có từ 3 đến 10 cạnh có các nguyên tử cacbon trên vòng và 1 đến 4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh, bo, phospho, và silic (“heteroxyclyl có 3–10 cạnh”). Trong các nhóm heteroxyclyl mà chứa một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, điểm gắn có thể là nguyên tử cacbon hoặc nitơ, như hóa trị cho phép. Nhóm heteroxyclyl có thể là hệ nhân một vòng (“heteroxyclyl một vòng”) hoặc ngưng tụ, có liên kết cầu nối hoặc xoắn như hệ hai vòng (“heteroxyclyl hai vòng”), và có thể bão hòa hoặc có thể không bão hòa một phần. Các hệ nhân hai vòng heteroxyclyl có thể bao gồm một

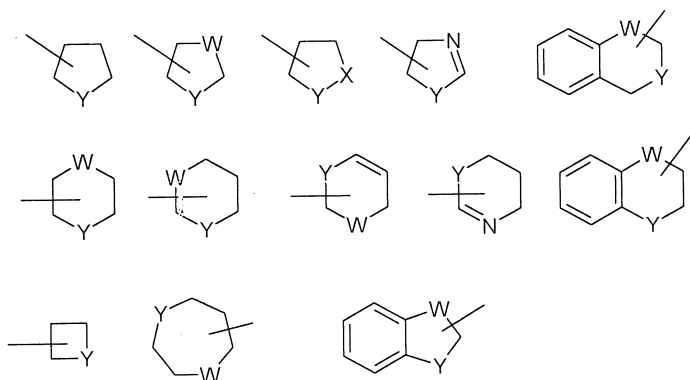
hoặc nhiều nguyên tử khác loại trong một hoặc cả hai vòng. “Heteroxyclyl” cũng bao gồm các hệ vòng trong đó vòng heteroxyclyl, như được xác định trên đây, được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhóm xycloalkyl trong đó điểm gắn là trên nhân xycloalkyl hoặc heteroxyclyl, hoặc các hệ vòng trong đó vòng heteroxyclyl, như được xác định trên đây, được ngưng tụ với một hoặc nhiều nhóm aryl hoặc heteroaryl, trong đó điểm gắn là ở trên vòng heteroxyclyl, và trong các trường hợp như vậy, số lượng thành phần vòng liên tục để chỉ số lượng thành phần vòng trong hệ vòng heteroxyclyl. Nhóm heteroxyclyl có thể được mô tả là, ví dụ, heteroxyclyl 3-7 cạnh, trong đó thuật ngữ “cạnh” chỉ số nguyên tử trên vòng không phải hydro, nghĩa là, cacbon, nitơ, oxy, lưu huỳnh, bo, phospho, và silic, trong gốc này. Mỗi trường hợp của heteroxyclyl có thể độc lập tùy ý được thế, *nghĩa là*, không được thế (“heteroxyclyl không được thế”) hoặc được thế (“heteroxyclyl được thế”) bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxyclyl là heteroxyclyl có 3–10 cạnh không được thế. Theo các phương án nhất định, nhóm heteroxyclyl là heteroxyclyl có 3–10 cạnh được thế.

Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm có 5-10 cạnh có các nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, lưu huỳnh, bo, phospho, và silic (“heteroxyclyl 5-10 cạnh”). Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm có 5-8 cạnh có các nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (“heteroxyclyl 5-8 cạnh”). Theo một số phương án, nhóm heteroxyclyl là hệ vòng không thơm có 5-6 cạnh có các nguyên tử cacbon trên vòng và 1–4 nguyên tử khác loại trên vòng, trong đó mỗi nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh (“heteroxyclyl 5-6 cạnh”). Theo một số phương án, heteroxyclyl 5-6 cạnh này có 1–3 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroxyclyl 5-6 cạnh có 1–2 nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Theo một số phương án, heteroxyclyl 5-6 cạnh có một nguyên tử khác loại trên vòng được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Các nhóm heteroxyclyl 3 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azirdinyl, oxiranyl, thiorenlyl. Các nhóm heteroxyclyl 4 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azetidiny, oxetanyl và thietanyl. Các nhóm heteroxyclyl 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao

gồm, không giới hạn ở, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, dihydrothiophenyl, pyrrolidinyl, dihydropyrollyl và pyrrolyl-2,5-dion. Các nhóm heterocyclyl 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, dioxolanyl, oxasulfuranyl, disulfuranyl, và oxazolidin-2-on. Các nhóm heterocyclyl 5 cạnh lấy làm ví dụ chứa ba nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazolinyl, oxadiazolinyl, và thiadiazolinyl. Các nhóm heterocyclyl 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, piperidinyl, tetrahydropyranlyl, dihydropyridinyl, và thianyl. Các nhóm heterocyclyl 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, piperazinyl, morpholinyl, dithianyl, dioxanyl. Các nhóm heterocyclyl 6 cạnh lấy làm ví dụ chứa hai nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, triazinanyl. Các nhóm heterocyclyl 7 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azepanyl, oxepanyl và thiepanyl. Các nhóm heterocyclyl 8 cạnh lấy làm ví dụ chứa một nguyên tử khác loại bao gồm, không giới hạn ở, azocanyl, oxecanyl và thiocanyl. Các nhóm heterocyclyl 5 cạnh lấy làm ví dụ ngưng tụ với vòng C₆ aryl (cũng được đề cập đến ở đây là nhân dị vòng hai vòng 5, 6 cạnh) bao gồm, không giới hạn ở, indolinyl, isoindolinyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothienyl, benzoxazolinonyl, và các nhóm tương tự. Các nhóm heterocyclyl 6 cạnh lấy làm ví dụ được ngưng tụ với vòng aryl (cũng được đề cập đến ở đây là nhân dị vòng hai vòng 6, 6 cạnh) bao gồm, không giới hạn ở, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, và các nhóm tương tự.

Các ví dụ cụ thể về các nhóm heterocyclyl được thể hiện trong các ví dụ minh họa dưới đây:



trong đó mỗi W được chọn từ CR⁶⁷, C(R⁶⁷)₂, NR⁶⁷, O, và S; và mỗi Y được chọn từ NR⁶⁷, O, và S; và R⁶⁷ độc lập là hydro, C₁–C₈ alkyl, C₃–C₁₀ xycloalkyl, heterocyclyl có 4–10 cạnh, C₆–C₁₀ aryl, và heteroaryl 5-10 cạnh. Các nhân heterocyclyl này có thể tùy ý được

thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm axyl, axylamino, axyloxy, alkoxy, alkoxy-carbonyl, alkoxy-carbonylamino, amino, amino được thế, aminocarbonyl (ví dụ, amido), aminocarbonylamino, aminosulfonyl, sulfonylamino, aryl, aryloxy, azido, carboxyl, xyano, xycloalkyl, halogen, hydroxy, keto, nitro, thiol, $-S-alkyl$, $-S-aryl$, $-S(O)-alkyl$, $-S(O)-aryl$, $-S(O)_2-alkyl$, và $-S(O)_2-aryl$. Nhóm thế bao gồm carbonyl hoặc thiocarbonyl mà tạo ra, ví dụ, các dẫn xuất lactam và urê.

Nhóm “heteroxyclyl chứa nito” có nghĩa là nhóm vòng không thơm có 4 đến 7 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nito, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, morpholin, piperidin (ví dụ 2-piperidinyl, 3-piperidinyl và 4-piperidinyl), pyrrolidin (ví dụ 2-pyrrolidinyl và 3-pyrrolidinyl), azetidin, pyrrolidon, imidazolin, imidazolidinon, 2-pyrazolin, pyrazolidin, piperazin, và các N-alkyl piperazin như N-metyl piperazin. Các ví dụ cụ thể bao gồm azetidin, piperidon và piperazon.

“Amino” chỉ gốc $-NR^{70}R^{71}$, trong đó R^{70} và R^{71} mỗi nhóm độc lập là hydro, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, heteroxyclyl có 4–10 cạnh, C_6-C_{10} aryl, và heteroaryl 5–10 cạnh. Theo một số phương án, amino chỉ NH_2 .

“Xyano” chỉ gốc $-CN$.

“Hydroxy” chỉ gốc $-OH$.

Các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, và heteroaryl, như được xác định ở đây tùy ý 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”, xycloalkyl “được thế” hoặc “không được thế”, heteroxyclyl “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”, đứng sau thuật ngữ “tùy ý” hoặc không, có nghĩa là ít nhất một hydro có mặt trong nhóm (ví dụ, nguyên tử cacbon hoặc nito) được thay thế bằng nhóm thế cho phép, ví dụ, nhóm thế mà khi thế tạo ra hợp chất ổn định, ví dụ, hợp chất mà không tự biến đổi như bằng cách sắp xếp lại, đóng vòng, loại bỏ, hoặc phản ứng khác. Trừ khi có quy định khác, nhóm “được thế” có nhóm thế ở một hoặc nhiều vị trí thế của nhóm này, và khi lớn hơn một vị trí trong cấu trúc đã cho bất kỳ được thế, nhóm thế là giống hoặc khác nhau ở mỗi vị trí. Thuật ngữ “được thế” được dự định để bao gồm việc thế với các nhóm thế cho phép của các hợp chất hữu cơ, như nhóm bất kỳ trong số các nhóm thế được mô tả ở đây mà tạo thành hợp chất ổn định. Sáng chế này bao gồm dạng kết hợp bất kỳ và tất cả các dạng kết hợp như vậy để có được hợp chất ổn định. Đối với

các mục đích của sáng chế này, nguyên tử khác loại như nitơ có thể có các nhóm thế hydro và/hoặc nhóm thế thích hợp bất kỳ như được mô tả trong bản mô tả này, thỏa mãn các hóa trị của nguyên tử khác loại và kết quả là tạo ra gốc ổn định.

Hai hoặc nhiều nhóm thế tùy ý có thể được liên kết để tạo ra nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxyclyl. Các nhóm thế tạo vòng mà thường được gọi như vậy, mặc dù không nhất thiết, được thấy là gắn liền với cấu trúc vòng cơ sở. Theo một phương án, các nhóm thế tạo vòng được gắn với các thành phần liền kề của cấu trúc cơ sở. Ví dụ, hai nhóm thế tạo vòng được gắn với các thành phần liền kề của cấu trúc vòng cơ sở tạo ra một cấu trúc vòng ngưng tụ. Theo một phương án khác, các nhóm thế tạo vòng được gắn với thành phần đơn lẻ của cấu trúc cơ sở. Ví dụ, hai nhóm thế tạo vòng được gắn với thành phần đơn lẻ của một cấu trúc vòng cơ sở tạo ra cấu trúc vòng xoắn. Theo một phương án khác nữa, các nhóm thế tạo vòng được gắn với các thành phần không liền kề của cấu trúc cơ sở.

“Ion đối” hoặc “đối anion” là một nhóm tích điện âm được liên kết với nhóm amin bậc bốn cation để duy trì trạng thái trung hòa điện tử. Các ion đối lấy làm ví dụ bao gồm các ion halogenua (ví dụ, F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , các ion sulfonat (ví dụ, metansulfonat, triflometansulfonat, p-toluensulfonat, benzensulfonat, 10-camphor sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, naphtalen-1-axit sulfonic-5-sulfonat, etan-1-axit sulfonic-2-sulfonat, và các nhóm tương tự), và các ion carboxylat (ví dụ, axetat, etanoat, propanoat, benzoat, glyxerat, lactat, tartrat, glycolat, và các nhóm tương tự).

Thuật ngữ "các muối được dụng" có nghĩa bao gồm các muối của các hợp chất hoạt tính được điều chế bằng các axit hoặc bazơ tương đối không độc, tùy thuộc vào nhóm thế cụ thể được tìm thấy trên các hợp chất được mô tả ở đây. Khi các hợp chất của sáng chế chứa các nhóm chức có tính axit tương đối, các muối cộng bazơ có thể nhận được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất như vậy tiếp xúc với lượng đủ bazơ mong muốn, hoặc nguyên chất hoặc trong dung môi thích hợp. Các ví dụ về các muối cộng bazơ được dụng bao gồm muối natri, kali, canxi, amoni, amino hữu cơ, hoặc magiê, hoặc các muối tương tự. Khi các hợp chất theo sáng chế có chứa các nhóm chức có tính bazơ tương đối, các muối cộng axit có thể nhận được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất như vậy tiếp xúc với lượng đủ axit mong muốn, hoặc nguyên chất hoặc trong dung môi thích hợp. Các ví dụ về các muối cộng axit được dụng bao gồm các muối được dẫn xuất từ các axit vô cơ như axit clohydric, bromhydric, nitric, carbonic, monohydrocarbonic,

phosphoric, monohydrophosphoric, dihydrophosphoric, sulfuric, monohydrosulfuric, hydriodic, hoặc phosphor và các axit tương tự, cũng như các muối được dẫn xuất từ các axit hữu cơ tương đối không độc như axetic, propionic, isobutyric, maleic, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, lactic, mandelic, phthalic, benzensulfonic, p-tolylsulfonic, xitric, tartaric, metansulfonic, và các axit tương tự. Sáng chế cũng bao gồm các muối của các axit amin như arginat và các axit amin tương tự, và các muối của axit hữu cơ như axit glucuronic hoặc galactunoric và các axit tương tự (xem, ví dụ, Berge và các đồng tác giả, *Journal of Pharmaceutical Science* 66: 1-19 (1977)). Các hợp chất cụ thể nhất định theo sáng chế chứa cả hai nhóm chức bazơ và axit, cho phép các hợp chất này được biến đổi thành muối cộng bazơ hoặc axit. Các chất mang dược dụng khác được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết là thích hợp với sáng chế. Các muối có xu hướng hòa tan tốt hơn trong các dung môi nước hoặc các dung môi proton khác là các dạng bazơ tự do tương ứng. Trong các trường hợp khác, chế phẩm điều chế có thể là bột đông khô trong chất đệm thứ nhất ví dụ, trong histidin 1 mM-50 mM, sucroza 0,1%-2%, manitol 2%-7% ở khoảng pH từ 4,5 đến 5,5, mà được trộn với chất đệm thứ hai trước khi sử dụng.

Như vậy, các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các muối, như với các axit dược dụng. Sáng chế bao gồm các muối như vậy. Các ví dụ về các muối như vậy bao gồm các hydroclorua, hydrobromua, sulfat, metansulfonat, nitrat, maleat, axetat, xitrat, fumarat, tartrat (ví dụ, (+)-tartrat, (-)-tartrat, hoặc các hỗn hợp của chúng bao gồm các hỗn hợp raxemic), succinat, benzoat, và các muối với axit amin như axit glutamic. Các muối này có thể được điều chế bằng các phương pháp được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết.

Tốt nhất, các dạng trung tính của các hợp chất này được điều chế lại bằng cách cho muối này tiếp xúc với bazơ hoặc axit và tách hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng gốc của hợp chất này khác với các dạng muối khác nhau về các tính chất vật lý nhất định, như độ tan trong dung môi phân cực.

Thuật ngữ “tiền dược chất” có thể được sử dụng để mô tả các hợp chất theo sáng chế mà dễ dàng trải qua các biến đổi hóa học trong các điều kiện sinh lý học thu được hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học mà điều biến eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc ISR. Ngoài ra, các hợp chất tiền dược chất theo sáng chế có thể được biến đổi thành hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học mà điều biến eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc ISR bởi các phương pháp hóa học hoặc hóa sinh trong môi trường ex

vivo. Ví dụ, các hợp chất tiền được chất theo sáng chế có thể được biến đổi từ từ thành hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học mà điều biến eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc ISR khi được đặt trong thuốc dán thấm qua da kiểu bể chứa bởi enzym hoặc chất phản ứng hóa học thích hợp.

Thuật ngữ “đồng tinh thể được dụng” có thể được xác định ở dạng chất rắn tinh thể bao gồm hai hoặc nhiều hợp chất khác nhau, trong đó ít nhất một trong số hai hoặc nhiều hợp chất này có mặt trong chất rắn tinh thể ở trạng thái trung tính (không bị ion hóa), trong đó một trong số hai hoặc nhiều hợp chất này là thành phần được chất có hoạt tính (ví dụ, hợp chất có công thức (I)) và trong đó hợp chất hoặc các hợp chất khác có trong chất rắn tinh thể cũng là được dụng. Theo một số phương án, ít nhất hai trong số hai hoặc nhiều hợp chất này tồn tại độc lập ở dạng các chất rắn trong các điều kiện môi trường xung quanh. Theo một số phương án, hai hoặc nhiều hợp chất này tương tác thông qua các tương tác liên phân tử không ion.

Các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa cũng như các dạng được solvat hóa, bao gồm các dạng hydrat. Nói chung, các dạng được solvat tương đương với các dạng không được solvat hóa và đều thuộc trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại dưới nhiều dạng tinh thể hoặc vô định hình. Nói chung, tất cả các dạng vật lý là tương đương trong việc sử dụng mà được bao gồm bởi sáng chế và được dự định là thuộc phạm vi của sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối" chỉ là muối axit hoặc muối bazơ của các hợp chất được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế. Các ví dụ minh họa về các muối có thể chấp nhận được là các muối axit khoáng (axit clohydric, axit bromhydric, axit photphoric và các axit tương tự), muối axit hữu cơ (axit axetic, axit propionic, axit glutamic, axit xitric và các axit tương tự), muối amoni bậc bốn (metyl iodua, etyl iodua, và các muối tương tự).

Các hợp chất nhất định theo sáng chế có nguyên tử cacbon không đối xứng (tâm quang học hoặc tâm không đối xứng) hoặc liên kết đôi; các chất đồng phân đối ảnh, các raxemat, các chất đồng phân không đối quang, các chất hỗn biến, các chất đồng phân hình học, các dạng chất đồng phân lập thể có thể được xác định, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, là các dạng (*R*) hay (*S*) hoặc, (*D*) hoặc (*L*) cho các axit amin, và các đồng phân riêng lẻ thuộc phạm vi của sáng chế. Các hợp chất theo sáng chế không bao gồm các chất được

biết đến trong lĩnh vực này là rất không ổn định để tổng hợp và/hoặc tách. Sáng chế có nghĩa là bao gồm các hợp chất ở dạng racemic và dạng tinh khiết quang học. Các đồng phân (*R*) và (*S*), hoặc (*D*) và (*L*) quang hoạt có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon không đối xứng hoặc các chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân giải bằng các kỹ thuật thông thường. Khi các hợp chất được mô tả ở đây có chứa các liên kết olefin hoặc các tâm không đối xứng hình học khác, và trừ khi có quy định khác, thì sáng chế bao gồm cả đồng phân hình học *E* và *Z*.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đồng phân" chỉ các hợp chất có cùng số và loại nguyên tử, và do đó có cùng trọng lượng phân tử, nhưng khác nhau về sự sắp xếp cấu trúc hoặc cấu hình của nguyên tử.

Thuật ngữ "chất hỗ biến", như được sử dụng ở đây, chỉ một trong hai hoặc nhiều chất đồng phân cấu trúc tồn tại ở trạng thái cân bằng và dễ dàng chuyển đổi từ dạng đồng phân này sang dạng còn lại.

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ thấy rõ rằng các hợp chất nhất định theo sáng chế này có thể tồn tại dưới các dạng chất hỗ biến, tất cả các dạng chất hỗ biến như vậy của các hợp chất này đều nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các thuật ngữ "quá trình điều trị" hoặc "sự điều trị" được dùng để chỉ dấu hiệu nhận diện bất kỳ về sự thành công trong việc điều trị hoặc làm thuyên giảm tổn thương, bệnh, bệnh học hoặc tình trạng, bao gồm cả thông số chủ quan hoặc khách quan bất kỳ như sự suy yếu; thuyên giảm; giảm bớt của các triệu chứng hoặc làm cho tổn thương, bệnh học hoặc tình trạng này dễ chịu đựng hơn đối với đối tượng bệnh; làm chậm tốc độ suy thoái hoặc suy giảm; làm cho điểm suy thoái cuối cùng ít gây suy nhược hơn; cải thiện sự mạnh khỏe thể lý hoặc tâm thần của đối tượng bệnh. Sự điều trị hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng có thể là dựa trên các thông số chủ quan hoặc khách quan; bao gồm cả các kết quả của quá trình kiểm tra vật lý, các kiểm tra thần kinh-tâm thần học, và/hoặc quá trình đánh giá tâm thần học. Ví dụ, các phương pháp nhất định trong bản mô tả này điều trị bệnh ung thư (ví dụ, ung thư tụy, ung thư vú, đa u tủy, các bệnh ung thư của các tế bào tiết), bệnh thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương), các chứng loạn dưỡng chất trắng ở não (ví dụ, bệnh chất trắng tiêu biến tế bào, chứng thất điều có tình trạng giảm sản xuất myelin hệ CNS ở trẻ em), tình trạng loạn chức năng nhận thức sau phẫu thuật, tổn thương não do chấn thương, tổn thương não do thiếu oxy, đột quỵ, tổn thương tủy sống, các hội chứng khuyết tật trí tuệ, bệnh viêm,

bệnh về hệ cơ xương, bệnh chuyển hóa, hoặc các bệnh hoặc rối loạn gắn liền với sự suy yếu chức năng của eIF2B hoặc các hợp phần trong quá trình tải nạp tín hiệu hoặc con đường truyền tín hiệu bao gồm cả ISR và hoạt tính con đường eIF2 bị giảm). Ví dụ, các phương pháp nhất định trong bản mô tả này điều trị bệnh ung thư bằng cách làm giảm hoặc giảm hoặc phòng ngừa sự xảy ra, tăng trưởng, hiện tượng di căn, hoặc sự tiến triển của ung thư hoặc làm giảm triệu chứng của bệnh ung thư; điều trị bệnh thoái hóa thần kinh bằng cách cải thiện sự mạnh khỏe tâm thần, làm tăng chức năng tâm thần, làm chậm hiện tượng giảm của chức năng tâm thần, làm giảm bệnh sa sút trí tuệ, trì hoãn sự khởi phát của bệnh sa sút trí tuệ, cải thiện các kỹ năng nhận thức, làm giảm hiện tượng mất các kỹ năng nhận thức, cải thiện trí nhớ, làm giảm mức suy biến của trí nhớ, làm giảm triệu chứng của thoái hóa thần kinh hoặc kéo dài mức sống thêm; điều trị bệnh chất trắng tiêu biến tế bào bằng cách giảm triệu chứng của bệnh chất trắng tiêu biến tế bào hoặc giảm hiện tượng mất của chất trắng hoặc giảm hiện tượng mất của myelin hoặc làm tăng lượng của myelin hoặc làm tăng lượng của chất trắng; điều trị chứng thất điều có tình trạng giảm sản xuất myelin hệ CNS ở trẻ em bằng cách làm giảm triệu chứng của chứng thất điều có tình trạng giảm sản xuất myelin hệ CNS ở trẻ em hoặc làm tăng mức myelin hoặc làm giảm hiện tượng mất của myelin; điều trị hội chứng khuyết tật trí tuệ bằng cách làm giảm triệu chứng của hội chứng khuyết tật trí tuệ, điều trị bệnh viêm bằng cách điều trị triệu chứng của bệnh viêm; điều trị bệnh về hệ cơ xương bằng cách điều trị triệu chứng của bệnh về hệ cơ xương; hoặc điều trị bệnh chuyển hóa bằng cách điều trị triệu chứng của bệnh chuyển hóa; điều trị bệnh tự miễn dịch bằng cách điều trị triệu chứng của bệnh tự miễn dịch; điều trị bệnh tự miễn dịch bằng cách điều trị triệu chứng của bệnh tự miễn dịch; điều trị tình trạng lây nhiễm virus bằng cách điều trị triệu chứng của tình trạng lây nhiễm virus; điều trị bệnh da bằng cách điều trị triệu chứng của bệnh da; điều trị bệnh xơ hóa bằng cách điều trị triệu chứng của bệnh xơ hóa; điều trị bệnh hemoglobin bằng cách điều trị triệu chứng của bệnh hemoglobin; điều trị bệnh hemoglobin bằng cách điều trị triệu chứng của bệnh hemoglobin; điều trị tình trạng mất thính lực bằng cách cải thiện thính giác của đối tượng cần điều trị; hoặc điều trị bệnh mắt bằng cách điều trị triệu chứng của bệnh mắt hoặc bằng cách cải thiện thị giác của đối tượng cần điều trị. Các triệu chứng của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh viêm, bệnh về hệ cơ xương, bệnh chuyển hóa, bệnh tự miễn dịch, tình trạng lây nhiễm virus, bệnh da, bệnh xơ hóa, bệnh hemoglobin, bệnh thận, tình trạng mất thính lực, bệnh

mất, hoặc tình trạng hoặc bệnh gắn liền với sự suy yếu chức năng của eIF2B hoặc các hợp phần trong con đường tải nạp tín hiệu bao gồm cả con đường eIF2, quá trình phosphoryl hóa eIF2 α . hoặc con đường ISR) thường thì đã biết hoặc có thể được xác định bởi chuyên gia có kỹ năng trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thuật ngữ “quá trình điều trị” và các dạng tiếp hợp của nó, bao gồm việc phòng ngừa tổn thương, bệnh học, tình trạng, hoặc bệnh (ví dụ, phòng ngừa sự phát triển của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng được mô tả trong bản mô tả này.

“Lượng hữu hiệu” là lượng đủ để thực hiện một mục đích được nêu ra (ví dụ, đạt được tác dụng mà vì đó, lượng này được cho dùng, điều trị bệnh, làm giảm hoạt tính enzym, làm tăng hoạt tính enzym, hoặc làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng). Một ví dụ về “lượng hữu hiệu” là lượng đủ để góp phần vào sự điều trị, phòng ngừa, hoặc giảm triệu chứng hoặc các triệu chứng của bệnh, lượng này cũng có thể được gọi là “lượng hữu hiệu về mặt trị liệu”. “Lượng hữu hiệu về mặt phòng bệnh” của thuốc là lượng của thuốc mà, khi cho đối tượng dùng, sẽ có tác dụng phòng bệnh được dự định, ví dụ, phòng ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát (hoặc sự tái diễn) của tổn thương, bệnh, bệnh học hoặc tình trạng, hoặc giảm khả năng xảy ra của sự khởi phát (hoặc sự tái diễn) của tổn thương, bệnh, bệnh học, hoặc tình trạng, hoặc các triệu chứng của chúng. Tác dụng phòng bệnh đầy đủ không nhất thiết xảy ra bằng quá trình cho dùng một liều lượng, và có thể xảy ra chỉ sau khi cho dùng một dãy nối tiếp các liều lượng. Vì vậy, có thể cho dùng lượng hữu hiệu về mặt phòng bệnh trong một hoặc nhiều lần cho dùng. Các lượng chính xác sẽ phụ thuộc vào mục đích của sự điều trị, và sẽ có thể xác định rõ được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết (ví dụ, xem tài liệu: Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (quyển 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); và Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, xuất bản lần thứ 20, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

“Sự giảm” của triệu chứng hoặc các triệu chứng (và các dạng tương đương về ngữ pháp của cụm từ này) có nghĩa là quá trình làm giảm mức độ trầm trọng hoặc tần suất của (các) triệu chứng, hoặc quá trình loại bỏ (các) triệu chứng.

Thuật ngữ “gắn liền” hoặc “gắn liền với” trong ngữ cảnh về một chất hoặc chức năng hoặc hoạt tính của chất gắn liền với bệnh (ví dụ, bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh

viêm, bệnh về hệ cơ xương, bệnh chuyển hóa, bệnh tự miễn dịch, tình trạng lây nhiễm virus, bệnh da, bệnh xơ hóa, bệnh hemoglobin, bệnh thận, tình trạng mất thính lực, bệnh mắt, hoặc bệnh hoặc rối loạn gắn liền với sự suy yếu chức năng của eIF2B hoặc các hợp phần trong con đường tải nạp tín hiệu bao gồm cả con đường eIF2, quá trình phosphoryl hóa eIF2 α . hoặc con đường ISR) có nghĩa là bệnh này là do (toàn bộ hoặc một phần), hoặc triệu chứng của bệnh này là do (toàn bộ hoặc một phần) chất này hoặc chức năng hoặc hoạt tính của chất này gây ra. Ví dụ, triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng gắn liền với sự suy yếu chức năng của eIF2B có thể là triệu chứng mà hình thành (hoàn toàn hoặc một phần) từ sự giảm về hoạt tính eIF2B (ví dụ, sự giảm về mức hoặc hoạt tính eIF2B, sự tăng về mức phosphoryl hóa eIF2 α hoặc hoạt tính của eIF2 α được phosphoryl hóa hoặc hoạt tính eIF2 bị giảm hoặc sự tăng về hoạt tính của quá trình tải nạp tín hiệu eIF2 α được phosphoryl hóa hoặc con đường truyền tín hiệu ISR). Như được sử dụng trong bản mô tả này, những gì được mô tả là gắn liền với bệnh, nếu là tác nhân có tính nguyên nhân, thì có thể là đích cho sự điều trị bệnh. Ví dụ, bệnh gắn liền với hoạt tính eIF2 bị giảm hoặc hoạt tính con đường eIF2, có thể được điều trị bằng một tác nhân (ví dụ, hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này) hữu hiệu cho việc làm tăng mức hoặc hoạt tính của eIF2 hoặc con đường eIF2 hoặc sự giảm về hoạt tính eIF2 α được phosphoryl hóa hoặc con đường ISR. Ví dụ, bệnh gắn liền với eIF2 α được phosphoryl hóa có thể được điều trị bằng một tác nhân (ví dụ, hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này) hữu hiệu cho việc làm giảm mức của hoạt tính của eIF2 α được phosphoryl hóa hoặc một hợp phần hoặc yếu tố tác động phía cuối nguồn của eIF2 α được phosphoryl hóa. Ví dụ, bệnh gắn liền với eIF2 α , có thể được điều trị bằng một tác nhân (ví dụ, hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này) hữu hiệu cho việc làm tăng mức của hoạt tính của eIF2 hoặc một hợp phần hoặc yếu tố tác động phía cuối nguồn của eIF2.

“Đối chứng” hoặc “thử nghiệm đối chứng” được sử dụng theo nghĩa bình thường giản dị của nó và được dùng để chỉ thử nghiệm mà trong đó các đối tượng hoặc các chất phản ứng của thử nghiệm này được điều trị như trong thử nghiệm song song ngoại trừ sự thiếu sót của quy trình, chất phản ứng, hoặc biến số của thử nghiệm. Trong một số trường hợp, đối chứng này được sử dụng làm tiêu chuẩn của sự so sánh trong việc đánh giá các tác dụng thử nghiệm.

“Quá trình tiếp xúc” được sử dụng theo nghĩa bình thường giản dị của nó và được dùng để chỉ quy trình cho phép ít nhất hai loại khác biệt (ví dụ, các hợp chất hóa học bao

gồm cả các phân tử sinh học, hoặc các tế bào) trở nên gần đủ để phản ứng, tương tác hoặc đụng chạm về mặt vật lý. Tuy nhiên, cần phải nhận thấy rằng có thể sản xuất sản phẩm phản ứng thu được một cách trực tiếp từ phản ứng giữa các chất phản ứng được bổ sung hoặc từ bán thành phẩm từ một hoặc nhiều chất trong số các chất phản ứng được bổ sung mà có thể được tạo ra trong hỗn hợp phản ứng. Thuật ngữ “quá trình tiếp xúc” có thể bao gồm việc cho phép hai loại phản ứng, tương tác, hoặc đụng chạm về mặt vật lý, trong đó hai loại này có thể là hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này và protein hoặc enzym (ví dụ, eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR). Theo một số phương án, quá trình tiếp xúc bao gồm việc cho phép hợp chất được mô tả trong bản mô tả này tương tác với protein hoặc enzym mà liên can đến con đường truyền tín hiệu (ví dụ, eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR).

Như được định nghĩa trong bản mô tả này, thuật ngữ “sự ức chế”, “ức chế”, “quá trình ức chế” và các thuật ngữ tương tự liên quan đến sự tương tác protein-chất ức chế (ví dụ, chất đối kháng) có nghĩa là ảnh hưởng một cách tiêu cực đến (ví dụ, làm giảm) hoạt tính hoặc chức năng của protein so với hoạt tính hoặc chức năng của protein khi thiếu vắng chất ức chế. Theo một số phương án, sự ức chế được dùng để chỉ sự giảm của bệnh hoặc các triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, sự ức chế được dùng để chỉ sự giảm về hoạt tính của con đường tải nạp tín hiệu hoặc con đường truyền tín hiệu. Vì vậy, sự ức chế bao gồm, ít nhất một phần, từng phần hoặc hoàn toàn phong bế sự kích thích, làm giảm, phòng ngừa, hoặc trì hoãn sự hoạt hóa, hoặc làm bất hoạt, khử nhạy, hoặc điều hòa giảm quá trình tải nạp tín hiệu hoặc hoạt tính enzym hoặc lượng của protein. Theo một số phương án, sự ức chế được dùng để chỉ sự giảm về hoạt tính của con đường tải nạp tín hiệu hoặc con đường truyền tín hiệu (ví dụ, eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2, con đường được hoạt hóa bằng quá trình phosphoryl hóa eIF2 α , hoặc con đường ISR). Vì vậy, sự ức chế có thể bao gồm, ít nhất một phần, từng phần hoặc hoàn toàn làm giảm sự kích thích, làm giảm hoặc giảm sự hoạt hóa, hoặc làm bất hoạt, khử nhạy, hoặc điều hòa giảm quá trình tải nạp tín hiệu hoặc hoạt tính enzym hoặc lượng của protein được làm tăng ở bệnh (ví dụ, eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR, trong đó mỗi chất này là gắn liền với bệnh ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, tình trạng lây nhiễm virus, bệnh da, bệnh xơ hóa, bệnh hemoglobin, bệnh thận, tình trạng mất thính lực, bệnh mắt, bệnh về hệ cơ xương, hoặc bệnh chuyển hóa). Sự ức chế có thể bao gồm, ít nhất một phần, từng phần hoặc hoàn

toàn làm giảm sự kích thích, làm giảm hoặc giảm sự hoạt hóa, hoặc khử hoạt tính, khử nhạy, hoặc điều hòa giảm quá trình tải nạp tín hiệu hoặc hoạt tính enzym hoặc lượng của protein (ví dụ, eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR) mà có thể điều biến mức của một protein khác hoặc làm tăng mức sống thêm của tế bào (ví dụ, sự giảm về hoạt tính con đường eIF2 α được phosphoryl hóa có thể làm tăng mức sống thêm của tế bào ở các tế bào mà có thể có hoặc có thể không có sự tăng về hoạt tính con đường eIF2 α được phosphoryl hóa so với đối chứng không bệnh hoặc sự giảm về hoạt tính con đường eIF2 α có thể làm tăng mức sống thêm của tế bào ở các tế bào mà có thể có hoặc có thể không có sự tăng về hoạt tính con đường eIF2 α so với đối chứng không bệnh).

Như được định nghĩa trong bản mô tả này, thuật ngữ “sự hoạt hóa”, “hoạt hóa”, “quá trình hoạt hóa” và các thuật ngữ tương tự liên quan đến sự tương tác protein-chất hoạt hóa (ví dụ, chất chủ vận) có nghĩa là ảnh hưởng một cách tích cực đến (ví dụ, làm tăng) hoạt tính hoặc chức năng của protein (ví dụ, eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR) so với hoạt tính hoặc chức năng của protein khi thiếu vắng chất hoạt hóa (ví dụ, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này). Theo một số phương án, sự hoạt hóa được dùng để chỉ sự tăng về hoạt tính của con đường tải nạp tín hiệu hoặc con đường truyền tín hiệu (ví dụ, eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR). Vì vậy, sự hoạt hóa có thể bao gồm, ít nhất một phần, từng phần hoặc hoàn toàn làm tăng sự kích thích, làm tăng hoặc giúp cho hoạt hóa được, hoặc hoạt hóa, làm cho nhạy, hoặc điều hòa tăng quá trình tải nạp tín hiệu hoặc hoạt tính enzym hoặc lượng của protein được làm giảm ở bệnh (ví dụ, mức của eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR gắn liền với bệnh ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh viêm, bệnh về hệ cơ xương, hoặc bệnh chuyển hóa). Sự hoạt hóa có thể bao gồm, ít nhất một phần, từng phần hoặc hoàn toàn làm tăng sự kích thích, làm tăng hoặc giúp cho hoạt hóa được, hoặc hoạt hóa, làm cho nhạy, hoặc điều hòa tăng quá trình tải nạp tín hiệu hoặc hoạt tính enzym hoặc lượng của protein (ví dụ, eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR) mà có thể điều biến mức của một protein khác hoặc làm tăng mức sống thêm của tế bào (ví dụ, sự tăng về hoạt tính eIF2 α có thể làm tăng mức sống thêm của tế bào ở các tế bào mà có thể có hoặc có thể không có sự giảm về hoạt tính eIF2 α so với đối chứng không bệnh).

Thuật ngữ “sự điều biến” được dùng để chỉ sự tăng hoặc giảm về mức của phân tử đích hoặc chức năng của phân tử đích. Theo một số phương án, sự điều biến eIF2B, eIF2 α ,

hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR có thể đem lại sự giảm mức độ trầm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh gắn liền với eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR (ví dụ, ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, tình trạng lây nhiễm virus, bệnh da, bệnh xơ hóa, bệnh hemoglobin, bệnh thận, tình trạng mất thính lực, bệnh mắt, bệnh về hệ cơ xương, hoặc bệnh chuyển hóa) hoặc một bệnh mà không do eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR gây ra, nhưng có thể được lợi từ sự điều biến eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR (ví dụ, sự giảm về mức hoặc mức của hoạt tính của eIF2B, eIF2 α hoặc hợp phần của con đường eIF2).

Thuật ngữ “chất điều biến” như được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ sự điều biến (ví dụ, sự tăng hoặc giảm về) mức của phân tử đích hoặc chức năng của phân tử đích. Theo các phương án, chất điều biến của eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR là chất chống ung thư. Theo các phương án, chất điều biến của eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR là chất bảo vệ thần kinh. Theo các phương án, chất điều biến của eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR là chất tăng cường trí nhớ. Theo các phương án, chất điều biến của eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR là chất tăng cường trí nhớ (ví dụ, chất tăng cường trí nhớ dài hạn). Theo các phương án, chất điều biến của eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR là chất chống viêm. Theo một số phương án, chất điều biến của eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR là chất giảm đau.

“Đối tượng bệnh” hoặc “đối tượng” cần điều trị được dùng để chỉ sinh vật sống mắc hoặc chắc chắn mắc bệnh hoặc tình trạng mà có thể được điều trị bằng quá trình cho dùng hợp chất hoặc được phẩm, như được đề xuất trong bản mô tả này. Các ví dụ không giới hạn bao gồm con người, các động vật có vú khác, bò, chuột cống, chuột nhắt, chó, khỉ, dê, cừu, bò, hươu, và các động vật không thuộc loài có vú khác. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là con người. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là động vật đã được thuần hóa. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là chó. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là vẹt. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là động vật nuôi. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là động vật có vú. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là mèo. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là ngựa. Theo

một số phương án, đối tượng bệnh này là bò. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là chó. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là mèo. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là khỉ không đuôi. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là khỉ. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là chuột nhắt. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là động vật thí nghiệm. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là chuột cống. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là chuột túi má. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là động vật xét nghiệm. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là động vật mới sinh. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là người mới sinh. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là động vật có vú mới sinh. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là động vật lớn tuổi. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là người lớn tuổi. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là động vật có vú lớn tuổi. Theo một số phương án, đối tượng bệnh này là đối tượng bệnh già.

“Bệnh”, “rối loạn” hoặc “tình trạng” được dùng để chỉ tình trạng hoặc trạng thái sức khỏe của đối tượng bệnh hoặc đối tượng có khả năng được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm dược, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này. Theo một số phương án, các hợp chất và các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm quá trình giảm hoặc quá trình loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng, ví dụ, thông qua việc cho dùng hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó.

Thuật ngữ “con đường truyền tín hiệu” như được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ một dãy nối tiếp các tương tác giữa hợp phần tế bào và tùy ý là hợp phần ngoại bào (ví dụ, protein, axit nucleic, phân tử nhỏ, ion, lipid) mà chuyển một sự thay đổi ở một hợp phần sang một hoặc nhiều hợp phần khác, mà phần này lại có thể chuyển một sự thay đổi sang các hợp phần phụ thêm, phần này được tùy ý nhân rộng sang các hợp phần con đường truyền tín hiệu khác.

“Tá dược dược dụng” và “chất mang dược dụng” được dùng để chỉ một chất mà trợ giúp quá trình cho đối tượng dùng chất có hoạt tính và trợ giúp sự hấp thụ của đối tượng và có thể được lấy vào các chế phẩm theo sáng chế này mà không gây ra tác dụng độc chất học có hại đáng kể đối với đối tượng bệnh. Các ví dụ không giới hạn về các tá dược dược dụng bao gồm nước, NaCl, dung dịch muối đẳng trương, dung dịch Ringer được lactat hóa, sucroza đẳng trương, glucoza đẳng trương, chất kết dính, chất độn đầy, chất gây rã, chất làm trơn, chất bao phủ, chất làm ngọt, chất tạo hương vị, các dung dịch muối (như dung dịch Ringer), rượu, dầu, gelatin, các carbohydrat như lactoza, amyloza hoặc tinh bột, các

este của axit béo, hydroxymetyxenluloza, polyvinyl pyrrolidin, và các chất tạo màu, và các chất tương tự. Các chế phẩm như vậy có thể được tiết trùng và, nếu mong muốn, được trộn với các chất phụ trợ như chất làm trơn, chất bảo quản, chất làm ổn định, chất thẩm ướt, chất nhũ hóa, các muối dùng để ảnh hưởng đến áp suất thẩm thấu, dung dịch đệm, chất tạo màu, và/hoặc các chất thơm và các chất tương tự mà không phản ứng một cách có hại với các hợp chất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận ra rằng các tá dược khác là hữu ích trong sáng chế này.

Thuật ngữ “chế phẩm” được dự định là bao gồm dạng chế phẩm của hợp chất có hoạt tính với chất liệu đóng nang trong vai trò là chất mang đem lại viên nang mà trong đó hợp phần có hoạt tính có hoặc không có các chất mang khác, là được bao quanh bởi chất mang, vì vậy mà phần này gắn liền với nó. Theo cách tương tự, viên nhện và viên thuốc hình thoi cũng được lấy vào. Viên nén, bột, viên nang, viên tròn, viên nhện, và viên thuốc hình thoi có thể được sử dụng làm dạng liều rắn thích hợp cho phương thức dùng qua đường miệng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “quá trình cho dùng” có nghĩa là phương thức dùng qua đường miệng, phương thức dùng ở dạng viên thuốc đạn, tiếp xúc khu trú bên ngoài, trong tĩnh mạch, ngoài đường tiêu hóa, trong màng bụng, trong cơ, trong tổn thương, trong nước của cột thần kinh, trong sọ, trong mũi hoặc phương thức dùng dưới da, hoặc quá trình cấy ghép thiết bị giải phóng chậm, ví dụ, bơm vi thẩm thấu, vào đối tượng. Phương thức cho dùng là bằng đường dùng bất kỳ, bao gồm cả ngoài đường tiêu hóa và xuyên qua niêm mạc (ví dụ, phía má khoang miệng, dưới lưỡi, vòm khẩu cái, qua lợi, qua mũi, qua âm đạo, qua trực tràng, hoặc qua da). Phương thức cho dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm, ví dụ, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong da, dưới da, trong màng bụng, trong não thất, và trong sọ. Các phương thức phân phối khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cách sử dụng các dạng chế phẩm liposom, sự tiêm truyền trong tĩnh mạch, miếng dán tác dụng qua da, v.v. Nói là “cho dùng đồng thời” thì điều đó có nghĩa là chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này được cho dùng vào cùng một thời điểm, chỉ trước khi, hoặc chỉ sau khi cho dùng một hoặc nhiều liệu pháp bổ sung (ví dụ, chất chống ung thư, hóa trị liệu, hoặc sự điều trị đối với bệnh thoái hóa thần kinh). Hợp chất theo sáng chế có thể được cho dùng chỉ một mình hoặc có thể được cho dùng đồng thời cho đối tượng bệnh. Phương thức cho dùng đồng thời có nghĩa là bao gồm phương thức cho dùng đồng thời hoặc tuần tự hợp chất một cách riêng biệt hoặc ở dạng kết hợp

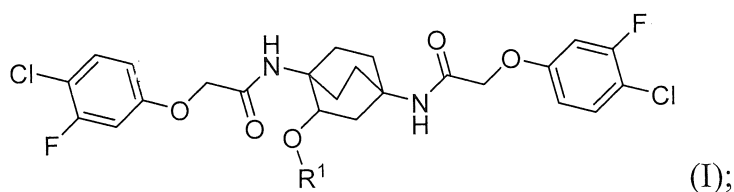
(nhiều hơn một hợp chất hoặc chất). Vì vậy, các chế phẩm này cũng có thể được kết hợp, khi mong muốn, với các chất có hoạt tính khác (ví dụ, để làm giảm quá trình suy biến chuyển hóa).

Thuật ngữ “eIF2B” như được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ yếu tố khởi đầu dịch mã sinh vật nhân thực dạng heteropentamer 2B. Đơn vị eIF2B được hợp thành từ năm đơn vị con: eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 và eIF2B5. Đơn vị eIF2B1 được dùng để chỉ protein gắn liền với Entrez gene 1967, OMIM 606686, Uniprot Q14232, và/hoặc RefSeq (protein) NP_001405. Đơn vị eIF2B2 được dùng để chỉ protein gắn liền với Entrez gene 8892, OMIM 606454, Uniprot P49770, và/hoặc RefSeq (protein) NP_055054. Đơn vị eIF2B3 được dùng để chỉ protein gắn liền với Entrez gene 8891, OMIM 606273, Uniprot Q9NR50, và/hoặc RefSeq (protein) NP_065098. Đơn vị eIF2B4 được dùng để chỉ protein gắn liền với Entrez gene 8890, OMIM 606687, Uniprot Q9UI10, và/hoặc RefSeq (protein) NP_751945. Đơn vị eIF2B5 được dùng để chỉ protein gắn liền với Entrez gene 8893, OMIM 603945, Uniprot Q13144, và/hoặc RefSeq (protein) NP_003898.

Các thuật ngữ “eIF2alpha”, “eIF2a” hay “eIF2 α ” là có thể thay thế cho nhau được và được dùng để chỉ protein “đơn vị con alpha của yếu tố khởi đầu dịch mã sinh vật nhân thực 2 eIF2S1”. Theo các phương án, “eIF2alpha”, “eIF2a” hay “eIF2 α ” được dùng để chỉ protein của người. Được lấy vào trong các thuật ngữ eIF2alpha”, “eIF2a” hay “eIF2 α ” là loại hoang dại và các dạng đột biến của protein. Theo các phương án, “eIF2alpha”, “eIF2a” hay “eIF2 α ” được dùng để chỉ protein gắn liền với Entrez Gene 1965, OMIM 603907, UniProt P05198, và/hoặc RefSeq (protein) NP_004085. Theo các phương án, con số tham chiếu ngay trên đây được dùng để chỉ protein và các axit nucleic gắn liền đã biết kể từ ngày nộp đơn này.

Các hợp chất

Theo một khía cạnh, được đề xuất trong bản mô tả này là hợp chất được biểu diễn bởi công thức (I):



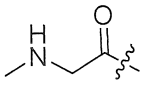
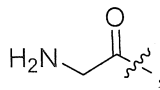
hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó:

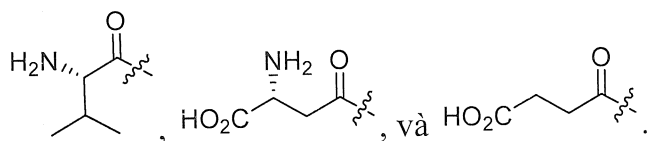
R^1 được chọn từ nhóm gồm có $-C(O)-C_{1-4}alkyl$, $-C(O)-O-C_{1-4}alkyl$, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}alkyl$, $-C(O)-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C(O)-C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-metylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-O-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)(O-C_{1-5}alkylen-P(O)(OH)_2)$, $-metylen-O-C(O)C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, $-metylen-O-C(O)C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)_2$, $-C(O)-O-C_{1-5}alkylen-O-C(O)C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-N(R^a)-heteroarylen-C_{1-2}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)_2$, $-SO_3H$, $-SO_2NR^aR^b$, $-C(O)-heteroaryl$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-O-C_{1-5}alkylen-phenyl$ và $metylen-C_{1-5}alkoxit$;

trong đó $-C(O)-C_{1-4}alkyl$ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có $-NR^aR^b$ và $-CO_2H$; và trong đó $-C(O)-O-C_{1-4}alkyl$, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}alkyl$, $-C(O)-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C(O)-C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $metylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-O-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-N(R^a)-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)(O-C_{1-5}alkylen-P(O)(OH)_2)$, $-metylen-O-C(O)C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$ hoặc $-metylen-O-C(O)C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)_2$, $-C(O)-O-C_{1-5}alkylen-O-C(O)C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-heteroaryl$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-O-C_{1-5}alkylen-phenyl$ và $-C(O)-N(R^a)-heteroarylen-C_{1-2}alkylen-O-P(O)(OH)_2$ có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, $-CO_2H$, $-NR^aR^b$ và $C_{1-2}alkyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo) và aryl; và

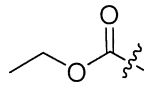
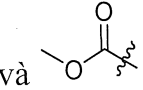
R^a và R^b độc lập được chọn, đối với từng trường hợp, từ nhóm gồm có hydro và $C_{1-3}alkyl$.

Theo một số phương án, R^1 là $-C(O)-C_{1-4}alkyl$; trong đó $-C(O)-C_{1-4}alkyl$ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có $-NR^aR^b$ và $-CO_2H$.

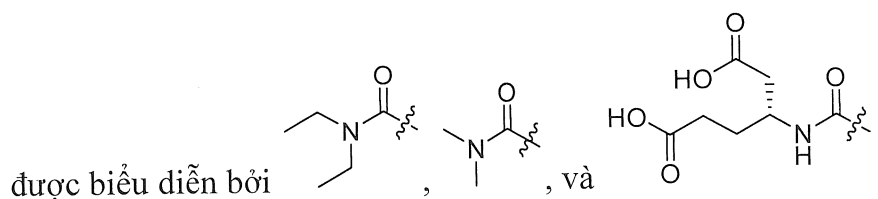
Theo một số phương án, R^1 được chọn từ nhóm gồm có , ,



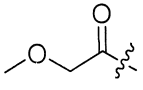
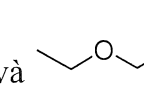
Theo một số phương án, R^1 là $-C(O)-O-C_{1-4}alkyl$. Theo một số phương án, R^1 được

chọn từ nhóm gồm có  và .

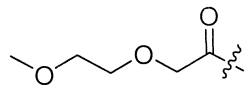
Theo một số phương án, R^1 là $-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}alkyl$, trong đó $-C(O)-N(R^a)-C_{1-4}alkyl$ có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm $-CO_2H$. Theo một số phương án, R^1



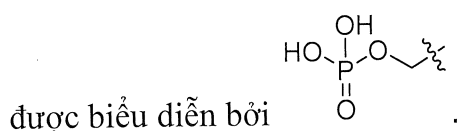
Theo một số phương án, R^1 là $-C(O)-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$. Theo một số phương

án, R^1 được chọn từ nhóm gồm có  và .

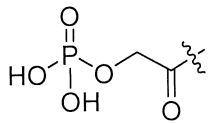
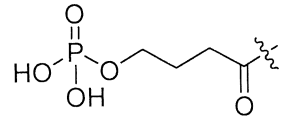
Theo một số phương án, R^1 là $-C(O)-C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$. Theo

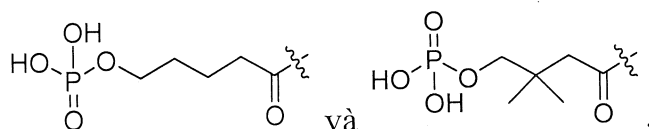
một số phương án, R^1 được biểu diễn bởi .

Theo một số phương án, R^1 là $-metylen-O-P(O)(OH)_2$. Theo một số phương án, R^1

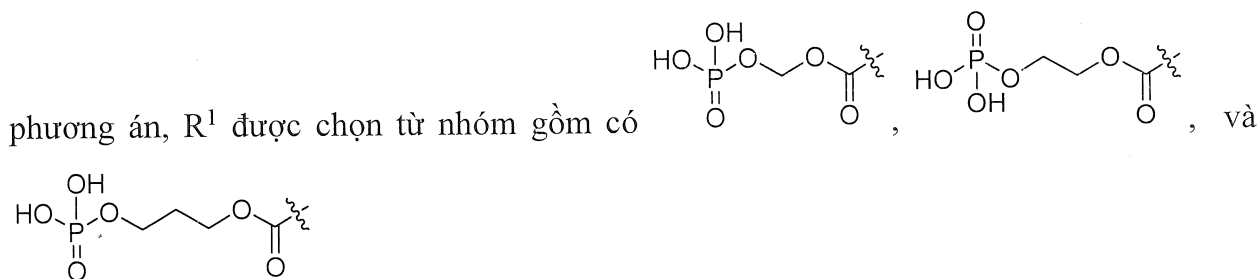


Theo một số phương án, R^1 là $-C(O)-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$. Theo một số

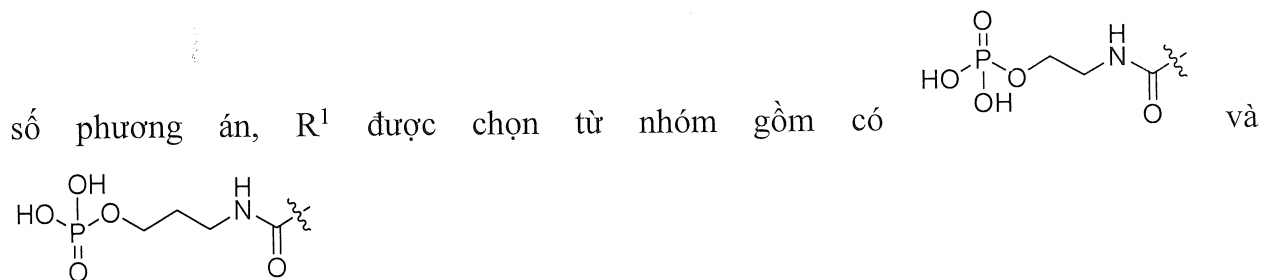
phương án, R^1 được chọn từ nhóm gồm có , ,



Theo một số phương án, R^1 là $-C(O)-O-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$. Theo một số



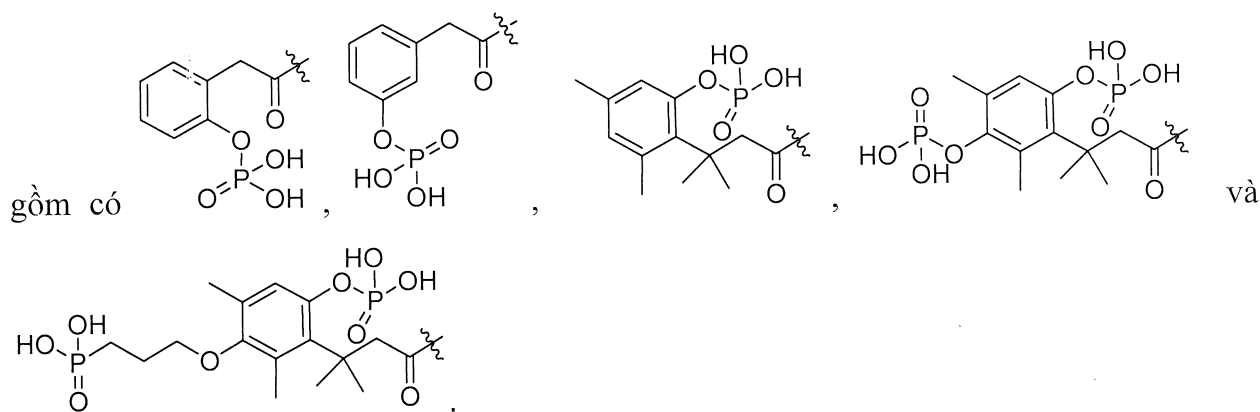
Theo một số phương án, R^1 là $-C(O)-N(R^a)-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$. Theo một



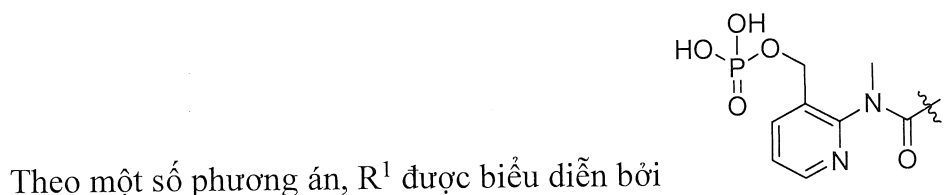
Theo một số phương án, R^1 là $-C(O)-C_{1-5}alkylen-P(O)(OH)_2$. Theo một số phương



Theo một số phương án, R^1 là $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)_2$ hoặc $-C(O)-C_{1-5}alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)_2)(O-C_{1-5}alkylen-P(O)(OH)_2)$. Theo một số phương án, R^1 được chọn từ nhóm



Theo một số phương án, R^1 là $-C(O)-N(R^a)-heteroarylen-C_{1-2}alkylen-O-P(O)(OH)_2$.

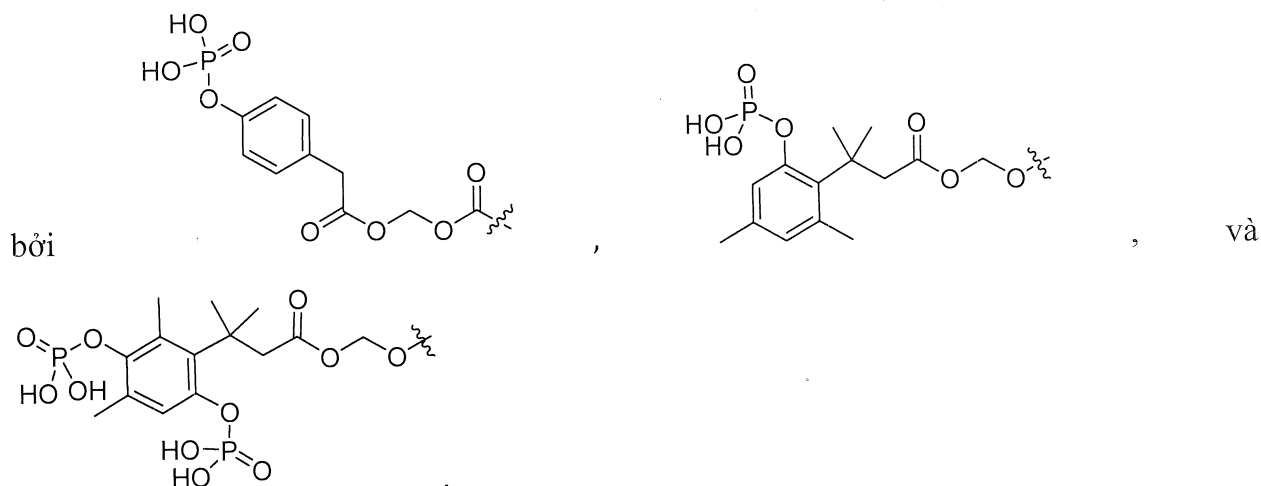


chọn từ nhóm gồm có  và 

số phương án, R¹ được biểu diễn bởi 

Theo một số phương án, R¹ là metylen-C₁₋₅alkoxit. Theo một số phương án, R¹ được biểu diễn bởi .

Theo một số phương án, R¹ là -C(O)-O-C₁₋₅alkylen-O-C(O)C₁₋₅alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)₂, -metylen-O-C(O)C₁₋₅alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)₂ hoặc -metylen-O-C(O)C₁₋₅alkylen-phenylen-(O-P(O)(OH)₂)₂. Theo một số phương án, R¹ được biểu diễn



Theo một số phương án, R¹ được chọn từ nhóm gồm có -P(O)(OH)₂, -SO₃H, và -SO₂NH₂.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được chọn từ hợp chất được nêu trong bảng 1 hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Bảng 1: Các hợp chất lấy làm ví dụ theo sáng chế

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
100		101	
102		103	
104		105	
106		107	
108		109	
110		111	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
112		113	
114		115	
116		117	
118		119	
120		121	

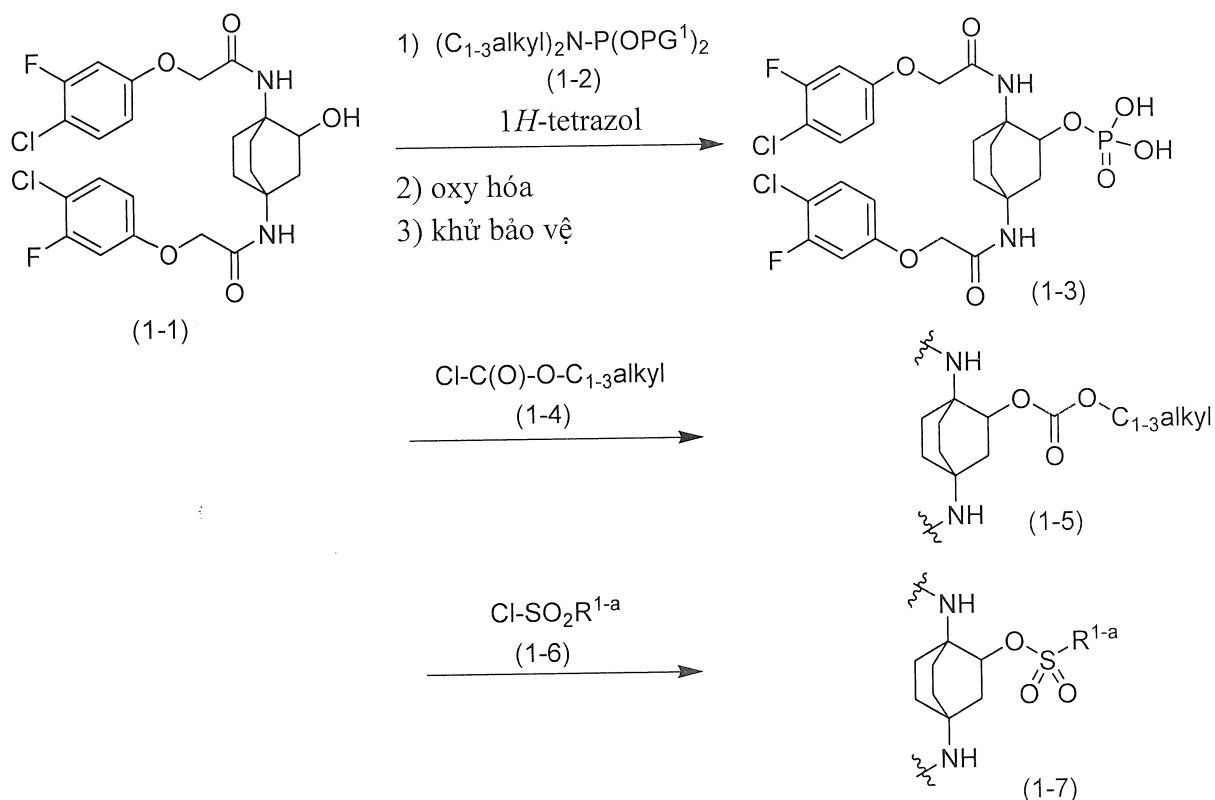
Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
122		123	
124		125	
126		127	
128		129	
130		131	
132		133	
134		135	

Hợp chất số	Cấu trúc	Hợp chất số	Cấu trúc
136		137	
138		139	
140		141	

Phương pháp điều chế các hợp chất lấy làm ví dụ

Các hợp chất theo sáng chế có thể được hiểu rõ hơn liên quan đến các sơ đồ và phương pháp tổng hợp sau đây minh họa các cách mà nhờ đó các hợp chất có thể được điều chế. Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều quy trình tổng hợp khác nhau. Các quy trình tổng hợp đại diện được thể hiện trong, nhưng không giới hạn ở, các Sơ đồ 1-5. Các nhóm biến R^1 , R^a , và R^b được xác định chi tiết trong bản mô tả này, ví dụ, trong phần Bản chất kỹ thuật của sáng chế.

Sơ đồ 1: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất lấy làm ví dụ theo sáng chế.



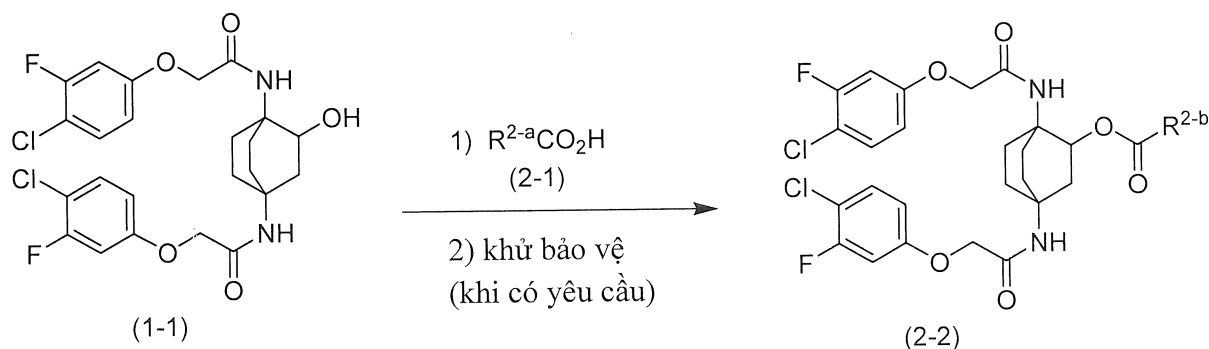
Như được minh họa trong Sơ đồ 1, hợp chất có công thức (1-3), công thức (1-5), và công thức (1-7) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (1-1).

Hợp chất có công thức (1-1) có thể được cho phản ứng với phosphoramidit có công thức (1-2), trong đó PG^1 là nhóm bảo vệ như *t*-butyl hoặc benzyl được thể tùy ý, với sự có mặt của dung dịch axetonitril chứa 1H-tetrazol trong dung môi tùy ý được gia nhiệt chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở *N,N*-dimetylformamit, dimetylaxetamit hoặc diclorometan. Quá trình xử lý tiếp theo với chất oxy hóa chẳng hạn như hydro peroxit oxy hóa gốc phospho. Sau đó các nhóm bảo vệ, PG^1 , có thể bị loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào nhóm bảo vệ cụ thể. Ví dụ, nhóm bảo vệ benzyl có thể bị loại bỏ bằng cách xử lý bởi quá trình hydro hóa có xúc tác hoặc xử lý bằng axit chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở axit trifloaxetic thu được hợp chất có công thức (1-3). Đối với nhóm bảo vệ *t*-butyl, quá trình xử lý bằng axit trifloaxetic trong dung môi như diclorometan cũng tạo ra hợp chất có công thức (1-3). Hợp chất có công thức (1-3) là đại diện cho hợp chất có công thức (I).

Hợp chất có công thức (1-1) có thể được cho phản ứng với $C_{1-3}alkyl$ carbonocloridat có công thức (1-4) trong pyridin tùy ý được làm ấm thu được hợp chất có công thức (1-5). Hợp chất có công thức (1-5) là đại diện cho hợp chất có công thức (I).

Hợp chất có công thức (1-1) có thể được cho phản ứng với hợp chất có công thức (1-6), trong đó R^{1-a} là OH hoặc NR^aR^b trong các dung môi chẳng hạn như diclorometan hoặc *N,N*-dimetylxetamit, tương ứng, thu được hợp chất có công thức (1-7). Hợp chất có công thức (1-7) là đại diện cho hợp chất có công thức (I).

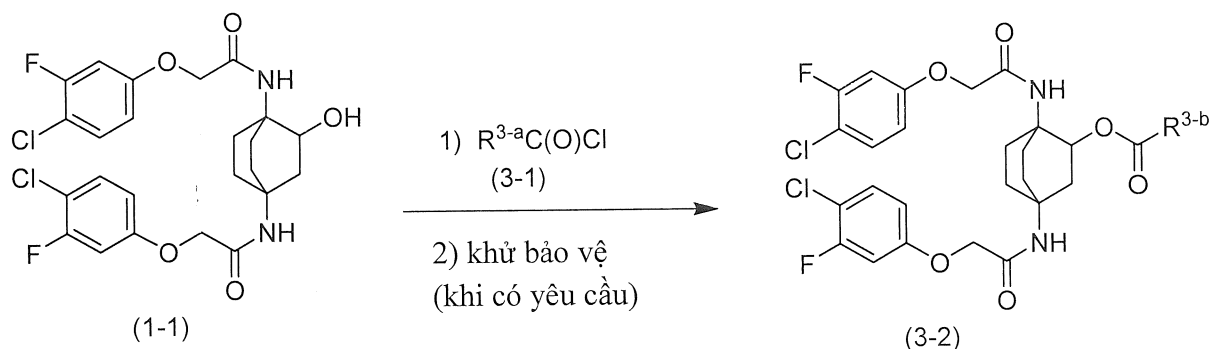
Sơ đồ 2: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất lấy làm ví dụ theo sáng chế.



Như được minh họa trong Sơ đồ 2, hợp chất có công thức (2-2) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (1-1). Hợp chất có công thức (1-1) có thể được tạo cặp với axit carboxylic có công thức (2-1) và sau đó được khử bảo vệ nếu cần thiết để loại bỏ các nhóm bảo vệ thu được hợp chất có công thức (2-2). Các ví dụ về các điều kiện đã biết để tạo ra este từ hỗn hợp gồm axit carboxylic có công thức (2-1) và rượu có công thức (1-1) bao gồm nhưng không giới hạn ở việc bổ sung tác nhân tạo cặp chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflorophosphat, 1-(3-dimetylamino)propyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua, và bis(tetrametylen)floroformamidini hexaflorophosphat. Các tác nhân tạo cặp có thể được thêm vào ở dạng chất rắn, dung dịch, hoặc ở dạng chất phản ứng được liên kết với nhựa nền rắn. Ngoài tác nhân tạo cặp, tác nhân tạo cặp bổ sung có thể tạo thuận lợi cho phản ứng tạo cặp này. Các tác nhân tạo cặp bổ sung mà thường được sử dụng trong các phản ứng tạo cặp bao gồm nhưng không giới hạn ở (dimetylamino)pyridin (DMAP). Phản ứng này có thể được thực hiện tùy ý với sự có mặt của bazơ chẳng hạn như trietylamine hoặc *N,N*-diisopropyletylamine. Phản ứng tạo cặp có thể được thực hiện trong các dung môi chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở tetrahydrofuran, *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-dimetylxetamit, hoặc diclorometan. Phản ứng tạo cặp có thể được thực hiện ở nhiệt độ môi trường hoặc kết hợp với gia nhiệt, và việc gia nhiệt có thể được thực hiện theo cách thông thường hoặc cùng với sự chiếu xạ vi sóng. R^{2-a} được chọn từ nhóm gồm có $-C_{1-4}$ alkyl, $-C_{1-4}$ alkylen- C_{1-4} alkoxy, $-C_{1-4}$ alkylen-O- C_{1-4} alkylen- C_{1-4} alkoxy, $-C_{1-5}$ alkylen-O-

$P(O)(OPG^1)_2$, $-C_{1-5}alkylen-P(O)(OPG^1)_2$, $-C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OPG^1)_2$, và $-heteroaryl$; trong đó $-C_{1-4}alkyl$ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có $-NR^aPG^2$ và $-CO_2H$; và trong đó $-C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OPG^1)_2$, $-C_{1-5}alkylen-P(O)(OPG^1)_2$, $-C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OPG^1)_2$, và $-heteroaryl$ có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, $-CO_2H$, $C_{1-2}alkyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo) và aryl. Nhóm bảo vệ, PG^1 , như được xác định trong Sơ đồ 1. Nhóm bảo vệ, PG^2 , là nhóm bảo vệ amin chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở *t*-butoxycarbonyl. Các nhóm bảo vệ, PG^1 và PG^2 , có thể bị loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào nhóm bảo vệ cụ thể. Ví dụ, nhóm bảo vệ benzyl (PG^1) có thể bị loại bỏ bằng cách xử lý bởi quá trình hydro hóa có xúc tác hoặc xử lý bằng axit chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở axit trifloaxetic thu được hợp chất có công thức (2-2). Đối với nhóm bảo vệ *t*-butyl (PG^1) hoặc nhóm bảo vệ *t*-butoxycarbonyl (PG^2), quá trình xử lý bằng axit trifloaxetic trong dung môi như diclorometan cũng tạo ra hợp chất có công thức (2-2). Khi tạo cặp hoặc tạo cặp tiếp theo là loại bỏ nhóm bảo vệ, thu được hợp chất có công thức (2-2), trong đó R^{2-b} là $-C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C_{1-5}alkylen-P(O)(OH)_2$, $-C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, và $-heteroaryl$; trong đó $-C_{1-4}alkyl$ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có $-NHR^a$ và $-CO_2H$; và trong đó $-C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C_{1-5}alkylen-P(O)(OH)_2$, $-C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, và $-heteroaryl$ có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, $-CO_2H$, $C_{1-2}alkyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo) và aryl. Hợp chất có công thức (2-2) là đại diện cho hợp chất có công thức (I).

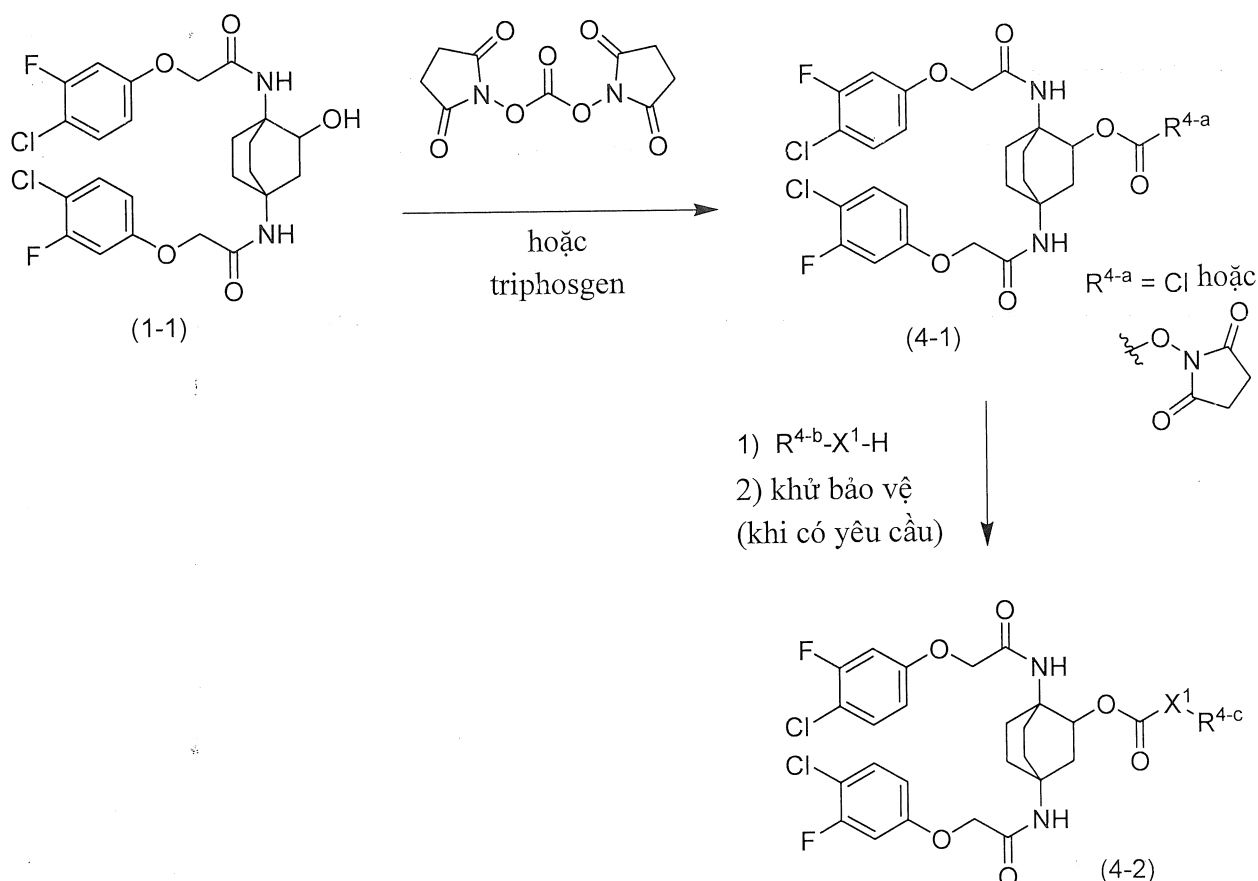
Sơ đồ 3: Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất lấy làm ví dụ theo sáng chế.



Như được minh họa trong Sơ đồ 3, hợp chất có công thức (3-2) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (1-1). Hợp chất có công thức (1-1) có thể được tạo cặp với muối clorua của axit carboxylic hoặc cloroformat có công thức (3-1) và sau đó được khử bảo vệ nếu cần thiết để loại bỏ các nhóm bảo vệ thu được hợp chất có công thức (3-2). Các muối clorua của axit carboxylic có thể thu được từ nguồn thương mại hoặc được điều chế từ axit carboxylic tương ứng bởi quá trình xử lý bằng oxalyl clorua và lượng xúc tác của *N,N*-dimetylformamit, thionyl clorua, xyanuric clorua, PCl_3 hoặc PCl_5 . Ví dụ về các điều kiện đã biết để tạo ra este hoặc cacbonat từ hỗn hợp gồm muối clorua của axit carboxylic hoặc cloroformat có công thức (3-1) và rượu có công thức (1-1) bao gồm nhưng không giới hạn ở việc bổ sung bazơ chẳng hạn như trietylamin hoặc *N,N*-diisopropyletylamin và tác nhân tạo cặp bổ sung tùy chọn chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở (dimetylaminopyridin (DMAP)). Phản ứng tạo cặp có thể được thực hiện trong các dung môi chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-dimetylaxetamit, và diclorometan. R^{3-a} được chọn từ nhóm gồm có $-C_{1-4}alkyl$, $-O-C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OPG^1)_2$, $-O-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OPG^1)_2$, $-C_{1-5}alkylen-P(O)(OPG^1)_2$, $-C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OPG^1)_2$, và heteroaryl, trong đó $-C_{1-4}alkyl$ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có $-NR^aPG^2$ và $-CO_2H$; và trong đó $-O-C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OPG^1)_2$, $-O-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OPG^1)_2$, $-C_{1-5}alkylen-P(O)(OPG^1)_2$, $-C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OPG^1)_2$, và heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng một, hai, ba hoặc bốn nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, $-CO_2H$, $-NR^aR^b$, $C_{1-2}alkyl$ (tùy ý được thế bằng một, hai hoặc ba flo) và aryl. Nhóm bảo vệ, PG^1 , như được xác định trong Sơ đồ 1, và nhóm bảo vệ, PG^2 , được xác định trong Sơ đồ 2. Các nhóm bảo vệ, PG^1 và PG^2 , có thể bị loại bỏ bằng cách sử dụng

các điều kiện, đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào nhóm bảo vệ cụ thể như được mô tả trong các sơ đồ trước. Khi tạo cặp hoặc tạo cặp tiếp theo là loại bỏ nhóm bảo vệ, hợp chất có công thức (3-2) thu được, trong đó R^{3-b} là $-C_{1-4}alkyl$, $-O-C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C_{1-4}alkylen-O-C_{1-4}alkylen-C_{1-4}alkoxy$, $-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-O-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-C_{1-5}alkylen-P(O)(OH)_2$, $-C_{1-5}alkylen-phenylen-O-P(O)(OH)_2$, và $-heteroaryl$; mỗi nhóm tùy ý được thế như được mô tả trên đây. Trong một số trường hợp, este hoặc cacbonat được tạo ra bởi quá trình tạo cặp có thể còn được biến đổi bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hợp chất có công thức (3-2) là đại diện cho hợp chất có công thức (I).

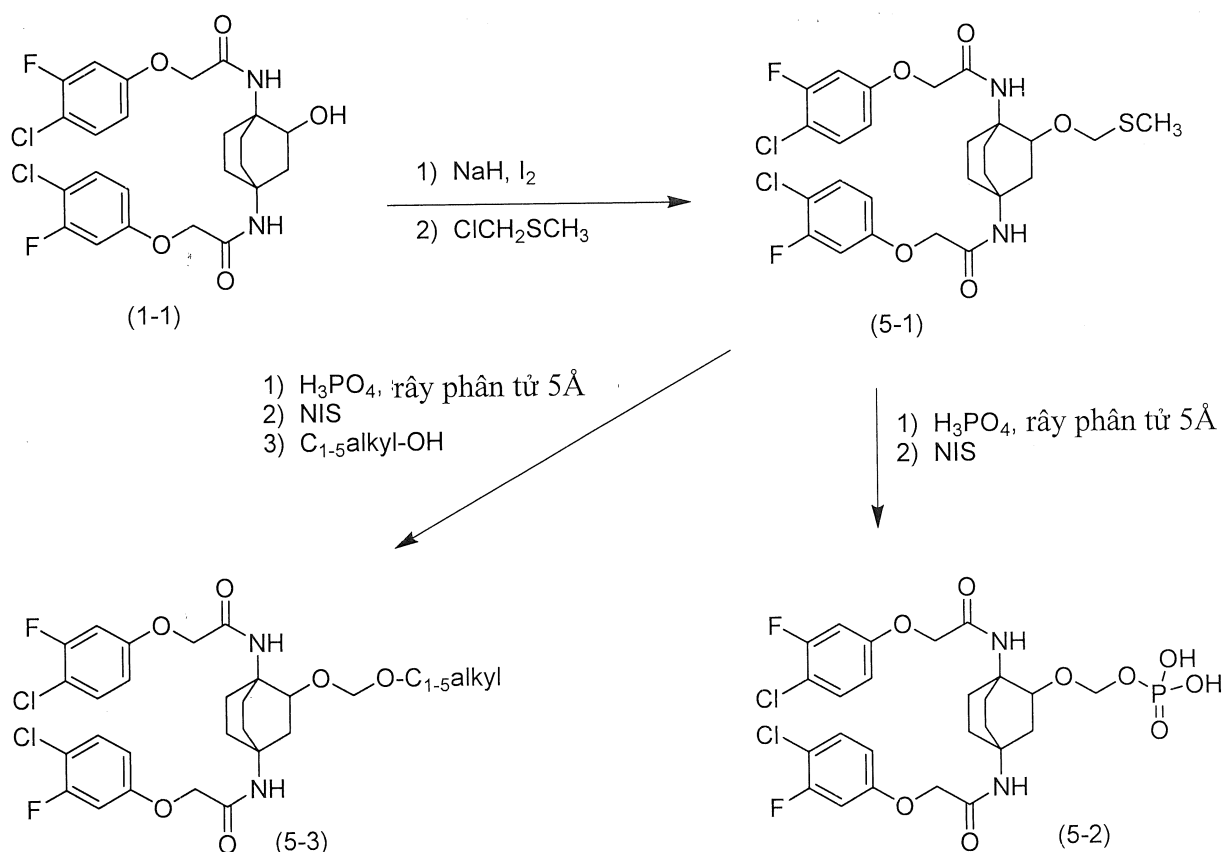
Sơ đồ 4. Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất lấy làm ví dụ theo sáng chế.



Như được minh họa trong Sơ đồ 4, hợp chất có công thức (4-2) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (1-1). Hợp chất có công thức (1-1) có thể được cho phản ứng với triphosgen hoặc N,N' -disuccinimidyl cacbonat tùy ý trong pyridin hoặc hỗn hợp gồm pyridin và diclorometan thu được hợp chất có công thức (4-1). Hợp chất có công thức (4-1) có thể được cho phản ứng với chất ái nhân, $R^{4-b}-X^1-H$ (trong đó X^1 là O hoặc NR^a và R^{4-b}

^b là $-C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OPG^1)_2$, $-heteroarylen-C_{1-2}alkylen-O-P(O)(OPG^1)_2$, trong đó $-C_{1-4}alkyl$ được thế bằng một hoặc hai nhóm thế mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm gồm có brom và $-CO_2H$), tùy ý có mặt của bazơ chẳng hạn như trietylamin hoặc N,N -diisopropyletylamin hoặc natri bicacbonat và tác nhân tạo cặp bổ sung tùy chọn chẳng hạn như nhưng không giới hạn ở (dimetylamin)pyridin (DMAP) trong dung môi chẳng hạn như tetrahydrofuran hoặc etyl axetat. Nhóm bảo vệ, PG^1 , khi có mặt có thể bị loại bỏ bằng cách sử dụng các điều kiện đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và phụ thuộc vào nhóm bảo vệ cụ thể như được mô tả trong Sơ đồ 1. Trong một số trường hợp, cacbonat hoặc carbamat được tạo ra bởi quá trình tạo cặp có thể còn được biến đổi bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, khi R^{4-b} là alkyl bromua, hợp chất brom này có thể được thay thế trong phản ứng thế ái nhân. Hợp chất có công thức (4-2) là đại diện cho hợp chất có công thức (I), trong đó R^{4-c} là $-C_{1-4}alkyl$, $-C_{1-5}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, $-heteroarylen-C_{1-2}alkylen-O-P(O)(OH)_2$, trong đó $-C_{1-4}alkyl$ được thế bằng một hoặc hai $-CO_2H$. Hợp chất có công thức (4-2) là đại diện cho hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ 5. Sơ đồ đại diện để tổng hợp các hợp chất lấy làm ví dụ theo sáng chế.



Như được minh họa trong Sơ đồ 5, hợp chất có công thức (5-2) và công thức (5-3) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (1-1). Hợp chất có công thức (1-1) có thể được cho phản ứng với clorometyl metyl sulfua có mặt iot và bazơ chẳng hạn như natri hydrua trong dung môi chẳng hạn như tetrahydrofuran thu được hợp chất có công thức (5-1). Hợp chất có công thức (5-1) có thể được xử lý trước tiên với H_3PO_4 rắn và rây phân tử 5Å đã hoạt hóa và sau đó với *N*-iodosuccinimit để thu được hợp chất có công thức (5-2). Theo cách khác, hợp chất có công thức (5-1) có thể được xử lý trước tiên với H_3PO_4 rắn và rây phân tử 5Å đã hoạt hóa và sau đó với *N*-iodosuccinimit tiếp theo là rượu C_{1-5} thu được hợp chất có công thức (5-3). Hợp chất có công thức (5-2) và công thức (5-3) là đại diện cho hợp chất có công thức (I).

Chế phẩm dược

Sáng chế này đề cập đến các chế phẩm dược bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó. Theo một số phương án, chế phẩm dược này còn bao gồm tá dược dược dụng. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được đề xuất với một lượng hữu hiệu trong chế phẩm dược này. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu là lượng hữu hiệu về mặt trị liệu. Theo một số phương án, lượng hữu hiệu là lượng hữu hiệu về mặt phòng bệnh.

Các chế phẩm dược được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật dược lý học. Nhìn chung, các phương pháp điều chế như vậy bao gồm các bước đưa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, (“thành phần có hoạt tính”) vào trạng thái kết hợp với chất mang và/hoặc một hoặc nhiều thành phần phụ trợ khác, và sau đó, nếu cần thiết và/hoặc thích hợp, tạo hình và/hoặc đóng gói sản phẩm vào đơn vị đơn liều hoặc đơn vị đa liều mong muốn. Các chế phẩm dược có thể được điều chế, được đóng gói, và/hoặc được bán với số lượng lớn, ở dạng một liều lượng đơn vị đơn lẻ, và/hoặc ở dạng nhiều liều lượng đơn vị đơn lẻ. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “liều lượng đơn vị” là một lượng riêng rẽ của chế phẩm dược bao gồm lượng được xác định trước của thành phần có hoạt tính. Nhìn chung, lượng của thành phần có hoạt tính ngang bằng với liều lượng của thành phần có hoạt tính mà thường cho

đối tượng dùng và/hoặc một phân số thuận tiện của liều lượng như vậy như, ví dụ, một nửa hoặc một phần ba của liều lượng như vậy.

Các lượng tương đối của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, tá được dùng, và/hoặc các thành phần phụ thêm bất kỳ trong chế phẩm được theo sáng chế sẽ thay đổi, tùy thuộc vào độ đồng nhất, kích cỡ, và/hoặc tình trạng của đối tượng được điều trị và còn tùy thuộc vào đường dùng mà chế phẩm được cho dùng theo đó. Lấy ví dụ, chế phẩm có thể bao gồm từ 0,1% đến 100% (trọng lượng/trọng lượng) của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó.

Thuật ngữ “tá được dùng” được dùng để chỉ chất mang, chất phụ trợ, chất pha loãng, hoặc chất dẫn không độc mà không phá hủy hoạt tính dược lý học của hợp chất mà nó được tạo dạng chế phẩm cùng. Các tá được dùng hữu ích trong việc sản xuất các chế phẩm được theo sáng chế là loại bất kỳ trong số những loại đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật tạo dạng chế phẩm cho chế phẩm được và bao gồm chất pha loãng trợ, chất phân tán và/hoặc chất tạo hạt, chất có hoạt tính bề mặt và/hoặc chất nhũ hóa, chất gây rã, chất kết dính, chất bảo quản, chất đệm, chất làm trơn, và/hoặc dầu. Các tá được dùng hữu ích trong việc sản xuất các chế phẩm được theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, các hỗn hợp glyxerit một phần của các axit béo thực vật bão hòa, nước, các muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, các muối kẽm, silic oxit dạng keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, các chất trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, các polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và mỡ lông cừu.

Các chế phẩm theo sáng chế này có thể được cho dùng bằng đường miệng, theo phương thức ngoài đường tiêu hóa (bao gồm cả dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch và trong da), bằng phương thức xịt-hít, theo kiểu khu trú, qua đường trực tràng, qua đường mũi, qua khoang miệng, qua âm đạo hoặc thông qua bề chứa được cấy ghép. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất là có thể cho dùng được theo kiểu trong tĩnh mạch và/hoặc bằng đường miệng.

Thuật ngữ “ngoài đường tiêu hóa” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc tiêm truyền dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong mắt, trong dịch thủy tinh, trong khớp, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong nước của cột thần kinh, trong gan, trong màng bụng, trong tổn thương và trong sọ. Tốt hơn, nếu các chế phẩm được cho dùng bằng đường miệng, theo kiểu dưới da, theo kiểu trong màng bụng hoặc theo kiểu trong tĩnh mạch. Các dạng có thể tiêm được vô trùng của các chế phẩm theo sáng chế này có thể là huyền phù dạng nước hoặc huyền phù dạng dầu. Các huyền phù này có thể được tạo dạng chế phẩm theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng chất phân tán hoặc chất thấm ướt và chất tạo huyền phù thích hợp. Chế phẩm có thể tiêm được vô trùng cũng có thể là huyền phù hoặc dung dịch có thể tiêm được vô trùng trong dung môi hoặc chất pha loãng có thể chấp nhận được không độc theo phương thức ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các dung môi hoặc chất dẫn có thể chấp nhận được mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù.

Các chế phẩm được dụng theo sáng chế này có thể được cho dùng bằng đường miệng dưới dạng liều lượng có thể chấp nhận được bằng đường miệng bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nén, dung dịch hoặc huyền phù dạng nước. Trong trường hợp viên nén để sử dụng qua đường miệng, các chất mang thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Chất làm trơn, như magie stearat, cũng thường được bổ sung. Đối với phương thức dùng qua đường miệng dưới dạng viên nang, các chất pha loãng hữu ích bao gồm lactoza và tinh bột ngô được làm khô. Khi các huyền phù dạng nước là cần thiết cho việc sử dụng qua đường miệng, thì thành phần có hoạt tính được kết hợp với chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù. Nếu mong muốn, cũng có thể bổ sung chất làm ngọt, chất tạo hương vị hoặc chất tạo màu nhất định. Theo một số phương án, dạng chế phẩm dùng qua đường miệng được đề xuất được tạo dạng chế phẩm cho quá trình giải phóng ngay lập tức hoặc giải phóng được duy trì/trì hoãn. Theo một số phương án, chế phẩm này là thích hợp cho phương thức cho dùng phía má khoang miệng hoặc dưới lưỡi, bao gồm cả viên nén, viên thuốc hình thoi và viên ngậm. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó cũng có thể là dưới dạng được đóng vi nang.

Các chế phẩm theo sáng chế này có thể được phân phối bằng đường dùng theo kiểu qua da, bằng đường dùng khu trú bên ngoài, được tạo dạng chế phẩm ở dạng que bôi thuốc, dung dịch, huyền phù, nhũ tương, gel, kem, thuốc mỡ, bột nhão, các dạng thạch, son, bột, và sol khí. Các chế phẩm dùng qua đường miệng bao gồm viên nén, viên tròn, bột, viên bao đường, viên nang, chất lỏng, viên thuốc hình thoi, viên nhện, gel, xi rô, chất sền sệt, huyền phù, v.v., thích hợp cho việc đối tượng bệnh ăn uống vào. Các chế phẩm dạng rắn bao gồm bột, viên nén, viên tròn, viên nang, viên nhện, viên thuốc đạn, và hạt có thể phân tán được. Các chế phẩm dạng lỏng bao gồm dung dịch, huyền phù, và nhũ tương, ví dụ, nước hoặc dung dịch propylen glycol/nước. Ngoài ra, các chế phẩm theo sáng chế này còn có thể bao gồm các hợp phần nhằm đem lại quá trình giải phóng được duy trì và/hoặc sự thoải mái. Các hợp phần như vậy bao gồm phân tử có trọng lượng cao, các polyme bất chước chức năng của muxin dạng anion, các polysacarit tạo gel và các chất nền mang thuốc được nghiền mịn. Các hợp phần này được bàn luận theo kiểu chi tiết hơn trong các Patent Mỹ số 4,911,920; 5,403,841; 5,212, 162; và 4,861,760. Toàn bộ nội dung của các patent này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn vì tất cả mục đích. Các chế phẩm theo sáng chế này cũng có thể được phân phối ở dạng vi cầu dùng cho quá trình giải phóng chậm trong cơ thể. Ví dụ, có thể cho dùng các vi cầu thông qua phương thức tiêm trong da vi cầu chứa thuốc, phương pháp này giải phóng một cách chậm rãi theo kiểu dưới da (xem tài liệu: Rao, J. *Biomater Sci. Polym. Ed.* 7:623-645, 1995; ở dạng chế phẩm gel có thể tiêm được và có thể phân hủy sinh học được (ví dụ, xem tài liệu: *Gao Pharm. Res.* 12:857-863, 1995); hoặc, ở dạng vi cầu dùng cho phương thức dùng qua đường miệng (ví dụ, xem tài liệu: Eyles, J. *Pharm. Pharmacol.* 49:669-674, 1997). Theo một phương án khác, dạng chế phẩm của các chế phẩm theo sáng chế này có thể được phân phối bằng cách sử dụng các liposom mà dung hợp với màng tế bào hoặc được nhập bào, tức là, bằng cách sử dụng các phối tử thụ thể được gắn kết vào liposom, mà liên kết vào các thụ thể protein màng bề mặt của tế bào đem lại hiện tượng nhập bào. Bằng cách sử dụng các liposom, cụ thể là trường hợp bề mặt liposom mang các phối tử thụ thể đặc hiệu đối với các tế bào đích, hoặc ưu tiên hướng đến một cơ quan cụ thể, thì ta có thể tập trung vào việc phân phối các chế phẩm theo sáng chế này vào các tế bào đích in vivo. (ví dụ, xem tài liệu: Al-Muhammed, J. *Microencapsul.* 13:293-306, 1996; Chonn, *Curr. Opin. Biotechnol.* 6:698-708, 1995; Ostro, J. *Hosp. Pharm.* 46: 1576-1587, 1989). Các chế phẩm theo sáng chế này cũng có thể được phân phối ở dạng hạt nano.

Theo cách khác, các chế phẩm được dụng theo sáng chế này có thể được cho dùng dưới dạng viên thuốc đạn dùng cho phương thức cho dùng qua trực tràng. Các chế phẩm được dụng theo sáng chế này cũng có thể được cho dùng theo kiểu khu trú, đặc biệt là khi đích của sự điều trị bao gồm vùng hoặc cơ quan có thể tiếp cận được một cách dễ dàng bằng phương pháp áp dụng khu trú bên ngoài, bao gồm cả các bệnh về mắt, da, hoặc đường ruột dưới. Dạng chế phẩm khu trú bên ngoài thích hợp được điều chế một cách dễ dàng dùng cho mỗi loại trong số các vùng hoặc cơ quan này.

Theo một số phương án, để kéo dài tác dụng của thuốc, thường là thích hợp khi làm chậm sự hấp thụ của thuốc từ phương thức tiêm dưới da hoặc trong cơ. Có thể thực hiện điều này bằng cách sử dụng huyền phù lỏng của chất liệu tinh thể hoặc chất liệu vô định hình có độ hòa tan trong nước kém. Tốc độ hấp thụ của thuốc thì phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của nó mà lại có thể phụ thuộc vào kích cỡ tinh thể và dạng tinh thể. Theo cách khác, sự hấp thụ được trì hoãn của dạng thuốc được cho dùng theo phương thức ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thuốc trong chất dẫn dầu.

Mặc dù các phần mô tả về các chế phẩm được được đề xuất trong bản mô tả này chủ yếu hướng đến các chế phẩm được mà thích hợp cho phương thức cho con người dùng, nhưng người có hiểu biết trung bình cần phải hiểu rằng các chế phẩm như vậy nhìn chung là thích hợp cho phương thức cho các động vật thuộc tất cả các loại dùng. Dạng cải biến của các chế phẩm được thích hợp cho phương thức cho con người dùng để làm cho các chế phẩm thích hợp cho phương thức cho các động vật khác nhau dùng thì được hiểu rõ, và nhà dược lý học thú y có kỹ năng trung bình có thể thiết kế và/hoặc thực hiện dạng cải biến như vậy với việc thực hiện thử nghiệm thông thường.

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó thường được tạo dạng chế phẩm thành dạng đơn vị liều, ví dụ, dạng liều đơn vị đơn lẻ, vì sự dễ dàng của phương thức cho dùng và độ đồng đều của liều lượng. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng tổng mức sử dụng hằng ngày của các chế phẩm theo sáng chế này sẽ được quyết định bởi bác sĩ điều trị trong phạm vi phán đoán y học chuẩn xác. Mức liều hữu hiệu về mặt trị liệu cụ thể dùng cho đối tượng hoặc sinh vật cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào một loạt yếu tố bao gồm cả bệnh đang được điều trị và mức độ trầm trọng của rối loạn; hoạt tính của thành phần có hoạt tính cụ thể được sử dụng; chế phẩm cụ thể được sử dụng; độ tuổi, thể trọng, sức khỏe tổng quát, giới tính và chế độ ăn của đối

tượng; thời gian của phương thức cho dùng, đường dùng, và tốc độ bài tiết của thành phần có hoạt tính cụ thể được sử dụng; khoảng thời gian điều trị; các thuốc được sử dụng ở dạng kết hợp hoặc diễn ra đồng thời với thành phần có hoạt tính cụ thể được sử dụng; và các yếu tố tương tự đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật y tế.

Lượng chính xác của hợp chất cần thiết để đạt được lượng hữu hiệu sẽ thay đổi tùy từng đối tượng, ví dụ, tùy thuộc vào loại, độ tuổi, và tình trạng tổng quát của đối tượng, mức độ trầm trọng của các tác dụng phụ hoặc rối loạn, độ đồng nhất của (các) hợp chất cụ thể, phương thức cho dùng, và các yếu tố tương tự. Liều lượng mong muốn có thể được phân phối ba lần mỗi ngày, hai lần mỗi ngày, một lần mỗi ngày, cách ngày, ba ngày một lần, mỗi tuần một lần, hai tuần một lần, ba tuần một lần, hoặc bốn tuần một lần. Theo các phương án nhất định, liều lượng mong muốn có thể được phân phối bằng cách sử dụng nhiều lần cho dùng (ví dụ, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một, mười hai, mười ba, mười bốn, hoặc nhiều lần cho dùng hơn nữa).

Theo một số phương án, lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó dùng cho phương thức cho dùng một hoặc nhiều lần mỗi ngày có thể bao gồm khoảng 0,0001 mg đến khoảng 5000 mg, ví dụ, từ khoảng 0,0001 mg đến khoảng 4000 mg, khoảng 0,0001 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 0,0001 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 0,001 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 0,01 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 0,1 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 1 mg đến khoảng 100 mg, khoảng 10 mg đến khoảng 1000 mg, hoặc khoảng 100 mg đến khoảng 1000 mg, của hợp chất cho mỗi dạng liều đơn vị.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể ở các mức liều đủ để phân phối từ khoảng 0,001 mg/kg đến khoảng 1000 mg/kg, ví dụ, khoảng 0,001 mg/kg đến khoảng 500 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 250 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 40 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 25 mg/kg, khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg, hoặc khoảng 1 mg/kg đến khoảng 50 mg/kg, của thể trọng đối tượng cho mỗi ngày, một hoặc nhiều lần mỗi ngày, để thu được tác dụng trị liệu mong muốn.

Sẽ được nhận thấy rằng các khoảng liều lượng như được mô tả trong bản mô tả

này đem lại sự chỉ dẫn đối với phương thức cho dùng các chế phẩm được đề xuất cho người lớn. Lượng cần cho, ví dụ, trẻ em hoặc thiếu niên dùng có thể được xác định bởi người thực hành y khoa hoặc người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể là thấp hơn hoặc bằng với lượng cho người lớn dùng.

Cũng sẽ được nhận thấy rằng hợp chất hoặc chế phẩm, ví dụ, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó như được mô tả trong bản mô tả này, có thể được cho dùng ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều dược chất phụ thêm. Các hợp chất hoặc chế phẩm có thể được cho dùng ở dạng kết hợp với dược chất phụ thêm mà cải thiện độ sinh khả dụng của chúng, làm giảm và/hoặc cải biến quá trình biến dưỡng của chúng, ức chế quá trình bài tiết của chúng, và/hoặc cải biến quá trình phân bố của chúng trong cơ thể. Cũng sẽ được nhận thấy rằng liệu pháp được sử dụng có thể đạt được tác dụng mong muốn đối với cùng một rối loạn, và/hoặc liệu pháp này có thể đạt được các tác dụng khác nhau.

Hợp chất hoặc chế phẩm có thể được cho dùng một cách đồng thời với, trước khi, hoặc kế tiếp với, một hoặc nhiều dược chất phụ thêm, phương pháp này có thể là hữu ích ở dạng, ví dụ, liệu pháp kết hợp. Các dược chất bao gồm các chất có hoạt tính về mặt trị liệu. Các dược chất còn bao gồm các chất có hoạt tính về mặt phòng bệnh. Mỗi dược chất phụ thêm có thể được cho dùng ở một liều lượng và/hoặc theo một lịch trình thời gian được xác định đối với dược chất đó. Dược chất phụ thêm cũng có thể được cho dùng cùng với nhau và/hoặc với hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả trong bản mô tả này trong một liều lượng đơn lẻ hoặc được cho dùng một cách tách biệt trong các liều lượng khác nhau. Dạng kết hợp cụ thể để sử dụng theo một chế độ nào đó sẽ tính đến độ tương hợp của hợp chất có tính sáng tạo này với dược chất phụ thêm và/hoặc tác dụng trị liệu và/hoặc tác dụng phòng bệnh mong muốn cần đạt được. Nhìn chung, được kỳ vọng rằng dược chất phụ thêm được sử dụng ở dạng kết hợp thì được sử dụng ở các mức mà không vượt quá các mức mà ở đó chúng được sử dụng một cách riêng biệt. Theo một số phương án, các mức được sử dụng ở dạng kết hợp sẽ thấp hơn các mức được sử dụng một cách riêng biệt.

Dược chất phụ thêm làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống tăng sinh, chất chống ung thư, chất chống đái tháo đường, các chất chống viêm, chất áp chế miễn dịch, và chất giảm đau. Các dược chất bao gồm các phân tử hữu cơ nhỏ như các hợp chất thuốc (ví dụ, các hợp chất được phê duyệt bởi Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ như được quy định trong Bộ Pháp điển về các Quy định Liên bang (Code of

Federal Regulations-CFR)), peptit, protein, carbohydrat, monosacarit, oligosacarit, polysacarit, nucleoprotein, mucoprotein, lipoprotein, protein hoặc polypeptit tổng hợp, các phân tử nhỏ được liên kết vào protein, glycoprotein, steroid, các axit nucleic, ADN, ARN, nucleotit, nucleosit, oligonucleotit, oligonucleotit đối nghĩa, lipit, hormon, vitamin, và các tế bào.

Các chế phẩm được do sáng chế này đề xuất bao gồm các chế phẩm trong đó thành phần có hoạt tính (ví dụ, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm cả các phương án hoặc các ví dụ) được chứa theo lượng hữu hiệu về mặt trị liệu, tức là, theo lượng hữu hiệu để đạt được mục đích được dự định của nó. Lượng hữu hiệu thực tế dùng cho một ứng dụng cụ thể sẽ phụ thuộc, trong số những điều khác, vào tình trạng đang được điều trị. Khi được cho dùng theo các phương pháp để điều trị bệnh, các chế phẩm như vậy sẽ chứa lượng của thành phần có hoạt tính hữu hiệu để đạt được kết quả mong muốn, ví dụ, điều biến hoạt tính của phân tử đích (ví dụ, eIF2B, eIF2 hoặc hợp phần của con đường tải nạp tín hiệu eIF2 α hoặc hợp phần của con đường eIF2 α được phosphoryl hóa hoặc con đường ISR), và/hoặc giảm, loại bỏ, hoặc làm chậm sự tiến triển của các triệu chứng bệnh (ví dụ, các triệu chứng của bệnh ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh viêm, bệnh về hệ cơ xương, bệnh chuyển hóa, hoặc bệnh hoặc rối loạn gắn liền với sự suy yếu chức năng của eIF2B, eIF2 α hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR). Việc xác định lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất theo sáng chế này là trong phạm vi các năng lực của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, đặc biệt là khi xem xét đến phần bộc lộ chi tiết trong bản mô tả này.

Liều lượng và tần suất (một liều lượng đơn lẻ hoặc nhiều liều lượng) cho động vật có vú dùng có thể thay đổi tùy thuộc vào một loạt yếu tố, ví dụ, việc động vật có vú có mắc một bệnh khác không, và đường dùng của nó; kích cỡ, độ tuổi, giới tính, sức khỏe, thể trọng, chỉ số khối lượng cơ thể, và chế độ ăn của đối tượng tiếp nhận; bản chất và mức độ của các triệu chứng của bệnh đang được điều trị (ví dụ, triệu chứng của bệnh ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh viêm, bệnh về hệ cơ xương, bệnh chuyển hóa, hoặc bệnh hoặc rối loạn gắn liền với sự suy yếu chức năng của eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR), loại điều trị diễn ra đồng thời, các biến chứng từ bệnh đang được điều trị hoặc các vấn đề liên quan đến sức khỏe khác. Các chất hoặc chế độ trị liệu khác có thể được sử dụng chung với các phương pháp và các hợp chất theo sáng chế của Người nộp đơn. Việc điều chỉnh và kiểm soát các liều lượng đã

được thiết lập (ví dụ, tần suất và thời hạn) hẳn là trong phạm vi khả năng của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Đối với hợp chất bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này, ban đầu, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu có thể được xác định từ các thử nghiệm nuôi cấy tế bào. Các nồng độ đích sẽ là những nồng độ của (các) hợp chất có hoạt tính mà có khả năng đạt được các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, như được đo bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này hoặc đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Như đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này, lượng hữu hiệu về mặt trị liệu để sử dụng ở người cũng có thể được xác định từ các mô hình động vật. Ví dụ, liều lượng dùng cho người có thể được tạo dạng chế phẩm để đạt được một mức nồng độ mà đã được phát hiện là hữu hiệu ở động vật. Liều lượng ở người có thể được điều chỉnh bằng cách theo dõi tính hữu hiệu của các hợp chất và điều chỉnh liều lượng lên hoặc xuống, như được mô tả trên đây. Việc điều chỉnh liều lượng để đạt được độ hiệu nghiệm tối đa ở người dựa trên các phương pháp được mô tả trên đây và các phương pháp khác hẳn là trong phạm vi các năng lực của người có hiểu biết trung bình.

Các liều lượng có thể được thay đổi tùy thuộc vào các yêu cầu của đối tượng bệnh và hợp chất đang được sử dụng. Liều lượng cho đối tượng bệnh dùng, trong ngữ cảnh của sáng chế này cần phải đủ để tác động đến đáp ứng trị liệu có lợi ở đối tượng bệnh qua thời gian. Kích cỡ của liều lượng cũng sẽ được xác định bằng sự tồn tại, bản chất, và mức độ của các tác dụng phụ có hại bất kỳ. Việc xác định liều lượng đúng đắn cho một tình huống cụ thể là trong phạm vi kỹ năng của người thực hành chuyên môn. Nhìn chung, sự điều trị được khởi đầu bằng các liều lượng nhỏ hơn mà nhỏ hơn liều lượng tối ưu của hợp chất. Sau đó, liều lượng được làm tăng bằng các lượng gia tăng nhỏ cho đến khi đạt tới tác dụng tối ưu trong các hoàn cảnh. Các khoảng thời gian gián cách và các lượng của liều lượng có thể được điều chỉnh một cách riêng biệt để đem lại mức hợp chất được cho dùng hữu hiệu đối với chỉ định lâm sàng cụ thể đang được điều trị. Điều này sẽ đem lại chế độ trị liệu tương xứng với mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh của cá thể.

Bằng cách sử dụng các hướng dẫn được đề xuất trong bản mô tả này, chế độ điều trị trị liệu hoặc phòng bệnh hữu hiệu có thể được lập kế hoạch mà không gây ra độc tính cơ bản và trái lại, hữu hiệu để điều trị các triệu chứng lâm sàng được thể hiện bởi đối tượng bệnh cụ thể. Việc lập kế hoạch này cần phải bao gồm sự lựa chọn cẩn thận về hợp chất có hoạt tính bằng cách xem xét các yếu tố như độ công hiệu của hợp chất, độ sinh khả dụng

tương đối, thể trọng của đối tượng bệnh, sự có mặt và mức độ trầm trọng của các tác dụng phụ có hại, phương thức cho dùng được ưu tiên và biên dạng độc tính của chất được chọn lựa.

Cũng được bao quát bởi sáng chế là các kit (ví dụ, gói chế phẩm dược). Các kit có tính sáng tạo có thể là hữu ích cho việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh (ví dụ, ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh viêm, bệnh về hệ cơ xương, bệnh chuyển hóa, hoặc bệnh hoặc tình trạng khác được mô tả trong bản mô tả này).

Các kit được đề xuất có thể bao gồm hợp chất hoặc chế phẩm dược có tính sáng tạo và vật chứa (ví dụ, lọ, ống thuốc tiêm, chai, bơm tiêm, và/hoặc gói cấp phát, hoặc vật chứa thích hợp khác). Theo một số phương án, các kit được đề xuất tùy ý còn có thể bao gồm vật chứa thứ hai bao gồm tá dược dùng để pha loãng hoặc huyền phù của hợp chất hoặc chế phẩm dược có tính sáng tạo. Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm dược có tính sáng tạo được bố trí trong vật chứa và vật chứa thứ hai được kết hợp để tạo một dạng liều đơn vị.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các kit bao gồm cả vật chứa thứ nhất bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, chế phẩm dược của nó. Theo các phương án nhất định, các kit này là hữu ích trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tăng sinh ở đối tượng. Theo các phương án nhất định, các kit này còn bao gồm các hướng dẫn về việc cho dùng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, hoặc chất đồng phân lập thể của nó, hoặc chế phẩm dược của nó, cho đối tượng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh được mô tả trong bản mô tả này.

Phương pháp điều trị

Sáng chế đề cập đến các hợp chất, các chế phẩm, và các phương pháp bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó. Theo một số phương án, các hợp chất, chế phẩm và phương pháp được sử dụng trong việc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng. Các bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng làm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch, tình trạng lây nhiễm virus, bệnh da, bệnh xơ hóa, bệnh hemoglobin, bệnh thận,

tình trạng mất thính lực, bệnh mắt, bệnh có đột biến mà dẫn đến tình trạng kích thích UPR, tình trạng lây nhiễm bệnh sốt rét, bệnh về hệ cơ xương, bệnh chuyển hóa, hoặc bệnh ty lạp thể.

Theo một số phương án, bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng này là liên quan đến (ví dụ, do) sự điều biến của (ví dụ, sự giảm về) mức hoặc hoạt tính eIF2B, mức hoặc hoạt tính eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR gây ra. Theo một số phương án, bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng này là liên quan đến sự điều biến con đường truyền tín hiệu liên quan đến hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR (ví dụ, quá trình phosphoryl hóa của hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR). Theo một số phương án, bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng này là liên quan đến (ví dụ, do) thoái hóa thần kinh gây ra. Theo một số phương án, bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng này là liên quan đến (ví dụ, do) tình trạng loạn chức năng hoặc sự chết tế bào thần kinh gây ra. Theo một số phương án, bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng này là liên quan đến (ví dụ, do) tình trạng loạn chức năng hoặc sự chết tế bào đệm gây ra. Theo một số phương án, bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng này là liên quan đến (ví dụ, do) sự tăng về mức hoặc hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR gây ra. Theo một số phương án, bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng này là liên quan đến (ví dụ, do) sự giảm về mức hoặc hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR gây ra.

Theo một số phương án, bệnh này có thể là do đột biến đối với một gen nào đó hoặc trình tự protein liên quan đến thành viên của con đường eIF2 (ví dụ, eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần khác) gây ra. Các đột biến làm ví dụ bao gồm đột biến axit amin ở các đơn vị con eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Theo một số phương án, đột biến axit amin (ví dụ, dạng thay thế, dạng bổ sung, hoặc dạng xóa bỏ axit amin) ở một protein cụ thể mà có thể đem lại sự thay đổi cấu trúc, ví dụ, sự thay đổi hình thể hoặc sự thay đổi không gian, mà ảnh hưởng đến chức năng của protein. Ví dụ, theo một số phương án, các axit amin ở tại và quanh vị trí có hoạt tính hoặc gần với vị trí liên kết (ví dụ, vị trí phosphoryl hóa, vị trí liên kết phân tử nhỏ, hoặc vị trí liên kết-protein) có thể được gây đột biến sao cho hoạt tính của protein bị ảnh hưởng. Trong một số trường hợp, đột biến axit amin (ví dụ, dạng thay thế, dạng bổ sung, hoặc dạng xóa bỏ axit amin) có thể là có tính bảo toàn và về cơ bản không ảnh hưởng cấu trúc hoặc chức năng của protein. Ví dụ, trong các trường hợp nhất định, dạng thay thế gốc serin bằng gốc threonin có thể không ảnh hưởng một cách đáng kể chức năng của protein. Trong các trường hợp khác, đột biến axit amin có thể là

thú vị hơn, như dạng thay thế một axit amin mang điện tích (ví dụ, axit aspartic hoặc lysin) bằng axit amin không có cực lớn (ví dụ, phenylalanin hoặc tryptophan) và do đó có thể có ảnh hưởng cơ bản đối với chức năng protein. Bản chất của các đột biến mà ảnh hưởng đến cấu trúc của chức năng của gen hoặc protein có thể được nhận diện một cách dễ dàng bằng cách sử dụng các kỹ thuật giải trình tự tiêu chuẩn, ví dụ, các kỹ thuật giải trình tự sâu mà đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Theo một số phương án, đột biến ở thành viên của con đường eIF2 có thể ảnh hưởng đến khả năng liên kết hoặc hoạt tính của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dùng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó và nhờ đó điều biến quá trình điều trị một bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng cụ thể, hoặc triệu chứng của nó.

Theo một số phương án, protein eIF2 có thể bao gồm đột biến axit amin (ví dụ, dạng thay thế, dạng bổ sung, hoặc dạng xóa bỏ axit amin) ở gốc alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, axit glutamic, glutamin, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, metionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, hoặc valin. Theo một số phương án, protein eIF2 có thể bao gồm dạng thay thế axit amin ở gốc alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, axit glutamic, glutamin, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, metionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, hoặc valin. Theo một số phương án, protein eIF2 có thể bao gồm dạng bổ sung axit amin ở gốc alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, axit glutamic, glutamin, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, metionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, hoặc valin. Theo một số phương án, protein eIF2 có thể bao gồm dạng xóa bỏ axit amin ở gốc alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, axit glutamic, glutamin, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, metionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, hoặc valin.

Theo một số phương án, protein eIF2 có thể bao gồm đột biến axit amin (ví dụ, dạng thay thế, dạng bổ sung, hoặc dạng xóa bỏ axit amin) ở gốc alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, axit glutamic, glutamin, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, metionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, hoặc valin ở các đơn vị con eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Theo một số phương án, protein eIF2 có thể bao gồm dạng thay thế axit amin ở gốc alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, axit glutamic, glutamin, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, metionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, hoặc valin ở các đơn vị con eIF2B1, eIF2B2,

eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Theo một số phương án, protein eIF2 có thể bao gồm dạng bổ sung axit amin ở gốc alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, axit glutamic, glutamin, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, metionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, hoặc valin ở các đơn vị con eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Theo một số phương án, protein eIF2 có thể bao gồm dạng xóa bỏ axit amin ở gốc alanin, arginin, asparagin, axit aspartic, xystein, axit glutamic, glutamin, glyxin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, metionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, hoặc valin ở các đơn vị con eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Các đột biến làm ví dụ bao gồm V183F (đơn vị con eIF2B1), H341Q (eIF2B3), I346T (eIF2B3), R483W (eIF2B4), R113H (eIF2B5), và R195H (eIF2B5).

Theo một số phương án, đột biến axit amin (ví dụ, dạng thay thế, dạng bổ sung, hoặc dạng xóa bỏ axit amin) ở thành viên của con đường eIF2 (ví dụ, đơn vị con protein eIF2B) có thể ảnh hưởng đến khả năng liên kết hoặc hoạt tính của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó và nhờ đó điều biến quá trình điều trị một bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng cụ thể, hoặc triệu chứng của nó.

Bệnh thoái hóa thần kinh

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh thoái hóa thần kinh. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh thoái hóa thần kinh” được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng mà trong đó chức năng của hệ thần kinh của đối tượng trở nên bị sút kém. Các ví dụ về bệnh thoái hóa thần kinh mà có thể được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm được, hoặc phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm bệnh Alexander, bệnh Alper, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), Chứng thất điều-giãn mao mạch, bệnh Batten (còn được gọi là bệnh Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), Bệnh bò điên (bovine spongiform encephalopathy-BSE), bệnh Canavan, hội chứng Cockayne, Thoái hóa vỏ não-đáy não, bệnh Creutzfeldt-Jakob, Loạn trương lực cơ, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương (frontotemporal dementia-FTD), hội chứng Gerstmann-Straussler-Scheinker, bệnh Huntington, bệnh sa sút trí tuệ gắn liền với HIV, bệnh Kennedy, bệnh Krabbe, bệnh Kuru, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh Machado-Joseph (Chứng thất điều tiểu não-tủy sống loại

3), Teo đa hệ thống, Bệnh bất thường protein đa hệ thống, Chứng ngủ rũ, Rối loạn thần kinh do nhiễm xoắn khuẩn *Borrelia burgdorferi*, bệnh Parkinson, Bệnh Pelizaeus-Merzbacher, bệnh Pick, Xơ cứng cột bên nguyên phát, bệnh Prion, bệnh Refsum, bệnh Sandhoffs, bệnh Schilder, Sự suy thoái được kết hợp bán cấp của tủy sống do bệnh thiếu máu nguy hại, Tâm thần phân liệt, Chứng thất điều tiểu não-tủy sống (nhiều loại có các đặc điểm khác nhau, ví dụ, Chứng thất điều tiểu não-tủy sống loại 2 hoặc Chứng thất điều tiểu não-tủy sống loại 8), Chứng teo cơ cột sống, bệnh Steele-Richardson-Olszewski, liệt trên nhân ngày càng nặng, thoái hóa vỏ não-đáy não, loạn dưỡng chất trắng thượng thận, loạn dưỡng chất trắng thượng thận được liên kết nhiễm sắc thể X, loạn dưỡng chất trắng thượng thận não, Bệnh Pelizaeus-Merzbacher, bệnh Krabbe, loạn dưỡng chất trắng ở não do đột biến ở gen DARS2 (đôi khi được gọi là bệnh chất trắng não có sự liên can của thân não và tủy sống và sự tăng lactat (lukoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement and lactate elevation-LBSL), các rối loạn phổ liên quan đến DARS2, hoặc Giang mai cột sau tủy sống.

Theo một số phương án, bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh chất trắng tiêu biến tế bào, chứng thất điều có tình trạng giảm sản xuất myelin hệ CNS ở trẻ em, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh chất trắng não, bệnh giảm sản xuất myelin hoặc bệnh hủy myelin, hội chứng khuyết tật trí tuệ (ví dụ, Hội chứng Nhiễm sắc thể X Dễ gãy), bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh Creutzfeldt-Jakob, bệnh sa sút trí tuệ do thoái hóa thùy trán-thái dương (FTD), bệnh Gerstmann-Straussler-Scheinker, bệnh Huntington, bệnh sa sút trí tuệ (ví dụ, bệnh sa sút trí tuệ gắn liền với HIV hoặc bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy), bệnh Kuru, xơ cứng rải rác, bệnh Parkinson, hoặc bệnh prion.

Theo một số phương án, bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh chất trắng tiêu biến tế bào, chứng thất điều có tình trạng giảm sản xuất myelin hệ CNS ở trẻ em, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh chất trắng não, bệnh giảm sản xuất myelin hoặc bệnh hủy myelin, hoặc hội chứng khuyết tật trí tuệ (ví dụ, Hội chứng Nhiễm sắc thể X Dễ gãy).

Theo một số phương án, bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh tâm thần học như chứng sợ không gian rộng, bệnh Alzheimer, chứng chán ăn, chứng quên, rối loạn lo âu, rối loạn thiếu năng chú ý, rối loạn lưỡng cực, chứng mặc cảm ngoại hình, chứng cuồng ăn vô độ, chứng sợ không gian hẹp, trầm cảm, hoang tưởng, hội chứng Diogenes, rối loạn phối hợp vận động, chứng mất ngủ, hội chứng Munchausen, chứng ngủ rũ, rối loạn nhân cách ái kỷ, rối loạn ám ảnh-cưỡng bức, bệnh loạn tâm thần, rối loạn ám ảnh sợ hãi, tâm thần

phân liệt, rối loạn cảm xúc theo mùa, rối loạn nhân cách dạng tâm thần phân liệt, mộng du, ám ảnh sợ xã hội, lạm dụng chất gây nghiện, rối loạn vận động muộn, hội chứng Tourette, hoặc hưng cảm nhờ lông tóc.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh chất trắng tiêu biến tế bào. Các phương pháp điều trị bệnh chất trắng tiêu biến tế bào làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh chất trắng tiêu biến tế bào, giảm hiện tượng mất của chất trắng, giảm hiện tượng mất của myelin, làm tăng lượng của myelin, hoặc làm tăng lượng của chất trắng ở đối tượng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị chứng thất điều có tình trạng giảm sản xuất myelin hệ CNS ở trẻ em. Các phương pháp điều trị chứng thất điều có tình trạng giảm sản xuất myelin hệ CNS ở trẻ em làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của chứng thất điều có tình trạng giảm sản xuất myelin hệ CNS ở trẻ em, làm tăng mức myelin, hoặc làm giảm hiện tượng mất của myelin ở đối tượng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị hội chứng khuyết tật trí tuệ (ví dụ, Hội chứng Nhiễm sắc thể X Dễ gãy). Các phương pháp điều trị hội chứng khuyết tật trí tuệ làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của hội chứng khuyết tật trí tuệ.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh thoái hóa thần kinh. Các phương pháp điều trị bệnh thoái hóa thần kinh làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc cải thiện sự mạnh khỏe tâm thần, làm tăng chức năng tâm thần, làm chậm hiện tượng giảm của chức năng tâm thần, làm giảm bệnh sa sút trí tuệ, trì hoãn sự khởi phát của bệnh sa sút trí tuệ, cải thiện các kỹ năng nhận thức, làm giảm hiện tượng mất các kỹ năng nhận thức, cải thiện trí nhớ, làm giảm mức suy biến của trí nhớ, hoặc kéo dài mức sống thêm.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được

sử dụng để điều trị bệnh chất trắng não hoặc bệnh hủy myelin. Các bệnh chất trắng não làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh chất trắng não đa ổ ngày càng nặng, bệnh chất trắng não độc, bệnh chất trắng não có chất trắng tiêu biến tế bào, bệnh chất trắng não có các hình phỏng cầu sợi trục tế bào thần kinh, hội chứng bệnh chất trắng não phần não sau có thể hồi phục được, bệnh chất trắng não do cao huyết áp, bệnh chất trắng não phi đại não có các nang dưới vỏ não, rối loạn Charcot-Marie-Tooth, và bệnh Devic. Bệnh chất trắng não có thể bao gồm bệnh hủy myelin, bệnh này có thể là di truyền hoặc mắc phải. Theo một số phương án, bệnh hủy myelin mắc phải có thể là bệnh hủy myelin do viêm (ví dụ, bệnh hủy myelin do viêm lây nhiễm hoặc bệnh hủy myelin do viêm không lây nhiễm), bệnh hủy myelin độc, bệnh hủy myelin chuyển hóa, bệnh hủy myelin giảm oxy trong máu, bệnh hủy myelin do chấn thương, hoặc bệnh hủy myelin do thiếu máu cục bộ (ví dụ, bệnh Binswanger). Các phương pháp điều trị bệnh chất trắng não hoặc bệnh hủy myelin làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh chất trắng não hoặc bệnh hủy myelin, giảm hiện tượng mất của myelin, làm tăng lượng của myelin, giảm hiện tượng mất của chất trắng ở đối tượng, hoặc làm tăng lượng của chất trắng ở đối tượng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dung, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị tổn thương do chấn thương hoặc tổn thương do độc tố kích thích đối với hệ thần kinh (ví dụ, não). Các tổn thương não do chấn thương làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, áp-xe não, chấn động não, thiếu máu cục bộ, chảy máu não, gãy xương sọ, tổn thương sợi trục lan tỏa, hội chứng khóa trong, hoặc tổn thương liên quan đến cú giáng hoặc lực do chấn thương vào hệ thần kinh hoặc não mà gây ra sự hư hại cho cơ quan hoặc mô. Các tổn thương não do độc tố kích thích làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh não độc, viêm màng não (ví dụ, viêm màng não do vi khuẩn hoặc viêm màng não do virus), viêm não-màng não, viêm não (ví dụ, viêm não Nhật Bản, viêm não ngựa miền Đông, viêm não West Nile), hội chứng Guillan-Barre, chứng múa giật Sydenham, bệnh dại, bệnh phong cùi, bệnh giang mai thần kinh, bệnh prion, hoặc tình trạng phơi nhiễm hóa chất (ví dụ, arsen, chì, toluen, etanol, mangan, florua, diclodiphenyltricloetan (DDT), diclodipenyldicloetylen (DDE), tetrachloroetylen, etc diphenyl được đa brom hóa, thuốc trừ sâu, chất ức chế kênh natri, chất ức chế kênh kali, chất ức chế kênh clorua, chất ức chế kênh canxi, hoặc chất ức chế hàng rào máu não).

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để cải thiện trí nhớ ở đối tượng. Quá trình kích thích trí nhớ đã được thể hiện là được tạo thuận lợi bởi, làm giảm và bị sút kém bởi, mức phosphoryl hóa eIF2 α được làm tăng. Yếu tố điều hòa của quá trình dịch mã, như các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có Công thức (I)), có thể đóng vai trò là chất trị liệu mà cải thiện trí nhớ ở các rối loạn của người gắn liền với hiện tượng mất trí nhớ như bệnh Alzheimer và ở các rối loạn thần kinh học khác mà hoạt hóa UPR hoặc ISR ở các tế bào thần kinh và vì vậy, có thể có các tác dụng tiêu cực đối với quá trình củng cố trí nhớ như bệnh Parkinson, tâm thần phân liệt, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS) và bệnh Prion. Ngoài ra, đột biến ở eIF2 γ mà phá vỡ tính nguyên vẹn phức hợp đã liên kết khuyết tật trí tuệ (hội chứng khuyết tật trí tuệ hay ID) với quá trình khởi đầu dịch mã bị sút kém ở người. Do đó, hai bệnh có chức năng eIF2 bị sút kém, là ID và VWM, thể hiện các kiểu hình khác biệt, nhưng cả hai đều ảnh hưởng chủ yếu đến não và làm sút kém khả năng học. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng này là trí nhớ không vừa ý (ví dụ, trí nhớ làm việc, trí nhớ dài hạn, trí nhớ ngắn hạn, hoặc quá trình củng cố trí nhớ).

Theo các phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng trong một phương pháp nào đó để cải thiện trí nhớ ở đối tượng (ví dụ, trí nhớ làm việc, trí nhớ dài hạn, trí nhớ ngắn hạn, hoặc quá trình củng cố trí nhớ). Theo một số phương án, đối tượng này là con người. Theo một số phương án, đối tượng này là động vật có vú không phải người. Theo một số phương án, đối tượng này là động vật đã được thuần hóa. Theo một số phương án, đối tượng này là chó. Theo một số phương án, đối tượng này là chim. Theo một số phương án, đối tượng này là ngựa. Theo các phương án, đối tượng bệnh này là bò. Theo một số phương án, đối tượng này là động vật linh trưởng.

Ung thư

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (II) hoặc công thức (III) được sử dụng để điều trị bệnh ung thư. Như được sử dụng trong bản mô tả này, “ung thư” được dùng để chỉ các bệnh ung thư ở người và ung thư biểu mô, ung thư mô trung bì, ung thư biểu mô tuyến (ví dụ, ung thư biểu mô tuyến thể nhú), u bạch huyết, bệnh bạch cầu, u hắc sắc tố, v.v., bao gồm cả bệnh ung

thư dạng rắn và bệnh ung thư dạng bạch huyết, thận, vú, phổi, bàng quang, kết tràng, buồng trứng, tuyến tiền liệt, tụy, dạ dày, não, đầu và cổ, da, tử cung, tinh hoàn, u thần kinh đệm, thực quản, ung thư gan, bao gồm cả ung thư biểu mô gan, u bạch huyết, bao gồm cả u bạch huyết dạng nguyên bào bạch huyết cấp tính tế bào B, u bạch huyết không Hodgkin (ví dụ, u bạch huyết tế bào Burkitt, u bạch huyết tế bào nhỏ, và u bạch huyết tế bào lớn), u bạch huyết Hodgkin, bệnh bạch cầu (bao gồm cả AML, ALL, và CML), và/hoặc đa u tủy. Trong một số trường hợp khác nữa, “ung thư” được dùng để chỉ ung thư phổi, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư biểu mô buồng trứng, bệnh bạch cầu, u bạch huyết, u hắc sắc tố, ung thư tụy, ung thư mô trung bì, ung thư bàng quang, ung thư xương, ung thư đường mật, ung thư tuyến thượng thận, ung thư tuyến nước bọt, ung thư phế quản, ung thư miệng, ung thư khoang miệng hoặc hầu, ung thư thanh quản, ung thư thận, ung thư phụ khoa, ung thư não, ung thư hệ thần kinh trung ương, ung thư hệ thần kinh ngoại biên, ung thư các mô huyết học, ung thư ruột non hoặc ruột thừa, ung thư cổ tử cung, ung thư kết tràng, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư gan, ung thư đầu và cổ, ung thư thận, u tủy, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư di căn, hoặc ung thư biểu mô.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “ung thư” được dùng để chỉ tất cả các loại ung thư, khối tân sinh hoặc khối u ác tính được phát hiện ở động vật có vú, bao gồm cả bệnh bạch cầu, u bạch huyết, ung thư biểu mô và ung thư mô trung bì. Các bệnh ung thư làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm dược, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm u bạch huyết, u bạch huyết tế bào B, bệnh chuỗi nặng, bệnh chuỗi alpha, bệnh chuỗi gama, bệnh chuỗi mu, Viêm Thận Tiểu cầu thận Tăng Đại Globulin Huyết, Tăng sinh bất thường globulin miễn dịch đơn dòng lạnh tính, ung thư mô trung bì, ung thư bàng quang, ung thư xương, khối u não, ung thư cổ tử cung, ung thư kết tràng, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ, ung thư thận, u tủy, ung thư tuyến giáp, bệnh bạch cầu, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú (ví dụ, dương tính với ER, âm tính với ER, kháng lại liệu pháp hóa học, kháng lại herceptin, dương tính với HER2, kháng lại doxorubicin, kháng lại tamoxifen, ung thư biểu mô ống dẫn, ung thư biểu mô tiểu thùy, nguyên phát, di căn), ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư gan (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư phổi (ví dụ, ung thư biểu mô phổi không tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phổi tế bào vảy, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô phổi tế bào lớn, ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ, thần kinh-nội tiết, ung thư mô trung bì), u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u thần kinh thính giác, u nguyên bào võng mạc, u bào hình

sao, u sọ hầu, u nguyên bào máu, u tuyến tủy, u màng não thất, u thần kinh đệm ít nhánh, u màng não, u thần kinh đệm, hoặc u hắc sắc tố. Các ví dụ bổ sung bao gồm, ung thư về tuyến giáp, hệ nội tiết, não, vú, cổ tử cung, kết tràng, đầu & cổ, gan, thận, phổi, phổi không tế bào nhỏ, u hắc sắc tố, u trung biểu mô, buồng trứng, ung thư mô trung bì, dạ dày, tử cung hoặc u nguyên bào tủy, bệnh Hodgkin, u bạch huyết không Hodgkin, đa u tủy, u nguyên bào thần kinh, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, bệnh thoái hóa tinh bột tế bào miễn dịch, ung thư buồng trứng, ung thư mô trung bì cơ vân, bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát, chứng tăng đại globulin huyết nguyên phát, các khối u não nguyên phát, ung thư, u tiết insulin tụy ác tính, thần kinh-nội tiết ác tính, ung thư bàng quang tiết niệu, tổn thương da tiền ác tính, ung thư tinh hoàn, u bạch huyết, ung thư tuyến giáp, u nguyên bào thần kinh, ung thư thực quản, ung thư đường niệu-sinh dục, chứng tăng canxi-huyết ác tính, ung thư nội mạc tử cung, ung thư vỏ tuyến thượng thận, các khối tân sinh của tụy nội tiết hoặc tụy ngoại tiết, ung thư tuyến giáp tủy xương, ung thư biểu mô tuyến giáp tủy xương, u hắc sắc tố, ung thư trực tràng-kết tràng, ung thư tuyến giáp dạng nhú, ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh Paget ở Nút vú, Khối u dạng lá, Ung thư biểu mô tiểu thùy, Ung thư biểu mô ống dẫn, ung thư của các tế bào dạng sao tụy, ung thư của các tế bào dạng sao gan, hoặc ung thư tuyến tiền liệt.

Thuật ngữ “bệnh bạch cầu” được dùng để chỉ chung các bệnh ác tính ngày càng nặng của cơ quan tạo máu và nhìn chung đặc trưng bởi sự tăng sinh và sự phát triển bị méo mó của các bạch cầu và các tiền chất của chúng trong máu và tủy xương. Bệnh bạch cầu nhìn chung được phân loại về mặt lâm sàng trên cơ sở (1) thời hạn và đặc tính của bệnh-cấp tính hoặc mạn tính; (2) loại tế bào liên can; dạng tủy xương (phát sinh từ tủy xương), dạng bạch huyết (phát sinh từ bạch huyết), hoặc bạch cầu đơn nhân to; và (3) sự tăng hoặc không tăng về số tế bào bất bình thường ở dạng tăng bạch cầu-máu hoặc dạng không tăng bạch cầu (dạng số bạch cầu thấp). Bệnh bạch cầu làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm dược, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, bệnh bạch cầu mãn tính, bệnh bạch cầu không bạch huyết bào cấp tính, bệnh bạch cầu bạch huyết bào cấp tính, bệnh bạch cầu bạch huyết bào tế bào B mãn tính, bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính, bệnh bạch cầu bạch cầu hạt cấp tính, bệnh bạch cầu bạch cầu hạt mạn tính, bệnh bạch cầu dạng tiền tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tế bào T trưởng thành, bệnh bạch cầu dạng không tăng bạch cầu, bệnh bạch cầu tăng bạch cầu huyết, bệnh bạch cầu do bạch cầu ưa bazơ, bệnh bạch cầu do tế bào nguyên bào, bệnh bạch cầu bò,

bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh bạch cầu dạng thâm nhiễm da, bệnh bạch cầu do tế bào mầm, bệnh bạch cầu do bạch cầu ưa eosin, bệnh tang sinh nguyên tủy bào hồng cầu, bệnh bạch cầu Gross, bệnh bạch cầu tế bào tua, bệnh bạch cầu do nguyên bào huyết, bệnh bạch cầu nguyên bào máu, bệnh bạch cầu mô bào, bệnh bạch cầu tế bào gốc, bệnh bạch cầu do bạch cầu đơn nhân to cấp tính, bệnh bạch cầu giảm bạch cầu, bệnh bạch cầu bạch huyết, bệnh bạch cầu dạng nguyên bào bạch huyết, bệnh bạch cầu bạch huyết bào, bệnh bạch cầu phát sinh từ bạch huyết, bệnh bạch cầu dạng bạch huyết, bệnh bạch cầu tế bào ung thư mô trung bì dạng bạch huyết, bệnh bạch cầu dưỡng bào, bệnh bạch cầu tế bào nhân khổng lồ, bệnh bạch cầu tiểu nguyên tủy bào, bệnh bạch cầu do bạch cầu đơn nhân to, bệnh bạch cầu nguyên tủy bào, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh bạch cầu bạch cầu hạt dạng tủy xương, bệnh bạch cầu tủy bào-bạch cầu đơn nhân to, bệnh bạch cầu Naegeli, bệnh bạch cầu tương bào, đa u tủy, bệnh bạch cầu do tương bào, bệnh đa hồng cầu nguyên phát, bệnh bạch cầu dạng tiền tủy bào, bệnh bạch cầu tế bào Rieder, bệnh bạch cầu Schilling, bệnh bạch cầu tế bào gốc, bệnh bạch cầu dạng số bạch cầu thấp, hoặc bệnh bạch cầu tế bào chưa biệt hóa.

Thuật ngữ “ung thư mô trung bì” nhìn chung được dùng để chỉ khối u mà được cấu thành từ một chất giống mô liên kết phôi thai và nhìn chung được hợp thành từ các tế bào được nhồi chặt được bao lấy trong một chất thuần nhất hoặc dạng sợi nhỏ. Ung thư mô trung bì mà có thể được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm được, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm ung thư mô trung bì sụn, ung thư mô trung bì xơ, ung thư mô trung bì cơ trơn, ung thư mô trung bì dạng bạch huyết, ung thư mô trung bì bạch huyết, ung thư mô trung bì mô bạch huyết, ung thư mô trung bì hắc sắc tố, ung thư mô trung bì có u nhầy, ung thư mô trung bì xương, ung thư mô trung bì Abemethy, ung thư mô trung bì thể mỡ, ung thư mô trung bì mỡ, ung thư mô trung bì bộ phận mềm phế nang, ung thư mô trung bì nguyên bào men, ung thư mô trung bì dạng chùm nho, ung thư mô trung bì u lục, ung thư biểu mô màng đệm, ung thư mô trung bì tế bào mầm, ung thư mô trung bì khối u Wilms, ung thư mô trung bì nội mạc tử cung, ung thư mô trung bì nội mô, ung thư mô trung bì tế bào mô đệm, ung thư mô trung bì Ewing, ung thư mô trung bì màng cơ, ung thư mô trung bì nguyên bào sợi, ung thư mô trung bì tế bào khổng lồ, ung thư mô trung bì bạch cầu hạt, ung thư mô trung bì Hodgkin, ung thư mô trung bì xuất huyết có đa sắc tố vô căn, ung thư mô trung bì nguyên bào miễn dịch của các tế bào B, u bạch huyết, ung thư mô trung bì nguyên bào miễn dịch của các tế bào T, ung thư mô trung bì Jensen,

ung thư mô trung bì Kaposi, ung thư mô trung bì tế bào Kupffer, ung thư mô trung bì mạch, ung thư mô trung bì bạch huyết có bệnh bạch cầu, ung thư mô trung bì u trung mô ác tính, ung thư mô trung bì tạo xương, ung thư mô trung bì lớp ngoài màng xương, ung thư mô trung bì hồng cầu lưới, ung thư mô trung bì Rous, ung thư mô trung bì nang chứa huyết thanh, ung thư mô trung bì hoạt dịch, hoặc ung thư mô trung bì giãn mao mạch.

Thuật ngữ “u hắc sắc tố” được dùng để chỉ khối u phát sinh từ hệ thống tế bào hắc sắc tố của da và cơ quan khác. U hắc sắc tố mà có thể được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm dược, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, u hắc sắc tố dạng nốt ruồi ở ngón chi, u hắc sắc tố do thiếu hắc sắc tố, u hắc sắc tố lành tính ở tuổi thiếu niên, u hắc sắc tố Cloudman, u hắc sắc tố S91, u hắc sắc tố Harding-Passey, u hắc sắc tố ở tuổi thiếu niên, u hắc sắc tố nốt ruồi ác tính, u hắc sắc tố ác tính, u hắc sắc tố dạng nốt, u hắc sắc tố dưới móng, hoặc u hắc sắc tố lan truyền ở bề mặt.

Thuật ngữ “ung thư biểu mô” được dùng để chỉ dạng tăng trưởng mới ác tính được cấu thành từ các tế bào biểu mô có xu hướng thâm nhiễm các mô bao quanh và gây ra các dạng di căn. Ung thư biểu mô làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất, chế phẩm dược, hoặc phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này bao gồm, ví dụ, ung thư biểu mô tuyến giáp tủy xương, ung thư biểu mô tuyến giáp tủy xương có tính gia đình, ung thư biểu mô chùm nang, ung thư biểu mô có chùm nang, ung thư biểu mô dạng nang-tuyến, ung thư biểu mô nang tuyến, ung thư biểu mô u tuyến, ung thư biểu mô của vỏ tuyến thượng thận, ung thư biểu mô phế nang, ung thư biểu mô tế bào phế nang, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô dạng tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy-đáy, ung thư biểu mô ống mật, ung thư biểu mô bang quang, ung thư biểu mô vú, ung thư biểu mô Brenner, ung thư biểu mô phế quản-phế nang, ung thư biểu mô tiểu phế quản, ung thư biểu mô nguồn gốc phế quản, ung thư biểu mô dạng não, ung thư biểu mô cổ tử cung, ung thư biểu mô tế bào ống dẫn mật, ung thư biểu mô sụn, ung thư biểu mô màng đệm, ung thư biểu mô tế bào rỗng, ung thư biểu mô dạng chất keo, ung thư biểu mô ruột kết, ung thư biểu mô dạng bã đặc tắc ống dẫn, ung thư biểu mô tử cung, ung thư biểu mô dạng có lỗ giữa các tế bào ung thư, ung thư biểu mô xơ hóa da cứng như áo giáp, ung thư biểu mô sừng hóa da, ung thư biểu mô dạng hình trụ, ung thư biểu mô tế bào hình trụ, ung thư biểu mô tế bào, ung thư biểu mô từ ống dẫn, ung thư biểu mô ống dẫn, ung thư biểu mô có khối u cứng, ung thư biểu mô tế bào mầm giống phôi thai, ung thư biểu mô dạng não, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, ung thư biểu mô dạng biểu bì, ung thư biểu mô, ung

thư biểu mô hạch hạnh nhân ở họng, ung thư biểu mô hướng ngoại, ung thư biểu mô loét dạ dày, ung thư biểu mô dạng xơ, ung thư biểu mô dạng gelatin, ung thư biểu mô giống gelatin, ung thư biểu mô tế bào khổng lồ, ung thư biểu mô từ tế bào khổng lồ, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào gò trứng, ung thư biểu mô chân nang lông tóc, ung thư biểu mô dạng máu, ung thư gan, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô tế bào Hurthle, ung thư biểu mô hạt cầu trong suốt, ung thư biểu mô dạng vỏ thượng thận, ung thư biểu mô tế bào mầm giống phôi thai ở trẻ nhỏ, ung thư biểu mô tại chỗ, ung thư biểu mô nội biểu bì, ung thư biểu mô nội biểu mô, ung thư biểu mô Krompecher, ung thư biểu mô tế bào Kulchitzky, ung thư biểu mô tế bào lớn, ung thư biểu mô dạng thấu kính, ung thư biểu mô dạng thấu kính đục, ung thư biểu mô u mỡ, ung thư biểu mô tiểu thùy, ung thư biểu mô phổi, ung thư biểu mô bạch huyết bào-tế bào biểu mô, ung thư biểu mô dạng tủy, ung thư biểu mô tủy xương, ung thư biểu mô hắc sắc tố, ung thư biểu mô mềm, ung thư biểu mô có chất mucin, ung thư biểu mô dạng keo, ung thư biểu mô dạng nhầy, ung thư biểu mô dạng biểu bì nhầy, ung thư biểu mô màng nhầy, ung thư biểu mô tế bào nhầy, ung thư biểu mô u nhầy, ung thư biểu mô vòm mũi họng, ung thư biểu mô tế bào thận không mao mạch, ung thư biểu mô tế bào dạng yến mạch, ung thư biểu mô xương hóa, ung thư biểu mô dạng xương, ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư biểu mô ống tụy, ung thư biểu mô dạng nhú, ung thư biểu mô quanh tĩnh mạch cửa, ung thư biểu mô tiền xâm lấn, ung thư biểu mô tế bào gai, ung thư biểu mô dạng bột nhão, ung thư biểu mô tế bào thận của thận, ung thư biểu mô tế bào dự trữ, ung thư biểu mô ung thư mô trung bì, ung thư biểu mô Schneider, ung thư biểu mô xơ cứng, ung thư biểu mô bìu, ung thư biểu mô tuyến bã nhờn, u tinh, ung thư biểu mô huyết thanh, ung thư biểu mô tế bào dạng nhân ấn dấu, ung thư biểu mô chưa biệt hóa, ung thư biểu mô tế bào nhỏ, ung thư biểu mô dạng cuộn dây nam châm điện, ung thư biểu mô tế bào hình phỏng cầu, ung thư biểu mô tế bào dạng con suốt, ung thư biểu mô dạng xốp, ung thư biểu mô dạng vảy, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô dạng chuỗi, ung thư biểu mô tuyến mồ hôi, ung thư biểu mô giãn mao mạch, ung thư biểu mô có giãn mao mạch, ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, ung thư biểu mô dạng nốt nhú, ung thư biểu mô dạng ống, ung thư biểu mô có nốt nhú, ung thư biểu mô không biệt hóa, ung thư biểu mô dạng mụn cóc, hoặc ung thư biểu mô dạng lông nhung.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được

sử dụng để điều trị bệnh ung thư tụy, ung thư vú, đa u tủy, các bệnh ung thư của các tế bào tiết. Ví dụ, các phương pháp nhất định trong bản mô tả này điều trị bệnh ung thư bằng cách làm giảm hoặc giảm hoặc phòng ngừa sự xảy ra, tăng trưởng, hiện tượng di căn, hoặc sự tiến triển của ung thư. Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh ung thư. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh ung thư được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, ung thư tụy, ung thư vú, đa u tủy, các bệnh ung thư của các tế bào tiết).

Theo một số phương án, các hợp chất (các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có Công thức (I)) và các chế phẩm (ví dụ, các chế phẩm bao gồm hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có Công thức (I)) được sử dụng với liệu pháp miễn dịch trị ung thư (ví dụ, kháng thể phong bế điểm kiểm soát) để điều trị đối tượng (ví dụ, đối tượng là người), ví dụ, mắc bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, sự tăng trưởng tế bào bất thường, ví dụ, ung thư (ví dụ, ung thư được mô tả trong bản mô tả này)). Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm việc cho đối tượng có sự tăng trưởng tế bào bất thường như ung thư dùng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có Công thức (I) và liệu pháp miễn dịch. Các liệu pháp miễn dịch làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở những loại dưới đây.

Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là hợp chất (ví dụ, phối tử, kháng thể) mà ức chế con đường phong bế điểm kiểm soát miễn dịch. Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là hợp chất mà ức chế con đường indolamin 2,3-dioxygenaza (IDO). Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là hợp chất mà làm chủ vận cho con đường STING. Liệu pháp miễn dịch trị ung thư được dùng để chỉ cách sử dụng hệ miễn dịch để điều trị ung thư. Ba nhóm liệu pháp miễn dịch được sử dụng để điều trị bệnh ung thư bao gồm liệu pháp trên cơ sở tế bào, liệu pháp trên cơ sở kháng thể, và liệu pháp xytokin. Tất cả các nhóm khai thác sự thể hiện các cấu trúc khác biệt tinh tế của các tế bào ung thư (ví dụ, cấu trúc phân tử; kháng nguyên, protein, phân tử, carbohydrat) trên bề mặt của chúng mà có thể được phát hiện bởi hệ miễn dịch. Liệu pháp miễn dịch trị ung thư (tức là, liệu pháp miễn dịch chống khối u hoặc phép trị liệu miễn dịch chống khối u) bao gồm nhưng

không chỉ giới hạn ở, các kháng thể điểm kiểm soát miễn dịch (ví dụ, kháng thể PD-1, kháng thể PD-L1, kháng thể PD-L2, kháng thể CTLA-4, kháng thể TIM3, kháng thể LAG3, kháng thể TIGIT); và các vaccin ung thư (tức là, các vaccin chống khối u hoặc các vaccin dựa trên kháng nguyên tân sinh như vaccin ARN hoặc peptit).

Các liệu pháp trên cơ sở tế bào (ví dụ, vaccin ung thư), thường bao gồm việc loại bỏ các tế bào miễn dịch khỏi đối tượng mắc ung thư, khối máu hoặc khối khối u. Các tế bào miễn dịch đặc hiệu đối với khối u sẽ được hoạt hóa, làm tăng trưởng, và đưa trở lại đối tượng mắc ung thư mà ở đó các tế bào miễn dịch đem lại đáp ứng miễn dịch chống lại ung thư. Các loại tế bào mà có thể được sử dụng bằng cách này là, ví dụ, tế bào tiêu diệt tự nhiên, tế bào tiêu diệt được hoạt hóa bằng lymphokin, tế bào T gây độc tế bào, tế bào tua, các liệu pháp CAR-T (tức là, tế bào T thụ thể kháng nguyên thể khảm là tế bào T được xử lý bằng công nghệ để hướng đích các kháng nguyên đặc hiệu), liệu pháp TIL (tức là, phương thức cho dùng bạch huyết bào thâm nhiễm khối u), liệu pháp gen TCR, vaccin protein, và vaccin axit nucleic. Một liệu pháp trên cơ sở tế bào làm ví dụ là Provenge. Theo một số phương án, liệu pháp trên cơ sở tế bào là liệu pháp CAR-T.

Interleukin-2 và interferon-alpha là các ví dụ về xytokin, protein mà điều hòa và điều phối cách hoạt động của hệ miễn dịch.

Các vaccin ung thư có kháng nguyên tân sinh

Kháng nguyên tân sinh là kháng nguyên được mã hóa bởi các gen được gây đột biến đặc hiệu với khối u. Các đổi mới công nghệ đã giúp cho có thể phẫu tích đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên tân sinh đặc hiệu với đối tượng bệnh mà phát sinh như là hậu quả của đột biến đặc hiệu với khối u, và dữ liệu nổi bật cho thấy rằng việc nhận biết kháng nguyên tân sinh như vậy là yếu tố chính ở hoạt tính của các liệu pháp miễn dịch lâm sàng. Các quan sát này biểu lộ rằng tải lượng kháng nguyên tân sinh có thể tạo thành dấu ấn sinh học trong liệu pháp miễn dịch trị ung thư. Nhiều phương pháp trị liệu mới đang được phát triển mà tăng cường một cách chọn lọc tính phản ứng tế bào T chống lại nhóm kháng nguyên này. Một phương pháp để hướng đích kháng nguyên tân sinh là thông qua vaccin ung thư. Có thể phát triển các vaccin này bằng cách sử dụng peptit hoặc ARN, ví dụ, peptit tổng hợp hoặc ARN tổng hợp.

Các liệu pháp kháng thể là các protein kháng thể do hệ miễn dịch sản xuất và liên kết với kháng nguyên đích trên bề mặt của tế bào. Các kháng thể thường được mã hóa bởi

một gen hoặc các gen globulin miễn dịch, hoặc mảnh của chúng. Trong sinh lý học bình thường, các kháng thể được sử dụng bởi hệ miễn dịch để chiến đấu với mầm bệnh. Mỗi kháng thể là đặc hiệu với một hoặc một số protein, và kháng thể mà liên kết với kháng nguyên ung thư được sử dụng, ví dụ, dùng cho việc điều trị bệnh ung thư. Các kháng thể có khả năng liên kết đặc hiệu kháng nguyên hoặc epitop. (Fundamental Immunology, xuất bản lần thứ 3, W.E., Paul, ed., Raven Press, N.Y. (1993). Hiện tượng liên kết đặc hiệu xảy ra với kháng nguyên hoặc epitop tương ứng thậm chí khi có mặt quần thể protein không đồng nhất và chất sinh học khác. Hiện tượng liên kết đặc hiệu của kháng thể biểu lộ rằng kháng thể liên kết vào kháng nguyên hoặc epitop đích của nó với ái lực mà về cơ bản lớn hơn mức liên kết vào các kháng nguyên không liên quan. Mức chênh lệch tương đối về ái lực thường là ít nhất 25% trở lên, thông thường hơn là ít nhất 50% trở lên, thông thường hơn cả là ít nhất 100% trở lên. Ví dụ, mức chênh lệch tương đối có thể là ít nhất 2 lần, ít nhất 5 lần, ít nhất 10 lần, ít nhất 25 lần, ít nhất 50 lần, ít nhất 100 lần, hoặc ít nhất 1000 lần.

Các loại kháng thể làm ví dụ bao gồm mà không chỉ giới hạn ở kháng thể của người, được nhân tính hóa, thể khảm, đơn dòng, đa dòng, chuỗi đơn, mảnh liên kết kháng thể và song thể. Một khi đã liên kết vào kháng nguyên ung thư, các kháng thể có thể kích thích tính gây độc tế bào phụ thuộc vào kháng thể do tế bào làm trung gian, hoạt hóa hệ thống bổ thể, phòng ngừa thụ thể tương tác với phối tử của nó hoặc phân phối tải lượng của liệu pháp hóa học hoặc bức xạ, tất cả các phương pháp này có thể dẫn đến sự chết tế bào. Các kháng thể dùng cho việc điều trị bệnh ung thư làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, Alemtuzumab, Bevacizumab, Bretuximab vedotin, Cetuximab, Gemtuzumab ozogamicin, Ibritumomab tiuxetan, Ipilimumab, Ofatumumab, Panitumumab, Rituximab, Tositumomab, Trastuzumab, Nivolumab, Pembrolizumab, Avelumab, durvalumab và pidilizumab.

Các kháng thể phong bế điểm kiểm soát

Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm, theo một số phương án, việc điều trị đối tượng là người mắc bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp này bao gồm việc cho dùng chế phẩm bao gồm liệu pháp miễn dịch trị ung thư (ví dụ, chất trị liệu miễn dịch). Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là hợp chất (ví dụ, chất ức chế hoặc kháng thể) mà ức chế con đường phong bế điểm kiểm soát miễn dịch. Protein điểm kiểm soát miễn dịch, trong điều kiện sinh lý bình thường, duy

trì khả năng tự dung nạp (ví dụ, phòng ngừa tính tự miễn dịch) và bảo vệ mô khỏi sự hư hại khi hệ miễn dịch đáp ứng với, ví dụ, tình trạng lây nhiễm có tính gây bệnh. Protein điểm kiểm soát miễn dịch có thể bị rối loạn điều hòa do khối u trong vai trò là cơ chế kháng miễn dịch quan trọng. (Pardoll, *Nature Rev. Cancer*, 2012, 12, 252-264). Chất chủ vận của thụ thể đồng kích thích hoặc chất đối kháng của tín hiệu ức chế (ví dụ, protein điểm kiểm soát miễn dịch), đem lại sự khuếch đại đáp ứng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên. Các kháng thể mà phong bế điểm kiểm soát miễn dịch không hướng đích các tế bào khối u một cách trực tiếp nhưng thông thường hướng đích các thụ thể bạch huyết bào hoặc phối tử của chúng để tăng cường hoạt tính chống khối u nội sinh.

Các kháng thể phong bế điểm kiểm soát làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể kháng CTLA-4, kháng thể kháng PD-1, kháng thể kháng LAG3 (tức là, các kháng thể chống lại gen hoạt hóa bạch huyết bào 3), và kháng thể kháng TIM3 (tức là, các kháng thể chống lại protein màng tế bào T 3). Các kháng thể kháng CTLA-4 làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ipilimumab và tremelimumab. Các phối tử kháng PD-1 làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, PD-L1 (tức là, B7-H1 và CD274) và PD-L2 (tức là, B7-DC và CD273). Các kháng thể kháng PD-1 làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, nivolumab (tức là, MDX-1106, BMS-936558, hoặc ONO-4538), CT-011, AMP-224, pembrolizumab (tên thương mại Keytruda), và MK-3475. Các kháng thể đặc hiệu với PD-L1 làm ví dụ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, BMS936559 (tức là, MDX-1105), MEDI4736 và MPDL-3280A. Các kháng thể phong bế điểm kiểm soát làm ví dụ còn bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, IMP321 và MGA271.

Các tế bào điều hòa T (ví dụ, CD4+, CD25+, hoặc T-reg) cũng liên can đến việc kiểm soát sự khác biệt giữa các kháng nguyên tự thân và không tự thân (ví dụ, ngoại lai), và có thể biểu diễn một cơ chế quan trọng trong việc áp chế đáp ứng miễn dịch ở nhiều loại ung thư. Các tế bào T-reg có thể mọc lên từ tuyến ức (tức là, “T-reg tự nhiên”) hoặc có thể biệt hóa từ tế bào T trưởng thành trong các hoàn cảnh kích thích dung nạp ngoại vi (tức là, “T-reg được kích thích”). Do đó, các chiến lược mà giảm thiểu tác động của các tế bào T-reg sẽ được kỳ vọng là tạo thuận lợi cho đáp ứng miễn dịch đối với khối u. (Sutmuller, van Duivenvoorde và các đồng tác giả., 2001).

Chất ức chế con đường IDO

Con đường IDO điều hòa đáp ứng miễn dịch bằng cách áp chế chức năng tế bào T và giúp cho khối u cục bộ thoát được hệ miễn dịch. Quá trình biểu hiện IDO bằng các tế bào trình diện kháng nguyên (antigen-presenting cell-APC) có thể dẫn đến tình trạng tiêu tan tryptophan, và năng lượng tế bào T đặc hiệu với kháng nguyên thu được và tình trạng thu nạp tế bào T điều hòa. Một số khối u thậm chí biểu hiện IDO để che chắn cho chúng khỏi hệ miễn dịch. Hợp chất mà ức chế IDO hoặc con đường IDO nhờ đó hoạt hóa hệ miễn dịch để tấn công ung thư (ví dụ, khối u ở đối tượng). Các chất ức chế con đường IDO làm ví dụ bao gồm indoximod, epacadostat và EOS200271.

Chất chủ vận con đường STING

Chất kích thích của gen interferon (STING) là protein điều hợp đóng một vai trò quan trọng trong quá trình hoạt hóa interferon loại I khi đáp ứng lại phối tử axit nucleic chất dịch bào tương. Bằng chứng biểu lộ sự liên can của con đường STING trong quá trình kích thích đáp ứng miễn dịch chống khối u. Đã được thể hiện rằng quá trình hoạt hóa con đường phụ thuộc vào STING ở các tế bào ung thư có thể đem lại quá trình thâm nhiễm khối u với các tế bào miễn dịch và quá trình điều biến đáp ứng miễn dịch chống ung thư. Chất chủ vận STING đang được phát triển trong vai trò là một nhóm của phép trị liệu ung thư. Chất chủ vận STING làm ví dụ bao gồm MK-1454 và ADU-S100.

Các kháng thể đồng kích thích

Các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm, theo một số phương án, việc điều trị đối tượng là người mắc bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này, phương pháp này bao gồm việc cho dùng chế phẩm bao gồm liệu pháp miễn dịch trị ung thư (ví dụ, chất trị liệu miễn dịch). Theo một số phương án, chất trị liệu miễn dịch là kháng thể hoặc chất ức chế đồng kích thích. Theo một số phương án, các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này bao gồm việc làm tiêu tan hoặc hoạt hóa kháng thể kháng 4-1BB, kháng thể kháng OX40, kháng thể kháng GITR, kháng thể kháng CD27 và kháng thể kháng CD40, và các biến thể của chúng.

Các phương pháp có tính sáng tạo của sáng chế này dự liệu việc cho dùng đơn lẻ cũng như cho dùng nhiều lần lượng hữu hiệu về mặt trị liệu của hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất, ví dụ, hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này,

có thể được cho dùng ở các khoảng thời gian gián cách đều đặn, tùy thuộc vào bản chất, mức độ trầm trọng và mức độ của tình trạng của đối tượng. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được cho dùng theo liều lượng đơn lẻ. Theo một số phương án, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được cho dùng theo nhiều liều lượng.

Bệnh viêm

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh viêm. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh viêm” được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng đặc trưng bởi hiện tượng viêm lệch lạc (ví dụ, mức viêm tăng so với đối chứng như người khỏe mạnh không mắc bệnh). Các ví dụ về bệnh viêm bao gồm tình trạng loạn chức năng nhận thức hậu phẫu, viêm khớp (ví dụ, viêm đa khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, viêm khớp vô căn ở tuổi thiếu niên), lupus ban đỏ toàn thân (systemic lupus erythematosus-SLE), nhược cơ năng, bệnh đái tháo đường khởi phát ở tuổi thiếu niên, bệnh đái tháo đường loại 1, hội chứng Guillain-Barre, viêm não Hashimoto, viêm tuyến giáp Hashimoto, viêm cột sống dính khớp, bệnh vảy nến, hội chứng Sjogren, viêm mạch, viêm thận tiểu cầu thận, viêm tuyến giáp tự miễn dịch, bệnh Behcet, bệnh Crohn, viêm loét kết tràng, dạng pemphigut bong, bệnh u hạt, bệnh da vảy cá, bệnh mắt Graves, bệnh viêm ruột, bệnh Addison, Bạch biến, hen suyễn (ví dụ, hen suyễn dị ứng), mụn trứng cá thông thường, bệnh hệ tiêu hóa không hấp thụ dưỡng chất do gluten, viêm tuyến tiền liệt mạn tính, bệnh viêm ruột, bệnh viêm vùng chậu, tổn thương do tái tưới máu, bệnh u hạt, chứng đào thải miếng ghép, viêm bàng quang kẽ, xơ vữa động mạch, và viêm da cơ địa. Các protein gắn liền với viêm và các bệnh viêm (ví dụ, hiện tượng biểu hiện lệch lạc là triệu chứng hoặc nguyên nhân hoặc dấu hiệu của bệnh) bao gồm interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), interleukin-18 (IL-18), TNF- α (yếu tố hoại tử khối u- α), và protein có tính phản ứng C (C-reactive protein-CRP).

Theo một số phương án, bệnh viêm bao gồm tình trạng loạn chức năng nhận thức hậu phẫu, viêm khớp (ví dụ, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, hoặc viêm khớp vô căn ở tuổi thiếu niên), lupus ban đỏ toàn thân (systemic lupus erythematosus-SLE), nhược cơ năng, bệnh đái tháo đường (ví dụ, bệnh đái tháo đường khởi phát ở tuổi thiếu niên hoặc bệnh đái tháo đường loại 1), hội chứng Guillain-Barre, viêm não Hashimoto, viêm tuyến giáp Hashimoto, viêm cột sống dính khớp, bệnh vảy nến, hội chứng Sjogren, viêm mạch,

viêm thận tiểu cầu thận, viêm tuyến giáp tự miễn dịch, bệnh Behcet, bệnh Crohn, viêm loét kết tràng, bệnh dạng pemphigus bọng, bệnh u hạt, bệnh da vảy cá, bệnh mắt Graves, bệnh viêm ruột, bệnh Addison, bạch biến, hen suyễn (ví dụ, hen suyễn dị ứng), mụn trứng cá thông thường, bệnh hệ tiêu hóa không hấp thụ đường chất do gluten, viêm tuyến tiền liệt mạn tính, bệnh viêm vùng chậu, tổn thương do tái tưới máu, bệnh u hạt, chứng đào thải miếng ghép, viêm bàng quang kẽ, xơ vữa động mạch, hoặc viêm da cơ địa.

Theo một số phương án, bệnh viêm bao gồm tình trạng loạn chức năng nhận thức hậu phẫu, tình trạng này được dùng để chỉ sự suy giảm về chức năng nhận thức (ví dụ, trí nhớ hoặc chức năng điều hành (ví dụ, trí nhớ làm việc, sự lập luận, tính linh hoạt trong công việc, vận tốc xử lý, hoặc giải quyết vấn đề)) sau khi phẫu thuật.

Theo các phương án khác, phương pháp điều trị này là phương pháp phòng ngừa. Ví dụ, phương pháp điều trị tình trạng loạn chức năng nhận thức sau phẫu thuật có thể bao gồm việc phòng ngừa tình trạng loạn chức năng nhận thức sau phẫu thuật hoặc triệu chứng của tình trạng loạn chức năng nhận thức sau phẫu thuật hoặc giảm mức độ trầm trọng của triệu chứng của tình trạng loạn chức năng nhận thức sau phẫu thuật bằng cách cho dùng hợp chất được mô tả trong bản mô tả này trước khi phẫu thuật.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh viêm (ví dụ, bệnh viêm được mô tả trong bản mô tả này) bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh viêm (ví dụ, bệnh viêm được mô tả trong bản mô tả này).

Bệnh về hệ cơ xương

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh về hệ cơ xương. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh về hệ cơ xương” được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng mà trong đó chức năng của hệ thống cơ-xương của đối tượng (ví dụ, cơ, dây chằng, gân, sụn, hoặc xương) trở nên bị sút kém. Các bệnh về hệ cơ xương làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất có

công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó bao gồm loạn dưỡng cơ (ví dụ, loạn dưỡng cơ Duchenne, loạn dưỡng cơ Becker, loạn dưỡng cơ xa, loạn dưỡng cơ bẩm sinh, loạn dưỡng cơ Emery-Dreifuss, loạn dưỡng cơ mặt-cánh tay-bả vai, loạn dưỡng cơ trương lực cơ loại 1, hoặc loạn dưỡng cơ trương lực cơ loại 2), loạn dưỡng cơ vùng gốc chi, bệnh bất thường protein đa hệ thống, loạn sản sụn từng đám nhỏ chi gần, loạn sản sụn từng đám nhỏ di truyền theo tính lặn được liên kết nhiễm sắc thể X, hội chứng Conradi-Hünermann, Loạn sản sụn từng đám nhỏ do di truyền theo tính trội nhiễm sắc thể thường, rối loạn khung xương do stress kích thích (ví dụ, bệnh loãng xương do stress kích thích), xơ cứng rải rác, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), xơ cứng cột bên nguyên phát, chứng teo cơ ngày càng nặng, liệt hành tủy ngày càng nặng, liệt giả hành tủy, chứng teo cơ cột sống, chứng teo cơ hành tủy-tủy sống ngày càng nặng, tình trạng co cứng tủy sống, chứng teo cơ cột sống, nhược cơ năng, bệnh đau dây thần kinh, chứng đau xơ cơ, bệnh Machado-Joseph, bệnh Paget của xương, hội chứng rung giật-co rút cơ, chứng thất điều Freidrich, rối loạn suy mòn cơ (ví dụ, chứng teo cơ, chứng mất cơ thoái hóa, chứng suy mòn), bệnh cơ thể vùi, bệnh tế bào thần kinh vận động, hoặc chứng liệt.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh về hệ cơ xương (ví dụ, bệnh về hệ cơ xương được mô tả trong bản mô tả này) bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, phương pháp điều trị bao gồm việc điều trị chứng đau cơ hoặc chứng cứng đờ cơ gắn liền với bệnh về hệ cơ xương. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh về hệ cơ xương (ví dụ, bệnh về hệ cơ xương được mô tả trong bản mô tả này).

Bệnh chuyển hóa

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh chuyển hóa. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “bệnh chuyển hóa” được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng ảnh hưởng đến quá trình chuyển

hóa ở đối tượng. Các bệnh chuyển hóa làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic steatohepatitis-NASH), bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic fatty liver disease-NAFLD), chứng xơ hóa gan, chứng béo phì, bệnh tim, xơ vữa động mạch, viêm khớp, chứng tích tụ xystin, bệnh đái tháo đường (ví dụ, bệnh đái tháo đường loại I, bệnh đái tháo đường loại II, hoặc bệnh đái tháo đường thai kỳ), chứng tăng phenylalanin, bệnh tăng sinh võng mạc, hoặc bệnh Kearns-Sayre.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh chuyển hóa (ví dụ, bệnh chuyển hóa được mô tả trong bản mô tả này) bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, phương pháp điều trị này bao gồm việc làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng bao gồm huyết áp tăng cao, mức đường huyết tăng cao, tình trạng lên cân, chứng mệt mỏi, mờ mắt, đau bụng, chứng đầy hơi, chứng táo bón, tiêu chảy, chứng vàng da, và các chứng bệnh tương tự. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc muối được dụng, solvat, hydrat, chất đồng phân hồ biến, hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh chuyển hóa (ví dụ, bệnh về hệ cơ xương được mô tả trong bản mô tả này).

Các bệnh ty lập thể

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh ty lập thể. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh ty lập thể" được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng ảnh hưởng đến ty lập thể ở đối tượng. Theo một số phương án, bệnh ty lập thể là gắn liền với, hoặc là kết quả của, hoặc do tình trạng loạn chức năng ty lập thể, một hoặc nhiều đột biến protein ty lập thể, hoặc một hoặc nhiều đột biến ADN ty lập thể gây ra. Theo một số phương án, bệnh ty lập thể là bệnh cơ ty lập thể. Theo một số phương án, các bệnh ty lập thể, ví dụ, bệnh cơ ty lập thể, mà có thể được điều trị bằng hợp chất có Công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó bao gồm, ví dụ, hội chứng Barth, liệt cơ mắt từ bên ngoài ngày càng nặng mạn tính

(cPEO), hội chứng Kearns-Sayre (KSS), hội chứng Leigh (ví dụ, MILS, hoặc hội chứng Leigh được di truyền theo phía mẹ), các hội chứng tiêu tan ADN ty lập thể (MDDS, ví dụ, hội chứng Alpers), bệnh cơ-não ty lập thể (ví dụ, bệnh cơ-não ty lập thể, bệnh nhiễm axit lactic, và các thời kỳ giống đột quy (MELAS)), bệnh cơ-não thần kinh-dạ dày-ruột ty lập thể (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy-MNGIE), bệnh động kinh rung giật cơ có sợi đỏ rách nát (myoclonus epilepsy with ragged red fiber-MERRF), bệnh dây thần kinh, chứng thất điều, viêm sắc tố võng mạc (NARP), bệnh dây thần kinh thị giác do di truyền Leber (LHON), và hội chứng Pearson.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh ty lập thể được mô tả trong bản mô tả này bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh ty lập thể được mô tả trong bản mô tả này.

Chứng mất thính lực

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị chứng mất thính lực. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chứng mất thính lực" hoặc "tình trạng mất thính lực" có thể bao quát chung sự hư hại bất kỳ đối với hệ thống thính giác, các cơ quan, và các tế bào hoặc sự sút kém bất kỳ về khả năng nghe âm thanh của đối tượng động vật, như được đo bằng các phương pháp và đánh giá tiêu chuẩn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, kiểm nghiệm đo âm phát ốc tai, kiểm nghiệm đo thính lực đơn âm, và kiểm nghiệm điện thính giác thân não. Các tình trạng mất thính lực làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất có Công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng điếc và sự mất thính lực không hội chứng do ty lập thể, sự chết tế bào lông, tình trạng mất thính lực liên quan đến tuổi tác, sự mất thính lực do tiếng ồn kích thích, sự mất thính lực do gen hay di truyền, tình trạng mất thính lực trải nghiệm do kết quả của sự tiếp xúc độc hại đối

với tai, sự mất thính lực hình thành từ bệnh, và sự mất thính lực hình thành từ chấn thương. Theo một số phương án, chứng điếc và sự mất thính lực không hội chứng do ty lạp thể là tình trạng mất thính lực liên quan đến MT-RNR1. Theo một số phương án, tình trạng mất thính lực liên quan đến MT-RNR1 là kết quả của tính độc hại đối với tai của aminoglycosit. Theo một số phương án, chứng điếc và sự mất thính lực không hội chứng do ty lạp thể là tình trạng mất thính lực liên quan đến MT-TS1. Theo một số phương án, chứng điếc và sự mất thính lực không hội chứng do ty lạp thể là đặc trưng bởi sự mất thính lực thần kinh giác quan.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị tình trạng mất thính lực được mô tả trong bản mô tả này bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị tình trạng mất thính lực được mô tả trong bản mô tả này.

Bệnh mắt

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh mắt. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh mắt" có thể được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng mà trong đó chức năng của mắt của đối tượng trở nên bị sút kém. Các tình trạng và bệnh mắt làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó bao gồm bệnh đục thể thủy tinh, bệnh cườm nước, stress mạng lưới nội chất (endoplasmic reticulum-ER), tình trạng thiếu hụt hiện tượng tự thực, tình trạng thoái hóa điểm vàng do tuổi tác (age-related macular degeneration-AMD), hoặc bệnh võng mạc do đái tháo đường.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị tình trạng hoặc bệnh mắt được mô tả trong bản mô tả này bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có công

thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị tình trạng hoặc bệnh mắt được mô tả trong bản mô tả này.

Bệnh thận

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh thận. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh thận" có thể được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng mà trong đó chức năng của thận của đối tượng trở nên bị sút kém. Bệnh thận làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó bao gồm hội chứng Abderhalden–Kaufmann–Lignac (Chứng tích tụ xystin gây bệnh thận), Hội chứng Chèn ép Khoang bụng, Tính gây độc cho thận do axetaminophen kích thích, Suy thận cấp tính/Tổn thương thận cấp tính, Viêm Thụỵ thận Cấp tính, Bệnh thận do Phosphat Cấp tính, Hoại tử Ống thận Cấp tính, Tình trạng thiếu hụt Adenin Phosphoribosyltransferaza, Viêm thận do Adenovirut, Hội chứng Alagille, Hội chứng Alport, bệnh tích tụ dạng tinh bột, Viêm mạch ANCA Liên quan đến Viêm Nội Tâm mạc và các Lây nhiễm khác, U mỡ Cơ Mạch, Bệnh Thận do Chất Giảm đau, Chứng chán ăn và Bệnh Thận, các kháng thể Angiotensin và Xơ cứng Tiểu Cầu thận Khu trú Từng Vùng, Hội chứng Kháng thể Kháng Phospholipit, Viêm thận tiểu cầu thận liên quan đến Liệu pháp kháng TNF- α , các Đột biến APOL1, Hội chứng Dư Mineralocorticoid Rõ ràng, Bệnh thận do Axit Aristolochic, Bệnh Thận do Thuốc Bắc, Bệnh thận Vùng Balkan, Dị dạng động tĩnh mạch và Lỗ rò ở Đường Niệu, Chứng Giảm Canxi Huyết do Di truyền theo Tính trội Nhiễm sắc thể thường, Hội chứng Bardet-Biedl, Hội chứng Bartter, Muối Tắm và Tổn thương Thận Cấp tính, Chứng Hạ Natri Huyết do Uống Nhiều Bia, Chứng Nước tiểu Đỏ do Ăn nhiều Củ Dền Đỏ, Bệnh thận do Chứng Thiếu máu Di truyền do Huyết sắc tố β Bất thường, Bệnh thận do Chất thải Mật, Bệnh thận do Virut Polyoma BK ở Thận Nguyên thể, Vỡ Bàng quang, Chứng loạn đồng vận Cơ thắt Bàng quang, Chèn ép Bàng quang, Bệnh thận của Những Người Vượt biên, Virut Bourbon và Tổn thương Thận Cấp tính, Thu hoạch Mía Cháy và Tình trạng Loạn chức năng Thận Cấp tính, Byetta và Bệnh Suy thận, Bệnh thận C1q, Bệnh Tiểu cầu thận C3, Bệnh Tiểu cầu

thận C3 có Tăng sinh bất thường globulin miễn dịch đơn dòng, Bệnh tiểu cầu thận C4, Tính Gây độc cho Thận do Chất Ưc chế Canxineurin, Nhiễm độc Callilepsis Laureola, Bệnh Suy thận Cấp tính liên quan đến Hiện tượng Nôn nặng do Canabinoit, Hội chứng tim-thận, Tổn thương Thận do Carfilzomib Kích thích, bệnh thận CFHR5, Bệnh Charcot-Marie-Tooth có Bệnh Tiểu cầu thận, Thuốc Bắc và Tính gây độc cho thận, Sản phẩm Cô Anh Đào và Tổn thương thận cấp tính, Chất gây Tắc mạch Cholesterol, hội chứng Churg-Strauss, Nhũ trấp niệu, Bệnh lông mao, Cocain và Thận, Bài niệu Lạnh, Tính Gây độc cho Thận do Colistin, Bệnh xơ hóa Collagen Tiểu cầu thận, Bệnh Xẹp Tiểu cầu thận, Bệnh xẹp tiểu cầu thận Liên quan đến CMV, Bệnh Thận liên quan đến Liệu pháp Kháng Retrovirus (cART) Kết hợp, các Bất thường Bẩm sinh của Thận và Đường Tiết niệu (CAKUT), Hội chứng thận hư Bẩm sinh, Bệnh suy thận Sung huyết, Hội chứng Thận-Đầu xương Ngón tay Hình nón (Hội chứng Mainzer-Saldino hoặc Bệnh Saldino-Mainzer), Bệnh Thận do Chất Cản quang, Nhiễm độc Đồng Sulphat, Hoại tử Vỏ thận, Tổn thương Thận Cấp tính liên quan đến Crizotinib, Chứng globulin tinh thể lạnh, Chứng globulin lạnh, Bệnh Thận do Globulin Tinh thể Kích thích, Tổn thương Thận Cấp tính do Tinh thể Kích thích, Chứng Tăng sinh Mô bào Tích trữ Tinh thể, Bệnh thận Nang, Chứng Xystein Niệu Mắc phải, Chứng tăng Protein niệu Ngưỡng Thận hư do Dasatinib Kích thích, Bệnh Cặn lắng Dày đặc ở Tiểu cầu thận (MPGN Loại 2), Bệnh Dent (Bệnh sỏi thận di truyền theo tính lặn được liên kết nhiễm sắc thể X), Bệnh Thận do Tinh thể DHA, Hội chứng Mất Cân bằng Lọc máu, bệnh Đái tháo đường và Bệnh Thận do Đái tháo đường, Bệnh Đái tháo Nhật, Thực phẩm Bổ sung Dinh dưỡng và Bệnh Suy thận, Xơ cứng Màng nang cuộn Mao mạch Lan tỏa, Bài niệu, Nhiễm độc Đậu Djenkol (Chứng Djenkol), Hội chứng Down và Bệnh thận, các Thuốc Lạm dụng và Bệnh Thận, Niệu quản bị Nhân đôi, Hội chứng EAST, Ebola và Thận, Thận Lạc chỗ, Niệu quản Lạc chỗ, Chứng phù, Sung, Bệnh Erdheim-Chester, Bệnh Fabry, Chứng Tăng Canxi-Huyết Giảm Canxi-Huyết có Tính Gia đình, Hội chứng Fanconi, Hội chứng Fraser, Bệnh Tiểu cầu thận Fibronectin, Viêm Thận Tiểu cầu thận Sợi nhỏ và Bệnh Tiểu cầu thận Dạng Miễn dịch, Hội chứng Fraley, Tình trạng Quá tải Dịch, Chứng Tăng Thể tích, Xơ cứng Tiểu cầu thận Khu trú Từng Vùng, Xơ cứng Khu trú, Xơ cứng Tiểu cầu thận Khu trú, Hội chứng Galloway Mowat, Viêm Động mạch Tế bào Không lồ (Thái dương) có liên quan đến Thận, Cao huyết áp Thai kỳ, Hội chứng Gitelman, Bệnh Cầu thận, Trào ngược Ống Cầu thận, Chứng Glucoza Niệu, Hội chứng Goodpasture, Bệnh Thận do uống Sinh tố Xanh Thanh lọc, Hội chứng HANAC, Tổn thương Thận do Harvoni

(Ledipasvir có Sofosbuvir) Kích thích, Ăn/uống phải Thuốc nhuộm Tóc và Tồn thương Thận Cấp tính, Bệnh do Tế bào có chân sau khi Nhiễm Virut Hanta, Bệnh thận do Stress Nhiệt, Bệnh Đái ra máu (Máu trong Nước tiểu), Hội chứng tán huyết-tăng ure huyết (HUS), Hội chứng tán huyết-tăng ure huyết không điển hình (aHUS), Hội chứng Thực bào Tế bào máu, Viêm Bàng quang Xuất huyết, Sốt Xuất huyết có Hội chứng Thận (HFRS, Bệnh thận do Virut Hanta, Sốt xuất huyết Hàn Quốc, Sốt xuất huyết Dịch bệnh, Bệnh thận Dịch bệnh), Chứng Hemosiderin Niệu, Chứng Nhiễm Hemosiderin liên quan đến Huyết sắc tố Niệu Kích phát về Đem và Chứng Thiếu máu Tán huyết, Bệnh Tiểu cầu Thận do Gan, Bệnh Tắc Tĩnh mạch Gan, Hội chứng Tắc nghẽn Xoang, Bệnh Thận gắn liền với Viêm gan C, Bệnh Thận Gắn liền với Yếu tố Nhân Tế bào gan 1 β , Hội chứng Gan Thận, các Chất Bổ sung từ Thảo mộc và Bệnh Thận, Hội chứng Thận do Độ cao Cao, Cao Huyết áp và Bệnh Thận, Bệnh Thận Phức hợp Miễn dịch Gắn liền với HIV (HIV-Associated Immune Complex Kidney Disease-HIVICK), Bệnh Thận Gắn liền với HIV (HIV-Associated Nephropathy-HIVAN), Bệnh thận Ống-kẽ do Di truyền theo Tính trội Nhiễm sắc thể Thường liên quan đến HNF1B, Thận móng Ngựa (Dung hợp Thận), Bệnh loét Hunner, Chứng Tích tụ Quá mức Phospholipit Thận do Hydroxycloquin Kích thích, Chứng Tăng Aldosteron, Chứng Tăng Canxi-Huyết, Chứng Tăng Kali Huyết, Chứng Tăng Magie Huyết, Chứng Tăng Natri Huyết, Chứng Tăng Oxalat Niệu, Chứng Tăng Phosphat Huyết, Chứng Giảm Canxi Huyết, Hội chứng Viêm mạch Mày đay Giảm Bỏ thể, Chứng Giảm Kali Huyết, Tình trạng Loạn Chức năng Thận do Chứng Giảm Kali Huyết Kích thích, Chứng Liệt Chu kỳ Giảm Kali Huyết, Chứng Giảm Magie Huyết, Chứng Giảm Natri Huyết, Chứng Giảm Phosphat Huyết, Chứng Giảm Phosphat Huyết ở Người Sử dụng Cần sa, Cao huyết áp, Cao huyết áp, Đơn gen, Bệnh Thận do Trà đá, Tính Gây độc cho Thận do Ifosfamide, Bệnh Thận IgA, Bệnh Thận IgG4, Bài niệu Dưới nước, Viêm Thận Kẽ liên quan đến Liệu pháp Điểm kiểm soát Miễn dịch, Bệnh Thận liên quan đến Infliximab, Viêm Bàng quang Kẽ, Hội chứng Bàng quang Đau (Bản câu hỏi), Viêm Thận Kẽ, Viêm thận kẽ, Phì đại Nhân Tế bào, Hội chứng Ivemark, Bệnh Thận do Virut JC, Hội chứng Joubert, Tình trạng Loạn Chức năng Bàng quang gắn liền với Ketamin, Sỏi thận, Bệnh Sỏi thận, Độc tính Trà Kombucha, Bệnh thận do Chì và Tính Gây độc cho Thận liên quan đến Chì, Tình trạng Thiếu hụt Loxitin Cholesterol Axyltransferaza (Tình trạng Thiếu hụt LCAT), Bệnh Thận do Hiện tượng Nhiễm Xoắn khuẩn Leptospira, Bệnh Lắng đọng Chuỗi nhẹ, Bệnh Lắng đọng Globulin Miễn dịch Đơn dòng, Bệnh Ống thận Gắn Chuỗi nhẹ, Hội chứng Liddle, Hội chứng

Lightwood-Albright, Bệnh tiểu cầu thận Lipoprotein, Tính gây độc cho thận do Lithi, Đột biến LMX1B Gây ra FSGS Di truyền, Bệnh Đái Ra Máu Đau Thắt lưng, Lupus, Lupus Ban đỏ Toàn thân, Bệnh Thận do Lupus, Viêm Thận do Lupus, Viêm Thận do Lupus có Tính Dương tính Huyết thanh Kháng thể Bào chất Kháng Bạch cầu Trung tính, Bệnh do Tế bào có chân do Lupus, Viêm Thận Tiểu cầu thận gắn liền với Bệnh Lyme, Chứng Không Dung nạp Protein Lysin Niệu, Bệnh Thận do Lysozym, Bệnh Thận do Bệnh Sốt rét, Bệnh Thận gắn liền với Dạng ác tính, Cao Huyết áp Ác tính, Chứng Nhuyễn Tạng, Hội chứng McKittrick-Wheelock, MDMA (Molly; Ecstasy; 3,4-Metylendioxymetamphetamin) và Suy thận, Chứng hẹp Lỗ thoát, Bệnh thận Nang Tủy, Bệnh Thận gắn liền với Urolodulin, Bệnh Thận Tăng Axit uric Huyết ở Tuổi Thiếu niên Loại 1, Bệnh Tủy Thận Bọt xốp, Phình Niệu quản, Độc tính Melamin và Thận, Hội chứng MELAS, Viêm Thận Tiểu cầu thận Tăng sinh Màng, Bệnh Thận Màng, Bệnh Tiểu cầu thận Giống Màng có các Dạng Lắng đọng IgG Kappa bị Che giấu, Bệnh Thận vùng Trung bộ Châu Mỹ, Chứng Nhiễm Axit Chuyển hóa, Chứng Nhiễm Kiềm Chuyển hóa, Bệnh Suy thận liên quan đến Metotrexat, Viêm Đa mạch Vi thể, Hội chứng Sữa-Kiềm, Bệnh Sang thương Tối thiểu, Tăng sinh Bất thường Globulin Miễn dịch Đơn dòng có Ý nghĩa ở Thận, Loạn Protein Huyết, Độc tính Dung dịch Súc sạch Miệng, Bệnh Thận MUC1, Thận Loạn sản Đa nang, Đa u tủy, Khối Tân sinh Tăng sinh tủy và Bệnh tiểu cầu thận, Hội chứng Móng-xương bánh chè, Hội chứng NARP, Bệnh Lắng đọng Canxi ở Thận, Chứng Xơ hóa Toàn thân do Thận, Sa thận (Thận Nổi, Thận Sa), Hội chứng thận hư, Rối loạn Bàng quang do Thần kinh, Sự kiện 9/11 và Bệnh Thận, Xơ cứng Tiểu cầu thận Nốt, Viêm Niệu đạo Không do Lậu, Hội chứng Kẹp Hạt dẻ, Phì đại Ống Tiểu cầu thận do Giảm sản Đơn vị thận, Hội chứng Miệng-Mặt-Ngón, Chứng Axit Orotic Niệu, Hạ Huyết áp Tư thế Đứng, Chứng Tăng Protein Niệu Tư thế Đứng, Bài niệu Thấm thấu, Thận hư Thấm thấu, Hội chứng Quá kích Buồng trứng, Bệnh Thận do Oxalat, Thận Page, Hoại tử Dạng nhú, Hội chứng Nhú Thận (Hội chứng Thận-Dị tật Mắt, Tình trạng Giảm sản Thận được Phân lập), Đột biến PARN và Bệnh Thận, Parvovirus B19 và Thận, Hội chứng Màng bụng-Thận, Hội chứng POEMS, Van Niệu đạo Sau, Bệnh Tiểu cầu Thận Bọc Tế bào có chân, Viêm Thận Tiểu cầu thận Sau Lây nhiễm, Viêm Thận Tiểu cầu thận Sau Nhiễm Liên cầu khuẩn, Viêm Thận Tiểu cầu thận sau Lây nhiễm, Viêm Thận Tiểu cầu thận Sau Lây nhiễm, Không Điển hình (IgA-Trội), Mô phỏng Bệnh Thận IgA, Viêm Đa Động mạch Dạng Nút, Bệnh Thận Đa nang, Van Niệu đạo Sau, Bài niệu Sau Tác nghẽn, Tiền Sản giật, Hội chứng Truyền Propofol, Viêm Thận Tiểu cầu

thận có Tính Tăng sinh có các Dạng Lắng đọng IgG Đơn dòng (Bệnh Nasr), Bệnh Suy thận liên quan đến Keo ong (Nhựa Ong mật), Chứng Tăng Protein Niệu (Protein trong Nước tiểu), Chứng Tăng Aldosteron Giả, Chứng Giảm Bicarbonat Huyết Giả, Chứng Giảm Năng Tuyến Cận giáp Giả, Hội chứng Thận-Phổi, Viêm thận Bề thận (Lây nhiễm Thận), Thận hư có Mủ, Pyridium và Suy thận, Bệnh thận do Bức xạ, Ranolazine và Thận, Hội chứng Tái dưỡng, Bệnh Thận Trào ngược, Viêm Thận Tiểu cầu thận Diễn tiến Ngày càng nặng Nhanh chóng, Áp-xe Thận, Áp-xe Quanh thận, Bất sản Thận, Tổn thương Thận Cấp tính gắn liền với Vi Huyết khối Tĩnh mạch Hình cung Thận, Chứng phình Động mạch Thận, Bóc tách Động mạch Thận, Tụ phát, Chứng hẹp Động mạch Thận, Ung thư Tế bào Thận, Nang Thận, Chứng Giảm Axit uric Huyết Thận có Bệnh Suy thận Cấp tính do Tập thể dục Kích thích, Nhồi máu Thận, Loạn dưỡng Xương Thận, Nhiễm Axit Ống Thận, Đột biến Renin và Bệnh Thận Ống-kẽ Do Di truyền theo Tính trội Nhiễm sắc thể Thường, Khối u Tiết Renin (Khối u Tế bào Gân Cầu thận), Chứng Thảm thẩu do Sắp đặt Lại, Niệu quản Sau Tĩnh mạch Chủ, Chứng Xơ hóa Sau Màng bụng, Chứng Tiêu Cơ vân, Chứng Tiêu Cơ vân liên quan đến Phẫu thuật Giảm cân, Bệnh Thận gắn liền với Viêm khớp Dạng thấp, Bệnh Thận do Bệnh U hạt, Chứng Mất Muối, Thận và Não, Bệnh Nhiễm Sán máng và Bệnh Cầu thận, loạn sản xương-miễn dịch Schimke, Con Khủng hoảng Thận do Xơ cứng bì, Hội chứng Thận Đa nang-Xương mác Ngoằn ngoèo, Hội chứng Exner, Bệnh Thận do Hồng cầu Hình Lưỡi liềm, Tình trạng Phơi nhiễm Silic oxit và Bệnh Thận Mạn tính, Bệnh thận của Người nông dân Sri Lanka, Hội chứng Sjögren và Bệnh Thận, Việc Sử dụng Canabinoit Tổng hợp và Tổn thương Thận Cấp tính, Bệnh thận Sau Cây ghép Tế bào Tạo huyết, Bệnh thận Liên quan đến việc Cây ghép Tế bào gốc, Hội chứng TAFRO, Chứng Giảm Natri Huyết do Trà và Bánh, Tính gây độc cho Thận do Tenofovir Kích thích, Bệnh Màng Đáy Mỏng, Bệnh Đái Ra máu Lành tính có Tính Gia đình, Bệnh Huyết khối Mao mạch Gắn liền với Tăng sinh Bất thường Globulin Miễn dịch Đơn dòng, Viêm thận Hào, Viêm Tam giác Bàng quang, Bệnh Lao, Niệu-Sinh dục, Xơ cứng Củ, Loạn sinh Ống thận, Viêm thận Ống-kẽ Phức hợp Miễn dịch Do các Tự kháng thể của Bờ Bàn chải Tiểu quản Gân, Hội chứng Tiêu Khối u, Chứng Ure Huyết, Bệnh Dây Thần kinh Thị giác do Ure Huyết, Viêm Niệu quản có Nang, Túi Sa Niệu quản, Nút Niệu đạo, Hẹp Niệu đạo, Tiểu tiện Không Tự chủ, Lây nhiễm Đường Tiết niệu, Tắc nghẽn Đường Tiết niệu, Rò niệu-sinh dục, Bệnh Thận gắn liền với Uromodulin, Bệnh Thận Chất thải Gây Tắc gắn liền với Vancomycin, Bệnh Thận do Vận mạch, Rò Ruột-Bàng quang, Trào ngược Bàng quang-

Niệu quản, Tình trạng Ức chế VGEF và Bệnh Thận Huyết khối Mao mạch, Thuốc Gây Tê Dễ Bay hơi và Tổn thương Thận Cấp tính, Bệnh Von Hippel-Lindau, Viêm Thận Tiểu cầu thận Tăng Đại Globulin Huyết Waldenstrom, Bệnh Thận liên quan đến Warfarin, Vết chích Ong bắp cày và Tổn thương Thận Cấp tính, Bệnh Tạo U hạt Wegener, Bệnh Tạo U hạt có Viêm Đa Mạch, Virut West Nile và Bệnh Thận Mạn tính, hội chứng Wunderlich, Hội chứng Zellweger, hoặc Hội chứng Gan-thận-não.

Bệnh truyền nhiễm

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I) được sử dụng để điều trị bệnh truyền nhiễm. Bệnh truyền nhiễm lấy làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức bao gồm tình trạng nhiễm vi khuẩn, tình trạng lây nhiễm virut (ví dụ, herpes, bệnh zona thần kinh, cúm, cảm lạnh thông thường, viêm não), và nhiễm ký sinh trùng.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I) được sử dụng để điều trị bệnh truyền nhiễm (ví dụ, bệnh truyền nhiễm được mô tả trong bản mô tả này) bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I) nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh truyền nhiễm.

Nhiễm ký sinh trùng

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I) được sử dụng để điều trị nhiễm ký sinh trùng.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I) được sử dụng để điều trị nhiễm ký sinh trùng bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I) nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị nhiễm ký sinh trùng.

Bệnh ức chế miễn dịch

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I) được sử dụng để điều trị bệnh ức chế miễn dịch.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I) được sử dụng để điều trị bệnh ức chế miễn dịch bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, ví dụ, hợp chất có công thức (I) nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh ức chế miễn dịch.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh thận được mô tả trong bản mô tả này bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh thận được mô tả trong bản mô tả này.

Bệnh da

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh da. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh da" có thể được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng ảnh hưởng đến da. Các bệnh da làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó bao gồm mụn trứng cá, bệnh rụng lông từng vùng, ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh Bowen, chứng tích tụ porphyrin tạo hồng cầu bẩm sinh, viêm da tiếp xúc, bệnh Darier, chứng sừng hóa lỗ chân lông quang hóa phát tán ở bề mặt, bệnh bong biểu bì bong nước loạn dinh dưỡng, nấm eczema (nấm eczema cơ địa dị ứng), bệnh Paget ngoài tuyến vú, bệnh bong biểu bì bong nước đơn giản, chứng tích tụ protoporphyrin tạo hồng cầu, móng lây nhiễm nấm, bệnh Hailey-Hailey, herpes đơn giản, viêm tuyến mồ hôi mưng mủ, chứng rụng lông tóc, chứng tăng tiết mồ hôi, bệnh da vảy cá, bệnh chốc lở, sẹo lồi, chứng dày sừng nang lông, lichen phẳng, lichen xơ hóa, u hắc sắc tố, nám da, bệnh dạng pemphigus màng nhầy, bệnh dạng

pemphigus, pemphigus thể thông thường, vảy phấn dạng lichen, vảy phấn đỏ nang lông, hạt cơm lòng bàn chân (mụn cóc), phát ban dạng đa hình do ánh sáng, bệnh vảy nến, bệnh vảy nến mảng bám, hoại thư da sinh mủ, bệnh nổi mạch máu đỏ vùng mặt, bệnh ghẻ, xơ cứng bì, bệnh zona thần kinh, ung thư biểu mô tế bào vảy, hội chứng Sweet, mày đay và chứng phù mạch và bạch biến.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh da được mô tả trong bản mô tả này bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh da được mô tả trong bản mô tả này.

Bệnh xơ hóa

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh xơ hóa. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh xơ hóa" có thể được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng mà được xác định bằng hiện tượng tích tụ của các hợp phần cơ chất ngoại bào quá mức. Các bệnh xơ hóa làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó bao gồm viêm bao khớp dính, cứng đờ động mạch, chứng xơ hóa khớp, chứng xơ hóa tâm nhĩ, chứng xơ hóa tim, xơ gan, chứng xơ hóa gan bẩm sinh, bệnh Crohn, chứng xơ hóa nang, co cứng Dupuytren, chứng xơ hóa cơ tim-màng trong tim, sẹo mô đệm, viêm gan C, bệnh cơ tim phì đại, viêm phổi quá mẫn cảm, chứng xơ hóa phổi vô căn, viêm phổi kẽ vô căn, bệnh phổi kẽ, sẹo lồi, chứng xơ hóa trung thất, xơ tủy, chứng xơ hóa toàn thân do thận, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, nhồi máu cơ tim cũ, bệnh Peyronie, bệnh bụi phổi, viêm phổi, chứng xơ hóa khối ngày càng nặng, chứng xơ hóa phổi, tổn thương phổi do bức xạ kích thích, chứng xơ hóa sau màng bụng, xơ cứng bì/xơ cứng toàn thân, bệnh nhiễm bụi silic phổi và tình trạng tổ chức lại tâm thất.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được

sử dụng để điều trị bệnh xơ hóa được mô tả trong bản mô tả này bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh xơ hóa được mô tả trong bản mô tả này.

Rối loạn hemoglobin

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh hemoglobin. Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "bệnh hemoglobin" hoặc "rối loạn hemoglobin" có thể được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng đặc trưng bởi sự sản xuất bất thường hoặc cấu trúc của protein hemoglobin. Các bệnh hemoglobin làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó bao gồm chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố β bất thường "trội", chứng tăng methemoglobin huyết mắc phải (độc), chứng carboxyhemoglobin huyết, chứng thiếu máu tán huyết thể Heinz bẩm sinh, bệnh HbH, chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố β bất thường/HbS, chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố β bất thường/HbE, bệnh HbSC, chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố bất thường α^+ có tính đồng hợp tử (kiểu hình của chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố bất thường α^0), Phù thai có Hb Bart, bệnh/chứng thiếu máu hồng cầu hình lưỡi liềm, tính trạng hồng cầu hình lưỡi liềm, bệnh thiếu máu di truyền do huyết sắc tố β bất thường hồng cầu hình lưỡi liềm, chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố bất thường α^+ , chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố bất thường α^0 , chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố bất thường α gắn liền với hội chứng loạn sản tủy, chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố bất thường α có hội chứng chậm phát triển tâm thần (ATR), chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố bất thường β^0 , chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố bất thường β^+ , chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố bất thường δ , chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố bất thường γ , chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố β bất thường mức nặng, chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố β bất thường mức vừa, chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố $\delta\beta$ bất thường, và chứng thiếu máu di truyền do huyết sắc tố $\epsilon\gamma\delta\beta$ bất thường.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh hemoglobin được mô tả trong bản mô tả này bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh hemoglobin được mô tả trong bản mô tả này.

Bệnh tự miễn dịch

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh tự miễn dịch. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh tự miễn dịch" có thể được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng mà trong đó hệ miễn dịch của đối tượng tấn công và làm hư hại mô của đối tượng đã nêu. Bệnh tự miễn dịch làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó bao gồm Co thắt tâm vị, bệnh Addison, bệnh Still ở Người lớn, Bệnh Thiếu Globulin Gamma Huyết, Bệnh Rụng lông từng vùng, Bệnh Tích tụ Dạng Tinh bột, Viêm Cột sống Dính khớp, Viêm Thận kháng TBM/kháng GBM, Hội Chứng Kháng Thể Kháng Phospholipit, Chứng Phù mạch Tự Miễn dịch, Tự miễn dịch rối loạn hệ thần kinh thực vật, Viêm Tủy-Não Tự Miễn dịch, Viêm gan Tự Miễn dịch, Bệnh Tai trong Tự Miễn dịch (AIED), Viêm Cơ tim Tự Miễn dịch, Viêm Buồng trứng Tự Miễn dịch, Viêm Tinh hoàn Tự Miễn dịch, Viêm Tụy Tự Miễn dịch, Bệnh Vỡ mạch Tự Miễn dịch, Mày đay Tự Miễn dịch, Bệnh Dây Thần kinh Tế bào Thần kinh & Sợi trục (Axonal & neuronal neuropathy-AMAN), bệnh Baló, bệnh Behcet, Bệnh dạng pemphigus niêm mạc lạnh tính, Bệnh dạng pemphigus bong, bệnh Castleman (Castleman disease-CD), Bệnh hệ tiêu hóa không hấp thụ dưỡng chất do gluten, bệnh Chagas, Bệnh đa dây thần kinh hủy myelin viêm mạn tính (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy-CIDP), Viêm tủy xương đa ổ tái phát mạn tính (Chronic recurrent multifocal osteomyelitis-CRMO), Hội chứng Churg-Strauss (Churg-Strauss Syndrome-CSS) hoặc Bệnh Tạo U hạt Bạch cầu Ưa Eosin (Eosinophilic Granulomatosis-EGPA), Bệnh dạng pemphigus sẹo, hội chứng Cogan, Bệnh

agglutinin lạnh, Chứng chặn tim bẩm sinh, viêm cơ tim do Cocksackie, hội chứng CREST, bệnh Crohn, Viêm da dạng herpes, Viêm da-cơ, bệnh Devic (viêm tủy-thị thần kinh), Lupus dạng đĩa, hội chứng Dressler, Lạc nội mạc tử cung, Viêm thực quản bạch cầu ưa eosin (Eosinophilic esophagitis-EoE), viêm cân mạc do bạch cầu ưa eosin, Ban đỏ nốt, Chứng globulin lạnh trong máu hỗn hợp thiết yếu, hội chứng Evans, Chứng đau xơ cơ, Viêm phế nang xơ hóa, Viêm động mạch tế bào khổng lồ (viêm động mạch thái dương), Viêm cơ tim tế bào khổng lồ, Viêm thận tiểu cầu thận, hội chứng Goodpasture, Bệnh tạo u hạt có viêm đa mạch, Bệnh Graves, hội chứng Guillain-Barre, viêm tuyến giáp Hashimoto, Chứng thiếu máu tán huyết, ban xuất huyết Henoch-Schonlein (Henoch-Schonlein purpura-HSP), Herpes thai kỳ hoặc bệnh dạng pemphigus thai kỳ (pemphigoid gestationis-PG), Viêm tuyến mồ hôi mưng mủ (Hidradenitis Suppurativa-HS) (Mụn trứng cá viêm tuyến mồ hôi), Chứng giảm gammaglobulin huyết, Bệnh thận IgA, bệnh xơ cứng liên quan đến IgG4, Ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (Immune thrombocytopenic purpura-ITP), Viêm cơ thể vùi (Inclusion body myositis-IBM), Viêm bàng quang kẽ (Interstitial cystitis-IC), Viêm khớp ở tuổi thiếu niên, Bệnh đái tháo đường ở tuổi thiếu niên (Bệnh đái tháo đường loại 1), Viêm cơ ở tuổi thiếu niên (Juvenile myositis-JM), bệnh Kawasaki, hội chứng Lambert-Eaton, Viêm mạch phá hủy bạch cầu, Lichen phẳng, Lichen xơ hóa, Viêm kết mạc dạng gồ, bệnh do IgA tuyến tính (linear IgA disease-LAD), Lupus, Bệnh Lyme mạn tính, bệnh Meniere, Viêm đa mạch vi thể (Microscopic polyangiitis-MPA), Bệnh mô liên kết hỗn tạp (Mixed connective tissue disease-MCTD), bệnh loét Mooren, bệnh Mucha-Habermann, Bệnh dây thần kinh vận động đa ổ (Multifocal Motor Neuropathy-MMN) hoặc MMNCB, Xơ cứng rải rác, Nhược cơ năng, Viêm cơ, Chứng ngủ rũ, Lupus Sơ sinh, Viêm tủy-thị thần kinh, Chứng giảm bạch cầu trung tính, Bệnh dạng pemphigus sẹo mắt, Viêm dây thần kinh thị giác, Bệnh thấp khớp lặp tương tự (Palindromic rheumatism-PR), PANDAS, Chứng thoái hóa tiểu não gợn dạng tân sinh (Paraneoplastic cerebellar degeneration-PCD), Huyết sắc tố niệu kịch phát về đêm (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria-PNH), hội chứng Parry Romberg, Viêm vùng phẳng (viêm màng mạch nhỏ ngoại vi), hội chứng Parsonnage-Turner,, Pemphigus, Bệnh dây thần kinh ngoại vi, Viêm tủy-não quanh tĩnh mạch, Chứng thiếu máu ác tính (Pernicious anemia-PA), hội chứng POEMS, Viêm đa động mạch dạng nút, Hội chứng đa tuyến loại I, Hội chứng đa tuyến loại II, Hội chứng đa tuyến loại III, Đau nhức đa cơ, Viêm đa cơ, Hội chứng sau nhồi máu cơ tim, Hội chứng sau phẫu thuật cắt bỏ màng ngoài tim, Xơ ống mật nguyên phát, Viêm đường mật xơ cứng

hóa nguyên phát, Viêm da do progesteron, Bệnh vẩy nến, Viêm khớp vẩy nến, Chứng bất sản hồng cầu đơn thuần (Pure red cell aplasia-PRCA), Hoại thư da sinh mủ, hiện tượng Raynaud, Viêm khớp Phản ứng, Loạn dưỡng thần kinh giao cảm phản xạ, Viêm đa sụn tái phát, Hội chứng chân không yên (Restless legs syndrome-RLS), Chứng xơ hóa sau màng bụng, Sốt thấp khớp, Viêm khớp dạng thấp, Bệnh u hạt, hội chứng Schmidt, Viêm củng mạc, Xơ cứng bì, hội chứng Sjögren, Tính tự miễn dịch tinh hoàn & tinh trùng, Hội chứng người cứng (Stiff person syndrome-SPS), Viêm nội tâm mạc bán cấp do vi khuẩn (Subacute bacterial endocarditis-SBE), hội chứng Susac, Viêm mắt giao cảm (Sympathetic ophthalmia-SO), viêm động mạch Takayasu, Viêm động mạch thái dương/Viêm động mạch tế bào khổng lồ, Ban xuất huyết giảm tiểu cầu (Thrombocytopenic purpura-TTP), hội chứng Tolosa-Hunt (Tolosa-Hunt syndrome-THS), Viêm tủy ngang, Bệnh đái tháo đường loại 1, Viêm loét kết tràng (Ulcerative colitis-UC), Bệnh mô liên kết chưa biệt hóa (undifferentiated connective tissue disease-UCTD), Viêm màng mạch nhỏ, Viêm mạch, Bạch biến, Bệnh Vogt-Koyanagi-Harada, và Bệnh tạo u hạt Wegener (hoặc Bệnh tạo u hạt có viêm đa mạch (granulomatosis with polyangiitis-GPA)).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh tự miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh tự miễn dịch được mô tả trong bản mô tả này.

Tình trạng lây nhiễm virus

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị tình trạng lây nhiễm virus. Các tình trạng lây nhiễm virus làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó bao gồm cúm, virus gây suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus-HIV) và herpes.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị tình trạng lây nhiễm virus được mô tả trong bản mô tả này bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị tình trạng lây nhiễm virus được mô tả trong bản mô tả này.

Tình trạng lây nhiễm bệnh sốt rét

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh sốt rét. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "bệnh sốt rét" có thể được dùng để chỉ bệnh ký sinh trùng của động vật nguyên sinh của chi ký sinh trùng sốt rét mà gây ra tình trạng lây nhiễm của các hồng cầu (red blood cell-RBC). Các dạng lây nhiễm bệnh sốt rét làm ví dụ mà có thể được điều trị bằng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó bao gồm tình trạng lây nhiễm do Plasmodium vivax, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae và Plasmodium falciparum gây ra. Theo một số phương án, tình trạng lây nhiễm bệnh sốt rét mà có thể được điều trị bằng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó là bệnh sốt rét tái diễn/kháng thuốc.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị tình trạng lây nhiễm bệnh sốt rét được mô tả trong bản mô tả này bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hồ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị tình trạng lây nhiễm bệnh sốt rét được mô tả trong bản mô tả này.

Các bệnh có đột biến dẫn đến tình trạng kích thích đáp ứng protein không được gấp cuộn (Unfolded Protein Response-UPR)

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh có đột biến mà dẫn đến tình trạng kích thích UPR. Bệnh có đột biến mà dẫn đến tình trạng kích thích UPR làm ví dụ bao gồm hội chứng Marinesco-Sjogren, đau do bệnh thần kinh, đau do bệnh thần kinh đái tháo đường, tình trạng mất thính lực do tiếng ồn kích thích, tình trạng mất thính lực thần kinh giác quan không hội chứng, tình trạng mất thính lực liên quan đến tuổi tác, hội chứng Wolfram, bệnh Darier White, hội chứng Usher, bệnh collagen, bệnh thận màng đáy mỏng, hội chứng Alport, loạn sản sụn khung xương, loạn sản sụn hành xương loại Schmid, và Loạn sản sụn giả.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó được sử dụng để điều trị bệnh có đột biến mà dẫn đến tình trạng kích thích UPR được mô tả trong bản mô tả này bằng cách làm giảm hoặc loại bỏ triệu chứng của bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể được sử dụng làm một chất đơn lẻ trong chế phẩm hoặc ở dạng kết hợp với một chất khác trong chế phẩm để điều trị bệnh có đột biến mà dẫn đến tình trạng kích thích UPR được mô tả trong bản mô tả này.

Các phương pháp điều biến mức sản xuất protein

Theo một khía cạnh khác, được bộc lộ trong bản mô tả này là phương pháp điều biến quá trình biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào, phương pháp này bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, nhờ đó điều biến quá trình biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào. Theo một số phương án, việc cho hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó tiếp xúc với tế bào làm tăng mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường

eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào. Theo một số phương án, việc cho hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó với tế bào làm giảm mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào.

Theo một khía cạnh khác, được bộc lộ trong bản mô tả này là phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị tình trạng, bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này ở đối tượng bệnh cần đến phương pháp này, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng bệnh dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó điều biến quá trình biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng bằng các tế bào của đối tượng bệnh, nhờ đó điều trị tình trạng, bệnh hoặc rối loạn. Theo một số phương án, tình trạng, bệnh hoặc rối loạn này là đặc trưng bởi quá trình biểu hiện lệch lạc của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng bằng các tế bào của đối tượng bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm tăng mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng bằng các tế bào của đối tượng bệnh, nhờ đó điều trị tình trạng, bệnh hoặc rối loạn. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm giảm mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng bằng các tế bào của đối tượng bệnh, nhờ đó điều trị tình trạng, bệnh hoặc rối loạn.

Theo một khía cạnh khác, được bộc lộ trong bản mô tả này là phương pháp điều biến hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào, phương pháp này bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, nhờ đó điều biến hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường

eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào. Theo một số phương án, việc cho hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó tiếp xúc với tế bào làm tăng hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào. Theo một số phương án, việc cho hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó tiếp xúc với tế bào làm giảm hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào.

Theo một khía cạnh khác, được bộc lộ trong bản mô tả này là phương pháp phòng ngừa hoặc điều trị tình trạng, bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này ở đối tượng bệnh cần đến phương pháp này, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng bệnh dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó điều biến hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng bằng các tế bào của đối tượng bệnh, nhờ đó điều trị tình trạng, bệnh hoặc rối loạn. Theo một số phương án, tình trạng, bệnh hoặc rối loạn này là đặc trưng bởi hoạt tính lệch lạc của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng ở các tế bào của đối tượng bệnh. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm tăng hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng ở các tế bào của đối tượng bệnh, nhờ đó điều trị tình trạng, bệnh hoặc rối loạn. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm giảm hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng ở các tế bào của đối tượng bệnh, nhờ đó điều trị tình trạng, bệnh hoặc rối loạn.

Theo một số phương án, việc cho dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este,

N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó điều biến cả quá trình biểu hiện và hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong các tế bào của đối tượng bệnh, nhờ đó điều trị tình trạng, bệnh hoặc rối loạn.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được cải biến về mặt hóa học, trước khi (ex vivo) hoặc sau khi (in vivo) tiếp xúc với tế bào, tạo thành hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học mà điều biến quá trình biểu hiện và/hoặc hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được chuyển hóa bởi đối tượng bệnh tạo thành hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học mà điều biến quá trình biểu hiện và/hoặc hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong các tế bào của đối tượng bệnh, nhờ đó điều trị tình trạng, bệnh hoặc rối loạn được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học là hợp chất có Công thức (II).

Theo một khía cạnh, được bộc lộ trong bản mô tả này là phương pháp điều trị bệnh liên quan đến quá trình điều biến của mức hoặc hoạt tính eIF2B, mức hoặc hoạt tính eIF2 α , hoặc mức hoặc hoạt tính của hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR ở đối tượng bệnh cần đến phương pháp này, bao gồm việc cho đối tượng bệnh dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I). Theo một số phương án, quá trình điều biến bao gồm sự tăng về mức hoặc hoạt tính eIF2B, sự tăng về mức hoặc hoạt tính eIF2 α , hoặc sự tăng về mức hoặc hoạt tính của hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR. Theo một số phương án, bệnh này có thể là do đột biến đối với gen hoặc trình tự protein liên quan đến thành viên của con đường eIF2 gây ra (ví dụ, con đường truyền tín hiệu eIF2 α).

Các phương pháp làm tăng mức sản xuất và hoạt tính protein

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể là hữu ích trong các ứng dụng trong đó, có mong muốn làm tăng sản lượng đầu ra của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng, như hệ thống không có tế bào in vitro dùng để sản xuất protein.

Theo một số phương án, sáng chế này đề cập đến phương pháp làm tăng mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng bằng tế bào hoặc hệ thống biểu hiện in vitro, phương pháp bao gồm việc cho tế bào hoặc hệ thống biểu hiện in vitro tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó. Theo một số phương án, phương pháp này là phương pháp làm tăng mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng bằng tế bào bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó). Theo các phương án khác, phương pháp này là phương pháp làm tăng mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng bằng hệ thống biểu hiện protein in vitro bao gồm việc cho hệ thống biểu hiện in vitro tiếp xúc với hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó). Theo một số phương án, việc cho tế bào hoặc hệ thống biểu hiện in vitro tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm tăng mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào hoặc hệ thống biểu hiện in vitro là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%. Theo một số phương án, việc cho tế bào hoặc hệ thống biểu hiện in vitro tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm tăng mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào hoặc hệ thống biểu hiện in vitro là khoảng 1 lần, khoảng 2 lần, khoảng 3 lần, khoảng 4 lần, khoảng 5 lần, khoảng 6 lần, khoảng 7 lần, khoảng 8 lần, khoảng

9 lần, khoảng 10 lần, khoảng 20 lần, khoảng 30 lần, khoảng 40 lần, khoảng 50 lần, khoảng 60 lần, khoảng 70 lần, khoảng 80 lần, khoảng 90 lần, khoảng 100 lần, khoảng 200 lần, khoảng 300 lần, khoảng 400 lần, khoảng 500 lần, khoảng 600 lần, khoảng 700 lần, khoảng 800 lần, khoảng 900 lần, khoảng 1000 lần, khoảng 10000 lần, khoảng 100000 lần, hoặc khoảng 1000000 lần.

Theo một số phương án, sáng chế này đề cập đến phương pháp làm tăng mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng bằng các tế bào của đối tượng bệnh, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng bệnh dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó đối tượng bệnh đã được chẩn đoán mắc bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này và trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này là đặc trưng bởi quá trình biểu hiện lệch lạc của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng (ví dụ, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh chất trắng não, bệnh giảm sản xuất myelin hoặc bệnh hủy myelin, bệnh suy mòn cơ, hoặc chứng mất cơ thoái hóa). Theo một số phương án, việc cho đối tượng bệnh cần đến phương pháp này dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm tăng mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng bằng các tế bào của đối tượng bệnh khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, nhờ đó điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này. Theo một số phương án, việc cho đối tượng bệnh cần đến phương pháp này dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm tăng mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng bằng các tế bào của đối tượng bệnh khoảng 1 lần, khoảng 2 lần, khoảng 3 lần, khoảng 4 lần, khoảng 5 lần, khoảng 6 lần, khoảng 7 lần, khoảng 8 lần, khoảng 9 lần, khoảng 10 lần, khoảng 20 lần, khoảng 30 lần, khoảng 40 lần, khoảng 50 lần,

khoảng 60 lần, khoảng 70 lần, khoảng 80 lần, khoảng 90 lần, khoảng 100 lần, khoảng 200 lần, khoảng 300 lần, khoảng 400 lần, khoảng 500 lần, khoảng 600 lần, khoảng 700 lần, khoảng 800 lần, khoảng 900 lần, khoảng 1000 lần, khoảng 10000 lần, khoảng 100000 lần, hoặc khoảng 1000000 lần, nhờ đó điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể là hữu ích trong các ứng dụng trong đó, có mong muốn làm tăng hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế này đề cập đến phương pháp làm tăng hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào, phương pháp này bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm tăng hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%. Theo một số phương án, việc cho tế bào tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm tăng hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào là khoảng 1 lần, khoảng 2 lần, khoảng 3 lần, khoảng 4 lần, khoảng 5 lần, khoảng 6 lần, khoảng 7 lần, khoảng 8 lần, khoảng 9 lần, khoảng 10 lần, khoảng 20 lần, khoảng 30 lần, khoảng 40 lần, khoảng 50 lần, khoảng 60 lần, khoảng 70 lần, khoảng 80 lần, khoảng 90 lần, khoảng 100 lần, khoảng 200 lần, khoảng 300 lần, khoảng 400 lần, khoảng 500 lần, khoảng 600 lần, khoảng 700 lần, khoảng 800 lần, khoảng

900 lần, khoảng 1000 lần, khoảng 10000 lần, khoảng 100000 lần, hoặc khoảng 1000000 lần.

Theo một số phương án, sáng chế này đề cập đến phương pháp làm tăng hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng ở đối tượng bệnh cần đến phương pháp này, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng bệnh dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó đối tượng bệnh đã được chẩn đoán mắc bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng được bộc lộ trong bản mô tả này và trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này là đặc trưng bởi mức hoạt tính protein bị hạ thấp. Theo một số phương án, việc cho đối tượng bệnh cần đến phương pháp này dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm tăng hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng ở đối tượng bệnh là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, nhờ đó điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này. Theo một số phương án, việc cho đối tượng bệnh cần đến phương pháp này dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm tăng hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng ở đối tượng bệnh là khoảng 1 lần, khoảng 2 lần, khoảng 3 lần, khoảng 4 lần, khoảng 5 lần, khoảng 6 lần, khoảng 7 lần, khoảng 8 lần, khoảng 9 lần, khoảng 10 lần, khoảng 20 lần, khoảng 30 lần, khoảng 40 lần, khoảng 50 lần, khoảng 60 lần, khoảng 70 lần, khoảng 80 lần, khoảng 90 lần, khoảng 100 lần, khoảng 200 lần, khoảng 300 lần, khoảng 400 lần, khoảng 500 lần, khoảng 600 lần, khoảng 700 lần, khoảng 800 lần, khoảng 900 lần, khoảng 1000 lần, khoảng 10000 lần, khoảng 100000 lần, hoặc khoảng 1000000 lần, nhờ đó điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được cải biến về mặt hóa học, trước khi (ex vivo) hoặc sau khi (in vivo) tiếp xúc với tế bào hoặc hệ thống biểu hiện in

vitro, tạo thành hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học mà làm tăng mức biểu hiện và/hoặc hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng ở các tế bào và/hoặc hệ thống biểu hiện in vitro. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được chuyển hóa bởi đối tượng bệnh tạo thành hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học mà làm tăng mức biểu hiện và/hoặc hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong các tế bào của đối tượng bệnh, nhờ đó điều trị tình trạng, bệnh hoặc rối loạn được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học là hợp chất có Công thức (II).

Các phương pháp làm giảm mức sản xuất và hoạt tính protein

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dung, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể là hữu ích trong các ứng dụng trong đó, có mong muốn làm giảm sản lượng đầu ra của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế này đề cập đến phương pháp làm giảm mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào, phương pháp này bao gồm việc cho các tế bào tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dung, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó. Theo một số phương án, việc cho các tế bào tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dung, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm giảm mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%.

Theo một số phương án, sáng chế này đề cập đến phương pháp làm giảm mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc

dạng kết hợp bất kỳ của chúng ở đối tượng bệnh cần đến phương pháp này, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng bệnh dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó đối tượng bệnh đã được chẩn đoán mắc bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng được mô tả trong bản mô tả này và trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này là đặc trưng bởi mức sản xuất protein tăng. Theo một số phương án, việc cho đối tượng bệnh cần đến phương pháp này dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm giảm mức biểu hiện của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng ở đối tượng bệnh là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, nhờ đó điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó có thể là hữu ích trong các ứng dụng trong đó, có mong muốn làm giảm hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế này đề cập đến phương pháp làm giảm hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào, phương pháp này bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó. Theo một số phương án, việc cho tế bào tiếp xúc với một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối được dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm giảm hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 65%,

khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, nhờ đó điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này.

Theo một số phương án, sáng chế này đề cập đến phương pháp làm giảm hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng ở đối tượng bệnh cần đến phương pháp này, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng bệnh dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, trong đó đối tượng bệnh đã được chẩn đoán mắc bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng được mô tả trong bản mô tả này và trong đó bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này là đặc trưng bởi mức hoạt tính protein tăng. Theo một số phương án, việc cho đối tượng bệnh cần đến phương pháp này dùng một lượng hữu hiệu của hợp chất có Công thức (I), hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó làm giảm hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng ở đối tượng bệnh là khoảng 1%, khoảng 2%, khoảng 3%, khoảng 4%, khoảng 5%, khoảng 6%, khoảng 7%, khoảng 8%, khoảng 9%, khoảng 10%, khoảng 15%, khoảng 20%, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, nhờ đó điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng này.

Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được cải biến về mặt hóa học, trước khi (ex vivo) hoặc sau khi (in vivo) tiếp xúc với tế bào, tạo thành hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học mà làm giảm mức biểu hiện và/hoặc hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong tế bào. Theo một số phương án, hợp chất có Công thức (I) được chuyển hóa bởi đối tượng bệnh tạo thành hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học mà làm giảm mức biểu hiện và/hoặc hoạt tính của eIF2B, eIF2 α , hợp phần của con đường eIF2, hợp phần của con đường ISR hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng trong các tế bào của đối tượng bệnh, nhờ đó điều trị tình trạng, bệnh hoặc rối loạn được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất có hoạt tính về mặt sinh học là hợp chất có Công thức (I).

Liệu pháp kết hợp

Theo một khía cạnh, sáng chế này nêu bật chế phẩm dược chứa hợp chất có Công thức (I) hoặc muối dược dụng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất đồng phân hỗn hợp, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó cũng như một chất thứ hai (ví dụ, chất trị liệu thứ hai). Theo một số phương án, chế phẩm dược chứa một chất thứ hai (ví dụ, chất trị liệu thứ hai) theo lượng hữu hiệu về mặt trị liệu. Theo một số phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị bệnh ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh viêm, bệnh về hệ cơ xương, bệnh chuyển hóa, hoặc bệnh hoặc rối loạn gắn liền với sự suy yếu chức năng của eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR.

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng ở dạng kết hợp với một hợp chất khác, với các chất có hoạt tính khác đã biết là hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh viêm, bệnh về hệ cơ xương, bệnh chuyển hóa, hoặc bệnh hoặc rối loạn gắn liền với sự suy yếu chức năng của eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR hoặc với các chất bổ trợ mà một mình có thể là không hữu hiệu, nhưng có thể góp phần vào độ hiệu nghiệm của chất có hoạt tính.

Theo một số phương án, phương thức cho dùng đồng thời bao gồm việc cho dùng một chất có hoạt tính trong vòng 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, hoặc 24 giờ sau một chất thứ hai có hoạt tính. Phương thức cho dùng đồng thời bao gồm việc cho dùng hai chất có hoạt tính một cách đồng thời, gần như một cách đồng thời (ví dụ, trong vòng khoảng 1, 5, 10, 15, 20, hoặc 30 phút sau nhau), hoặc một cách liên tiếp theo trật tự bất kỳ. Theo một số phương án, phương thức cho dùng đồng thời có thể được thực hiện bằng phương pháp tạo dạng chế phẩm đồng thời, tức là, điều chế một chế phẩm dược đơn lẻ bao gồm cả cả hai chất có hoạt tính. Theo các phương án khác, các chất có hoạt tính có thể được tạo dạng chế phẩm một cách tách biệt. Theo một phương án khác, chất có hoạt tính và/hoặc các chất bổ trợ có thể được liên kết hoặc được tiếp hợp vào với nhau. Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp với các phương pháp điều trị dùng cho bệnh ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh viêm, bệnh về hệ cơ xương, bệnh chuyển hóa, hoặc bệnh hoặc rối loạn gắn liền với sự suy yếu chức năng của eIF2B, eIF2 α , hoặc hợp phần của con đường eIF2 hoặc con đường ISR.

Theo các phương án, chất thứ hai này là chất chống ung thư. Theo các phương án, chất thứ hai này là chất hóa trị liệu. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để cải thiện trí nhớ. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để

điều trị bệnh thoái hóa thần kinh. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị loạn dưỡng chất trắng ở não. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị bệnh chất trắng tiêu biến tế bào. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị chứng thất điều có tình trạng giảm sản xuất myelin hệ CNS ở trẻ em. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị hội chứng khuyết tật trí tuệ (ví dụ, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy). Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị bệnh ung thư tụy. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị bệnh ung thư vú. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị đa u tủy. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị u tủy. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị bệnh ung thư của tế bào tiết. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để giảm mức phosphoryl hóa eIF2 α . Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để ức chế con đường được hoạt hóa bằng quá trình phosphoryl hóa eIF2 α . Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để ức chế con đường được hoạt hóa bằng eIF2 α . Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để ức chế sự đáp ứng khi căng thẳng tích hợp. Theo các phương án, chất thứ hai này là chất chống viêm. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị tình trạng loạn chức năng nhận thức sau phẫu thuật. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị tổn thương não do chấn thương. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị bệnh về hệ cơ xương. Theo các phương án, chất thứ hai này là một tác nhân dùng để điều trị bệnh chuyển hóa. Theo các phương án, chất thứ hai này là chất chống đái tháo đường.

Chất chống ung thư

“Chất chống ung thư” được sử dụng theo nghĩa bình thường giản dị của nó và được dùng để chỉ chế phẩm (ví dụ, hợp chất, thuốc, chất đối kháng, chất ức chế, chất điều biến) có các thuộc tính chống tân sinh hoặc có khả năng ức chế sự tăng trưởng hoặc sự tăng sinh của các tế bào. Theo một số phương án, chất chống ung thư là chất hóa trị liệu. Theo một số phương án, chất chống ung thư là một tác nhân được nhận diện trong bản mô tả này có tính hữu dụng trong các phương pháp điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, chất chống ung thư là một tác nhân được phê duyệt bởi FDA hoặc cơ quan quản lý nhà nước tương tự của đất nước không phải Mỹ, dùng để điều trị bệnh ung thư. Các ví dụ về

chất chống ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất ức chế MEK (ví dụ, MEK1, MEK2, hoặc MEK1 và MEK2) (ví dụ, XL518, CI- 1040, PD035901, selumetinib/ AZD6244, GSK1120212/ trametinib, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), các chất alkyl hóa (ví dụ, xyclophosphamit, ifosfamide, chlorambucil, busulfan, melphalan, mecloretamin, uramustine, thiotepa, nitrosoure, các mù tạt nitơ (ví dụ, mecloetamin, xyclophosphamit, chlorambucil, meiphalan), etylenimin và các metylmelamin (ví dụ, hexametylmelamin, thiotepa), các alkyl sulfonat (ví dụ, busulfan), nitrosoure (ví dụ, carmustine, lomusitne, semustine, streptozocin), các triazen (decarbazine), các chất chống sản phẩm chuyển hóa (ví dụ, 5-azathioprine, leucovorin, capecitabine, fludarabine, gemcitabine, pemetrexed, raltitrexed, chất đồng đẳng axit folic (ví dụ, metotrexat), hoặc các chất đồng đẳng pyrimidin (ví dụ, flouraxil, floxouridine, Cytarabine), các chất đồng đẳng purin (ví dụ, mercaptopurin, thioguanin, pentostatin), v.v.), các alkaloit thực vật (ví dụ, vincristine, vinblastine, vinorelbine, vindesine, podophyllotoxin, paclitaxel, docetaxel, v.v.), các chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, irinotecan, topotecan, amsacrine, etoposide (VP 16), etoposide phosphat, teniposide, v.v.), các kháng sinh chống khối u (ví dụ, doxorubicin, adriamycin, daunorubicin, epirubicin, actinomycin, bleomycin, mitomycin, mitoxantrone, plicamycin, v.v.), các hợp chất trên cơ sở platin (ví dụ cisplatin, oxaloplatin, carboplatin), antraxendion (ví dụ, mitoxantrone), ure được thể (ví dụ, hydroxyure), dẫn xuất methyl hydrazin (ví dụ, procarbazine), chất áp chế vỏ tuyến thượng thận (ví dụ, mitotane, aminoglutethimide), các epipodophyllotoxin (ví dụ, etoposide), các kháng sinh (ví dụ, daunorubicin, doxorubicin, bleomycin), các enzym (ví dụ, L-asparaginaza), các chất ức chế của quá trình truyền tín hiệu protein kinaza do tác nhân gây nguyên phân hoạt hóa (ví dụ, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, hoặc LY294002, các chất ức chế Syk, các chất ức chế mTOR, các kháng thể (ví dụ, rituxan), gossyphol, genasense, polyphenol E, Chlorofusin, axit retinoic tất cả liên kết trans (all trans retinoic acid-ATRA), bryostatin, phối tử kích thích hiện tượng tự hủy tế bào liên quan đến yếu tố hoại tử khối u (TRAIL), 5-aza-2'-deoxyxytidin, axit retinoic tất cả liên kết trans, doxorubicin, vincristine, etoposide, gemcitabine, imatinib (Gleevec.RTM.), geldanamycin, 17-N-Alylamino-17-Demetoxygeldanamycin (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 1 1-7082, PKC412, PD184352, 20-epi-1, 25 dihydroxyvitamin D3; 5-etylnyluraxil;

abiraterone; aclarubicin; acylfulvene; adecypenol; adozelesin; aldesleukin; chất đối kháng ALL-TK; altretamin; ambamustine; amidox; amifostine; axit aminolevulinic; amrubicin; amsacrine; anagrelide; anastrozole; andrographolide; các chất ức chế hiện tượng tạo mạch; chất đối kháng D; chất đối kháng G; antarelix; protein tạo hình thái chống tạo tế bào ung thư; chất kháng androgen, ung thư biểu mô tuyến tiền liệt; chất kháng estrogen; chất kháng neoplaston; các oligonucleotit đối nghĩa; aphidicolin glyxinat; chất điều biến gen tự hủy tế bào; yếu tố điều hòa hiện tượng tự hủy tế bào; axit apurinic; ara-CDP-DL-PTBA; arginin deaminaza; arsenic trioxit; asulacrine; atamestane; atrimustine; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatyrosin; dẫn xuất baccatin III; balanol; batimastat; các chất đối kháng BCR/ABL; benzochlorin; benzoylstauroporine; các dẫn xuất beta lactam; beta-alethine; betaclamycin B; axit betulinic; chất ức chế bFGF; bicalutamide; bisantrene; bisaziridinylspermin; bisnafide; bistratene A; bizelesin; breflate; bropirimine; budotitane; buthionine sulfoximine; calcipotriol; calphostin C; các dẫn xuất camptothecin; IL-2 virus đậu chim kim tước; capecitabine; carboxamit-amin-triazol; carboxyamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; chất ức chế được tạo ra từ sụn; carzelesin; các chất ức chế casein kinaza (ICOS); castanospermin; cecropin B; cetorelix; clorin; cloquinoxalin sulfonamit; cicaprost; cis-porphyrin; cladribine; các chất tương tự clomifene; clotrimazole; collismycin A; collismycin B; combretastatin A4; chất tương tự combretastatin; conagenin; crambescidin 816; crisnatol; cryptophycin 8; dẫn xuất cryptophycin A; curacin A; xyclopentantraquinon; xycloplatam; cypemycin; cytarabine ocfosfat; yếu tố phân giải tế bào; cytostatin; dacliximab; decitabine; dehydrodidemnin B; deslorelin; dexametason; dexifosfamide; dexrazoxane; dexverapamil; diaziquone; didemnin B; didox; dietylnorspermin; dihydro-5-azacytidine; 9-dioxamycin; diphenyl spiromustine; docosanol; dolasetron; doxifluridine; droloxifene; dronabinol; duocarmycin SA; ebselen; ecomustine; edelfosine; edrecolomab; eflornitin; elemene; emitefur; epirubicin; epristeride; chất tương tự estramustine; chất chủ vận estrogen; chất đối kháng estrogen; etanidazole; etoposide phosphat; exemestane; fadrozole; fazarabine; fenretinide; filgrastim; finasteride; flavopiridol; flezelastine; fluasterone; fludarabine; fluorodaunorubicin hydroclorua; forfenimex; formestane; fostriecin; fotemustine; gadolini texaphyrin; gali nitrat; galocitabine; ganirelix; chất ức chế gelatinaza; gemcitabine; chất ức chế glutathion; hepsulfam; heregulin; hexametylen bisaxetamit; hypericin; axit ibandronic; idarubicin; idoxifene; idramantone; ilmofosine; ilomastat; imidazoacridon; imiquimod;

peptit kích thích miễn dịch; chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng giống insulin-1; chất chủ vận interferon; interferon; interleukin; iobenguane; iododoxorubicin; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladine; isobengazole; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolide; kahalalide F; lamellarin-N triaxetat; lanreotide; leinamycin; lenograstim; lentinan sulfat; leptolstatin; letrozole; yếu tố ức chế bệnh bạch cầu; interferon bạch cầu alpha; leuprolide+estrogen+progesteron; leuprorelin; levamisole; liarozole; chất tương tự polyamin tuyến tính; peptit disacarit ưa chất béo; các hợp chất platin ưa chất béo; lissoclinamit 7; lobaplatin; lombricine; lometrexol; lonidamine; losoxantrone; lovastatin; loxoribine; lurtotecan; luteti texaphyrin; lysofylline; các peptit phân giải; maitansine; mannostatin A; marimastat; masoprocot; maspin; chất ức chế matrilysin; các chất ức chế proteinaza kim loại cơ chất; menogaryl; merbarone; meterelin; metioninaza; metoclopramide; chất ức chế MIF; mifepristone; miltefosine; mirimostim; ARN có dải kép sai bắt cặp; mitoguazone; mitolactol; các chất tương tự mitomycin; mitonafide; độc tố nguyên phân yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi-saporin; mitoxantrone; mofarotene; molgramostim; kháng thể đơn dòng, chất hướng sinh dục màng đệm của người; monophosphoryl lipid A+khung sườn thành tế bào vi khuẩn myobacterium; mopidamol; chất ức chế gen đa kháng thuốc; liệu pháp trên cơ sở chất áp chế đa khối u 1; chất chống ung thư mù tạt; mycaperoxit B; chất chiết thành tế bào vi khuẩn mycobacterium; myriaporone; N-axetyldinaline; các benzamit được thế N; nafarelin; nagrestip; naloxone+pentazocine; napavin; naphterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubicin; axit neridronic; endopeptidaza trung tính; nilutamide; nisamycin; chất điều biến nitơ monoxit; chất chống oxy hóa nitroxit; nitrullyn; 06-benzylguanin; octreotide; okicenone; oligonucleotit; onapristone; ondansetron; ondansetron; oracin; tác nhân kích thích xytokin dùng qua đường miệng; ormaplatin; osaterone; oxaliplatin; oxaunomycin; palauamine; palmitoylrhizoxin; axit pamidronic; panaxytriol; panomifene; parabactin; pazelliptine; pegaspargaza; peldesine; pentosan polysulfat natri; pentostatin; pentozole; perflubron; perfosfamide; rượu perillyl; phenazinomycin; phenylaxetat; các chất ức chế phosphataza; picibanil; pilocarpin hydroclorua; pirarubicin; piritrexim; placetin A; placetin B; chất ức chế chất hoạt hóa plasminogen; phức hợp platin; các hợp chất platin; phức hợp platin-triamin; porfimer natri; porfiromycin; prednisone; propyl bis-acridone; prostaglandin J2; các chất ức chế proteasom; chất điều biến miễn dịch trên cơ sở protein A; chất ức chế protein kinaza C; các chất ức chế protein kinaza C, vi tảo; các chất ức chế protein tyrosin

phosphatase; các chất ức chế nucleosit purin phosphorylase; purpurin; pyrazoloacridine; thể tiếp hợp polyoxyetylen hemoglobin được pyridoxylat hóa; chất đối kháng raf; raltitrexed; ramosetron; các chất ức chế ras farnesyl protein transferase; các chất ức chế ras; chất ức chế ras-GAP; retelliptine được khử methyl; reni Re 186 etidronat; rhizoxin; các ribozym; RII retinamide; rogletimide; rohitukine; romurtide; roquinimex; rubiginone B1; ruboxyl; safingol; saintopin; SarCNU; sarcophytol A; sargramostim; các chất bắt chước Sdi 1; semustine; chất ức chế được tạo ra từ tế bào lão hóa 1; oligonucleotit có nghĩa; các chất ức chế quá trình tải nạp tín hiệu; chất điều biến quá trình tải nạp tín hiệu; protein liên kết kháng nguyên chuỗi đơn; sizofuran; sobuzoxane; natri borocaptat; natri phenylaxetat; solverol; protein liên kết somatomedin; sonermin; axit sparfosic; spicamycin D; spiromustine; splenopentin; spongistatin 1; squalamin; chất ức chế tế bào gốc; các chất ức chế quá trình phân chia tế bào gốc; stipiamide; các chất ức chế stromelysin; sulfinosine; chất đối kháng peptit vận mạch ruột có hoạt tính cao; suradista; suramin; swainsonine; glycosaminoglycan tổng hợp; tallimustine; tamoxifen methiodua; tauromustine; tazarotene; tecogalan natri; tegafur; tellurapyrylium; các chất ức chế telomerase; temoporfin; temozolomide; teniposide; tetrachlorodecaoxide; tetrazomine; thaliblastine; thiocoraline; thrombopoietin; chất bắt chước thrombopoietin; thymalfasin; chất chủ vận thụ thể thymopoietin; thymotrinan; hormon kích thích tuyến giáp; thiếc etyl etiopurpurin; tirapazamine; titanocene biclorua; topsentin; toremifene; yếu tố tế bào gốc toàn năng; các chất ức chế quá trình dịch mã; tretinoin; triaxetyluridin; triciribine; trimetrexat; triptorelin; tropisetron; turosteride; các chất ức chế tyrosin kinase; tyrphostin; các chất ức chế UBC; ubenimex; yếu tố ức chế sự tăng trưởng được tạo ra từ xoang niệu-sinh dục; chất đối kháng thụ thể urokinase; vaporeotide; variolin B; hệ thống vật truyền, liệu pháp gen hồng cầu; velaresol; veramine; verdin; verteporfin; vinorelbine; vinxaltine; vitaxin; vorozole; zanoterone; zeniplatin; zilascorb; zinostatin stimalamer, Adriamycin, Dactinomycin, Bleomycin, Vinblastine, Cisplatin, acivicin; aclarubicin; acodazole hydrochlorua; acronine; adozelesin; aldesleukin; altretamin; ambomycin; ametantrone axetat; aminoglutethimide; amsacrine; anastrozole; anthramycin; asparaginase; asperlin; azacitidine; azetepa; azotomycin; batimastat; benzodepa; bicalutamide; bisantrene hydrochlorua; bisnafide dimesylate; bizelesin; bleomycin sulfat; brequinar natri; bropirimine; busulfan; cactinomycin; calusterone; caracemide; carbetimer; carboplatin; carmustine; carubicin hydrochlorua; carzelesin; cedefingol; chlorambucil; cirolemycin; cladribine; crisnatol

mesylate; xyclophosphamit; cytarabine; dacarbazine; daunorubicin hydroclorua; decitabine; dexormaplatin; dezaguanin; dezaguanin mesylate; diaziqune; doxorubicin; doxorubicin hydroclorua; droloxifene; droloxifene xitrat; dromostanolone propionat; duazomycin; edatrexate; eflornitin hydroclorua; elsamitrucin; enloplatin; enpromate; epipropidine; epirubicin hydroclorua; erbulozole; esorubicin hydroclorua; estramustine; estramustine phosphat natri; etanidazole; etoposide; etoposide phosphat; etoprine; fadrozole hydroclorua; fazarabine; fenretinide; floxuridine; fludarabine phosphat; flouraxil; fluorocitabine; fosquidone; fostriecin natri; gemcitabine; gemcitabine hydroclorua; hydroxyure; idarubicin hydroclorua; ifosfamide; iimofosine; interleukin II (bao gồm cả interleukin II tái tổ hợp, hay rIL2), interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-n1; interferon alfa-n3; interferon beta-la; interferon gamma-lb; iproplatin; irinotecan hydroclorua; lanreotide axetat; letrozole; leuprolide axetat; liarozole hydroclorua; lometrexol natri; lomustine; losoxantrone hydroclorua; masoprocol; maytansine; mecloretamin hydroclorua; megestrol axetat; melengestrol axetat; melphalan; menogaril; mercaptopurin; metotrexat; metotrexat natri; metoprine; meturedapa; mitindomide; mitocarcin; mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomycin; mitosper; mitotane; mitoxantrone hydroclorua; axit mycophenolic; nocodazoie; nogalamycin; ormaplatin; oxisuran; pegaspargaza; peliomycin; pentamustine; peplomycin sulfat; perfosfamide; pipobroman; piposulfan; piroxantrone hydroclorua; plicamycin; plomestane; porfimer natri; porfiromycin; prednimustine; procarbazine hydroclorua; puromyxin; puromyxin hydroclorua; pyrazofurin; riboprine; rogletimide; safingol; safingol hydroclorua; semustine; simtrazene; sparfosate natri; sparsomycin; spirogermani hydroclorua; spiromustine; spiroplatin; streptonigrin; streptozocin; sulofenur; talisomycin; tecogalan natri; tegafur; teloxantrone hydroclorua; temoporfin; teniposide; teroxirone; testolacton; thiamiprine; thioguanin; thiotepa; tiazofurin; tirapazamine; toremifene xitrat; trestolone axetat; triciribine phosphat; trimetrexat; trimetrexat glucuronat; triptorelin; tubulozole hydroclorua; mù tạt uraxil; uredepa; vaporeotide; verteporfin; vinblastine sulfat; vincristine sulfat; vindesine; vindesine sulfat; vinepidine sulfat; vinglyxinat sulfat; vinleurosine sulfat; vinorelbine tartrat; vinrosidine sulfat; vinzolidine sulfat; vorozole; zeniplatin; zinostatin; zorubicin hydroclorua, các chất mà kìm hãm các tế bào ở các pha G2-M và/hoặc điều biến quá trình hình thành hoặc tính ổn định của các vi quản, (ví dụ, Taxol (tức là paclitaxel), Taxotere, các hợp chất bao gồm khung sườn taxane, Erbulozole

(tức là R-55104), Dolastatin 10 (tức là DLS-10 và NSC-376128), Mivobulin isethionat (tức là ở dạng CI-980), Vincristine, NSC-639829, Discodermolide (tức là ở dạng NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, tức là E-7010), các Altorhyrtin (ví dụ, Altorhyrtin A và Altorhyrtin C), các Spongistatin (ví dụ Spongistatin 1, Spongistatin 2, Spongistatin 3, Spongistatin 4, Spongistatin 5, Spongistatin 6, Spongistatin 7, Spongistatin 8, và Spongistatin 9), Cemadotin hydroclorua (tức là LU-103793 và SC-D-669356), các Epothilone (ví dụ, Epothilone A, Epothilone B, Epothilone C (tức là desoxyepothilone A hay dEpoA), Epothilone D (tức là KOS-862, dEpoB, và desoxyepothilone B), Epothilone E, Epothilone F, Epothilone B N-oxit, Epothilone A N-oxit, 16-aza-epothilone B, 21-aminoepothilone B (tức là BMS-310705), 21-hydroxyepothilone D (tức là Desoxyepothilone F và dEpoF), 26-fluoroepothilone, Auristatin PE (tức là NSC-654663), Soblidotin (tức là TZT-1027), LS-4559-P (Pharmacia, tức là LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, tức là LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-1 12378 (Aventis), Vincristine sulfat, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, tức là WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Viện Hàn Lâm Khoa học Hungary), BSF-223651 (BASF, tức là ILX-651 và LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armad/Kyowa Hakko), AM-132 (Armad), AM-138 (Armad/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Cryptophycin 52 (tức là LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, tức là AVE-8063A và CS-39.HC1), AC-7700 (Ajinomoto, tức là AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl, và RPR-258062A), Vitilevuamide, Tubulysin A, Canadensol, Centaureidin (tức là NSC-106969), T-138067 (Tularik, tức là T-67, TL-138067 và TI-138067), COBRA-1 (Viện Parker Hughes, tức là DDE-261 và WHI-261), H10 (Đại học Tiểu bang Kansas), H16 (Đại học Tiểu bang Kansas), Oncocidin A 1 (tức là BTO-956 và DIME), DDE-313 (Viện Parker Hughes), Fijianolide B, Laulimalide, SPA-2 (Viện Parker Hughes), SPA-1 (Viện Parker Hughes, tức là SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Trường Y Khoa Mt. Sinai, tức là MF-569), Narcosine (còn được gọi là NSC-5366), Nascapine, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Cytoskeleton/Trường Y Khoa Mt. Sinai, tức là MF-191), TMPN (Đại học Tiểu bang Arizona), Vanadocene axetylaxetonat, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocine (tức là NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Trường Y Khoa Mt. Sinai), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, tức là T-900607), RPR-115781 (Aventis), các Eleutherobin (như Desmethyleleutherobin, Desaetyeleutherobin, Isoeleutherobin A, và Z-Eleutherobin),

Caribaeoside, Caribaeolin, Halichondrin B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamide A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Taccalonolide A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatin, (-)-Phenylahistin (tức là NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, tức là D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (tức là SPA-110, muối trifloaxetat) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), Resverastatin phosphat natri, BPR-OY-007 (Viện Nghiên cứu Sức khỏe Quốc Gia), và SSR-25041 1 (Sanofi), các steroid (ví dụ, dexametason), finasteride, các chất ức chế aromataza, chất chủ vận hormon giải phóng gonadotropin (GnRH) như goserelin hoặc leuprolide, các steroid vỏ tuyến thượng thận (ví dụ, prednisone), các progestin (ví dụ, hydroxyprogesteron caproat, megestrol axetat, medroxyprogesteron axetat), các estrogen (ví dụ, diethylstilbestrol, ethinyl estradiol), chất kháng estrogen (ví dụ, tamoxifen), các androgen (ví dụ, testosterone propionat, floxymesteron), chất kháng androgen (ví dụ, flutamide), các chất kích thích miễn dịch (ví dụ, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisole, interleukin-2, interferon-alpha, v.v.), các kháng thể đơn dòng (ví dụ, các kháng thể đơn dòng kháng CD20, kháng HER2, kháng CD52, kháng HLA-DR, và kháng VEGF), các độc tố miễn dịch (ví dụ, thể tiếp hợp calicheamixin-kháng thể đơn dòng kháng CD33, thể tiếp hợp kháng thể đơn dòng kháng CD22-ngoại độc tố của pseudomonas, v.v.), liệu pháp phóng xạ miễn dịch (ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng CD20 được tiếp hợp vào ^{111}In , ^{90}Y , hoặc ^{131}I , v.v.), triptolide, homoharringtonine, dactinomycin, doxorubicin, epirubicin, topotecan, itraconazole, vindesine, cerivastatin, vincristine, deoxyadenosin, sertraline, pitavastatin, irinotecan, clofazimine, 5-nonyloxytryptamine, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, các chất ức chế EGFR, chất trị liệu hoặc liệu pháp được hướng đích đến thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR) (ví dụ, gefitinib (IressaTM), erlotinib (TarcevaTM), cetuximab (ErbixTM), lapatinib (TykerbTM), panitumumab (VectibixTM), vandetanib (CaprelsaTM), afatinib/BIBW2992, CI-1033/canertinib, neratinib/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinib/PF299804, OSI-420/desmethyl erlotinib, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenib, imatinib, sunitinib, dasatinib, hoặc các chất tương tự.

“Hóa trị liệu” hoặc “chất hóa trị liệu” được sử dụng theo nghĩa bình thường giản dị của nó và được dùng để chỉ chế phẩm hóa học hoặc hợp chất có các thuộc tính chống tân sinh hoặc có khả năng ức chế sự tăng trưởng hoặc sự tăng sinh của các tế bào.

Ngoài ra, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được cho dùng đồng thời với các chất trị liệu miễn dịch thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất kích thích miễn dịch (ví dụ, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisole, interleukin-2, interferon-alpha, v.v.), các kháng thể đơn dòng (ví dụ, các kháng thể đơn dòng kháng CD20, kháng HER2, kháng CD52, kháng HLA-DR, và kháng VEGF), các độc tố miễn dịch (ví dụ, thể tiếp hợp calicheamixin-kháng thể đơn dòng kháng CD33, thể tiếp hợp kháng thể đơn dòng kháng CD22-ngoại độc tố của pseudomonas, v.v.), và liệu pháp phóng xạ miễn dịch (ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng CD20 được tiếp hợp vào ^{111}In , ^{90}Y , hoặc ^{131}I , v.v.).

Theo một phương án khác nữa, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể được cho dùng đồng thời với các chất trị liệu phóng xạ thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đồng vị phóng xạ như ^{47}Sc , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{105}Rh , ^{111}Ag , ^{111}In , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{211}At , và ^{212}Bi , tùy ý được tiếp hợp vào các kháng thể được dẫn dắt hướng đến kháng nguyên khối u.

Các chất phụ thêm

Theo một số phương án, chất thứ hai để sử dụng ở dạng kết hợp với hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó), hoặc chế phẩm của nó được mô tả trong đây là chất để sử dụng trong điều trị bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh viêm, bệnh về hệ cơ xương, hoặc bệnh chuyển hóa. Theo một số phương án, chất thứ hai để sử dụng ở dạng kết hợp với hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó) hoặc chế phẩm của nó được mô tả trong đây là một tác nhân được phê duyệt bởi FDA hoặc cơ quan quản lý nhà nước tương tự của đất nước không phải Mỹ, dùng để điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, chất thứ hai để sử dụng trong việc điều trị bệnh thoái hóa thần kinh, loạn dưỡng chất trắng ở não, bệnh viêm, bệnh về hệ cơ xương, hoặc bệnh chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc chống loạn tâm thần, thuốc chống trầm

cảm, thuốc chống bệnh lo âu, chất giảm đau, chất kích thích, thuốc an thần, chất giảm đau, chất chống viêm, benzodiazepine, chất ức chế cholinesteraza, thuốc chống viêm không steroid (NSAID), corticosteroid, chất ức chế MAO, thuốc chẹn beta, thuốc chẹn kênh canxi, thuốc kháng axit, hoặc chất khác. Các chất thứ hai làm ví dụ có thể bao gồm donepezil, galantamine, rivastigmine, memantine, levodopa, dopamin, pramipexole, ropinirole, rotigotine, doxapram, oxazepam, quetiapine, selegiline, rasagiline, entacapone, benztropine, trihexyphenidyl, riluzole, diazepam, chlorodiazepoxide, lorazepam, alprazolam, buspirone, gepirone, isipirone, hydroxyzine, propranolol, hydroxyzine, midazolam, trifluoperazine, methylphenidat, atomoxetine, methylphenidat, pemoline, perphenazine, divalproex, axit valproic, sertraline, fluoxetine, citalopram, escitalopram, paroxetine, fluvoxamine, trazodone, desvenlafaxine, duloxetine, venlafaxine, amitriptyline, amoxapine, clomipramine, desipramine, imipramine, nortriptyline, protriptyline, trimipramine, maprotiline, bupropion, nefazodone, vortioxetine, lithi, clozapine, fluphenazine, haloperidol, paliperidone, loxapine, thiothixen, pimozide, thioridazine, risperidone, aspirin, ibuprofen, naproxen, acetaminophen, azathioprine, metotrexat, axit mycophenolic, leflunomide, dibenzoylmetan, cilostazol, pentoxifylline, duloxetine, cannabinoid (ví dụ, nabilone), simethicone, magaldrate, các muối nhôm, các muối canxi, các muối natri, các muối magie, axit alginate, acarbose, albiglutide, alogliptin, metformin, insulin, lisinopril, atenolol, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, simvastatin, rosuvastatin, và các chất tương tự.

Các chất bổ sung hoặc chất được tạo ra từ tự nhiên cũng có thể được sử dụng chung với hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng, đồng tinh thể, solvat, hydrat, chất hỗ biến, este, N-oxit hoặc chất đồng phân lập thể của nó, hoặc chế phẩm của nó để điều trị bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh viêm, bệnh về hệ cơ xương, hoặc bệnh chuyển hóa. Các chất bổ sung hoặc chất được tạo ra từ tự nhiên làm ví dụ bao gồm các axit béo omega-3, carnitin, citicoline, curcumin, bạch quả, vitamin E, vitamin B (ví dụ, vitamin B5, vitamin B6, hoặc vitamin B12), huperzin A, phosphatidylserin, hương thảo, cafein, melatonin, chamomile, cây ban Âu, tryptophan, và các chất tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây được đưa ra nhằm làm cho sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được hiểu đầy đủ hơn. Các ví dụ tổng hợp và sinh học được mô tả trong đơn

này được cung cấp để minh họa các hợp chất, chế phẩm được và phương pháp được đề xuất trong bản mô tả này và không được hiểu theo bất kỳ cách nào làm giới hạn phạm vi của chúng.

Các quy trình tổng hợp

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể dễ dàng được điều chế từ các vật liệu ban đầu có sẵn bằng cách sử dụng các thay đổi đến các quy trình tổng hợp cụ thể được nêu dưới đây được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Cần phải hiểu rằng các điều kiện quy trình điển hình hoặc ưu tiên (tức là, nhiệt độ phản ứng, thời gian, tỷ lệ mol của các chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.) được đưa ra, các điều kiện quy trình khác cũng có thể được sử dụng trừ khi có quy định khác. Các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi tùy theo các chất phản ứng hoặc dung môi cụ thể được sử dụng, nhưng các điều kiện như vậy có thể được xác định bởi những người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này bằng các quy trình tối ưu hóa thường quy. Sơ đồ tổng quát liên quan đến các phương pháp điều chế các hợp chất lấy làm ví dụ của sáng chế cũng được mô tả thêm trong phần có tiêu đề là Các phương pháp điều chế các hợp chất.

Ngoài ra, như sẽ rõ ràng đối với những người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này, các nhóm bảo vệ thông thường có thể cần thiết để ngăn các nhóm chức nhất định tham gia vào các phản ứng không mong muốn. Việc lựa chọn nhóm bảo vệ thích hợp cho nhóm chức cụ thể cũng như các điều kiện thích hợp để bảo vệ và khử bảo vệ được biết rõ đến trong lĩnh vực này. Ví dụ, nhiều nhóm bảo vệ, và các phương pháp đưa vào và loại bỏ chúng được mô tả trong Greene và các đồng tác giả., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ hai, Wiley, New York, 1991, và các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bản mô tả này.

Các ký hiệu viết tắt

APCI viết tắt cho phương pháp ion hóa hóa học ở áp suất khí quyển; Boc cho *tert*-butoxycarbonyl; *t*-Bu cho *tert*-butyl; DCI cho phương pháp ion hóa học bằng giải hấp; DMSO cho dimetyl sulfoxit; ESI cho phương pháp ion phun điện tử; HATU cho 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflorophosphat; HPLC cho phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao; LC cho phương pháp sắc ký lỏng; LC/MS cho phương pháp sắc ký lỏng/phổ khối; MS cho khối phổ; NMR cho phương pháp

cộng hưởng từ hạt nhân; psi cho pao trên inơ vuông; SFC cho sắc ký lỏng siêu tới hạn; và UV cho tia cực tím.

Ví dụ 1: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl axetat (Hợp chất 100)

Ví dụ 1A: ethyl 1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat

Khuấy hỗn hợp gồm ethyl 4-oxocyclohexancarboxylat (11,70 mL, 73,4 mmol), etan-1,2-diol (12,29 mL, 220 mmol), và axit *p*-toluenesulfonic monohydrat (1,397 g, 7,34 mmol) trong toluen (200 mL) ở 120 °C với bộ thu hồi Dean-Stark trong 180 phút. Trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng *N*-ethyl-*N*-isopropylpropan-2-amin và sau đó cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cặn trên silica gel (ethyl axetat 0-30% trong heptan) thu được 12,77 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu trong suốt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 2,32 (tt, *J* = 10,4, 3,8 Hz, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 2H), 1,66 – 1,57 (m, 1H), 1,62 – 1,38 (m, 5H), 1,13 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 1B: ethyl 8-axetyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-carboxylat

Thêm từ từ *n*-butyllithi vào dung dịch chứa diisopropylamin (5,19 mL, 36,4 mmol) trong tetrahydrofuran (25 mL) ở 0 °C cùng với nhiệt độ bên trong hỗn hợp phản ứng được duy trì dưới 5 °C. Sau khi khuấy trong 30 phút, làm lạnh dung dịch này đến -78 °C trong khí nitơ, và thêm từ từ dung dịch chứa sản phẩm của ví dụ 1A (6,0 g, 28,0 mmol) trong tetrahydrofuran (3 mL) vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Sau đó thêm từ từ axetyl clorua (2,59 mL, 36,4 mmol) vào để duy trì nhiệt độ dưới -60 °C, và khuấy hỗn hợp này ở -70 °C trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch NH₄Cl bão hòa trong nước, và chiết pha nước bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan và lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm, và tinh chế phân cặn trên silica gel (ethyl axetat 0-70% trong heptan) thu được 6,78 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu trong suốt. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 4,19 – 4,11 (m, 2H), 3,85 (s, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,10 – 2,01 (m, 2H), 1,90 (ddd, *J* = 13,9, 9,6, 4,6 Hz, 2H), 1,54 (th, *J* = 13,6, 4,7 Hz, 4H), 1,18 (dd, *J* = 7,6, 6,5 Hz, 3H).

Ví dụ 1C: ethyl 1-axetyl-4-oxocyclohexan-1-carboxylat

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 1B (6,5 g, 25,4 mmol) và HCl (21,13 mL, 127 mmol) trong axeton (60 mL) ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Loại bỏ các chất dễ

bay hơi trong áp suất giảm, và phân phần cạn vào giữa nước và diclorometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan và lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được 5,46 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu trong suốt, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,35 2,07 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 1D: etyl 4-(benzylamino)-2-oxobixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 1C (9,7 g, 45,7 mmol), benzylamin (14,98 mL, 137 mmol), và axit *p*-toluenesulfonic monohydrat (0,087 g, 0,457 mmol) trong toluen (100 mL) ở nhiệt độ hồi lưu với bộ thu hồi Dean-Stark qua đêm. Cô hỗn hợp này trong áp suất giảm, và khuấy phần cạn cùng với hỗn hợp gồm etyl axetat (50 mL) và HCl 3N (100 mL) trong 30 phút. Gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng hỗn hợp gồm etyl axetat/heptan và làm khô bằng không khí thu được 11,3 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối HCl. Trung hòa dịch lọc bằng NaOH 6N và chiết bằng etyl axetat (100 mL $\times$ 2). Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan và lọc trong áp suất giảm. Tinh chế phần cạn trên silica gel (etyl axetat 0-70% trong heptan) thu được 0,77 g khác của hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,73 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,87 – 7,12 (m, 5H), 4,09 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,08 (dt, $J = 20,7, 13,4$ Hz, 6H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 302,1 (M+H) $^+$.

Ví dụ 1E: etyl 4-amino-2-oxobixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat

Thêm Pd(OH) $_2$ 20%/C, ẩm (2,2 g, 1,6 mmol) vào hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 1D (11,2 g, 33,2 mmol) trong tetrahydrofuran (110 mL) trong bình chịu áp dụng tích 50 mL, và lắc hỗn hợp phản ứng ở 50 °C trong áp suất 50 psi của khí hydro trong 22 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường, và sau đó loại bỏ các chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng metanol (1 L). Cô dịch lọc và nước rửa trong áp suất giảm thu được 7,9 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối hydroclorua. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,46 (s, 3H), 4,07 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 2,04 – 1,78 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 1F: etyl 4-[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]-2-oxobixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylat

Thêm 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflorophosphat(V) (14,97 g, 39,4 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của ví dụ 1E

(7,8 g, 31,5 mmol), *N*-ethyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (22,00 mL, 126 mmol) và axit 2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetic (7,41 g, 36,2 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (200 mL), và khuấy dung dịch màu nâu thu được ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Thêm nước vào, và khuấy hỗn hợp này trong 15 phút. Gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô bằng không khí thu được 12,1 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng nhợt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,87 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,79 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,84 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 398,0 (M+H) $^+$.

Ví dụ 1G: axit 4-[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]-2-oxobixyclo[2.2.2]octan-1-carboxylic

Khuấy huyền phù chứa sản phẩm của ví dụ 1F (11,37 g, 28,6 mmol) và natri hydroxit (7,15 mL, 57,2 mmol, dung dịch 8M) trong metanol (100 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và axit hóa phần cặn bằng HCl 1N. Gom kết tủa bằng cách lọc và làm khô trong lò chân không thu được 9,9 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,49 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,45 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,83 – 6,74 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,01 – 1,81 (m, 7H); MS (ESI $^-$) m/z 368,1 (M-H) $^-$.

Ví dụ 1H: N-(4-amino-3-oxobixyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamit

Gia nhiệt hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 1G (3,24 g, 8,76 mmol), diphenylphosphoryl azit (2,84 mL, 13,14 mmol), và trietylamin (3,66 mL, 26,3 mmol) trong toluen (100 mL) ở 110 °C trong 2 giờ. Làm mát dung dịch này đến nhiệt độ môi trường và đổ vào 150 mL dung dịch HCl 3N. Khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ thu được huyền phù. Lọc kết tủa, rửa bằng etyl axetat, và làm khô bằng không khí thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,63 g) ở dạng muối HCl ở dạng chất rắn màu trắng. Sau đó bazơ hóa dịch lọc bằng natri bicacbonat rắn và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat và lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm và tinh chế trên silica gel (metanol 0-10%/diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,6 g) ở dạng bazơ tự do. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,49 (s, 3H), 8,08 (s, 1H), 7,45 (t, $J =$

8,9 Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 11,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,79 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,48 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,12 – 1,79 (m, 8H).

Ví dụ 1I: N-(4-amino-3-hydroxybicyclo[2.2.2]octan-1-yl)-2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamit hydroclorua

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 1H (2,5 g, 6,63 mmol) và natri borohydrua (1,254 g, 33,1 mmol) trong hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 của metanol/diclorometan (50 mL) trong 24 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong áp suất giảm, và phân phần cạn vào giữa nước và diclorometan. Tách phân đoạn hữu cơ, làm khô (MgSO_4), và cô. Sau đó xử lý phần cạn với HCl 4N trong dioxan. Nghiền bằng sóng âm huyền phù này và cô. Làm khô phần cạn trong chân không thu được 2,82 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,97 (s, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,40 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 6,95 (dd, $J = 11,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,74 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,1$ Hz, 1H), 5,64 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,83 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 2,24 (td, $J = 10,8, 9,9, 5,3$ Hz, 1H), 1,96 – 1,51 (m, 9H); MS (ESI^+) m/z 343,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 1J: N,N'-(2-oxobicyclo[2.2.2]octan-1,4-diyl)bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamit]

Xử lý hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 1H (0,5 g, 1,325 mmol), axit 2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetic (0,339 g, 1,657 mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (1,157 mL, 6,63 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (20 mL) bằng 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflorophosphat(V) (0,756 g, 1,988 mmol), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút để thấy chuyển hóa hoàn toàn. Thêm nước vào, và khuấy hỗn hợp thu được trong 15 phút. Gom kết tủa bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong lò chân không ở 50 °C trong 2 giờ thu được 0,64 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,88 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (td, $J = 8,9, 2,4$ Hz, 2H), 7,03 (ddd, $J = 15,0, 11,4, 2,8$ Hz, 2H), 6,80 (dddd, $J = 10,3, 8,9, 2,9, 1,2$ Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 2H), 2,10 – 1,90 (m, 4H), 1,81 (td, $J = 11,6, 6,3$ Hz, 2H); MS (ESI^+) m/z 527,0 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 1K: N,N'-(2-hydroxybicyclo[2.2.2]octan-1,4-diyl)bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamit]

Thêm từng phần nhỏ natri borohydrua (0,226 g, 5,97 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của ví dụ 1J (0,63 g, 1,195 mmol) trong diclorometan (10 mL) và metanol (10 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi, và nghiền nhỏ phần cặn bằng diclorometan/metanol thu được 0,32 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng. Cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn trên silica gel (etyl axetat 10-100% trong heptan) thu được 0,21 g hợp chất nêu ở đề mục. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (ddd, $J = 12,4, 11,4, 2,8$ Hz, 2H), 6,78 (tdd, $J = 9,1, 2,9, 1,2$ Hz, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,41 (d, $J = 13,3$ Hz, 4H), 4,00 (dd, $J = 9,6, 3,1$ Hz, 1H), 2,23 (ddd, $J = 12,1, 9,4, 2,2$ Hz, 1H), 2,09 – 1,97 (m, 1H), 1,93 – 1,80 (m, 2H), 1,84 – 1,68 (m, 6H); MS (ESI $^+$) m/z 529,1 (M+H) $^+$.

Ví dụ 1L: N,N'-[(2S)-2-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1,4-diyl]bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamit]

Phân tách hợp chất nêu ở đề mục bằng SFC điều chế bất đối xứng (Sắc ký lỏng siêu tới hạn) sản phẩm của Ví dụ 1K khi pic thứ hai được rửa giải khỏi cột. Thực hiện SFC điều chế trên hệ thống THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom $^{\text{TM}}$. Hệ thống SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO $_2$, bơm điều chỉnh, bộ điều chỉnh áp suất ngược tự động (ABPR), bộ dò tia UV và bộ thu phân đoạn 6 vị trí. Pha động bao gồm CO $_2$ siêu tới hạn do Dewar cung cấp gồm khí khô CO $_2$ không được chứng nhận được đặt áp suất đến 350 psi với chất điều chỉnh là metanol ở tốc độ dòng 70 g/phút. Cột ở nhiệt độ môi trường và bộ điều chỉnh áp suất ngược được đặt để duy trì áp suất 100 bar. Mẫu được hòa tan trong hỗn hợp gồm metanol/diclorometan (1: 1) ở nồng độ 10 mg/mL. Mẫu được nạp vào dòng chất điều chỉnh trong 1 mL (10 mg) thuốc tiêm. Pha động được giữ đẳng dòng ở metanol 30%: CO $_2$. Việc thu thập phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp với cột Chiralpak $^{\text{®}}$ AD-H với kích thước đường kính trong 21 mm $\times$ Chiều dài 250 mm với các hạt 5 μm . ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,49 – 7,39 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,00 (ddd, $J = 12,4, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,78 (dddd, $J = 9,0, 8,0, 2,9, 1,2$ Hz, 2H), 5,05 (s, 1H), 4,41 (d, $J = 13,5$ Hz, 4H), 4,00 (dd, $J = 9,4, 3,0$ Hz, 1H), 2,23 (ddd, $J = 12,3, 9,4, 2,3$ Hz, 1H), 2,03 (ddd, $J = 12,3, 10,5, 4,7$ Hz, 1H), 1,89 (d, $J = 10,7$ Hz, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,74 (ddd, $J = 12,6, 6,7, 2,4$ Hz, 5H); MS (ESI $^+$) m/z 529,1 (M+H) $^+$.

Ví dụ 1M: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl axetat

Thêm axetyl clorua (1,35 mL, 19 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1K (7,80 g, 14,73 mmol), *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (1,88 g, 15,4 mmol), và triethylamin (2,70 mL, 19,4 mmol) trong CH₂Cl₂ (80 mL) ở 0 °C. Loại bỏ bể nước đá, và khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, và cô trong áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng etyl axetat. Rửa hỗn hợp này bằng HCl 1N (40 mL), nước (25 mL), NaHCO₃ bão hòa trong nước (25 mL), và nước muối (25 mL). Làm khô phân đoạn hữu cơ trên Na₂SO₄ khan, cho hấp phụ trên silica gel, và tinh chế trên silica gel (etyl axetat 25-30%/diclorometan) thu được 7,78 g vật liệu raxemic ở dạng chất rắn màu trắng. Phân tách các đồng phân đối ảnh bằng SFC điều chế bất đối xứng (Sắc ký lỏng siêu tới hạn). Thực hiện SFC điều chế trên hệ THAR/Waters SFC 80 chạy dưới sự điều khiển của phần mềm SuperChrom™. Hệ thống SFC điều chế được trang bị bộ chuyển cột điều chế 8 hướng, bơm CO₂, bơm điều chỉnh, bộ điều chỉnh áp suất ngược tự động (ABPR), Bộ dò tia UV, và bộ thu phân đoạn 6 vị trí. Pha động được bao gồm CO₂ siêu tới hạn do Dewar cung cấp gồm khí khô CO₂ không được chứng nhận được đặt áp suất đến 350 psi với chất điều chỉnh là metanol ở tốc độ dòng là 80 mL/phút. Cột này ở nhiệt độ môi trường, và bộ điều chỉnh áp suất ngược được đặt để duy trì áp suất 100 bar. Hòa tan mẫu trong hỗn hợp gồm metanol/diclorometan (1:1) ở nồng độ 10 mg/mL. Mẫu được nạp vào dòng chất điều chỉnh trong 1 mL (10 mg) thuốc tiêm. Pha động được giữ đẳng dòng ở metanol 40%:CO₂. Việc thu thập phân đoạn được kích hoạt theo thời gian. Thiết bị này được lắp với cột Chiralpak® AD-H với kích thước đường kính trong 21 mm × Chiều dài 250 mm với các hạt 5 µm.

Hợp chất rửa giải thứ hai từ quá trình phân tách bất đối xứng này là hợp chất nêu ở đề mục (2,97 g, 5,19 mmol, hiệu suất 35%). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (td, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 2H), 7,00 (ddd, *J* = 16,6, 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,79 (dddd, *J* = 8,6, 7,1, 2,9, 1,1 Hz, 2H), 5,28 (dd, *J* = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 4,48 – 4,39 (m, 4H), 2,39 (ddd, *J* = 14,1, 9,4, 2,9 Hz, 1H), 2,21 (dd, *J* = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 2,02 (td, *J* = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,93 (dd, *J* = 9,1, 6,9 Hz, 2H), 1,89 – 1,76 (m, 5H); MS (ESI⁺) *m/z* 570,7 (M+H)⁺.

Ví dụ 2: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl dihydro phosphat (Hợp chất 101)

Ví dụ 2A: (*S*)-1,4-bis(2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido)bixyclo[2.2.2]octan-2-yl di-*tert*-butyl phosphat

Thêm dung dịch axetonitril 0,45 M chứa 1*H*-tetrazol (2,1 mL, 0,945 mmol) tiếp theo là di-*tert*-butyl diethylphosphoramidit (0,21 mL, 0,76 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (0,200 g, 0,378 mmol) trong *N,N*-dimethylformamit (1,1 mL), và khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 1 giờ và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Thêm hydro peroxit (0,39 mL, 3,82 mmol) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng mà sau đó được khuấy trong 2,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat, rửa bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên silica gel (etanol 3%/diclorometan). Tinh chế lại vật liệu vẫn còn tạp chất trên silica gel (etyl axetat 40%/diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,124 g, 0,172 mmol, hiệu suất 46%), hợp chất này được phản ứng tiếp mà không cần tinh chế thêm. LC/MS (APCI⁺) *m/z* 721 (M+H)⁺.

Ví dụ 2B: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl dihydro phosphat

Khuấy dung dịch chứa sản phẩm của ví dụ 2A (0,1244 g, 0,172 mmol) trong CH₂Cl₂ (0,60 mL) và axit 2,2,2-trifloaxetic (0,20 mL, 2,61 mmol) trong 16 giờ và sau đó cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký pha đảo (cột Phenomenex® Luna® 250×30 mm 10 μm C18, 60 mL/phút, gradien 15-95% của axetonitril trong axit trifloaxetic 0,1% trong nước) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,035 g, 0,058 mmol, hiệu suất 34%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (td, *J* = 8,9, 4,2 Hz, 2H), 7,07 (ddd, *J* = 33,3, 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,85 (dddd, *J* = 31,0, 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 4,59 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,41 (dd, *J* = 3,3 Hz, 2H), 2,45 – 2,28 (m, 2H), 2,18 (td, *J* = 12,8, 12,3, 5,7 Hz, 1H), 2,11 – 1,97 (m, 2H), 1,79 (dt, *J* = 14,5, 9,6 Hz, 5H); MS (ESI⁻) *m/z* 607 (M-H)⁻.

Ví dụ 3: axit (2*S*)-2-amino-4-((2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl}oxy)-4-oxobutanoic (Hợp chất 102)

Xử lý huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (30 mg, 0,057 mmol) trong *N,N*-dimethylformamit (1 mL) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,025 mL, 0,142 mmol) bằng 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflorophosphat (24 mg, 0,062 mmol) và bằng axit (2*S*)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)sucxinic (20 mg, 0,086 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25 °C trong 20 giờ và sau đó cô trong áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng axit trifloaxetic (0,2 mL) và tinh chế bằng HPLC (cột

Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™ 250 mm $\times$ 21,2 mm, tốc độ dòng 25 mL/phút, gradien 0-60% của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic 0,1% trong nước)) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối của axit trifloaxetic (24 mg, 0,03 mmol, hiệu suất 53%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,32 (d, J = 22,4 Hz, 3H), 7,66 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,41 (m, 3H), 7,07 – 6,95 (m, 2H), 6,84 – 6,74 (m, 2H), 5,55 – 5,34 (m, 1H), 4,50 – 4,38 (m, 4H), 4,38 – 4,21 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 2H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,27 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,13 – 1,68 (m, 8H); MS (ESI $^+$) m/z 645 (M+H) $^+$.
 Ví dụ 4: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl (2-metoxyetoxy)axetat (Hợp chất 103)

Xử lý huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (30 mg, 0,057 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,025 mL, 0,142 mmol) bằng 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflorophosphat (24 mg, 0,062 mmol) và axit 2-(2-metoxyetoxy) axetic (11 mg, 0,082 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25 °C trong 20 giờ và sau đó cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên HPLC (cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™ 250 mm $\times$ 21,2 mm, tốc độ dòng 25 mL/phút, gradien 10-80% của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic 0,1% trong nước)) thu được hợp chất nêu ở đề mục (18 mg, 0,027 mmol, hiệu suất 49%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (td, J = 8,8, 2,2 Hz, 2H), 7,01 (ddd, J = 11,0, 7,8, 2,9 Hz, 2H), 6,79 (td, J = 9,4, 3,0 Hz, 2H), 5,43 – 5,36 (m, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 4H), 4,09 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 3,64 – 3,54 (m, 2H), 3,44 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,43 (dt, J = 12,8, 5,7 Hz, 1H), 2,23 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 2,00 (dd, J = 13,1, 5,9 Hz, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 6H), 1,88 – 1,79 (m, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 646 (M+H) $^+$.

Ví dụ 5: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl metoxyaxetat (Hợp chất 104)

Xử lý huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (30 mg, 0,057 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,025 mL, 0,142 mmol) bằng 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflorophosphat (24 mg, 0,062 mmol) và axit 2-metoxyaxetic (8 mg, 0,089 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25 °C trong 20 giờ và sau đó cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên HPLC (cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™ 250 mm $\times$ 21,2 mm, tốc độ dòng

25 mL/phút, gradien 10-80% của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic 0,1% trong nước)) thu được hợp chất nêu ở đề mục (17 mg, 0,028 mmol, hiệu suất 50%). ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47 (td, $J = 8,9, 3,8$ Hz, 2H), 7,01 (td, $J = 11,2, 2,9$ Hz, 2H), 6,79 (tdd, $J = 10,0, 2,8, 1,2$ Hz, 2H), 5,40 (dd, $J = 9,6, 2,2$ Hz, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 4H), 4,06 – 3,95 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,47 – 2,38 (m, 1H), 2,23 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 2,04 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,90 (m, 2H), 1,85 (ddd, $J = 24,9, 11,7, 5,7$ Hz, 5H); MS (ESI $^+$) m/z 602 (M+H) $^+$.

Ví dụ 6: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl etoxyaxetat (Hợp chất 105)

Xử lý huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (30 mg, 0,057 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,025 mL, 0,142 mmol) bằng 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflorophosphat (24 mg, 0,062 mmol) và axit 2-etoxyaxetic (9 mg, 0,086 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25 °C trong 20 giờ và sau đó cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên HPLC (cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 250 mm $\times$ 21,2 mm, tốc độ dòng 25 mL/phút, gradien 10-80% của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic 0,1% trong nước)) thu được hợp chất nêu ở đề mục (16 mg, 0,026 mmol, hiệu suất 46%). ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,62 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,47 (td, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 2H), 7,01 (ddd, $J = 11,5, 8,7, 2,8$ Hz, 2H), 6,83 – 6,75 (m, 2H), 5,39 (dd, $J = 9,7, 2,1$ Hz, 1H), 4,48 – 4,37 (m, 4H), 4,10 – 3,98 (m, 2H), 3,53 – 3,45 (m, 2H), 2,42 (ddd, $J = 14,1, 9,4, 3,0$ Hz, 1H), 2,22 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,90 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 5H), 1,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 616 (M+H) $^+$.

Ví dụ 7: axit 4-({(2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl}oxy)-4-oxobutanoic (Hợp chất 106)

Làm lạnh huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (14 mg, 0,026 mmol) và *N,N*-dimetylpyridin-4-amin (3,23 mg, 0,026 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (0,5 mL) đến 0 °C và xử lý bằng dihydrofuran-2,5-dion (5,29 mg, 0,053 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25 °C trong 20 giờ, sau đó tăng nhiệt độ lên đến 40 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 72 giờ. Cô hỗn hợp này trong áp suất giảm, và tinh chế phần cặn trên HPLC (cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 250 mm $\times$ 21,2 mm, tốc độ dòng 25 mL/phút, gradien 10-80% của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic 0,1% trong

nước)) thu được hợp chất nêu ở đề mục (13 mg, 0,021 mmol, hiệu suất 78%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 12,21 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,52 – 7,41 (m, 3H), 7,00 (ddd, $J = 14,7, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,79 (tdd, $J = 9,0, 2,8, 1,2$ Hz, 2H), 5,31 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,43 (d, $J = 2,9$ Hz, 4H), 2,51 – 2,37 (m, 3H), 2,24 (t, $J = 10,3$ Hz, 1H), 1,99 – 1,73 (m, 8H); MS (ESI $^+$) m/z 630 (M+H) $^+$.

Ví dụ 8: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl etyl cacbonat (Hợp chất 107)

Thêm etyl carbonocloridat (10 μL , 0,105 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (0,0500 g, 0,094 mmol) trong pyridin (0,10 mL, 1,24 mmol) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp này trong 16 giờ và sau đó gia nhiệt đến 50 °C trong 8 giờ. Thêm một phần phân ước khác của etyl carbonocloridat (10 μL , 0,105 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 5 giờ, và bổ sung thêm etyl carbonocloridat (10 μL , 0,105 mmol) lần nữa vào. Khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên silica gel (etyl axetat 10%/diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,026 g, 0,044 mmol, hiệu suất 46%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (dt, $J = 9,9, 8,8$ Hz, 2H), 6,99 (ddd, $J = 17,9, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,84 – 6,75 (m, 2H), 5,26 (dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz, 1H), 4,51 – 4,37 (m, 4H), 4,16 – 3,99 (m, 2H), 2,40 (ddd, $J = 14,3, 9,3, 2,7$ Hz, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,00 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 1,97 – 1,70 (m, 7H), 1,21 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI $^-$) m/z 598 (M-H) $^-$.

Ví dụ 9: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl diethylcarbammat (Hợp chất 108)

Ví dụ 9A: *N,N'*-[(2S)-2-({[(2,5-dioxopyrolidin-1-yl)oxy]carbonyl}oxy)bixyclo[2.2.2]octan-1,4-diyl]bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamit]

Gia nhiệt hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 1L (0,40 g, 0,756 mmol) và *N,N'*-disucxinimidyl cacbonat (0,58 g, 2,27 mmol) trong pyridin (1 mL) đến 50 °C trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm. Xử lý phần cô đặc bằng nước muối và NaHCO_3 trong nước, và chiết bằng etyl axetat (2 $\times$). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên MgSO_4 khan, lọc, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên cột 40 g silica bằng cách sử dụng hệ sắc ký nhanh Biotage Isolera $^{\text{TM}}$ One được rửa giải bằng các heptan/etyl

axetat (4:6 đến 3:7) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,292 g, 58%). MS (ESI⁺) m/z 670,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 9B: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl diethylcarbamate

Khuấy dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 9A (0,061 g, 0,091 mmol) và diethylamin (38 μ L, 0,367 mmol) trong tetrahydrofuran (0,30 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng NaOH 1N và nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên silica gel (etyl axetat 20-25%/diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,024 g, 0,038 mmol, hiệu suất 42%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,69 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (q, J = 8,9 Hz, 2H), 7,00 (ddd, J = 13,1, 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,79 (tdd, J = 8,6, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 5,15 – 5,08 (m, 1H), 4,42 (m, 4H), 3,19 (p, J = 7,4 Hz, 4H), 2,36 (ddd, J = 14,2, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 2,17 – 1,69 (m, 9H), 1,04 (d, J = 8,6 Hz, 6H); MS (ESI⁺) m/z 628,0 (M+H)⁺.

Ví dụ 10: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl (phosphonooxy)axetat (Hợp chất 109)

Ví dụ 10A: benzyl [(di-tert-butoxyphosphoryl)oxy]axetat

Thêm di-tert-butyl diethylphosphoramidit (0,80 mL, 2,87 mmol) vào dung dịch chứa benzyl 2-hydroxyaxetat (0,276 mL, 1,942 mmol) và dung dịch axetonitril 0,45 M chứa 1H-tetrazol (12,5 mL, 5,63 mmol), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó làm lạnh đến 0 °C. Thêm hydro peroxit (1,0 mL, 9,79 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 90 phút. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat (15 mL), rửa bằng Na₂SO₃ bão hòa (10 mL) và nước muối (10 mL), làm khô (Na₂SO₄) và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên silica gel (etyl axetat 10%/diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,718 g, 2,0 mmol, định lượng). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,42 – 7,31 (m, 5H), 5,19 (s, 2H), 4,54 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 1,39 (s, 18H).

Ví dụ 10B: axit [(di-tert-butoxyphosphoryl)oxy]axetic

Khuấy dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 10A (0,2376 g, 0,663 mmol) và natri hydroxit 1 M (0,73 mL, 0,730 mmol) trong metanol (0,75 mL) và tetrahydrofuran (0,75 mL) trong 10 phút, pha loãng bằng nước (8 mL), và chiết bằng etyl axetat (8 mL). Trung hòa phân đoạn chứa nước bằng HCl 1N (0,8 mL), chiết bằng CH₂Cl₂ (3 $\times$ 6 mL), làm khô (Na₂SO₄), và cô thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,145 g, 0,54 mmol, hiệu suất 81%) ở

dạng dầu trong suốt. ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,36 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H), 1,41 (d, $J = 0,5$ Hz, 18H).

Ví dụ 10C: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl [(di-tert-butoxyphosphoryl)oxy]axetat

Khuấy dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 10B (0,0277 g, 0,103 mmol), HATU (1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflorophosphat) (0,0473 g, 0,124 mmol) và trietylamin (0,020 mL, 0,143 mmol) trong N,N-dimetylformamit (0,30 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và sau đó thêm sản phẩm của Ví dụ 1L (0,050 g, 0,095 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này qua đêm, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước, NaOH 1N, và nước muối, làm khô (Na_2SO_4), và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên silica gel (etyl axetat 25-50%/diclorometan) thu được hỗn hợp có tỷ lệ ~1:1 của sản phẩm của Ví dụ 1L và hợp chất nêu ở đề mục (39,2 mg hỗn hợp, hiệu suất sản phẩm ~31%). Hỗn hợp này được sử dụng tiếp mà không cần tinh chế. LC/MS (APCI $^+$) m/z 667 (M-2(t-Bu)+H) $^+$.

Ví dụ 10D: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl (phosphonooxy)axetat

Khuấy dung dịch chứa hỗn hợp từ Ví dụ 10C (~0,025 mmol) và axit 2,2,2-trifloaxetic (40 μL , 0,523 mmol) trong CH_2Cl_2 (0,20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Cô hỗn hợp này và tinh chế bằng HPLC điều chế (cột Phenomenex® Luna® 250 $\times$ 30 mm 10 μm C18, 60 mL/phút, gradien 15-95% của axetonitril trong axit trifloaxetic 0,1% trong nước) thu được sản phẩm chứa dimetyl sulfoxit dư. Pha loãng vật liệu này bằng etyl axetat, rửa bằng nước, cô và làm khô trong chân không làm khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,014 g, 0,021 mmol, hiệu suất 41,7%). ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,63 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (td, $J = 8,9, 6,3$ Hz, 2H), 7,00 (ddd, $J = 14,0, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,79 (ddd, $J = 12,8, 9,0, 2,9$ Hz, 2H), 5,36 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 6H), 2,48 – 2,38 (m, 1H), 2,30 – 2,15 (m, 1H), 2,06 – 1,72 (m, 8H); MS (ESI $^-$) m/z 664,8 (M-H) $^-$.

Ví dụ 11 (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl (phosphonooxy)metyl cacbonat (Hợp chất 110)

Ví dụ 11A: O-(clorometyl) S-propyl carbonothioat

Hòa tan *N,N*-Diisopropyletylamin (33,1 mL, 189 mmol) và propan-1-thiol (16 mL, 172 mmol) trong metyl *tert*-butyl ete (345 mL) trong bình đáy tròn dung tích 1 L, và làm lạnh bình này đến $<5^{\circ}\text{C}$ trước khi bổ sung từng giọt clorometyl carbonocloridat (16,08 mL, 181 mmol) vào qua ống tiêm. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Xử lý huyền phù màu trắng thu được bằng 100 mL HCl 1M (trong nước) và phân tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ bằng HCl 1M (2×50 mL) và nước muối (50 mL) sau đó làm khô trên natri sulfat khan và cô trong chân không thu được 29 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,77 (s, 2H), 2,90 (dd, $J = 7,6, 6,9$ Hz, 2H), 1,71 (dt, $J = 14,5, 7,3$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 11B: *O*-(iodometyl) *S*-propyl carbonothioat

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 11A (29,5 g, 175 mmol) trong axeton (200 mL) và thêm natri iodua (52,4 g, 350 mmol) vào. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 40°C sau khi bọc bình này trong giấy bạc. Sau 90 phút, làm lạnh bình này đến nhiệt độ trong phòng, và loại bỏ vật liệu rắn bằng cách lọc qua phễu thủy tinh nung kết. Sau đó cô dịch lọc trong áp suất giảm đến xấp xỉ 30 mL. Pha loãng dung dịch này bằng metyl *tert*-butyl ete (300 mL) và rửa bằng nước (3×50 mL) và natri thiosulfat bão hòa trong nước (2×25 mL), nước (50 mL) và nước muối (50 mL), và sau đó làm khô trên natri sulfat khan. Cô hỗn hợp này trong chân không thu được dầu thô, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (44,8 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 5,99 (s, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 2H), 1,70 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H), 1,01 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H).

Ví dụ 11C: bạc(I+) dibenzyl phosphat

Tạo huyền phù dibenzyl hydro phosphat (26,7 g, 96 mmol) trong 300 mL nước khử ion, và thêm dung dịch natri hydroxit (1 M trong nước, 96 mL, 96 mmol) vào. Khuấy huyền phù thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, tại thời điểm đó thu được sự hòa tan hoàn toàn và đạt được độ pH bằng ~6-7. Thêm từng giọt dung dịch phân tách chứa bạc(I) nitrat (17,12 g, 101 mmol) trong 150 mL nước vào qua phễu bổ sung trong khi khuấy mạnh. Tách chất rắn màu trắng thu được bằng cách lọc thông qua phễu thủy tinh dung tích 600-mL. Rửa chất rắn đã tách bằng axeton (2×200 mL) và metyl *tert*-butyl ete (200 mL) và sau đó làm khô đến khối lượng không đổi trong lò chân không ở 70°C thu được 34,1 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế hoặc xác định đặc điểm thêm.

Ví dụ 11D: O-([bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy)metyl S-propyl carbonothioat

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 11B (44,8 g, 172 mmol) trong axetonitril (344 mL) và thêm sản phẩm của Ví dụ 11C (66,3 g, 172 mmol) vào trong một phần. Khuấy huyền phù màu vàng nhạt thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong khí N₂. Loại bỏ vật liệu rắn bằng cách lọc qua phễu thủy tinh nung kết, và pha loãng dịch lọc bằng 100 mL etyl axetat và sau đó lọc lại. Cô dịch lọc trong chân-không thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng nhạt, hợp chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm (63,8 g). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,34 (d, *J* = 2,3 Hz, 10H), 5,65 (d, *J* = 13,9 Hz, 2H), 5,07 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H), 2,92 – 2,69 (m, 2H), 1,66 (hept, *J* = 7,5 Hz, 2H), 0,97 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H); MS (ESI) *m/z* 411,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 11E: [bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy)metyl carbonocloridat

Nạp vào bình đáy tròn dung tích 25mL sản phẩm của Ví dụ 11D (25,5 g, 62,1 mmol) và que khuấy. Sau khi làm lạnh đến <5 °C trong bể nước đá, thêm từng giọt sulfonyl clorua (6,06 mL, 74,6 mmol) vào. Khuấy dung dịch này trong 30 phút ở cùng nhiệt độ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, tại thời điểm này phân tích ¹H NMR cho thấy chuyển hóa hoàn toàn. Loại bỏ vật liệu dễ bay hơi trong chân không ở 35 °C. Nạp dầu thô thu được trên cột 330 g silica gel và tinh chế qua sắc ký nhanh, được rửa giải bằng etyl axetat:các heptan có tỷ lệ 0:100 đến 50:50 trong 15 phút và sau đó bằng etyl axetat:các heptan có tỷ lệ 50:50 đẳng dòng trong 5 phút thu được 12,5 g hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,41 – 7,30 (m, 10H), 5,62 (d, *J* = 14,5 Hz, 2H), 5,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 4H).

Ví dụ 11F: [bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy)metyl (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bicyclo[2.2.2]octan-2-yl cacbonat

Khuấy huyền phù chứa sản phẩm của ví dụ 11E (2,0670 g, 5,58 mmol) và *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (0,69 g, 5,67 mmol) trong CH₂Cl₂ (15 mL) trong 2 phút, và thêm sản phẩm của Ví dụ 1L (1,5 g, 2,83 mmol) và sau đó triethylamin (1,0 mL, 7,17 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ và sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước và cô trong áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng etyl axetat và sau đó rửa bằng HCl 1N (trong nước), nước, và nước muối. Làm khô phân đoạn hữu cơ (Na₂SO₄) và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên silica gel (etyl axetat 50-90%/heptan, 40 g Teledyne Isco RediSep Rf Gold®) thu được chất rắn màu trắng, hợp chất này được kết tinh từ etyl axetat

(~0,5 thể tích) và *tert*-butyl methyl ete (~4 thể tích) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,42 g, 1,64 mmol, hiệu suất 58%). ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 – 7,44 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 10H), 7,02 (dd, $J = 11,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,80 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,1$ Hz, 1H), 6,74 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,1$ Hz, 1H), 5,65 (dd, $J = 14,3, 5,7$ Hz, 1H), 5,58 (dd, $J = 12,9, 5,7$ Hz, 1H), 5,39 (dd, $J = 9,4, 2,2$ Hz, 1H), 5,05 (dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz, 4H), 4,50 – 4,33 (m, 4H), 2,49 – 2,43 (m, 1H), 2,29 (m, 8,1 Hz, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 6H); LC/MS (APCI $^+$) m/z 863 (M+H) $^+$.

Ví dụ 11G : (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl (phosphonooxy)metyl cacbonat

Thêm Pd 5%/C (âm JM#9) (5,91 mg, 0,025 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của ví dụ 11F (0,030 g, 0,035 mmol) trong tetrahydrofuran (1,0 mL) và HCl 4N trong dioxan (0,019 mL, 0,077 mmol) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20mL. Sục thiết bị phản ứng này bằng khí agon, và khuấy hỗn hợp này ở 1200 vòng trên phút trong áp suất 50 psi của khí hydro ở 25 °C. Thông khí hỗn hợp này sau 1 giờ và lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm và chưng cất đẳng phí với toluen. Tạo huyền phù đặc vật liệu thu được với methyl *tert*-butyl ete:heptan có tỷ lệ 1:1 và tách các chất rắn bằng cách lọc. Hòa tan chất rắn này trong axeton và cô để loại bỏ các dung môi trước đó. Sau đó hòa tan vật liệu này trong axetonitril (5 mL) và nước (1 mL) và làm lạnh khô thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,02 g, 1,49 mmol, hiệu suất 92%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,66 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,47 (td, $J = 8,9, 5,9$ Hz, 2H), 7,01 (ddd, $J = 15,7, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,79 (td, $J = 9,5, 2,8$ Hz, 2H), 5,47 (ddd, $J = 24,8, 13,2, 5,5$ Hz, 2H), 5,35 (dd, $J = 9,3, 2,2$ Hz, 1H), 4,51 – 4,37 (m, 4H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,06 – 1,69 (m, 8H); MS (ESI $^-$) m/z 680,6 (M-H) $^-$.

Ví dụ 12: axit [4-({(2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl}oxy)-4-oxobutyl]phosphonic (Hợp chất 111)

Thêm oxalyl clorua (0,030 mL, 0,344 mmol) vào huyền phù chứa axit 4-phosphonobutanoic (0,0509 g, 0,303 mmol) trong CH₂Cl₂ (0,60 mL) và N,N-dimetylformamit xúc tác (1 giọt) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Sau đó cô hỗn hợp này trong áp suất giảm, và hòa tan phần cặn trong N,N-

dimetylformamit (0,60 mL). Thêm sản phẩm của Ví dụ 1L (0,158 g, 0,30 mmol), tiếp theo là *N,N*-dimetylpyridin-4-amin (0,037 g, 0,30 mmol) và trietylamin (0,060 mL, 0,430 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ và sau đó tăng nhiệt độ đến 70 °C và khuấy trong 4 ngày. Phân bố hỗn hợp này vào giữa etyl axetat và HCl 1N (1 mL, trong nước). Rửa phân đoạn hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng LC điều chế (cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5μm, 50 × 100 mm, 140 mL/phút, gradien 3 - 100% của axetonitril trong dung dịch đệm amoni bicacbonat 25 mM, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng NH₄OH đậm đặc trong nước) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,025 g, 0,037 mmol, hiệu suất 12%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,44 (dt, *J* = 13,6, 8,9 Hz, 2H), 6,99 (ddd, *J* = 14,6, 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,79 (ddd, *J* = 9,1, 6,1, 2,8 Hz, 2H), 5,32 (dd, *J* = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 4,46 (d, *J* = 2,6 Hz, 2H), 4,43 (s, 2H), 2,48 – 2,18 (m, 5H), 2,05 – 1,64 (m, 9H), 1,44 (m, 2H); MS (ESI⁻) *m/z* 677,0 (M-H)⁻.

Ví dụ 13: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl (benzyloxy)axetat (Hợp chất 112)

Thêm 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflorophosphat (0,648 g, 1,71 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (0,3 g, 0,567 mmol), axit 2-(benzyloxy)axetic (0,141 g, 0,850 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,30 mL, 1,70 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (5 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Thêm nước vào, và chiết lớp nước bằng diclorometan (2 × 100 mL). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan và lọc. Cô dịch lọc trong áp suất giảm, và tinh chế phân cận bằng HPLC (cột Phenomenex® Luna® C18(2) 10 μm 100Å AXIA™ (250 mm × 50 mm). Gradien 30-100% của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) được sử dụng trong 25 phút, ở tốc độ dòng là 50 mL/phút) thu được 380 mg hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,66 (d, *J* = 19,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,33 (m, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 4H), 6,99 (ddd, *J* = 17,3, 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,79 (dddd, *J* = 18,7, 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 2H), 5,46 (dd, *J* = 9,6, 2,1 Hz, 1H), 4,59 – 4,50 (m, 2H), 4,52 – 4,34 (m, 4H), 4,14 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 2,44 (td, *J* = 10,6, 9,1, 5,4 Hz, 1H), 2,26 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,02 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 4H), 1,84 (d, *J* = 11,9 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 694,0 (M+H)⁺.

Ví dụ 14: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl [3-(phosphonooxy)phenyl]axetat (Hợp chất 113)

Ví dụ 14A: metyl {3-[(di-tert-butoxyphosphoryl)oxy]phenyl}axetat

Thêm di-*tert*-butyl diisopropylphosphoramidit (7,1 mL, 23 mmol) vào dung dịch chứa metyl 2-(3-hydroxyphenyl)axetat (2,5 g, 15 mmol) và 1*H*-tetrazol (67 mL, 30 mmol, 0,45 M trong axetonitril) trong CH₂Cl₂ khan (20 mL) ở 0 °C. Làm ấm dung dịch thu được đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 4,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0 °C, và thêm *t*-butyl hydroperoxit (dung dịch 70% trong nước, 6,2 mL, 45 mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường, khuấy trong 1 giờ, và sau đó rửa bằng dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa (50 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột nhanh (SiO₂, etyl axetat 0 - 50%/các heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu (4,77 g, 13,3 mmol, hiệu suất 89%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,15 – 7,04 (m, 3H), 3,70 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 1,44 (d, *J* = 0,7 Hz, 18H).

Ví dụ 14B: axit {3-[(di-tert-butoxyphosphoryl)oxy]phenyl}axetic

Thêm lithi hydroxit (0,96 g, 40 mmol) vào dung dịch được làm lạnh (bể nước đá 0 °C) chứa sản phẩm của Ví dụ 14A (4,77 g, 13,3 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL) và nước (5 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ và sau đó thêm HCl 1,0 M vào để axit hóa hỗn hợp phản ứng đến độ pH 3,0. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (50 mL). Rửa phân đoạn hữu cơ bằng nước (50 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong áp suất giảm thu được chất trung gian nêu ở đề mục ở dạng dầu màu vàng (3 g, 8,7 mmol, hiệu suất 65%), hợp chất được chuyển tiếp mà không cần tinh chế. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,32 (s, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,11 (dq, *J* = 4,0, 2,6, 1,9 Hz, 1H), 7,09 – 7,04 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,46 – 1,43 (m, 18H).

Ví dụ 14C: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl {3-[(di-tert-butoxyphosphoryl)oxy]phenyl}axetat

Thêm trietylamin (1,1 mL, 7,6 mmol) tiếp theo là 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflorophosphat (HATU, 0,79 g, 2,1 mmol) vào hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 1L (1g, 2 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 14B (0,68 g, 2,0 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (10,73 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường 20 giờ, và sau đó lọc hỗn hợp phản ứng, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế trực tiếp phần cặn bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 30 × 100 mm, tốc độ dòng 40 mL/phút, gradien 5-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic

0,1%)] thu được chất trung gian nêu ở đề mục (0,49 g, 0,58 mmol, hiệu suất 31%). ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (dt, $J = 18,7, 8,9$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 3H), 6,96 (ddd, $J = 26,8, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,77 (ddd, $J = 8,8, 2,8, 1,1$ Hz, 1H), 6,71 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,1$ Hz, 1H), 5,32 (dd, $J = 9,6, 2,3$ Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,37 (d, $J = 15,0$ Hz, 1H), 4,29 (d, $J = 14,6$ Hz, 1H), 3,64 (d, $J = 3,0$ Hz, 2H), 2,40 (ddd, $J = 13,9, 9,0, 2,6$ Hz, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 1H), 1,89 – 1,69 (m, 8H), 1,40 (d, $J = 2,5$ Hz, 18H).

Ví dụ 14D: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl [3-(phosphonooxy)phenyl]axetat

Thêm axit trifloaxetic (2 mL) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 14C (0,49 g, 0,58 mmol) trong CH_2Cl_2 (9,6 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ và sau đó cô trong áp suất giảm. Làm khô chất rắn thu được trong chân không trong 2 ngày thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,43 g, 0,58 mmol, hiệu suất định lượng). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,45 (dt, $J = 15,4, 8,9$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 3H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 6,76 (ddt, $J = 35,0, 9,1, 1,8$ Hz, 3H), 5,38 (dd, $J = 9,5, 2,3$ Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,40 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 4,24 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,41 (dd, $J = 14,1, 9,5$ Hz, 1H), 2,29 (td, $J = 11,9, 5,7$ Hz, 1H), 1,96 – 1,72 (m, 8H); MS (ESI $^+$) m/z 744 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 15: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 3-[2,4-dimetyl-6-(phosphonooxy)phenyl]-3-metylbutanoat (Hợp chất 114)

Ví dụ 15A: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 3-(2-{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}-4,6-dimetylphenyl)-3-metylbutanoat

Thêm 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (0,087 g, 0,45 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (0,150 g, 0,283 mmol), 4-dimetylaminopyridin (0,042 g, 0,340 mmol), và axit 3-(2-((bis(benzyloxy)phosphoryl)oxy)-4,6-dimetylphenyl)-3-metylbutanoic (0,178 g, 0,368 mmol, CAS # 153910-62-4, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1993, 3(8), 1761-1766) trong N,N -dimetylformamit (4 mL), và khuấy hỗn hợp này qua đêm. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước muối và NaHCO_3 bão hòa trong nước, và chiết bằng etyl axetat (2 $\times$). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 khan, lọc, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột 40 g silica bằng cách sử

dụng hệ sắc ký nhanh Biotage Isolera™ One được rửa giải bằng các heptan/etyl axetat (4:6 đến 3:7) thu được 0,101 g hợp chất nêu ở đề mục (36%). MS (ESI⁺) m/z 993,4 (M+H)⁺.

Ví dụ 15B: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 3-[2,4-dimetyl-6-(phosphonooxy)phenyl]-3-metylbutanoat

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 15A (97,0 mg, 0,098 mmol) và axit trifloaxetic (0,15 mL, 1,95 mmol) trong CH₂Cl₂ (0,4 mL) trong 3 ngày. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC pha đảo được thực hiện trên cột Phenomenex® Luna® C18 (250 × 30 mm, cỡ hạt 10 µm) bằng cách sử dụng gradien của axetonitril 20% đến 100%:axit trifloaxetic 0,1% trong nước trong 26 phút ở tốc độ dòng là 50 mL/phút thu được hợp chất nêu ở đề mục (57,5 mg, 58%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,35 (dt, J = 19,5, 8,7 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 6,91 (dd, J = 11,0, 2,8 Hz, 1H), 6,87 – 6,77 (m, 2H), 6,72 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 6,63 – 6,53 (m, 1H), 5,33 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,32 (a của ab, J = 14,8 Hz, 1H), 4,14 (b của ab, J = 14,8 Hz, 1H), 3,04 (s, 2H), 2,49-2,38 (m, 4H), 2,26 (td, J = 11,5, 11,0, 5,8 Hz, 1H), 2,05 – 1,69 (m, 8H), 1,63 (s, 3H), 1,58 (s, 3H); MS (ESI⁺) m/z 813,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 16: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl [2-(phosphonooxy)phenyl]axetat (Hợp chất 115)

Ví dụ 16A: metyl (2-{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}phenyl)axetat

Thêm dibenzyl diisopropylphosphoramidit (1,35 mL, 3,61 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa metyl 2-(2-hydroxyphenyl)axetat (0,48 g, 2,89 mmol; Advanced ChemBlocks) và 1H-tetrazol (0,45 M trong axetonitril, 16,05 mL) trong dimetylaxetamit (5,8 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và sau đó làm lạnh đến 0 °C. Thêm từng giọt dung dịch hydro peroxit (30 % khối lượng, 0,738 mL) vào. Làm ấm từ từ hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường trong khoảng thời gian 30 phút và khuấy trong 2 giờ nữa trước khi được làm lạnh trở lại đến 0 °C. Thêm dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (30 mL) vào trong một phần, và phân bố hỗn hợp thu được vào giữa etyl axetat (2 × 50 mL) và dung dịch natri thiosulfat trong nước (1,0 M, 30 mL). Gộp các pha hữu cơ, làm khô trên natri sulfat và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, gradien 5-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat

0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,12 g, 2,63 mmol, hiệu suất 91%). MS (ESI⁺) m/z 427 (M+H)⁺.

Ví dụ 16B: axit (2-([bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}phenyl)axetic

Khuấy sản phẩm của Ví dụ 16A (1,12 g, 2,63 mmol) trong hỗn hợp dung môi gồm nước (10,4 mL) và tetrahydrofuran (26,1 mL) ở 0 °C. Thêm từng giọt dung dịch LiOH trong nước (0,3 M, 26,1 mL) vào trong khoảng thời gian 2 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C trong 1 giờ và làm ấm từ từ đến nhiệt độ môi trường trong khoảng thời gian 30 phút. Thêm dung dịch HCl trong nước (1,0 M) vào để điều chỉnh độ pH đến 3,0. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat. Đầu tiên rửa lớp hữu cơ bằng nước và sau đó với nước muối, làm khô trên natri sulfat, và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,15 g, 2,79 mmol, hiệu suất định lượng). MS (ESI⁺) m/z 413 (M+H)⁺.

Ví dụ 16C: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl (2-([bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}phenyl)axetat

Nạp bis(tetrametylen)floroformamidini hexaflorophosphat (BTFFH, 564 mg, 1,78 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 16B (490 mg, 1,19 mmol) vào lọ dung tích 20 mL. Thêm hỗn hợp dung môi gồm diclorometan (4,75 mL) và *N,N*-diisopropyletylamin, (0,93 mL) vào trong một phần. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Thêm lần lượt sản phẩm của Ví dụ 1L (755 mg, 1,43 mmol) và *N,N*-dimetylpyridin-4-amin (36,3 mg, 0,30 mmol) vào, và đậy kín lọ này và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ. Phân bố hỗn hợp phản ứng thu được vào giữa nước (10 mL) và diclorometan (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cận thu được bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, gradien 5-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,22 g, 0,24 mmol, hiệu suất 20%). MS (APCI⁺) m/z 923 (M+H)⁺.

Ví dụ 16D: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl [2-(phosphonooxy)phenyl]axetat

Thêm paladi trên cacbon (43 mg, 0,19 mmol; nạp 5% khối lượng (về cơ bản khô)) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 16C (212 mg, 0,23 mmol) trong tetrahydrofuran (9 mL) trong thiết bị phản ứng Barnstead Hast C dung tích 20mL tiếp theo là bổ sung dung dịch HCl (4,0 M trong dioxan, 0,126 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 8,5 phút ở

25 °C trong hydro (50 psi). Sau đó lọc hỗn hợp thu được và cô trong áp suất giảm. Cho hấp thụ phân cận trong metanol (3 mL) và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 µm, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, gradien 0-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (105 mg, 0,14 mmol, hiệu suất 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,35 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,20 – 7,13 (m, 2H), 7,10 (td, *J* = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 11,6, 2,9 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,85 – 6,77 (m, 1H), 6,74 – 6,66 (m, 1H), 5,37 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,57 – 4,46 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,83 – 3,45 (m, 2H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,08 – 1,58 (m, 8H); MS (ESI⁺) *m/z* 743 (M+H)⁺.

Ví dụ 17: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl methyl{3-[(phosphonooxy)metyl]pyridin-2-yl}carbammat (Hợp chất 116)

Ví dụ 17A: *prop-2-en-1-yl* [3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl]metylcarbammat

Thêm allyl cloroformat (2,90 mL, 27,1 mmol) vào huyền phù chứa (2-(metylamino)pyridin-3-yl)metanol (3,0 g, 21,7 mmol) trong hỗn hợp gồm etyl axetat (15 mL) và natri bicacbonat bão hòa trong nước (15 mL), và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Chuyển hỗn hợp này sang phễu phân tách, và phân tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,0 g, 18 mmol, 83%). MS (APCI⁺) *m/z* 223 (M+H)⁺.

Ví dụ 17B: *prop-2-en-1-yl* (3-{[(di-*tert*-butoxyphosphoryl)oxy]metyl}pyridin-2-yl)metylcarbammat

Các điều kiện phản ứng và tinh chế được mô tả trong Ví dụ 16A, thay thế di-*tert*-butyl diisopropylphosphoramidit cho dibenzyl diisopropylphosphoramidit, và sản phẩm của Ví dụ 17A cho metyl 2-(2-hydroxyphenyl)axetat thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS (APCI⁺) *m/z* 415 (M+H)⁺.

Ví dụ 17C: di-*tert*-butyl [2-(metylamino)pyridin-3-yl]metyl phosphat

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 17B (750 mg, 1,81 mmol) trong hỗn hợp dung môi gồm diclorometan (5 mL) và etyl axetat (5 mL). Thêm lần lượt axit 1,3-dimetylbarbituric (367 mg, 2,35 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (42 mg, 0,036 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, cô, và sau đó tinh

chế trực tiếp bằng sắc ký nhanh (silica gel, etyl axetat 20-100% trong heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,3 g, 0,91 mmol, hiệu suất 50%). MS (APCI⁺) m/z 331 (M+H)⁺.

Ví dụ 17D: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl carbonocloridat

Thêm pyridin (0,087 mL, 1,07 mmol) vào hỗn hợp được khuấy chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (515 mg, 0,97 mmol) trong diclorometan (4 mL) ở nhiệt độ môi trường. Thêm từng giọt dung dịch chứa triphosgen (101 mg, 0,34 mmol) trong diclorometan (0,5 mL) vào trong khoảng thời gian 3 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ và sau đó tinh chế trực tiếp qua sắc ký nhanh (SiO₂, axeton 20% đến 80% trong heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,4 g, 0,68 mmol, hiệu suất 70%). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,50 (s, 1H), 7,46 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,45 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 11,5, 2,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,83 – 6,75 (m, 2H), 4,44 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,01 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 2,24 (ddd, J = 12,5, 9,4, 2,5 Hz, 1H), 2,09 – 2,02 (m, 1H), 1,98 – 1,68 (m, 8H).

Ví dụ 17E: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl metyl{3-[(phosphonooxy)metyl]pyridin-2-yl}carbammat

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 17C (27,9 mg, 0,084 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL). Thêm *N,N*-Diisopropyletylamin (0,024 mL, 0,135 mmol) tiếp theo là sản phẩm của Ví dụ 17D (50 mg, 0,084 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 18 giờ và sau đó cô trong áp suất giảm. Hòa tan phần cặn thu được trong diclorometan (2 mL) và thêm axit trifloaxetic (2,0 mL, 26 mmol) vào trong một phần. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút, cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μ m, 50 $\times$ 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, gradien 5-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, 0,036 mmol, hiệu suất 43%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,31 (dd, J = 4,8, 1,9 Hz, 1H), 8,02 – 7,97 (m, 1H), 7,42 – 7,27 (m, 3H), 7,02 – 6,90 (m, 2H), 6,84 – 6,75 (m, 2H), 5,37 – 4,94 (m, 2H), 4,70 – 4,59 (m, 2H), 4,58 – 4,49 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,37 – 2,26 (m, 2H), 1,94 – 1,16 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 773 (M+H)⁺.

Ví dụ 18: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl [2-(phosphonooxy)etyl]carbammat (Hợp chất 117)

Ví dụ 18A: tert-butyl (2-{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}ethyl)carbamate

Thêm dibenzyl diisopropylphosphoramidit (7,8 mL, 23 mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl (2-hydroxyethyl)carbamate (2,4 mL, 16 mmol) và 1*H*-tetrazol (69 mL, 31 mmol, 0,45 M trong axetonitril) trong CH₂Cl₂ khan (31 mL) ở 0 °C, và làm ấm dung dịch thu được đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Sau đó làm lạnh dung dịch này đến 0 °C, và thêm *t*-butyl hydroperoxit (dung dịch 70% trong nước, 6,4 mL, 47 mmol) vào. Làm ấm hỗn hợp thu được đến nhiệt độ môi trường, khuấy trong 1 giờ và sau đó rửa bằng dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa trong nước (50 mL), tiếp theo là nước (50 mL). Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ khan, lọc, và cô trong áp suất giảm thu được chất trung gian nêu ở đề mục (5 g, 12 mmol, hiệu suất 76%), chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,43 – 7,33 (m, 10H), 5,06 (dd, *J* = 13,4, 8,6 Hz, 4H), 4,02 – 3,88 (m, 2H), 3,21 (q, *J* = 5,9 Hz, 2H), 1,37 (d, *J* = 3,8 Hz, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 322 (M-Boc+H)⁺.

Ví dụ 18B: 2-aminoethyl dibenzyl phosphat

Thêm axit trifloaxetic (0,8 mL) vào dung dịch được làm lạnh (bể nước đá 0 °C) chứa sản phẩm của Ví dụ 18A (0,1 g, 0,24 mmol) trong CH₂Cl₂ (4 mL). Loại bỏ bể nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau đó cô dung dịch này trong áp suất giảm thu được chất trung gian phosphat được khử bảo vệ (0,058 g, 0,18 mmol, hiệu suất 75%), hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế. MS (ESI⁺) *m/z* 322 (M+H)⁺.

Ví dụ 18C: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bicyclo[2.2.2]octan-2-yl (2-{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}ethyl)carbamate

Thêm triethylamin (0,03 mL, 0,24 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 9A (0,08 g, 0,12 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 18B (0,15 g, 0,48 mmol) trong tetrahydrofuran (0,4 mL). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Bổ sung thêm triethylamin (0,1 mL) vào, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ nữa. Sau đó cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, và pha loãng phần cặn bằng *N,N*-dimetylformamit (1 mL). Lọc vật liệu này và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 90 mL/phút, gradien 5-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic 0,1%)] thu được chất trung gian nêu ở đề mục (0,057 g, 0,064 mmol, hiệu suất 54%). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,60 (d, *J* = 14,2 Hz,

2H), 7,51 – 7,36 (m, 4H), 7,35 (q, $J = 4,4, 3,1$ Hz, 8H), 7,30 – 7,18 (m, 1H), 7,01 (ddd, $J = 11,9, 9,1, 2,9$ Hz, 2H), 6,84 – 6,74 (m, 2H), 5,12 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 5,01 (dd, $J = 8,0, 2,7$ Hz, 4H), 4,41 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H), 4,36 (d, $J = 14,5$ Hz, 2H), 3,97 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,27 – 3,16 (m, 2H), 2,32 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 2,05 (d, $J = 21,4$ Hz, 4H), 1,83 (dt, $J = 43,6, 12,6$ Hz, 4H); MS (ESI⁺) m/z 876 (M+H)⁺.

Ví dụ 18D: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl [2-(phosphonooxy)etyl]carbamate

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 18C (0,117 g, 0,133 mmol) và axit trifloaxetic (0,205 mL, 2,66 mmol) trong CH₂Cl₂ (0,55 mL) qua đêm. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 μm OBD, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 90 mL/phút, gradien 5-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu (0,056 g, 0,080 mmol, hiệu suất 60%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,62 (d, $J = 15,0$ Hz, 2H), 7,47 (td, $J = 8,8, 4,5$ Hz, 2H), 7,26 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,02 (dt, $J = 11,3, 3,5$ Hz, 2H), 6,81 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 2H), 5,11 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,42 (d, $J = 9,5$ Hz, 4H), 3,82 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,20 (dq, $J = 12,8, 6,8$ Hz, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,14 – 1,96 (m, 4H), 1,84 (dd, $J = 37,8, 12,9$ Hz, 5H); MS (ESI⁺) m/z 696 (M+H)⁺.
Ví dụ 19: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl [3-(phosphonooxy)propyl]carbamate (Hợp chất 118)

Ví dụ 19A: prop-2-en-1-yl (3-hydroxypropyl)carbamate

Thêm allyl cloroformat (1,19 mL, 11,2 mmol) vào huyền phù chứa 3-aminopropan-1-ol (0,67 g, 8,92 mmol) trong hỗn hợp dung môi gồm etyl axetat (10 mL) và natri bicacbonat bão hòa trong nước (10 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Thêm nước (30 mL) vào, và phân tách các lớp. Rửa lớp nước lần nữa bằng hỗn hợp gồm cloroform (30 mL) và 2-propanol (10 mL). Gộp tất cả các lớp hữu cơ và làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,15 g, 7,22 mmol, hiệu suất 81%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,12 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 5,90 (ddt, $J = 17,2, 10,6, 5,3$ Hz, 1H), 5,26 (dq, $J = 17,3, 1,8$ Hz, 1H), 5,16 (dq, $J = 10,6, 1,5$ Hz, 1H), 4,49 – 4,42 (m, 2H), 3,40 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 3,03 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H), 1,55 (p, $J = 6,6$ Hz, 2H); MS (APCI⁺) m/z 160 (M+H)⁺.

Ví dụ 19B: prop-2-en-1-yl (3-{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}propyl)carbamate

Các điều kiện phản ứng và tinh chế được mô tả trong Ví dụ 16A, thay thế sản phẩm của Ví dụ 19A cho methyl 2-(2-hydroxyphenyl)acetat, thu được hợp chất nêu ở đề mục. MS (ESI⁺) m/z 420 (M+H)⁺.

Ví dụ 19C: 3-aminopropyl dibenzyl phosphat

Khuấy sản phẩm của Ví dụ 19B (0,37 g, 0,88 mmol) trong hỗn hợp dung môi gồm diclorometan (2,0 mL) và etyl acetat (2,0 mL) ở nhiệt độ môi trường. Thêm axit 1,3-dimethylbarbituric (0,18 g, 1,14 mmol) tiếp theo là tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (20 mg, 0,018 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và sau đó cô trong áp suất giảm. Cho hấp thụ phần cặn trong *N,N*-dimethylformamit (3 mL), lọc thông qua thủy tinh vi sợi và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μ m, 50 $\times$ 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, gradien 5-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,26 g, 0,78 mmol, hiệu suất 89%). MS (ESI⁺) m/z 336 (M+H)⁺.

Ví dụ 19D: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)acetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl [3-{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}propyl]carbamate

Thêm sản phẩm của Ví dụ 17D (200 mg, 0,34 mmol) trong một phần vào huyền phù được khuấy chứa sản phẩm của Ví dụ 19C (167 mg, 0,50 mmol) trong etyl acetat (15 mL) và natri bicacbonat bão hòa trong nước (15 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, và sau đó phân tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,27 g, 0,30 mmol, hiệu suất 90%). MS (ESI⁺) m/z 890 (M+H)⁺.

Ví dụ 19E: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)acetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl [3-(phosphonoxy)propyl]carbamate

Gộp axit trifloaxetic (2,0 mL, 26,0 mmol) với sản phẩm của Ví dụ 19D (260 mg, 0,29 mmol), và khuấy hỗn hợp này ở 50 °C trong 1 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và sau đó cô trong áp suất giảm. Cho hấp thụ phần cặn trong metanol (5 mL), lọc thông qua thủy tinh vi sợi và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột nhựa YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 μ m được đóng gói tùy chỉnh, 25 $\times$ 70 mm, tốc độ dòng 70 mL/phút, gradien 5-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (155 mg, 0,22 mmol, hiệu suất 75%). ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6) δ ppm 7,66 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,21 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 7,08 – 6,94 (m, 2H), 6,86 – 6,74 (m, 2H), 5,17 – 5,04 (m, 1H), 4,50 – 4,34 (m, 4H), 3,83 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,13 – 2,96 (m, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,19 – 1,61 (m, 11H); MS (APCI⁺) m/z 710 (M+H)⁺.

Ví dụ 20: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 3-(phosphonooxy)propyl cacbonat (Hợp chất 119)

Ví dụ 20A: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 3-bromopropyl cacbonat

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 9A (0,120 g, 0,179 mmol), 4-dimethylaminopyridin (0,022 g, 0,179 mmol), 3-bromo-1-propanol (0,033 mL, 0,358 mmol), và triethylamin (0,027 mL, 0,197 mmol) trong tetrahydrofuran (2 mL) qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước muối và chiết bằng etyl axetat (2×). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên MgSO₄ khan, lọc, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột 12 g silica bằng cách sử dụng hệ sắc ký nhanh Biotage Isolera™ One được rửa giải bằng diclorometan/etyl axetat (9:1 đến 7:3) thu được hợp chất nêu ở đề mục (61,0 mg, 49%). MS (ESI⁺) m/z 695,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 20B: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 3-[(di-tert-butoxyphosphoryl)oxy]propyl cacbonat

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 20A (44,5 mg, 0,064 mmol) và tetra-*N*-butylamoni di-*tert*-butylphosphat (30,4 mg, 0,067 mmol) trong dimetoxietan (2 mL) ở 80 °C trong 3,5 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước muối, và chiết bằng etyl axetat (2×). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên MgSO₄ khan, lọc, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột 12 g bằng cách sử dụng hệ sắc ký nhanh Biotage Isolera™ One được rửa giải bằng các heptan/etyl axetat (2:8 đến 1:9) thu được hợp chất nêu ở đề mục (35,0 mg, 66%). MS (ESI⁺) m/z 823,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 20C: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 3-(phosphonooxy)propyl cacbonat

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 20B (41,0 mg, 0,050 mmol) và axit trifloaxetic (0,077 mL, 0,996 mmol) trong CH₂Cl₂ (0,5 mL) trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, và tinh chế sản phẩm cô bằng HPLC pha đảo được thực hiện trên cột nhựa YMC TriArt™ C18 Hybrid được đóng gói tùy chỉnh (20 μ m, 25 × 70 mm) bằng

cách sử dụng gradien của axetonitril 5-100%:axit trifloaxetic 0,1% trong nước ở tốc độ dòng là 70 mL/phút thu được hợp chất nêu ở đề mục (27,8 mg, 78%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,36 (td, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 2H), 6,89 (dt, $J = 11,0, 3,1$ Hz, 2H), 6,79 (ddt, $J = 8,9, 2,7, 1,3$ Hz, 2H), 5,43 (dd, $J = 9,7, 2,0$ Hz, 1H), 4,50 – 4,36 (m, 4H), 4,23 (ddt, $J = 10,8, 6,1, 4,6$ Hz, 2H), 4,03 (q, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,58 (ddd, $J = 14,2, 9,3, 2,9$ Hz, 1H), 2,47 – 2,33 (m, 1H), 2,22 – 1,88 (m, 10H); MS (ESI⁺) m/z 711,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 21: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 4-(phosphonooxy)butanoat (Hợp chất 120)

Ví dụ 21A: metyl 4-{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}butanoat

Thêm từng giọt dibenzyl diethylphosphoramidit (1,769 mL, 5,02 mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-hydroxybutanoat (0,565 g, 4,78 mmol) trong tetrazol 0,45 M (15,9 mL, 7,17 mmol) trong axetonitril ở 0 °C. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0 °C lần nữa và thêm hydro peroxit 30% trong nước (1,44 mL, 14,35 mmol) vào. Sau khi khuấy trong 30 phút ở 0 °C, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ bão hòa trong nước và nước muối, và chiết bằng etyl axetat (2×). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên MgSO_4 khan, lọc, cô trong áp suất giảm và tinh chế trên cột 120 g silica gel bằng cách sử dụng hệ sắc ký nhanh Biotage Isolera™ One được rửa giải bằng các heptan/etyl axetat (5:5 đến 4:6) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,660 g, 37%). MS (ESI⁺) m/z 379,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 21B: axit 4-{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}butanoic

Xử lý hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 21A (0,575 g, 1,520 mmol) trong tetrahydrofuran (7 mL) và metanol (5 mL) bằng dung dịch chứa lithi hydroxit (0,109 g, 4,56 mmol) trong nước (3,5 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 3,5 giờ và phần lớn dung môi đã bay hơi. Pha loãng phần cặn bằng nước (2 mL), xử lý bằng axit xitric 5% đến khi độ pH=4, và chiết bằng etyl axetat (2×). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên MgSO_4 khan, lọc, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột 40 g silica gel bằng cách sử dụng hệ sắc ký nhanh Biotage Isolera™ One được rửa giải bằng các heptan/etyl axetat (2:8 đến 1:9) thu được hợp chất nêu ở đề mục (36,5 mg, 6,6%). MS (ESI⁺) m/z 365,5 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 21C: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 4-{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}butanoat

Thêm 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (EDC, 0,024 g, 0,128 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (0,045 g, 0,085 mmol), 4-dimethylaminopyridin (0,011 g, 0,094 mmol), và Ví dụ 21B (0,034 g, 0,094 mmol) trong *N,N*-dimethylformamit (1,2 mL). Khuấy hỗn hợp này qua đêm và bổ sung thêm EDC (15 mg) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 24 giờ nữa. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung nước muối và chiết bằng ethyl axetat (2×). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 khan, lọc, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cặn trên cột 12 g silica gel bằng cách sử dụng hệ sắc ký nhanh Biotage Isolera™ One được rửa giải bằng các heptan/ethyl axetat (2:8 đến 1:9) thu được hợp chất nêu ở đề mục được trộn với 30% sản phẩm của Ví dụ 1L (53,0 mg). Vật liệu này được chuyển sang bước tiếp theo mà không cần tinh chế tiếp. MS (ESI^+) m/z 875,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 21D: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 4-(phosphonooxy)butanoat

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 21C (50,0 mg) và axit trifloaxetic (0,132 mL, 1,713 mmol) trong CH_2Cl_2 (0,4 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, sau đó ở 35 °C trong 4 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, và tinh chế sản phẩm cô bằng HPLC pha đảo được thực hiện trên cột nhựa YMC TriArt™ C18 Hybrid được đóng gói tùy chỉnh (20 μm , 25 × 70 mm) bằng cách sử dụng gradien của axetonitril 5-100%:axit trifloaxetic 0,1% trong nước ở tốc độ dòng là 70 mL/phút thu được hợp chất nêu ở đề mục (25,5 mg). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 7,36 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 6,90 (dd, J = 11,0, 2,8 Hz, 2H), 6,79 (dddd, J = 9,0, 4,1, 2,9, 1,3 Hz, 2H), 5,57 – 5,48 (m, 1H), 4,49 – 4,33 (m, 4H), 3,99 (q, J = 6,3 Hz, 2H), 2,54 (ddd, J = 14,1, 9,3, 3,0 Hz, 1H), 2,49 – 2,41 (m, 2H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 2,26 – 1,82 (m, 10H); MS (ESI^+) m/z 695,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Ví dụ 22: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 2-(phosphonooxy)ethyl cacbonat (Hợp chất 121)

Ví dụ 22A: dibenzyl 2-hydroxyethyl phosphat

Thêm từ từ dibenzyl diisopropylphosphoramidit (1,36 mL, 4,06 mmol) vào dung dịch chứa 2-((*tert*-butyldimetylsilyl)oxy)etanol (0,60 g, 3,38 mmol) trong dung dịch axetonitril 0,5 M chứa 1*H*-tetrazol (11,2 mL, 5,04 mmol) ở 0 °C. Làm ấm hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 2 giờ. Làm lạnh vật liệu này đến 0 °C, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung hydro peroxit 30% trong nước (1,05 mL, 10,28 mmol) và làm

ấm đến nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp này trong 15 phút, pha loãng bằng metanol (10 mL), axit hóa bằng HCl đậm đặc (1,4 mL, 16,8 mmol) và khuấy trong 20 phút. Trung hòa phản ứng bằng NH₄OH đậm đặc (2,2 mL, 17,5 mmol) và sau đó cô trong áp suất giảm để loại bỏ hầu hết dung môi. Pha loãng phần cặn bằng ethyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên silica gel (ethyl axetat 50-100%/các heptan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,853 g, 2,65 mmol, hiệu suất 78%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,48 – 7,25 (m, 10H), 5,04 (d, *J* = 7,8 Hz, 4H), 4,92 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,97 (ddd, *J* = 7,3, 5,4, 4,5 Hz, 2H), 3,56 (tdd, *J* = 5,7, 4,4, 1,3 Hz, 2H); LC/MS (APCI⁺) *m/z* 323 (M+H)⁺.

Ví dụ 22B: 2-{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}ethyl (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl cacbonat

Khuấy dung dịch chứa sản phẩm của ví dụ 22A (0,0414 g, 0,128 mmol), Ví dụ 9A (0,0754 g, 0,112 mmol), *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (0,016 g, 0,133 mmol) và triethylamin (0,017 mL, 0,122 mmol) trong tetrahydrofuran (0,55 mL) ở nhiệt độ môi trường trong 24 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng ethyl axetat, rửa bằng HCl 1N, NaOH 1N, và nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên silica gel (metyl *tert*-butyl ete 25%/diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,056 g, 0,064 mmol, hiệu suất 56,5%). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,65 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 10H), 7,01 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1H), 6,80 (ddd, *J* = 9,0, 3,0, 1,1 Hz, 1H), 6,76 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,1 Hz, 1H), 5,29 (dd, *J* = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 5,03 (dd, *J* = 8,1, 3,7 Hz, 4H), 4,45 – 4,38 (m, 4H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 3H), 2,43 (ddd, *J* = 14,3, 9,2, 2,8 Hz, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 1,99 – 1,92 (m, 2H), 1,92 – 1,73 (m, 6H); LC/MS (APCI⁺) *m/z* 877 (M+H)⁺.

Ví dụ 22C: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 2-(phosphonoxy)ethyl cacbonat

Khuấy dung dịch chứa sản phẩm của ví dụ 22B (0,056 g, 0,064 mmol) trong CH₂Cl₂ (0,30 mL) và axit trifloaxetic (0,15 mL, 0,064 mmol) ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ sau đó gia nhiệt đến 35 °C và khuấy trong 22 giờ. Cô hỗn hợp này trong áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng LC điều chế (cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μ m, 50 $\times$ 100 mm, 140 mL/phút, gradien 0 - 70% của axetonitril trong NH₄HCO₃ 25 mM trong nước trong 10 phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,028 g, 0,040 mmol, hiệu suất 63%). ¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,39 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,45 (dt, $J = 17,6, 8,9$ Hz, 2H), 7,14 (s, 2H), 7,02 (ddd, $J = 11,4, 5,0, 2,8$ Hz, 2H), 6,81 (dd, $J = 9,0, 2,8$ Hz, 2H), 5,22 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,57 – 4,44 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,31 – 4,18 (m, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 1H), 3,99 – 3,77 (m, 2H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,02 – 1,72 (m, 8H); MS (ESI⁻) m/z 694,8 (M-H)⁻.

Ví dụ 23: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 3,3-dimetyl-4-(phosphonooxy)butanoat (Hợp chất 122)

Ví dụ 23A: *tert*-butyl 4- $\{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy\}$ -3,3-dimetylbutanoat

Thêm từng giọt dung dịch 1,0 M chứa kali 2-metylpropan-2-olat trong tetrahydrofuran (16,4 mL, 16,4 mmol) vào dung dịch chứa 3,3-dimetyldihydrofuran-2,5-dion (2,0 g, 15,61 mmol) trong tetrahydrofuran (75 mL) ở 0 °C. Sau đó làm ấm huyền phù này đến nhiệt độ môi trường và khuấy qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa và sau đó axit hóa đến độ pH 3 bằng HCl 3N. Chiết pha nước bằng etyl axetat (2 × 100 mL). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên magie sulfat khan và lọc. Cô dịch lọc trong chân không thu được 2,38 g thô ở dạng dầu màu vàng nhạt. Thêm từng giọt dung dịch tetrahydrofuran 1,0M chứa phức hợp boran tetrahydrofuran (9,89 mL, 9,89 mmol) vào dung dịch chứa vật liệu này (1,0 g, 4,94 mmol) trong tetrahydrofuran (30 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ, và thêm metanol vào. Khuấy dung dịch thu được qua đêm. Loại bỏ dung môi trong áp suất giảm thu được chất trung gian, *tert*-butyl 4-hydroxy-3,3-dimetylbutanoat, chất này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Thêm tetra-*tert*-butoxy titan (0,127 g, 0,372 mmol) ở nhiệt độ môi trường vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-hydroxy-3,3-dimetylbutanoat (0,35 g, 1,859 mmol), *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (0,974 mL, 5,58 mmol) và tetrabenzyl diphosphat (2,403 g, 4,46 mmol) trong CH₂Cl₂ (7,5 mL), và khuấy dung dịch này trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi trong áp suất giảm, và tinh chế phần cặn trên silica gel bằng cách sử dụng hệ sắc ký nhanh Biotage Isolera™ One được rửa giải bằng etyl axetat/các heptan (0~50%) thu được 0,25 g hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,44 – 7,27 (m, 10H), 5,04 (dd, $J = 8,2, 3,8$ Hz, 4H), 3,76 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 2,10 (s, 2H), 1,38 (s, 9H), 0,92 (s, 6H).

Ví dụ 23B: axit 4- $\{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy\}$ -3,3-dimetylbutanoic

Thêm axit trifloaxetic (0,56 mL, 7,22 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của ví dụ 23A (390 mg, 0,722 mmol) trong diclorometan (5,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng, và khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ. Bổ sung thêm axit trifloaxetic (3,61 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này ở 40 °C trong 2 giờ. Loại bỏ axit trifloaxetic và CH₂Cl₂ trong chân không cao, và tinh chế phần cặn bằng HPLC (cột Phenomenex® Luna® C18(2) 10 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 50 mm). Gradient 20-90% của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) được sử dụng trong 25 phút, ở tốc độ dòng là 50 mL/phút) thu được 250 mg hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,51 – 7,10 (m, 10H), 5,04 (d, *J* = 8,3 Hz, 4H), 3,81 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 2,16 (s, 2H), 0,94 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 393,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 23C: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 4-{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}-3,3-dimetylbutanoat

Thêm 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (199 mg, 1,04 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (320 mg, 0,605 mmol), Ví dụ 23B (226 mg, 0,576 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (91 mg, 0,749 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (3,0 mL), và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Loại bỏ *N,N*-Dimetylformamit trong chân không cao, và tinh chế phần cặn bằng HPLC (cột Phenomenex® Luna® C18(2) 10 µm 100Å AXIA™ (250 mm × 50 mm). Gradient 40-100% của axetonitril (A) và axit trifloaxetic 0,1% trong nước (B) được sử dụng trong 25 phút, ở tốc độ dòng là 50 mL/phút) thu được 300 mg hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,64 – 7,21 (m, 14H), 7,10 – 6,91 (m, 2H), 6,77 (dtdd, *J* = 11,8, 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 5,12 – 4,96 (m, 4H), 4,50 – 4,31 (m, 6H), 3,73 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 2,33 – 2,11 (m, 2H), 2,11 – 1,70 (m, 8H), 0,88 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 903,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 23D: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 3,3-dimetyl-4-(phosphonooxy)butanoat

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 23C (120 mg, 0,133 mmol), Pd/C (22,6 mg, 10,6 µmol), và dung dịch HCl 4N trong dioxan (0,066 mL, 0,266 mmol) trong tetrahydrofuran (5,0 mL) trong bình Barnstead Hast C dung tích 20 mL và hydro hóa với áp suất khí hydro ở 50 psi ở 25 °C trong 0,5 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, lọc hỗn hợp phản ứng. Cô dịch lọc trong áp suất giảm, và tinh chế phần cặn bằng HPLC điều chế [cột nhựa YMC TriArt™ C18 Hybrid 20 µm được đóng gói tùy chỉnh, 25 × 70 mm, tốc độ dòng 70 mL/phút, gradient 0-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic

0,1%)] thu được 49 mg hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,58 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,43 (td, $J = 8,9, 4,4$ Hz, 2H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 6,76 (ddd, $J = 8,9, 5,5, 2,9$ Hz, 2H), 5,30 (dd, $J = 9,4, 2,2$ Hz, 1H), 4,39 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,38 (ddd, $J = 14,2, 9,4, 2,7$ Hz, 1H), 2,25 (dd, $J = 13,2, 3,9$ Hz, 1H), 2,20 (s, 2H), 2,01 – 1,71 (m, 8H), 0,92 (s, 6H); MS (ESI+) m/z 723,2 (M+H) $^+$.

Ví dụ 24: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl methyl cacbonat (Hợp chất 123)

Hòa tan sản phẩm của Ví dụ 17D (20 mg, 0,034 mmol) trong metanol (1,0 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút. Cô dung dịch thu được trong áp suất giảm, và tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm , 50 $\times$ 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, gradien 5-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, 0,026 mmol, hiệu suất 76%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,67 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,05 – 6,93 (m, 2H), 6,84 – 6,73 (m, 2H), 5,31 – 5,22 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,44 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,44 – 2,35 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,08 – 1,73 (m, 8H); MS (ESI+) m/z 587 (M+H) $^+$.

Ví dụ 25: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl dimethylcarbammat (Hợp chất 124)

Thêm sản phẩm của Ví dụ 17D (20 mg, 0,034 mmol) vào dimetylamin (2,0 M trong tetrahydrofuran, 0,5 mL). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút và sau đó cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng HPLC điều chế [cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μm , 50 $\times$ 100 mm, tốc độ dòng 140 mL/phút, gradien 5-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (amoni bicacbonat 0,025 M trong nước, điều chỉnh đến độ pH 10 bằng amoni hydroxit)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (18 mg, 0,03 mmol, hiệu suất 89%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,68 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 2H), 7,05 – 6,96 (m, 2H), 6,82 – 6,76 (m, 2H), 5,09 – 5,05 (m, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 2,17 – 1,71 (m, 9H); MS (ESI+) m/z 600 (M+H) $^+$.

Ví dụ 26: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl hydro sulfat (Hợp chất 125)

Thêm axit sulfurocloridic (8 μ L, 0,120 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của ví dụ 1L (0,048 g, 0,090 mmol) trong CH_2Cl_2 (0,50 mL) ở nhiệt độ môi trường, và khuấy hỗn hợp này trong 2,5 giờ. Cô hỗn hợp này trong áp suất giảm, và tinh chế phân cận trên silica gel (metanol 12%/diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,040 g, 0,065 mmol, hiệu suất 72%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8,10 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,47 (td, $J = 8,9, 4,0$ Hz, 2H), 7,10 (dd, $J = 11,3, 2,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 11,4, 2,8$ Hz, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 1H), 6,81 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,40 – 4,32 (m, 3H), 2,72 (ddd, $J = 13,0, 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,39 (ddd, $J = 12,9, 9,6, 3,0$ Hz, 2H), 2,05 – 1,73 (m, 5H), 1,73 – 1,61 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H); MS (ESI^-) m/z 607,1 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Ví dụ 27: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl sulfamat (Hợp chất 126)

Thêm sulfamoyl clorua (0,094 g, 0,81 mmol) ở nhiệt độ môi trường vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (0,075 g, 0,14 mmol) trong dimetylxetamit (1,5 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 16 giờ và sau đó tinh chế bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 μ m OBD, 50 $\times$ 100 mm, tốc độ dòng 90 mL/phút, gradien 5-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,056 g, 0,092 mmol, hiệu suất 65%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,68 (s, 1H), 7,54 – 7,42 (m, 5H), 7,03 (ddd, $J = 11,3, 2,9, 1,9$ Hz, 2H), 6,82 (dddd, $J = 8,9, 4,8, 2,8, 1,2$ Hz, 2H), 5,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 4,44 (d, $J = 7,0$ Hz, 4H), 2,22 (dd, $J = 25,9, 11,6$ Hz, 3H), 2,09 – 1,91 (m, 3H), 1,83 (t, $J = 10,5$ Hz, 4H); MS (ESI^+) m/z 608 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 28: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 5-(phosphonooxy)pentanoat (Hợp chất 127)

Ví dụ 28A: metyl 5-[(di-*tert*-butoxyphosphoryl)oxy]pentanoat

Khuấy hỗn hợp gồm metyl 5-bromopentanoat (1,00 mL, 6,99 mmol) và tetra-*N*-butylamoni di-*tert*-butylphosphat (3,31 g, 7,34 mmol) trong dimetoxyetan (20 mL) ở 80 °C trong 3 giờ. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước muối và chiết bằng etyl axetat (2 $\times$). Làm khô các lớp hữu cơ được gộp lại trên MgSO_4 khan, lọc, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên cột 80 g silica gel bằng cách sử dụng hệ sắc ký nhanh Biotage Isolera™ One được rửa giải bằng các heptan/etyl axetat (3:7 đến 2:8) thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,68 g, 74%). MS (DCI^+) m/z 325,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 28B: axit 5-[(di-tert-butoxyphosphoryl)oxy]pentanoic

Xử lý dung dịch chứa sản phẩm của ví dụ 28A (1,40 g, 4,32 mmol) trong tetrahydrofuran (15 mL) và metanol (10 mL) bằng dung dịch chứa lithi hydroxit monohydrat (0,453 g, 10,8 mmol) trong nước (8 mL). Khuấy hỗn hợp này trong 3 giờ, và sau đó làm bay hơi phần lớn dung môi trong áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng 2 mL nước và axit hóa bằng axit xitric 5% đến khi độ pH 5. Chiết nhũ tương thu được bằng etyl axetat (2×). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄ khan, lọc, và cô trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,12 g, 84%). MS (DCI⁺) *m/z* 311,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 28C: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 5-[(di-tert-butoxyphosphoryl)oxy]pentanoat

Thêm 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua (EDC, 0,163 g, 0,850 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (0,300 g, 0,567 mmol), 4-dimetylaminopyridin (0,076 g, 0,623 mmol), và Ví dụ 28B (0,211 g, 0,680 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (8 mL). Khuấy hỗn hợp này qua đêm, sau đó dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung nước muối, và chiết bằng etyl axetat (2×). Rửa lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄ khan, lọc, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên cột 40 g silica gel bằng cách sử dụng hệ sắc ký nhanh Biotage Isolera™ One được rửa giải bằng các heptan/etyl axetat (3:7 đến 1:9) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,360 g, 77%). MS (ESI⁺) *m/z* 820,7 (M+H)⁺.

Ví dụ 28D: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 5-(phosphonooxy)pentanoat

Khuấy hỗn hợp gồm sản phẩm của Ví dụ 28C (0,355 g, 0,432 mmol) và axit trifloaxetic (0,5 mL, 6,48 mmol) trong CH₂Cl₂ (4 mL) trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong áp suất giảm, và tinh chế sản phẩm cô bằng HPLC pha đảo được thực hiện trên cột YMC TriArt™ C18 Hybrid (5 μm, 50 × 100 mm) bằng cách sử dụng gradien của axetonitril 3-100%:axit trifloaxetic 0,1% trong nước ở tốc độ dòng là 140 mL/phút thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,206 g, 67%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 7,36 (td, *J* = 8,7, 2,6 Hz, 2H), 6,90 (ddd, *J* = 11,0, 2,9, 1,0 Hz, 2H), 6,79 (dddd, *J* = 8,9, 4,0, 2,8, 1,2 Hz, 2H), 5,52 (dt, *J* = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 4,48 – 4,32 (m, 4H), 4,04 – 3,89 (m, 2H), 2,54 (ddd, *J* =

14,2, 9,4, 3,1 Hz, 1H), 2,34 (qd, $J = 6,9, 2,6$ Hz, 3H), 2,27 – 1,87 (m, 8H), 1,78 – 1,59 (m, 4H); MS (ESI⁺) m/z 709,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 29: (2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl pyridin-3-carboxylat (Hợp chất 128)

Thêm nicotinoyl clorua (0,0299 g, 0,211 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của ví dụ 1L(0,100 g, 0,19 mmol), triethylamin (0,034 mL, 0,244 mmol) và *N,N*-dimethylpyridin-4-amin (0,0234 g, 0,192 mmol) trong CH₂Cl₂ (1 mL), và khuấy hỗn hợp này qua đêm. Bổ sung thêm nicotinoyl clorua (0,0299 g, 0,211 mmol) và triethylamin (0,034 mL, 0,244 mmol) vào, và khuấy hỗn hợp này trong 90 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ethyl axetat, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung HCl 1N (0,7 mL), rửa bằng nước và nước muối, và làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cận trên silica gel (ethyl axetat 35%/diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0910 g, 0,143 mmol, hiệu suất 76%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,09 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 8,83 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 8,26 (dt, $J = 7,9, 1,9$ Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,57 (ddd, $J = 7,9, 4,9, 0,9$ Hz, 1H), 7,46 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,21 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 11,3, 2,9$ Hz, 1H), 6,79 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,65 (ddd, $J = 8,9, 2,8, 1,2$ Hz, 1H), 5,58 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,52 (buried), 2,44 - 2,34 (m, 1H), 2,20 (t, $J = 11,5$ Hz, 1H), 2,10 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,03 – 1,74 (m, 6H); MS (ESI⁻) m/z 632,1 (M-H)⁻.

Ví dụ 30: 3-[(*(2S)*-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl}oxy)carbonyl]-1-methylpyridin-1-ium iodua (Hợp chất 129)

Khuấy dung dịch chứa sản phẩm của ví dụ 29 (0,075 g, 0,119 mmol) và iodometan (37 μ L, 0,594 mmol) trong axeton (1,0 mL) ở 60 °C qua đêm. Sau đó cô hỗn hợp này trong áp suất giảm và nghiền nhỏ cùng với methyl *tert*-butyl ete (~1 mL). Tách các chất rắn thu được bằng cách lọc và làm khô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,090 g, 0,116 mmol, hiệu suất 98%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9,45 (s, 1H), 9,21 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 8,94 (dt, $J = 8,2, 1,6$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,1, 6,0$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,46 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,33 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,89 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 1H), 6,79 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,69 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 5,62 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,44 (t, $J = 3,5$ Hz, 7H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,35 (dd, $J = 20,9, 11,1$ Hz, 2H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 2,08 (m, có tạp chất axeton), 2,00 – 1,77 (m, 5H); MS (ESI⁺) m/z 648,3 (M)⁺.

Ví dụ 31: axit (2*R*)-2-[[[(2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl}oxy)carbonyl]amino}pentandioic (Hợp chất 130)

Thêm triethylamin (0,03 mL, 0,2 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của Ví dụ 9A (0,08 g, 0,12 mmol) và axit (R)-2-aminopentandioic (0,070 g, 0,48 mmol) trong tetrahydrofuran (0,8 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ môi trường trong 22 giờ. Sau đó cô hỗn hợp này trong áp suất giảm, pha loãng bằng *N,N*-dimetylformamit (1 mL), lọc và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột Waters XBridge™ C18 5 µm OBD, 50 × 100 mm, tốc độ dòng 90 mL/phút, gradien 5-100% của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic 0,1%)] thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,015 g, 0,021 mmol, hiệu suất 18%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,62 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 10,7 Hz, 1H), 7,46 (dt, *J* = 13,2, 9,1 Hz, 2H), 7,07 – 6,98 (m, 2H), 6,80 (s, 2H), 6,54 – 6,49 (m, 1H), 5,15 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,43 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 4,36 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 4,00 (s, 1H), 2,34 – 2,26 (m, 2H), 2,05 (s, 5H), 1,92 (d, *J* = 13,8 Hz, 3H), 1,82 (s, 4H); MS (ESI⁺) *m/z* 702 (M+H)⁺.

Ví dụ 32: ((2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl}oxy)metyl dihydro phosphat (Hợp chất 131)

Ví dụ 32A: *N,N'*-{(2*S*)-2-[(metylsulfanyl)metoxy]bixyclo[2.2.2]octan-1,4-diyl}bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamit]

Khuấy huyền phù chứa natri hydrua (6,80 g, 170 mmol) trong tetrahydrofuran (200 mL) ở nhiệt độ môi trường, và thêm iot (4,79 g, 18,89 mmol) ở dạng chất rắn vào trong một phần. Thêm sản phẩm của Ví dụ 1L (20,0 g, 37,8 mmol) vào, và gia nhiệt hỗn hợp này đến 40-45 °C trong 20 phút. Sau đó làm lạnh hỗn hợp này đến <5 °C, và thêm clorometyl metyl sulfua (6,24 mL, 76 mmol) vào, duy trì nhiệt độ ở <5 °C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ này trong 6 giờ sau đó đổ vào hỗn hợp được khuấy mạnh gồm etyl axetat (200 mL) và NH₄Cl bão hòa trong nước (200 mL) được làm lạnh trước đến 5 °C. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ môi trường, phân tách các lớp, và rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (40 mL) và làm khô trên Na₂SO₄ khan. Cô vật liệu này trong áp suất giảm, và tinh chế phần cặn trên silica gel (750 g Teledyne ISCO RediSep Gold® cartridge, 120 mL/phút, gradien metyl tert-butyl ete 0-20%/diclorometan trong 60 phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục (14,5 g, 24,60 mmol, hiệu suất 65,1%). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,58 (s,

1H), 7,48 (td, $J = 8,9, 4,3$ Hz, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,03 (ddd, $J = 11,5, 7,6, 2,8$ Hz, 2H), 6,81 (dddd, $J = 8,8, 4,2, 2,9, 1,2$ Hz, 2H), 4,64 (d, $J = 11,4$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 11,3$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,29 – 4,24 (m, 1H), 2,28 (ddd, $J = 13,6, 9,1, 2,6$ Hz, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,01 – 1,93 (m, 1H), 1,93 – 1,73 (m, 7H); LC/MS (APCI⁺) m/z 591 (M+H)⁺.

Ví dụ 32B: ((2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl}oxy)metyl dinatri phosphat

Khuấy huyền phù chứa sản phẩm của ví dụ 32A (16,9 g, 28,7 mmol) và H₃PO₄ tinh thể (19,48 g, 199 mmol) trong tetrahydrofuran (170 mL) cùng với rây phân tử 5 Å đã hoạt hóa (85 g) ở nhiệt độ môi trường trong 5 phút. Làm lạnh hỗn hợp này đến 0 °C, và lập tức thêm N-iodosuccinimit rắn (9,69 g, 43,1 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 35 phút sau đó lọc qua đất diatomit cùng với etyl axetat (200 mL) và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung vào NaHCO₃ bão hòa trong nước (580 mL) và Na₂S₂O₃ bão hòa trong nước (75 mL). Phân tách các lớp, và rửa phân đoạn hữu cơ bằng NaHCO₃ bão hòa trong nước (100 mL). Chiết lại các lớp nước bằng etyl axetat (100 mL) chứa toluen (50 mL). Cô các lớp hữu cơ được gộp lại thu được 30 g chất rắn màu vàng nhạt, chất này được nghiền nhỏ cùng với metyl *tert*-butyl ete (3 thể tích). Gôm chất rắn bằng cách lọc, và rửa các chất rắn bằng metyl *tert*-butyl ete và etyl axetat. Làm khô trong chân không từng phần các chất rắn này thu được 23 g chất rắn màu trắng, chất này được hòa tan trong etanol sôi (60 mL) và lọc nóng. Rửa các chất rắn còn dư bằng etanol (10 mL). Cô dịch lọc trong áp suất giảm thu được 20 g chất rắn, chất này được kết tủa từ nước (6 mL) và rượu isopropyl (60 mL). Gôm kết tủa bằng cách lọc, và rửa các chất rắn bằng rượu isopropyl, chưng cất đẳng phí với toluen (50 mL) và làm khô trong chân không thu được bột màu trắng. Tạo huyền phù đặc vật liệu này với nước (30 mL), gôm các chất rắn này bằng cách lọc, và rửa các chất rắn thu được bằng nước (5 mL). Sau đó hòa tan chất rắn ẩm trong nước (65 mL) ở 80 °C và làm mát từ từ đến 40 °C. Sau đó làm lạnh vật liệu này đến 10 °C, và gôm kết tủa bằng cách lọc. Rửa các chất rắn bằng nước lạnh (15 mL) và làm khô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục (12,4 g, 16,4 mmol, hiệu suất 57%, 4,56 % trọng lượng nước bằng KF). ¹H NMR (400 MHz, metanol-*d*₄) δ ppm 7,39 – 7,33 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 11,2, 2,9$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 11,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,85 (ddd, $J = 8,9, 2,9, 1,2$ Hz, 1H), 6,79 (ddd, $J = 9,0, 2,9, 1,3$ Hz, 1H), 5,21 (dd, $J = 7,3, 5,7$ Hz, 1H), 4,97 (dd, $J = 15,8, 5,8$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J = 2,6$ Hz, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,30 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H),

2,75 (ddd, $J = 13,1, 11,1, 4,3$ Hz, 1H), 2,53 – 2,37 (m, 2H), 2,13 – 1,85 (m, 6H), 1,62 (dddd, $J = 13,2, 10,8, 5,7, 2,5$ Hz, 1H); MS (ESI⁻) m/z 636,9 (M-H)⁻.

Ví dụ 33: (2*R*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl axetat (Hợp chất 132)

Hợp chất rửa giải thứ nhất từ quá trình phân tách bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 1M là hợp chất nêu ở đề mục (3,23 g, 5,65 mmol, hiệu suất 38%). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,47 (td, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 2H), 7,00 (ddd, $J = 16,6, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,79 (dddd, $J = 8,6, 7,1, 2,9, 1,1$ Hz, 2H), 5,28 (dd, $J = 9,5, 2,4$ Hz, 1H), 4,48 – 4,39 (m, 4H), 2,39 (ddd, $J = 14,1, 9,4, 2,9$ Hz, 1H), 2,21 (dd, $J = 11,6, 7,6$ Hz, 1H), 2,02 (td, $J = 8,4, 2,8$ Hz, 1H), 1,98 (s, 3H), 1,93 (dd, $J = 9,1, 6,9$ Hz, 2H), 1,89 – 1,76 (m, 5H); MS (ESI⁺) m/z 570,8 (M+H)⁺.

Ví dụ 34: (2*R*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl (metylamin)axetat (Hợp chất 133)

Ví dụ 34A: *N,N'*-[(2*R*)-2-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1,4-diyl]bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamit]

Hợp chất nêu ở đề mục được phân tách bằng cách sử dụng sắc ký SFC điều chế bất đối xứng được mô tả trong Ví dụ 1L là pic thứ nhất được rửa giải khỏi cột. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,53 – 7,43 (m, 3H), 7,28 (s, 1H), 7,04 (ddd, $J = 12,3, 11,5, 2,9$ Hz, 2H), 6,82 (tdd, $J = 9,0, 2,9, 1,2$ Hz, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,45 (d, $J = 13,5$ Hz, 4H), 4,04 (dd, $J = 9,6, 3,1$ Hz, 1H), 2,27 (ddd, $J = 12,2, 9,4, 2,2$ Hz, 1H), 2,07 (ddd, $J = 12,2, 10,4, 4,7$ Hz, 1H), 1,96 – 1,72 (m, 8H); MS (ESI⁺) m/z 529,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 34B (2*R*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl (metylamin)axetat

Xử lý huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 34A (50 mg, 0,094 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,041 mL, 0,236 mmol) bằng 1-[bis(dimetylamin)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflorophosphat (40 mg, 0,104 mmol) và bằng axit 2-((*tert*-butyloxycarbonyl)(metyl)amino)axetic (27 mg, 0,142 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25 °C trong 20 giờ và sau đó cô. Thêm axit trifloaxetic (1 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và sau đó cô trong áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng HPLC (cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™ 250 mm $\times$ 21,2 mm, tốc độ dòng 25 mL/phút, gradien 0-60% của axetonitril trong dung

dịch đậm (axit trifloaxetic 0,1% trong nước)) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối của axit trifloaxetic (45 mg, 0,063 mmol, hiệu suất 67%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,90 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,45 (td, $J = 8,9, 4,8$ Hz, 2H), 6,98 (dd, $J = 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 6,76 (ddt, $J = 8,9, 2,8, 1,4$ Hz, 2H), 5,50 (dt, $J = 9,6, 2,1$ Hz, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 4H), 4,03 – 3,82 (m, 2H), 2,45 – 2,35 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 1,96 (td, $J = 13,4, 11,4, 5,4$ Hz, 2H), 1,90 – 1,76 (m, 4H), 1,79 – 1,70 (m, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 601 (M+H) $^+$.

Ví dụ 35: (2*R*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl aminoaxetat (Hợp chất 134)

Xử lý huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 34A (50 mg, 0,094 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,041 mL, 0,236 mmol) bằng 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflorophosphat (40 mg, 0,104 mmol) và bằng axit 2-((*tert*-butyloxycarbonyl)amino)axetic (25 mg, 0,143 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25 °C trong 20 giờ và sau đó cô. Thêm axit trifloaxetic (1 mL) vào phần cặn. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và sau đó cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC (cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μm 100 Å AXIA™ 250 mm $\times$ 21,2 mm, tốc độ dòng 25 mL/phút, gradien 0-60% của axetonitril trong dung dịch đậm (axit trifloaxetic 0,1% trong nước)) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối của axit trifloaxetic (35 mg, 0,03 mmol, hiệu suất 42%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,18 (t, $J = 5,3$ Hz, 3H), 7,65 (s, 1H), 7,51 – 7,39 (m, 3H), 6,97 (dt, $J = 11,4, 2,6$ Hz, 2H), 6,76 (dtd, $J = 9,1, 3,2, 1,1$ Hz, 2H), 5,48 (dd, $J = 9,7, 2,6$ Hz, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 4H), 3,90 – 3,68 (m, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,12 – 2,01 (m, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 4H), 1,75 (dd, $J = 9,0, 5,7$ Hz, 1H); MS (ESI $^+$) m/z 587 (M+H) $^+$.

Ví dụ 36: (2*R*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl (2*S*)-2-amino-3-metylbutanoat (Hợp chất 135)

Xử lý huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 34A (50 mg, 0,094 mmol) trong *N,N*-dimetylformamit (1 mL) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,041 mL, 0,236 mmol) bằng 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-*b*]pyridini 3-oxit hexaflorophosphat (40 mg, 0,104 mmol) và bằng axit (*S*)-2-((*tert*-butyloxycarbonyl)amino)-3-metylbutanoic (31 mg, 0,143 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 25 °C trong 20 giờ và sau đó cô. Thêm

axit trifloaxetic (0,2 mL) vào phần cạn. Khuấy hỗn hợp này trong 10 phút và sau đó cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cạn bằng HPLC (cột Phenomenex® Luna® C18(2) 5 μ m 100 Å AXIA™ 250 mm $\times$ 21,2 mm, tốc độ dòng 25 mL/phút, gradien 0-60% của axetonitril trong dung dịch đệm (axit trifloaxetic 0,1% trong nước)) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng muối của axit trifloaxetic (25 mg, 0,034 mmol, hiệu suất 36%). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,91 – 8,82 (m, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,50 (dt, J = 25,1, 8,9 Hz, 2H), 7,11 (dd, J = 11,3, 2,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 11,4, 2,9 Hz, 1H), 6,88 (ddd, J = 9,0, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 6,79 (ddd, J = 8,9, 2,8, 1,2 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 9,6, 2,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,41 (m, 2H), 4,21 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,47 – 2,38 (m, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,00 (s, 5H), 1,95 – 1,85 (m, 4H), 1,79 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 1,72 (dt, J = 13,7, 2,5 Hz, 1H); MS (ESI^+) m/z 629 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 37: *N,N'*-[(2*S*)-2-(metoxymetoxi)bixyclo[2.2.2]octan-1,4-diyl]bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamit] (Hợp chất 136)

Khuấy huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 32A (0,0295 g, 0,050 mmol) và H_3PO_4 tinh thể (0,035 g, 0,357 mmol) trong tetrahydrofuran (0,60 mL) cùng với rây phân tử 5 Å đã hoạt hóa (150 mg) ở 0 °C trong 5 phút, và thêm N-iodosuccinimit rắn (0,017 g, 0,075 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 5 phút và làm ấm đến nhiệt độ môi trường. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 90 phút, pha loãng bằng diclorometan/metanol có tỷ lệ ~1:1, dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung Na_2SO_3 bão hòa trong nước (5 giọt) và khuấy cho đến khi màu đỏ biến mất. Làm khô vật liệu này trên Na_2SO_4 khan, lọc qua đất diatomit cùng với diclorometan/metanol có tỷ lệ ~1:1 (~5 mL tổng số) và cô. Tinh chế phần cạn bằng LC điều chế (cột YMC TriArt™ C18 Hybrid 5 μ m, 50 $\times$ 100 mm, 140 mL/phút, gradien 10-100% của axetonitril trong đệm axit cacbonic bão hòa trong nước trong 11 phút) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,0070 g, 0,012 mmol, hiệu suất 24%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,56 (s, 1H), 7,48 (td, J = 8,9, 3,0 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,04 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 7,01 (t, J = 2,8 Hz, 1H), 6,82 (dt, J = 2,7, 1,3 Hz, 1H), 6,80 (dt, J = 2,9, 1,3 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,43 (s, 2H), 4,23 (dd, J = 9,6, 2,6 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,28 (dd, J = 13,0, 10,2 Hz, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,03 – 1,70 (m, 8H).; MS (ESI^+) m/z 573,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 38: {[[(2*S*)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl]oxy}carbonyl]oxy}metyl [4-(phosphonooxy)phenyl]axetat (Hợp chất 137)

Ví dụ 38A: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl clorometyl cacbonat

Thêm clorometyl carbonocloridat (0,066 mL, 0,742 mmol) vào huyền phù chứa sản phẩm của Ví dụ 1L (0,302 g, 0,570 mmol) trong pyridin (0,30 mL, 3,72 mmol), và khuấy huyền phù đặc này trong 3 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước, chiết lại bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên silica gel (etyl axetat 15%/diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,215 g, 0,346 mmol, hiệu suất 61%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,36 – 7,27 (m, 2H), 6,78 – 6,70 (m, 2H), 6,68 – 6,62 (m, 2H), 6,49 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,96 – 5,86 (m, 1H), 5,74 – 5,64 (m, 1H), 5,45 (dt, *J* = 9,5, 2,1 Hz, 1H), 4,40 – 4,27 (m, 4H), 2,70 (ddd, *J* = 14,3, 9,5, 3,1 Hz, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,27 – 2,08 (m, 4H), 2,08 – 1,89 (m, 4H); LC/MS (APCI⁺) *m/z* 621 (M+H)⁺.

Ví dụ 38B: (2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl iodometyl cacbonat

Gia nhiệt huyền phù chứa sản phẩm của ví dụ 38A (0,136 g, 0,218 mmol) và natri iodua (0,098 g, 0,654 mmol) trong axeton (1,3 mL) đến 55 °C trong 60 phút. Sau đó làm mát hỗn hợp này đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối chứa một ít Na₂S₂O₃ bão hòa (~0,5 mL) và làm khô trên Na₂SO₄ khan. Cô vật liệu này trong áp suất giảm thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,145 g, 0,203 mmol, hiệu suất 93%) chất này được sử dụng ở nguyên trạng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7,31 (td, *J* = 8,6, 3,2 Hz, 2H), 6,74 (td, *J* = 10,1, 2,9 Hz, 2H), 6,65 (tdd, *J* = 8,6, 2,9, 1,3 Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,94 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,45 (dt, *J* = 9,5, 2,0 Hz, 1H), 4,41 – 4,26 (m, 4H), 2,70 (ddd, *J* = 14,4, 9,5, 3,1 Hz, 1H), 2,40 – 2,27 (m, 1H), 2,27 – 2,07 (m, 4H), 2,07 – 1,88 (m, 4H); LC/MS (APCI⁺) *m/z* 713 (M+H)⁺.

Ví dụ 38C: axit (4-{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}phenyl)axetic

Hòa tan metyl 2-(4-hydroxyphenyl)axetat (25 g, 150 mmol) trong dung dịch thương mại chứa 1*H*-tetrazol (0,45 M trong axetonitril, 501 mL, 226 mmol), và làm lạnh dung dịch thu được đến <5 °C. Thêm từng giọt dibenzyl diisopropylphosphoramidit (79 mL, 181 mmol) vào trong 5 phút, và khuấy huyền phù thu được ở 0 °C (bể nước đá) trong 60 phút nữa. Tiếp theo, thêm từng giọt hydro peroxit 30% trong nước (23,1 mL, 225 mmol) vào qua ống tiêm trong 10 phút, duy trì nhiệt độ bên trong phản ứng dưới 20 °C. Bỏ bình

này khỏi nước đá, và khuấy hỗn hợp này trong 60 phút nữa. Pha loãng vật liệu này bằng 500 mL nước và thêm lithi hydroxit hydrat nguyên chất (18,94 g, 451 mmol) vào trong một phần. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, rửa bằng metyl *tert*-butyl ete (500 mL, 2×300 mL), và axit hóa lớp nước đến độ pH=1 bằng HCl 6M. Sau đó chiết vật liệu này bằng metyl *tert*-butyl ete. Rửa các dịch chiết được gộp lại bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô trong áp suất giảm. Tinh chế vật liệu thô trên silica gel (metyl *tert*-butyl ete 10-100%/các heptan trong 30 phút trên cột 2×330 g silica gel) thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng dầu không màu (31,2 g, 75,7 mmol, hiệu suất 50%). ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,45 – 7,30 (m, 10H), 7,31 – 7,21 (m, 2H), 7,17 – 7,04 (m, 2H), 5,15 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 3,56 (s, 2H).

Ví dụ 38D: {[({(2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl}oxy)carbonyl]oxy}metyl (4-{[bis(benzyloxy)phosphoryl]oxy}phenyl)axetat

Thêm natri hydroxit 1 M (0,56 mL, 0,560 mmol) vào huyền phù chứa 38C (0,216 g, 0,525 mmol) trong nước (1,6 mL) ở 0 °C. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ, và sau đó thêm dung dịch chứa (nitrooxy)bạc (0,104 g, 0,612 mmol) trong nước (0,40 mL) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0 °C trong 45 phút, và thêm dietyl ete (0,75 mL) vào. Sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thu được (2-(4-((bis(benzyloxy)phosphoryl)oxy)phenyl)axetoxyl)bạc thô (0,203 g, 0,390 mmol, hiệu suất 74%) ở dạng chất rắn màu xám, chất này được sử dụng ở nguyên trạng mà không cần xác định đặc điểm.

Khuấy huyền phù chứa vật liệu nêu trên (0,106 g, 0,203 mmol) và sản phẩm của Ví dụ 38B (0,145 g, 0,203 mmol) trong axetonitril (1,0 mL) trong 20 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng etyl axetat, lọc qua đất diatomit, và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn trên silica gel (etyl axetat 15-20%/diclorometan) thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,108 g, 0,108 mmol, hiệu suất 53%). ^1H NMR (501 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 7,69 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,45 (dt, J = 9,6, 8,9 Hz, 2H), 7,41 – 7,32 (m, 10H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 7,00 (ddd, J = 18,8, 11,4, 2,8 Hz, 2H), 6,78 (dddd, J = 14,4, 9,0, 2,9, 1,1 Hz, 2H), 5,72 (h, J = 5,2 Hz, 2H), 5,37 (dd, J = 9,5, 2,3 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 8,4 Hz, 4H), 4,48 – 4,40 (m, 4H), 3,76 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 2,44 (ddd, J = 14,4, 9,4, 2,7 Hz, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,09 – 1,95 (m, 2H), 1,93 – 1,73 (m, 6H); LC/MS (APCI $^+$) m/z 999 (M+H) $^+$.

Ví dụ 38E: {[({(2S)-1,4-bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl}oxy)carbonyl]oxy}metyl [4-(phosphonoxy)phenyl]axetat

Thêm Pd 5%/C (âm JM#9) (26,3 mg, 0,110 mmol) vào dung dịch chứa sản phẩm của ví dụ 38D (0,102 g, 0,102 mmol) trong ethyl axetat (4,0 mL) trong thiết bị phản ứng RS10 Hast C dung tích 20 mL, sau đó sục thiết bị này bằng khí agon. Khuấy hỗn hợp này ở tốc độ 1200 vòng trên phút trong áp suất 50 psi của khí hydro ở 25 °C, và thông khí sau 6 phút. Lọc hỗn hợp phản ứng qua phễu lọc cùng với thủy tinh polyetylen được nhồi đất diatomit, cô trong áp suất giảm và làm khô trong chân không thu được hợp chất nêu ở đề mục (70,0 mg, 0,086 mmol, 84%). ¹H NMR (501 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,73 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,45 (td, J = 8,9, 6,6 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,99 (ddd, J = 20,7, 11,4, 2,8 Hz, 2H), 6,79 (ddd, J = 16,5, 8,9, 2,9 Hz, 2H), 5,71 (q, J = 6,1 Hz, 2H), 5,36 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 4,49 – 4,38 (m, 4H), 3,71 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 2,49 – 2,41 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,06 – 1,71 (m, 8H); MS (ESI⁻) *m/z* 815,1 (M-H)⁻.

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp luận được mô tả trong các ví dụ trước.

Ví dụ 39: (2*S*)-4-[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]-1-[3-(4-cloro-3-florophenyl)propanamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl 3-[2,4-dimetyl-3,6-bis(phosphonooxy)phenyl]-3-metylbutanoat (Hợp chất 138)

Ví dụ 40: axit (3-{3-[4-({(2*S*)-4-[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]-1-[3-(4-cloro-3-florophenyl)propanamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl}oxy)-2-metyl-4-oxobutan-2-yl]-2,6-dimetyl-4-(phosphonooxy)phenoxy}propyl)phosphonic (Hợp chất 139)

Ví dụ 41: ({(2*S*)-4-[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]-1-[3-(4-cloro-3-florophenyl)propanamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl}oxy)metyl 3-[2,4-dimetyl-6-(phosphonooxy)phenyl]-3-metylbutanoat (Hợp chất 140)

Ví dụ 42: ({(2*S*)-4-[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamido]-1-[3-(4-cloro-3-florophenyl)propanamido]bixyclo[2.2.2]octan-2-yl}oxy)metyl 3-[2,4-dimetyl-3,6-bis(phosphonooxy)phenyl]-3-metylbutanoat (Hợp chất 141)

Thử nghiệm xác định đặc điểm

Các từ viết tắt

D5W viết tắt cho dextroza 5% trong nước; DMSO cho dimetyl sulfoxit; HPLC-MS/MS cho phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao cùng với khối phổ song song; HPMC cho hydroxypropyl metylxenluloza; PEG cho polyetylen glycol; rpm cho vòng trên phút;

Ví dụ 43: Thử nghiệm độ hòa tan

Các phép đo độ hòa tan được thực hiện bằng cách sử dụng thử nghiệm dựa trên đĩa 96 giếng thông lượng cao. Đối với thử nghiệm này, cân 0,2 mg hợp chất mẫu và thêm thành ba lần vào đĩa mẫu và thêm 650 μ L dung dịch đệm phosphat ở độ pH 7,4 vào. Đậy nắp đĩa mẫu, để lắc trên máy lắc đĩa trong hai ngày ở nhiệt độ trong phòng, sau đó ly tâm (2000 vòng trên phút, 10 phút) để lắng các chất rắn không hòa tan. Khoảng 600 μ L huyền phù đặc nổi phía trên trong nước từ mỗi đĩa mẫu được chuyển sang tấm lọc gắn trên đầu đĩa thu. Chân không đã được sử dụng để thu dịch lọc. Quá trình pha loãng thích hợp được thực hiện trong metanol/nước có tỷ lệ 50/50 và việc định lượng nồng độ được thực hiện theo các tiêu chuẩn đã biết bằng phương pháp UV-UPLC. Khả năng hòa tan của các hợp chất được chọn được báo cáo trong Bảng 2. Một số hợp chất ưu tiên theo sáng chế có độ hòa tan lớn hơn hợp chất gốc (P), *N,N'*-[(2*S*)-2-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1,4-diyl]bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamit].

Bảng 2. Độ hòa tan của các hợp chất lấy làm ví dụ theo sáng chế.

Hợp chất số	Độ hòa tan (dung dịch đệm phosphat có độ pH 7,4) (μ M)
100	<0,82
102	59
115	936
116	903
117	598
120	812
121	>1000
122	317
125	152

Hợp chất số	Độ hòa tan (dung dịch đệm phosphat có độ pH 7,4) (μM)
127	645
131	>1000
P ¹	0,00005

1) P = *N,N'*-[(2*S*)-2-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1,4-diyl]bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamit]

Ví dụ 44: Thử nghiệm dược động học

Chuột đực CD1 từ sáu đến tám tuần tuổi được cho dùng các hợp chất bằng đường miệng với liều lượng 10 mL/kg trong chất dẫn thuốc A ((dimetyl sulfoxit:Tween 80 (Polysorbat 80):PEG-400:D5W (dextroza 5% trong nước) có tỷ lệ 5:2:20:73 (thể tích/thể tích)) hoặc chất dẫn thuốc B (hydroxypropyl metylxenluloza 0,5% có 1 đương lượng của NaOH). Máu được hút vào ống mao dẫn được nạp axit etylendiaminetetraaxetic (EDTA) qua tĩnh mạch đuôi tại các thời điểm sau: 0,25, 0,5, 1, 3, 6, 9, 12 và 24 giờ, N = 3 phép đo trên mỗi mốc thời gian (chuột chảy máu ở mỗi mốc thời gian). Máu được ly tâm ở tốc độ 3000 vòng trên phút và thu hoạch huyết tương. Mô não cuối được thu thập, đông lạnh nhanh và phân tích nồng độ thuốc.

Các mẫu và chất chuẩn huyết tương hoặc mô được chiết bằng cách kết tủa protein với metanol:axetonitril có tỷ lệ 50:50 có chứa chất chuẩn nội. Phần nổi phía trên được pha loãng với nước (đối với tiền dược chất có khả năng không ổn định trong axit) hoặc axit formic 0,1% trong nước trước khi tiêm vào hệ thống HPLC-MS/MS để tách và định lượng. Các chất phân tích được tách khỏi các thành phần nền bằng sắc ký pha đảo trên cột Fortis PACE C18 30 $\times$ 2,1 mm 5 μm sử dụng gradien sau (Pha đảo A = amoni bicarbonat 25 mM và amoni hydroxit 25 mM trong nước; Pha đảo B = axetonitril) ở tốc độ dòng là 1,5 mL/phút.

Bước	Tổng thời gian(phút)	Tốc độ dòng(μL /phút)	A (%)	B (%)
0	0,00	1500	95,0	5,0
1	0,20	1500	95,0	5,0
2	0,80	1500	5,0	95,0
3	1,00	1500	5,0	95,0

4 1,02 1500 95,0 5,0

Phân tích khối phổ song song được thực hiện trên máy khối phổ ba tứ cực SCIEX™ với giao diện ion hóa tia điện tử, ở chế độ ion dương (hoặc âm). Thu thập và đánh giá dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm Analyst® (SCIEX™). Giá trị thông số dược động học của các hợp chất được chọn được báo cáo trong Bảng 3. Tất cả các thông số dược động học được báo cáo là cho hợp chất gốc, *N,N'*-[*(2S)*-2-hydroxybicyclo[2.2.2]octan-1,4-diyl]bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamit], sau biến đổi sau khi dùng tiền dược chất. Các liều dùng được báo cáo đối với đương lượng thuốc gốc (P). Các hợp chất ưu tiên theo sáng chế có giá trị Cmax và AUC lớn hơn hợp chất gốc.

Bảng 3. Các giá trị thông số dược động học của các hợp chất lấy làm ví dụ theo sáng chế sau khi biến đổi thành hợp chất gốc sau khi dùng tiền dược chất.

Hợp chất số	Liều dùng (mg/kg) đương lượng	Cmax (ng/mL)	AUC (ng*h/mL)	Chất dẫn thuốc PK
100	3	82	422	A ¹
101	3	394	1500	A
	30	2620	13500	A
102	3	88	672	A
	30	171	1310	A
103	3	260	1020	A
	30	3200	14700	A
104	3	216	928	A
	30	2270	9810	A
105	3	163	642	A
	30	2710	9860	A
106	3	15	114	A
109	3	47	358	A
	30	461	2430	A
110	3	163	499	B ²
	30	1410	6440	B

Hợp chất số	Liều dùng (mg/kg) đương lượng	Cmax (ng/mL)	AUC (ng*h/mL)	Chất dẫn thuốc PK
111	30	31	105	B
113	30	32	335	B
114	3	128	851	B
	30	504	2550	B
115	3	19	145	B
	30	79	962	B
116	3	4,3	10	B
	30	723	2700	B
117	30	146	502	B
118	3	4,1	9,5	B
	30	163	361	B
119	3	45	219	B
	30	445	2650	B
120	3	90	544	B
	30	148	916	B
121	3	37	242	B
	30	1210	3849	B
122	30	14	26	B
125	30	5,3	36	B
126	30	0	0	B
127	3	35	166	B
	30	1100	4530	B
131	3	101	515	B
	30	661	5540	B
137	3	112	379	B
	30	908	6050	B
P ⁴	3	28	188	C ³
	30	113	656	C

1) Chất dẫn thuốc A = DMSO:Tween 80 (Polysorbat 80):PEG-400:D5W (dextroza 5% trong nước) có tỷ lệ 5:2:20:73 (thể tích/thể tích). 2) Chất dẫn thuốc B = HPMC 0,5% cùng với 1 đương lượng NaOH. 3) Chất dẫn thuốc C = HPMC 0,5%. 4) P = N,N'-[(2S)-2-hydroxybixyclo[2.2.2]octan-1,4-diyl]bis[2-(4-cloro-3-florophenoxy)axetamit]

Các phương án tương đương và phạm vi của sáng chế

Trong phần yêu cầu bảo hộ các mạo từ trong tiếng Anh như “a”, “an” và “the” có thể có nghĩa là một hoặc lớn hơn một trừ khi được chỉ ra ngược lại hoặc có bằng chứng minh từ ngữ cảnh là khác. Các yêu cầu bảo hộ hoặc phần mô tả bao gồm “hoặc” giữa một hoặc nhiều thành phần trong nhóm được coi thỏa mãn nếu một, lớn hơn một hoặc tất cả thành phần của nhóm có mặt, được sử dụng hoặc cách khác có liên quan đến sản phẩm hoặc quy trình nhất định trừ khi chỉ ra ngược lại hoặc có bằng chứng minh từ ngữ cảnh là khác. Sáng chế bao gồm các phương án trong đó chính xác một thành phần của nhóm có mặt, được sử dụng hoặc có liên quan đến sản phẩm hoặc quy trình nhất định. Sáng chế bao gồm các phương án trong đó nhiều hơn một hoặc tất cả các thành phần của nhóm có mặt, được sử dụng hoặc có liên quan đến sản phẩm hoặc quy trình nhất định.

Hơn nữa, sáng chế bao gồm tất cả các dạng biến thể, dạng kết hợp và các dạng hoán vị trong đó một hoặc nhiều giới hạn, yếu tố, mệnh đề và các thuật ngữ mô tả từ một hoặc nhiều điểm yêu cầu bảo hộ được liệt kê được đưa vào điểm yêu cầu bảo hộ khác. Ví dụ, điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ phụ thuộc vào điểm yêu cầu bảo hộ khác có thể được sửa đổi để bao gồm một hoặc nhiều giới hạn được tìm thấy trong điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ khác phụ thuộc vào cùng điểm yêu cầu bảo hộ gốc. Trong đó các yếu tố được trình bày dưới dạng danh sách, ví dụ, trong định dạng nhóm Markush, mỗi phân nhóm của các yếu tố này cũng được bộc lộ, và (các) yếu tố bất kỳ có thể bị loại bỏ khỏi nhóm. Nói chung, cần phải hiểu rằng, khi sáng chế, hoặc các khía cạnh của sáng chế, được đề cập đến là bao gồm các yếu tố và/hoặc đặc điểm cụ thể, các phương án nhất định của sáng chế hoặc các khía cạnh của sáng chế bao gồm, hoặc về cơ bản bao gồm, các yếu tố và/hoặc đặc điểm như vậy. Để cho đơn giản, các phương án đó chưa được nêu cụ thể ở đây. Cũng lưu ý rằng các thuật ngữ “bao gồm” và “chứa” được dự định để mở và cho phép bao gồm các yếu tố hoặc các bước bổ sung. Khi các khoảng được đưa ra, các điểm đầu cuối được bao gồm trong khoảng này. Hơn nữa, trừ khi có quy định khác hoặc ngữ cảnh thể hiện rõ ràng khác người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu là khác, các giá trị được thể hiện bởi

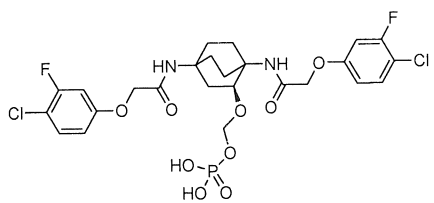
các khoảng có thể giả định là giá trị cụ thể bất kỳ hoặc khoảng nhỏ bất kỳ nằm trong khoảng đã nêu trong các phương án khác nhau của sáng chế, đến một phần mười của đơn vị giới hạn dưới của khoảng này, trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ ra khác.

Đơn sáng chế này đề cập đến các patent đã được cấp, các đơn sáng chế được công bố, các bài báo và các ấn phẩm khác, tất cả đều được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Nếu có xung đột giữa tài liệu tham khảo bất kỳ được viện dẫn ở đây và bản mô tả của sáng chế, thì cần phải hiểu theo bản mô tả sáng chế. Ngoài ra, phương án cụ thể bất kỳ của sáng chế thuộc tình trạng kỹ thuật có thể được loại trừ một cách rõ ràng khỏi một hoặc nhiều điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ. Bởi vì các phương án như vậy được coi là được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, các phương án này có thể được loại trừ ngay cả khi việc loại trừ này không được nêu rõ trong bản mô tả này. Phương án cụ thể bất kỳ của sáng chế có thể được loại trừ khỏi điểm yêu cầu bảo hộ bất kỳ, vì bất kỳ lý do gì, cho dù có hoặc không liên quan đến sự tồn tại của tình trạng kỹ thuật.

Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra hoặc có thể xác định được nhiều phương án tương đương với các phương án cụ thể được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sử dụng các thử nghiệm không phức tạp hơn so với các thử nghiệm thông thường. Phạm vi của các phương án được mô tả trong bản mô tả này không nhằm mục đích giới hạn ở phần mô tả trên đây, mà được nêu trong phần Yêu cầu bảo hộ dưới đây. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng những phương án thay đổi và sửa đổi khác nhau đối với phần mô tả này có thể được thực hiện mà không trệt khỏi tinh thần hoặc phạm vi của sáng chế, như được xác định trong phần Yêu cầu bảo hộ sau đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức



hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất có công thức

