



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

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

(11)



1-0052142

(51)^{2020.01} A61K 31/519; A61K 31/505; C07D
495/04; C07D 417/04; C07D 495/02;
A61K 31/4365

(13) B

(21) 1-2021-03640

(22) 21/11/2019

(86) PCT/US2019/062686 21/11/2019

(87) WO 2020/106998 28/05/2020

(30) 62/770,571 21/11/2018 US

(45) 27/10/2025 451

(43) 25/08/2022 413A

(73) 1. CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY (US)

10900 Euclid Avenue, Cleveland, Ohio 44106, United States of America

2. BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM (US)

210 WEST 7TH ST., Austin, Texas 78701, United States of America

3. RODEO THERAPEUTICS CORPORATION (US)

2815 EASTLAKE AVE E, STE 300, SEATTLE, Washington 98102, United States of America

(72) MARKOWITZ, Sanford (US); READY, Joseph (US); GWALTNEY, II, Stephen L. (US); ANTCZAK, Monika (US).

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

(54) HỢP CHẤT VÀ DƯỢC PHẨM ĐỂ ỨNG DỤNG TRONG HOẠT ĐỘNG DEHYDROGENAZA CHUỖI NGẮN

(21) 1-2021-03640

(57) Hợp chất và dược phẩm để điều biến hoạt tính 15-PGDH, điều biến hàm lượng prostaglandin ở mô, điều trị bệnh, rối loạn bệnh, hoặc tình trạng bệnh mà ở đó mong muốn điều biến hoạt tính 15-PGDH và/hoặc hàm lượng prostaglandin bao gồm chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất, muối hoặc solvat và dược phẩm chứa chúng để ức chế hoạt tính dehydrogenaza chuỗi ngắn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Dehydrogenaza chuỗi ngắn (short-chain dehydrogenase - SCD) là họ dehydrogenaza mà chỉ có chung độ tương đồng trình tự từ 15% đến 30%, với sự tương tự chủ yếu ở miền liên kết coenzym và miền liên kết cơ chất. Ngoài vai trò của chúng trong sự giải độc của etanol, SCD tham gia vào sự tổng hợp và sự thoái biến của axit béo, steroid, và một số prostaglandin, và do đó tham gia vào nhiều rối loạn chẳng hạn như bệnh dự trữ lipid, bệnh cơ, sự thiếu hụt SCD, và các rối loạn di truyền nhất định.

SCD, 15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenaza (15-PGDH), (hydroxyprostaglandin dehydrogenaza 15-(nicotinamit adenindinucleotit); 15-PGDH; Mã Số Tiểu Ban Enzym 1.1.1.141; được mã hóa bởi gen HPGD), thể hiện enzym quan trọng trong sự bất hoạt của nhiều prostaglandin hoạt tính, leukotrien và axit hydroxyeicosatetraenoic (HETE) (ví dụ như, bằng cách xúc tác sự oxy hóa của PGE₂ thành 15-keto-prostaglandin E₂, 15k-PGE). Enzym người được mã hóa bởi gen HPGD và gồm có dime cùng loại với các tiểu đơn vị có kích thước 29 kDa. Enzym này thuộc về siêu họ được bảo toàn trong quá trình tiến hóa của enzym dehydrogenaza/reductaza chuỗi ngắn (SDR), và theo danh pháp đã được phê chuẩn gần đây đối với enzym người, nó được đặt tên là SDR36C1. Cho đến nay, hai dạng hoạt tính enzym 15-PGDH đã được xác định, 15-PGDH type I phụ thuộc NAD⁺ mà được mã hóa bởi gen HPGD, và 15-PGDH type II phụ thuộc NADP, cũng đã biết dưới dạng carbonyl reductaza 1 (CBR1, SDR21C1). Tuy nhiên, sự ưu tiên của CBR1 đối với NADP và giá trị K_m cao của CBR1 đối với hầu hết prostaglandin gợi ý rằng phần lớn hoạt tính *in vivo* có thể được đóng góp vào 15-PGDH type I được mã hóa bởi gen HPGD, mà sau đây, và trong toàn bộ phần mô tả dưới đây, được chỉ ra đơn giản là 15-PGDH.

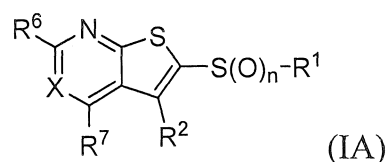
Các nghiên cứu gần đây gợi ý rằng chất ức chế của 15-PGDH và chất hoạt hóa của 15-PGDH có thể có giá trị về mặt trị liệu. Đã chứng minh được rằng có sự tăng lên của tỉ lệ mắc của khối u kết tràng trong mô hình chuột bất hoạt 15-PGDH. Nghiên cứu

gần đây hơn cho thấy sự biểu hiện 15-PGDH tăng lên trong việc bảo vệ sự chết tế bào qua trung gian thrombin. Đã biết rõ rằng 15-PGDH chịu trách nhiệm đối với sự bất hoạt của prostaglandin E₂ (PGE₂), mà là sản phẩm xuôi dòng của sự chuyển hóa COX-2. PGE₂ đã được chứng minh là có ích trong nhiều quy trình sinh học, chẳng hạn như mật độ tóc, sự làm lành vết thương da, và sự tạo thành xương.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các phương án được mô tả trong bản mô tả này đề cập đến hợp chất và phương pháp điều biến hoạt tính dehydrogenaza chuỗi ngắn (SCD) (ví dụ như, 15-PGDH), điều biến hàm lượng prostaglandin ở mô, và/hoặc điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh mà ở đó người ta mong muốn điều biến hoạt tính SCD (ví dụ như, 15-PGDH) và/hoặc hàm lượng prostaglandin.

Theo một số phương án, chất điều biến của SCD có thể là chất ức chế SCD mà có thể được dùng cho mô hoặc máu của đối tượng ở lượng hữu hiệu để ức chế hoạt tính của enzym dehydrogenaza chuỗi ngắn. Chất ức chế SCD có thể là chất ức chế 15-PGDH mà có thể được dùng cho mô hoặc máu của đối tượng ở lượng hữu hiệu để làm tăng hàm lượng prostaglandin trong mô hoặc máu. Chất ức chế 15-PGDH có thể bao gồm hợp chất có cấu trúc có công thức (IA):



hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylen-xycloalkyl, alkylen-alkoxy, heteroxyclyl, hoặc alkylen-heteroxyclyl;

R^2 là $-NH_2$, CN, hoặc $-NHC(O)alkyl$;

R^6 là heteroxyclyl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)O-alkyl$, hoặc $-C(O)NR^5-alkyl$, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là oxo, -OH, -O-alkylen-OH, -O-alkylen- $N(R^5)_2$, - $N(R^5)_2$, - $N(R^5)$ (alkylen-OH), - $N(R^5)$ (alkylen-O-alkyl), alkyl, -alkylen-OH, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, -C(O) $N(R^5)_2$, -C(O) $N(R^5)$ (alkylen-OH), -C(O)-alkyl, -C(O)O-alkyl, hoặc -S(O) $_m$ -alkyl, trong đó mỗi xycloalkyl và heteroxyclyl được thế tùy ý bằng R^{10} ;

R^4 là oxo, halogen, -CN, - $N(R^5)_2$, -OH, -O-alkylen-OH, -S(O) $_m$ -alkyl, -C(O)-alkyl, -C(O)-xycloalkyl, alkyl, -alkylen-O-alkyl, alkoxy, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc -alkylen-aryl được thế tùy ý bằng R^8 ;

mỗi R^5 độc lập là, H, alkyl, -alkylen-OH được thế tùy ý bằng -OH, -alkylen-NH $_2$, -alkylen- $N(R^9)_2$, -alkylen-O-alkylen-OH, -alkylen-O-alkylen-NH $_2$, -C(O)-alkyl, -C(O)O-alkyl, -alkylen-COOH, hoặc -S(O) $_m$ -alkyl;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

R^9 là H hoặc alkyl, hoặc hai R^9 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S(O) $_t$, hoặc N;

R^{10} là -OH, halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, hoặc 2; và

t bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, R^1 là C $_1$ -C $_6$ alkyl, C $_1$ -C $_6$ haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, -(C $_1$ -C $_6$ alkylen)-(xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh), -(C $_1$ -C $_6$ alkylen)-(C $_1$ -C $_6$ alkoxy), heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc -(C $_1$ -C $_6$ alkylen)-(heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh).

Theo các phương án khác, R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl,

$-(CH_2)_p$ -xyclopropyl, $-(CH_2)_p$ -xyclobutyl, $-(CH_2)_p$ -xyclopentyl, hoặc $-(CH_2)_p$ -xyclohexyl; trong đó p bằng 1, 2, hoặc 3.

Theo các phương án khác nữa, R^2 là $-NH_2$.

Theo một số phương án, R^6 là heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo các phương án khác, R^6 là heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo các phương án khác nữa, R^6 là heteroaryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo một số phương án, R^7 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, aryl có từ 6 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-C(O)NR^5(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác, R^7 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác nữa, R^7 là C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo một số phương án, R^3 là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen-OH})$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen-OH})$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ alkyl})$.

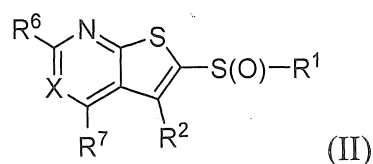
Theo các phương án khác, R^3 là $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})OH$, $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, hoặc $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$.

Theo các phương án khác nữa, R^3 là $-NHCH_2CH_2OH$ hoặc $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

Theo một số phương án, R^4 là halogen, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{xcycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh})$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl}$, $\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ haloalkyl}$, $\text{xcycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh}$, hoặc $\text{heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh}$.

Theo một số phương án, n bằng 1.

Theo các phương án khác, hợp chất có cấu trúc có công thức (II):



hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là $\text{xcycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh}$, $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-(\text{xcycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh})$, $\text{heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh}$, hoặc $-(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkylen})-(\text{heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh})$;

R^2 là $-\text{NH}_2$, CN , hoặc $-\text{NHC}(\text{O})\text{alkyl}$;

R^6 là heteroxyclyl hoặc heteroaryl , mỗi trong số chúng được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là alkyl , haloalkyl , xcycloalkyl , aryl , heteroxyclyl , heteroaryl , $-\text{C}(\text{O})-\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{alkyl}$, hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5-\text{alkyl}$, mỗi trong số chúng được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là oxo , $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{alkylen}-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{alkylen}-\text{OH})$, alkyl , haloalkyl , xcycloalkyl , heteroxyclyl , $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{alkylen}-\text{OH})$, $-\text{C}(\text{O})-\text{alkyl}$,

$-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{alkyl}$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_m-\text{alkyl}$;

R^4 là oxo , halogen , $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-\text{alkylen}-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m-\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{xcycloalkyl}$, alkyl , haloalkyl , xcycloalkyl , heteroxyclyl , hoặc $-\text{alkylen}-\text{aryl}$ được thể tùy ý bằng R^8 ;

mỗi R^5 độc lập là, H , alkyl , $-\text{alkylen}-\text{OH}$ được thể tùy ý bằng

$-\text{OH}$, $-\text{alkylen}-\text{NH}_2$, $-\text{alkylen}-\text{N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{alkylen}-\text{O}-\text{alkylen}-\text{OH}$, $-\text{alkylen}-\text{O}-\text{alkylen}-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{alkyl}$, $-\text{alkylen}-\text{COOH}$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_m-\text{alkyl}$;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

R^9 là H hoặc alkyl, hoặc hai R^9 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S(O)_t, hoặc N;

X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2; và

t bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, R^1 là xycloalkyl có từ 3 đến 5 cạnh hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(xycloalkyl \text{ có từ 3 đến 5 cạnh})$.

Theo các phương án khác, R^1 là xyclobutyl.

Theo các phương án khác nữa, R^1 là xycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh hai vòng.

Theo một số phương án, R^7 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, aryl có từ 6 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-C(O)NR^5(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

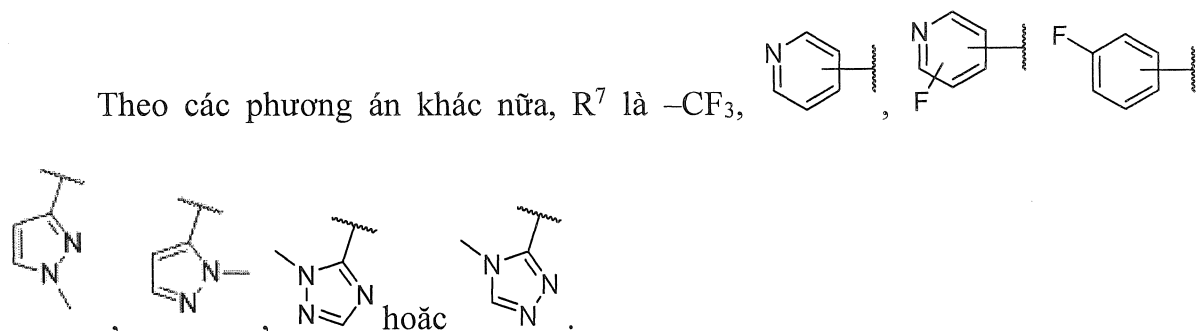
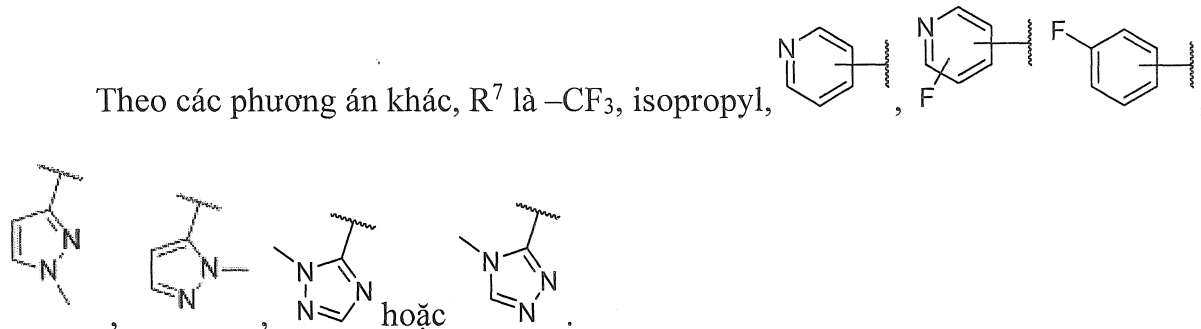
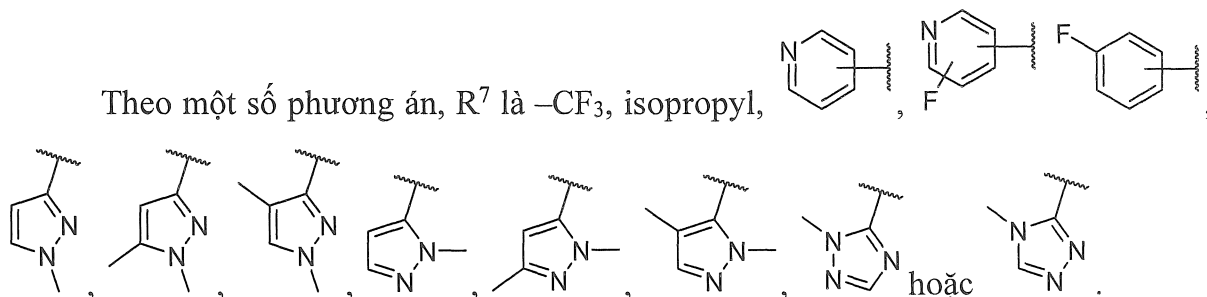
Theo các phương án khác, R^7 là C_1-C_4 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 . Theo các phương án khác, R^7 là C_1-C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc

heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác, R^7 là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl, xycloalkyl có 3 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có 4 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 . Theo các phương án khác, R^7 là C_1-C_3 haloalkyl,

xycloalkyl có 3 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có 4 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác, R^7 là $-\text{CF}_3$, isopropyl, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 . Theo các phương án khác, R^7 là $-\text{CF}_3$, isopropyl, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

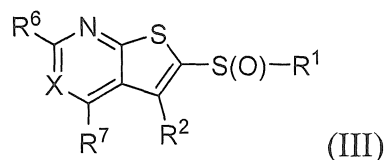


Theo một số phương án, R^3 là $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylen})-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylen-OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylen-OH})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$.

Theo các phương án khác, R^3 là $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$, hoặc $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})_2$.

Theo các phương án khác nữa, R^3 là $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ hoặc $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Theo các phương án khác, hợp chất có cấu trúc có công thức (III):



hoặc muối được dung, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là xycloalkyl, alkylen-xycloalkyl, alkylen-alkoxy, heteroxyclyl, hoặc alkylen-heteroxyclyl;

R^2 là $-\text{NH}_2$, CN, hoặc $-\text{NHC}(\text{O})\text{alkyl}$;

R^6 là heteroxyclyl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là oxo, $-\text{OH}$, $-\text{O-alkylen-N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{alkylen-OH})$, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{alkylen-OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{-alkyl}$,

$-\text{C}(\text{O})\text{O-alkyl}$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_m\text{-alkyl}$;

mỗi R^5 độc lập là, H, alkyl, $-\text{alkylen-OH}$ được thế tùy ý bằng

$-\text{OH}$, $-\text{alkylen-NH}_2$, $-\text{alkylen-N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{alkylen-O-alkylen-OH}$, $-\text{alkylen-O-alkylen-NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-alkyl}$, $-\text{alkylen-COOH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-alkyl}$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_m\text{-alkyl}$;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^4 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH; và

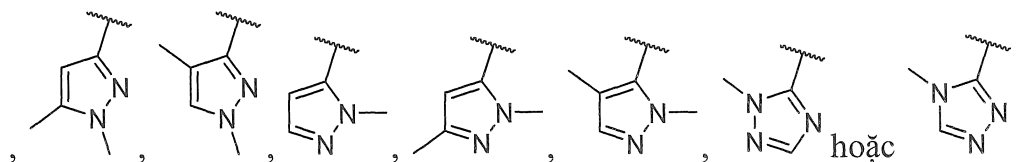
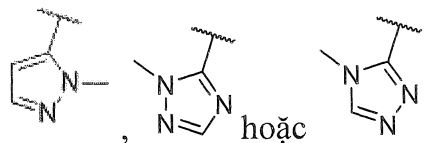
m bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, R^1 là xyclobutyl. Theo một số phương án, R^1 là $-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{ alkylen})-(\text{C}_1\text{-C}_3\text{ alkoxy})$.

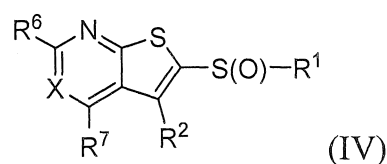
Theo các phương án khác, R⁷ là -CF₃, pyridyl, flophenyl, hoặc triazol được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều halogen hoặc methyl.

Chemical structures of four aromatic rings, each with a wavy line indicating a connection point:

- Pyridine ring (leftmost).
- 2-Fluoropyridine ring (second from left).
- 4-Fluorophenyl ring (third from left).
- 1H-imidazole ring (rightmost).

Fc1ccncc1 $\text{N} \equiv \text{N}$ hoặc $\text{N} \equiv \text{N}$

Theo các phương án khác, hợp chất có cấu trúc có công thức (IV):



R¹ là xycloalkyl, -alkylen-xycloalkyl, -alkylen-alkoxy, heteroxycyl, hoặc roxycyl;

R^6 là heteroxyclyl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng R^3 ;

R⁷ là xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁴;

R^3 là oxo, $-OH$, $-O$ -alkylen- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (alkylen- OH), alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (alkylen- OH), $-C(O)$ -alkyl,

$-C(O)O$ -alkyl, hoặc $-S(O)_m$ -alkyl;

R^4 là halogen, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, hoặc C_1 - C_3 alkyl;

mỗi R^5 độc lập là, H , alkyl, -alkylen- OH được thế tùy ý bằng

$-OH$, -alkylen- NH_2 , -alkylen- $N(R^9)_2$, -alkylen- O -alkylen- OH , -alkylen- O -alkylen- NH_2 , $-C(O)$ -alkyl, -alkylen- $COOH$, $-C(O)O$ -alkyl, hoặc $-S(O)_m$ -alkyl;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O , S , hoặc N , và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH ;

m bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, R^7 là xyclopropyl.

Theo các phương án khác, R^1 là xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})$ - (xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh), $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})$ -(C_1-C_6 alkoxy), heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})$ -(heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh).

Theo một số phương án, R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, $-(CH_2)_p$ -xyclopropyl, $-(CH_2)_p$ -xyclobutyl, $-(CH_2)_p$ -xyclopentyl, hoặc $-(CH_2)_p$ -xyclohexyl; trong đó p bằng 1, 2, hoặc 3.

Theo một số phương án, R^1 là xyclobutyl. Theo một số phương án, R^1 là $-(C_1-C_4 \text{ alkylen})$ -(C_1-C_3 alkoxy).

Theo một số phương án, R^3 là $-O$ -($C_1-C_6 \text{ alkylen})$ - $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ ($C_1-C_6 \text{ alkylen-OH}$), $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ ($C_1-C_6 \text{ alkylen-OH}$), $-C(O)$ ($C_1-C_6 \text{ alkyl}$), $-C(O)O$ ($C_1-C_6 \text{ alkyl}$), hoặc $-S(O)_m$ ($C_1-C_6 \text{ alkyl}$).

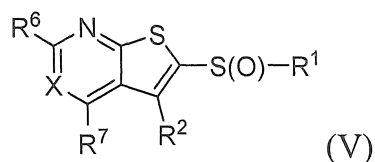
Theo một số phương án, R^3 là $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$,

-NHCH₂CH₂N(C₁-C₃ alkyl)₂, -N(C₁-C₃ alkyl)CH₂CH₂NH(C₁-C₃ alkyl), -N(C₁-C₃ alkyl)CH₂CH₂N(C₁-C₃ alkyl)₂, -NHSO₂CH₃, -N(C₁-C₃ alkyl)SO₂CH₃, -OCH₂CH₂OH,

-OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(C₁-C₃ alkyl), hoặc -OCH₂CH₂N(C₁-C₃ alkyl)₂.

Theo các phương án khác, R³ là -NHCH₂CH₂OH hoặc -N(CH₃)CH₂CH₂OH.

Theo các phương án khác, hợp chất có cấu trúc có công thức (V):



hoặc muối được dung, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R¹ là xycloalkyl, -alkylen-xycloalkyl, -alkylen-alkoxy, heteroxycyl, hoặc -alkylen-heteroxycyl;

R² là -NH₂, CN, hoặc -NHC(O)alkyl;

R⁶ là heteroxycyl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế bằng một hoặc nhiều R³;

R⁷ là haloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroaryl, -C(O)-alkyl, -C(O)O-alkyl, hoặc -C(O)NR⁵-alkyl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁴;

R³ là -O-(C₁-C₆ alkylen)-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(C₁-C₆ alkylen-OH), -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(C₁-C₆ alkylen-OH), -C(O)(C₁-C₆ alkyl), -C(O)O(C₁-C₆ alkyl), hoặc -S(O)_m(C₁-C₆ alkyl);

R⁴ là oxo, halogen, -CN, -N(R⁵)₂, -OH, -O-alkylen-OH, -S(O)_m-alkyl, -C(O)-alkyl, -C(O)-xycloalkyl, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxycyl, hoặc -alkylen-aryl được thế tùy ý bằng R⁸;

mỗi R⁵ độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, -(C₁-C₆ alkylen)-OH được thế tùy ý bằng -OH, -alkylen-NH₂, -alkylen-N(R⁹)₂, -alkylen-O-alkylen-OH, -alkylen-O-alkylen-NH₂, -C(O)(C₁-C₆ alkyl), -C(O)O(C₁-C₆ alkyl), alkylen-COOH, hoặc -S(O)_m(C₁-C₆ alkyl);

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, R^1 là xyclobutyl. Theo một số phương án, $-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-(C_1-C_3 \text{ alkoxy})$.

Theo một số phương án, R^3 là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$ hoặc $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$.

Theo các phương án khác, R^5 là H, C_1-C_6 alkyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-OH$, hoặc $-S(O)_2(C_1-C_3 \text{ alkyl})$.

Theo một số phương án, R^3 là $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, hoặc $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$.

Theo các phương án khác, R^3 là $-NHCH_2CH_2OH$ hoặc $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

Theo các phương án khác nữa, R^3 là $-NHCH_2CH_2OH$.

Theo một số phương án, R^6 là heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

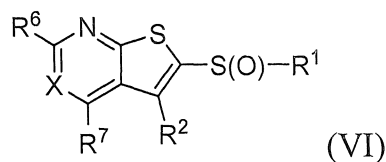
Theo các phương án khác, R^6 là heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo một số phương án, R^6 là furan, thiophen, pyrol, thiazol, isothiazol, oxazol, isooxazol, pyrazol, imidazol, triazol, pyridin, pyrimidin, pyridazin, hoặc pyrazin, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo các phương án khác, R^6 là thiazol, imidazol, oxazol, pyridin, hoặc pyrimidin.

Theo các phương án khác, R⁷ là -CF₃, xyclopropyl, phenyl, pyrazol, pyridyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁴. Theo các phương

Theo một số phương án, hợp chất có cấu trúc có công thức (VI):



R³ là oxo, -OH, -O-alkylen-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(alkylen-OH), alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)-alkyl, -C(O)O-alkyl, hoặc -S(O)_m-alkyl;

R^4 là oxo, halogen, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -alkylen- OH , $-S(O)_m$ -alkyl, $-C(O)$ -alkyl, $-C(O)$ -xycloalkyl, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc -alkylen-aryl được thế tùy ý bằng R^8 ;

mỗi R^5 độc lập là, H , alkyl, -alkylen- OH được thế tùy ý bằng $-OH$, -alkylen- O -alkylen- OH , -alkylen- O -alkylen- NH_2 , $-C(O)$ -alkyl, $-C(O)O$ -alkyl, hoặc $-S(O)_m$ -alkyl;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O , S , hoặc N , và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH ; và

m bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, R^6 là heteroaryl hai vòng dung hợp có từ 8 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo một số phương án, R^7 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, aryl có từ 6 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-C(O)NR^5(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

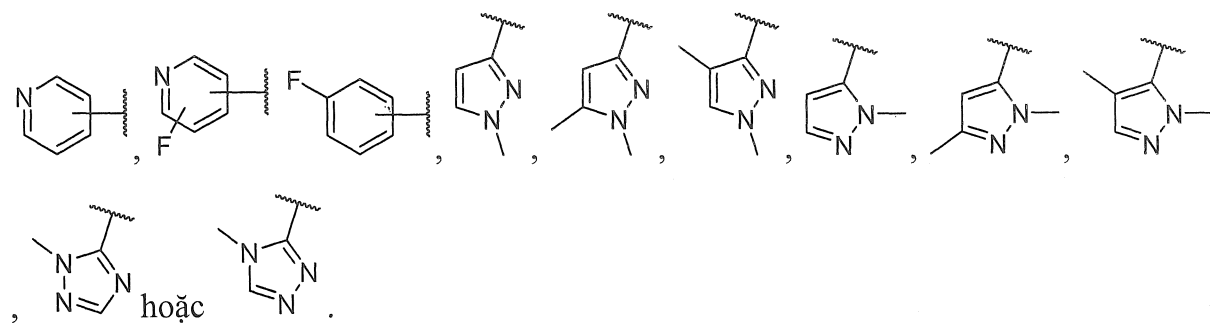
Theo các phương án khác, R^7 là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 . Theo các phương án khác, R^7 là C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác nữa, R^7 là C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

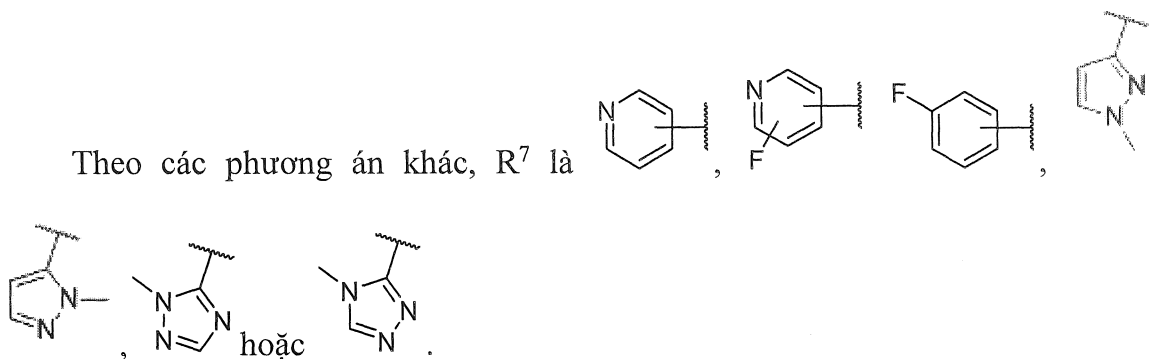
Theo các phương án khác, R^7 là C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, pyrazol, pyridyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 . Theo các phương án khác, R^7 là C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl

có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, pyrazol, pyridyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác, R^7 là $-\text{CF}_3$, isopropyl, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 . Theo các phương án khác, R^7 là $-\text{CF}_3$, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 . Theo các phương án khác, R^7 là isopropyl,



Theo các phương án khác, R^7 là



Theo một số phương án, R^1 là $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylen})\text{-(xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh)}$, $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylen})\text{-(C}_1\text{-C}_6 \text{ alkoxy)}$, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc $-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylen})\text{-(heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh)}$.

Theo các phương án khác, R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl,

$-(\text{CH}_2)_p\text{-xyclopropyl}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-xyclobutyl}$, $-(\text{CH}_2)_p\text{-xyclopentyl}$, hoặc $-(\text{CH}_2)_p\text{-xyclohexyl}$; trong đó p bằng 1, 2, hoặc 3. Theo một số phương án, R^1 là xyclobutyl.

Theo một số phương án,

$-(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylen})\text{-(C}_1\text{-C}_3 \text{ alkoxy)}$.

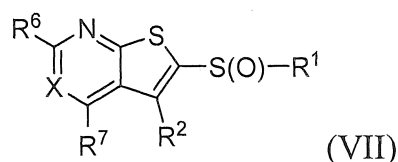
Theo một số phương án, R^3 là $-\text{O}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylen})\text{-N(R}^5)_2$, $-\text{N(R}^5)_2$, $-\text{N(R}^5)(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylen-OH})$, $-\text{C(O)N(R}^5)_2$, $-\text{C(O)N(R}^5)(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylen-OH})$, $-\text{C(O)(C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl)}$, $-\text{C(O)O(C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl)}$, hoặc $-\text{S(O)}_m(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$.

Theo các phương án khác, R^3 là $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, hoặc $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$.

Theo một số phương án, R^3 là $-NHCH_2CH_2OH$ hoặc $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

Theo các phương án khác, R^4 là halogen, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-OH$, $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)-(xycloalkyl \text{ có từ } 3 \text{ đến } 6 \text{ cạnh})$, $C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $C_1-C_6 \text{ haloalkyl}$, $xycloalkyl \text{ có từ } 3 \text{ đến } 6 \text{ cạnh}$, hoặc $heteroxyclyl \text{ có từ } 3 \text{ đến } 6 \text{ cạnh}$.

Theo một số phương án, hợp chất có cấu trúc có công thức (VII):

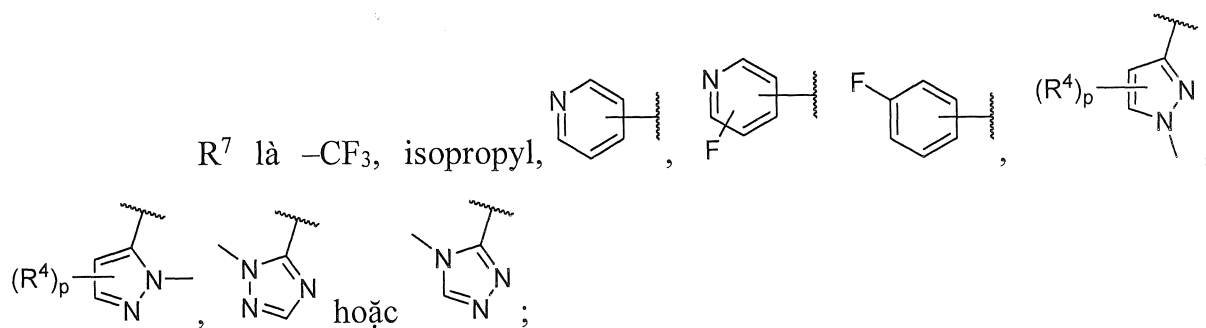


hoặc muối được dung, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là xyclobutyl hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-(C_1-C_3 \text{ alkoxy})$;

R^2 là $-NH_2$, CN , hoặc $-NHC(O)alkyl$;

R^6 là heteroxyclyl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;



R^3 là oxo, $-OH$, $-O-alkylen-OH$, $-O-alkylen-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$,

$-N(R^5)(alkylen-OH)$, $-N(R^5)(alkylen-O-alkyl)$, $alkyl$, $-alkylen-OH$, $haloalkyl$, $xycloalkyl$, $heteroxyclyl$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(alkylen-OH)$, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)O-$

alkyl, hoặc $-S(O)_m$ -alkyl, trong đó mỗi xycloalkyl và heteroxyclyl được thế tùy ý bằng R^{10} ;

R^4 là C_1 - C_3 alkyl;

mỗi R^5 độc lập là, H, alkyl, -alkylen-OH được thế tùy ý bằng

-OH, -alkylen- NH_2 , -alkylen- $N(R^9)_2$, -alkylen-O-alkylen-OH, -alkylen-O-alkylen- NH_2 ,
-C(O)-alkyl, -C(O)O-alkyl, -alkylen-COOH, hoặc $-S(O)_m$ -alkyl;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

R^9 là H hoặc alkyl, hoặc hai R^9 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S(O)_t, hoặc N;

R^{10} là -OH, halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

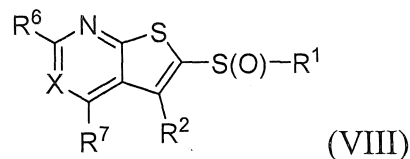
X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

p bằng 0 hoặc 1; và

t bằng 0, 1, hoặc 2.

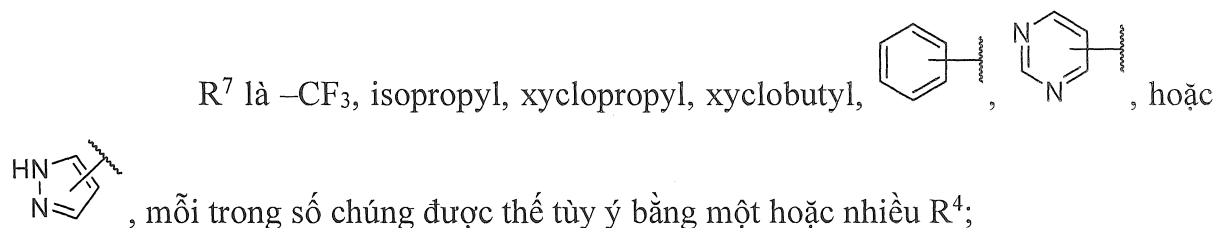
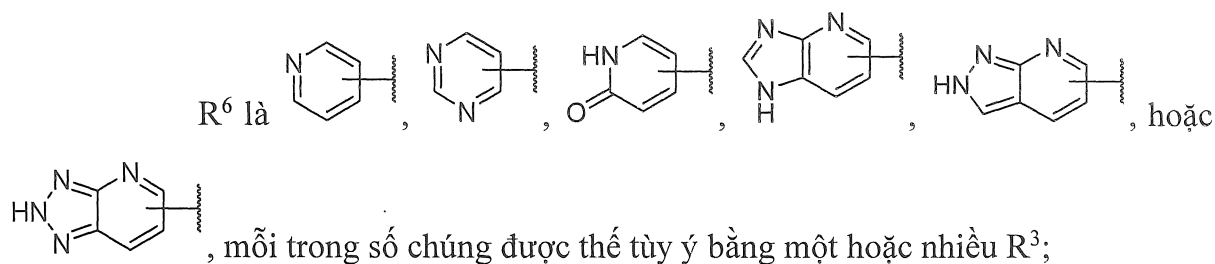
Theo một số phương án, hợp chất có cấu trúc có công thức (VIII):



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

R^1 là xyclobutyl hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-(C_1-C_3 \text{ alkoxy})$;

R^2 là $-NH_2$, CN, hoặc $-NHC(O)alkyl$;



R^3 là $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylen})\text{-OH}$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl}$;

R^4 là $\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl}$; và

X là N hoặc CH.

Theo một số phương án, hợp chất hoặc chất ức chế 15-PGDH có thể ức chế hoạt tính enzym của 15-PGDH tái tổ hợp tại IC_{50} nhỏ hơn $1 \mu\text{M}$, tại IC_{50} nhỏ hơn 250 nM , tại IC_{50} nhỏ hơn 50 nM , tại IC_{50} nhỏ hơn 10 nM , tại IC_{50} nhỏ hơn 5 nM ở dạng tái tổ hợp, tại IC_{50} nằm trong khoảng từ khoảng $2,5 \text{ nM}$ đến khoảng 10 nM , hoặc nhỏ hơn khoảng $2,5 \text{ nM}$ ở nồng độ 15-PGDH nằm trong khoảng từ khoảng 5 nM đến khoảng 10 nM .

Chất ức chế 15-PGDH có thể được cung cấp trong hợp phần dùng tại chỗ mà có thể được dùng cho da của đối tượng để thúc đẩy và/hoặc kích thích sự hình thành sắc tố của da và/hoặc sự phát triển tóc và/hoặc ức chế sự rụng tóc, và/hoặc điều trị sự hư hỏng hoặc viêm da.

Chất ức chế 15-PGDH cũng có thể được dùng cho đối tượng để thúc đẩy sự làm lành vết thương, sự sửa chữa mô, và/hoặc sự tái tạo mô và/hoặc sự ghép hoặc sự tái tạo của mảnh ghép mô.

Theo một phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để điều trị ít nhất là một bệnh trong số loét miệng, bệnh về nướu, viêm đại tràng, viêm loét đại tràng, loét dạ dày-ruột, bệnh viêm ruột, suy mạch, bệnh Raynaud, bệnh Buerger, bệnh thần kinh do tiểu đường, chứng tăng huyết áp động mạch phổi, bệnh tim mạch, và bệnh thận.

Theo phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng kết hợp với chất chủ vận prostanoit nhằm mục đích tăng cường tác dụng trị liệu của chất chủ vận trong tình trạng bệnh đáp ứng prostaglandin.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng và/hoặc mô của đối tượng để làm tăng tế bào gốc mô. Ví dụ như, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho tủy xương của đối tượng để làm tăng tế bào gốc ở đối tượng.

Theo các phương án khác nữa, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho thể cho mảnh ghép mô, thể cho mảnh ghép tủy xương, và/hoặc thể cho tế bào gốc tạo máu, và/hoặc mảnh ghép mô, và/hoặc mảnh ghép tủy xương, và/hoặc mảnh ghép tế bào gốc tạo máu, để làm tăng độ phù hợp của mảnh ghép mô thể cho, mảnh ghép tủy xương thể cho, và/hoặc mảnh ghép tế bào gốc tạo máu thể cho. Theo một phương án, chất ức chế 15-PGDH được dùng *ex vivo* cho mảnh ghép mô, và/hoặc mảnh ghép tủy xương, và/hoặc mảnh ghép tế bào gốc tạo máu. Ví dụ như, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng, và/hoặc tủy xương của đối tượng để làm tăng độ phù hợp của tủy làm mảnh ghép thể cho, và/hoặc cho việc điều chế tế bào gốc tạo máu của đối tượng để làm tăng độ phù hợp của chế phẩm tế bào gốc làm mảnh ghép thể cho, và/hoặc cho việc điều chế tế bào gốc tạo máu máu ngoại vi của đối tượng để làm tăng độ phù hợp của chế phẩm tế bào gốc làm mảnh ghép thể cho, và/hoặc cho việc điều chế tế bào gốc máu dây rốn để làm tăng độ phù hợp của chế phẩm tế bào gốc làm mảnh ghép thể cho, và/hoặc cho việc điều chế tế bào gốc máu dây rốn để làm giảm số lượng của đơn vị của máu dây rốn cần cho sự cấy ghép.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để giảm bớt sự thải bỏ mảnh ghép mô, để tăng cường sự ghép mảnh ghép mô và/hoặc tủy xương, để tăng cường sự ghép mảnh ghép tủy xương, sau khi điều trị đối tượng hoặc tủy của đối tượng bằng xạ trị, hóa trị, hoặc liệu pháp kìm hãm miễn dịch, để tăng cường sự ghép của mảnh ghép tế bào gốc tổ tiên, mảnh ghép tế bào gốc tạo máu, hoặc mảnh ghép tế bào gốc máu dây rốn, để tăng cường sự ghép của mảnh ghép tế bào gốc tạo máu, hoặc mảnh ghép tế bào gốc máu dây rốn, sau khi điều trị đối tượng hoặc tủy của đối tượng bằng xạ trị, hóa trị, hoặc liệu pháp kìm hãm miễn dịch, và/hoặc để làm giảm số lượng của đơn vị của máu dây rốn cần cho sự cấy ghép vào đối tượng.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho thể nhận của sự cấy ghép mảnh ghép mô, sự cấy ghép tủy xương, và/hoặc sự cấy ghép tế bào gốc

tạo máu, hoặc của sự cấy ghép tế bào gốc dây rốn, để làm giảm việc dùng các cách điều trị hoặc các yếu tố sinh trưởng khác.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng hoặc cho mảnh ghép mô của đối tượng để giảm bớt sự thải bỏ mảnh ghép, để tăng cường sự ghép mảnh ghép, và/hoặc để tăng cường sự ghép mảnh ghép sau khi điều trị đối tượng hoặc tùy của đối tượng bằng xạ trị, hóa trị, hoặc liệu pháp kìm hãm miễn dịch.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng hoặc cho tủy xương của đối tượng để mang lại tính kháng đối với tác dụng gây độc hoặc gây chết của sự phơi nhiễm với phóng xạ, để mang lại tính kháng đối với tác dụng gây độc của Cytosan, tác dụng gây độc của fludarabin, tác dụng gây độc của hóa trị, hoặc tác dụng gây độc của liệu pháp kìm hãm miễn dịch, để làm giảm sự gây độc phổi do phóng xạ, và/hoặc để làm giảm sự nhiễm.

Theo các phương án khác nữa, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để làm tăng số đếm bạch cầu trung tính sau khi cấy ghép tế bào tạo máu với tủy xương, tế bào gốc tạo máu, hoặc máu dây rốn, để làm tăng số đếm bạch cầu trung tính ở đối tượng mắc chứng giảm bạch cầu sau khi dùng hóa trị hoặc xạ trị, để làm tăng số đếm bạch cầu trung tính ở đối tượng mắc bệnh thiếu máu không tạo máu, loạn sản tủy, xơ tủy, chứng giảm bạch cầu do các bệnh tủy xương khác, chứng giảm bạch cầu do thuốc gây ra, chứng giảm bạch cầu tự miễn, chứng giảm bạch cầu tự phát, hoặc chứng giảm bạch cầu sau khi nhiễm virus, để làm tăng số đếm bạch cầu trung tính ở đối tượng mắc chứng giảm bạch cầu, để làm tăng số đếm tiểu cầu sau khi cấy ghép tế bào tạo máu với tủy xương, tế bào gốc tạo máu, hoặc máu dây rốn, để làm tăng số đếm tiểu cầu ở đối tượng mắc chứng giảm tiểu cầu sau khi dùng hóa trị hoặc xạ trị, để làm tăng số đếm tiểu cầu ở đối tượng mắc bệnh thiếu máu không tạo máu, loạn sản tủy, xơ tủy, chứng giảm tiểu cầu do các bệnh tủy xương khác, chứng giảm tiểu cầu do thuốc gây ra, chứng giảm tiểu cầu tự miễn, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, chứng giảm tiểu cầu tự phát, hoặc chứng giảm tiểu cầu sau khi nhiễm virus, để làm tăng số đếm tiểu cầu ở đối tượng mắc chứng giảm tiểu cầu, để làm tăng số đếm hồng cầu, hoặc hematocrit, hoặc hàm lượng hemoglobin, sau khi cấy ghép tế bào tạo máu với tủy xương, tế bào gốc tạo máu, hoặc máu dây rốn, để làm tăng số đếm hồng cầu, hoặc hematocrit, hoặc hàm lượng hemoglobin ở đối tượng mắc chứng thiếu máu sau khi dùng hóa trị hoặc xạ trị, để làm tăng số đếm hồng cầu, hoặc hematocrit, hoặc số đếm hàm lượng hemoglobin ở đối tượng

mắc bệnh thiếu máu không tạo máu, loạn sản tủy, xơ tủy, chứng thiếu máu do rối loạn khác của tủy xương, chứng thiếu máu do thuốc gây ra, chứng thiếu máu qua trung gian miễn dịch, chứng thiếu máu của bệnh mãn tính, chứng thiếu máu sau khi nhiễm virus, hoặc chứng thiếu máu chưa rõ nguyên nhân, để làm tăng số đếm hồng cầu, hoặc hematocrit, hoặc hàm lượng hemoglobin ở đối tượng mắc chứng thiếu máu, để làm tăng tế bào gốc tủy xương, sau khi cấy ghép tế bào tạo máu với tủy xương, tế bào gốc tạo máu, hoặc máu dây rốn, để làm tăng tế bào gốc tủy xương ở đối tượng sau khi dùng hóa trị hoặc xạ trị, và/hoặc để làm tăng tế bào gốc tủy xương ở đối tượng mắc bệnh thiếu máu không tạo máu, loạn sản tủy, xơ tủy, rối loạn khác của tủy xương, chứng giảm tế bào do thuốc gây ra, chứng giảm tế bào miễn dịch, chứng giảm tế bào sau khi nhiễm virus, hoặc chứng giảm tế bào.

Theo các phương án khác, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để điều biến tế bào gốc tạo máu và sự tạo máu. Ví dụ như, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với xytokin cho đối tượng cần chúng để làm tăng và/hoặc huy động tế bào gốc tạo máu và/hoặc bạch cầu trung tính trong máu, tủy, và/hoặc mô của đối tượng.

Theo một số phương án, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với G-CSF nhằm mục đích làm tăng bạch cầu trung tính.

Theo các phương án khác, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với xytokin tạo máu nhằm mục đích làm tăng bạch cầu trung tính.

Theo các phương án khác nữa, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với G-CSF nhằm mục đích làm tăng số lượng của và/hoặc huy động tế bào gốc tạo máu máu ngoại vi.

Theo các phương án khác, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với xytokin tạo máu nhằm mục đích làm tăng số lượng của và/hoặc huy động tế bào gốc tạo máu máu ngoại vi.

Theo một số phương án, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với tác nhân thứ hai, bao gồm, ví dụ như, Plerixafor, nhằm mục đích làm tăng số lượng của và/hoặc huy động tế bào gốc tạo máu máu ngoại vi.

Theo các phương án khác, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với G-CSF nhằm mục đích làm tăng số lượng của và/hoặc huy động tế bào gốc tạo máu máu ngoại vi để sử dụng trong sự cấy ghép tế bào gốc tạo máu.

Theo các phương án khác nữa, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với xytokin tạo máu nhằm mục đích làm tăng số lượng của và/hoặc huy động tế bào gốc tạo máu máu ngoại vi để sử dụng trong sự cấy ghép tế bào gốc tạo máu.

Theo các phương án khác, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với tác nhân thứ hai, bao gồm Plerixafor, nhằm mục đích làm tăng số lượng của và/hoặc huy động tế bào gốc tạo máu máu ngoại vi để sử dụng trong sự cấy ghép tế bào gốc tạo máu.

Theo các phương án khác nữa, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với G-CSF nhằm mục đích làm tăng số lượng của tế bào gốc tạo máu trong máu hoặc tủy xương.

Theo các phương án khác, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với xytokin tạo máu nhằm mục đích làm tăng số lượng của tế bào gốc tạo máu trong máu hoặc tủy xương.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng và/hoặc mô của đối tượng để làm tăng tế bào gốc mô. Ví dụ như, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho tủy xương của đối tượng để làm tăng tế bào gốc ở đối tượng.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho thể nhận của sự cấy ghép mảnh ghép mô, sự cấy ghép tủy xương, và/hoặc sự cấy ghép tế bào gốc tạo máu, hoặc của sự cấy ghép tế bào gốc dây rốn, để làm giảm việc dùng các cách điều trị hoặc các yếu tố sinh trưởng khác.

Theo các phương án khác nữa, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để làm tăng số đếm bạch cầu trung tính sau khi cấy ghép tế bào tạo máu với tủy xương, tế bào gốc tạo máu, hoặc máu dây rốn, để làm tăng số đếm bạch cầu trung tính ở đối tượng mắc chứng giảm bạch cầu sau khi dùng hóa trị hoặc xạ trị, để làm tăng số đếm bạch cầu trung tính ở đối tượng mắc bệnh thiếu máu không tạo máu, loạn sản tủy, xơ tủy, chứng giảm bạch cầu do các bệnh tủy xương khác, chứng giảm bạch cầu do thuốc gây ra, chứng giảm bạch cầu tự miễn, chứng giảm bạch cầu tự phát, hoặc chứng giảm bạch cầu sau khi nhiễm virus, để làm tăng số đếm bạch cầu trung tính ở đối tượng mắc chứng giảm bạch cầu, để làm tăng số đếm tiểu cầu sau khi cấy ghép tế bào tạo máu với tủy xương, tế bào gốc tạo máu, hoặc máu dây rốn, để làm tăng số đếm tiểu cầu ở đối tượng mắc chứng giảm tiểu cầu sau khi dùng hóa trị hoặc xạ trị, để làm tăng số đếm tiểu cầu ở đối tượng mắc bệnh thiếu máu không tạo máu, loạn sản tủy, xơ tủy, chứng giảm

tiểu cầu do các bệnh tủy xương khác, chứng giảm tiểu cầu do thuốc gây ra, chứng giảm tiểu cầu tự miễn, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, chứng giảm tiểu cầu tự phát, hoặc chứng giảm tiểu cầu sau khi nhiễm virus, để làm tăng số đếm tiểu cầu ở đối tượng mắc chứng giảm tiểu cầu, để làm tăng số đếm hồng cầu, hoặc hematocrit, hoặc hàm lượng hemoglobin, sau khi cấy ghép tế bào tạo máu với tủy xương, tế bào gốc tạo máu, hoặc máu dây rốn, để làm tăng số đếm hồng cầu, hoặc hematocrit, hoặc hàm lượng hemoglobin ở đối tượng mắc chứng thiếu máu sau khi dùng hóa trị hoặc xạ trị, để làm tăng số đếm hồng cầu, hoặc hematocrit, hoặc số đếm hàm lượng hemoglobin ở đối tượng mắc bệnh thiếu máu không tạo máu, loạn sản tủy, xơ tủy, chứng thiếu máu do rối loạn khác của tủy xương, chứng thiếu máu do thuốc gây ra, chứng thiếu máu qua trung gian miễn dịch, chứng thiếu máu của bệnh mãn tính, chứng thiếu máu sau khi nhiễm virus, hoặc chứng thiếu máu chưa rõ nguyên nhân, để làm tăng số đếm hồng cầu, hoặc hematocrit, hoặc hàm lượng hemoglobin ở đối tượng mắc chứng thiếu máu, để làm tăng tủy xương tế bào gốc, sau khi cấy ghép tế bào tạo máu với tủy xương, tế bào gốc tạo máu, hoặc máu dây rốn, để làm tăng tủy xương tế bào gốc ở đối tượng sau khi dùng hóa trị hoặc xạ trị, và/hoặc để làm tăng tủy xương tế bào gốc ở đối tượng mắc bệnh thiếu máu không tạo máu, loạn sản tủy, xơ tủy, rối loạn khác của tủy xương, chứng giảm tế bào do thuốc gây ra, chứng giảm tế bào miễn dịch, chứng giảm tế bào sau khi nhiễm virus, hoặc chứng giảm tế bào.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để làm tăng khả năng đáp ứng với xytokin trong sự có mặt của chứng giảm tế bào, với chứng giảm tế bào này bao gồm bất kỳ trong số: chứng giảm bạch cầu, chứng giảm tiểu cầu, chứng giảm tế bào lympho và chứng thiếu máu; và với xytokin có khả năng đáp ứng tăng lên được làm cho có khả năng bởi chất ức chế 15-PGDH bao gồm chất bất kỳ trong số: G-CSF, GM-CSF, EPO, IL-3, IL-6, TPO, TPO-RA (chất chủ vận thụ thể thrombopoietin), và SCF.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để làm tăng tỷ trọng xương, điều trị chứng loãng xương, thúc đẩy sự làm lành chỗ nứt gãy, hoặc thúc đẩy sự làm lành sau khi phẫu thuật xương hoặc thay thế khớp và/hoặc để thúc đẩy sự làm lành của xương vào mảnh ghép xương, xương vào mảnh ghép nhân tạo, mô cấy răng, và mảnh ghép xương.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng hoặc cho ruột của đối tượng để làm tăng tế bào gốc hoặc sự tăng sinh tế bào trong ruột và/hoặc và mang lại tính kháng đối với tác dụng gây độc hoặc gây chết của sự phơi nhiễm với phóng xạ hoặc tác dụng gây độc, gây chết, hoặc gây viêm niêm mạc bắt nguồn từ sự điều trị bằng hóa trị.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng hoặc cho ruột của đối tượng làm phương pháp điều trị đối với viêm đại tràng, viêm loét đại tràng, hoặc bệnh viêm ruột.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để làm tăng sự tái tạo gan sau khi phẫu thuật gan, sau khi cho gan sống, sau khi cấy ghép gan, hoặc sau khi bị tổn thương gan do độc tố và/hoặc để thúc đẩy sự phục hồi từ hoặc tính kháng đối với các độc tố gan, bao gồm axetaminophen và các hợp chất liên quan.

Theo các phương án khác nữa, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để điều trị chứng rối loạn cương dương.

Theo các phương án khác nữa, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng để ức chế ít nhất là một của sự sinh trưởng, sự tăng sinh, hoặc sự di căn của bệnh ung thư biểu hiện 15-PGDH.

Các phương án khác nữa được mô tả trong bản mô tả này đề cập đến phương pháp điều trị đối tượng cần liệu pháp tế bào. Phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của chế phẩm có chứa tế bào gốc tạo máu người được dùng

chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này và/hoặc hợp phần trị liệu có chứa tế bào gốc tạo máu người và chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, đối tượng đã nhận tế bào gốc tạo máu người và/hoặc đã nhận chế phẩm và/hoặc hợp phần trị liệu.

Theo các phương án khác, đối tượng mắc bệnh bạch cầu tủy cấp tính (acute myelogenous leukemia - AML), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (acute lymphoblastic leukemia - ALL), bệnh bạch cầu tủy mãn tính (chronic myelogenous leukemia - CML), bệnh bạch cầu tế bào lympho mãn tính (chronic lymphocytic leukemia - CLL), bệnh bạch cầu dòng tủy đơn nhân vị thành niên, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, đa u tủy, bệnh thiếu máu không tạo máu nghiêm trọng, chứng

thiếu máu Fanconi, hemoglobin niệu kịch phát ban đêm (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria - PNH), chứng bất sản hồng cầu đơn thuần, chứng giảm tiểu cầu khởi nguồn từ tế bào có nhân không lồ/bầm sinh, hội chứng thiếu hụt miễn dịch kết hợp nghiêm trọng (severe combined immunodeficiency syndrome - SCID), hội chứng Wiskott-Aldrich, bệnh thiếu máu tán huyết beta thể nặng, bệnh hồng cầu hình liềm, hội chứng Hurler, chứng loạn dưỡng chất trắng thượng thận, chứng loạn dưỡng chất trắng não dị sắc, loạn sản tủy, chứng thiếu máu khó chữa, bệnh bạch cầu mạn dòng tủy đơn nhân, bệnh chuyển sản tủy không rõ nguyên nhân, hội chứng thực bào tế bào hồng cầu thể gia đình, khối u rắn, bệnh u hạt mãn tính, bệnh mucopolysaccharidoza, hoặc chứng thiếu máu Diamond Blackfan.

Các phương án khác đề cập đến phương pháp điều trị đối tượng có ít nhất là một triệu chứng liên quan đến mô thiếu máu cục bộ hoặc mô bị hư hỏng do thiếu máu cục bộ. Phương pháp này bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu để điều trị của chế phẩm có chứa tế bào gốc tạo máu người được dùng chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này và/hoặc hợp phần trị liệu có chứa tế bào gốc tạo máu người và chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, thiếu máu cục bộ có thể có liên quan đến ít nhất là một trong số hội chứng mạch vành cấp tính, tổn thương phổi cấp tính (acute lung injury - ALI), nhồi máu cơ tim cấp tính (acute myocardial infarction - AMI), hội chứng suy liệt hô hấp cấp tính (acute respiratory distress syndrome - ARDS), bệnh tắc nghẽn động mạch, chứng xơ vữa động mạch, khiếm khuyết sụn khớp, viêm toàn thân không nhiễm trùng, bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch, bệnh tự miễn, gãy xương, phù não, giảm tưới máu não, bệnh Buerger, bỏng, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, hư hỏng sụn, nhồi máu não, thiếu máu cục bộ não, đột quỵ não, bệnh mạch máu não, bệnh thần kinh do hóa trị liệu gây ra, sự nhiễm mãn tính, thiếu máu cục bộ mạc treo ruột mãn tính, chứng khớp khiễng, suy tim sung huyết, hư hỏng mô liên kết, sự thâm tím, bệnh động mạch vành (coronary artery disease - CAD), thiếu máu cục bộ chi nghiêm trọng (critical limb ischemia - CLI), bệnh Crohn, huyết khối tĩnh mạch sâu, vết thương sâu, chậm lành vết loét, chậm lành vết thương, bệnh tiểu đường (týp I và týp II), bệnh thần kinh do tiểu đường, thiếu máu cục bộ do bệnh tiểu đường gây ra, đông máu rải rác nội mạch (disseminated intravascular coagulation - DIC), thiếu máu cục bộ não do nghẽn mạch, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh mạch máu thiếu máu cục bộ do giãn mao mạch

xuất huyết di truyền, tổn thương tăng oxy, chứng giảm oxy huyết, viêm, bệnh viêm ruột, bệnh viêm, dây chằng bị tổn thương, chứng khớp khiếm cách hồi, thiếu máu cục bộ ruột, thiếu máu cục bộ, bệnh não thiếu máu cục bộ, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh mạch máu ngoại vi thiếu máu cục bộ, nhau thai thiếu máu cục bộ, bệnh thận thiếu máu cục bộ, bệnh mạch máu thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ, vết rách, bệnh động mạch vành chủ trái, thiếu máu cục bộ chi, thiếu máu cục bộ chi dưới, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ quan, viêm xương khớp, chứng loãng xương, sarcom xương, bệnh Parkinson, bệnh lưới động mạch ngoại biên (PAD), bệnh động mạch ngoại biên, thiếu máu cục bộ ngoại biên, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh mạch máu ngoại biên, tiền ung thư, phù phổi, tắc mạch phổi, rối loạn tái tổ chức, thiếu máu cục bộ thận, thiếu máu cục bộ võng mạc, bệnh võng mạc, sự nhiễm trùng, loét da, cấy ghép cơ quan rắn, tổn thương tủy sống, đột quỵ, nang xương dưới sụn, huyết khối, thiếu máu cục bộ não do huyết khối, thiếu máu cục bộ mô, cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA), chấn thương sọ não, viêm loét đại tràng, bệnh mạch máu của thận, tình trạng viêm mạch, hội chứng von Hippel-Lindau, và thương tổn đối với mô hoặc cơ quan.

Các phương án khác đề cập đến phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa chứng xơ hóa và các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh xơ hóa khác nhau bằng cách dùng chất ức chế 15-PGDH. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng cho đối tượng cần chúng để làm giảm triệu chứng xơ hóa, chẳng hạn như sự kết tủa collagen, sự biểu hiện xytokin viêm, và sự thâm nhập tế bào viêm, và điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh, rối loạn, và tình trạng bệnh xơ hóa khác nhau đặc trưng bởi, toàn bộ hoặc một phần, sự sản xuất dư của nguyên liệu xơ, bao gồm sự sản xuất dư của nguyên liệu xơ ở trong chất nền ngoại bào, hoặc sự thay thế của các thành phần mô bình thường bằng sự tích lũy bất thường, không có chức năng, và/hoặc dư của các thành phần kết hợp với chất nền.

Bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh xơ hóa đặc trưng bởi, toàn bộ hoặc một phần, sự sản xuất dư của nguyên liệu xơ có thể bao gồm xơ cứng hệ thống, xơ cứng đa ổ, xơ hóa hệ thống nguồn gốc thận, xơ cứng bì (bao gồm xơ cứng bì khu trú, xơ cứng bì thể mảng lan rộng, hoặc xơ cứng bì thể dải), bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ dạng xơ cứng bì, xơ hóa thận (bao gồm xơ hóa cầu thận, xơ hóa ống kẽ thận ở thận, bệnh thận tiến triển hoặc bệnh lý thận do tiểu đường), xơ hóa tim (ví dụ như, chứng xơ hóa cơ tim),

xơ hóa phổi (ví dụ như, xơ hóa phổi xơ cứng tiểu cầu thận, xơ hóa phổi tự phát, bệnh bụi phổi silic, bệnh bụi phổi amiăng, bệnh phổi kẽ, bệnh phổi xơ hóa kẽ, và xơ hóa phổi do hóa trị/phóng xạ gây ra), xơ hóa miệng, xơ hóa màng trong tim, xơ hóa cơ delta, viêm tụy, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm cân mạc dạng nốt, viêm cân mạc bạch cầu ái toan, hội chứng xơ hóa thông thường đặc trưng bởi sự thay thế của mô cơ bình thường bằng mô sợi ở mức độ thay đổi, xơ hóa sau màng bụng, xơ hóa gan, xơ gan, suy thận mạn tính; xơ tủy (xơ hóa tủy xương), chứng nhiễm độc ergotin do thuốc gây ra, u nguyên bào thần kinh đệm trong hội chứng Li-Fraumeni, u nguyên bào thần kinh đệm lác đác, bệnh bạch cầu tủy, bệnh bạch cầu tủy cấp tính, hội chứng loạn sản tủy, hội chứng tăng sinh tủy, bệnh ung thư phụ khoa, sarcom Kaposi, bệnh Hansen, viêm đại tràng collagen, xơ hóa cấp tính, xơ hóa đặc hiệu cơ quan, và bệnh tương tự.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh xơ hóa bao gồm việc dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của chất ức chế 15-PGDH.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa xơ hóa phổi. Xơ hóa phổi, mà có thể được điều trị, có thể được chọn từ nhóm gồm có xơ hóa phổi, tăng huyết áp phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), bệnh hen, xơ hóa phổi tự phát, bệnh u hạt, bệnh xơ nang, xơ hóa phổi gia đình, bệnh bụi phổi silic, bệnh bụi phổi amiăng, bệnh bụi phổi than, bệnh bụi phổi cacbon, viêm phổi quá mẫn, xơ hóa phổi do hít phải bụi vô cơ, xơ hóa phổi do tác nhân lây nhiễm, xơ hóa phổi do hít phải khí độc, sol khí, bụi hóa chất, khói hoặc hơi, bệnh phổi kẽ do thuốc gây ra, hoặc tăng huyết áp phổi, và dạng kết hợp của chúng.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa xơ hóa thận. Xơ hóa thận có thể bắt nguồn từ sự thâm tách sau khi suy thận, đặt ống thông, bệnh thận, xơ cứng tiểu cầu thận, viêm cầu thận, tình trạng chức năng thận không đủ mãn tính, tổn thương thận cấp tính, bệnh thận giai đoạn cuối hoặc suy thận, hoặc dạng kết hợp của chúng.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa xơ hóa gan. Xơ hóa gan có thể bắt nguồn từ bệnh gan mãn tính, xơ gan do virus gây ra, sự nhiễm virus viêm gan B, sự nhiễm virus viêm gan C, sự nhiễm virus viêm gan D, bệnh sán máng, xơ gan mật nguyên phát, bệnh gan do rượu hoặc viêm gan

niêm mỡ không do rượu (non-alcoholic steatohepatitis - NASH), bệnh béo phì xơ gan liên quan đến NASH, bệnh tiểu đường, suy dinh dưỡng protein, bệnh động mạch vành, viêm gan tự miễn, bệnh xơ nang, bệnh thiếu hụt alpha-1-antitrypsin, xơ gan mật nguyên phát, phản ứng thuốc và sự phơi nhiễm với độc tố, hoặc dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa xơ hóa tim, ví dụ như, xơ hóa tim và xơ hóa màng trong tim.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa xơ cứng hệ thống.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh xơ hóa gây ra bởi sự tạo thành chỗ dính sau phẫu thuật.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để làm giảm hoặc ngăn ngừa sự tạo thành sẹo ở đối tượng.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để làm giảm hoặc ngăn ngừa sự tạo thành sẹo trên da hoặc xơ cứng bì.

Theo các phương án khác nhau, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng ở lượng hữu hiệu để điều trị sao cho ít nhất là một triệu chứng hoặc đặc điểm của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh xơ hóa, hoặc các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan khác, được làm giảm ở cường độ, độ nghiêm trọng, hoặc tần suất, hoặc trì hoãn sự khởi phát.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng trong phương pháp làm giảm hoặc hạ thấp sự tiết collagen hoặc sự kết tụ collagen trong mô hoặc cơ quan, chẳng hạn như phổi, gan, ruột non, ruột già, da hoặc tim, của đối tượng. Phương pháp này có thể bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị của chất ức chế 15-PGDH cho đối tượng cần chúng. Đối tượng có thể có hoặc có nguy cơ của sự tiết collagen dư hoặc sự kết tụ collagen trong mô hoặc cơ quan, chẳng hạn như thận, phổi, gan, ruột non, ruột già, da hoặc tim. Thông thường, sự tiết collagen dư hoặc sự kết tụ collagen ở cơ quan bắt nguồn từ tổn thương hoặc chấn thương. Tổn thương và chấn thương này có thể là đặc hiệu cơ quan. Chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng trong khoảng thời gian đủ để làm giảm hoặc hạ thấp mức độ của sự kết tụ collagen trong mô hoặc cơ quan, hoàn toàn hoặc một phần. Khoảng thời gian đủ có thể là trong vòng một tuần, hoặc từ 1 tuần đến 1 tháng, hoặc từ 1 đến 2 tháng, hoặc 2 tháng hoặc lâu hơn. Đối

với tình trạng bệnh mãn tính, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng một cách có lợi trong cả cuộc đời.

Các phương án khác được mô tả trong bản mô tả này đề cập đến việc sử dụng chất ức chế 15-PGDH kết hợp với corticosteroid hoặc chất ức chế TNF để điều trị viêm, làm giảm hoạt tính khác thường của hệ miễn dịch, và/hoặc thúc đẩy sự làm lành vết thương ở đối tượng cần chúng. Đã phát hiện ra rằng corticosteroid được dùng cho đối tượng có thể gây cảm ứng sự biểu hiện 15-PGDH trong mô của đối tượng. Việc dùng chất ức chế 15-PGDH kết hợp với corticosteroid được phát hiện là tăng cường các tác dụng kháng viêm và/hoặc kìm hãm miễn dịch của corticosteroid trong khi làm yếu đi các tác dụng có hại và/hoặc gây độc tế bào do corticosteroid gây ra. Việc điều trị rối loạn viêm, rối loạn miễn dịch, và/hoặc vết thương bằng cách dùng chất ức chế 15-PGDH kết hợp với corticosteroid có thể làm tăng hiệu quả điều trị và có thể cho phép corticosteroid được dùng, trong một số trường hợp, ở liều thấp hơn để đạt được tác dụng tương tự, và, trong các trường hợp khác, ở liều cao hơn và trong khoảng thời gian kéo dài với các tác dụng có hại hoặc gây độc tế bào yếu đi và/hoặc giảm đi.

Theo một số phương án, bệnh hoặc rối loạn viêm và/hoặc miễn dịch được điều trị bởi dạng kết hợp của chất ức chế 15-PGDH và corticosteroid hoặc chất ức chế TNF có thể bao gồm rối loạn ruột non, dạ dày-ruột, hoặc ruột già. Như được mô tả dưới đây, đã phát hiện ra rằng chất ức chế của hoạt tính dehydrogenaza chuỗi ngắn, chẳng hạn như chất ức chế 15-PGDH, có thể được dùng cho đối tượng cần chúng một mình hoặc kết hợp với corticosteroid và chất đối kháng yếu tố hoại tử khối u (TNF)-alpha để điều trị rối loạn ruột non, dạ dày-ruột, hoặc ruột già, chẳng hạn như loét miệng, bệnh vẩy nến, viêm dạ dày, viêm đại tràng, viêm loét đại tràng, loét dạ dày, bệnh viêm ruột, và bệnh Crohn.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng làm chất làm nhạy glucocorticoid để điều trị sự không nhạy cảm glucocorticoid, khôi phục sự nhạy cảm corticosteroid, tăng cường sự nhạy cảm glucocorticoid, và/hoặc đảo ngược sự không nhạy cảm glucocorticoid ở đối tượng đang trải qua sự phụ thuộc corticosteroid hoặc tính kháng corticoid hoặc không có khả năng đáp ứng hoặc không dung chịu đối với corticosteroid. Ví dụ như, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng kết hợp với corticosteroid để điều trị sự không nhạy cảm glucocorticoid, khôi phục sự nhạy cảm corticosteroid, tăng cường sự nhạy cảm glucocorticoid, và/hoặc đảo ngược sự không nhạy

cảm glucocorticoit ở đối tượng đang trải qua sự phụ thuộc corticosteroid hoặc tính kháng corticoit hoặc không có khả năng đáp ứng hoặc không dung chịu đối với corticosteroid.

Chất ức chế 15-PGDH cũng có thể được dùng kết hợp với corticosteroid hoặc chất ức chế TNF cho đối tượng để thúc đẩy sự làm lành vết thương, sự sửa chữa mô, và/hoặc sự tái tạo mô và/hoặc sự ghép hoặc sự tái tạo của mảnh ghép mô.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng ở lượng hữu hiệu để làm tăng hàm lượng prostaglandin ở đối tượng và làm suy yếu các tác dụng có hại và/hoặc gây độc tế bào do corticosteroid gây ra.

Mô tả chi tiết sáng chế

Mặc dù các thuật ngữ sau đây được tin là được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, các định nghĩa sau đây được nêu để thuận tiện cho việc giải thích đối tượng được bộc lộ.

Như dùng trong bản mô tả này, động từ “có chứa” như được sử dụng trong phần mô tả này và trong các yêu cầu bảo hộ và các dạng chia động từ của nó được sử dụng theo nghĩa không làm giới hạn sáng chế của nó có nghĩa là các hạng mục đứng sau từ này được bao gồm, nhưng các hạng mục không được đề cập cụ thể không bị loại trừ. Sáng chế có thể một cách thích hợp "có chứa", "gồm có", hoặc "về cơ bản gồm có", các bước, các thành phần, và/hoặc các chất phản ứng được mô tả trong các yêu cầu bảo hộ.

Lưu ý thêm rằng các yêu cầu có thể được soạn thảo để loại trừ yếu tố tùy ý bất kỳ. Như vậy, nội dung này được dự định làm cơ sở tiền đề để sử dụng thuật ngữ có tính chuyên biệt như "chỉ có", "chỉ" và dạng tương tự kết hợp với việc nêu ra các yếu tố yêu cầu hoặc sử dụng giới hạn "phủ định".

Thuật ngữ "được dụng" có nghĩa là thích hợp để sử dụng trong sự tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây độc, kích thích, đáp ứng dị ứng, và dạng tương tự quá mức, tương xứng với tỉ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý, và hữu hiệu để sử dụng chúng như dự kiến trong phạm vi của đánh giá y tế hợp lý.

Thuật ngữ "muối được dụng" bao gồm các muối thu được bằng cách cho hợp chất hoạt tính đóng vai trò làm bazơ, phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ để tạo thành muối, ví dụ như, muối của axit clohydric, axit sulfuric, axit photphoric, axit metansulfonic, axit camphorsulfonic, axit oxalic, axit maleic, axit succinic, axit xitric, axit formic, axit hydrobromic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit salixylic, axit mandelic, axit cacbonic, v.v.. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra thêm rằng muối

cộng axit có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp thông qua số lượng bất kỳ của phương pháp đã biết. Thuật ngữ "muối được dụng" cũng bao gồm các muối thu được bằng cách cho hợp chất hoạt tính đóng vai trò làm axit, phản ứng với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ để tạo thành muối, ví dụ như muối của etylendiamin, N-metyl-glucamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain, dietanolamin, procain, N-benzylphenetylamín, dietylamin, piperazine, tris-(hydroxymetyl)-aminometan, tetrametylamoní hydroxit, trietylamin, dibenzylamin, ephenamin, dehydroabietylamin, N-etylpiiperidin, benzylamin, tetrametylamoní, tetraetylamoní, metylamin, dimetylamin, trimetylamin, etylamin, axit amin có tính bazơ, và dạng tương tự. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về muối vô cơ hoặc kim loại bao gồm các muối lithi, natri, canxi, kali, magie và muối tương tự.

Ngoài ra, muối của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, có thể tồn tại ở dạng đã hydrat hóa hoặc không hydrat hóa (khan) hoặc dưới dạng solvat với phân tử dung môi khác. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về hydrat bao gồm monohydrat, dihydrat, v.v.. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về solvat bao gồm etanol solvat, axeton solvat, v.v..

Thuật ngữ "solvat" có nghĩa là dạng cộng dung môi mà chứa hợp thức hoặc không hợp thức lượng của dung môi. Một số hợp chất có khuynh hướng bất tỉ lệ mol cố định của phân tử dung môi trong trạng thái rắn kết tinh, do đó tạo thành solvat. Nếu dung môi là nước solvat được tạo thành là hydrat, khi dung môi là rượu, solvat được tạo thành là alcoholat. Hydrat được tạo thành bằng sự kết hợp của một hoặc nhiều phân tử của nước với một trong các chất trong đó nước giữ lại trạng thái phân tử của nó dưới dạng H_2O , sự kết hợp này có thể tạo thành một hoặc nhiều hydrat.

Hợp chất và muối được mô tả trong bản mô tả này có thể tồn tại ở một vài dạng hữ biến, bao gồm dạng enol và imin, và dạng keto và enamín và các đồng phân hình học và hỗn hợp của chúng. Các chất hữ biến tồn tại dưới dạng hỗn hợp của tập hợp hữ biến trong dung dịch. Ở dạng rắn, thường là một chất hữ biến chiếm ưu thế. Mặc dù một chất hữ biến có thể được mô tả, đơn này bao gồm tất cả các chất hữ biến của hợp chất này. Chất hữ biến là một trong số hai hoặc hơn hai đồng phân cấu tạo mà tồn tại ở trạng thái cân bằng và dễ dàng được biến đổi từ một dạng đồng phân này thành dạng đồng phân khác. Phản ứng này dẫn đến sự di chuyển chính thức của nguyên tử hydro được thực

hiện bởi sự chuyển đổi của các liên kết đôi liên hợp liên kề. Trong dung dịch mà sự hồ biến hóa là có thể được, sự cân bằng hóa học của các chất hồ biến sẽ đạt được. Tỷ lệ chính xác của các chất hồ biến phụ thuộc vào một vài yếu tố, bao gồm nhiệt độ, dung môi, và độ pH. Khái niệm về các chất hồ biến mà có thể chuyển đổi qua lại bởi sự hồ biến hóa được gọi là hiện tượng hồ biến.

Trong số các loại khác nhau của hiện tượng hồ biến mà có thể có, hai loại thường được quan sát thấy. Trong hiện tượng hồ biến keto-enol sự dịch chuyển đồng thời của các điện tử và nguyên tử hydro xảy ra.

Sự hồ biến hóa có thể được xúc tác bằng: Bazo: 1. sự khử proton; 2. sự tạo thành của anion đã được chuyển vị (*ví dụ như*, enolat); 3. sự proton hóa tại vị trí khác của anion; Axit: 1. sự proton hóa; 2. sự tạo thành của delocalized cation; 3. sự khử proton tại vị trí khác liên kề với cation.

Các thuật ngữ dưới đây, như dùng trong bản mô tả này, có nghĩa sau đây, trừ khi có chỉ dẫn khác:

"Amino" dùng để chỉ gốc -NH_2 .

"Xyano" dùng để chỉ gốc -CN .

"Halo" hoặc "halogen" dùng để chỉ gốc brom, clo, flo hoặc iot.

"Hydroxy" hoặc "hydroxyl" dùng để chỉ gốc -OH .

"Imino" dùng để chỉ phân tử thể =NH .

"Nitro" dùng để chỉ gốc -NO_2 .

"Oxo" dùng để chỉ phân tử thể =O .

"Thioxo" dùng để chỉ phân tử thể =S .

"Alkyl" hoặc "nhóm alkyl" dùng để chỉ gốc chuỗi hydrocacbon no hoàn toàn, mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ một đến mười hai nguyên tử cacbon, và được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Alkyl có chứa số lượng bất kỳ của nguyên tử cacbon từ 1 đến 12 được bao gồm. Alkyl có chứa lên đến 12 nguyên tử cacbon là $\text{C}_1\text{-C}_{12}$ alkyl, alkyl có chứa lên đến 10 nguyên tử cacbon là $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ alkyl, alkyl có chứa lên đến 6 nguyên tử cacbon là $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl và alkyl có chứa lên đến 5 nguyên tử cacbon là $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl. $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl bao gồm C_5 alkyl, C_4 alkyl, C_3 alkyl, C_2 alkyl và C_1 alkyl (*tức là*, metyl). $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl bao gồm tất cả các gốc được mô tả ở trên đối với $\text{C}_1\text{-C}_5$ alkyl

nhưng cũng bao gồm C₆ alkyl. C₁-C₁₀ alkyl bao gồm tất cả các gốc được mô tả ở trên đối với C₁-C₅ alkyl và C₁-C₆ alkyl, nhưng cũng bao gồm C₇, C₈, C₉ và C₁₀ alkyl. Tương tự, C₁-C₁₂ alkyl bao gồm tất cả các gốc nêu trên, nhưng cũng bao gồm C₁₁ và C₁₂ alkyl. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về C₁-C₁₂ alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, sec-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, t-amyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl, n-decyl, n-undecyl, và n-dodecyl. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm alkyl có thể được thể tùy ý.

"Alkylen" hoặc "chuỗi alkylen" dùng để chỉ gốc chuỗi hydrocacbon hóa trị hai no hoàn toàn, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và có từ một đến mười hai nguyên tử cacbon. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về C₁-C₁₂ alkylen bao gồm metylen, etylen, propylen, *n*-butylen, ethenylen, propenylen, *n*-butenylen, propynylen, *n*-butynylen, và dạng tương tự. Chuỗi alkylen được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua liên kết đơn và vào nhóm gốc thông qua liên kết đơn. Điểm gắn của chuỗi alkylen vào phần còn lại của phân tử và vào nhóm gốc có thể là thông qua một cacbon hoặc hai cacbon bất kỳ ở trong chuỗi. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, chuỗi alkylen có thể được thể tùy ý.

"Alkenyl" hoặc "nhóm alkenyl" dùng để chỉ gốc chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ hai đến mười hai nguyên tử cacbon, và có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Mỗi nhóm alkenyl được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Nhóm alkenyl có chứa số lượng bất kỳ của nguyên tử cacbon từ 2 đến 12 được bao gồm. Nhóm alkenyl có chứa lên đến 12 nguyên tử cacbon là C₂-C₁₂ alkenyl, alkenyl có chứa lên đến 10 nguyên tử cacbon là C₂-C₁₀ alkenyl, nhóm alkenyl có chứa lên đến 6 nguyên tử cacbon là C₂-C₆ alkenyl và alkenyl có chứa lên đến 5 nguyên tử cacbon là C₂-C₅ alkenyl.

C₂-C₅ alkenyl bao gồm C₅ alkenyl, C₄ alkenyl, C₃ alkenyl, và C₂ alkenyl. C₂-C₆ alkenyl bao gồm tất cả các gốc được mô tả ở trên đối với C₂-C₅ alkenyl nhưng cũng bao gồm C₆ alkenyl. C₂-C₁₀ alkenyl bao gồm tất cả các gốc được mô tả ở trên đối với C₂-C₅ alkenyl và

C₂-C₆ alkenyl, nhưng cũng bao gồm C₇, C₈, C₉ và C₁₀ alkenyl. Tương tự, C₂-C₁₂ alkenyl bao gồm tất cả các gốc nêu trên, nhưng cũng bao gồm C₁₁ và C₁₂ alkenyl. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về C₂-C₁₂ alkenyl bao gồm ethenyl (vinyl), 1-propenyl, 2-

propenyl (allyl), iso-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1-hexenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 1-heptenyl, 2-heptenyl, 3-heptenyl, 4-heptenyl, 5-heptenyl, 6-heptenyl, 1-octenyl, 2-octenyl, 3-octenyl, 4-octenyl, 5-octenyl, 6-octenyl, 7-octenyl, 1-nonenyl, 2-nonenyl, 3-nonenyl, 4-nonenyl, 5-nonenyl, 6-nonenyl, 7-nonenyl, 8-nonenyl, 1-decenyl, 2-decenyl, 3-decenyl, 4-decenyl, 5-decenyl, 6-decenyl, 7-decenyl, 8-decenyl, 9-decenyl, 1-undecenyl, 2-undecenyl, 3-undecenyl, 4-undecenyl, 5-undecenyl, 6-undecenyl, 7-undecenyl, 8-undecenyl, 9-undecenyl, 10-undecenyl, 1-dodecenyl, 2-dodecenyl, 3-dodecenyl, 4-dodecenyl, 5-dodecenyl, 6-dodecenyl, 7-dodecenyl, 8-dodecenyl, 9-dodecenyl, 10-dodecenyl, và 11-dodecenyl. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm alkyl có thể được thế tùy ý.

"Alkenylen" hoặc "chuỗi alkenylen" dùng để chỉ gốc chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai, có từ hai đến mười hai nguyên tử cacbon, và có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về C₂-C₁₂ alkenylen bao gồm eten, propen, buten, và dạng tương tự. Chuỗi alkenylen được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua liên kết đơn và vào nhóm gốc thông qua liên kết đơn. Điểm gắn của chuỗi alkenylen vào phần còn lại của phân tử và vào nhóm gốc có thể là thông qua một cacbon hoặc hai cacbon bất kỳ ở trong chuỗi. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, chuỗi alkenylen có thể được thế tùy ý.

"Alkynyl" hoặc "nhóm alkynyl" dùng để chỉ gốc chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ hai đến mười hai nguyên tử cacbon, và có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Mỗi nhóm alkynyl được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Nhóm alkynyl có chứa số lượng bất kỳ của nguyên tử cacbon từ 2 đến 12 được bao gồm. Nhóm alkynyl có chứa lên đến 12 nguyên tử cacbon là C₂-C₁₂ alkynyl, alkynyl có chứa lên đến 10 nguyên tử cacbon là C₂-C₁₀ alkynyl, nhóm alkynyl có chứa lên đến 6 nguyên tử cacbon là C₂-C₆ alkynyl và alkynyl có chứa lên đến 5 nguyên tử cacbon là C₂-C₅ alkynyl. C₂-C₅ alkynyl bao gồm C₅ alkynyl, C₄ alkynyl, C₃ alkynyl, và C₂ alkynyl. C₂-C₆ alkynyl bao gồm tất cả các gốc được mô tả ở trên đối với C₂-C₅ alkynyl nhưng cũng bao gồm C₆ alkynyl. C₂-C₁₀ alkynyl bao gồm tất cả các gốc được mô tả ở

trên đối với C₂-C₅ alkynyl và C₂-C₆ alkynyl, nhưng cũng bao gồm C₇, C₈, C₉ và C₁₀ alkynyl. Tương tự, C₂-C₁₂ alkynyl bao gồm tất cả các gốc nêu trên, nhưng cũng bao gồm C₁₁ và C₁₂ alkynyl. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về C₂-C₁₂ alkenyl bao gồm etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl và dạng tương tự. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm alkyl có thể được thể tùy ý.

"Alkynylen" hoặc "chuỗi alkynylen" dùng để chỉ gốc chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh hóa trị hai, có từ hai đến mười hai nguyên tử cacbon, và có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về C₂-C₁₂ alkynylen bao gồm etynylen, propargylen và dạng tương tự. Chuỗi alkynylen được gắn vào phần còn lại của phân tử thông qua liên kết đơn và vào nhóm gốc thông qua liên kết đơn. Điểm gắn của chuỗi alkynylen vào phần còn lại của phân tử và vào nhóm gốc có thể là thông qua một cacbon hoặc hai cacbon bất kỳ ở trong chuỗi. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, chuỗi alkynylen có thể được thể tùy ý.

"Alkoxy" dùng để chỉ gốc có công thức -OR_a mà R_a là gốc alkyl, alkenyl hoặc alkynyl như định nghĩa ở trên chứa từ một đến mười hai nguyên tử cacbon. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm alkoxy có thể được thể tùy ý.

"Alkylamino" dùng để chỉ gốc có công thức -NHR_a hoặc -NR_aR_a mà mỗi R_a độc lập là gốc alkyl, alkenyl hoặc alkynyl như định nghĩa ở trên chứa từ một đến mười hai nguyên tử cacbon. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm alkylamino có thể được thể tùy ý.

"Alkylcarbonyl" dùng để chỉ gốc -C(=O)R_a, trong đó R_a là gốc alkyl, alkenyl hoặc alkynyl như định nghĩa ở trên. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về alkyl carbonyl là gốc metyl carbonyl ("axetal"). Nhóm alkylcarbonyl cũng có thể được đề cập đến dưới dạng "C_w-C_z axyl" mà w và z minh họa khoảng giá trị của số lượng cacbon trong R_a, như định nghĩa ở trên. Ví dụ như, "C₁-C₁₀ axyl" dùng để chỉ nhóm alkylcarbonyl như định nghĩa ở trên, mà R_a là gốc C₁-C₁₀ alkyl, C₂-C₁₀ alkenyl, hoặc C₂-C₁₀ alkynyl như định nghĩa ở trên. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm alkyl carbonyl có thể được thể tùy ý.

"Aryl" dùng để chỉ gốc hệ vòng hydrocacbon có chứa hydro, từ 6 đến 18 nguyên tử cacbon và ít nhất là một vòng thơm. Đối với các mục đích của sáng chế này, gốc aryl có thể là hệ vòng đơn vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, mà có thể bao gồm hệ vòng dung hợp hoặc bắc cầu. Gốc aryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, gốc aryl có

nguồn gốc từ phenyl (benzen), aceanthrylen, acenaphtylen, acephenanthrylen, anthracen, azulen, chrysen, fluoranthen, fluoren, *as*-indacen, *s*-indacen, indan, inden, naphtalen, phenalen, phenanthren, pleiaden, pyren, và triphenylen. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, thuật ngữ "aryl" có nghĩa là bao gồm gốc aryl mà được thể tùy ý.

"Aralkyl" hoặc "arylalkyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_c$ mà R_b là nhóm alkylen như định nghĩa ở trên và R_c là một hoặc nhiều gốc aryl như định nghĩa ở trên. Gốc aralkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzyl, diphenylmetyl và dạng tương tự. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm aralkyl có thể được thể tùy ý.

"Aralkenyl" hoặc "arylalkenyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_c$ mà R_b là nhóm alkenylen như định nghĩa ở trên và R_c là một hoặc nhiều gốc aryl như định nghĩa ở trên. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm aralkenyl có thể được thể tùy ý.

"Aralkynyl" hoặc "arylalkynyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_c$ mà R_b là nhóm alkynylen như định nghĩa ở trên và R_c là một hoặc nhiều gốc aryl như định nghĩa ở trên. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm aralkynyl có thể được thể tùy ý.

"Carboxycyl," "vòng carboxyclic" hoặc "vòng cacbon" dùng để chỉ cấu trúc vòng, trong đó các nguyên tử mà tạo thành vòng đều là cacbon. Vòng carboxyclic có thể có chứa từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon trong vòng. Vòng carboxyclic bao gồm aryl và xycloalkyl. Xycloalkenyl và xycloalkynyl như được định nghĩa trong bản mô tả này. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm carboxycyl có thể được thể tùy ý.

"Xycloalkyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon no hoàn toàn đơn vòng hoặc đa vòng không thơm ổn định chỉ gồm có các nguyên tử cacbon và hydro, mà có thể bao gồm hệ vòng dung hợp, bắc cầu, hoặc xoắn, có từ ba đến hai mươi nguyên tử cacbon, tốt hơn là có từ ba đến mười nguyên tử cacbon, và được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Gốc xycloalkyl đơn vòng bao gồm, ví dụ như, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl. Gốc xycloalkyl đa vòng bao gồm, ví dụ như, adamantyl, norbornyl, decaliny, 7,7-dimetyl-bixyclo[2.2.1]heptanyl, và dạng tương tự. Trừ khi có chỉ dẫn khác cụ thể trong bản mô tả này, nhóm xycloalkyl có thể được thể tùy ý.

Xycloalkenyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon đơn vòng hoặc đa vòng không thơm ổn định chỉ gồm có các nguyên tử cacbon và hydro, có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon, mà có thể bao gồm hệ vòng dung hợp, bắc cầu, hoặc xoắn, có từ ba đến hai mươi nguyên tử cacbon, tốt hơn là có từ ba đến mười nguyên tử cacbon, và được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Gốc xycloalkenyl đơn vòng bao gồm, ví dụ như, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xycloctenyl, và dạng tương tự. Gốc xycloalkenyl đa vòng bao gồm, ví dụ như, bixyclo[2.2.1]hept-2-enyl và dạng tương tự. Trừ khi có chỉ dẫn khác cụ thể trong bản mô tả này, nhóm xycloalkenyl có thể được thế tùy ý.

"Xycloalkynyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon đơn vòng hoặc đa vòng không thơm ổn định chỉ gồm có các nguyên tử cacbon và hydro, có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon, mà có thể bao gồm hệ vòng dung hợp, bắc cầu, hoặc xoắn, có từ ba đến hai mươi nguyên tử cacbon, tốt hơn là có từ ba đến mười nguyên tử cacbon, và được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Gốc xycloalkynyl đơn vòng bao gồm, ví dụ như, xycloheptynyl, xyclooctyny, và dạng tương tự. Trừ khi có chỉ dẫn khác cụ thể trong bản mô tả này, nhóm xycloalkynyl có thể được thế tùy ý.

"Xycloalkylalkyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_d$ mà R_b là nhóm alkylen, alkenylen, hoặc alkynylen như định nghĩa ở trên và R_d là gốc xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl như định nghĩa ở trên. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm xycloalkylalkyl có thể được thế tùy ý.

"Haloalkyl" dùng để chỉ gốc alkyl, như định nghĩa ở trên, mà được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như định nghĩa ở trên, ví dụ như, triflometyl, diflometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,2-difloetyl, 3-bromo-2-flopropyl, 1,2-dibromoetyl, và dạng tương tự. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm haloalkyl có thể được thế tùy ý.

"Haloalkenyl" dùng để chỉ gốc alkenyl, như định nghĩa ở trên, mà được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như định nghĩa ở trên, ví dụ như, 1-flopropenyl, 1,1-diflobutenyl, và dạng tương tự. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm haloalkenyl có thể được thế tùy ý.

"Haloalkynyl" dùng để chỉ gốc alkynyl, như định nghĩa ở trên, mà được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như định nghĩa ở trên, ví dụ như, 1-flopropynyl, 1-flobutynyl,

và dạng tương tự. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm haloalkynyl có thể được thể tùy ý.

"Heteroxycyclyl," "vòng dị vòng" hoặc "dị vòng" dùng để chỉ gốc vòng không thơm, thơm một phần, hoặc thơm có từ 3 đến 20 cạnh ổn định mà gồm có từ hai đến mười hai nguyên tử cacbon và từ một đến sáu nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh. Heteroxycyclyl hoặc vòng dị vòng bao gồm heteroaryl như được định nghĩa dưới đây. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, gốc heteroxycyclyl có thể là hệ vòng đơn vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, mà có thể bao gồm hệ vòng dung hợp, bắc cầu, và xoắn; và các nguyên tử nitơ, cacbon hoặc lưu huỳnh trong gốc heteroxycyclyl có thể tùy ý được oxy hóa; nguyên tử nitơ có thể tùy ý được tạo bậc bốn; và gốc heteroxycyclyl có thể là no một phần hoặc hoàn toàn. Các ví dụ về gốc heteroxycyclyl này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, aziridinyl, oxtanyl, dioxolanyl, thienyl[1,3]dithianyl, decahydroisoquinolyl, imidazolynyl, imidazolidinyl, isothiazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholynyl, octahydroindolyl, octahydroisoindolyl, 2-oxopiperazinyl, 2-oxopiperidinyl, 2-oxopyrrolidinyl, oxazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, 4-piperidonyl, pyrrolidinyl, pyrazolidinyl, quinuclidinyl, thiazolidinyl, tetrahydrofuryl, trithianyl, tetrahydropyranlyl, thiomorpholynyl, thiamorpholynyl, 1-oxo-thiomorpholynyl, 1,1-dioxo-thiomorpholynyl, pyridin-on, và dạng tương tự. Điểm gắn của heteroxycyclyl, vòng dị vòng, hoặc dị vòng vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn là thông qua nguyên tử thành phần vòng, mà có thể là cacbon hoặc nitơ. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm heteroxycyclyl có thể được thể tùy ý.

"Heteroxycyclalkyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_e$ mà R_b là nhóm alkylen như định nghĩa ở trên và R_e là gốc heteroxycyclyl như định nghĩa ở trên. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm heteroxycyclalkyl có thể được thể tùy ý.

"Heteroxycyclalkenyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_e$ mà R_b là nhóm alkenylen như định nghĩa ở trên và R_e là gốc heteroxycyclyl như định nghĩa ở trên. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm heteroxycyclalkenyl có thể được thể tùy ý.

"Heteroxycyclalkynyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_e$ mà R_b là nhóm alkynylen như định nghĩa ở trên và R_e là gốc heteroxycyclyl như định nghĩa ở trên. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm heteroxycyclalkynyl có thể được thể tùy ý.

“*N*-heteroxyclyl” dùng để chỉ gốc heteroxyclyl như định nghĩa ở trên chứa ít nhất là một nitơ và điểm gắn của gốc heteroxyclyl vào phần còn lại của phân tử là thông qua nguyên tử nitơ trong gốc heteroxyclyl. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm *N*-heteroxyclyl có thể được thế tùy ý.

“Heteroaryl” dùng để chỉ gốc hệ vòng có từ 5 đến 20 cạnh có từ một đến mười ba nguyên tử cacbon và từ một đến sáu nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh, làm thành phần vòng. Đối với các mục đích của sáng chế này, gốc heteroaryl có thể là hệ vòng đơn vòng, hai vòng, ba vòng hoặc bốn vòng, mà có thể bao gồm hệ vòng dung hợp hoặc bắc cầu, trong đó ít nhất là một vòng chứa thành phần vòng nguyên tử khác loại là thơm. Các nguyên tử nitơ, cacbon hoặc lưu huỳnh trong gốc heteroaryl có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử nitơ có thể tùy ý được tạo bậc bốn. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azepinyl, acridinyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl, benzindolyl, benzodioxolyl, benzofuranyl, benzooxazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzo[*b*][1,4]dioxepinyl, 1,4-benzodioxanyl, benzonaphthofuranyl, benzoxazolyl, benzodioxolyl, benzodioxinyl, benzopyranyl, benzopyranonyl, benzofuranyl, benzofuranonyl, benzothienyl (benzothiophenyl), benzotriazolyl, benzo[4,6]imidazo[1,2-*a*]pyridinyl, carbazolyl, cinnolinyl, dibenzofuranyl, dibenzothiophenyl, furanyl, furanonyl, isothiazolyl, imidazolyl, indazolyl, indolyl, indazolyl, isoindolyl, indolinyl, isoindolinyl, isoquinolyl, indolizinyl, isoxazolyl, naphthyridinyl, oxadiazolyl, 2-oxoazepinyl, oxazolyl, oxiranyl, 1-oxidopyridinyl, 1-oxidopyrimidinyl, 1-oxidopyrazinyl, 1-oxidopyridazinyl, 1-phenyl-1*H*-pyrolyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrolyl, pyrazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazolopyridin, quinazolinyl, quinoxalinyl, quinolinyl, quinuclidinyl, isoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, thiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, và thiophenyl (*tức là*, thienyl). Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm heteroaryl có thể được thế tùy ý.

“*N*-heteroaryl” dùng để chỉ gốc heteroaryl như định nghĩa ở trên chứa ít nhất là một nitơ và điểm gắn của gốc heteroaryl vào phần còn lại của phân tử là thông qua nguyên tử nitơ trong gốc heteroaryl. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm *N*-heteroaryl có thể được thế tùy ý.

“Heteroarylalkyl” dùng để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_f$ mà R_b là chuỗi alkylen như định nghĩa ở trên và R_f là gốc heteroaryl như định nghĩa ở trên. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm heteroarylalkyl có thể được thế tùy ý.

“Heteroarylalkenyl” dùng để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_f$ mà R_b là chuỗi alkenylen như định nghĩa ở trên và R_f là gốc heteroaryl như định nghĩa ở trên. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm heteroarylalkenyl có thể được thế tùy ý.

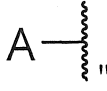
“Heteroarylalkynyl” dùng để chỉ gốc có công thức $-R_b-R_f$ mà R_b là chuỗi alkynylen như định nghĩa ở trên và R_f là gốc heteroaryl như định nghĩa ở trên. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm heteroarylalkynyl có thể được thế tùy ý.

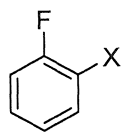
“Thioalkyl” dùng để chỉ gốc có công thức $-SR_a$ mà R_a là alkyl, alkenyl, hoặc gốc alkynyl như định nghĩa ở trên chứa từ một đến mười hai nguyên tử cacbon. Trừ khi có chỉ dẫn cụ thể khác trong bản mô tả này, nhóm thioalkyl có thể được thế tùy ý.

Thuật ngữ “được thế” dùng trong bản mô tả này có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên (*ví dụ như*, alkyl, alkylen, alkenyl, alkenylen, alkynyl, alkynylen, alkoxy, alkylamino, alkylcarbonyl, thioalkyl, aryl, aralkyl, carboxycyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, heteroxycyl, *N*-heteroxycyl, heteroxycylalkyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl, heteroarylalkyl, heteroarylalkenyl, heteroarylalkynyl, v.v.) trong đó ít nhất là một nguyên tử hydro được thay thế bằng liên kết với nguyên tử không phải là hydro chẳng hạn như, nhưng không giới hạn ở: nguyên tử halogen chẳng hạn như F, Cl, Br, và I; nguyên tử oxy trong các nhóm chẳng hạn như nhóm hydroxyl, nhóm alkoxy, và nhóm este; nguyên tử lưu huỳnh trong các nhóm chẳng hạn như nhóm thiol, nhóm thioalkyl, nhóm sulfon, nhóm sulfonyl, và nhóm sulfoxit; nguyên tử nitơ trong các nhóm chẳng hạn như amin, amit, alkylamin, dialkylamin, arylamin, alkylarylamin, diarylamin, *N*-oxit, imit, và enamín; nguyên tử silic trong các nhóm chẳng hạn như nhóm trialkylilyl, nhóm dialkylarylsilyl, nhóm alkylarylsilyl, và nhóm triarylsilyl; và các nguyên tử khác loại khác trong nhiều nhóm khác. “Được thế” cũng có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng liên kết bậc cao hơn (*ví dụ như*, liên kết đôi hoặc liên kết ba) vào nguyên tử khác loại, chẳng hạn như oxy trong các nhóm oxo, carbonyl, carboxyl, và este; và nitơ trong các nhóm chẳng hạn như imin, oxim, hydrazon, và nitril.

Ví dụ như, "được thế" bao gồm nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$, và $-SO_2NR_gR_h$. "Được thế" cũng có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$. Trong phần nêu trên, R_g và R_h giống nhau hoặc khác nhau và độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, thioalkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroxyclyl, *N*-heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl và/hoặc heteroarylalkyl. "Được thế" còn có nghĩa là nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng liên kết với các nhóm amino, xyano, hydroxyl, imino, nitro, oxo, thioxo, halo, alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylamino, thioalkyl, aryl, aralkyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, xycloalkylalkyl, haloalkyl, haloalkenyl, haloalkynyl, heteroxyclyl, *N*-heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, heteroaryl, *N*-heteroaryl và/hoặc heteroarylalkyl. Ngoài ra, mỗi phần tử thế nêu trên cũng có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều phần tử thế nêu trên.

Như dùng trong bản mô tả này, ký hiệu "  " (sau đây có thể được đề cập đến dưới dạng "liên kết điểm gắn") chỉ ra liên kết mà là điểm gắn giữa hai thực thể hóa học, một trong số đó được minh họa dưới dạng được gắn vào liên kết điểm gắn và thực thể hóa học kia trong số chúng không được minh họa dưới dạng được gắn vào liên kết điểm gắn.

Ví dụ như, "  " chỉ ra rằng thực thể hóa học "A" được liên kết với thực thể hóa học khác thông qua liên kết điểm gắn. Ngoài ra, điểm gắn cụ thể vào thực thể hóa học không được minh họa có thể được xác định bằng cách suy ra. Ví dụ như, hợp chất



, trong đó X là "  " suy ra rằng liên kết điểm gắn là liên kết mà nhờ nó X được minh họa dưới dạng được gắn vào vòng phenyl tại vị trí ortho tương quan với flo.

Các cụm từ "việc dùng ngoài đường tiêu hóa" và "được dùng ngoài đường tiêu hóa" là các thuật ngữ được biết rõ trong lĩnh vực, và bao gồm các phương thức dùng

không phải là dùng qua đường ruột và tại chỗ, chẳng hạn như tiêm, và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tiêm và truyền trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng phổi, trong mạch, trong màng ngoài tim, trong động mạch, nội tủy mạc, trong bao, trong ổ mắt, trong tim, trong da, trong màng bụng, qua khí quản, dưới da, dưới biểu bì, trong khớp, dưới bao, dưới màng nhện, trong cột sống và trong xương ức.

Thuật ngữ "điều trị" đã được biết rõ trong lĩnh vực và bao gồm ức chế bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng, *ví dụ như*, cản trở sự tiến triển của nó; và làm dịu bớt bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, *ví dụ như*, gây ra sự thoái lui của bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh. Việc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bao gồm việc cải thiện ít nhất là một triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể, ngay cả khi sinh lý bệnh học bên dưới không bị ảnh hưởng.

Thuật ngữ "ngăn ngừa" đã được biết rõ trong lĩnh vực và bao gồm việc làm dừng bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh khỏi xảy ra ở đối tượng, mà có thể có khuynh hướng phát triển thành bệnh, rối loạn và/hoặc tình trạng bệnh nhưng chưa được chẩn đoán là mắc nó. Việc ngăn ngừa tình trạng bệnh liên quan đến bệnh bao gồm làm dừng tình trạng bệnh khỏi xảy ra sau khi bệnh đã được chẩn đoán nhưng trước khi tình trạng bệnh được chẩn đoán.

"Bệnh nhân," "đối tượng," hoặc "vật chủ" cần được điều trị bằng phương pháp này có thể có nghĩa là người hoặc động vật không phải là người, chẳng hạn như động vật có vú, cá, chim, bò sát, hoặc lưỡng cư. Do đó, đối tượng của trong bản mô tả này được bộc lộ phương pháp có thể là người, động vật linh trưởng không phải là người, ngựa, lợn, thỏ, chó, cừu, dê, bò, mèo, chuột lang hoặc động vật gặm nhấm. Thuật ngữ này không chỉ ra tuổi hoặc giới tính cụ thể. Do đó, các đối tượng trưởng thành và sơ sinh, cũng như là thai nhi, dù là đực hay cái, được dự định là được bao hàm. Theo một khía cạnh, đối tượng là động vật có vú. Bệnh nhân dùng để chỉ đối tượng phải chịu đựng bệnh hoặc rối loạn.

Các thuật ngữ điều trị "phòng ngừa" hoặc "trị liệu" đã được biết rõ trong lĩnh vực và bao gồm việc dùng cho vật chủ một hoặc nhiều hợp phần. Nếu nó được dùng trước khi biểu hiện lâm sàng của tình trạng bệnh không mong muốn (*ví dụ như*, bệnh hoặc tình trạng không mong muốn khác của động vật chủ) sau đó sự điều trị là phòng ngừa, *tức là*, nó bảo vệ vật chủ chống lại việc phát triển tình trạng bệnh không mong muốn, trong khi đó nếu nó được dùng sau khi biểu hiện tình trạng bệnh không mong muốn, sự

điều trị là trị liệu (*tức là*, dự định là để làm giảm bớt, cải thiện, hoặc làm ổn định tình trạng bệnh đang tồn tại không mong muốn hoặc tác dụng phụ của chúng).

Các thuật ngữ "tác nhân trị liệu", "thuốc", "thuốc chữa bệnh" và "chất có hoạt tính sinh học" đã được biết trong lĩnh vực và bao gồm phân tử và các tác nhân khác mà là chất có hoạt tính sinh học, sinh lý học, hoặc dược học mà tác động cục bộ hoặc toàn thân ở bệnh nhân hoặc đối tượng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh. Các thuật ngữ này bao gồm nhưng không giới hạn ở muối được dùng của chúng và tiền dược chất. Các tác nhân này có thể là axit, bazơ, hoặc muối; chúng có thể phân tử trung tính, phân tử phân cực, hoặc phức hợp phân tử có khả năng liên kết hydro; chúng có thể là tiền dược chất ở dạng ete, este, amit và dạng tương tự mà được hoạt hóa sinh học khi được dùng cho bệnh nhân hoặc đối tượng.

Cụm từ "lượng hữu hiệu để điều trị" hoặc "lượng hữu hiệu làm dược phẩm" là thuật ngữ đã xác định rõ trong lĩnh vực. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ này dùng để chỉ lượng của tác nhân trị liệu mà tạo ra một số tác dụng mong muốn ở tỉ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý có thể áp dụng cho việc điều trị y tế bất kỳ. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ dùng để chỉ mà lượng cần thiết hoặc đủ để loại trừ, làm giảm hoặc duy trì đích của phác đồ trị liệu cụ thể. Lượng hữu hiệu có thể thay đổi tùy thuộc vào các yếu tố này khi bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị, các cấu trúc được nhắm đích cụ thể được dùng, kích thước của đối tượng hoặc độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực có thể xác định theo kinh nghiệm lượng hữu hiệu của hợp chất cụ thể mà không cần thực hiện thí nghiệm. Theo các phương án nhất định, lượng hữu hiệu để điều trị của tác nhân trị liệu để sử dụng *in vivo* có khả năng phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm: tốc độ giải phóng của tác nhân từ chất nền polyme, mà phụ thuộc một phần vào các đặc điểm hóa học và vật lý của polyme; đặc tính của tác nhân; phương thức và phương pháp dùng; và nguyên liệu khác bất kỳ kết hợp trong chất nền polyme ngoài tác nhân này.

Thuật ngữ "ED50" đã được biết rõ trong lĩnh vực. Theo các phương án nhất định, ED50 có nghĩa là liều lượng của thuốc, mà tạo ra 50% đáp ứng hoặc tác dụng lớn nhất của nó, hoặc theo cách khác, liều lượng, mà tạo ra đáp ứng đã xác định trước ở 50% đối tượng hoặc chế phẩm thử nghiệm. Thuật ngữ "LD50" đã được biết rõ trong lĩnh vực. Theo các phương án nhất định, LD50 có nghĩa là liều lượng của thuốc, mà gây chết ở

50% đối tượng thử nghiệm. Thuật ngữ "chỉ số trị liệu" là thuật ngữ đã xác định rõ trong lĩnh vực, mà dùng để chỉ chỉ số trị liệu của thuốc, được xác định dưới dạng LD50/ED50.

Các thuật ngữ "IC₅₀," hoặc "nồng độ ức chế nửa tối đa" được dự định để chỉ nồng độ của chất (ví dụ như, hợp chất hoặc thuốc) mà cần thiết để ức chế 50% quy trình sinh học, hoặc thành phần của quy trình, bao gồm protein, tiểu đơn vị, bào quan, ribonucleoprotein, v.v..

"Tùy chọn" hoặc "tùy ý" có nghĩa là tình huống được mô tả tiếp theo có thể hoặc có thể không xảy ra, do đó phần mô tả bao gồm các trường hợp mà tình huống này xảy ra và trường hợp mà nó không xảy ra. Ví dụ như, cụm từ "được thể tùy ý" có nghĩa là phần tử thể không phải là hydro có thể có mặt hoặc không có mặt trên nguyên tử nhất định, và, do đó, phần mô tả bao gồm các cấu trúc trong đó phần tử thể không phải là hydro có mặt và các cấu trúc trong đó phần tử thể không phải là hydro không có mặt.

Trong toàn bộ phần mô tả, mà hợp phần được mô tả là có, bao gồm, hoặc có chứa, các thành phần cụ thể, nó bao hàm rằng hợp phần cũng về cơ bản gồm có, hoặc gồm có, các thành phần được chỉ ra. Tương tự, khi mà phương pháp hoặc quy trình được mô tả là có, bao gồm, hoặc có chứa các bước quy trình cụ thể, quy trình này cũng về cơ bản gồm có, hoặc gồm có, các bước xử lý được chỉ ra. Ngoài ra, cần hiểu rằng thứ tự của các bước hoặc thứ tự để thực hiện các tác động nhất định là không quan trọng miễn là hợp phần và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này vẫn có thể hoạt động. Hơn nữa, hai hoặc hơn hai bước hoặc tác động có thể được thực hiện đồng thời.

Tất cả các tỉ lệ phần trăm và tỉ lệ trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, là theo khối lượng.

Thuật ngữ "khối u" dùng để chỉ khối bất thường bất kỳ của tế bào hoặc mô như là kết quả của sự tạo u. Khối u có thể là lành tính, có khả năng là ác tính (tiền ung thư), hoặc ác tính (ung thư). U tuyến là ví dụ về khối u.

Các thuật ngữ "u tuyến", "u tuyến đại tràng" và "polyp" được sử dụng trong bản mô tả này để mô tả khối u tiền ung thư bất kỳ của đại tràng.

Thuật ngữ "đại tràng" như dùng trong bản mô tả này được dự định để bao hàm đại tràng bên phải (bao gồm manh tràng), đại tràng ngang, đại tràng bên trái và trực tràng.

Các thuật ngữ "bệnh ung thư kết trực tràng" và "bệnh ung thư đại tràng" được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này để chỉ sự tạo u ung thư bất kỳ của đại tràng (bao gồm trực tràng, như định nghĩa ở trên).

Các thuật ngữ "sự biểu hiện gen" hoặc "sự biểu hiện protein" bao gồm thông tin bất kỳ liên quan đến lượng của bản phiên mã gen hoặc protein có mặt trong mẫu, cũng như là thông tin về tốc độ mà tại đó gen hoặc protein được sản xuất hoặc tích lũy hoặc bị thoái biến (*ví dụ như*, dữ liệu gen báo cáo, dữ liệu từ thí nghiệm lưu lượng nhân, dữ liệu gây xung-theo dõi v.v.). Các loại nhất định của dữ liệu có thể được xem xét là có liên quan đến cả sự biểu hiện gen và sự biểu hiện protein. Ví dụ như, hàm lượng protein trong tế bào phản ánh hàm lượng của protein cũng như là mức độ phiên mã, và dữ liệu này được dự định là được bao gồm bởi cụm từ "thông tin biểu hiện gen hoặc protein". Thông tin này có thể được đưa ra ở dạng lượng trong mỗi tế bào, lượng tương quan với gen hoặc protein đối chứng, ở số đo không có đơn vị, v.v.; thuật ngữ "thông tin" không bị giới hạn ở phương tiện cụ thể bất kỳ của sự thể hiện và được dự định có nghĩa là sự thể hiện bất kỳ mà cung cấp thông tin liên quan. Thuật ngữ "mức độ biểu hiện" dùng để chỉ lượng được phản ánh ở hoặc có thể tạo ra từ dữ liệu biểu hiện gen hoặc protein, dù dữ liệu đề cập đến sự tích lũy bản phiên mã gen hay sự tích lũy protein hoặc tốc độ tổng hợp protein, v.v..

Các thuật ngữ "khỏe mạnh" và "bình thường" được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả này để chỉ đối tượng hoặc tế bào hoặc mô cụ thể mà là không có (ít nhất là đến giới hạn phát hiện) của tình trạng bệnh.

Thuật ngữ "axit nucleic" dùng để chỉ polynucleotit chẳng hạn như axit deoxyribonucleic (ADN), và, khi thích hợp, axit ribonucleic (ARN). Thuật ngữ này cần phải hiểu là bao gồm chất tương tự của ARN hoặc ADN được tạo ra từ chất tương tự nucleotit, và, khi có thể áp dụng cho phương án được mô tả, polynucleotit sợi đơn (chẳng hạn như có nghĩa hoặc đối nghĩa) và sợi kép. Theo một số phương án, "axit nucleic" dùng để chỉ axit nucleic ức chế. Một số loại của hợp chất axit nucleic ức chế bao gồm axit nucleic đối nghĩa, cấu trúc ARNi, và cấu trúc axit nucleic xúc tác. Các loại này của axit nucleic được biết rõ trong lĩnh vực.

Các phương án được mô tả trong bản mô tả này đề cập đến hợp chất và phương pháp điều biến SCD hoạt tính (*ví dụ như*, hoạt tính 15-PGDH), điều biến hàm lượng

prostaglandin ở mô, và/hoặc điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh mà ở đó mong muốn điều biến hoạt tính 15-PGDH và/hoặc hàm lượng prostaglandin.

"Chất ức chế," "chất hoạt hóa," và "chất điều biến" của sự biểu hiện 15-PGDH hoặc của

hoạt tính 15-PGDH được sử dụng để chỉ phân tử ức chế, hoạt hóa, hoặc điều biến, lần lượt, được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* đối với sự biểu hiện 15-PGDH hoặc

hoạt tính 15-PGDH, *ví dụ như*, phối tử, chất chủ vận, chất đối kháng, và chất tương đồng và chất bắt chước của chúng. Thuật ngữ "chất điều biến" bao gồm chất ức chế và chất hoạt hóa. Chất ức chế là các chất mà, *ví dụ như*, ức chế sự biểu hiện của 15-PGDH hoặc liên kết với, phong bế một phần hoặc toàn bộ sự kích thích, làm giảm, ngăn ngừa, trì hoãn sự hoạt hóa, làm bất hoạt, khử nhạy, hoặc điều hòa giảm hoạt tính của 15-PGDH, *ví dụ như*, chất đối kháng. Chất hoạt hóa là các chất mà, *ví dụ như*, gây cảm ứng hoặc hoạt hóa sự biểu hiện của

15-PGDH hoặc liên kết với, kích thích, làm ổn định, làm tăng, làm mở, hoạt hóa, làm thuận lợi, hoặc tăng cường sự hoạt hóa, làm nhạy hoặc điều hòa tăng hoạt tính của 15-PGDH, *ví dụ như*, chất chủ vận. Chất điều biến bao gồm phối tử có trong tự nhiên và tổng hợp, phân tử hóa học nhỏ, và chất tương tự.

Chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể tạo ra phương pháp được học để gia tăng hàm lượng prostaglandin trong mô. Các hoạt tính đã biết của prostaglandin bao gồm thúc đẩy sự phát triển tóc, thúc đẩy sự hình thành sắc tố da, và thúc đẩy sự làm tối màu da hoặc bề ngoài của da thuộc. Các hoạt tính đã biết của prostaglandin cũng bao gồm cải thiện chứng tăng huyết áp động mạch phổi. Chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng để làm tăng số lượng tế bào gốc mô nhằm mục đích bao gồm việc làm tăng tính kháng đối với sự hư hỏng mô do phóng xạ, làm tăng tính kháng đối với sự phơi nhiễm môi trường với phóng xạ, làm tăng số lượng tế bào gốc để làm tăng độ phù hợp của tủy xương hoặc các loại cấy ghép khác (thông qua sự phơi nhiễm *in vivo* với chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này để làm tăng số lượng tế bào gốc trước khi thu hoạch mô được cấy ghép, hoặc thông qua sự phơi nhiễm *ex vivo* của mô đã được thu hoạch trước khi cấy ghép vào vật chủ nhận, hoặc thông qua việc điều trị thể nhận mảnh ghép). Chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này cũng có thể được sử dụng nhằm mục đích

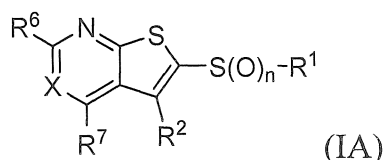
bao gồm việc thúc đẩy sự tái tạo gan, bao gồm sự tái tạo gan sau khi cắt gan, và sự tái tạo gan sau khi chấn thương nhiễm độc, mà ví dụ như có thể là chấn thương nhiễm độc của sự quá liều acetaminophen. Việc truyền tín hiệu prostaglandin cũng đã biết là để thúc đẩy sự làm lành vết thương, bảo vệ dạ dày khỏi bị loét, và thúc đẩy sự làm lành loét dạ dày và ruột. Ngoài ra, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể thúc đẩy hoạt tính của tế bào keratin người trong việc "làm lành" vết xước qua môi trường nuôi cấy của tế bào keratin. Do đó, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để cũng làm lành vết loét của các mô khác, bao gồm, nhưng không giới hạn ở da, và bao gồm nhưng không giới hạn ở loét do bệnh tiểu đường. Ngoài ra, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị chứng rối loạn cương dương.

Chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm trong đó hợp chất điều biến giả định được dùng cho tế bào biểu hiện 15-PGDH và sau đó các tác dụng chức năng trên hoạt tính 15-PGDH được xác định. Các mẫu hoặc các thử nghiệm có chứa 15-PGDH mà được điều trị bởi chất hoạt hóa, chất ức chế, hoặc chất điều biến tiềm năng được so sánh với các mẫu đối chứng không có chất ức chế, chất hoạt hóa, hoặc chất điều biến để đánh giá mức độ của tác dụng. Các mẫu đối chứng (không được điều trị bằng chất điều biến) được gán giá trị hoạt tính 15-PGDH tương đối bằng 100%. Sự ức chế của 15-PGDH đạt được khi giá trị hoạt tính 15-PGDH tương quan với sự kiểm soát bằng khoảng 80%, tùy ý 50% hoặc 25%, 10%, 5% hoặc 1%.

Các tác nhân được thử nghiệm làm chất điều biến của SCD (*ví dụ như*, 15-PGDH) có thể là phân tử hóa học nhỏ hoặc hợp chất bất kỳ. Thông thường, hợp chất thử nghiệm là phân tử hóa học nhỏ, sản phẩm tự nhiên, hoặc peptit. Các thử nghiệm được thiết kế để sàng lọc các thư viện hóa học lớn bằng cách thực hiện tự động các bước thử nghiệm và tạo ra hợp chất từ nguồn thuận tiện bất kỳ vào các thử nghiệm, mà thường được chạy song song (*ví dụ như*, trong các định dạng vi chuẩn độ trên các đĩa vi chuẩn độ trong các thử nghiệm robot). Chất điều biến cũng bao gồm các tác nhân được thiết kế để làm tăng hàm lượng của mRNA 15-PGDH hoặc mức độ dịch mã từ mRNA.

Theo một số phương án, chất điều biến của SCD có thể là chất ức chế SCD mà có thể được dùng cho mô hoặc máu của đối tượng ở lượng hữu hiệu để ức chế hoạt tính của enzym dehydrogenaza chuỗi ngắn. Chất ức chế SCD có thể là chất ức chế 15-PGDH

mà có thể được dùng cho mô hoặc máu của đối tượng ở lượng hữu hiệu để làm tăng hàm lượng prostaglandin trong mô hoặc máu. Chất ức chế 15-PGDH có thể bao gồm hợp chất có cấu trúc có công thức (IA):



hoặc muối được dùng, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylen-xycloalkyl, alkylen-alkoxy, heteroxyclyl, hoặc alkylen-heteroxyclyl;

R^2 là $-NH_2$, CN, hoặc $-NHC(O)alkyl$;

R^6 là heteroxyclyl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-C(O)-alkyl$,

$-C(O)O-alkyl$, hoặc $-C(O)NR^5-alkyl$, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là oxo, $-OH$, $-O-alkylen-OH$, $-O-alkylen-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(alkylen-OH)$, $-N(R^5)(alkylen-O-alkyl)$, alkyl, $-alkylen-OH$, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(alkylen-OH)$, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)O-alkyl$, hoặc $-S(O)_m-alkyl$, trong đó mỗi xycloalkyl và heteroxyclyl được thế tùy ý bằng R^{10} ;

R^4 là oxo, halogen, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-alkylen-OH$, $-S(O)_m-alkyl$, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)-xycloalkyl$, alkyl, $-alkylen-O-alkyl$, alkoxy, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc $-alkylen-aryl$ được thế tùy ý bằng R^8 ;

mỗi R^5 độc lập là, H, alkyl, $-alkylen-OH$ được thế tùy ý bằng

$-OH$, $-alkylen-NH_2$, $-alkylen-N(R^9)_2$, $-alkylen-O-alkylen-OH$, $-alkylen-O-alkylen-NH_2$, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)O-alkyl$, $-alkylen-COOH$, hoặc $-S(O)_m-alkyl$;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

R^9 là H hoặc alkyl, hoặc hai R^9 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S(O)_t, hoặc N;

R^{10} là -OH, halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

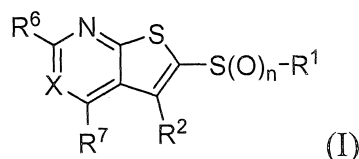
X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, hoặc 2; và

t bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể bao gồm hợp chất có cấu trúc có công thức (I):



hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylen-xycloalkyl, alkylen-alkoxy, heteroxyclyl, hoặc alkylen-heteroxyclyl;

R^2 là -NH₂, CN, hoặc -NHC(O)alkyl;

R^6 là heteroxyclyl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ; R^7 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, -C(O)-alkyl,

-C(O)O-alkyl, hoặc -C(O)NR⁵-alkyl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là oxo, -OH, -O-alkylen- $N(R^5)_2$, - $N(R^5)_2$, - $N(R^5)$ (alkylen-OH), alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, -C(O) $N(R^5)_2$, -C(O) $N(R^5)$ (alkylen-OH), -C(O)-alkyl,

-C(O)O-alkyl, hoặc -S(O) $_m$ -alkyl;

R^4 là oxo, halogen, -CN, - $N(R^5)_2$, -OH, -O-alkylen-OH, -S(O) $_m$ -alkyl, -C(O)-alkyl, -C(O)-xycloalkyl, alkyl, alkoxy, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc -alkylen-aryl được thế tùy ý bằng R^8 ;

mỗi R^5 độc lập là, H, alkyl, -alkylen-OH được thế tùy ý bằng

-OH, -alkylen-NH $_2$, -alkylen- $N(R^9)_2$, -alkylen-O-alkylen-OH, -alkylen-O-alkylen-NH $_2$, -C(O)-alkyl, -C(O)O-alkyl, -alkylen-COOH, hoặc -S(O) $_m$ -alkyl;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

R^9 là H hoặc alkyl, hoặc hai R^9 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S(O) $_t$, hoặc N;

X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, hoặc 2; và

t bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, R^1 là C $_1$ -C $_6$ alkyl, C $_1$ -C $_6$ haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, -(C $_1$ -C $_6$ alkylen)-(xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh), -(C $_1$ -C $_6$ alkylen)-(C $_1$ -C $_6$ alkoxy), heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc -(C $_1$ -C $_6$ alkylen)-(heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh).

Theo các phương án khác, R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl,

-(CH $_2$) $_p$ -xyclopropyl, -(CH $_2$) $_p$ -xyclobutyl, -(CH $_2$) $_p$ -xyclopentyl, hoặc -(CH $_2$) $_p$ -xyclohexyl; trong đó p bằng 1, 2, hoặc 3.

Theo các phương án khác nữa, R^2 là $-NH_2$.

Theo một số phương án, R^6 là heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo các phương án khác, R^6 là heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo các phương án khác nữa, R^6 là heteroaryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo một số phương án, R^7 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, aryl có từ 6 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-C(O)NR^5(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác, R^7 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác nữa, R^7 là C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo một số phương án, R^3 là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen-OH})$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen-OH})$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ alkyl})$.

Theo các phương án khác, R^3 là $-(C_1-C_3 \text{ alkyl})OH$, $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2OH$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, hoặc $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$.

Theo các phương án khác, R^3 là $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2OH$, $-N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-NHCH_2$

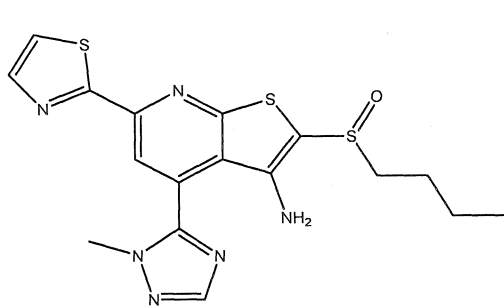
$\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})_2$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})_2$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})\text{SO}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$, hoặc $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})_2$.

Theo các phương án khác nữa, R^3 là $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ hoặc $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

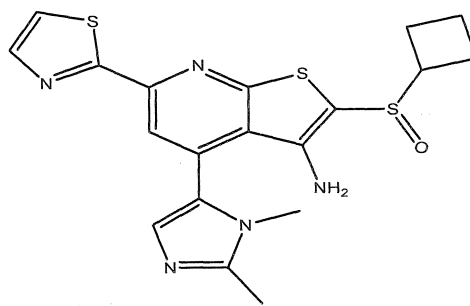
Theo một số phương án, R^4 là halogen, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O}-(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkylen})-\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, $-\text{C}(\text{O})-(\text{xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh})$, $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ haloalkyl}$, $\text{xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh}$, hoặc $\text{heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh}$.

Theo một số phương án, n bằng 1.

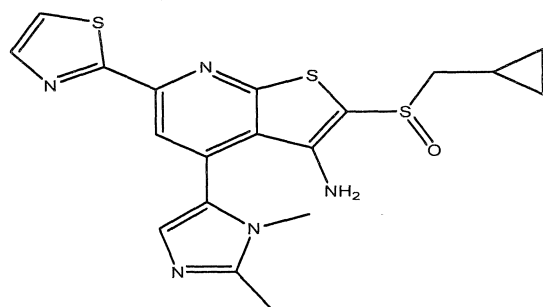
Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể bao gồm hợp chất được chọn từ nhóm gồm có:



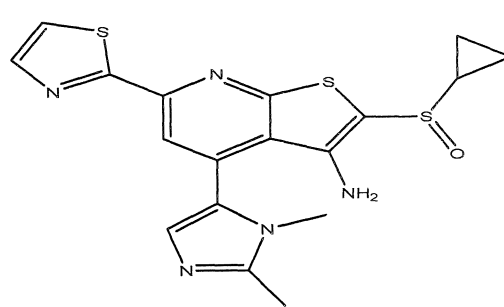
,



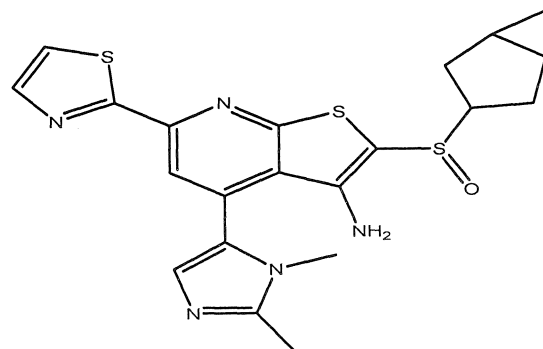
,



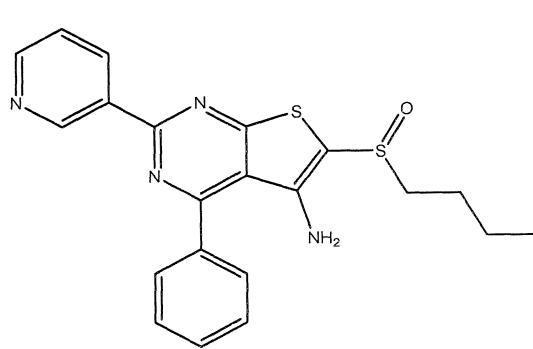
,



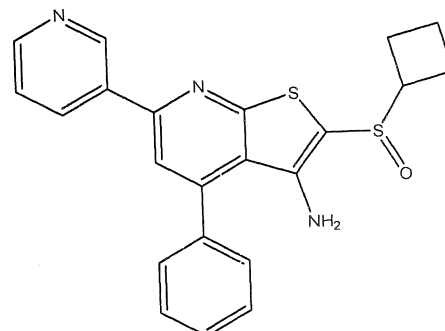
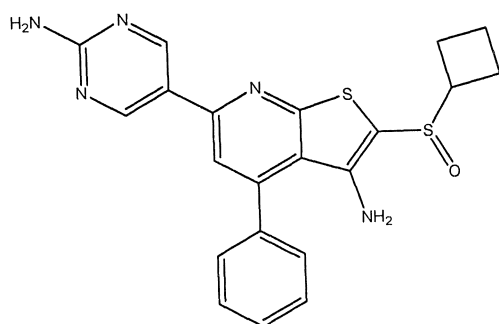
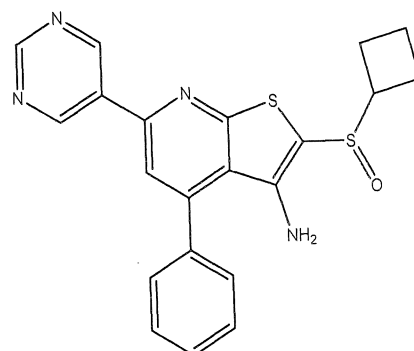
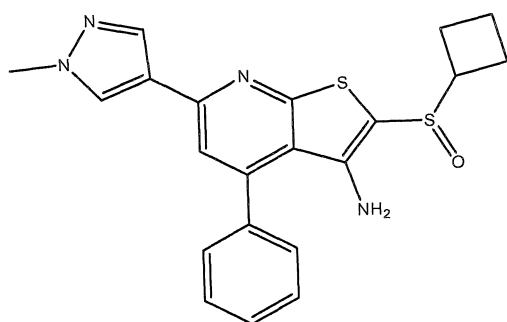
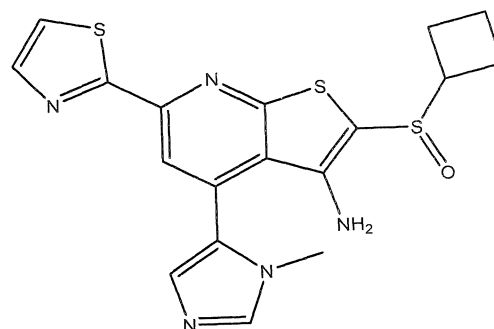
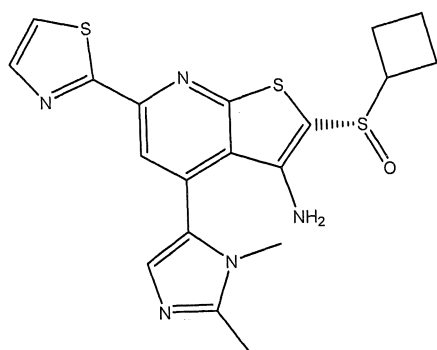
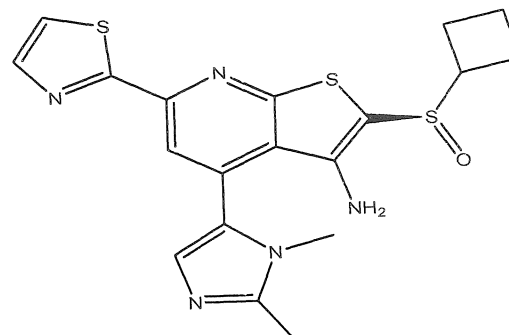
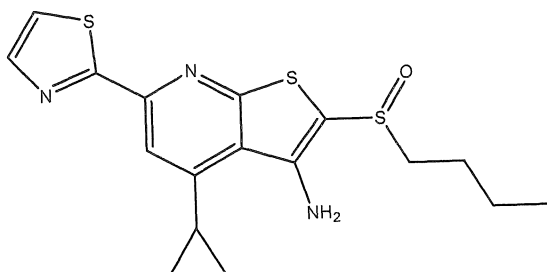
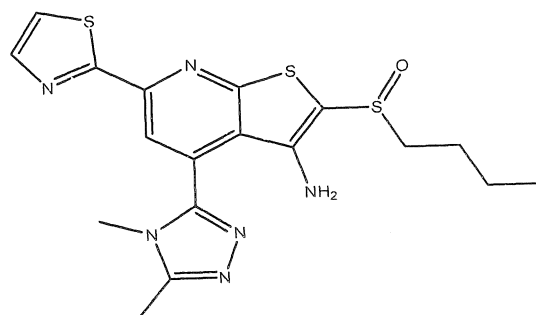
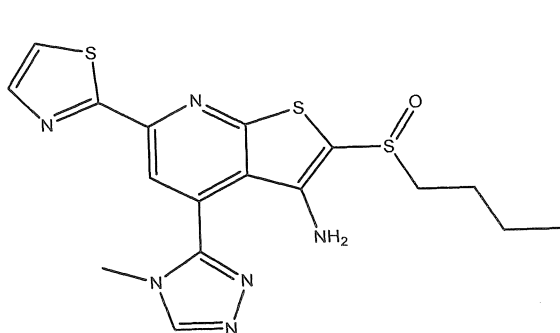
,

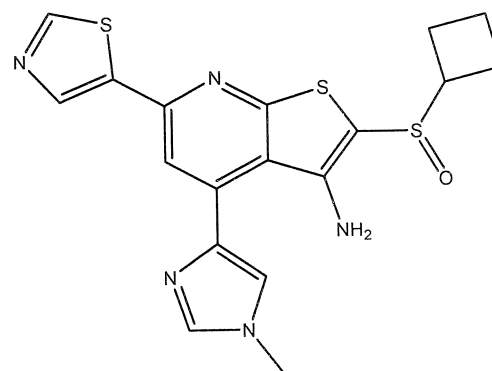
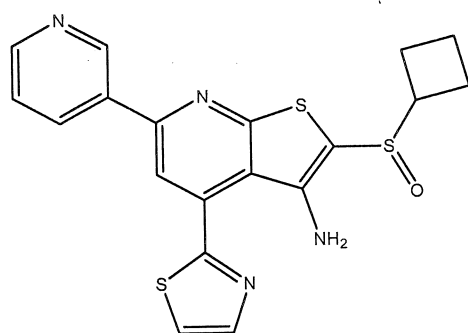
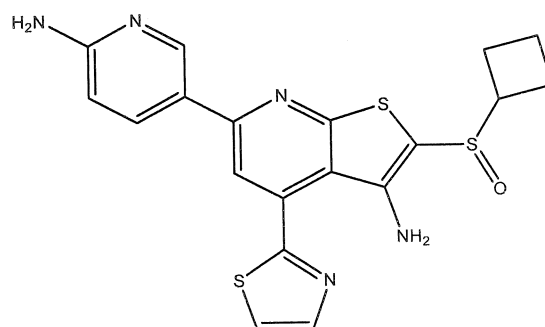
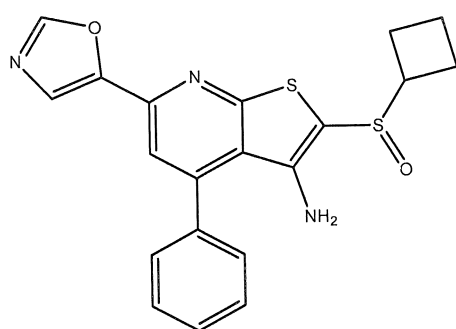
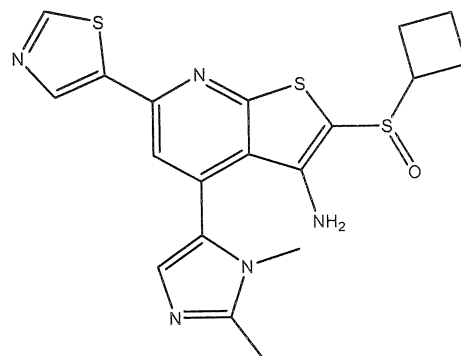
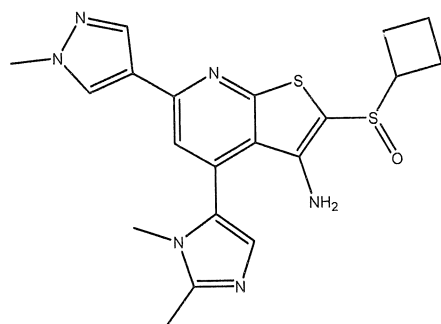
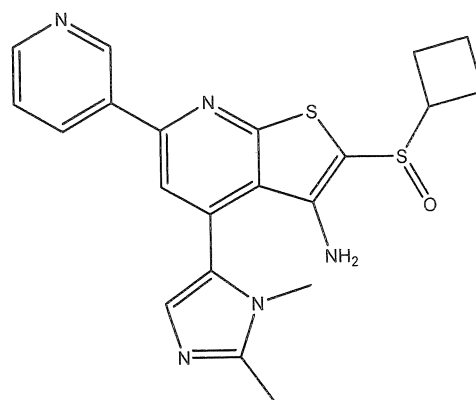
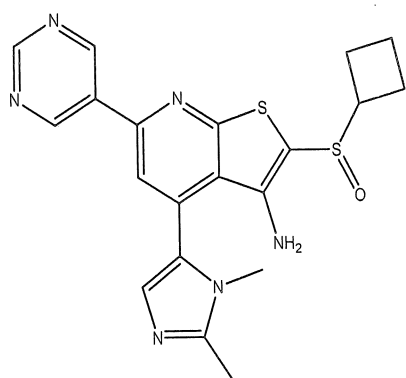


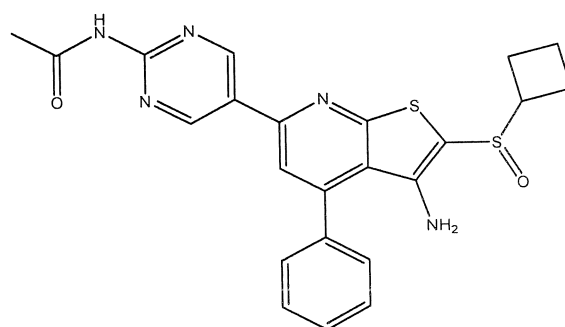
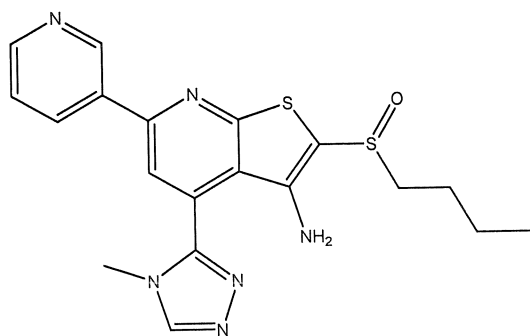
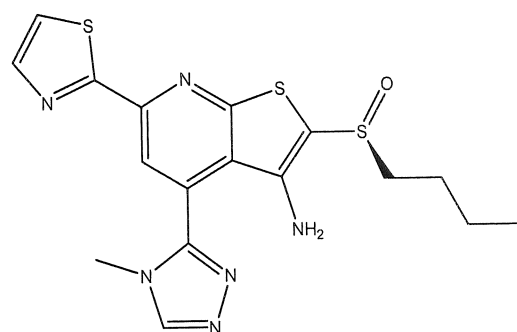
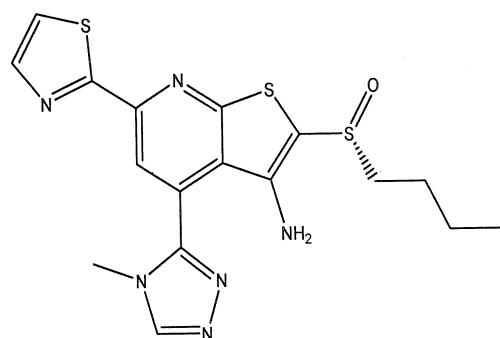
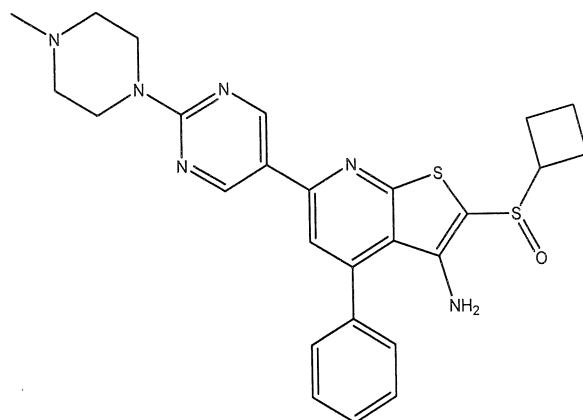
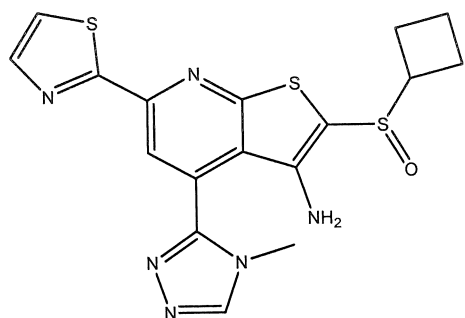
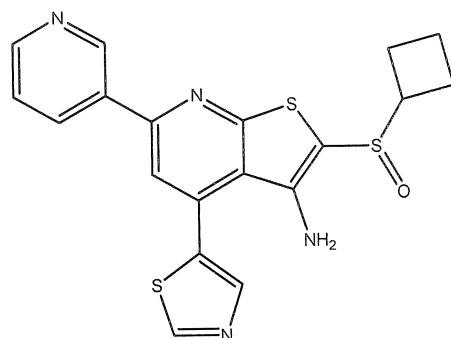
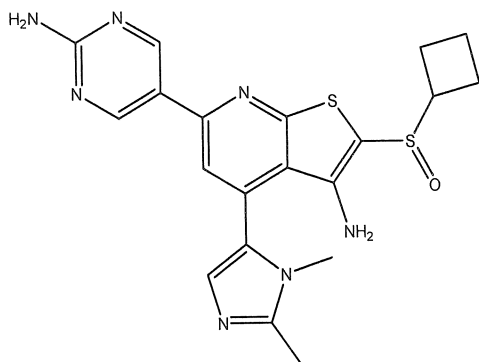
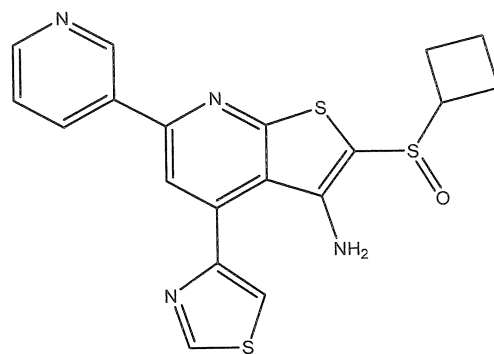
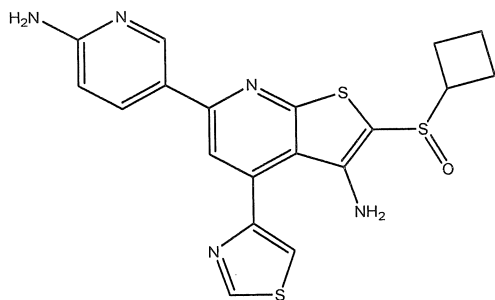
,

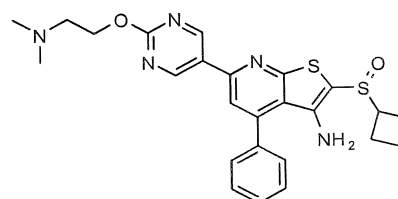
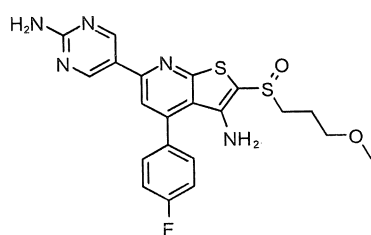
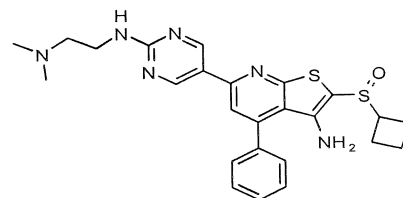
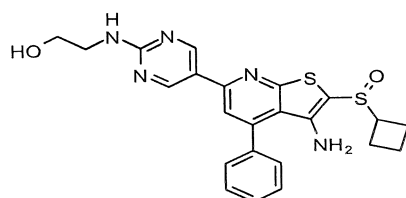
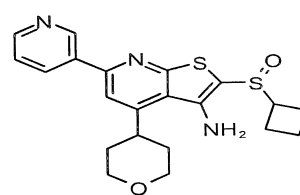
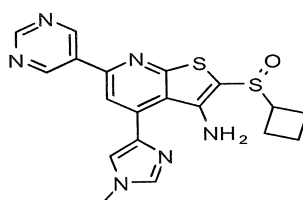
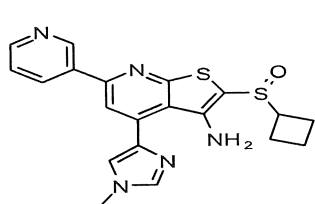
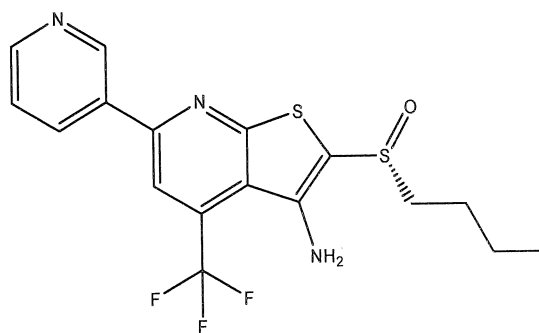
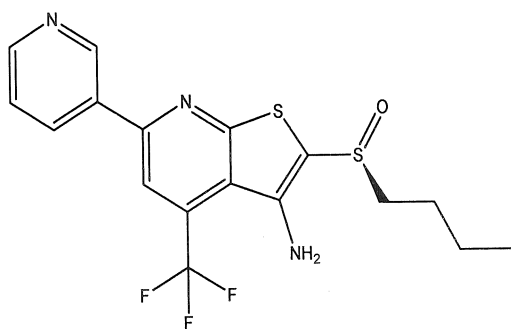
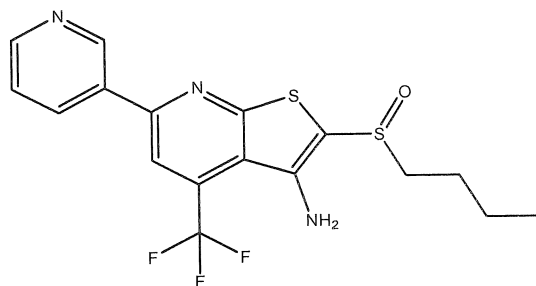
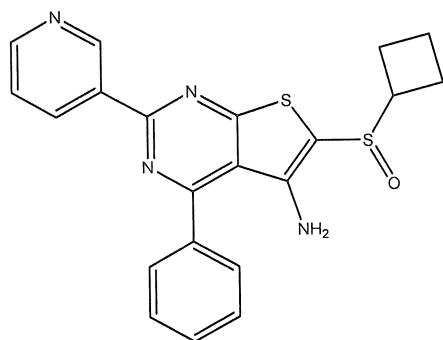
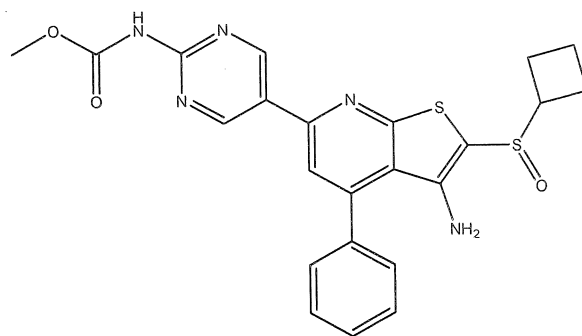
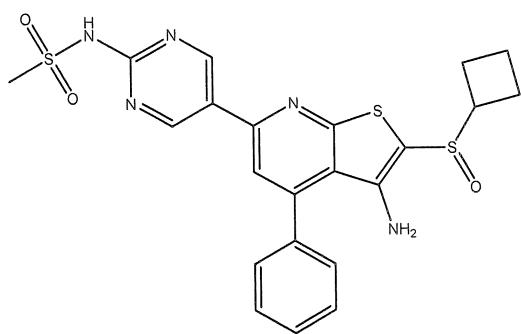


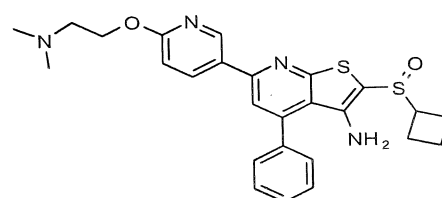
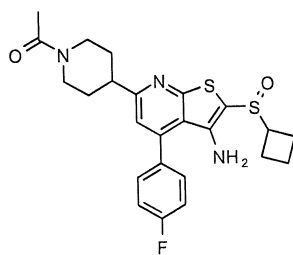
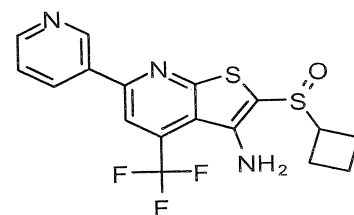
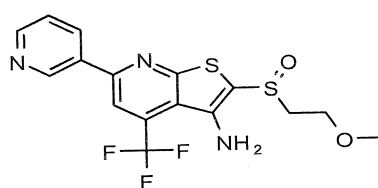
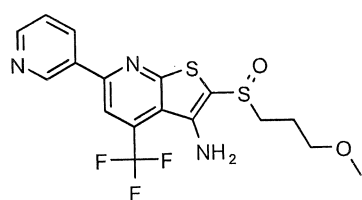
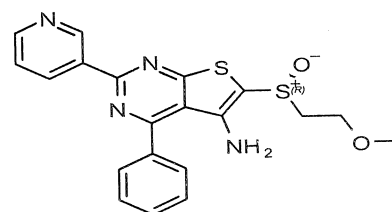
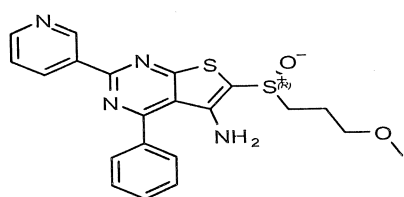
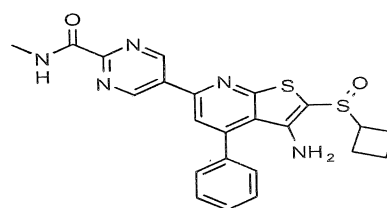
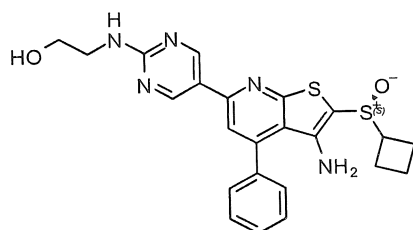
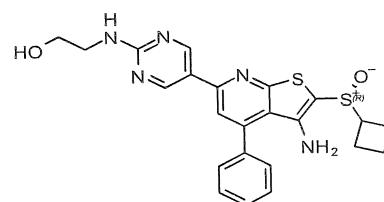
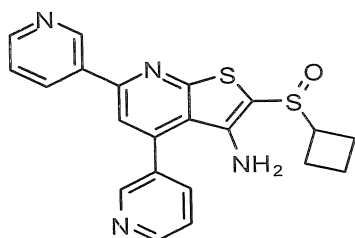
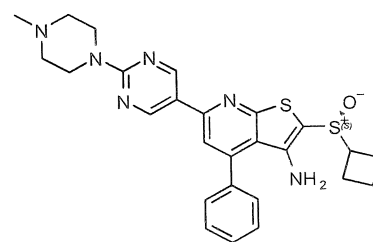
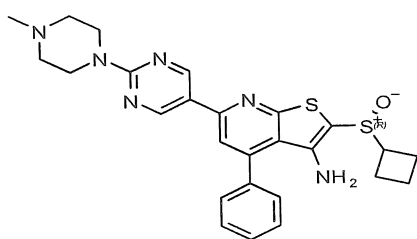
,

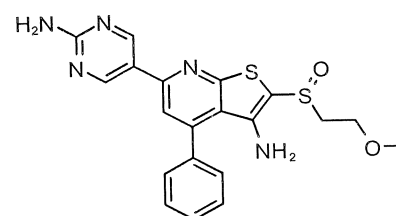
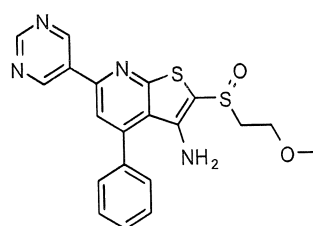
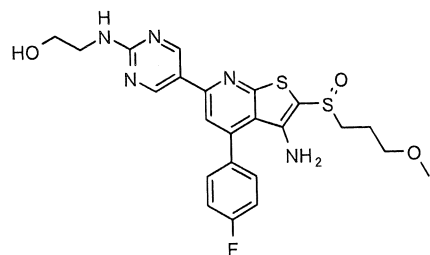
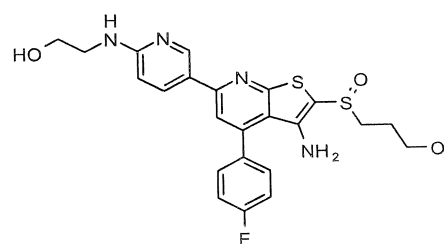
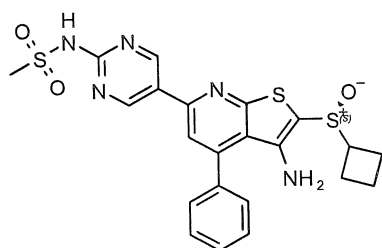
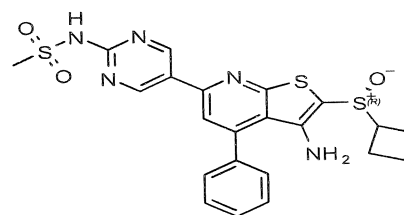
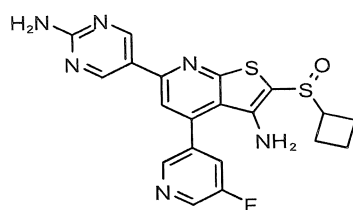
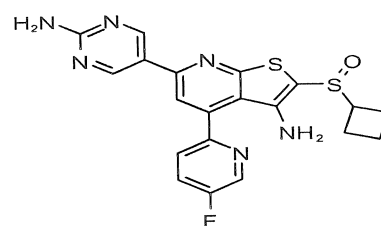
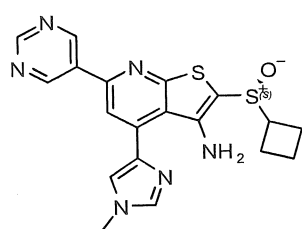
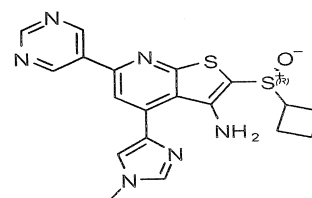
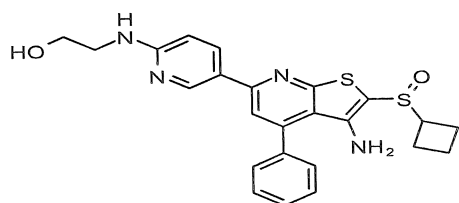
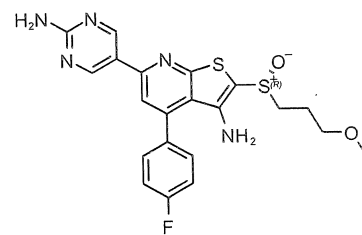
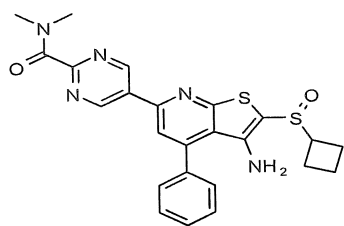


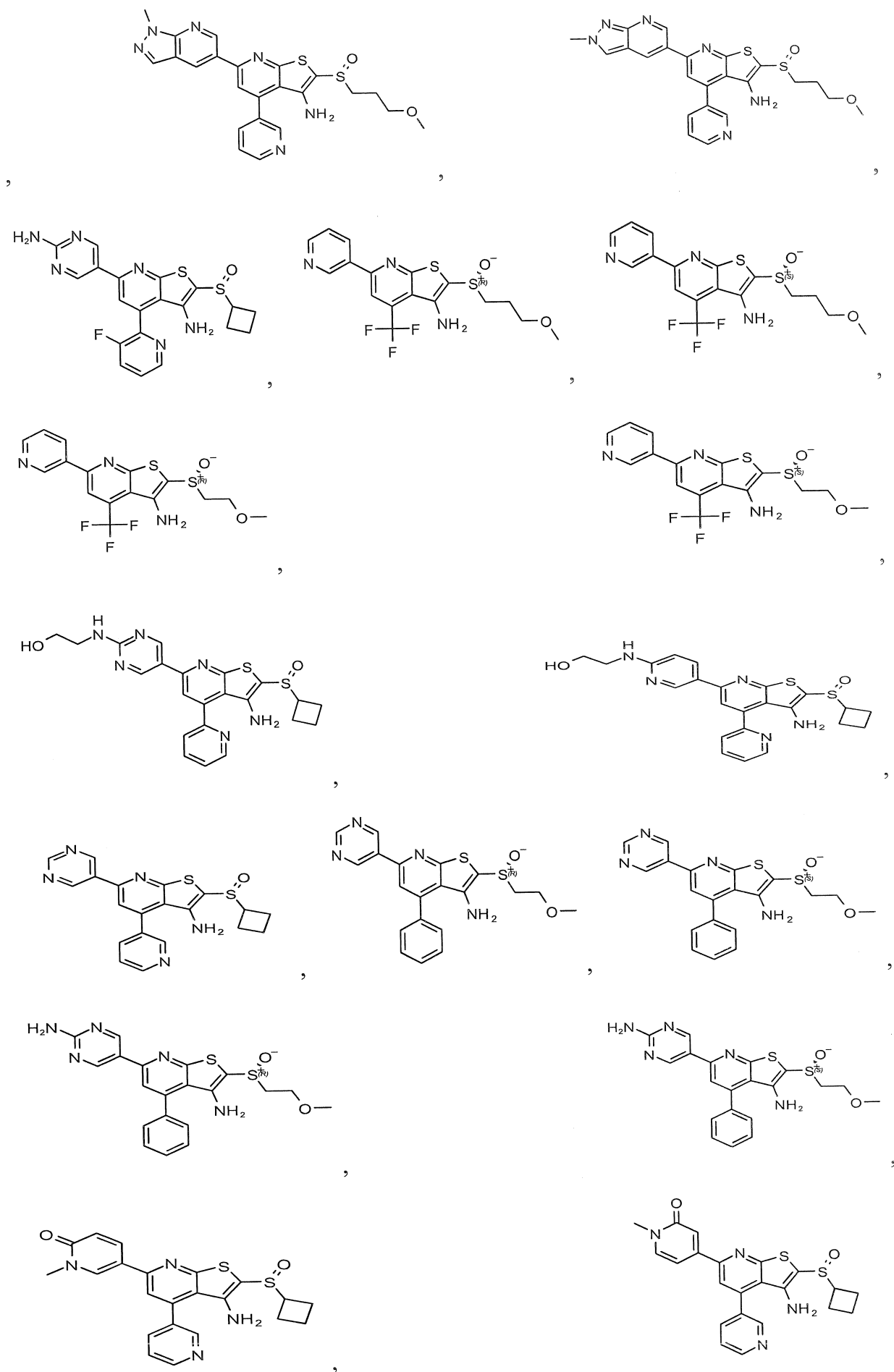


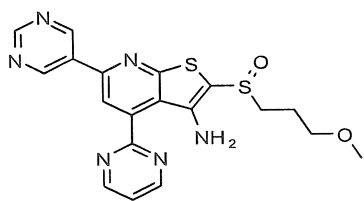




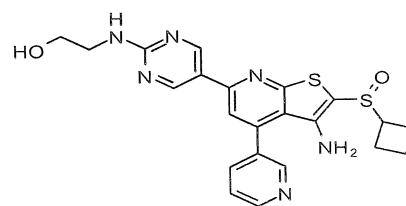




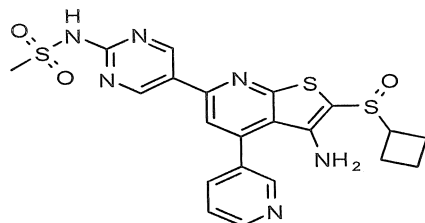




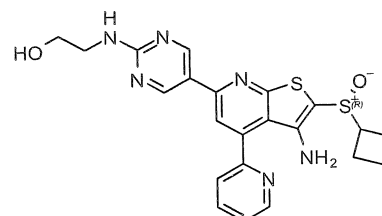
,



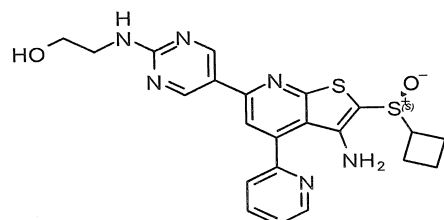
,



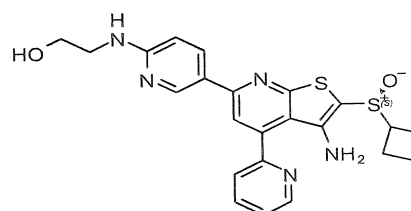
,



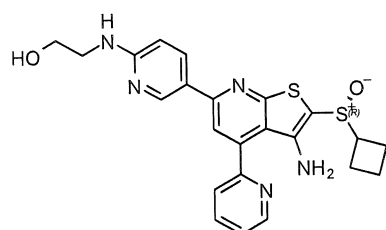
,



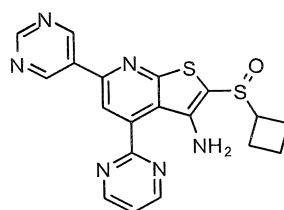
,



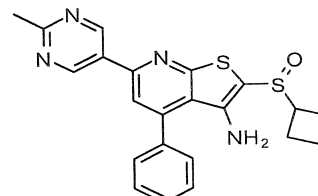
,



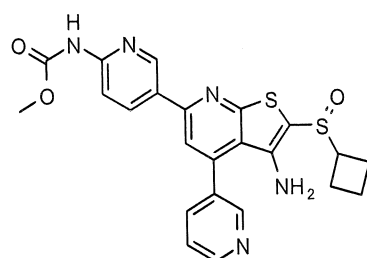
,



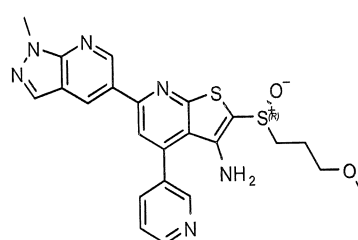
,



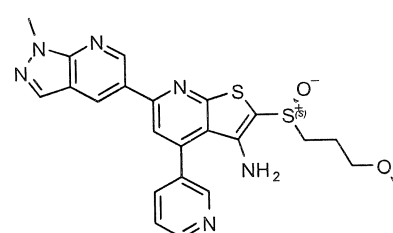
,



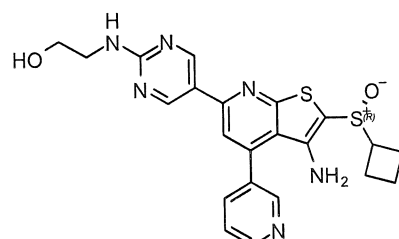
,



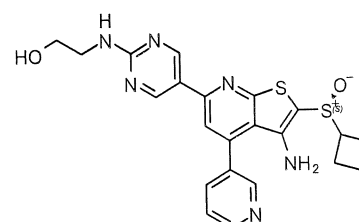
,



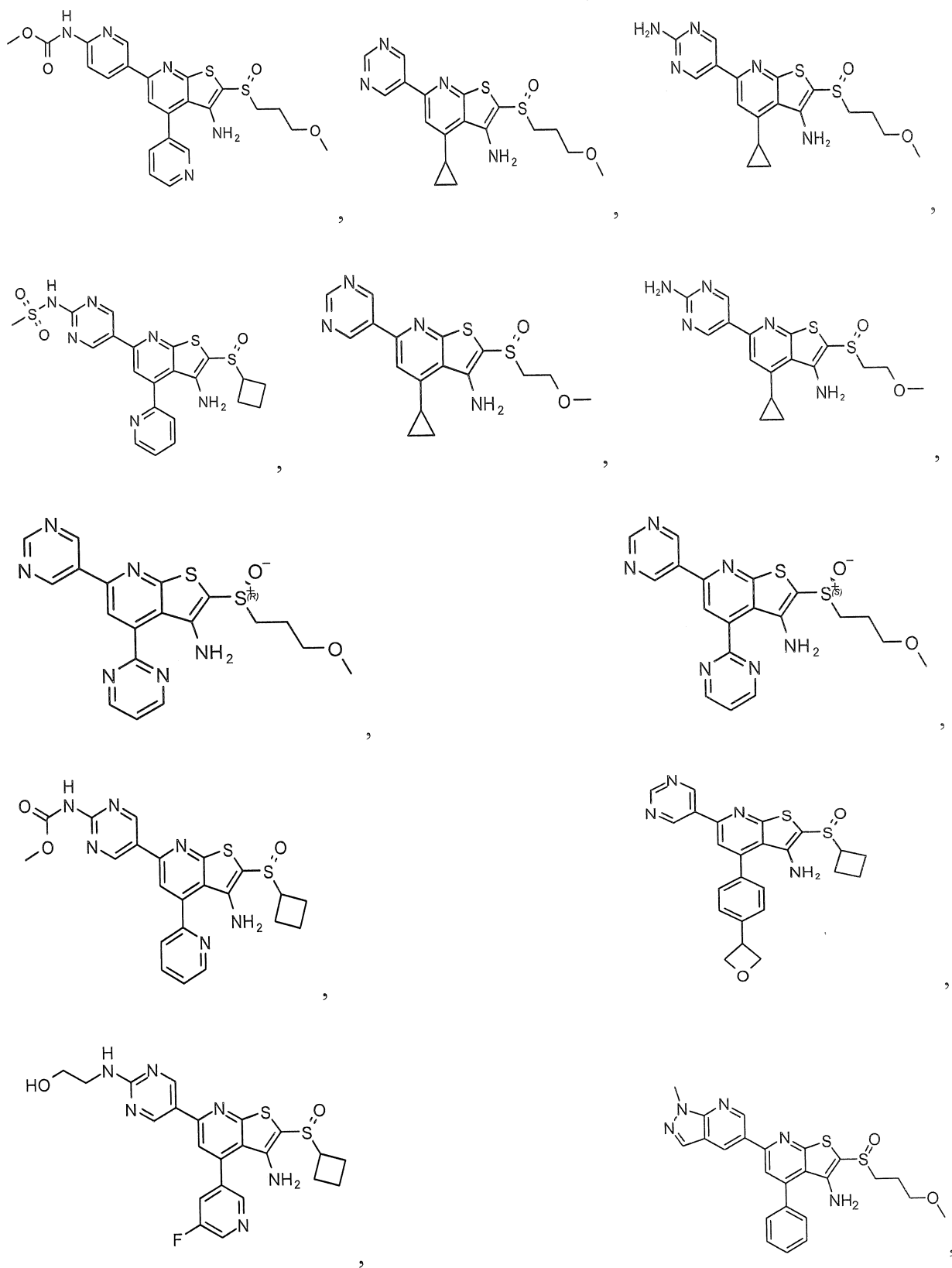
,

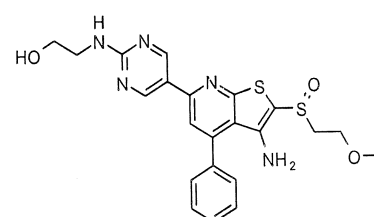
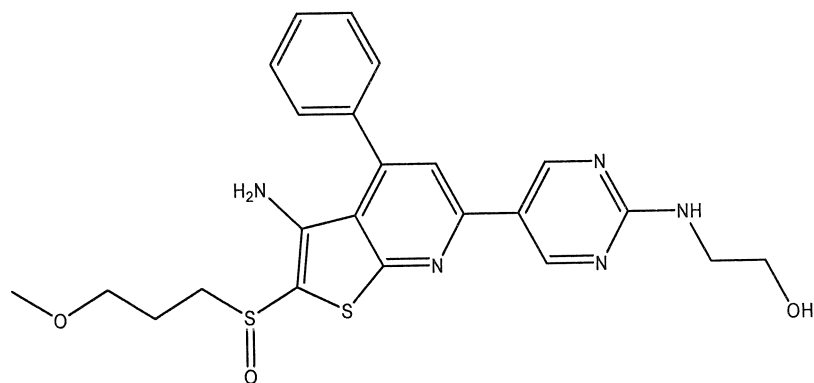
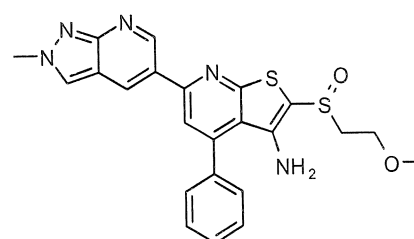
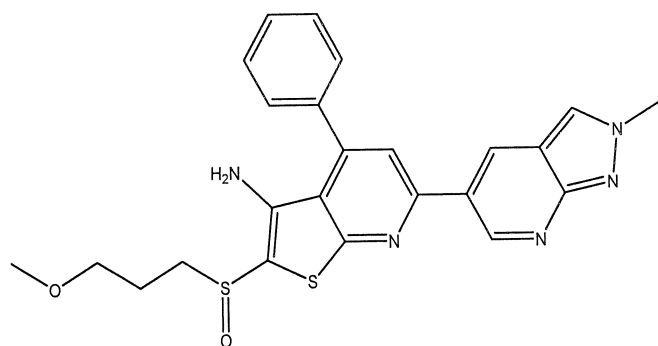
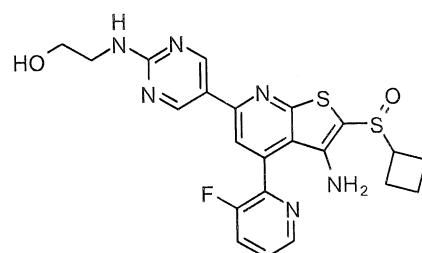
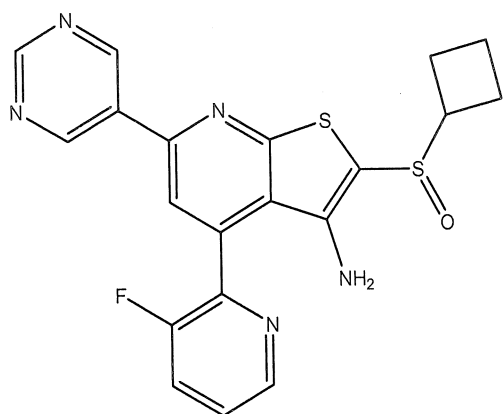
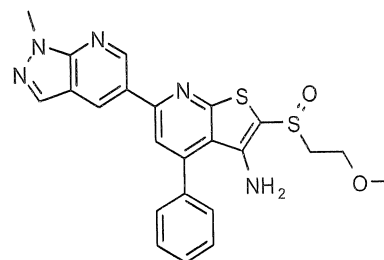
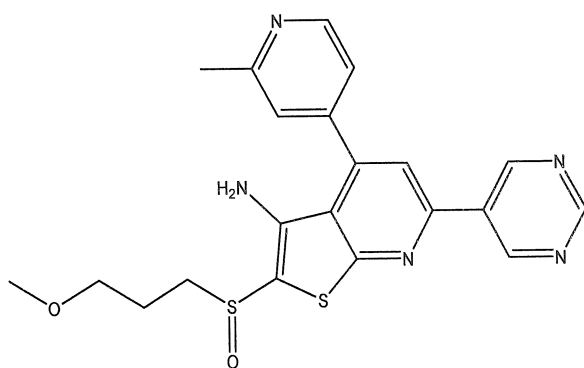
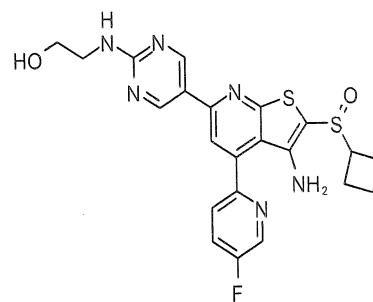
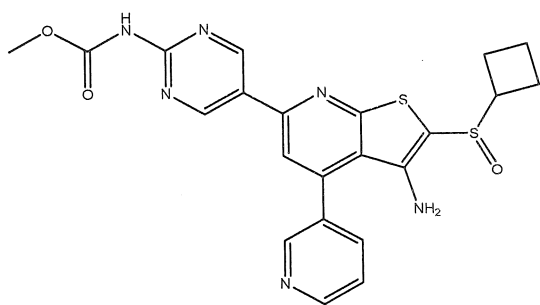


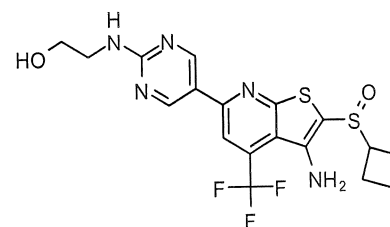
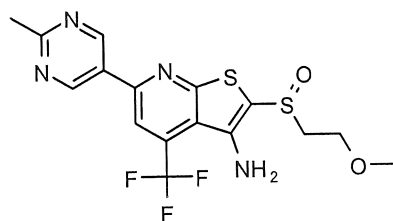
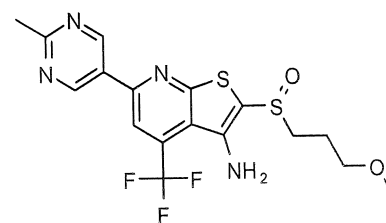
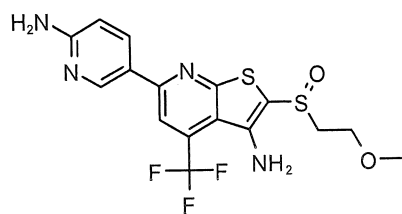
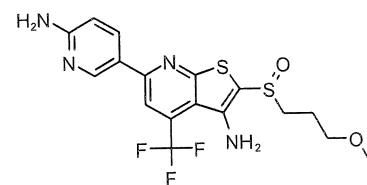
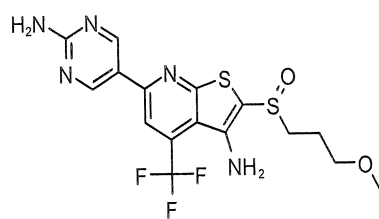
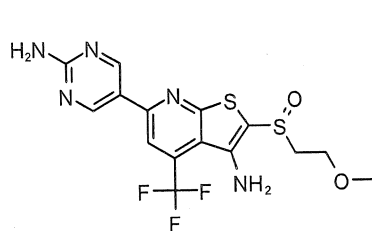
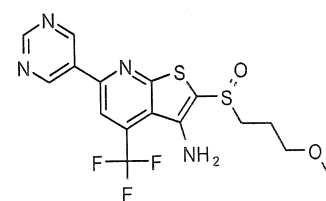
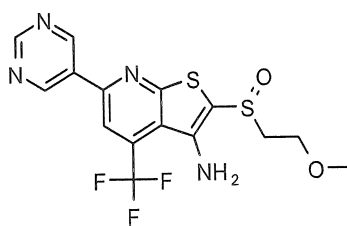
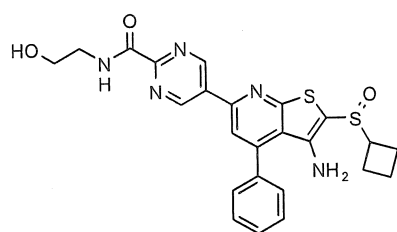
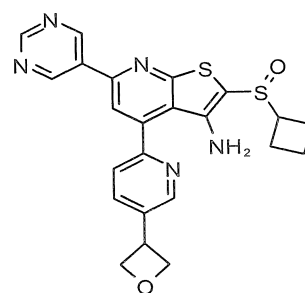
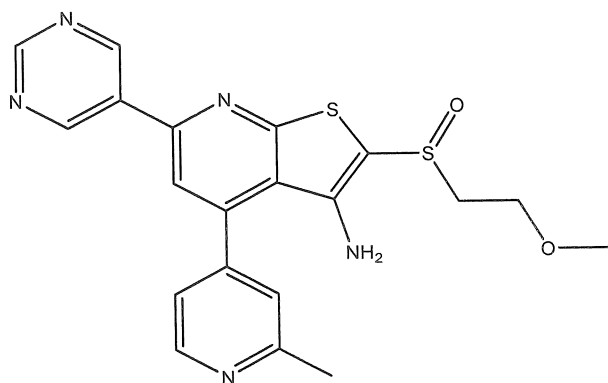
,

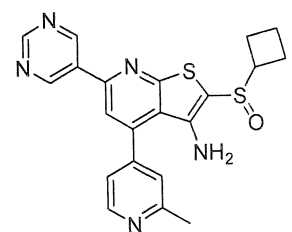
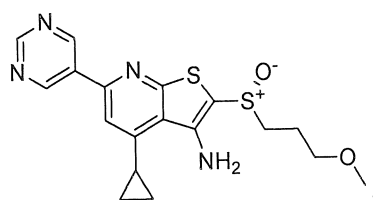
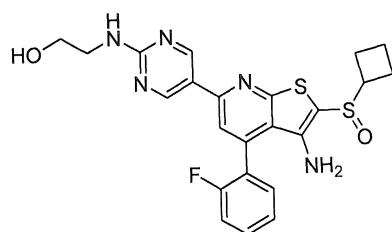
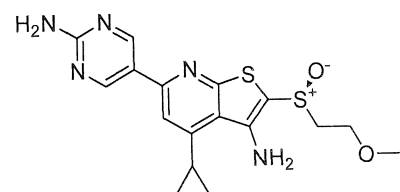
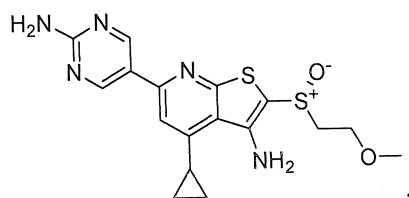
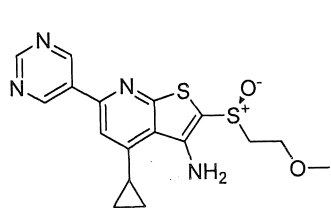
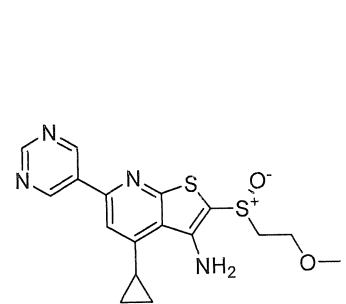
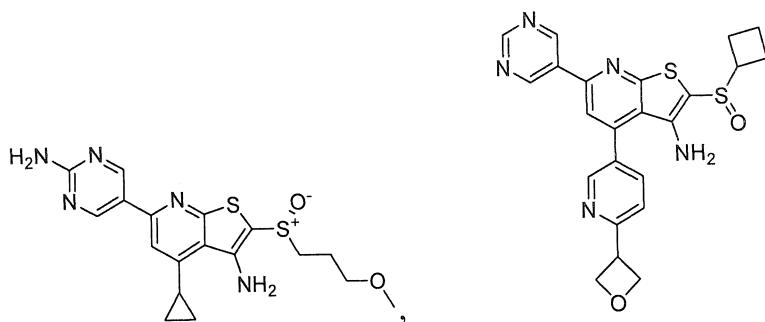
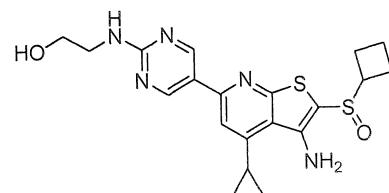
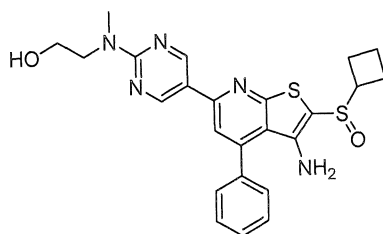
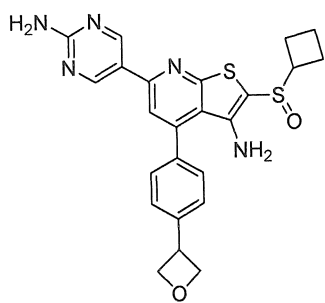
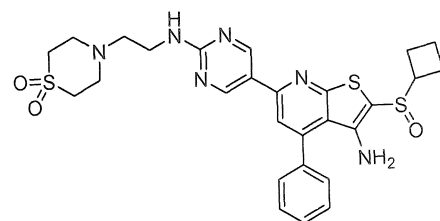
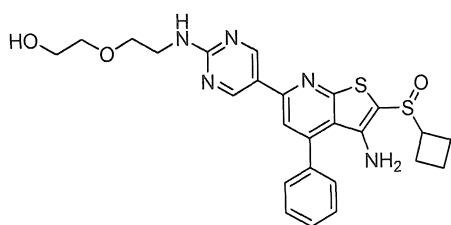
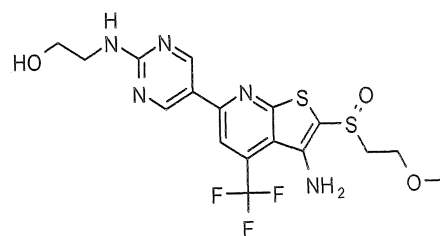
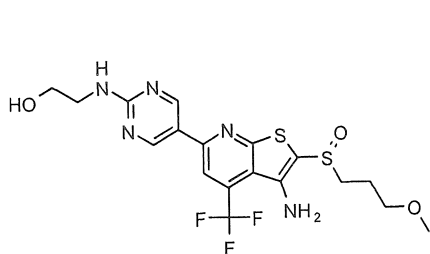


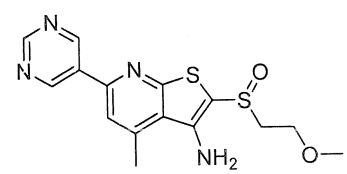
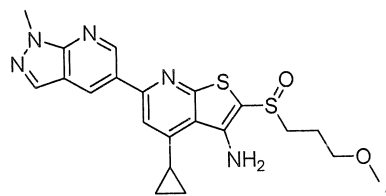
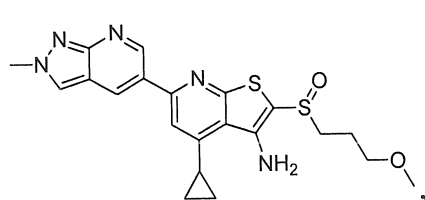
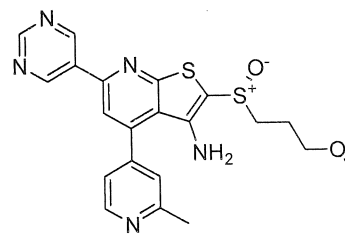
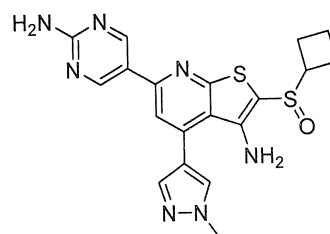
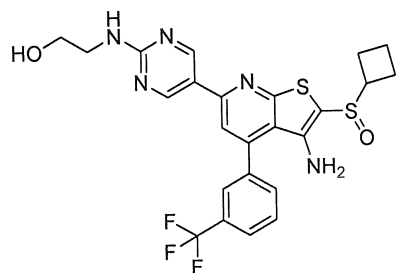
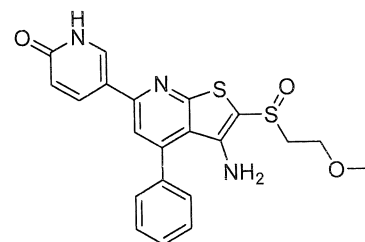
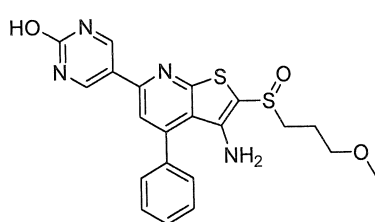
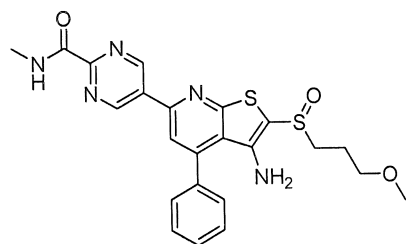
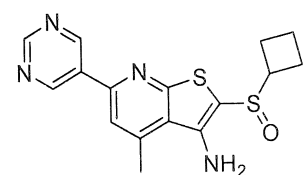
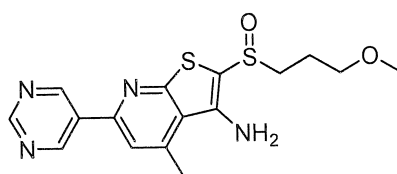
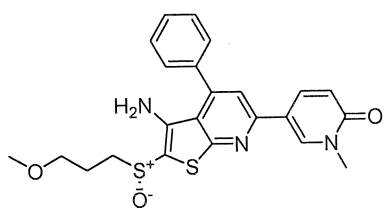
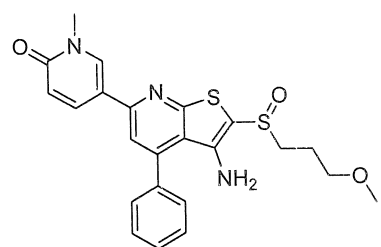
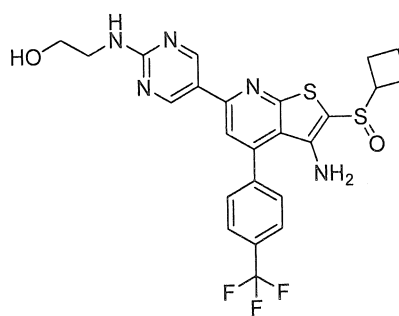
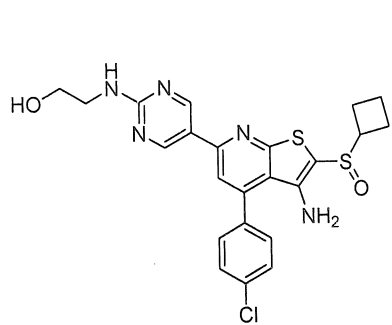
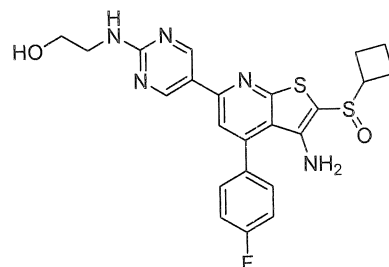
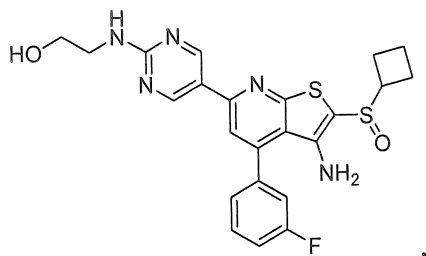
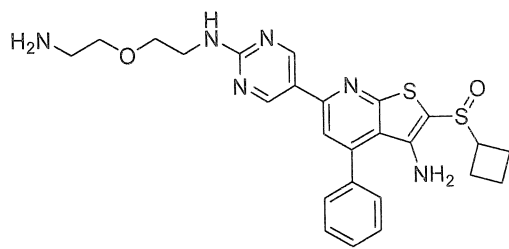
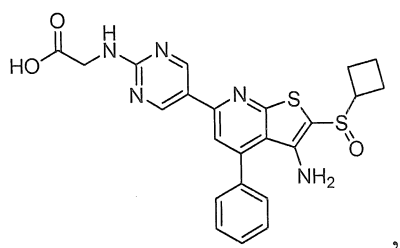
,

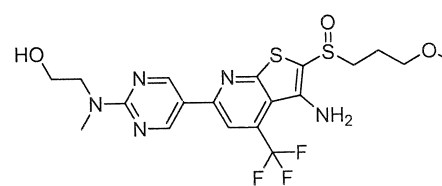
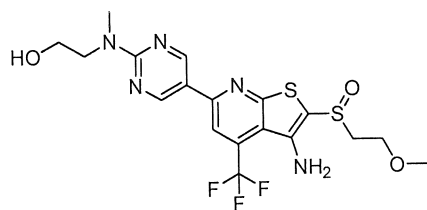
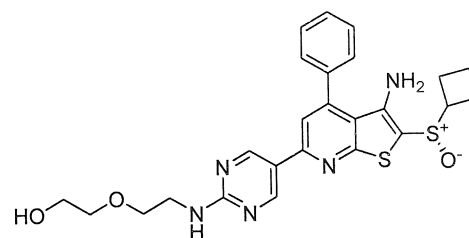
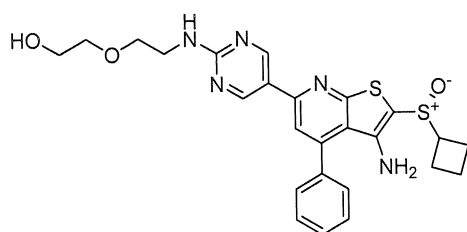
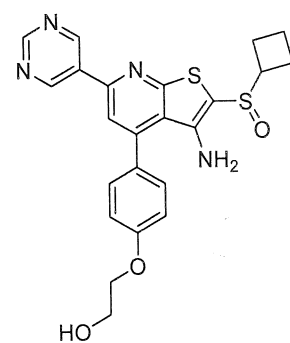
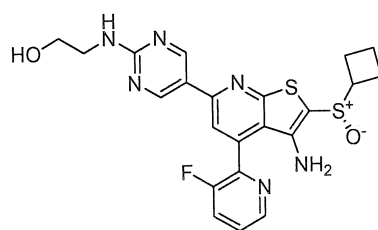
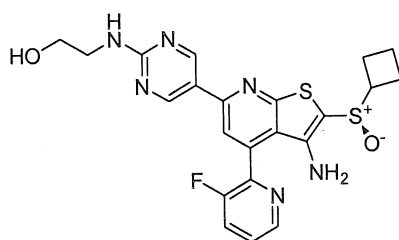
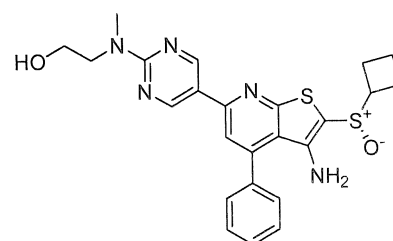
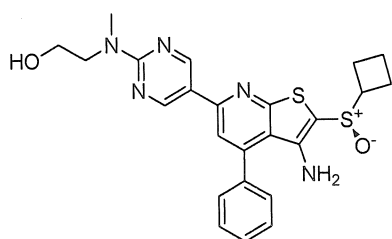
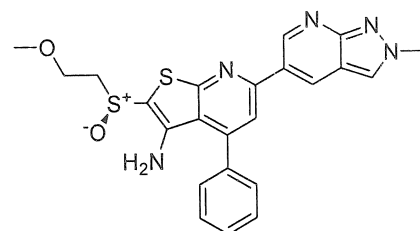
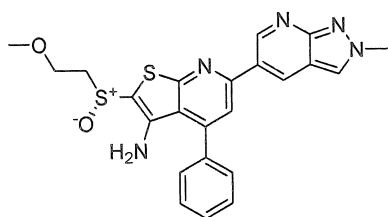
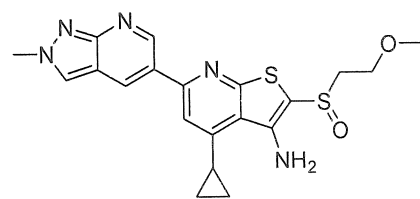
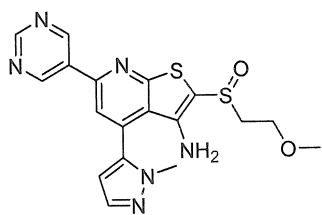
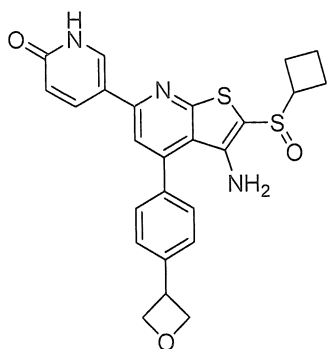


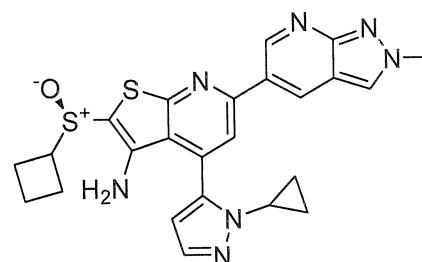
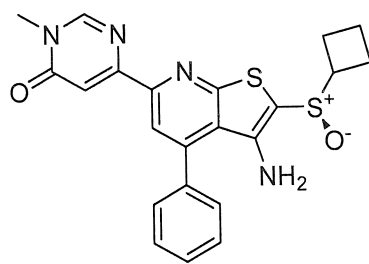
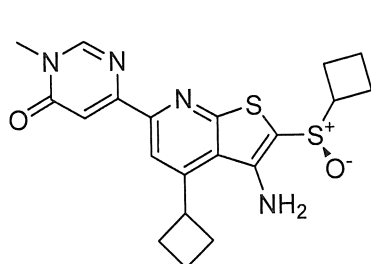
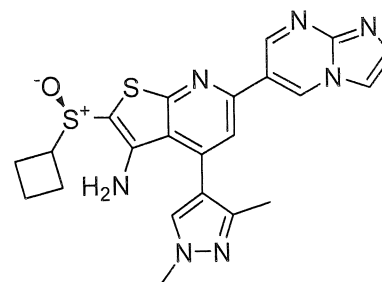
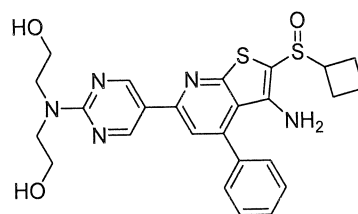
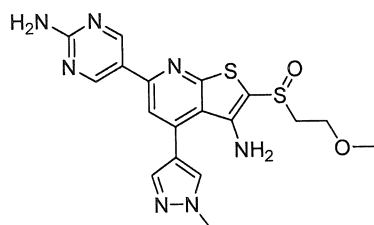
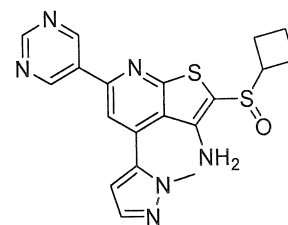
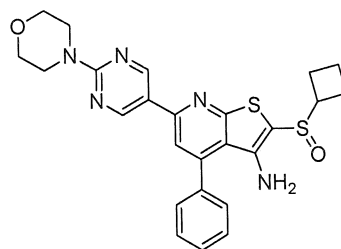
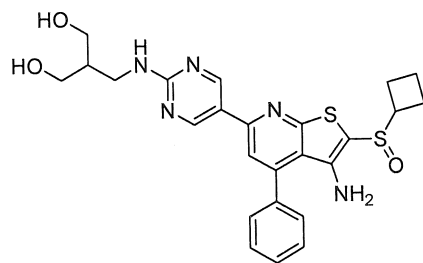
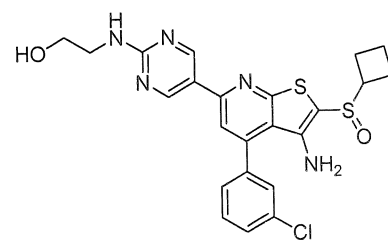
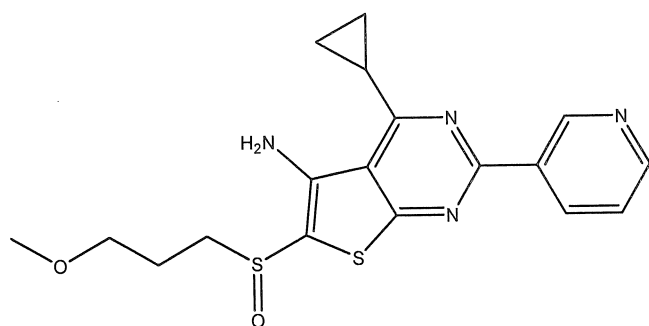
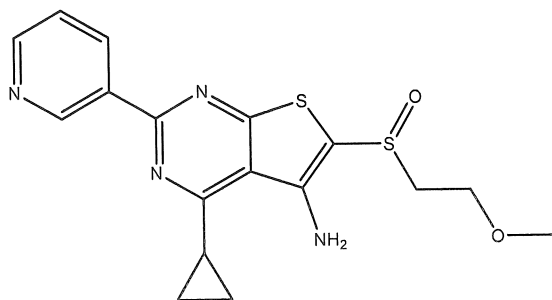
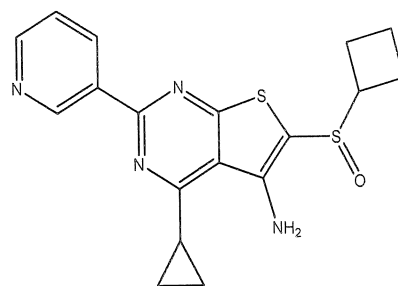
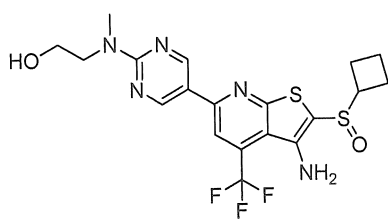


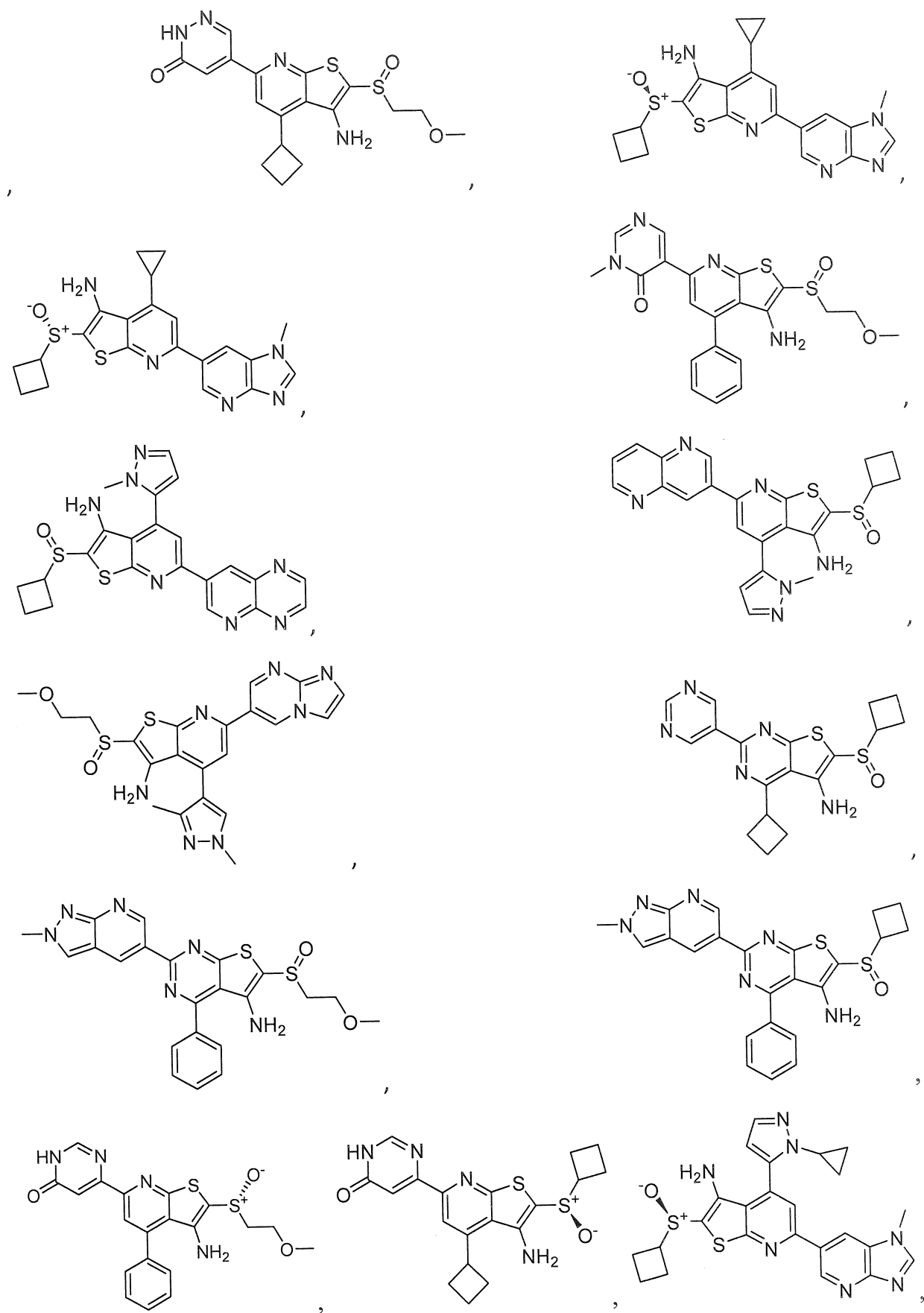


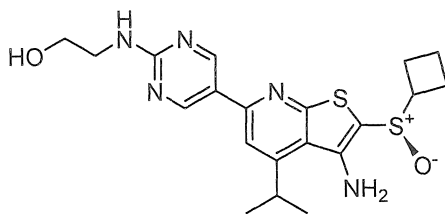
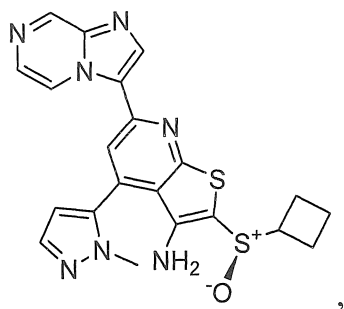








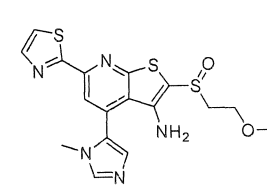
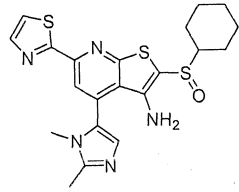
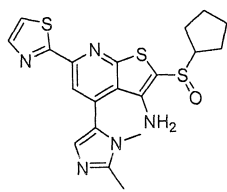
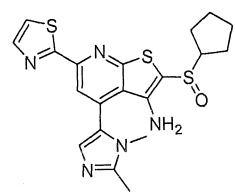
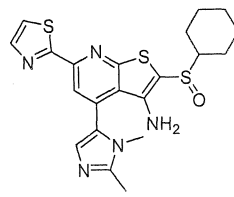
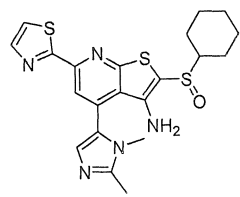
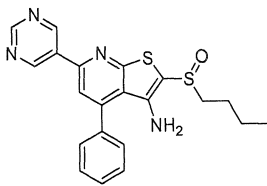
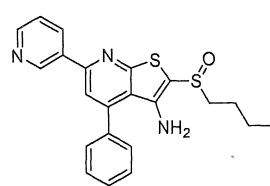
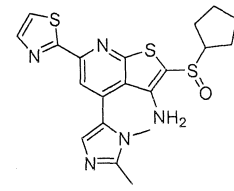
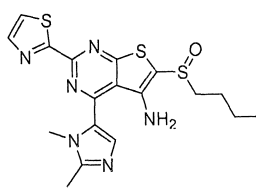
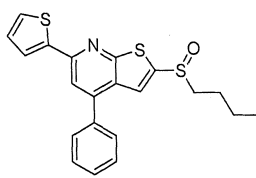
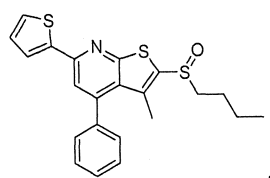
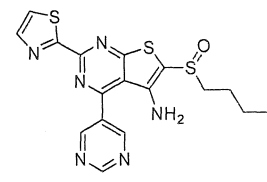
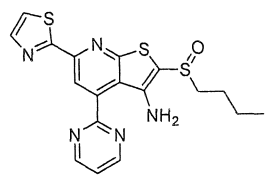
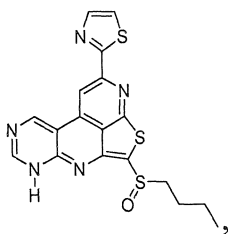
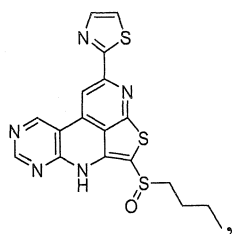
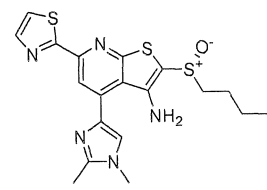
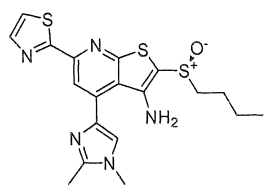
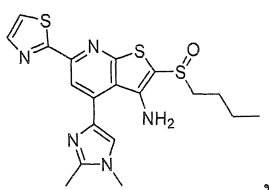
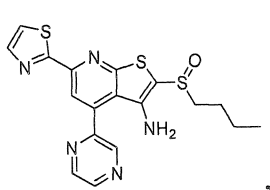


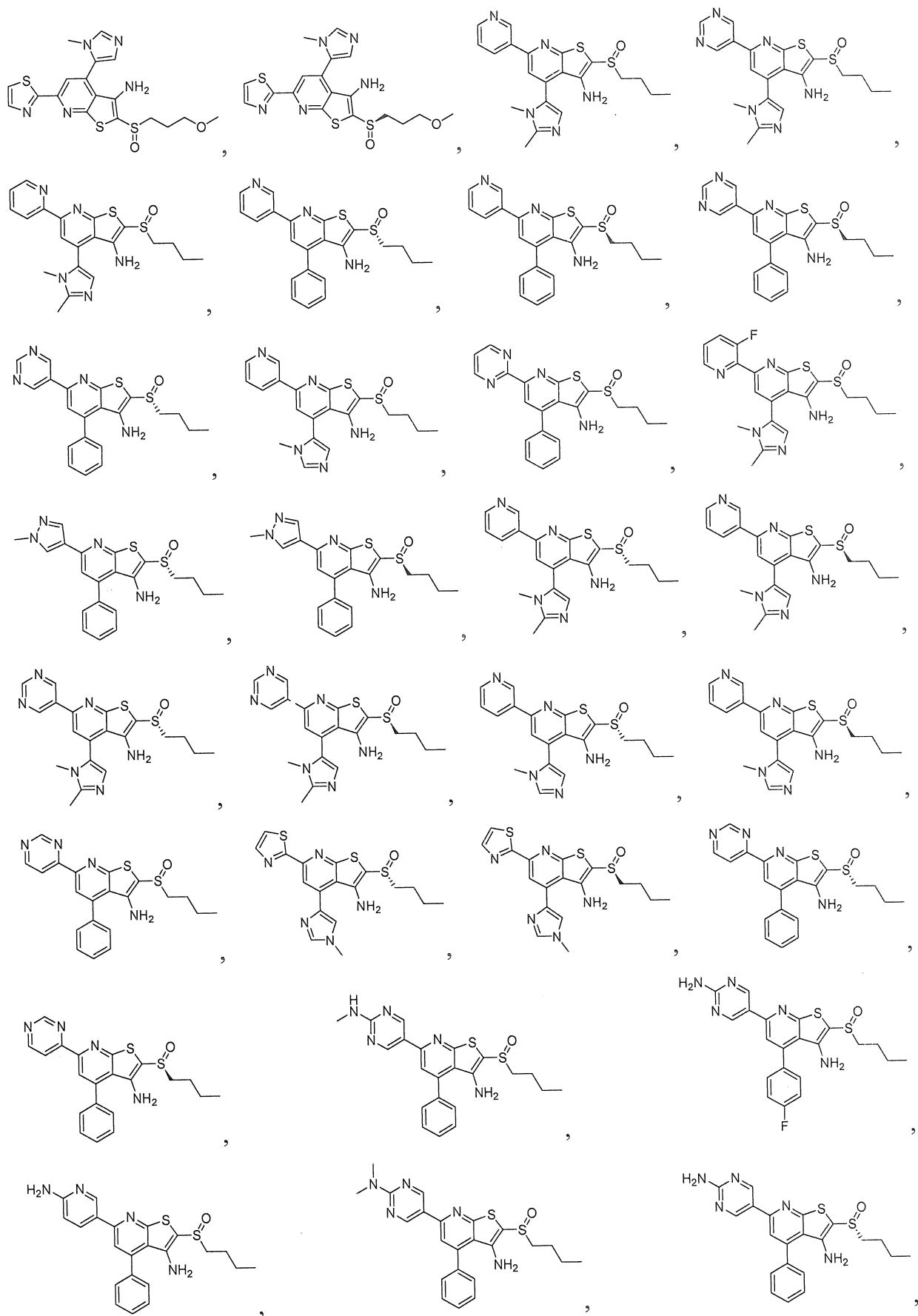


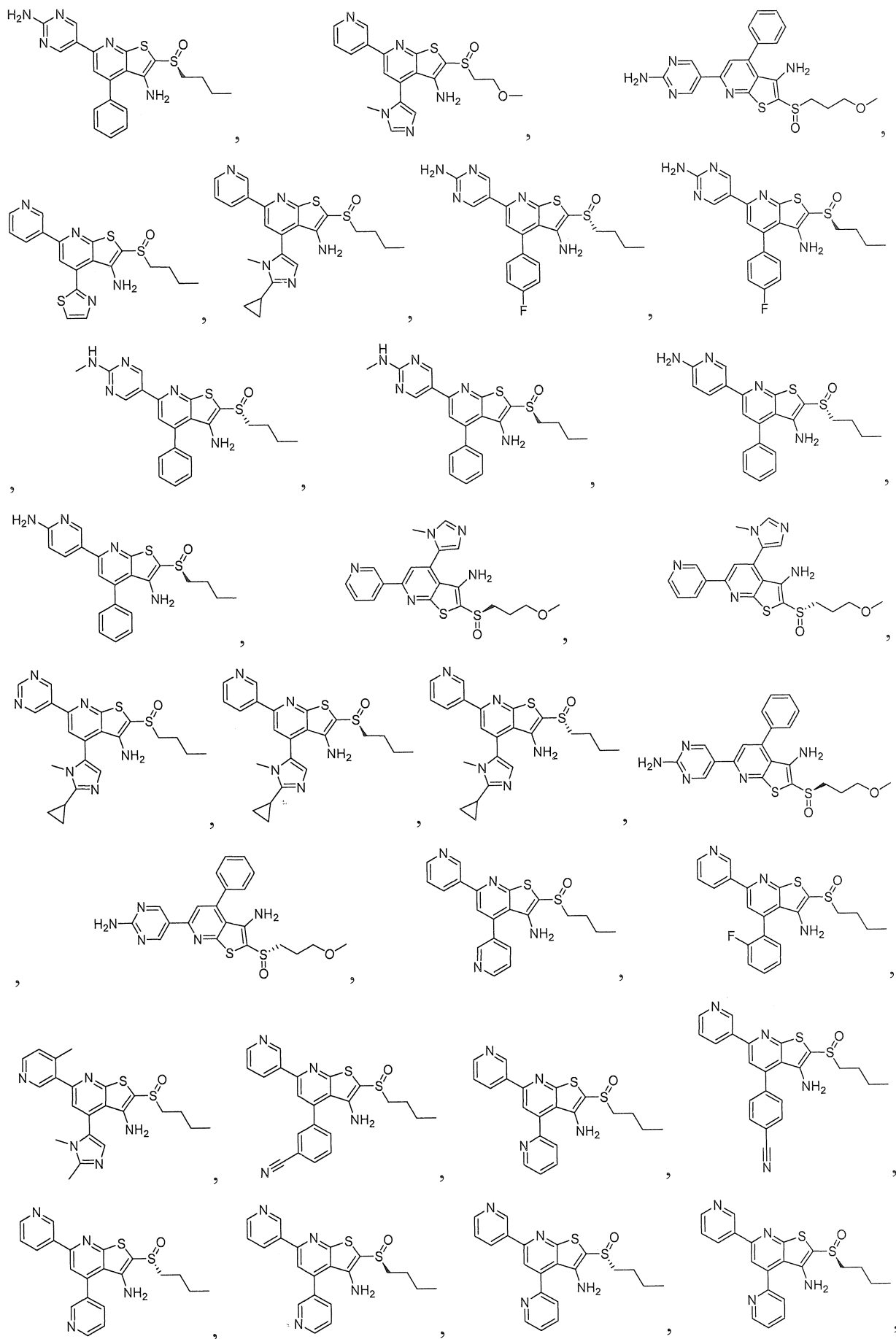
, và các phân tử số 198-434 trong Bảng 1, hoặc muối được dụng của chúng, chất hỗ biến của chúng, và solvat của chúng.

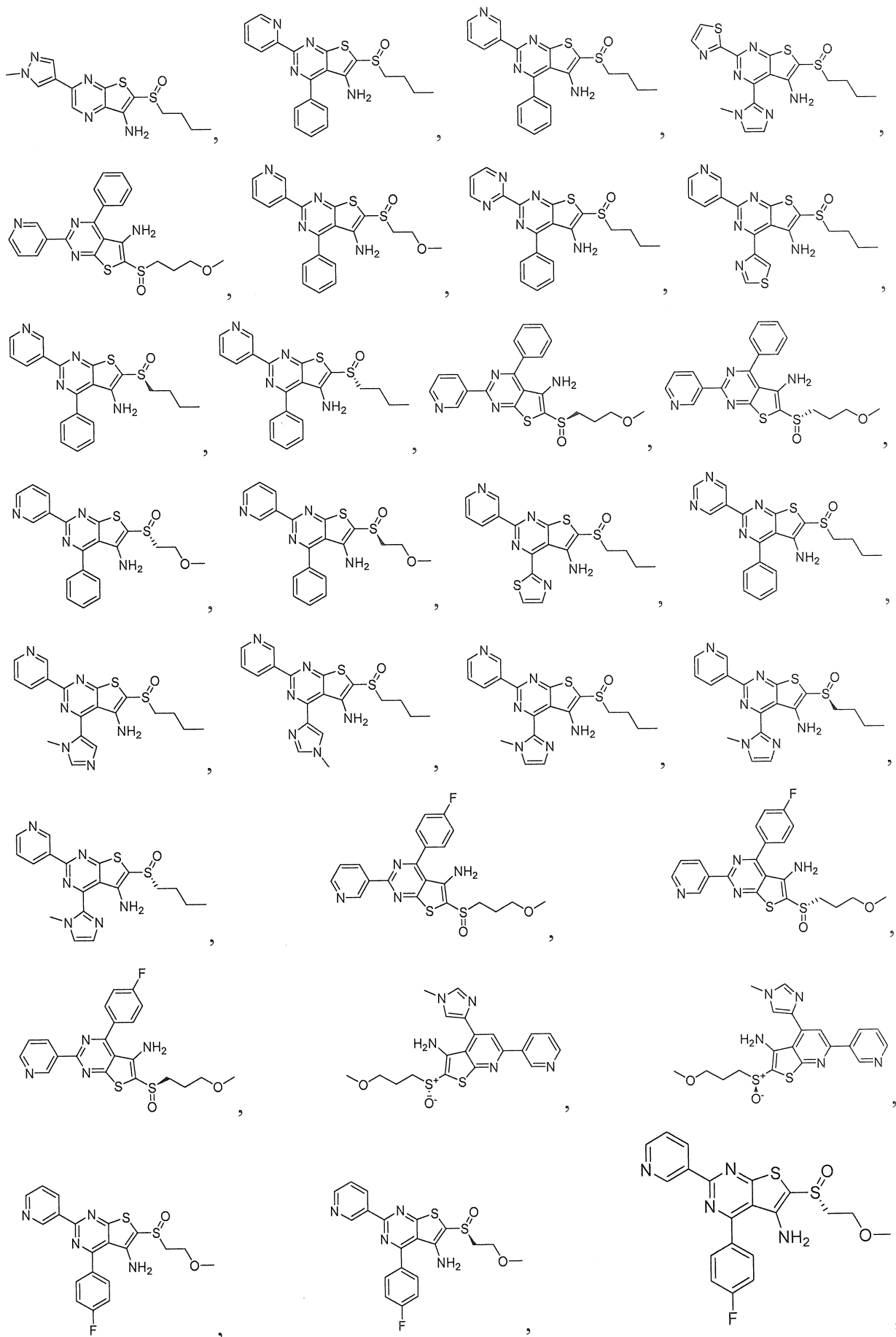
Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH được chọn từ các hợp chất được bộc lộ trong ví dụ bất kỳ trong số các Ví dụ 1-323, hoặc muối được dụng của chúng, chất hỗ biến của chúng, và solvat của chúng.

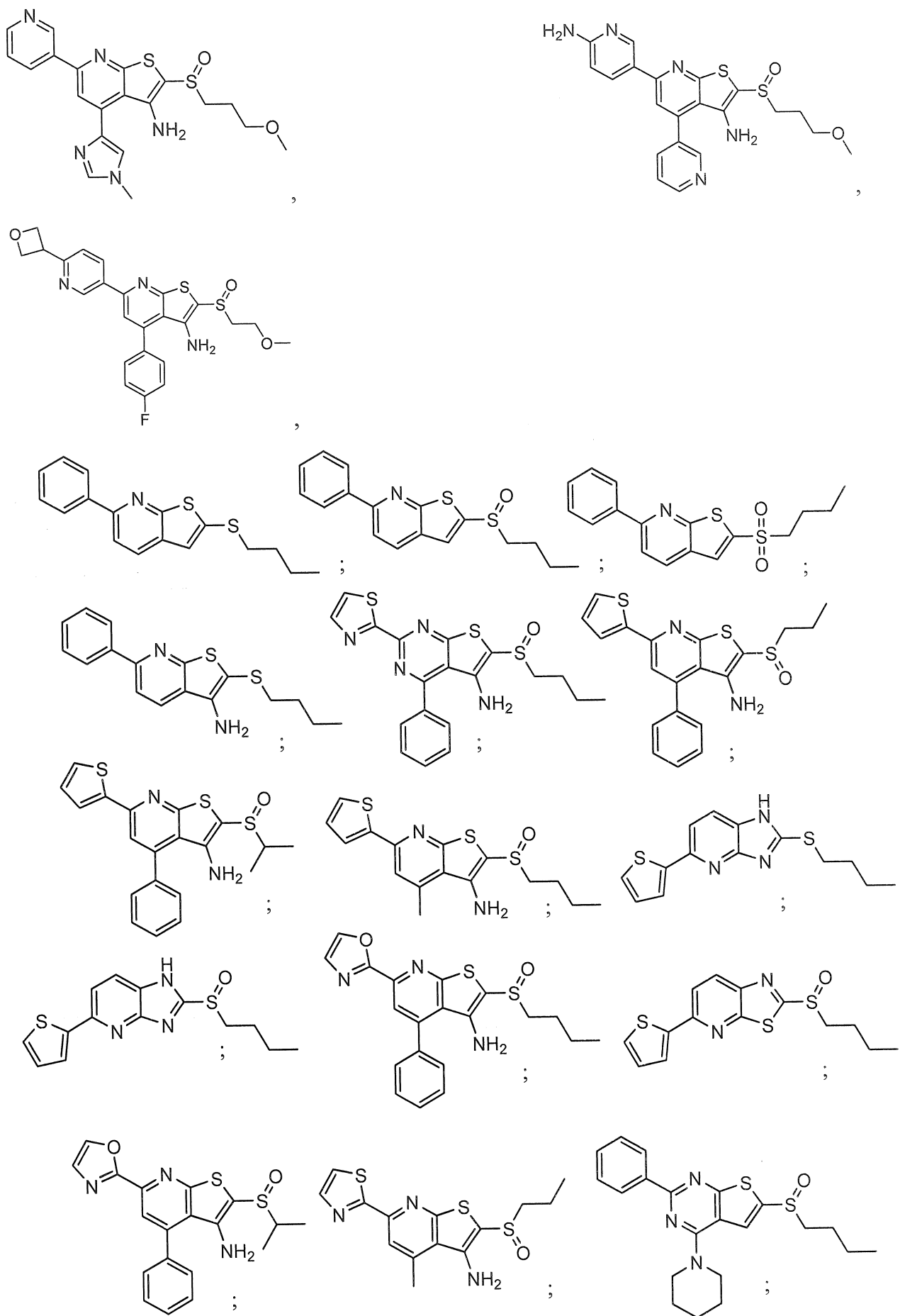
Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có công thức I, IA, II, III, IV, V, VI, VII, hoặc VIII (tức là, công thức I-VIII) không phải là hợp chất có công thức sau đây:

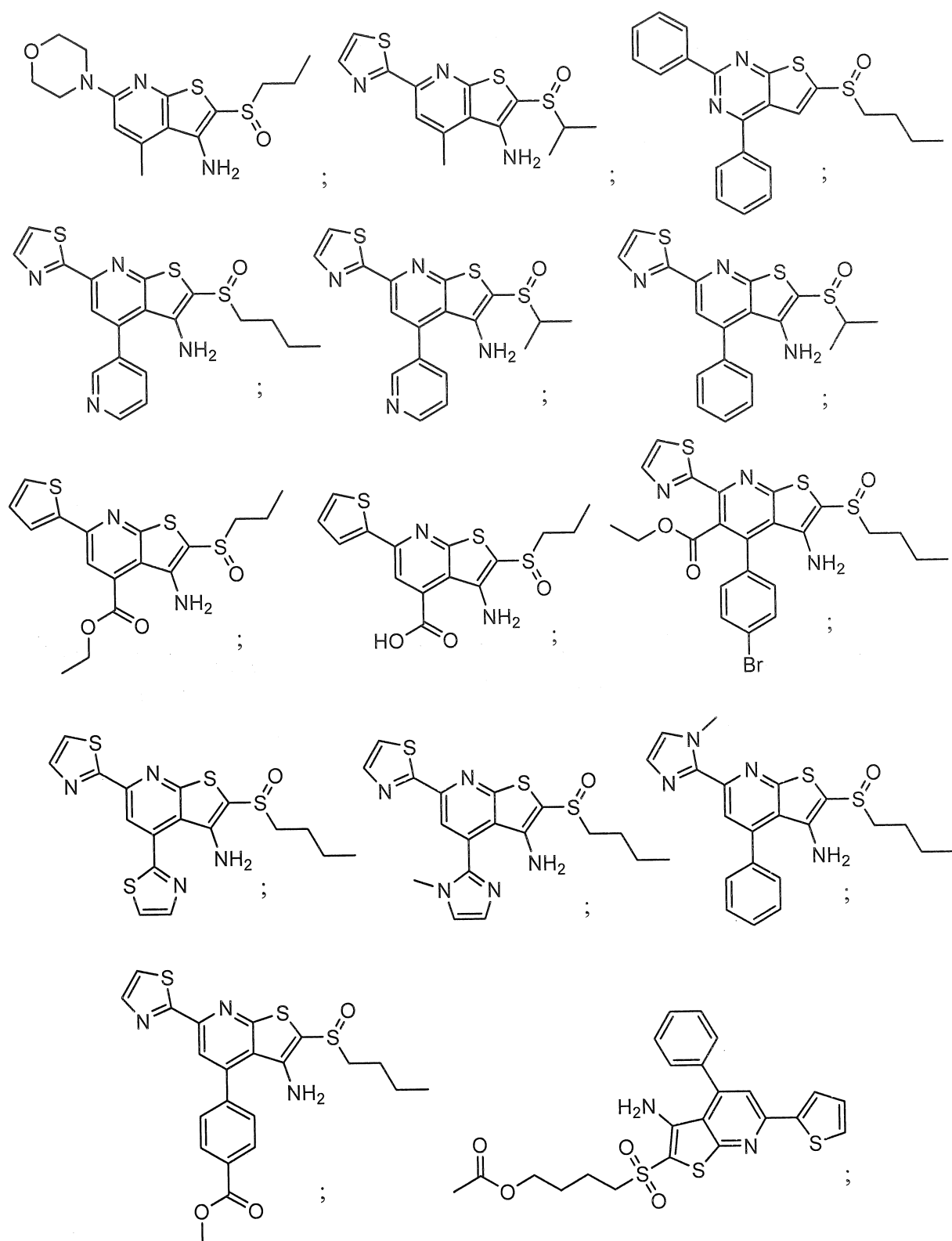


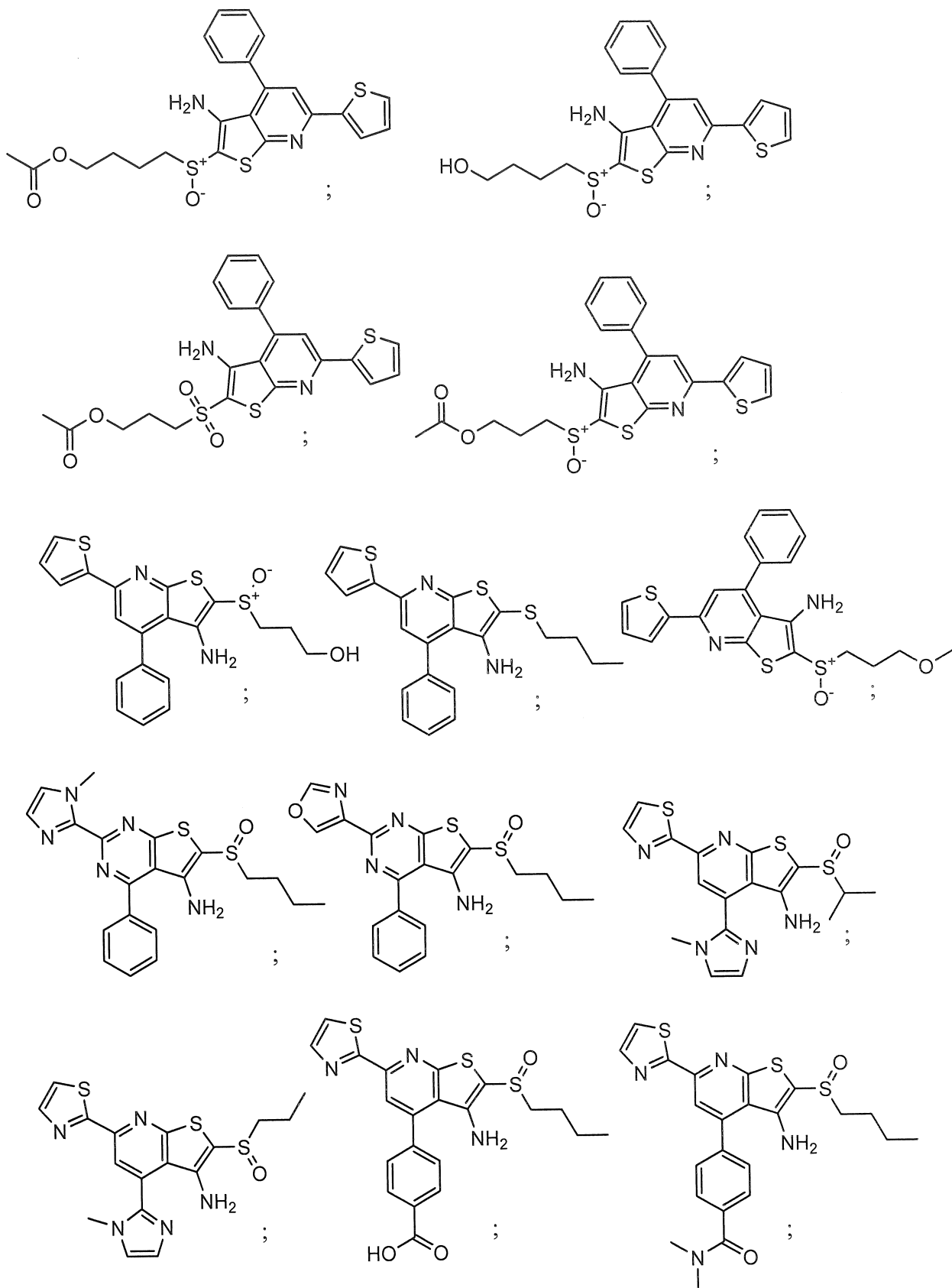


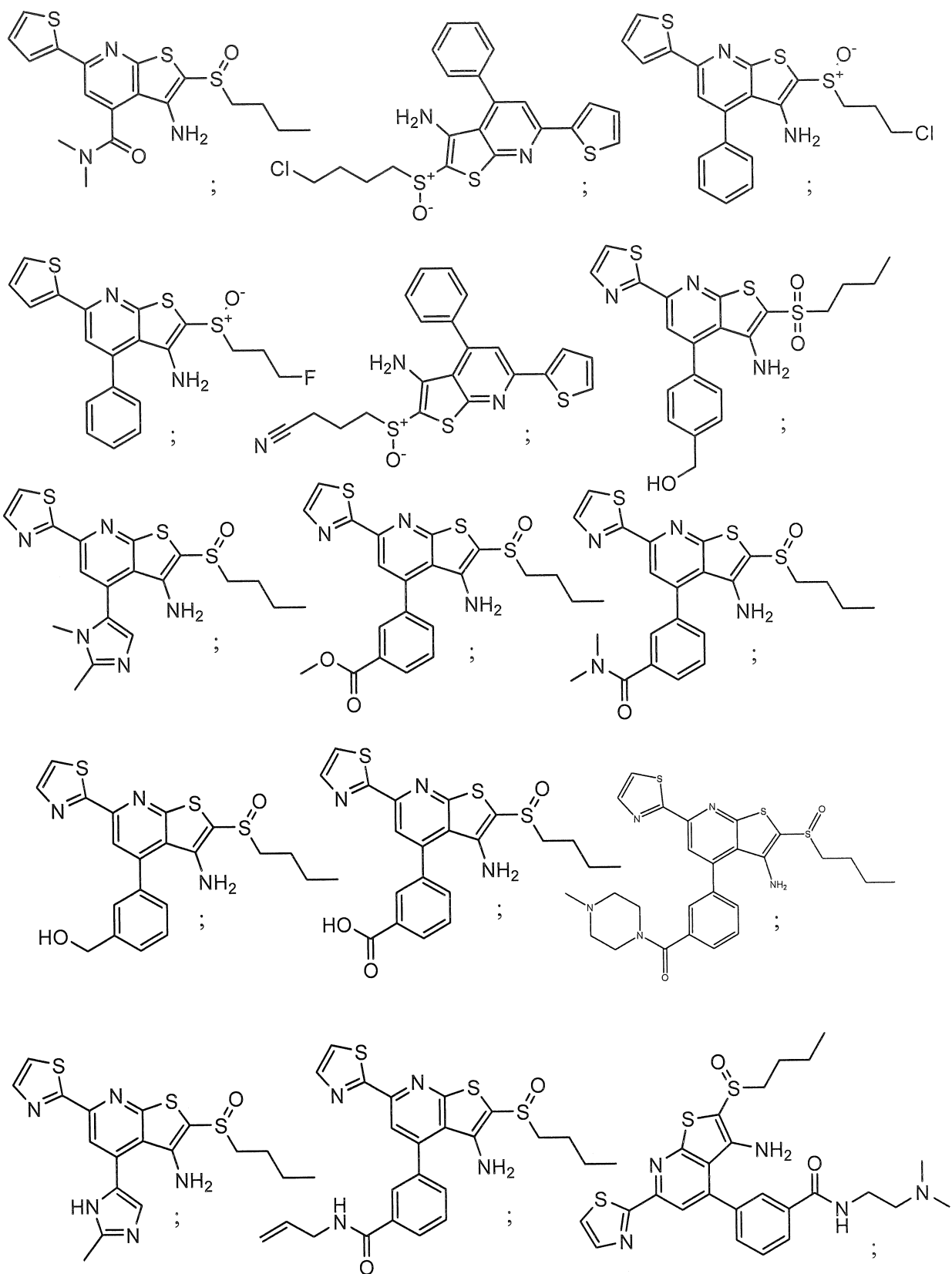


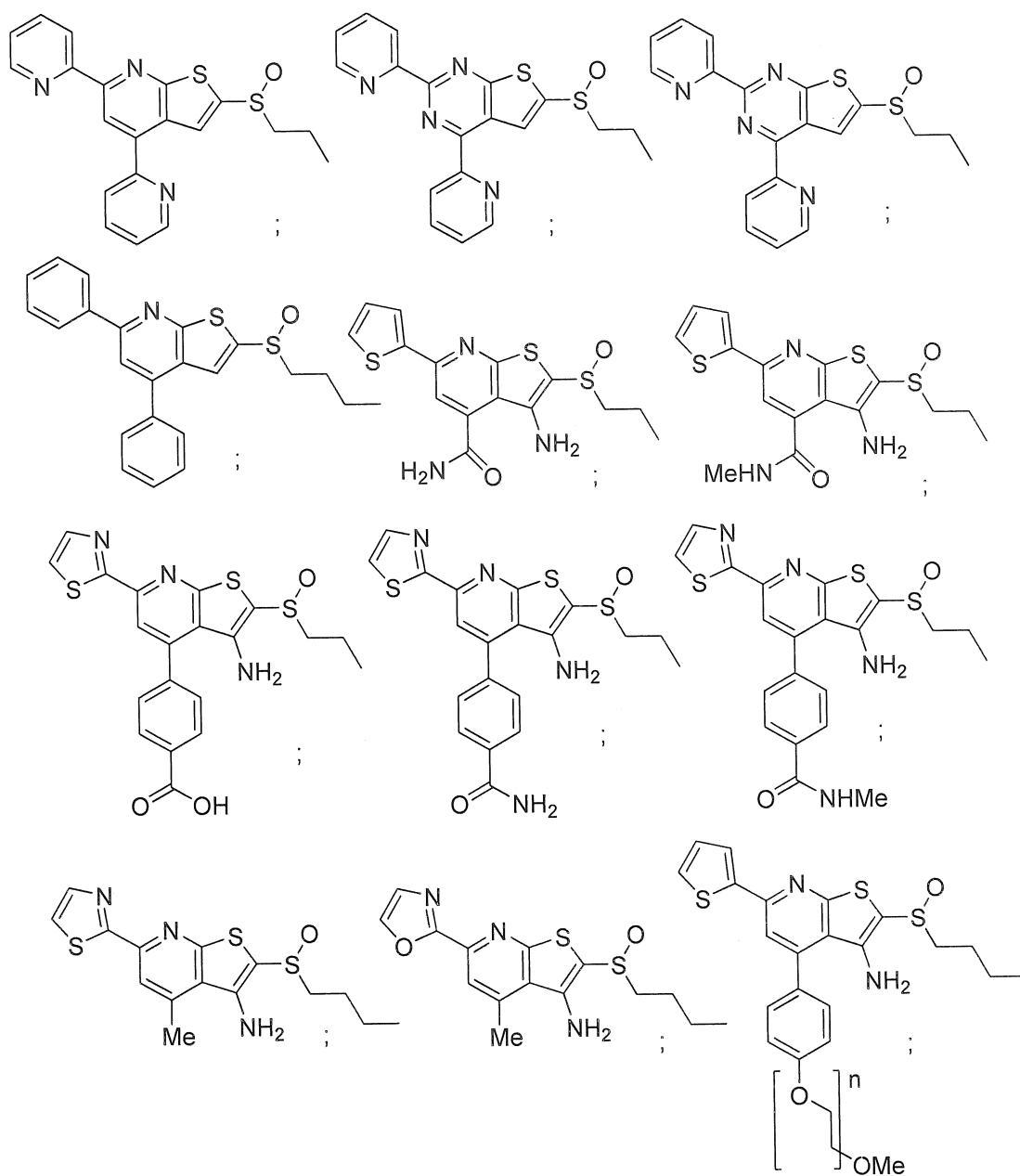


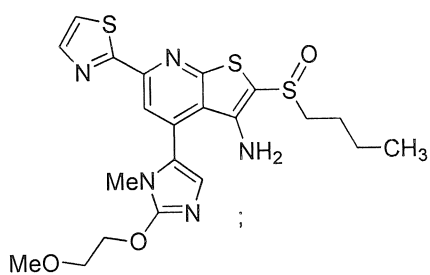
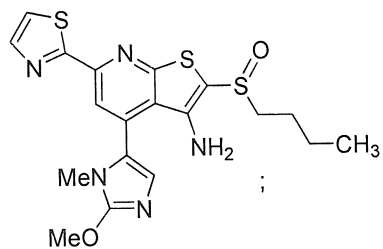
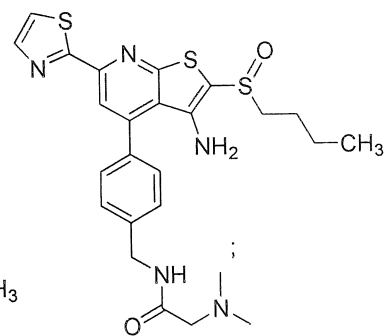
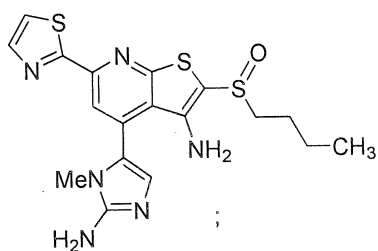
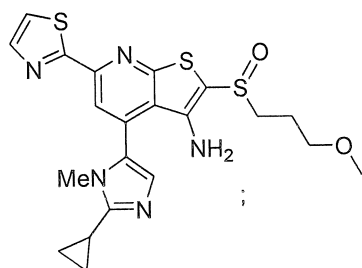
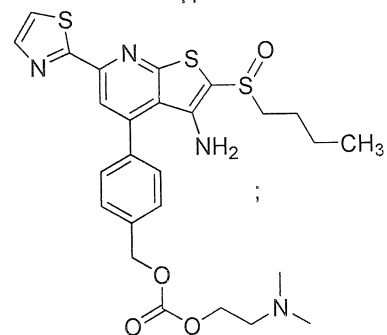
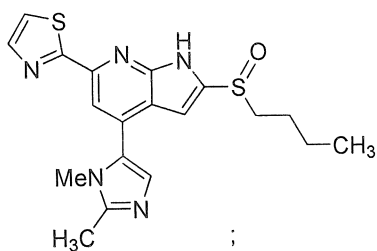
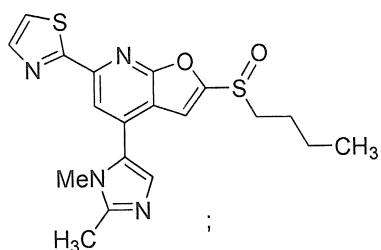
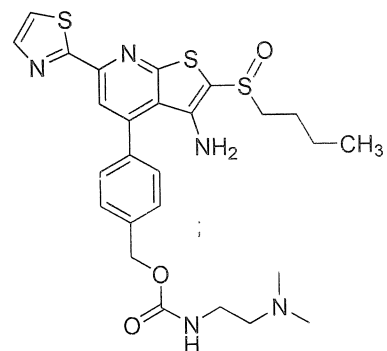
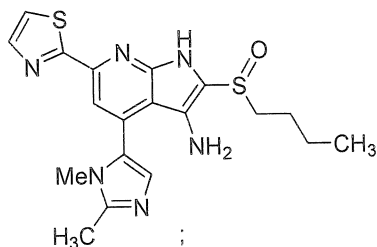
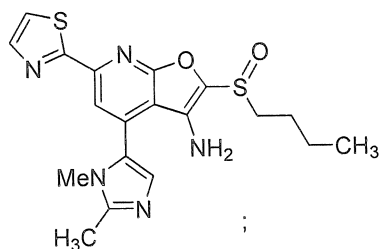
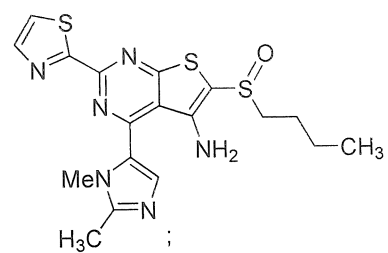
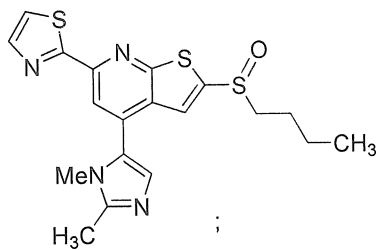
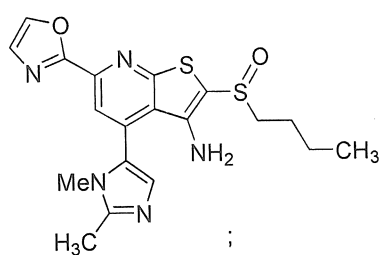


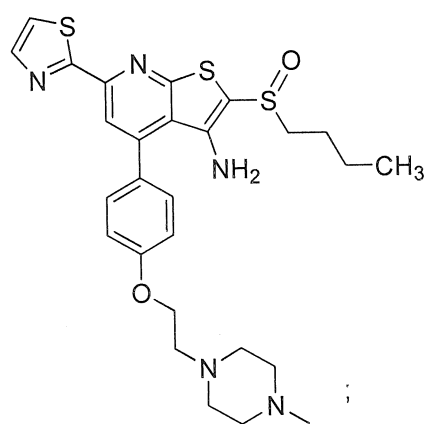
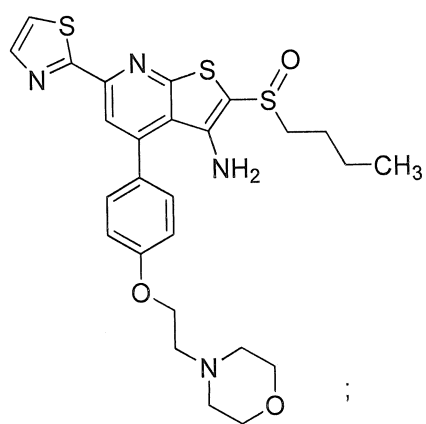
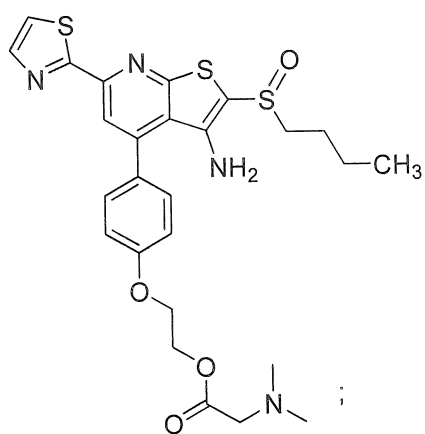
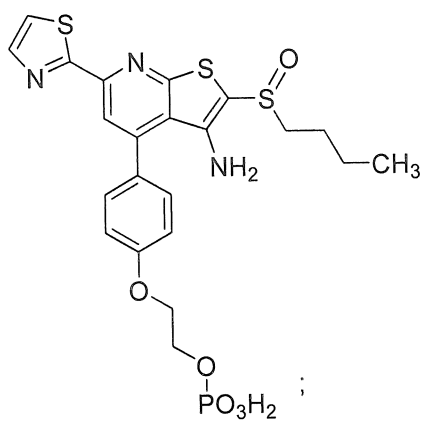
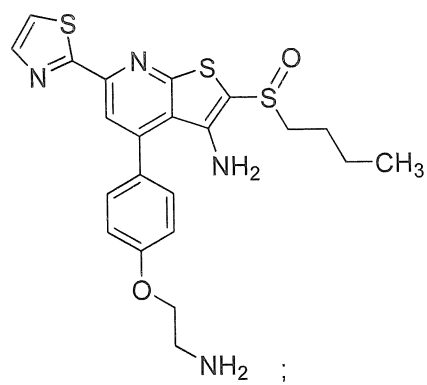
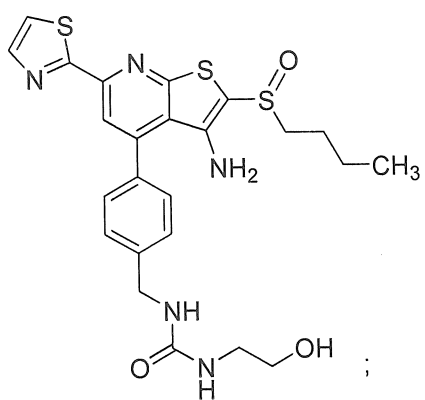


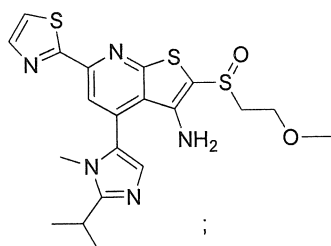
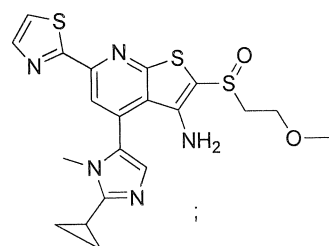
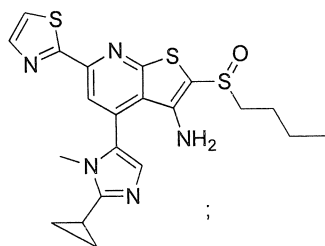
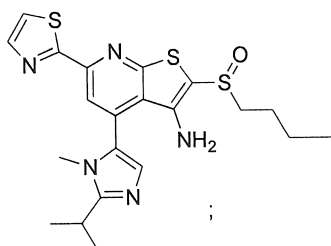
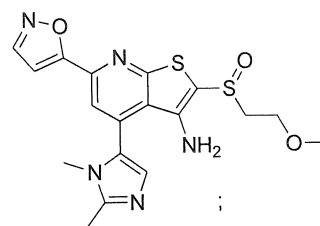
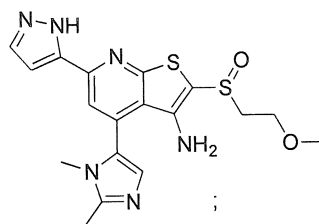
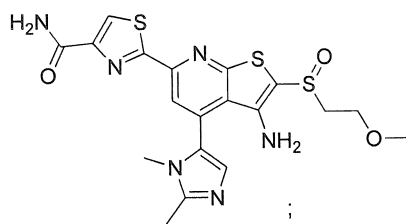
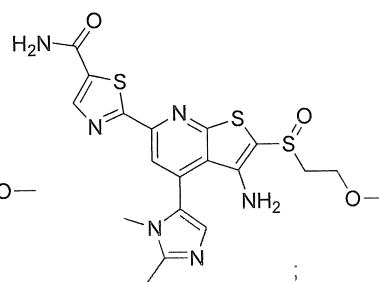
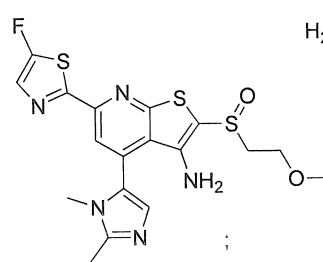
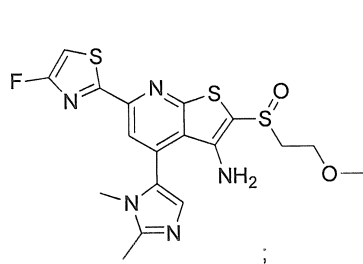
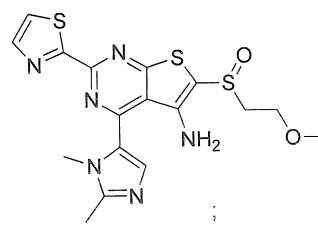
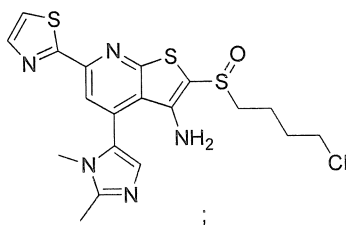
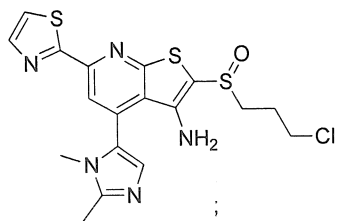
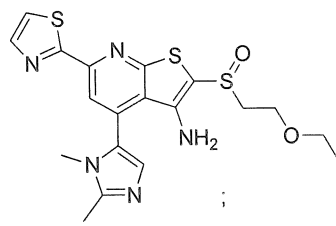
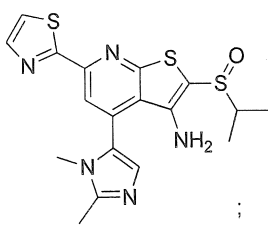
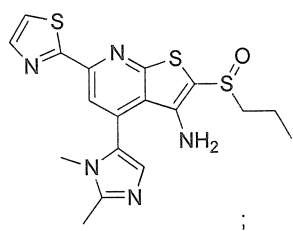


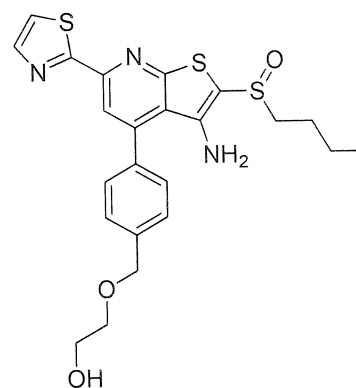
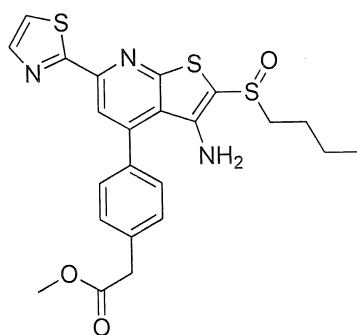
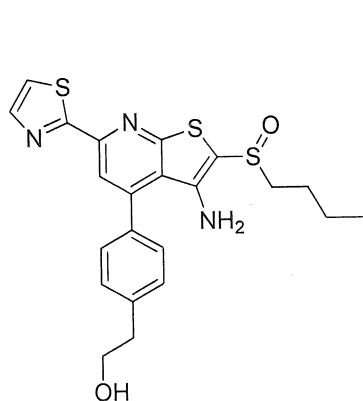
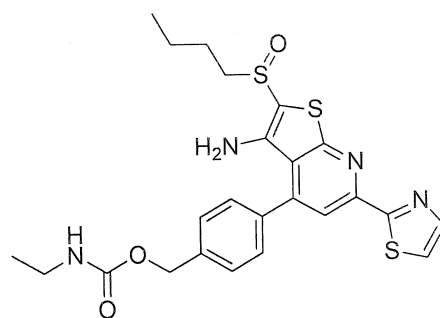
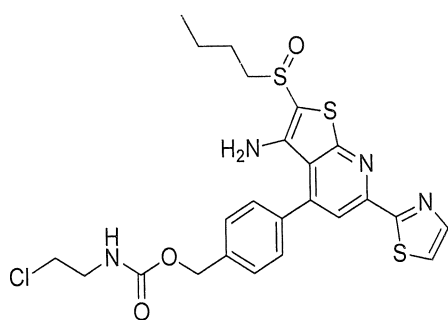
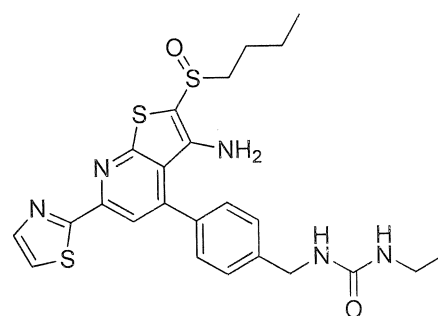
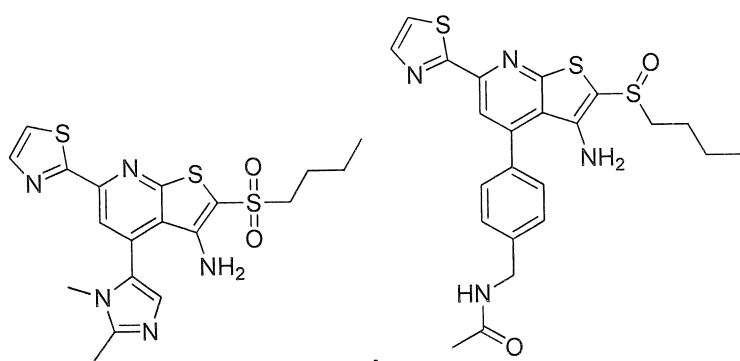
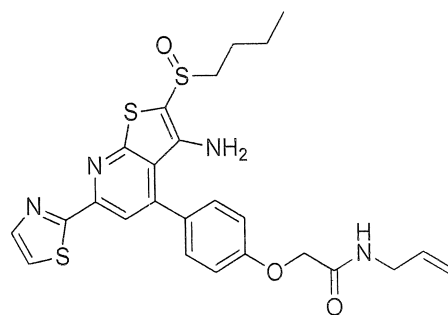
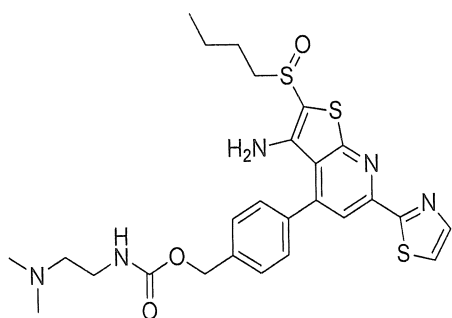
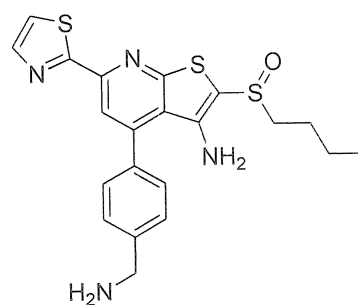
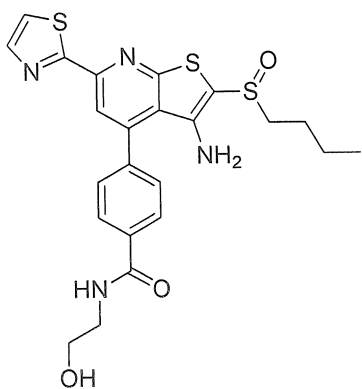


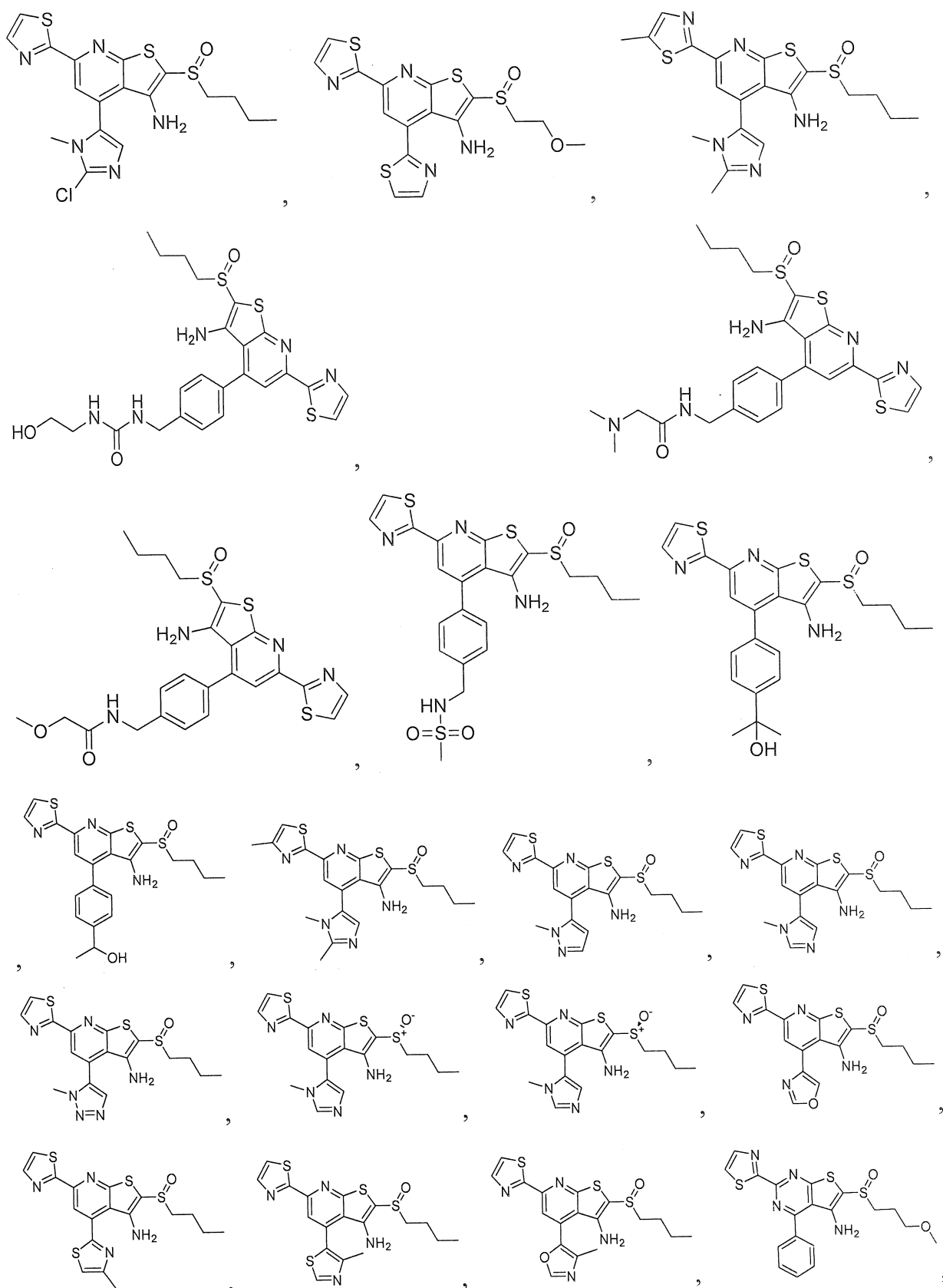


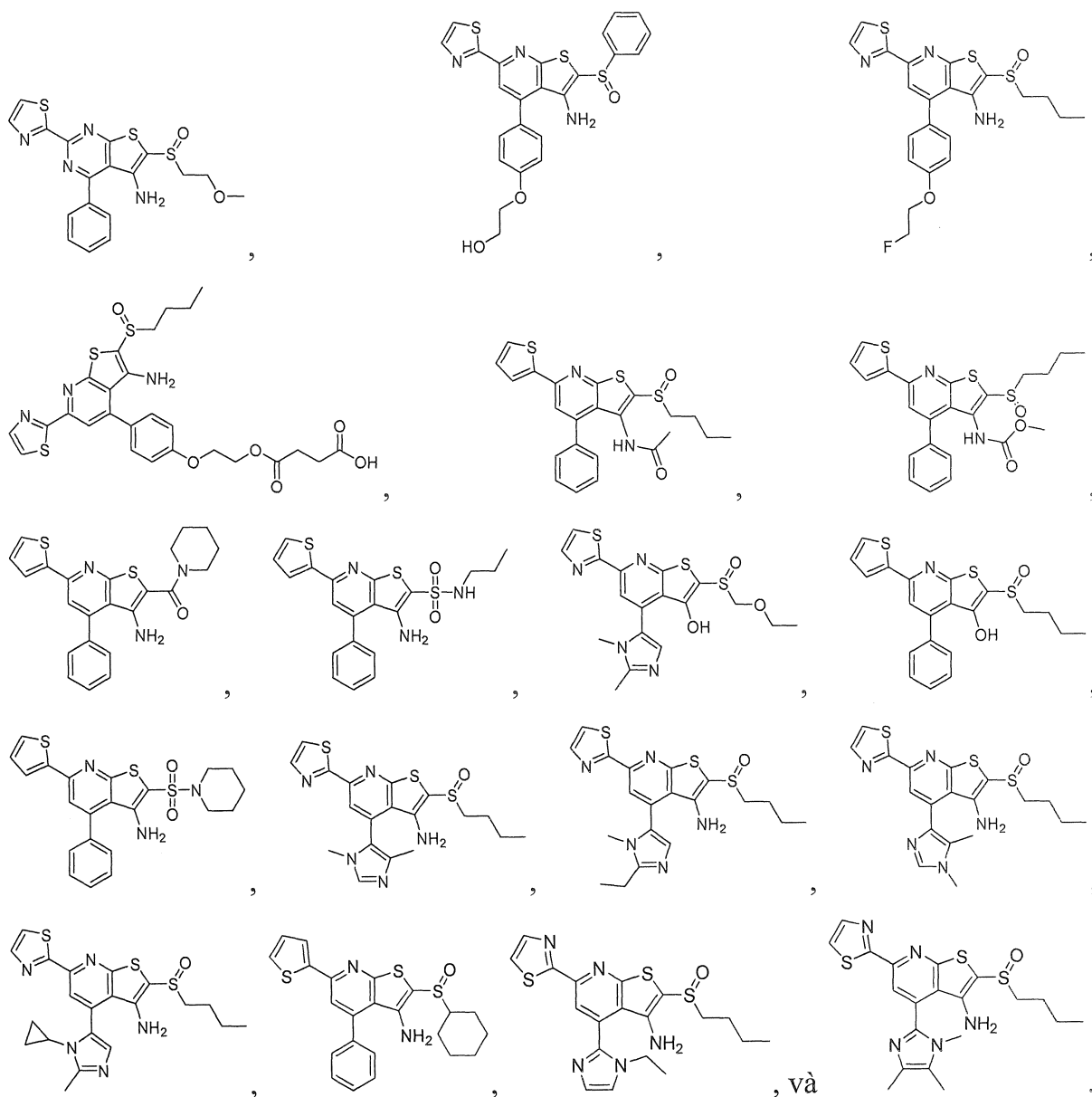






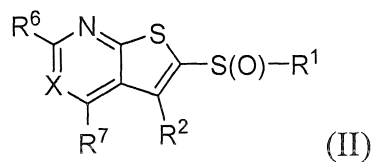






Theo một số phương án và không bị ràng buộc bởi lý thuyết, Người nộp đơn đã ngạc nhiên và bất ngờ phát hiện ra rằng nhóm carboxycyl tại vị trí R¹ làm tăng thời gian bán thải của hợp chất. Thời gian bán thải là thông số quan trọng của tác nhân trị liệu bởi vì nó xác định khoảng thời gian tác động của tác nhân – thời gian bán thải càng dài, tác nhân có thể gây ra tác dụng trị liệu ở đối tượng càng lâu. Theo một số phương án, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, cụ thể là xycloalkyl có từ 3 đến 5 cạnh chẳng hạn như xyclobutyl, được quan sát thấy là có thời gian bán thải mong muốn.

Theo các phương án khác, hợp chất có cấu trúc có công thức (II):



hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(\text{xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh})$, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(\text{heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh})$;

R^2 là $-\text{NH}_2$, CN, hoặc $-\text{NHC}(\text{O})\text{alkyl}$;

R^6 là heteroxyclyl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-\text{C}(\text{O})\text{-alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-alkyl}$, hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{-alkyl}$, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là oxo, $-\text{OH}$, $-\text{O-alkylen-N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{alkylen-OH})$, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{alkylen-OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{-alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-alkyl}$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_m\text{-alkyl}$,

R^4 là oxo, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O-alkylen-OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{-alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-xycloalkyl}$, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc $-\text{alkylen-aryl}$ được thế tùy ý bằng R^8 ;

mỗi R^5 độc lập là, H, alkyl, $-\text{alkylen-OH}$ được thế tùy ý bằng $-\text{OH}$, $-\text{alkylen-NH}_2$, $-\text{alkylen-N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{alkylen-O-alkylen-OH}$, $-\text{alkylen-O-alkylen-NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-alkyl}$, $-\text{alkylen-COOH}$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_m\text{-alkyl}$;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

R^9 là H hoặc alkyl, hoặc hai R^9 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S(O), hoặc N;

X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2; và

t bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, R^1 là xycloalkyl có từ 3 đến 5 cạnh hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(xycloalkyl \text{ có từ 3 đến 5 cạnh})$.

Theo các phương án khác, R^1 là xyclobutyl.

Theo các phương án khác nữa, R^1 là xycloalkyl có từ 4 đến 6 cạnh hai vòng.

Theo một số phương án, R^7 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, aryl có từ 6 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-C(O)NR^5(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác, R^7 là C_1-C_4 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 . Theo các phương án khác, R^7 là C_1-C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác, R^7 là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl, xycloalkyl có 3 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có 4 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 . Theo các phương án khác, R^7 là C_1-C_3 haloalkyl,

xycloalkyl có 3 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có 4 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác, R^7 là $-CF_3$, isopropyl, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, pyrazol, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 . Theo các phương án khác, R^7 là $-CF_3$, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, pyrazol, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo một số phương án, R^3 là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ alkyl})$.

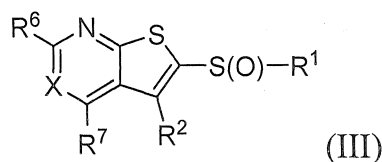
Theo các phương án khác, R^3 là $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_3$

alkyl)CH₂CH₂N(C₁-C₃ alkyl)₂, -NHSO₂CH₃, -N(C₁-C₃ alkyl)SO₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(C₁-C₃ alkyl), hoặc -OCH₂CH₂N(C₁-C₃ alkyl)₂.

Theo các phương án khác nữa, R³ là -NHCH₂CH₂OH hoặc -N(CH₃)CH₂CH₂OH.

Theo một số phương án và không bị ràng buộc bởi lý thuyết, Người nộp đơn đã ngạc nhiên và bất ngờ phát hiện ra rằng các phần tử thế tại vị trí R⁷ có thể được cải biến để cải thiện hoạt tính hERG, bao gồm sự ức chế hERG (IC₅₀), sự phong bế, và tỉ lệ dòng thoát. Ví dụ như, theo một số phương án, các aryl có từ 6 đến 10 cạnh nhất định (*ví dụ như*, phenyl được thế tùy ý) và heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh (*ví dụ như*, pyridyl, pyrazol, và triazol được thế tùy ý) được quan sát thấy là có các tính chất hERG có ích. Theo một số phương án, các C₁-C₆ haloalkyl nhất định (*ví dụ như*, -CF₃) thể hiện sự ức chế hERG (IC₅₀) được cải thiện, trong khi cũng cải thiện thời gian bán thải và độ hòa tan.

Theo các phương án khác, hợp chất có cấu trúc có công thức (III):



hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R¹ là xycloalkyl, alkylen-xycloalkyl, alkylen-alkoxy, heteroxyclyl, hoặc alkylen-heteroxyclyl;

R² là -NH₂, CN, hoặc -NHC(O)alkyl;

R⁶ là heteroxyclyl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R³;

R⁷ là C₁-C₆ haloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁴;

R³ là oxo, -OH, -O-alkylen-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(alkylen-OH), alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(alkylen-OH), -C(O)-alkyl, -C(O)O-alkyl, hoặc -S(O)_m-alkyl;

mỗi R⁵ độc lập là, H, alkyl, -alkylen-OH được thế tùy ý bằng -OH, -alkylen-NH₂, -alkylen-N(R⁹)₂, -alkylen-O-alkylen-OH, -alkylen-O-alkylen-NH₂, -C(O)-alkyl, -alkylen-COOH, -C(O)O-alkyl, hoặc -S(O)_m-alkyl;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

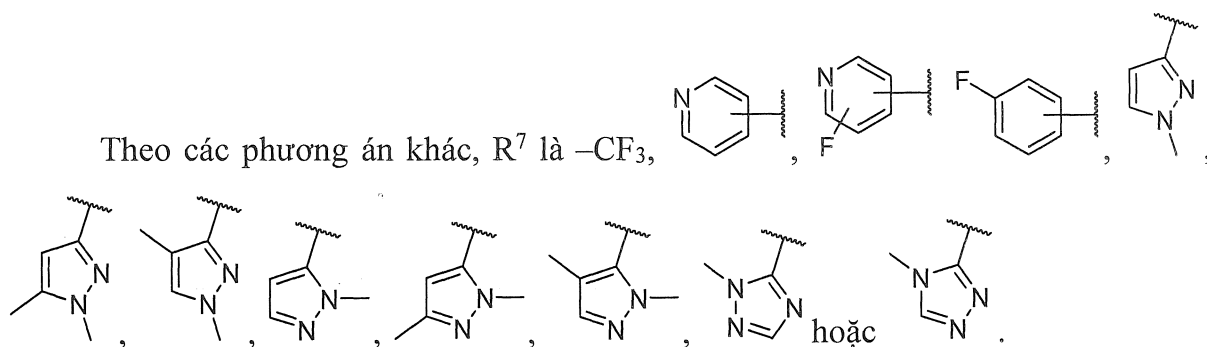
R^4 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH; và

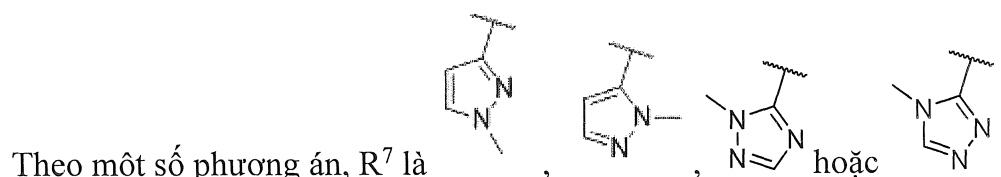
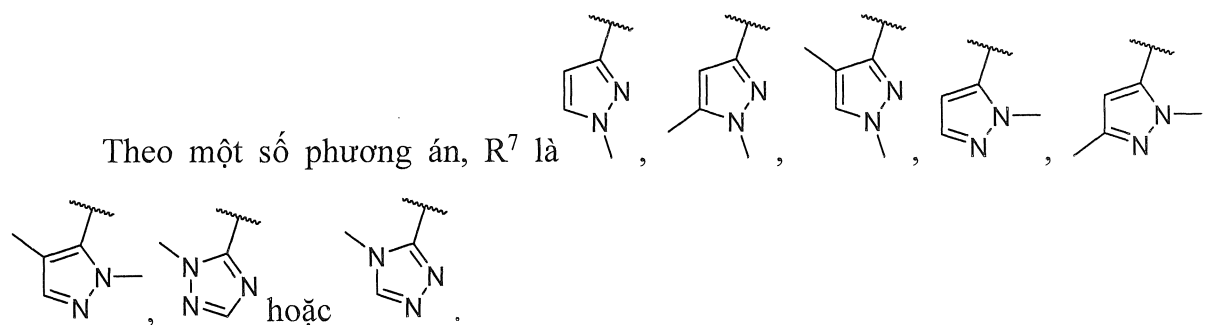
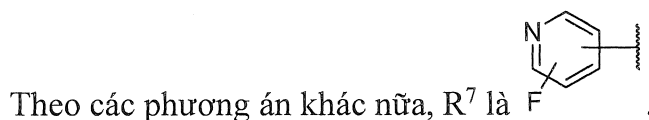
m bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, R^7 là $-\text{CF}_3$, pyridyl, pyrazol, phenyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng R^4 .

Theo các phương án khác, R^7 là $-\text{CF}_3$, pyridyl, flophenyl, hoặc triazol được thế tùy ý bằng halogen hoặc metyl.



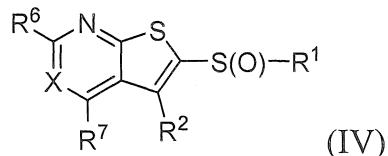
Theo các phương án khác nữa, R^7 là $-\text{CF}_3$.



Theo các phương án khác, R^6 là heteroaryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo một số phương án và không bị ràng buộc bởi lý thuyết, Người nộp đơn đã ngạc nhiên và bất ngờ phát hiện ra rằng xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh tại vị trí R^7 có thể cải thiện độ hòa tan trong khi duy trì hoạt tính PDGH.

Theo các phương án khác, hợp chất có cấu trúc có công thức (IV):



hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là xycloalkyl, -alkylen-xycloalkyl, -alkylen-alkoxy, heteroxyclyl, hoặc -alkylen-heteroxyclyl;

R^2 là $-NH_2$, CN, hoặc $-NHC(O)alkyl$;

R^6 là heteroxyclyl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là oxo, $-OH$, $-O-alkylen-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(alkylen-OH)$, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(alkylen-OH)$, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)O-alkyl$, hoặc $-S(O)_m-alkyl$;

R^4 là halogen, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, hoặc C_1-C_3 alkyl;

mỗi R^5 độc lập là, H, alkyl, -alkylen-OH được thể tùy ý bằng $-OH$, -alkylen- NH_2 , -alkylen- $N(R^9)_2$, -alkylen-O-alkylen-OH, -alkylen-O-alkylen- NH_2 , $-C(O)-alkyl$, -alkylen-COOH, $-C(O)O-alkyl$, hoặc $-S(O)_m-alkyl$;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thể tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, R^7 là xyclopropyl.

Theo các phương án khác, R^1 là xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-$ (xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh), $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(C_1-C_6 \text{ alkoxy})$, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(\text{heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh})$.

Theo một số phương án, R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, $-(CH_2)_p$ -xyclopropyl, $-(CH_2)_p$ -xyclobutyl, $-(CH_2)_p$ -xyclopentyl, hoặc $-(CH_2)_p$ -xyclohexyl; trong đó p bằng 1, 2, hoặc 3.

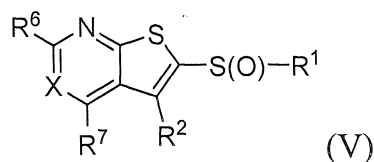
Theo một số phương án, R^3 là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ alkyl})$.

Theo một số phương án, R^3 là $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHCH_2CH_2SO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, hoặc $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$.

Theo các phương án khác, R^3 là $-NHCH_2CH_2OH$ hoặc $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

Theo một số phương án và không bị ràng buộc bởi lý thuyết, Người nộp đơn đã ngạc nhiên và bất ngờ phát hiện ra rằng vị trí R^6 có thể được thế bằng các nhóm R^3 nhất định để cải thiện độ hòa tan và hoạt tính.

Theo các phương án khác, hợp chất có cấu trúc có công thức (V):



hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là xycloalkyl, $-\text{alkylen}-\text{xycloalkyl}$, $-\text{alkylen}-\text{alkoxy}$, heteroxyclyl, hoặc $-\text{alkylen}-\text{heteroxyclyl}$;

R^2 là $-NH_2$, CN, hoặc $-NHC(O)\text{alkyl}$;

R^6 là heteroxyclyl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là haloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-C(O)$ -alkyl, $-C(O)O$ -alkyl, hoặc $-C(O)NR^5$ -alkyl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ alkyl})$;

R^4 là oxo, halogen, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -alkylen- OH , $-S(O)_m$ -alkyl, $-C(O)$ -alkyl, $-C(O)$ -xycloalkyl, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc -alkylen-aryl được thế tùy ý bằng R^8 ;

mỗi R^5 độc lập là H, C_1-C_6 alkyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-OH$ được thế tùy ý bằng $-OH$, -alkylen- NH_2 , -alkylen- $N(R^9)_2$, -alkylen- O -alkylen- OH , -alkylen- O -alkylen- NH_2 , $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, alkylen- $COOH$, hoặc $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ alkyl})$;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, R^3 là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$ hoặc $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$.

Theo các phương án khác, R^5 là H, C_1-C_6 alkyl, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-OH$, hoặc $-S(O)_2(C_1-C_3 \text{ alkyl})$.

Theo một số phương án, R^3 là $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, hoặc $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$.

Theo các phương án khác, R^3 là $-NHCH_2CH_2OH$ hoặc $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

Theo các phương án khác nữa, R^3 là $-NHCH_2CH_2OH$.

Theo một số phương án, R^6 là heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo các phương án khác, R^6 là heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo một số phương án, R^6 là furan, thiophen, pyrol, thiazol, isothiazol, oxazol, isooxazol, pyrazol, imidazol, triazol, pyridin, pyrimidin, pyridazin, hoặc pyrazin, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo các phương án khác, R^6 là thiazol, imidazol, oxazol, pyridin, hoặc pyrimidin.

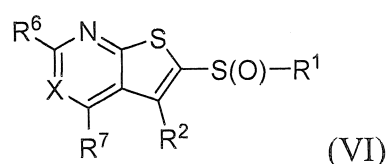
Theo một số phương án, R^6 là heteroaryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo các phương án khác, R^6 là heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 , được chọn từ morpholin, pyridin-on, hoặc piperidin.

Theo một số phương án, R^7 là C_1 - C_3 haloalkyl, xycloalkyl có 3 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có 4 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác, R^7 là $-CF_3$, xyclopropyl, phenyl, pyrazol, pyridyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo một số phương án, hợp chất có cấu trúc có công thức (VI):



hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là xycloalkyl, alkylen-xycloalkyl, alkylen-alkoxy, heteroxyclyl, hoặc alkylen-heteroxyclyl;

R^2 là $-NH_2$, CN, hoặc $-NHC(O)alkyl$;

R^6 là heteroxyclyl hai vòng dung hợp hoặc heteroaryl hai vòng dung hợp, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-C(O)-alkyl$,

-C(O)O-alkyl, hoặc -C(O)NR⁵-alkyl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁴;

R³ là oxo, -OH, -O-alkylen-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(alkylen-OH), alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)-alkyl, -C(O)O-alkyl, hoặc -S(O)_m-alkyl;

R⁴ là oxo, halogen, -CN, -N(R⁵)₂, -OH, -O-alkylen-OH, -S(O)_m-alkyl, -C(O)-alkyl, -C(O)-xycloalkyl, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc -alkylen-aryl được thế tùy ý bằng R⁸;

mỗi R⁵ độc lập là, H, alkyl, -alkylen-OH được thế tùy ý bằng -OH, -alkylen-O-alkylen-OH, -alkylen-O-alkylen-NH₂, -C(O)-alkyl, -C(O)O-alkyl, hoặc -S(O)_m-alkyl;

hoặc theo cách khác, hai R⁵ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R⁸;

R⁸ là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH; và

m bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo một số phương án, R⁶ là heteroaryl hai vòng dung hợp có từ 8 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R³.

Theo một số phương án, R⁷ là C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, aryl có từ 6 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, -C(O)(C₁-C₆ alkyl), -C(O)O(C₁-C₆ alkyl), hoặc -C(O)NR⁵(C₁-C₆ alkyl), mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁴.

Theo các phương án khác, R⁷ là C₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁴. Theo các phương án khác, R⁷ là C₁-C₆ haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁴.

Theo các phương án khác nữa, R^7 là C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác, R^7 là C_1 - C_3 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, pyrazol, pyridyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 . Theo các phương án khác, R^7 là C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, pyrazol, pyridyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo các phương án khác, R^7 là $-CF_3$, isopropyl, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 . Theo các phương án khác, R^7 là $-CF_3$, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

Theo một số phương án, R^1 là C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(xycloalkyl \text{ có từ 3 đến 6 cạnh})$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(C_1-C_6 \text{ alkoxy})$, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(heteroxyclyl \text{ có từ 3 đến 6 cạnh})$.

Theo các phương án khác, R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, $-(CH_2)_p$ -xyclopropyl, $-(CH_2)_p$ -xyclobutyl, $-(CH_2)_p$ -xyclopentyl, hoặc $-(CH_2)_p$ -xyclohexyl; trong đó p bằng 1, 2, hoặc 3.

Theo một số phương án, R^3 là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ alkyl})$.

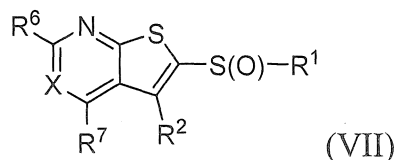
Theo các phương án khác, R^3 là $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})CH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, hoặc $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ alkyl})_2$.

Theo một số phương án, R^3 là $-NHCH_2CH_2OH$ hoặc $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$.

Theo các phương án khác, R^4 là halogen, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-OH$, $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)-(xycloalkyl \text{ có từ 3 đến 6 cạnh})$,

C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh.

Theo một số phương án, hợp chất có cấu trúc có công thức (VII):

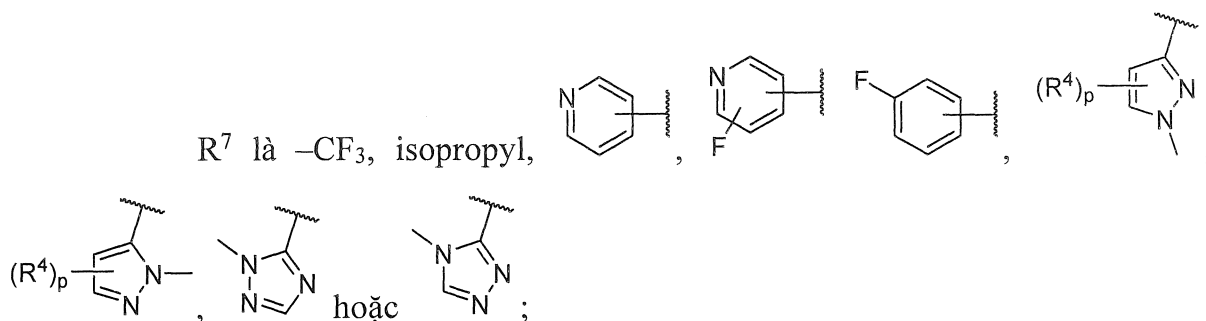


hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R¹ là xyclobutyl hoặc -(C₁-C₄ alkylen)-(C₁-C₃ alkoxy);

R² là -NH₂, CN, hoặc -NHC(O)alkyl;

R⁶ là heteroxyclyl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R³;



R³ là oxo, -OH, -O-alkylen-OH, -O-alkylen-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(alkylen-OH), -N(R⁵)(alkylen-O-alkyl), alkyl, -alkylen-OH, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(alkylen-OH), -C(O)-alkyl, -C(O)O-alkyl, hoặc -S(O)_m-alkyl, trong đó mỗi xycloalkyl và heteroxyclyl được thế tùy ý bằng R¹⁰;

R⁴ là C₁-C₃ alkyl;

mỗi R⁵ độc lập là, H, alkyl, -alkylen-OH được thế tùy ý bằng -OH, -alkylen-NH₂, -alkylen-N(R⁹)₂, -alkylen-O-alkylen-OH, -alkylen-O-alkylen-NH₂, -C(O)-alkyl, -C(O)O-alkyl, -alkylen-COOH, hoặc -S(O)_m-alkyl;

hoặc theo cách khác, hai R⁵ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R⁸;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

R^9 là H hoặc alkyl, hoặc hai R^9 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S(O)_t, hoặc N;

R^{10} là -OH, halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

p bằng 0 hoặc 1; và

t bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo các phương án khác nữa, R^2 là -NH₂.

Theo một số phương án, R^6 là heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo các phương án khác, R^6 là heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo các phương án khác nữa, R^6 là heteroaryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

Theo một số phương án, R^3 là -O-(C₁-C₆ alkylen)-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(C₁-C₆ alkylen-OH), -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(C₁-C₆ alkylen-OH), -C(O)(C₁-C₆ alkyl), -C(O)O(C₁-C₆ alkyl), hoặc -S(O)_m(C₁-C₆ alkyl).

Theo các phương án khác, R^3 là -(C₁-C₃ alkyl)OH, -NH₂, -N(C₁-C₃ alkyl)₂, -NHCH₂CH₂OH, -N(C₁-C₃ alkyl)CH₂CH₂OH, N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCH₂CH(CH₂OH)₂, -N(C₁-C₃ alkyl)CH₂CH(CH₂OH)₂, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH₂, -N(C₁-C₃ alkyl)CH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH(C₁-C₃ alkyl), -NHCH₂CH₂N(C₁-C₃ alkyl)₂, -N(C₁-C₃ alkyl)CH₂CH₂NH(C₁-C₃ alkyl), -N(C₁-C₃ alkyl)CH₂CH₂N(C₁-C₃ alkyl)₂, -NHSO₂CH₃, -N(C₁-C₃ alkyl)SO₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(C₁-C₃ alkyl), hoặc -OCH₂CH₂N(C₁-C₃ alkyl)₂.

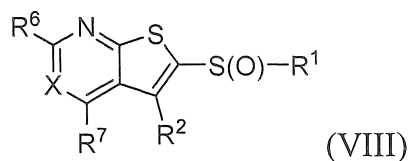
Theo các phương án khác nữa, R^3 là -NHCH₂CH₂OH hoặc -N(CH₃)CH₂CH₂OH.

Theo một số phương án, R^4 là halogen, -CN, -N(R⁵)₂, -OH, -O-(C₁-C₆ alkylen)-OH, -S(O)_m(C₁-C₆ alkyl), -C(O)(C₁-C₆ alkyl), -C(O)-(xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh),

C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroxycyl có từ 3 đến 6 cạnh.

Theo một số phương án, n bằng 1.

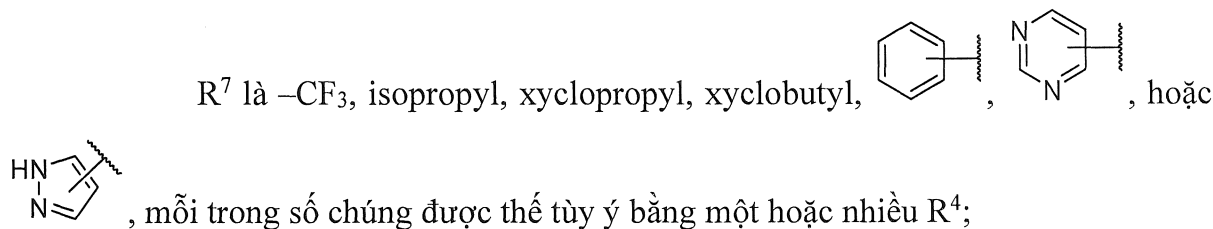
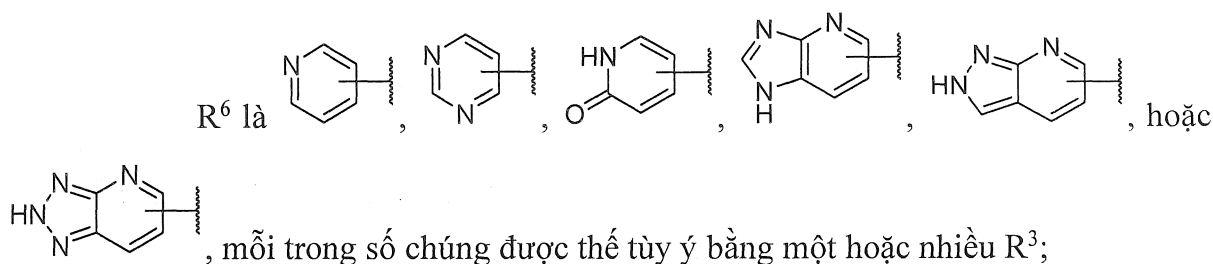
Theo một số phương án, hợp chất có cấu trúc có công thức (VIII):



hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R¹ là xyclobutyl hoặc -(C₁-C₄ alkylen)-(C₁-C₃ alkoxy);

R² là -NH₂, CN, hoặc -NHC(O)alkyl;



R³ là -NH₂, -NH(C₁-C₃ alkyl), -NH(C₁-C₄ alkylen)-OH, hoặc C₁-C₃ alkyl;

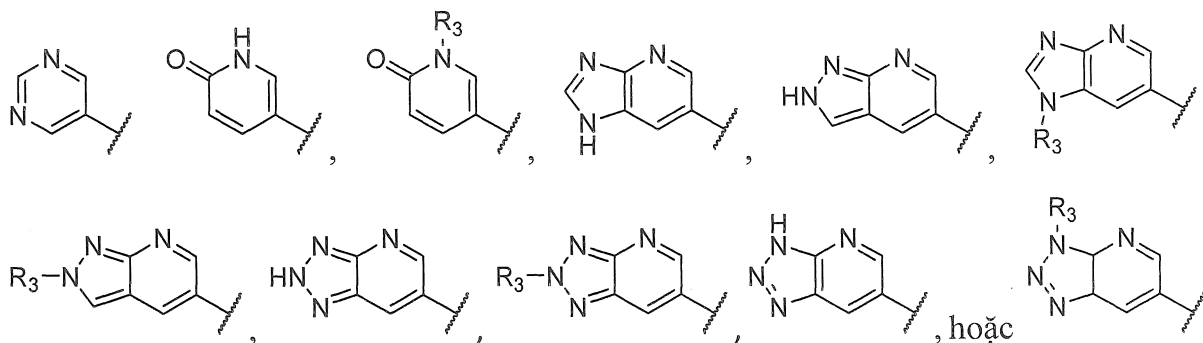
R⁴ là C₁-C₃ alkyl; và

X là N hoặc CH.

Theo một số phương án có công thức (VIII), R¹ là xyclobutyl. Theo một số phương án có công thức (VIII), R¹ -(C₁-C₄ alkylen)-(C₁-C₃ alkoxy). Theo một số phương án có công thức (VIII), R¹ -(C₁-C₄ alkylen)-(C₁-C₃ alkoxy) là -(C₂-C₃ alkylen)-(C₁ alkoxy).

Theo một số phương án có công thức (VIII), R² là -NH₂.

Chemical structures of pyridine and pyrimidine derivatives. The pyridine structure is shown with a wavy line indicating a substituent at the 3-position. The pyrimidine structure is shown with a wavy line indicating a substituent at the 4-position and an R₃ group at the 2-position.



Theo một số phương án, có công thức (VIII), R⁷ là –CF₃, isopropyl, xyclopropyl, hoặc xyclobutyl. Theo một số phương án, có công thức (VIII), R⁷ là isopropyl. Theo

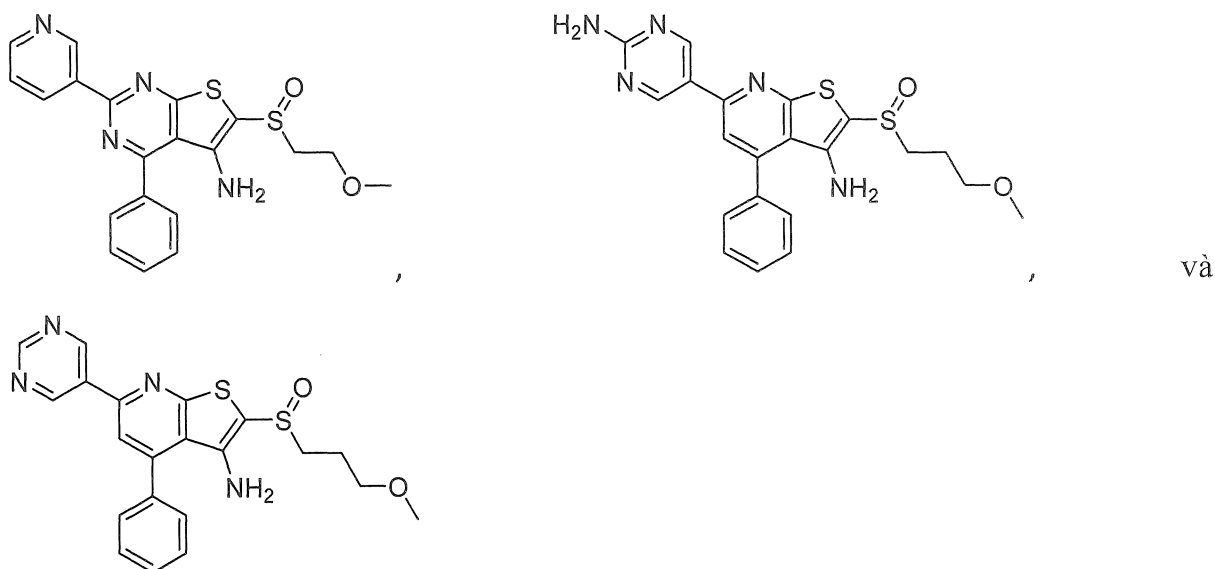


 , hoặc
 

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (VIII) được nêu trong Bảng 2.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (VIII) không bao gồm:





Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng nằm trong khoảng từ khoảng 25% đến 100%, *ví dụ như*, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. 15-PGDH đại tràng có thể được đo (*ví dụ như*, bằng thử nghiệm được mô tả trong các ví dụ này) bằng cách sử dụng liều lượng thích hợp của hợp chất theo sáng chế, vào 30 phút, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 2,5 giờ, 3 giờ, 3,5 giờ, 4 giờ, 4,5 giờ, 5 giờ, 5,5 giờ, 6 giờ, 6,5 giờ, 7 giờ, 7,5 giờ, 8 giờ, 8,5 giờ, 9 giờ, 9,5 giờ, 10 giờ, 15 giờ, 20 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ, hoặc nhiều giờ hơn sau khi dùng, bao gồm tất cả các thời gian giữa các giá trị này. Theo một số phương án, sự ức chế 15-PGDH đại tràng được đo ở 30 phút sau khi dùng. Theo các phương án cụ thể, sự ức chế 15-PGDH đại tràng được đo ở 4 giờ. Theo một số phương án, liều lượng thích hợp là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40, 50, hoặc nhiều mg/kg hơn, bao gồm tất cả các giá trị và khoảng giá trị ở giữa các giá trị này.

Theo một phương án, phổi, gan, ruột, da, tim (hoặc cơ quan khác bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này) sự ức chế 15-PGDH có thể được đo bằng cách sử dụng liều lượng thích hợp của hợp chất theo sáng chế, vào 30 phút, 1 giờ, 1,5 giờ, 2 giờ, 2,5 giờ, 3 giờ, 3,5 giờ, 4 giờ, 4,5 giờ, 5 giờ, 5,5 giờ, 6 giờ, 6,5 giờ, 7 giờ, 7,5 giờ, 8 giờ, 8,5 giờ, 9 giờ, 9,5 giờ, 10 giờ, 15 giờ, 20 giờ, 24 giờ, 48 giờ, 72 giờ, hoặc nhiều giờ hơn, bao gồm tất cả các thời gian và khoảng giá trị ở giữa các giá trị này. Theo một số phương án, sự ức chế 15-PGDH phổi được đo ở 30 phút. Theo các phương án cụ thể, sự ức chế

15-PGDH phổi được đo ở 4 giờ. Theo một số phương án, liều lượng thích hợp là 1 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 0 15, 20, 30, 40, 50, hoặc nhiều mg/kg hơn, bao gồm tất cả các giá trị và khoảng giá trị ở giữa các giá trị này. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế ức chế hoạt tính 15-PGDH phổi nằm trong khoảng từ khoảng 25% đến 100%, *ví dụ như*, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế (*ví dụ như*, có công thức I-VIII), được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú và ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng ở 30 phút trong khoảng từ khoảng 25% đến 100%, *ví dụ như*, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú, ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng ở 30 phút trong khoảng từ khoảng 65% đến 100% (*ví dụ như*, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%), và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú có thể ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng ở 30 phút trong khoảng từ khoảng 70% đến 100% (*ví dụ như*, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%), và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú, ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng ở 30 phút trong khoảng từ khoảng 80% đến 100%, và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú, ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng ở 30 phút trong khoảng từ khoảng 90% đến 100%, và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú, ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng ở 30 phút trong khoảng từ khoảng 95% đến 100%, và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Đây là kết quả bất ngờ và đáng ngạc nhiên, vì chất ức chế 15-PGDH được tổng hợp từ trước, chẳng hạn như Hợp Chất Tham Chiếu C (Ví dụ B), khi được cấp qua

đường miệng ở 10 mpk không đủ hiệu nghiệm để ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng ở 30 phút. Trên thực tế, Hợp Chất Tham Chiếu C thực sự làm tăng hoạt tính hoạt tính 15-PGDH đại tràng, như chỉ ra bởi sự ức chế -55,2%.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế (*ví dụ như*, có công thức I-VIII), được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú và ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng ở 4 giờ trong khoảng từ khoảng 25% đến 100%, *ví dụ như*, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú, ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng ở 4 giờ trong khoảng từ khoảng 65% đến 100% (*ví dụ như*, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%), và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú có thể ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng ở 4 giờ trong khoảng từ khoảng 70% đến 100% (*ví dụ như*, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%), và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú, ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng ở 4 giờ trong khoảng từ khoảng 80% đến 100%, và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú, ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng ở 4 giờ trong khoảng từ khoảng 80% đến 98%, và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế (*ví dụ như*, có công thức I-VIII), được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú và ức chế hoạt tính 15-PGDH phổi, gan, ruột, da, tim (hoặc cơ quan khác bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này) ở 30 phút trong khoảng từ khoảng 25% đến 100%, *ví dụ như*, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú, ức chế hoạt tính 15-PGDH phổi ở 30 phút trong khoảng từ khoảng 65% đến 100% (*ví*

dụ như, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%), và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú có thể ức chế hoạt tính 15-PGDH phổi ở 30 phút trong khoảng từ khoảng 70% đến 100% (*ví dụ như*, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%), và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú, ức chế hoạt tính 15-PGDH phổi ở 30 phút trong khoảng từ khoảng 80% đến 100%, và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế (*ví dụ như*, có công thức I-VIII), được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú và ức chế hoạt tính 15-PGDH phổi, gan, ruột, da, tim (hoặc cơ quan khác bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này) ở 4 giờ trong khoảng từ khoảng 25% đến 100%, *ví dụ như*, khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 45%, khoảng 50%, khoảng 55%, khoảng 60%, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%, và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú, ức chế hoạt tính 15-PGDH phổi ở 4 giờ trong khoảng từ khoảng 65% đến 100% (*ví dụ như*, khoảng 65%, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%), và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú có thể ức chế hoạt tính 15-PGDH phổi ở 4 giờ trong khoảng từ khoảng 70% đến 100% (*ví dụ như*, khoảng 70%, khoảng 75%, khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, hoặc khoảng 100%), và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế, khi được dùng ở 10 mg/kg ở động vật có vú, ức chế hoạt tính 15-PGDH phổi ở 4 giờ trong khoảng từ khoảng 80% đến 100%, và khoảng giá trị con bất kỳ trong bản mô tả này.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế (*ví dụ như*, công thức I-VIII) có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ lớn hơn 50 phút. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ lớn hơn 60 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ lớn hơn 70 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi

thể người $T_{1/2}$ lớn hơn 80 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ lớn hơn 90 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ lớn hơn 100 phút. Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ lớn hơn 110 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ lớn hơn 120 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ lớn hơn 130 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ lớn hơn 145 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ nằm trong khoảng từ 65 đến ít nhất là 145 (ví dụ như, 65, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, hoặc lớn hơn, bao gồm tất cả các giá trị và khoảng giá trị ở giữa chúng).

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế (ví dụ như, công thức I-VIII) có độ ổn định vi thể người tốt hơn so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Xem WO 2013/158649, WO 2015/065716, WO 2016/144958, WO 2016/168472, WO 2018/017582, WO 2018/102552, WO 2018/145080, WO 2018/187810, và WO 2018/218251, phần bộc lộ của mỗi tài liệu được kết hợp ở đây để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng cho mọi mục đích. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 15 phút so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 25 phút so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 35 phút so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 45 phút so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 55 phút so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 65 phút so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 75 phút so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án,

chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 85 phút so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 95 phút so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 100 phút so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 110 phút so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 120 phút so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ lâu hơn trong khoảng từ 15 phút đến khoảng 120 phút so với độ ổn định vi thể $T_{1/2}$ của chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế (*ví dụ như*, công thức I-VIII) có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 40 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C (Ví dụ B). Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 70 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 80 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 90 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 100 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 110 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 120 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể người $T_{1/2}$ lâu hơn trong khoảng từ 70 phút đến khoảng 120 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế (*ví dụ như*, công thức I-VIII) có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ lớn hơn 10 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ lớn hơn 50 phút.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ lớn hơn 60 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ lớn hơn 70 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ lớn hơn 80 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ lớn hơn 90 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ lớn hơn 100 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ lớn hơn 110 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ lớn hơn 120 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ lớn hơn 130 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ lớn hơn 140 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ lớn hơn 145 phút. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ nằm trong khoảng từ 65 đến ít nhất là 145 (ví dụ như, 65, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, hoặc lớn hơn, bao gồm tất cả các giá trị và khoảng giá trị ở giữa chúng).

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế (ví dụ như, công thức I-VIII) có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 10 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C (Ví dụ B). Theo một số phương án,

chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 20 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 30 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 40 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 50 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 60 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 70 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 80 phút so với Hợp

Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 90 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 100 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 110 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 120 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 130 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn ít nhất là 140 phút so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế có độ ổn định vi thể chuột $T_{1/2}$ mà lâu hơn từ 65 đến ít nhất là 145 so với Hợp Chất Tham Chiếu C (*ví dụ như*, 65, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, hoặc lớn hơn, bao gồm tất cả các giá trị và khoảng giá trị ở giữa chúng).

EC_{50} để gây cảm ứng PGE2 được xác định bằng cách sử dụng tế bào A549 mà đã được xử lý bởi IL1- β 24 giờ. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế (*ví dụ như*, công thức I-VIII) có EC_{50} để gây cảm ứng PGE2 mà nhỏ hơn hoặc bằng 10 nM. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 5 nM. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 4 nM. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 3 nM. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 2 nM. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn hoặc bằng 1 nM. Theo một số phương án, EC_{50} nằm trong khoảng từ 10 nM đến khoảng 0,01 nM bao gồm tất cả các giá trị và khoảng giá trị con ở giữa các giá trị này). Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 4 lần so với được bộc lộ từ trước

Chất ức chế 15-PGDH, chẳng hạn như các chất được bộc lộ trong các tài liệu công bố được viện dẫn ở trên. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 8 lần so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 10 lần so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 15 lần so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 20 lần so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 30 lần so với chất

ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 40 lần so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 50 lần so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn từ 10 lần đến 50 lần so với chất ức chế 15-PGDH được bộc lộ từ trước.

Theo một số phương án, EC_{50} của chất ức chế 15-PGDH theo sáng chế (ví dụ như, công thức I-VIII) nhỏ hơn ít nhất là 5 lần so với Hợp Chất Tham Chiếu C (Ví dụ B). Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 10 lần so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 15 lần so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 20 lần so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 25 lần so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 30 lần so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 35 lần so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 40 lần so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 45 lần so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn ít nhất là 50 lần so với Hợp Chất Tham Chiếu C. Theo một số phương án, EC_{50} nhỏ hơn từ 5 lần đến 50 lần so với Hợp Chất Tham Chiếu C.

Theo các phương án nhất định, chất ức chế 15-PGDH có công thức -(I-VIII), có thể được chọn mà có thể ia) ở nồng độ 2,5 μ M, kích thích dòng tế bào báo cáo Vaco503 biểu hiện cấu trúc dung hợp 15-PGDH luxiferaza đến hàm lượng đầu ra luxiferaza lớn hơn 70 (bằng cách sử dụng thang mà giá trị bằng 100 trên đó chỉ ra sự tăng gấp đôi của đầu ra báo cáo trên đường cơ sở); iia) ở nồng độ 2,5 μ M kích thích dòng tế bào báo cáo V9m biểu hiện

cấu trúc dung hợp 15-PGDH luxiferaza đến hàm lượng đầu ra luxiferaza lớn hơn 75; iia) ở nồng độ 7,5 μ M kích thích dòng tế bào báo cáo LS174T biểu hiện cấu trúc dung hợp 15-PGDH luxiferaza đến hàm lượng đầu ra luxiferaza lớn hơn 70; và iva) ở nồng độ 7,5 μ M, không hoạt hóa dòng tế bào V9m đối chứng âm biểu hiện chất báo cáo TK-renilla luxiferaza đến mức lớn hơn 20; và va) ức chế hoạt tính enzym của protein 15-PGDH tái tổ hợp tại IC_{50} nhỏ hơn 1 μ M.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể ib) ở nồng độ 2,5 μ M, kích thích dòng tế bào báo cáo Vaco503 biểu hiện cấu trúc dung hợp 15-PGDH

luxiferaza để làm tăng đầu ra luxiferaza; iib) ở nồng độ 2,5 μM kích thích dòng tế bào báo cáo V9m biểu hiện cấu trúc dung hợp 15-PGDH luxiferaza để làm tăng đầu ra luxiferaza; iiib) ở nồng độ 7,5 μM kích thích dòng tế bào báo cáo LS174T biểu hiện cấu trúc dung hợp 15-PGDH luxiferaza để làm tăng đầu ra luxiferaza; ivb) ở nồng độ 7,5 μM , không hoạt hóa dòng tế bào V9m đối chứng âm biểu hiện chất báo cáo TK-renilla luxiferaza lên hàm lượng luxiferaza lớn hơn 20% trên mức nền; và vb) ức chế hoạt tính enzym của protein 15-PGDH tái tổ hợp tại IC_{50} nhỏ hơn 1 μM .

Theo một số phương án, hợp chất hoặc chất ức chế 15-PGDH có thể ức chế hoạt tính enzym của 15-PGDH tái tổ hợp tại IC_{50} nhỏ hơn 1 μM , tại IC_{50} nhỏ hơn 250 nM, tại IC_{50} nhỏ hơn 50 nM, tại IC_{50} nhỏ hơn 10 nM, tại IC_{50} nhỏ hơn 5 nM ở dạng tái tổ hợp, tại IC_{50} nằm trong khoảng từ khoảng 2,5 nM đến khoảng 10 nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 2,5 nM ở nồng độ 15-PGDH nằm trong khoảng từ khoảng 5 nM đến khoảng 10 nM.

Chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh mà liên quan đến 15-PGDH và/hoặc làm giảm hàm lượng prostaglandin và/hoặc mong muốn làm tăng hàm lượng prostaglandin ở đối tượng. Ví dụ như, như thảo luận ở trên, đã biết rằng prostaglandin đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển tóc. Cụ thể là, sự lưu trữ bên trong của các loại khác nhau (A_2 , F_{2a} , E_2) của prostaglandin trong các khoang khác nhau của nang lông hoặc môi trường da liền kề của chúng đã được chứng minh là thiết yếu trong việc duy trì và làm tăng mật độ tóc (Colombe L et. al, 2007, Exp. Dermatol, 16(9), 762-9). Đã có báo cáo rằng 15-PGDH, mà tham gia vào sự thoái biến của prostaglandin có mặt trong nhú bì nang lông, làm bất hoạt prostaglandin, đặc biệt là, PGF_{2a} và PGE_2 , gây hư hại da đầu và rụng tóc (Michelet J F et. al., 2008, Exp. Dermatol, 17(10), 821-8). Do đó, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, mà có hoạt tính kìm hãm hoặc ức chế chống lại 15-PGDH mà làm thoái biến prostaglandin, có thể cải thiện sự hư hại da đầu, ngăn ngừa rụng tóc và thúc đẩy sự phát triển tóc và được sử dụng trong dược phẩm để ngăn ngừa rụng tóc và thúc đẩy sự phát triển tóc.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong dược phẩm để thúc đẩy và/hoặc gây cảm ứng và/hoặc kích thích sự hình thành sắc tố của da và/hoặc phân phụ da, và/hoặc làm tác nhân để ngăn

ngừa và/hoặc hạn chế sự khử hình thành sắc tố và/hoặc làm trắng da và/hoặc phân phụ da, cụ thể là làm tác nhân để ngăn ngừa và/hoặc hạn chế sự bạc tóc.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho da của đối tượng, *ví dụ như*, trong việc dùng tại chỗ, để thúc đẩy và/hoặc kích thích sự hình thành sắc tố của da và/hoặc sự phát triển tóc, ức chế sự rụng tóc, và/hoặc điều trị sự hư hỏng hoặc viêm da, chẳng hạn như sự hư hại da gây ra bởi các kích thích vật lý hoặc hóa học và/hoặc sự phơi nhiễm UV.

Theo các phương án khác nữa, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh tim mạch và/hoặc bệnh suy mạch, chẳng hạn như bệnh Raynaud, bệnh Buerger, bệnh thần kinh do tiểu đường, và chứng tăng huyết áp động mạch phổi. Prostaglandin bao gồm chất tương đồng prostaglandin được sản xuất trong cơ thể đã được biết là duy trì tác động phù hợp của thành mạch máu, đặc biệt là để đóng góp vào sự giãn mạch đối với dòng máu, ngăn ngừa sự kết tập tiểu cầu và điều biến sự tăng sinh của cơ trơn mà bao xung quanh thành mạch máu (Yan. Cheng et. al., 2006, J. Clin., Invest). Ngoài ra, sự ức chế của sự sản xuất prostaglandin hoặc sự mất đi hoạt tính của chúng gây ra sự thoái hóa của màng trong thành mạch máu, sự kết tập tiểu cầu và sự rối loạn chức năng của bộ máy tế bào trong cơ trơn. Trong số những thứ khác, sự sản xuất của prostaglandin trong mạch máu được thể hiện là được làm giảm ở bệnh nhân tăng huyết áp, bao gồm chứng tăng huyết áp động mạch phổi.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương hoặc bệnh miệng, ruột, và/hoặc dạ dày-ruột, hoặc bệnh viêm ruột, chẳng hạn như loét miệng, bệnh về nướu, viêm dạ dày, viêm đại tràng, viêm loét đại tràng, và loét dạ dày. Viêm dạ dày và loét dạ dày, các đại diện của bệnh dạ dày-ruột, được xác định dưới dạng tình trạng bệnh mà màng nhầy dạ dày-ruột được tiêu hóa bằng axit dạ dày để tạo thành vết loét. Trong thành dạ dày thường gồm có niêm mạc, lớp dưới niêm mạc, lớp cơ và màng thanh dịch, loét dạ dày thậm chí làm hư hại lớp dưới niêm mạc và lớp cơ, trong khi viêm dạ dày chỉ làm hư hại niêm mạc. Mặc dù tỉ lệ mắc bệnh của viêm dạ dày và loét dạ dày tương đối cao, nguyên nhân của chúng vẫn chưa được phân loại. Cho đến nay, chúng được biết là được gây ra bởi sự mất cân bằng giữa yếu tố ăn mòn và yếu tố phòng vệ, *tức là*, sự tăng lên của yếu tố ăn mòn chẳng hạn như sự tăng lên của sự tiết axit dạ dày

hoặc pepsin, hoặc sự giảm đi của yếu tố phòng vệ chẳng hạn như sự khiếm khuyết cấu trúc hoặc hình thái của màng nhầy dạ dày, sự giảm đi của sự tiết dịch nhầy và ion bicacbonat, sự giảm đi của sự sản xuất prostaglandin, hoặc dạng tương tự.

Các tác nhân trị liệu có sẵn hiện nay đối với viêm dạ dày và loét dạ dày có chứa các thuốc khác nhau để củng cố yếu tố phòng vệ chẳng hạn như thuốc kháng axit, mà không ảnh hưởng đến, sự tiết axit dạ dày nhưng làm trung hòa axit dạ dày mà đã được sản xuất, chất ức chế của sự tiết axit dạ dày, chất thúc đẩy tiết prostaglandin, và tác nhân phủ đối với thành dạ dày. Đặc biệt là, prostaglandin được biết là thiết yếu trong việc duy trì bộ máy bảo vệ và phòng vệ màng nhầy dạ dày (Wallace J L., 2008, *Physiol Rev.*, 88(4), 1547-65, S. J. Konturek et al., 2005, *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(5)). Dựa trên những điều trên đây, vì chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này thể hiện hoạt tính kìm hãm hoặc ức chế chống lại 15-PGDH, mà làm thoái biến prostaglandin mà bảo vệ màng nhầy dạ dày, chúng có thể hữu hiệu để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh dạ dày-ruột, không kể những cái khác, viêm dạ dày và loét dạ dày.

Hơn nữa, chất ức chế 15-PGDH cũng được mong đợi là bảo vệ khỏi các dạng khác của tổn thương ruột, chẳng hạn như tính độc hại từ phóng xạ, tính độc hại từ hóa trị, và viêm niêm mạc do hóa trị gây ra.

Ở thận, prostaglandin điều biến dòng máu thận và có thể thực hiện điều hòa sự tạo thành nước tiểu bởi cả tác dụng mạnh máu thận và ống. Trong các nghiên cứu lâm sàng, PGE₁ đã được sử dụng để cải thiện sự thanh thải creatinin ở bệnh nhân mắc bệnh thận mãn tính, để ngăn ngừa sự thải bỏ mảnh ghép và tính độc hại cyclosporin ở bệnh nhân ghép thận, để làm giảm tốc độ bài tiết albumin nước tiểu và hàm lượng N-acetyl-beta-D-glucosaminidaza ở bệnh nhân mắc bệnh lý thận do tiểu đường (xem Porter, Am., 1989, *J. Cardiol.*, 64: 22E-26E). Ngoài ra, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,807,895 bộc lộ phương pháp ngăn ngừa sự rối loạn chức năng thận bằng cách dùng trong tĩnh mạch prostaglandin chẳng hạn như PGE₁, PGE₂ và PGI₂. Ngoài ra, đã có báo cáo rằng prostaglandin đóng vai trò làm chất gây giãn mạch ở thận, và, do đó, sự ức chế của sự sản xuất prostaglandin ở thận dẫn đến sự rối loạn chức năng thận (Hao. C M, 2008, *Annu Rev Physiol*, 70, 357.about.77).

Do đó, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này, mà có hoạt tính kìm hãm hoặc ức chế chống lại 15-PGDH mà làm thoái biến prostaglandin, có thể hữu

hiệu trong việc ngăn ngừa hoặc việc điều trị bệnh thận mà liên quan đến sự rối loạn chức năng thận.

Thuật ngữ "sự rối loạn chức năng thận" như dùng trong bản mô tả này bao gồm các cách diễn đạt như sau: thấp hơn sự thanh thải creatinin bình thường, thấp hơn sự thanh thải nước tự do bình thường, cao hơn hàm lượng ure, nitơ, kali và/hoặc creatinin trong máu bình thường, làm thay đổi hoạt tính của enzym thận chẳng hạn như gamma glutamyl synthetaza, alanin phosphatidaza, N-acetyl- β -D-glucosaminidaza, hoặc β -w-microglobulin; và tăng lên so với hàm lượng bình thường của macroalbumin niệu.

Prostaglandin bao gồm PGE₁, PGE₂ và PGF_{2a} đã được chứng minh là kích thích sự tái hấp thụ xương và sự tạo thành xương để làm tăng thể tích và sức mạnh của xương (H. Kawaguchi et. al., Clinical Orthop. Rel. Res., 313, 1995; J. Keller et al., Eur. Jr. Exp. Musculoskeletal Res., 1, 1992, 8692). Xét rằng 15-PGDH ức chế các hoạt tính của prostaglandin như đề cập ở trên, sự ức chế của hoạt tính 15-PGDH có thể dẫn đến sự thúc đẩy của sự tái hấp thụ xương và sự tạo thành xương mà bị ức chế bởi 15-PGDH. Do đó,

chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể hữu hiệu để thúc đẩy sự tái hấp thụ xương và sự tạo thành xương bằng ức chế hoạt tính 15-PGDH. Chất ức chế 15-PGDH cũng có thể được sử dụng để làm tăng tỷ trọng xương, điều trị chứng loãng xương, thúc đẩy sự làm lành chỗ nứt gãy, hoặc thúc đẩy sự làm lành sau khi phẫu thuật xương hoặc thay thế khớp, hoặc để thúc đẩy sự làm lành của xương vào mảnh ghép xương, xương vào mảnh ghép nhân tạo, mô cấy răng, và mảnh ghép xương.

Theo các phương án khác nữa, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể hữu hiệu để điều trị bệnh ung thư biểu hiện 15-PGDH. Sự ức chế của 15-PGDH có thể ức chế sự sinh trưởng, sự tăng sinh, và sự di căn của bệnh ung thư biểu hiện 15-PGDH.

Theo các phương án khác nữa, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể hữu hiệu để làm lành vết thương. Trong số các prostaglandin khác nhau, PGE₂ được biết là đóng vai trò làm chất trung gian cho sự làm lành vết thương. Do đó, khi da bị tổn thương bởi vết thương hoặc bỏng, sự ức chế của hoạt tính 15-PGDH có thể tạo ra tác dụng điều trị của vết thương hoặc bỏng bởi PGE₂.

Ngoài ra, như thảo luận ở trên, hàm lượng prostaglandin tăng lên đã được chứng minh là kích thích sự truyền tín hiệu thông qua con đường truyền tín hiệu Wnt thông

qua hoạt tính phiên mã qua trung gian beta-catenin tăng lên. Sự truyền tín hiệu Wnt được biết là con đường chính được sử dụng bởi tế bào gốc mô. Do đó, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để làm tăng số lượng tế bào gốc mô nhằm mục đích bao gồm việc thúc đẩy sự tái tạo hoặc sự sửa chữa mô trong các cơ quan mà bao gồm gan, đại tràng, và tủy xương. Ngoài ra, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để thúc đẩy sự tái tạo hoặc sự sửa chữa mô ở các cơ quan khác mà bao gồm nhưng không giới hạn ở não, mắt, giác mạc, võng mạc, phổi, tim, dạ dày, ruột non, tụy, tế bào beta của tụy, thận, xương, sụn, thần kinh ngoại biên.

Các tình trạng thuộc hội chứng, tổn thương dạng chấn thương, tình trạng bệnh mãn tính, sự can thiệp y tế, hoặc các tình trạng bệnh khác mà gây ra hoặc liên quan đến sự hư hỏng mô và cần sự sửa chữa mô, và do đó, thích hợp để điều trị hoặc cải thiện bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hội chứng mạch vành cấp tính, tổn thương phổi cấp tính (ALI), nhồi máu cơ tim cấp tính (AMI), hội chứng suy liệt hô hấp cấp tính (ARDS), bệnh tắc nghẽn động mạch, chứng xơ vữa động mạch, khiếm khuyết sụn khớp, viêm toàn thân không nhiễm trùng, bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch, bệnh tự miễn, gãy xương, gãy xương, phù não, giảm tưới máu não, bệnh Buerger, bỏng, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, hư hỏng sụn, nhồi máu não, thiếu máu cục bộ não, đột quỵ não, bệnh mạch máu não, bệnh thần kinh do hóa trị liệu gây ra, sự nhiễm mãn tính, thiếu máu cục bộ mạc treo ruột mãn tính, chứng khập khiễng, suy tim sung huyết, hư hỏng mô liên kết, sự thâm tím, bệnh động mạch vành (CAD), thiếu máu cục bộ chi nghiêm trọng (CLI), bệnh Crohn, huyết khối tĩnh mạch sâu, vết thương sâu, chậm lành vết loét, chậm lành vết thương, bệnh tiểu đường (típ I và típ II), bệnh tiểu đường, bệnh thần kinh do tiểu đường, thiếu máu cục bộ do bệnh tiểu đường gây ra, đông máu rải rác nội mạch (DIC), thiếu máu cục bộ não do nghẽn mạch, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, thương tổn do lạnh giá, bệnh mạch máu thiếu máu cục bộ do giãn mao mạch xuất huyết di truyền, tổn thương tăng oxy, chứng giảm oxy huyết, viêm, bệnh viêm ruột, bệnh viêm, dây chằng bị tổn thương, chứng khập khiễng cách hồi, thiếu máu cục bộ ruột, thiếu máu cục bộ, bệnh não thiếu máu cục bộ, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh mạch máu ngoại vi thiếu máu cục bộ, nhau thai thiếu máu cục bộ, bệnh thận thiếu máu cục bộ, bệnh mạch máu thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ, vết rách, bệnh động mạch vành chủ trái, thiếu

máu cục bộ chi, thiếu máu cục bộ chi dưới, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ quan, viêm xương khớp, chứng loãng xương, sarcom xương, bệnh Parkinson, bệnh lưới động mạch ngoại biên (PAD), bệnh động mạch ngoại biên, thiếu máu cục bộ ngoại biên, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh mạch máu ngoại biên, tiền ung thư, phù phổi, tắc mạch phổi, rối loạn tái tổ chức, thiếu máu cục bộ thận, thiếu máu cục bộ võng mạc, bệnh võng mạc, sự nhiễm trùng, loét da, cấy ghép cơ quan rắn, tổn thương tủy sống, đột quy, nang xương dưới sụn, huyết khối, thiếu máu cục bộ não do huyết khối, thiếu máu cục bộ mô, cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA), chấn thương sọ não, viêm loét đại tràng, bệnh mạch máu của thận, tình trạng viêm mạch, hội chứng von Hippel-Lindau, và thương tổn đối với mô hoặc cơ quan.

Các ví dụ minh họa khác về rối loạn di truyền, các tình trạng thuộc hội chứng, tổn thương dạng chấn thương, tình trạng bệnh mãn tính, sự can thiệp y tế, hoặc các tình trạng bệnh khác mà gây ra hoặc liên quan đến sự hư hỏng mô và cần sự sửa chữa mô thích hợp để điều trị hoặc cải thiện bằng cách sử dụng các phương pháp theo sáng chế, bao gồm, thiếu máu cục bộ bắt nguồn từ phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, hoặc cấy hoặc ghép tế bào, mô, hoặc cơ quan.

Theo các phương án khác nhau, các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này thích hợp để điều trị thiếu máu cục bộ mạch máu não, thiếu máu cục bộ cơ tim, thiếu máu cục bộ chi (CLI), thiếu máu cục bộ cơ tim (đặc biệt là thiếu máu cục bộ cơ tim mãn tính), bệnh cơ tim do thiếu máu cục bộ, thiếu máu cục bộ mạch máu não, thiếu máu cục bộ thận, thiếu máu cục bộ phổi, thiếu máu cục bộ ruột, và dạng tương tự.

Theo một số phương án, thiếu máu cục bộ có liên quan đến ít nhất là một trong số hội chứng mạch vành cấp tính, tổn thương phổi cấp tính (ALI), nhồi máu cơ tim cấp tính (AMI), hội chứng suy liệt hô hấp cấp tính (ARDS), bệnh tắc nghẽn động mạch, chứng xơ vữa động mạch, khiếm khuyết sụn khớp, viêm toàn thân không nhiễm trùng, bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch, bệnh tự miễn, gãy xương, gãy xương, phù não, giảm tưới máu não, bệnh Buerger, bỏng, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, hư hỏng sụn, nhồi máu não, thiếu máu cục bộ não, đột quy não, bệnh mạch máu não, bệnh thần kinh do hóa trị liệu gây ra, sự nhiễm mãn tính, thiếu máu cục bộ mạc treo ruột mãn tính, chứng khập khiễng, suy tim sung huyết, hư hỏng mô liên kết, sự thâm tím, bệnh động mạch vành (CAD), thiếu máu cục bộ chi nghiêm trọng (CLI), bệnh Crohn, huyết khối tĩnh mạch sâu, vết thương sâu, chậm lành vết loét, chậm lành vết thương, bệnh tiểu

đường (týp I và týp II), bệnh thần kinh do tiểu đường, thiếu máu cục bộ do bệnh tiểu đường gây ra, đông máu rải rác nội mạch (DIC), thiếu máu cục bộ não do nghẽn mạch, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh mạch máu thiếu máu cục bộ do giãn mao mạch xuất huyết di truyền, tổn thương tăng oxy, chứng giảm oxy huyết, viêm, bệnh viêm ruột, bệnh viêm, dây chằng bị tổn thương, chứng khớp khiếm cách hồi, thiếu máu cục bộ ruột, thiếu máu cục bộ, bệnh não thiếu máu cục bộ, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh mạch máu ngoại vi thiếu máu cục bộ, nhau thai thiếu máu cục bộ, bệnh thận thiếu máu cục bộ, bệnh mạch máu thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ, vết rách, bệnh động mạch vành chủ trái, thiếu máu cục bộ chi, thiếu máu cục bộ chi dưới, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ quan, viêm xương khớp, chứng loãng xương, sarcom xương, bệnh Parkinson, bệnh lưới động mạch ngoại biên (PAD), bệnh động mạch ngoại biên, thiếu máu cục bộ ngoại biên, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh mạch máu ngoại biên, tiền ung thư, phù phổi, tắc mạch phổi, rối loạn tái tổ chức, thiếu máu cục bộ thận, thiếu máu cục bộ võng mạc, bệnh võng mạc, sự nhiễm trùng, loét da, cấy ghép cơ quan rắn, tổn thương tủy sống, đột quy, nang xương dưới sụn, huyết khối, thiếu máu cục bộ não do huyết khối, thiếu máu cục bộ mô, cơn thiếu máu não thoáng qua (transient ischemic attack - TIA), chấn thương sọ não, viêm loét đại tràng, bệnh mạch máu của thận, tình trạng viêm mạch, hội chứng von Hippel-Lindau, và thương tổn đối với mô hoặc cơ quan.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho chế phẩm của tế bào gốc tạo máu, chẳng hạn như tế bào gốc tạo máu ngoại vi hoặc tế bào gốc dây rốn của đối tượng, để làm tăng độ phù hợp của chế phẩm tế bào gốc làm mảnh ghép thể cho hoặc để làm giảm số lượng của đơn vị của máu dây rốn cần cho sự cấy ghép.

Tế bào gốc tạo máu là tế bào gốc đa năng mà mang lại sự tăng lên đối với tất cả các loại tế bào máu của sinh vật, bao gồm tế bào dạng tủy (ví dụ, bạch cầu đơn nhân và đại thực bào, bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa bazơ, bạch cầu ưa axit, hồng cầu, tế bào nhân khổng lồ/tiểu cầu, tế bào phân nhánh), và dòng lympho (ví dụ, tế bào T, tế bào B, tế bào NK), và tế bào khác đã biết trong lĩnh vực (Xem Fei, R., et al., Bằng Sáng Chế Mỹ số 5,635,387; McGlave, et al., Bằng Sáng Chế Mỹ số 5,460,964; Simmons, P., et al., Bằng Sáng Chế Mỹ số 5,677,136; Tsukamoto, et al., Bằng Sáng Chế Mỹ số 5,750,397; Schwartz, et al., Bằng Sáng Chế Mỹ số 5,759,793; DiGuisto, et al., Bằng Sáng Chế Mỹ số 5,681,599; Tsukamoto, et al., Bằng Sáng Chế Mỹ số 5,716,827). Tế

bào gốc tạo máu (HSC) mang lại sự tăng lên đối với tế bào tổ tiên tạo máu (HPC) được quy ước mà có khả năng tạo ra toàn bộ kho của tế bào máu trưởng thành trong thời gian sống của sinh vật.

Tế bào gốc tạo máu và tế bào tổ tiên tạo máu được mô tả trong bản mô tả này thường là tế bào gốc tạo máu hoặc tế bào gốc và tổ tiên tạo máu (HSPC) trừ khi có chỉ dẫn khác và có thể dùng để chỉ tế bào hoặc quần thể được xác định bởi sự có mặt của chỉ thị kháng nguyên CD34 (CD34⁺). Theo một số phương án, tế bào gốc tạo máu có thể được xác định bởi sự có mặt của chỉ thị kháng nguyên CD34 và sự không có mặt của chỉ thị dòng (lin) và do đó được xác định là tế bào CD34⁺/lin⁻/lin⁻.

Tế bào gốc tạo máu dùng trong các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được thu lấy từ nguồn thích hợp bất kỳ của tế bào gốc và tổ tiên tạo máu và có thể được cung cấp dưới dạng quần thể được tinh chế mức độ cao của tế bào gốc tạo máu hoặc dưới dạng hợp phần mà bao gồm từ khoảng 0,01% đến khoảng 100% của tế bào gốc tạo máu. Ví dụ như, tế bào gốc tạo máu có thể được cung cấp trong hợp phần, chẳng hạn như tủy xương không phân đoạn (mà tế bào gốc tạo máu có chứa ít hơn khoảng 1% của quần thể tế bào tủy xương), máu dây rốn, máu nhau thai, nhau thai, máu thai, gan thai, lách thai, lớp dịch nhầy Wharton's jelly, hoặc máu ngoại vi đã được huy động.

Các nguồn của tế bào gốc tạo máu có thể được phân lập hoặc được thu từ cơ quan của cơ thể chứa tế bào có nguồn gốc tạo máu. Tế bào đã được phân lập có thể bao gồm tế bào mà được lấy ra từ môi trường gốc của chúng. Ví dụ như, tế bào được phân lập nếu nó được tách từ một số hoặc tất cả các thành phần mà thường kèm theo nó trong trạng thái tự nhiên của nó. Ví dụ như, "quần thể được phân lập của tế bào," "nguồn được phân lập của tế bào," hoặc "tế bào gốc tạo máu được phân lập" và dạng tương tự, như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ sự tách *in vitro* hoặc *ex vivo* của một hoặc nhiều tế bào từ môi trường tế bào tự nhiên của chúng, và từ sự kết hợp với các thành phần khác của mô hoặc cơ quan, *tức là*, không kết hợp đáng kể với các chất *in vivo*.

Tế bào gốc tạo máu có thể được thu lấy hoặc được phân lập từ tủy xương của người trưởng thành, mà bao gồm xương đùi, hông, xương sườn, xương ức, và các xương khác. Dịch hút tủy xương chứa tế bào gốc tạo máu có thể được thu lấy hoặc được phân lập trực tiếp từ hông bằng cách sử dụng kim và xy lanh. Các nguồn khác của tế bào gốc tạo máu bao gồm máu dây rốn, máu nhau thai, máu ngoại vi đã được huy động, lớp dịch nhầy Wharton's jelly, nhau thai, máu thai, gan thai, hoặc lách thai. Theo các phương án

cụ thể, thu hoạch lượng đủ của tế bào gốc tạo máu để sử dụng trong các ứng dụng trị liệu có thể đòi hỏi huy động tế bào gốc và tổ tiên trong thể cho.

“Sự huy động tế bào gốc tạo máu” dùng để chỉ sự giải phóng của tế bào gốc từ tủy xương vào sự tuần hoàn máu ngoại vi nhằm mục đích gạn bạch cầu, trước khi cấy ghép tế bào gốc. Bằng cách làm tăng số lượng của tế bào gốc được thu hoạch từ thể cho, số lượng của tế bào gốc sẵn sàng cho các ứng dụng trị liệu có thể được cải thiện đáng kể. Các yếu tố sinh trưởng tạo máu, *ví dụ như*, yếu tố kích thích khuẩn lạc bạch cầu hạt (G-CSF) hoặc tác nhân hóa trị liệu thường được sử dụng để kích thích sự huy động. Các thuốc huy động tế bào gốc thương mại tồn tại và có thể được sử dụng kết hợp với G-CSF để huy động lượng đủ của tế bào gốc và tổ tiên tạo máu để cấy vào đối tượng. Ví dụ như, G-CSF và Mozobil (Genzyme Corporation) có thể được dùng cho thể cho để thu hoạch số lượng đủ của tế bào tạo máu để cấy. Các phương pháp khác để huy động tế bào gốc tạo máu sẽ rõ ràng đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực.

Theo một số phương án, tế bào gốc tạo máu được thu lấy từ máu dây rốn. Máu dây rốn có thể được thu hoạch theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực {xem, *ví dụ như*, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 7,147,626 và 7,131,958, được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo về các phương pháp này).

Theo một phương án, tế bào gốc tạo máu có thể được thu lấy từ các nguồn tế bào gốc đa năng, *ví dụ như*, tế bào gốc đa năng được gây cảm ứng (iPSC) và tế bào gốc phôi (ESC). Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tế bào gốc đa năng được gây cảm ứng” hoặc “iPSC” dùng để chỉ tế bào không đa năng mà đã được lập trình lại thành trạng thái đa năng. Khi tế bào của đối tượng được lập trình lại thành trạng thái đa năng, sau đó tế bào có thể được lập trình thành loại tế bào mong muốn, chẳng hạn như tế bào gốc hoặc tổ tiên tạo máu. Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ “lập trình lại” dùng để chỉ phương pháp làm tăng độ hiệu nghiệm của tế bào thành trạng thái ít biệt hóa hơn. Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ “lập trình” dùng để chỉ phương pháp làm giảm độ hiệu nghiệm của tế bào hoặc làm biệt hóa tế bào thành trạng thái biệt hóa hơn.

Theo một số phương án, tế bào gốc tạo máu có thể được dùng hoặc được cho tiếp xúc *ex vivo* với một hoặc nhiều chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này để tạo ra hợp phần trị liệu. Theo một phương án, hợp phần trị liệu có thể bao gồm quần thể của tế bào gốc tạo máu được xử lý *ex vivo* bằng một hoặc nhiều chất ức chế 15-PGDH. Theo các phương án nhất định, hợp phần trị liệu có chứa tế bào gốc tạo máu đã

được tăng cường là tủy xương toàn phần, máu dây rốn, hoặc máu ngoại vi đã được huy động.

Theo các phương án cụ thể, hợp phần trị liệu bao gồm quần thể của tế bào, trong đó quần thể của tế bào có từ khoảng 95% đến khoảng 100% tế bào gốc tạo máu. Bản bộc lộ này dự tính, một phần, rằng việc sử dụng hợp phần trị liệu của tế bào gốc tạo máu được tinh chế mức độ cao, *ví dụ như*, hợp phần có chứa quần thể của tế bào trong đó tế bào có chứa khoảng 95% tế bào gốc tạo máu, có thể cải thiện hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc. Phương pháp cấy được thực hành hiện nay thường sử dụng hỗn hợp không phân đoạn của tế bào mà tế bào gốc tạo máu có chứa ít hơn 1% của tổng quần thể tế bào.

Theo một số phương án, hợp phần trị liệu có chứa quần thể của tế bào, trong đó quần thể của tế bào có chứa ít hơn khoảng 0,1 %, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, hoặc 30% tế bào gốc tạo máu. Quần thể của tế bào theo một số phương án có chứa ít hơn khoảng 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, hoặc 30% tế bào gốc tạo máu. Theo các phương án khác, quần thể của tế bào có từ khoảng 0,1% đến khoảng 1%, từ khoảng 1% đến khoảng 3%, từ khoảng 3% đến khoảng 5%, khoảng 10%-15%, khoảng 15%-20%, khoảng 20%-25%, khoảng 25%-30%, khoảng 30%-35%, khoảng 35%-40%, khoảng 40%-45%, khoảng 45%-50%, khoảng 60%- 70%, khoảng 70%-80%, khoảng 80%-90%, khoảng 90%-95%, hoặc từ khoảng 95% đến khoảng 100% tế bào gốc tạo máu.

Tế bào gốc tạo máu trong hợp phần trị liệu theo sáng chế có thể là tự thân/tự sinh ("của bản thân") hoặc không tự thân ("không của bản thân," *ví dụ như*, dị sinh, đồng ghép hoặc dị ghép) tương quan với đối tượng mà hợp phần trị liệu được dùng cho. "Tự thân," như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ tế bào từ cùng một đối tượng. "Dị sinh," như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ tế bào của cùng một loài mà khác biệt về mặt di truyền với tế bào được so sánh. "Đồng ghép," như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ tế bào của đối tượng khác mà giống về mặt di truyền với tế bào được so sánh. "Dị ghép," như dùng trong bản mô tả này, dùng để chỉ tế bào của loài khác đối với tế bào được so sánh.

Tế bào gốc tạo máu để sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế có thể được làm nghèo về tế bào tạo máu trưởng thành chẳng hạn như tế bào T, tế bào B, tế bào NK, tế bào đuôi gai, tế bào đơn nhân, bạch cầu hạt, tế bào dòng hồng cầu, và tế bào tiền thân được ước định của chúng từ dịch hút tủy xương, máu dây rốn, hoặc máu ngoại vi đã

được huy động (sản phẩm gạn bạch cầu đã được huy động). Tế bào đã được ước định dòng, trưởng thành được làm nghèo bằng sự làm nghèo miễn dịch, ví dụ như, bằng cách gắn nhãn chất nền rắn bằng kháng thể mà liên kết với bảng của các kháng nguyên được gọi là "dòng": CD2, CD3, CD11b, CD14, CD15, CD16, CD79, CD56, CD123, và CD235a. Bước tiếp theo có thể được thực hiện để tinh chế thêm quần thể của tế bào, trong đó chất nền được gắn nhãn bằng kháng thể mà liên kết với kháng nguyên CD34⁺ được sử dụng để phân lập tế bào gốc tạo máu nguyên thủy. Các bộ kit có sẵn trên thị trường để tinh chế tế bào gốc và tổ tiên từ các nguồn tế bào khác nhau và theo các phương án cụ thể, các bộ kit này thích hợp để sử dụng với các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án, lượng của tế bào gốc tạo máu trong hợp phần trị liệu là ít nhất là $0,1 \times 10^5$ tế bào, ít nhất là $0,5 \times 10^5$ tế bào, ít nhất là 1×10^5 tế bào, ít nhất là 5×10^5 tế bào, ít nhất là 10×10^5 tế bào, ít nhất là $0,5 \times 10^6$ tế bào, ít nhất là $0,75 \times 10^6$ tế bào, ít nhất là 1×10^6 tế bào, ít nhất là $1,25 \times 10^6$ tế bào, ít nhất là $1,5 \times 10^6$ tế bào, ít nhất là $1,75 \times 10^6$ tế bào, ít nhất là 2×10^6 tế bào, ít nhất là $2,5 \times 10^6$ tế bào, ít nhất là 3×10^6 tế bào, ít nhất là 4×10^6 tế bào, ít nhất là 5×10^6 tế bào, ít nhất là 10×10^6 tế bào, ít nhất là 15×10^6 tế bào, ít nhất là 20×10^6 tế bào, ít nhất là 25×10^6 tế bào, hoặc ít nhất là 30×10^6 tế bào.

Theo một phương án, lượng của tế bào gốc tạo máu trong hợp phần trị liệu là lượng của tế bào gốc tạo máu trong một phần dây hoặc dây đơn lẻ của máu, hoặc là ít nhất là $0,1 \times 10^5$ tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là $0,5 \times 10^5$ tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là 1×10^5 tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là 5×10^5 tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là 10×10^5 tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là $0,5 \times 10^6$ tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là $0,75 \times 10^6$ tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là 1×10^6 tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là $1,25 \times 10^6$ tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là $1,5 \times 10^6$ tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là $1,75 \times 10^6$ tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là 2×10^6 tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là $2,5 \times 10^6$ tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là 3×10^6 tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là 4×10^6 tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là 5×10^6 tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là 10×10^6 tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là 15×10^6 tế bào/kg của khối lượng cơ thể, ít nhất là 20×10^6 tế bào/kg của khối

lượng cơ thể, ít nhất là 25×10^6 tế bào/kg của khối lượng cơ thể, hoặc ít nhất là 30×10^6 tế bào/kg của khối lượng cơ thể.

Chế phẩm của tế bào gốc tạo máu được dùng một hoặc nhiều chất ức chế 15-PGDH và/hoặc hợp phần trị liệu mà bao gồm tế bào gốc tạo máu và một hoặc nhiều chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để cải thiện sự cấy ghép tế bào gốc tạo máu và trong việc điều trị thiếu máu cục bộ hoặc mô bị hư hỏng do thiếu máu cục bộ, và trong việc làm giảm sự hư hỏng thêm đối với mô thiếu máu cục bộ và/hoặc sửa chữa sự hư hỏng đối với mô thiếu máu cục bộ thông qua sự tuyển mộ tế bào, cải thiện sự tạo mạch trong mô thiếu máu cục bộ, cải thiện sự tái tạo mô tại các vị trí thiếu máu cục bộ, làm giảm sự hoại tử hoặc sự chết theo chương trình của mô thiếu máu cục bộ, và/hoặc làm tăng sự sống sót tế bào tại các vị trí thiếu máu cục bộ. Theo các phương án cụ thể, chế phẩm của chất ức chế 15-PGDH được điều trị tế bào gốc tạo máu và/hoặc hợp phần trị liệu của chất ức chế 15-PGDH và tế bào gốc tạo máu là hữu dụng đối với các đối tượng cần khôi phục sự tạo máu, chẳng hạn như các đối tượng mà đã trải qua hoặc được lên kế hoạch trải qua liệu pháp diệt tủy.

Các đối tượng, mà có thể được điều trị bởi chế phẩm của chất ức chế 15-PGDH được điều trị tế bào gốc tạo máu và/hoặc hợp phần trị liệu của chất ức chế 15-PGDH và tế bào gốc tạo máu, có thể bao gồm các đối tượng mà mắc hoặc đã được chẩn đoán là mắc các loại khác nhau của bệnh bạch cầu, chứng thiếu máu, u lympho, u tủy, rối loạn thiếu hụt miễn dịch, và khối u rắn. Đối tượng cũng bao gồm người mà là ứng viên đối với sự cấy tế bào gốc hoặc sự cấy ghép tủy xương, chẳng hạn như trong khoảng thời gian điều trị đối với bệnh ác tính hoặc thành phần của liệu pháp gen. Các đối tượng có thể cũng bao gồm các cá thể hoặc động vật mà quyên góp tế bào gốc hoặc tủy xương cho sự cấy ghép dị sinh. Theo các phương án nhất định, đối tượng có thể đã trải qua xạ trị hoặc hóa trị diệt tủy, hoặc có thể đã trải qua thương tổn phóng xạ hoặc hóa chất cấp tính dẫn đến sự diệt tủy. Theo các phương án nhất định, đối tượng có thể đã trải qua xạ trị hoặc hóa trị, chẳng hạn như trong các quá trình điều trị bệnh ung thư khác nhau. Các đối tượng điển hình bao gồm động vật mà thể hiện lượng khác thường (lượng thấp hơn hoặc cao hơn so với đối tượng “bình thường” hoặc “khỏe mạnh”) của một hoặc nhiều hoạt tính sinh lý mà có thể được điều biến bởi tác nhân hoặc sự cấy tế bào gốc hoặc tủy.

Các đối tượng, mà có thể được điều trị bởi chế phẩm của chất ức chế 15-PGDH được điều trị tế bào gốc tạo máu và/hoặc hợp phần trị liệu của chất ức chế 15-PGDH và

tế bào gốc tạo máu, cũng có thể bao gồm các đối tượng đang trải qua hóa trị hoặc xạ trị đối với bệnh ung thư, cũng như là các đối tượng đang phải chịu (*ví dụ như*, mắc) rối loạn máu không ác tính, cụ thể là chứng suy giảm miễn dịch (*ví dụ như* SCID, chứng thiếu máu Fanconi, bệnh thiếu máu không tạo máu nghiêm trọng, hoặc các bệnh lý hemoglobin bẩm sinh, hoặc bệnh dự trữ chất chuyển hóa, chẳng hạn như bệnh Hurler, bệnh Hunter, bệnh mannosidosis, trong số những thứ khác) hoặc bệnh ung thư, cụ thể là bệnh máu ác tính, chẳng hạn như bệnh bạch cầu cấp, bệnh bạch cầu mãn tính (dòng uỷ hoặc dòng lympho), u lympho (Hodgkin hoặc không Hodgkin), đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy, hoặc bệnh ung thư không phải ung thư máu chẳng hạn như khối u rắn (bao gồm bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư não, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư da, bệnh ung thư gan, hoặc bệnh ung thư tụy).

Các đối tượng có thể cũng bao gồm các đối tượng mắc bệnh thiếu máu không tạo máu, rối loạn miễn dịch (hội chứng thiếu hụt miễn dịch kết hợp nghiêm trọng hoặc luput), loạn sản tủy, bệnh thiếu máu tán huyết, bệnh hồng cầu hình liềm hoặc hội chứng Wiskott-Aldrich. Theo một số phương án, đối tượng mắc rối loạn mà là kết quả của tác dụng phụ không mong muốn hoặc biến chứng của việc điều trị sơ cấp khác, chẳng hạn như xạ trị, hóa trị, hoặc sự điều trị bằng thuốc kìm hãm tủy xương, chẳng hạn như zidovadine, chloramphenical hoặc ganciclovir. Rối loạn này bao gồm chứng giảm bạch cầu, chứng thiếu máu, chứng giảm tiểu cầu, và sự rối loạn chức năng miễn dịch. Các đối tượng khác có thể có rối loạn gây ra bởi sự nhiễm (*ví dụ như*, sự nhiễm virus, sự nhiễm vi khuẩn hoặc sự nhiễm nấm) mà gây ra sự hư hỏng đối với tế bào gốc hoặc tổ tiên của tủy xương.

Ngoài ra, các đối tượng đang phải chịu các tình trạng bệnh sau đây cũng có thể hưởng lợi từ việc điều trị bằng cách sử dụng chế phẩm của chất ức chế 15-PGDH được điều trị tế bào gốc tạo máu và/hoặc hợp phần trị liệu của chất ức chế 15-PGDH và tế bào gốc tạo máu: chứng giảm tế bào lympho, sự chảy dịch bạch huyết, chứng ứ bạch huyết, chứng giảm hồng cầu, rối loạn thoái hóa hồng cầu, chứng giảm nguyên hồng cầu, chứng nguyên bạch-hồng cầu huyết; chứng phá hủy hồng cầu, bệnh tan máu bẩm sinh, loạn sản tủy, xơ tủy, chứng giảm tiểu cầu, đông máu rải rác nội mạch (DIC), bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu (ITP) miễn dịch (tự miễn), ITP do HIV gây ra, loạn sản tủy; bệnh tăng tiểu cầu nguyên phát, bệnh tăng tiểu cầu thứ phát, bẩm sinh chứng giảm bạch cầu (chẳng

hạn như hội chứng Kostmann và hội chứng Schwachman-Diamond), chứng giảm bạch cầu liên quan đến khối u, chứng giảm bạch cầu trung tính chu kỳ ở trẻ em và người lớn; chứng giảm bạch cầu trung tính sau lây nhiễm; hội chứng loạn sản tủy; chứng giảm bạch cầu trung tính liên quan đến hóa trị và xạ trị; bệnh u hạt mãn tính; bệnh mucopolysaccharidoza; chứng thiếu máu Diamond Blackfan; bệnh hồng cầu hình liềm; hoặc bệnh thiếu máu tán huyết beta thể nặng.

Theo các phương án khác, chế phẩm của chất ức chế 15-PGDH được điều trị tế bào gốc tạo máu và/hoặc hợp phần trị liệu hoặc chất ức chế 15-PGDH và tế bào gốc tạo máu có thể được sử dụng trong liệu pháp dựa trên tế bào để điều trị mô thiếu máu cục bộ hoặc điều trị hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng liên quan đến thiếu máu cục bộ mô, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sự suy yếu, hoặc sự mất, chức năng cơ quan (bao gồm nhưng không giới hạn ở sự suy yếu hoặc sự mất chức năng não, thận, hoặc tim), chứng chuột rút, chứng khớp khiêng, tình trạng tê, chứng đau nhói dây thần kinh, tình trạng yếu ớt, chứng đau, sự làm lành vết thương giảm, viêm, sự biến màu da, và hoại thư.

Theo một phương án, đối tượng thể hiện ít nhất là một triệu chứng của mô thiếu máu cục bộ hoặc mô bị hư hỏng do thiếu máu cục bộ. Theo các phương án cụ thể, đối tượng là người mà có hoặc có nguy cơ có mô thiếu máu cục bộ hoặc mô bị hư hỏng do thiếu máu cục bộ, *ví dụ như*, đối tượng mà mắc bệnh tiểu đường, bệnh mạch máu ngoại biên, viêm thuyên tắc mạch máu, viêm mạch, bệnh tim mạch, bệnh động mạch vành hoặc suy tim, hoặc bệnh mạch máu não, bệnh tim mạch, hoặc bệnh mạch máu não.

Các ví dụ minh họa về rối loạn di truyền, các tình trạng thuộc hội chứng, tổn thương dạng chấn thương, tình trạng bệnh mãn tính, sự can thiệp y tế, hoặc các tình trạng bệnh khác mà gây ra hoặc liên quan đến thiếu máu cục bộ, hoặc làm tăng nguy cơ của thiếu máu cục bộ ở đối tượng, hoặc làm cho đối tượng thể hiện nhiều triệu chứng hơn nữa của thiếu máu cục bộ, và do đó, thích hợp để điều trị hoặc cải thiện bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hội chứng mạch vành cấp tính, tổn thương phổi cấp tính (ALI), nhồi máu cơ tim cấp tính (AMI), hội chứng suy liệt hô hấp cấp tính (ARDS), bệnh tắc nghẽn động mạch, chứng xơ vữa động mạch, khiếm khuyết sụn khớp, viêm toàn thân không nhiễm trùng, bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch, bệnh tự miễn, gãy xương, phù não, giảm tưới máu não, bệnh Buerger, bong, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, hư hỏng sụn, nhồi máu não,

thiếu máu cục bộ não, đột quy não, bệnh mạch máu não, bệnh thần kinh do hóa trị liệu gây ra, sự nhiễm mãn tính, thiếu máu cục bộ mạc treo ruột mãn tính, chứng khập khiễng, suy tim sung huyết, hư hỏng mô liên kết, sự thâm tím, bệnh động mạch vành (CAD), thiếu máu cục bộ chi nghiêm trọng (CLI), bệnh Crohn, huyết khối tĩnh mạch sâu, vết thương sâu, chậm lành vết loét, chậm lành vết thương, bệnh tiểu đường (týp I và týp II), bệnh thần kinh do tiểu đường, thiếu máu cục bộ do bệnh tiểu đường gây ra, đông máu rải rác nội mạch (DIC), thiếu máu cục bộ não do nghẽn mạch, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, thương tổn do lạnh giá, bệnh mạch máu thiếu máu cục bộ do giãn mao mạch xuất huyết di truyền, tổn thương tăng oxy, chứng giảm oxy huyết, viêm, bệnh viêm ruột, bệnh viêm, dây chằng bị tổn thương, chứng khập khiễng cách hồi, thiếu máu cục bộ ruột, thiếu máu cục bộ, bệnh não thiếu máu cục bộ, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh mạch máu ngoại vi thiếu máu cục bộ, nhau thai thiếu máu cục bộ, bệnh thận thiếu máu cục bộ, bệnh mạch máu thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ, vết rách, bệnh động mạch vành chủ trái, thiếu máu cục bộ chi, thiếu máu cục bộ chi dưới, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ quan, viêm xương khớp, chứng loãng xương, sarcom xương, bệnh Parkinson, bệnh lưới động mạch ngoại biên (PAD), bệnh động mạch ngoại biên, thiếu máu cục bộ ngoại biên, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh mạch máu ngoại biên, tiền ung thư, phù phổi, tắc mạch phổi, rối loạn tái tổ chức, thiếu máu cục bộ thận, thiếu máu cục bộ võng mạc, bệnh võng mạc, sự nhiễm trùng, loét da, cấy ghép cơ quan rắn, tổn thương tủy sống, đột quy, nang xương dưới sụn, huyết khối, thiếu máu cục bộ não do huyết khối, thiếu máu cục bộ mô, cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA), chấn thương sọ não, viêm loét đại tràng, bệnh mạch máu của thận, tình trạng viêm mạch, hội chứng von Hippel-Lindau, và thương tổn đối với mô hoặc cơ quan.

Các ví dụ minh họa khác về rối loạn di truyền, các tình trạng thuộc hội chứng, tổn thương dạng chấn thương, tình trạng bệnh mãn tính, sự can thiệp y tế, hoặc các tình trạng bệnh khác mà gây ra hoặc liên quan đến thiếu máu cục bộ, hoặc làm tăng nguy cơ của thiếu máu cục bộ ở đối tượng, hoặc làm cho đối tượng thể hiện nhiều triệu chứng hơn nữa của thiếu máu cục bộ thích hợp để điều trị hoặc cải thiện bằng cách sử dụng các phương pháp theo sáng chế, bao gồm, thiếu máu cục bộ bắt nguồn từ phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, hoặc cấy hoặc ghép tế bào, mô, hoặc cơ quan.

Theo các phương án khác nhau, các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này thích hợp để điều trị thiếu máu cục bộ mạch máu não, thiếu máu cục bộ cơ tim, thiếu máu cục bộ chi (CLI), thiếu máu cục bộ cơ tim (đặc biệt là thiếu máu cục bộ cơ tim mãn tính), bệnh cơ tim do thiếu máu cục bộ, thiếu máu cục bộ mạch máu não, thiếu máu cục bộ thận, thiếu máu cục bộ phổi, thiếu máu cục bộ ruột, và dạng tương tự.

Theo các phương án khác nhau, bản bộc lộ này dự tính mà hợp phần tế bào trị liệu được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị mô thiếu máu cục bộ trong đó mong muốn làm tăng dòng máu, sự cung cấp oxy, sự cung cấp glucoza, hoặc sự cung cấp chất dinh dưỡng đến mô.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho chế phẩm của tế bào gốc mô, chẳng hạn như tế bào gốc thần kinh, tế bào gốc trung mô, hoặc tế bào gốc mà có thể tạo ra các mô khác, và/hoặc chế phẩm của tế bào gốc đa năng.

Theo một phương án, mô stems tế bào có thể được thu lấy từ các nguồn tế bào gốc đa năng, *ví dụ như*, iPSC và ESC.

Theo một số phương án, tế bào gốc mô và/hoặc tế bào gốc đa năng có thể được dùng hoặc được cho tiếp xúc *ex vivo* với một hoặc nhiều chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này để tạo ra hợp phần trị liệu. Theo một phương án, hợp phần trị liệu của có thể bao gồm quần thể của tế bào gốc mô được xử lý *ex vivo* bằng một hoặc nhiều chất ức chế 15-PGDH.

Theo các phương án cụ thể, hợp phần trị liệu bao gồm quần thể của tế bào, trong đó quần thể của tế bào là từ khoảng 95% đến khoảng 100% tế bào gốc mô. Bản bộc lộ này dự tính, một phần, rằng việc sử dụng hợp phần trị liệu của tế bào gốc mô được tinh chế ở mức độ cao, *ví dụ như*, hợp phần có chứa quần thể của tế bào trong đó tế bào có chứa khoảng 95% tế bào gốc mô, có thể cải thiện hiệu quả của liệu pháp tế bào gốc.

Theo một số phương án, hợp phần trị liệu có chứa quần thể của tế bào, trong đó quần thể của tế bào có chứa ít hơn khoảng 0,1 %, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, hoặc 30% tế bào gốc mô. Quần thể của tế bào theo một số phương án có chứa ít hơn khoảng 0,1%, 0,5%, 1%, 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, hoặc 30% tế bào gốc mô. Theo các phương án khác, quần thể của tế bào có từ khoảng 0,1% đến khoảng 1%, từ khoảng 1% đến khoảng 3%, từ khoảng 3% đến khoảng 5%, khoảng 10%-15%, khoảng 15%-20%, khoảng 20%-25%, khoảng 25%-30%, khoảng 30%-35%, khoảng 35%-40%,

khoảng 40%-45%, khoảng 45%-50%, khoảng 60%- 70%, khoảng 70%-80%, khoảng 80%-90%, khoảng 90%-95%, hoặc từ khoảng 95% đến khoảng 100% tế bào gốc mô.

Tế bào gốc mô trong hợp phần trị liệu được mô tả trong bản mô tả này có thể là tự thân/tự sinh hoặc không tự thân tương quan với đối tượng mà hợp phần trị liệu được dùng cho.

Chế phẩm của tế bào gốc mô được dùng một hoặc nhiều chất ức chế 15-PGDH và/hoặc hợp phần trị liệu mà bao gồm tế bào gốc mô và một hoặc nhiều chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để cải thiện sự cấy tế bào gốc mô và trong việc điều trị mô bị hư hỏng, và trong việc làm giảm sự hư hỏng mô thêm nữa và/hoặc làm cho có khả năng sửa chữa đối với mô bị hư hỏng thông qua sự tuyển mộ tế bào gốc và/hoặc làm tăng sự sống sót tế bào tại các vị trí sự hư hỏng mô.

Rối loạn di truyền, các tình trạng thuộc hội chứng, tổn thương dạng chấn thương, tình trạng bệnh mãn tính, sự can thiệp y tế, hoặc các tình trạng bệnh khác mà gây ra hoặc liên quan đến sự hư hỏng mô và cần sự sửa chữa mô, và do đó, thích hợp để điều trị hoặc cải thiện bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hội chứng mạch vành cấp tính, tổn thương phổi cấp tính (ALI), nhồi máu cơ tim cấp tính (AMI), hội chứng suy liệt hô hấp cấp tính (ARDS), bệnh tắc nghẽn động mạch, chứng xơ vữa động mạch, khiếm khuyết sụn khớp, viêm toàn thân không nhiễm trùng, bệnh tim mạch do xơ vữa động mạch, bệnh tự miễn, gãy xương, phù não, giảm tưới máu não, bệnh Buerger, bỏng, bệnh ung thư, bệnh tim mạch, hư hỏng sụn, nhồi máu não, thiếu máu cục bộ não, đột quỵ não, bệnh mạch máu não, bệnh thần kinh do hóa trị liệu gây ra, sự nhiễm mãn tính, thiếu máu cục bộ mạc treo ruột mãn tính, chứng khớp khiếm, suy tim sung huyết, hư hỏng mô liên kết, sự thâm tím, bệnh động mạch vành (CAD), thiếu máu cục bộ chi nghiêm trọng (CLI), bệnh Crohn, huyết khối tĩnh mạch sâu, vết thương sâu, chàm lạnh vết loét, chàm lạnh vết thương, bệnh tiểu đường (týp I và týp II), bệnh tiểu đường, bệnh thần kinh do tiểu đường, thiếu máu cục bộ do bệnh tiểu đường gây ra, đông máu rải rác nội mạch (DIC), thiếu máu cục bộ não do nghẽn mạch, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, thương tổn do lạnh giá, bệnh mạch máu thiếu máu cục bộ do giãn mao mạch xuất huyết di truyền, tổn thương tăng oxy, chứng giảm oxy huyết, viêm, bệnh viêm ruột, bệnh viêm, dây chằng bị tổn thương, chứng khớp khiếm cách hồi, thiếu máu cục bộ ruột, thiếu máu cục bộ, bệnh não thiếu máu cục bộ, bệnh tim thiếu máu cục bộ, bệnh mạch máu ngoại vi thiếu máu cục bộ, nhau

thai thiếu máu cục bộ, bệnh thận thiếu máu cục bộ, bệnh mạch máu thiếu máu cục bộ, tổn thương tái tưới máu thiếu máu cục bộ, vết rách, bệnh động mạch vành chủ trái, thiếu máu cục bộ chi, thiếu máu cục bộ chi dưới, nhồi máu cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ tim, thiếu máu cục bộ cơ quan, viêm xương khớp, chứng loãng xương, sarcom xương, bệnh Parkinson, bệnh lưới động mạch ngoại biên (PAD), bệnh động mạch ngoại biên, thiếu máu cục bộ ngoại biên, bệnh thần kinh ngoại biên, bệnh mạch máu ngoại biên, tiền ung thư, phù phổi, tắc mạch phổi, rối loạn tái tổ chức, thiếu máu cục bộ thận, thiếu máu cục bộ võng mạc, bệnh võng mạc, sự nhiễm trùng, loét da, cấy ghép cơ quan rắn, tổn thương tủy sống, đột quy, nang xương dưới sụn, huyết khối, thiếu máu cục bộ não do huyết khối, thiếu máu cục bộ mô, cơn thiếu máu não thoáng qua (TIA), chấn thương sọ não, viêm loét đại tràng, bệnh mạch máu của thận, tình trạng viêm mạch, hội chứng von Hippel-Lindau, và thương tổn đối với mô hoặc cơ quan.

Các ví dụ minh họa khác về rối loạn di truyền, các tình trạng thuộc hội chứng, tổn thương dạng chấn thương, tình trạng bệnh mãn tính, sự can thiệp y tế, hoặc các tình trạng bệnh khác mà gây ra hoặc liên quan đến sự hư hỏng mô và cần sự sửa chữa mô thích hợp để điều trị hoặc cải thiện bằng cách sử dụng các phương pháp theo sáng chế, bao gồm, thiếu máu cục bộ bắt nguồn từ phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, hoặc cấy hoặc ghép tế bào, mô, hoặc cơ quan.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho thể cho mảnh ghép tủy xương hoặc thể cho tế bào gốc tạo máu để làm tăng độ phù hợp của mảnh ghép tủy xương thể cho hoặc mảnh ghép tế bào gốc tạo máu thể cho.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH cũng có thể được dùng cho tủy xương của đối tượng để làm tăng tế bào gốc ở đối tượng hoặc để làm tăng độ phù hợp của tủy làm mảnh ghép thể cho.

Theo các phương án khác nữa, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để giảm bớt tủy xương sự thải bỏ mảnh ghép, để tăng cường sự ghép mảnh ghép tủy xương, để tăng cường sự ghép của mảnh ghép tế bào gốc tạo máu, hoặc mảnh ghép tế bào gốc máu dây rốn, để tăng cường sự ghép của mảnh ghép tế bào gốc tạo máu, hoặc mảnh ghép tế bào gốc dây rốn, và/hoặc để làm giảm số lượng của đơn vị của máu dây rốn cần cho sự cấy ghép vào đối tượng. Việc dùng có thể là, ví dụ như, sau khi điều trị đối tượng hoặc tủy của đối tượng bằng xạ trị, hóa trị, hoặc liệu pháp kìm hãm miễn dịch.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho thể nhận của sự cấy ghép tủy xương, của sự cấy ghép tế bào gốc tạo máu, hoặc của máu dây rốn sự cấy tế bào gốc, để làm giảm việc dùng các cách điều trị hoặc các yếu tố sinh trưởng khác.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để tăng cường sự phục hồi của bạch cầu trung tính sau khi cấy ghép tủy xương, sau khi cấy ghép máu dây rốn, sau khi cấy ghép với tế bào gốc tạo máu, sau khi hóa trị thông thường, sau khi điều trị bằng phóng xạ, và ở các cá thể mắc chứng giảm bạch cầu từ bệnh mà bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh thiếu máu không tạo máu, loạn sản tủy, xơ tủy, chứng giảm bạch cầu từ các bệnh tủy xương khác, chứng giảm bạch cầu do thuốc gây ra, chứng giảm bạch cầu miễn dịch, chứng giảm bạch cầu tự phát, và sau khi nhiễm virus mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, HIV, CMV, và parvovirus.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để tăng cường sự phục hồi của tiểu cầu sau khi cấy ghép tủy xương, sau khi cấy ghép máu dây rốn, sau khi cấy ghép với tế bào gốc tạo máu, sau khi hóa trị thông thường, sau khi điều trị bằng phóng xạ, và ở các cá thể mắc chứng giảm bạch cầu từ bệnh mà bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh thiếu máu không tạo máu, loạn sản tủy, xơ tủy, chứng giảm tiểu cầu từ các bệnh tủy xương khác, chứng giảm tiểu cầu do thuốc gây ra, chứng giảm tiểu cầu miễn dịch, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, chứng giảm tiểu cầu tự phát, và sau khi nhiễm virus mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, HIV, CMV, và parvovirus.

Theo các phương án khác nữa, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để tăng cường sự phục hồi của hemoglobin sau khi cấy ghép tủy xương, sau khi cấy ghép máu dây rốn, sau khi cấy ghép với tế bào gốc tạo máu, sau khi hóa trị thông thường, sau khi điều trị bằng phóng xạ, và ở các cá thể mắc chứng thiếu máu từ bệnh mà bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh thiếu máu không tạo máu, loạn sản tủy, xơ tủy, chứng thiếu máu từ các bệnh tủy xương khác, chứng thiếu máu do thuốc gây ra, chứng thiếu máu qua trung gian miễn dịch, chứng thiếu máu của bệnh mãn tính, chứng thiếu máu tự phát, và sau khi nhiễm virus mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, HIV, CMV, và parvovirus.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để tăng cường số lượng của tủy xương số lượng tế bào gốc sau khi cấy ghép tủy xương,

sau khi cấy ghép máu dây rốn, sau khi cấy ghép với tế bào gốc tạo máu, sau khi hóa trị thông thường, sau khi điều trị bằng phóng xạ, ở các cá thể mắc các bệnh tủy xương khác, ở các cá thể mắc chứng giảm tế bào sau khi nhiễm virus, và ở các cá thể mắc chứng giảm tế bào.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng để tăng cường đáp ứng với xytokin được dùng cho các cá thể mắc chứng giảm tế bào mà bao gồm nhưng không giới hạn ở chứng giảm bạch cầu, chứng giảm tiểu cầu, chứng giảm tế bào lympho, và chứng thiếu máu. Xytokin mà đáp ứng của chúng có thể được tăng cường bằng chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở: G-CSF, GM-CSF, EPO, IL-3, IL-6, TPO, SCF, và TPO-RA (chất chủ vận thụ thể thrombopoietin).

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng hoặc cho mảnh ghép mô của đối tượng để giảm bớt sự thải bỏ mảnh ghép, để tăng cường sự ghép mảnh ghép, để tăng cường sự ghép mảnh ghép sau khi điều trị đối tượng hoặc tủy của đối tượng bằng xạ trị, hóa trị, hoặc liệu pháp kim hãm miễn dịch, để mang lại tính kháng đối với tác dụng gây độc hoặc gây chết của sự phơi nhiễm với phóng xạ, mang lại tính kháng đối với tác dụng gây độc của Cytosan, tác dụng gây độc của fludarabin, tác dụng gây độc của hóa trị, hoặc tác dụng gây độc của liệu pháp kim hãm miễn dịch, để làm giảm sự nhiễm, và/hoặc để làm giảm sự gây độc phổi do phóng xạ.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho thể nhận của sự cấy tế bào gốc mô, bao gồm nhưng không giới hạn ở sự cấy ghép bằng tế bào gốc tạo máu, tế bào gốc thần kinh, tế bào gốc trung mô, hoặc tế bào gốc đối với các mô khác, nhờ đó gia tăng sự tái tạo mô và sự sửa chữa sau khi cấy ghép.

Theo một số phương án, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với G-CSF nhằm mục đích làm tăng bạch cầu trung tính.

Theo các phương án khác, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với xytokin tạo máu nhằm mục đích làm tăng bạch cầu trung tính.

Theo các phương án khác nữa, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với G-CSF nhằm mục đích làm tăng số lượng của và/hoặc huy động tế bào gốc tạo máu máu ngoại vi.

Theo các phương án khác, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với xytokin tạo máu nhằm mục đích làm tăng số lượng của và/hoặc huy động tế bào gốc tạo máu máu ngoại vi.

Theo một số phương án, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với tác nhân thứ hai, bao gồm Plerixafor, nhằm mục đích làm tăng số lượng của và/hoặc huy động tế bào gốc tạo máu máu ngoại vi.

Theo các phương án khác, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với G-CSF nhằm mục đích làm tăng số lượng của và/hoặc huy động tế bào gốc tạo máu máu ngoại vi để sử dụng trong sự cấy ghép tế bào gốc tạo máu.

Theo các phương án khác nữa, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với xytokin tạo máu nhằm mục đích làm tăng số lượng của và/hoặc huy động tế bào gốc tạo máu máu ngoại vi để sử dụng trong sự cấy ghép tế bào gốc tạo máu.

Theo các phương án khác, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với tác nhân thứ hai, bao gồm Plerixafor, nhằm mục đích làm tăng số lượng của và/hoặc huy động tế bào gốc tạo máu máu ngoại vi để sử dụng trong sự cấy ghép tế bào gốc tạo máu.

Theo các phương án khác nữa, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với G-CSF nhằm mục đích làm tăng số lượng của tế bào gốc tạo máu trong máu hoặc tủy xương.

Theo các phương án khác, việc dùng chất ức chế 15-PGDH có thể được kết hợp với xytokin tạo máu nhằm mục đích làm tăng số lượng của tế bào gốc tạo máu trong máu hoặc tủy xương.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa chứng xơ hóa và các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh xơ hóa khác nhau, và làm giảm triệu chứng xơ hóa, chẳng hạn như sự kết tủa collagen, sự biểu hiện xytokin viêm, và sự thâm nhập tế bào viêm.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh xơ hóa bao gồm việc dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của chất ức chế 15-PGDH sao cho ít nhất là một triệu chứng hoặc đặc điểm của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh xơ hóa, hoặc các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan khác, được làm giảm ở cường độ, độ nghiêm trọng, hoặc tần suất, hoặc trì hoãn sự khởi phát.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh "xơ hóa" bao gồm bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh đặc trưng bởi, toàn bộ hoặc một phần, sự sản xuất dư của nguyên liệu xơ, bao gồm sự sản xuất dư của nguyên liệu xơ ở trong chất nền ngoại bào, hoặc sự thay thế của các thành phần mô bình thường bằng sự tích lũy bất thường, không có chức năng, và/hoặc dư của các thành phần kết hợp với chất nền. bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh xơ hóa, có thể bao gồm sự thể hiện cấp và mãn tính, lâm sàng hoặc cận lâm sàng, trong đó sinh học hoặc bệnh học về sự tạo xơ là rõ ràng.

Các ví dụ về bệnh, rối loạn và tình trạng bệnh xơ hóa bao gồm xơ cứng hệ thống, xơ cứng đa ổ, xơ hóa hệ thống nguồn gốc thận, xơ cứng bì (bao gồm xơ cứng bì khu trú, xơ cứng bì thể mảng lan rộng, hoặc xơ cứng bì thể dải), bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ dạng xơ cứng bì, xơ hóa thận (bao gồm xơ hóa cầu thận, xơ hóa ống kẽ thận ở thận, bệnh thận tiến triển hoặc bệnh lý thận do tiểu đường), xơ hóa tim (*ví dụ như*, chứng xơ hóa cơ tim), xơ hóa phổi (*ví dụ như*, xơ hóa phổi xơ cứng tiểu cầu thận, xơ hóa phổi tự phát, bệnh bụi phổi silic, bệnh bụi phổi amiăng, bệnh phổi kẽ, bệnh phổi xơ hóa kẽ, và xơ hóa phổi do hóa trị/phóng xạ gây ra), xơ hóa miệng, xơ hóa màng trong tim, xơ hóa cơ delta, viêm tụy, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm cân mạc dạng nốt, viêm cân mạc bạch cầu ái toan, hội chứng xơ hóa thông thường đặc trưng bởi sự thay thế của mô cơ bình thường bằng mô sợi ở mức độ thay đổi, xơ hóa sau màng bụng, xơ hóa gan, xơ gan, suy thận mạn tính; xơ tủy (xơ hóa tủy xương), chứng nhiễm độc ergotin do thuốc gây ra, u nguyên bào thần kinh đệm trong hội chứng Li-Fraumeni, u nguyên bào thần kinh đệm lác đác, bệnh bạch cầu tủy, bệnh bạch cầu tủy cấp tính, hội chứng loạn sản tủy, hội chứng tăng sinh tủy, bệnh ung thư phụ khoa, sarcom Kaposi, bệnh Hansen, viêm đại tràng collagen, xơ hóa cấp tính, xơ hóa đặc hiệu cơ quan, và bệnh tương tự.

Rối loạn xơ hóa đặc trưng cơ quan minh họa bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xơ hóa phổi, tăng huyết áp phổi, bệnh xơ nang, bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, xơ hóa gan, xơ hóa thận, NASH, và dạng tương tự. Nhiều bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh xơ hóa có sự kết tủa bị rối loạn và/hoặc bị phóng đại của chất nền ngoại bào ở các mô bị ảnh hưởng. Chứng xơ hóa có thể có liên quan đến viêm, xảy ra dưới dạng triệu chứng của bệnh bên dưới, và/hoặc gây ra bởi quy trình phẫu thuật hoặc quy trình làm lành vết thương. Chứng xơ hóa chưa được kiểm tra có thể dẫn đến sự phá hủy của kiến trúc của cơ quan hoặc mô bên dưới, thường được đề cập đến dưới dạng sự tạo sẹo.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa xơ hóa phổi. Xơ hóa phổi có thể được chọn từ nhóm gồm có xơ hóa phổi, tăng huyết áp phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh hen, xơ hóa phổi tự phát, bệnh u hạt, bệnh xơ nang, xơ hóa phổi gia đình, bệnh bụi phổi silic, bệnh bụi phổi amiăng, bệnh bụi phổi than, bệnh bụi phổi cacbon, viêm phổi quá mẫn, xơ hóa phổi do hít phải bụi vô cơ, xơ hóa phổi do tác nhân lây nhiễm, xơ hóa phổi do hít phải khí độc, sol khí, bụi hóa chất, khói hoặc hơi, bệnh phổi kẽ do thuốc gây ra, hoặc tăng huyết áp phổi, và dạng kết hợp của chúng.

Xơ hóa phổi đặc trưng bởi sự tạo sẹo tiến triển của mô phổi kèm theo sự tăng sinh nguyên bào sợi, sự tích lũy dư của protein chất nền ngoại bào, và cấu trúc phế nang bất thường. Mô dày và cứng làm cho phổi khó hoạt động thích hợp, dẫn đến các vấn đề về việc thở chẳng hạn như hơi thở ngắn, và cuối cùng có thể gây tử vong. Xơ hóa phổi có thể được gây ra bởi tổn thương phổi cấp tính, sự nhiễm virus, sự phơi nhiễm với độc tố, phóng xạ, bệnh mãn tính, sự dùng thuốc, hoặc có thể là tự phát (*tức là*, nguyên nhân ẩn giấu chưa được phát hiện).

Các phát hiện cổ điển trong xơ hóa phổi tự phát thể hiện sự tạo sẹo ngoại biên lan tỏa của phổi với các lỗ rỗng nhỏ (đã biết dưới dạng bọt) liền kề với lớp lót ngoài của bề mặt của phổi, thường tại đáy phổi. Xơ hóa phổi tự phát thường có sự tiến triển chậm và không ngừng. Lúc đầu, bệnh nhân thường than phiền về ho khan không xác định. Tiếp theo, hơi thở ngắn (khó thở) hình thành và xấu đi theo thời gian được kích hoạt bởi hoạt tính ngày càng ít. Cuối cùng, hơi thở ngắn trở thành mất khả năng, hạn chế tất cả hoạt tính và thậm chí xảy ra trong khi vẫn đang ngồi. Trong các trường hợp hiếm gặp hơn, chứng xơ hóa có thể tiến triển nhanh chóng, với sự khó thở và sự mất khả năng xảy ra trong hàng tuần đến hàng tháng từ khi khởi phát bệnh. Dạng này của xơ hóa phổi đã được đề cập đến dưới dạng hội chứng Hamman-Rich.

Tăng huyết áp phổi được chỉ ra bởi sự tăng lên của huyết áp của hệ mạch máu phổi, bao gồm động mạch phổi, tĩnh mạch phổi, và/hoặc mao mạch phổi. Áp suất cao bất thường làm căng tâm thất phải của tim, làm cho nó mở rộng. Theo thời gian, tâm thất phải có thể yếu đi và mất khả năng bơm đủ máu đến phổi, dẫn đến phát triển suy tim. Tăng huyết áp phổi có thể xảy ra như là kết quả của các tình trạng y tế khác, chẳng hạn như bệnh gan mãn tính và xơ gan; rối loạn dạng thấp chẳng hạn như xơ cứng bì hoặc luput ban đỏ hệ thống (luput); và các tình trạng bệnh ở phổi bao gồm khối u, khí

thũng phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), và xơ hóa phổi. Xơ hóa phổi có thể dẫn đến sự hẹp đi của hệ mạch máu phổi dẫn đến tăng huyết áp phổi.

Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) là bệnh phổi thông thường mà thường liên quan đến viêm phế quản mãn tính hoặc khí thũng phổi. Triệu chứng có thể thường bao gồm ho, tích tụ dịch nhầy, mệt mỏi, thở khò khè, và nhiễm khuẩn hô hấp.

Viêm phế quản mãn tính và khí thũng phổi là bệnh của phổi trong đó đường dẫn khí trở nên bị thu hẹp. Điều này dẫn đến sự hạn chế của dòng không khí đến và đi khỏi phổi, gây ra hơi thở ngắn (khó thở). Trong thực hành lâm sàng, COPD được xác định bởi dòng không khí thấp đặc trưng của nó trên thử nghiệm chức năng phổi.

Sự hư hại và viêm phổi trong các đường dẫn không khí lớn dẫn đến viêm phế quản mãn tính. Trong các đường dẫn không khí của phổi, dấu hiệu xác nhận của viêm phế quản mãn tính là số lượng tăng (sự tăng sản) và kích thước tăng (sự phì đại) của tế bào hình đài và tuyến nhầy của đường dẫn không khí. Kết quả là, có nhiều dịch nhầy hơn bình thường trong đường dẫn không khí, góp phần làm hẹp đường dẫn không khí và gây ra ho có đờm. Ở cấp độ vi mô có sự thâm nhiễm của thành đường dẫn không khí với tế bào viêm. Sau khi bị viêm là sự tạo sẹo và sự tái tổ chức mà làm dày thành và cũng dẫn đến sự thu hẹp của đường dẫn không khí. Khi viêm phế quản mãn tính tiến triển, có dị sản tế bào vảy (sự thay đổi bất thường ở mô lót phía trong của đường dẫn không khí) và chứng xơ hóa (sự dày thêm và sự tạo sẹo của thành đường dẫn không khí). Hậu quả của các thay đổi này là sự hạn chế của dòng không khí và khó thở.

Bệnh hen là bệnh phổi mãn tính đặc trưng bởi viêm và sự co hẹp của đường dẫn không khí. Bệnh hen gây ra các chu kỳ tuần hoàn của thở khò khè, tức nghẹn lồng ngực, hơi thở ngắn, và ho. Sự trương lên và sự sản xuất quá mức của dịch nhầy có thể gây ra sự co hẹp đường dẫn không khí hơn nữa và làm xấu đi các triệu chứng. Có bằng chứng rằng sự thoái biến chất nền tăng lên có thể xảy ra ở bệnh hen, và điều này có thể góp phần vào sự thay đổi cơ học trong đường dẫn không khí ở bệnh hen (Roberts et al (1995) Chest 107:111 S-117S, được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo đến toàn bộ nội dung của nó. Việc điều trị sự thoái biến chất nền ngoại bào có thể cải thiện triệu chứng của bệnh hen.

Bệnh xơ nang là bệnh di truyền đa hệ thống lặn đặc trưng bởi sự vận chuyển bất thường của clorua và natri qua biểu mô, dẫn đến sự tiết dịch đặc, nhớt trong phổi, tụy, gan, ruột và đường sinh sản. Bệnh xơ nang gây ra bởi đột biến trong gen đối với chất

điều hòa dẫn truyền xuyên màng xơ nang protein (CFTR). Bệnh phổi bắt nguồn từ sự tắc của đường dẫn không khí do sự tích tụ dịch nhầy, sự thanh thải chất nhầy giảm, và dẫn đến viêm, mà có thể gây ra tổn thương xơ hóa và sự thay đổi cấu trúc đối với phổi. Sự hư hại phổi xơ hóa tiến triển theo thời gian dẫn đến một số bệnh nhân xơ nang cần phải ghép phổi.

Triệu chứng phổ biến của các đối tượng mắc bệnh xơ nang bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sự tích lũy của dịch nhầy đặc, sản xuất nhiều đờm, nhiễm trùng ngực thường xuyên, ho thường xuyên, hơi thở ngắn thường xuyên, viêm, khả năng tập thể dục giảm, nhiễm trùng cơ hội của phổi và xoang (bao gồm nhưng không giới hạn ở *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium avium*, và *Pseudomonas aeruginosa*), viêm phổi, bệnh lao, bệnh giãn phế quản, ho ra máu, tăng huyết áp phổi (và hậu quả là suy tim), chứng giảm oxy huyết, suy hô hấp, sự nhiễm nấm *aspergillus* khí quản-phổi dị ứng, dịch nhầy trong xoang cánh mũi, nhiễm trùng xoang, chứng đau mắt, sốt, chảy nước mũi quá mức, phát triển polyp mũi, biến chứng tim-hô hấp, bệnh tiểu đường liên quan đến CF, sa trực tràng, viêm tụy, hội chứng kém hấp thu, tắc ruột, chứng suy tụy ngoại tiết, tắc ống dẫn mật, và xơ gan.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh xơ hóa gây ra bởi sự tạo thành chỗ dính sau phẫu thuật. Sự tạo thành chỗ dính sau phẫu thuật là biến chứng phổ biến của phẫu thuật. Sự tạo thành của chỗ dính, từ sự hư hỏng cơ học, thiếu máu cục bộ, và nhiễm trùng, có thể làm tăng tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong sau phẫu thuật. Mặc dù quy trình phẫu thuật chính xác có thể làm giảm quy mô của sự tạo thành chỗ dính, chỗ dính hiếm khi bị bóc ra và liệu pháp phụ trợ hiệu quả là cần thiết. Việc làm giảm sự xơ hóa liên quan đến quy trình này có thể làm giảm chứng đau, sự tắc nghẽn và các biến chứng khác của phẫu thuật và thúc đẩy sự làm lành và sự phục hồi.

Vết thương (ví dụ như, vết rách, lỗ mở) ở mô động vật có vú dẫn đến sự phá vỡ mô và sự đông tụ của hệ vi mạch máu tại mặt vết thương. Sự sửa chữa của mô này thể hiện đáp ứng tế bào có kiểm soát, có trật tự đối với tổn thương. Vết thương mô mềm, bất kể kích thước nào, lành lại theo phương thức tương tự. Sự sinh trưởng và sự sửa chữa mô là hệ thống sinh học trong đó sự tăng sinh tế bào và sự tạo mạch xảy ra trong sự có mặt của gradien oxy. Sự thay đổi hình thái và cấu trúc tuần tự mà xảy ra trong quá trình sửa chữa mô đã được xác định chi tiết và trong một số trường hợp đã được định

lượng (xem *ví dụ như*, Hunt, T. K., et al., "Coagulation and macrophage stimulation of angiogenesis and wound healing," in *The Surgical Wound*, pp. 1-18, ed. F. Dineen & G. Hildrick-Smith (Lea & Febiger, Philadelphia: 1981)). Hình thái tế bào gồm có ba vùng phân biệt. Không gian vết thương không có mạch máu trung tâm bị thiếu hụt oxy, nhiễm toan và tăng cacbon dioxit huyết, và có hàm lượng lactat cao. Liên kề với không gian vết thương là vùng gradien của chứng thiếu máu cục bộ (thiếu máu cục bộ) mà được khu trú bởi các nguyên bào sợi đang phân chia. Phía sau vùng dẫn là khu vực tổng hợp collagen hoạt tính đặc trưng bởi nguyên bào sợi trưởng thành và nhiều mao mạch mới được tạo thành (*tức là*, sự tạo mạch mới). Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,015,629 và 7,022,675 (mỗi tài liệu này được kết hợp để tham khảo trong bản mô tả này) bộc lộ phương pháp và hợp phần để làm tăng tốc độ của sự sửa chữa vết thương.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để làm giảm hoặc ngăn ngừa sự tạo thành sẹo ở đối tượng bằng cách dùng cho đối tượng cần sự điều trị này. Sự tạo thành sẹo là phần tự nhiên của quy trình làm lành. Sự tổng hợp collagen rối loạn và sự kết tủa ở vết thương có thể dẫn đến sự tạo thành sẹo quá mức, dày, hoặc lồi. Thông thường, vết thương càng lớn, nó càng lâu lành và cơ hội tạo thành sẹo khó giải quyết càng lớn.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để làm giảm hoặc ngăn ngừa sự tạo thành sẹo trên da hoặc xơ cứng bì. Có một vài loại sẹo trên da. Sẹo phì đại là khu vực màu đỏ hồng, lồi lên nằm bên trong ranh giới của tổn thương ban đầu. Chúng thường được mô tả dưới dạng mụn ngứa. Trong một số trường hợp, sẹo phì đại co lại và nhạt đi trên bản thân chúng. Sẹo trâu là khu vực màu đỏ đậm, lồi lên mà có xu hướng phủ lên diện tích lớn hơn diện tích của tổn thương ban đầu. Ngay cả khi được loại bỏ bằng phẫu thuật, sẹo trâu có xu hướng xuất hiện trở lại. Sẹo lõm là chỗ lõm của da, giống như chỗ lõm mà đôi khi tạo thành từ mụn trứng cá nghiêm trọng. Chúng được gây ra bởi viêm mà phá hủy collagen trong quy trình xây dựng lại, để lại khu vực lõm vào.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa xơ cứng hệ thống. Xơ cứng hệ thống là bệnh mô liên kết hệ thống đặc trưng bởi sự thay đổi của hệ vi mạch máu, sự nhiễu loạn của hệ miễn dịch và bởi sự kết tủa khối lớn của collagen và các chất nền khác trong mô liên kết. Xơ cứng hệ thống là rối loạn toàn thể hỗn tạp về mặt lâm sàng mà ảnh hưởng đến mô liên kết của da và các

cơ quan bên trong chẳng hạn như đường dạ dày-ruột, phổi, tim và thận. Sự giảm đi của chúng xơ hóa bắt nguồn từ xơ cứng hệ thống có thể cải thiện triệu chứng và/hoặc ngăn ngừa biến chứng thêm ở các mô bị ảnh hưởng.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa xơ hóa gan. Xơ hóa gan có thể bắt nguồn từ bệnh gan mãn tính, xơ gan do virus gây ra, sự nhiễm virus viêm gan B, sự nhiễm virus viêm gan C, sự nhiễm virus viêm gan D, bệnh sán máng, xơ gan mật nguyên phát, bệnh gan do rượu hoặc viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), bệnh béo phì xơ gan liên quan đến NASH, bệnh tiểu đường, suy dinh dưỡng protein, bệnh động mạch vành, viêm gan tự miễn, bệnh xơ nang, bệnh thiếu hụt α -1-antitrypsin, xơ gan mật nguyên phát, phản ứng thuốc và sự phơi nhiễm với độc tố.

Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH) là bệnh gan phổ biến. Nó giống với bệnh gan do rượu nhưng xảy ra ở người uống ít hoặc không uống rượu. Đặc điểm chính của NASH là mỡ ở trong gan, cùng với viêm và hư hỏng. Tuy nhiên, NASH có thể là nghiêm trọng và có thể dẫn đến xơ gan, trong đó gan bị hư hỏng lâu dài và có sẹo và không còn có thể hoạt động thích hợp.

NASH thường là bệnh thầm lặng với ít hoặc không có triệu chứng. Bệnh nhân thường cảm thấy khỏe mạnh trong các giai đoạn sớm và chỉ bắt đầu có triệu chứng--chẳng hạn như mệt mỏi, giảm cân, và tình trạng yếu ớt--khi bệnh tiến triển thêm hoặc xơ gan phát triển. Sự tiến triển của NASH có thể mất hàng năm, thậm chí hàng thập kỷ. Quy trình này có thể dừng lại và, trong một số trường hợp thậm chí có thể bắt đầu đảo ngược trên bản thân nó mà không có liệu pháp cụ thể. Hoặc NASH có thể xấu đi từ từ, gây ra sự tạo sẹo hoặc chứng xơ hóa xuất hiện và tích lũy ở gan. Khi chứng xơ hóa xấu đi, xơ gan phát triển trong đó gan trở nên có sẹo nghiêm trọng, cứng lại, và không thể hoạt động chức năng bình thường. Không phải mọi người mắc NASH đều phát triển xơ gan, nhưng ngay khi sự tạo sẹo nghiêm trọng hoặc xơ gan có mặt, chỉ có ít phương pháp điều trị có thể làm dừng sự tiến triển này. Người mắc xơ gan trải qua sự giữ nước, hao mòn cơ, chảy máu từ ruột non, và suy gan. Sự ghép gan là phương pháp điều trị duy nhất đối với xơ gan tiến triển có suy gan, và sự ghép này được thực hiện tăng lên ở người mắc NASH. NASH được xếp hạng là một trong các nguyên nhân chính của xơ gan ở Hoa Kỳ, sau viêm gan C và bệnh gan do rượu.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa xơ hóa thận. Xơ hóa thận có thể bắt nguồn từ sự thâm tách sau khi suy thận, đặt ống thông, bệnh thận, xơ cứng tiểu cầu thận, viêm cầu thận, tình trạng chức năng thận không đủ mãn tính, tổn thương thận cấp tính, bệnh thận giai đoạn cuối hoặc suy thận.

Chứng xơ hóa thận (ở thận) bắt nguồn từ sự tạo thành quá mức của mô liên kết xơ hóa ở thận. Xơ hóa thận gây ra tỉ lệ mắc bệnh và tỉ lệ tử vong đáng kể và dẫn đến nhu cầu về sự thâm tách hoặc sự ghép thận. Chứng xơ hóa có thể xảy ra ở thành phần lọc hoặc tái hấp thu của ống sinh niệu, đơn vị chức năng của thận. Nhiều yếu tố có thể góp phần vào sự tạo sẹo thận, cụ thể là sự xáo trộn của chức năng sinh lý tham gia vào sự tự điều chỉnh của sự lọc cầu thận. Kết quả là điều này dẫn đến sự thay thế của các cấu trúc bình thường bằng chất nền ngoại bào tích lũy. Phổ thay đổi trong chức năng sinh lý của tế bào riêng lẻ dẫn đến sự sản xuất của nhiều peptit và fibrogen không phải peptit mà kích thích sự thay đổi trong sự cân bằng giữa sự tổng hợp và sự thoái biến chất nền ngoại bào để thiên về sự tạo sẹo.

Theo một số phương án, triệu chứng của chứng xơ hóa của cơ quan mô có thể có chứa viêm. Theo các phương án này, lượng hữu hiệu để điều trị của chất ức chế 15-PGDH được dùng cho đối tượng cần chúng có thể là lượng hữu hiệu để làm giảm hoặc hạ thấp số đếm tế bào viêm trong mô hoặc cơ quan. Mẫu liên quan có thể được thu lấy từ đối tượng để xác định sự giảm đi hoặc sự hạ thấp của số đếm tế bào viêm. Theo phương án không làm giới hạn sáng chế, tác dụng có ích có thể được đánh giá bằng cách chứng minh sự giảm đi của số đếm bạch cầu trung tính trong dịch BAL từ đối tượng mắc bệnh xơ nang. Sự huy động quá mức của bạch cầu trung tính vào đường dẫn không khí của bệnh nhân mắc CF là yếu tố dự đoán có ý nghĩa của độ nghiêm trọng bệnh phổi trong CF và do đó là đích trị liệu quan trọng. Phương pháp đo số đếm tế bào này đã được biết rõ trong lĩnh vực, bao gồm nhưng không giới hạn ở các kỹ thuật FACS. Theo một số phương án, phương pháp này có thể có chứa việc làm giảm số đếm tế bào bạch cầu trung tính trong dịch BAL từ đối tượng so với đối chứng. Đối chứng thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng để so sánh, chẳng hạn như các đối tượng mắc bệnh xơ nang không được điều trị bằng chất ức chế 15-PGDH. Theo một số phương án, sự giảm đi của số đếm tế bào viêm, chẳng hạn như số đếm bạch cầu trung tính, mang lại lợi ích lâm sàng

cho đối tượng. Theo các phương án khác nhau, sự giảm đi của số đếm tế bào viêm ít nhất là 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 50%, hoặc lớn hơn so với đối chứng.

Theo phương án khác, tác dụng có ích của chất ức chế 15-PGDH có thể được đánh giá bằng sự giảm đi của một hoặc nhiều chỉ thị sinh học viêm trong mẫu liên quan từ đối tượng. Theo các phương án không làm giới hạn sáng chế khác nhau, chỉ thị sinh học viêm có thể có chứa hoặc gồm có một hoặc nhiều xytokin hoặc xytokin viêm liên quan đến chứng xơ hóa. Các xytokin này có thể bao gồm, ví dụ như, IL1 β , MIP2 (*ví dụ như*, CCL3 hoặc CCL4), IFN δ , TGF β , TNF α , IL-6, MCP-1, IL2, và IL-10 trong dịch BAL. Phương pháp đo lường chỉ thị sinh học này đã được biết rõ trong lĩnh vực, bao gồm nhưng không giới hạn ở ELISA. Do đó, theo phương án này, các phương pháp có thể còn chứa việc làm giảm lượng của một hoặc nhiều chỉ thị sinh học viêm trong mẫu từ đối tượng so với đối chứng.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng trong phương pháp làm giảm hoặc hạ thấp sự tiết collagen hoặc sự kết tủa collagen trong mô hoặc cơ quan, chẳng hạn như phổi, gan, da hoặc tim, của đối tượng. Phương pháp này có thể bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu để điều trị của chất ức chế 15-PGDH cho đối tượng cần chúng. Đối tượng có thể có hoặc có nguy cơ của sự tiết collagen dư hoặc sự kết tủa collagen trong mô hoặc cơ quan, chẳng hạn như thận, phổi, gan, ruột non, ruột già, da hoặc tim. Thông thường, sự tiết collagen dư hoặc sự kết tủa collagen ở cơ quan bắt nguồn từ tổn thương hoặc chấn thương. Tổn thương và chấn thương này là đặc hiệu cơ quan. Chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng trong khoảng thời gian đủ để làm giảm hoặc hạ thấp mức độ của sự kết tủa collagen trong mô hoặc cơ quan, hoàn toàn hoặc một phần. Khoảng thời gian đủ có thể là trong vòng một tuần, hoặc từ 1 tuần đến 1 tháng, hoặc từ 1 đến 2 tháng, hoặc 2 tháng hoặc lâu hơn. Đối với tình trạng bệnh mãn tính, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng một cách có lợi trong cả cuộc đời.

Chất ức chế 15-PGDH dùng để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh xơ hóa và/hoặc làm giảm sự kết tủa collagen có thể được xác định bằng cách sử dụng các thử nghiệm trong đó hợp chất ức chế giả định được dùng cho tế bào biểu hiện 15-PGDH và sau đó các tác dụng chức năng trên

hoạt tính 15-PGDH được xác định. Các mẫu hoặc các thử nghiệm có chứa 15-PGDH mà được điều trị bởi chất ức chế tiềm năng được so sánh với các mẫu đối chứng

không có chất ức chế để đánh giá mức độ của tác dụng. Các mẫu đối chứng (không được điều trị bằng chất điều biến) được gán

giá trị hoạt tính 15-PGDH tương đối bằng 100%. Sự ức chế của 15-PGDH đạt được khi giá trị hoạt tính 15-PGDH tương quan với sự kiểm soát bằng khoảng 80%, tùy ý 50% hoặc 25%, 10%, 5% hoặc 1%. Ngoài ra, trong sinh vật mô hình, sự truyền tín hiệu PGE₂ kích thích sự tái tạo gan và làm tăng sự sống sót sau khi phơi nhiễm với tác nhân gây độc gan, chẳng hạn như acetaminophen. Do đó, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để làm tăng sự tái tạo gan sau khi cắt gan, trong các thiết lập khác mà bao gồm sau khi phẫu thuật gan, sau khi cho gan, hoặc sau khi nhận ghép gan hoặc để làm tăng sự tái tạo gan và làm tăng sự sống sót sau khi phơi nhiễm với tác nhân gây độc gan, bao gồm nhưng không giới hạn ở acetaminophen và các hợp chất tương tự.

Chất tương tự PGE₁ cũng đã được sử dụng trong việc điều trị chứng rối loạn cương dương. Theo đó, theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với prostaglandin để điều trị chứng rối loạn cương dương.

Các phương án khác được mô tả trong bản mô tả này đề cập đến việc sử dụng chất ức chế 15-PGDH kết hợp với corticosteroid để điều trị viêm và/hoặc làm giảm hoạt tính khác thường của hệ miễn dịch ở đối tượng cần chúng. Đã phát hiện ra rằng corticosteroid được dùng cho đối tượng có thể gây cảm ứng sự biểu hiện 15-PGDH trong mô của đối tượng. Việc dùng chất ức chế 15-PGDH kết hợp với corticosteroid được phát hiện là tăng cường các tác dụng kháng viêm và/hoặc kìm hãm miễn dịch của corticosteroid trong khi làm yếu đi các tác dụng có hại và/hoặc gây độc tế bào do corticosteroid gây ra. Việc điều trị rối loạn viêm và/hoặc miễn dịch bằng cách dùng chất ức chế 15-PGDH kết hợp với corticosteroid có thể làm tăng hiệu quả điều trị và có thể cho phép corticosteroid được dùng, trong một số trường hợp, ở liều thấp hơn để đạt được tác dụng tương tự, và, trong các trường hợp khác, ở liều cao hơn và trong khoảng thời gian kéo dài với các tác dụng có hại hoặc gây độc tế bào yếu đi và/hoặc giảm đi. Các phương án bổ sung trong bản mô tả này đề cập đến việc sử dụng

chất ức chế 15-PGDH kết hợp với chất ức chế TNF alpha để điều trị viêm và/hoặc làm giảm hoạt tính khác thường của hệ miễn dịch ở đối tượng cần chúng.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng kết hợp với corticosteroid và/hoặc chất ức chế TNF để điều trị rối loạn ruột non, dạ dày-ruột, hoặc ruột già. Rối loạn ruột non, dạ dày-ruột, hoặc ruột già được điều trị có thể bao gồm loét miệng, bệnh về nướu, viêm dạ dày, viêm đại tràng, viêm loét đại tràng, loét dạ dày, bệnh viêm ruột, và bệnh Crohn. Như được mô tả dưới đây, đã phát hiện ra rằng chất ức chế của hoạt tính dehydrogenaza chuỗi ngắn, chẳng hạn như chất ức chế 15-PGDH, có thể được dùng cho đối tượng cần chúng một mình hoặc kết hợp với corticosteroid để điều trị rối loạn ruột non, dạ dày-ruột, hoặc ruột già, chẳng hạn như loét miệng, bệnh về nướu, viêm dạ dày, viêm đại tràng, viêm loét đại tràng, loét dạ dày, bệnh viêm ruột, và bệnh Crohn.

Chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong được phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị tổn thương hoặc bệnh miệng, ruột, và/hoặc dạ dày-ruột, hoặc bệnh viêm ruột (IBD), chẳng hạn như bệnh Crohn, loét miệng, bệnh về nướu, viêm dạ dày, viêm đại tràng, viêm loét đại tràng, và loét dạ dày. Viêm dạ dày và loét dạ dày, các đại diện của bệnh dạ dày-ruột, được xác định dưới dạng tình trạng bệnh mà màng nhầy dạ dày-ruột được tiêu hóa bằng axit dạ dày để tạo thành vết loét. Trong thành dạ dày thường gồm có niêm mạc, lớp dưới niêm mạc, lớp cơ và màng thanh dịch, loét dạ dày thậm chí làm hư hại lớp dưới niêm mạc và lớp cơ, trong khi viêm dạ dày chỉ làm hư hại niêm mạc. Mặc dù tỉ lệ mắc bệnh của viêm dạ dày và loét dạ dày tương đối cao, nguyên nhân của chúng vẫn chưa được phân loại. Cho đến nay, chúng được biết là được gây ra bởi sự mất cân bằng giữa yếu tố ăn mòn và yếu tố phòng vệ, tức là, sự tăng lên của yếu tố ăn mòn chẳng hạn như sự tăng lên của sự tiết axit dạ dày hoặc pepsin, hoặc sự giảm đi của yếu tố phòng vệ chẳng hạn như sự khiếm khuyết cấu trúc hoặc hình thái của màng nhầy dạ dày, sự giảm đi của sự tiết dịch nhầy và ion bicacbonat, sự giảm đi của sự sản xuất prostaglandin, hoặc dạng tương tự.

Các tác nhân trị liệu có sẵn hiện nay đối với viêm dạ dày và loét dạ dày có chứa các thuốc khác nhau để củng cố yếu tố phòng vệ chẳng hạn như thuốc kháng axit, mà không ảnh hưởng đến, sự tiết axit dạ dày nhưng làm trung hòa axit dạ dày mà đã được sản xuất, chất ức chế của sự tiết axit dạ dày, chất thúc đẩy tiết prostaglandin, và tác nhân phủ đối với thành dạ dày. Đặc biệt là, prostaglandin được biết là thiết yếu trong việc duy trì bộ máy bảo vệ và phòng vệ màng nhầy dạ dày (Wallace J L., 2008, *Physiol Rev.*, 88(4), 1547-65, S. J. Konturek et al., 2005, *Journal of Physiology and Pharmacology*,

56(5)). Dựa trên những điều trên đây, vì chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này thể hiện hoạt tính kìm hãm hoặc ức chế chống lại 15-PGDH, mà làm thoái biến prostaglandin mà bảo vệ màng nhầy dạ dày, chúng có thể hữu hiệu để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh dạ dày-ruột, không kể những cái khác, viêm dạ dày và loét dạ dày.

Ngoài ra, corticosteroid và chất đối kháng TNF alpha đều được sử dụng trong việc điều trị cho bệnh nhân viêm loét đại tràng và IBD. Trong các mô hình chuột, chất ức chế 15-PGDH làm tăng tốc sự làm lành viêm loét đại tràng. Chúng tôi đã phát hiện ra rằng việc dùng corticosteroid cho chuột làm gia tăng hàm lượng của 15-PGDH đại tràng, tác dụng mà làm giảm hiệu quả trị liệu của corticosteroid trong việc điều trị viêm đại tràng. Điều này gợi ý rằng việc kết hợp corticosteroid với chất ức chế 15-PGDH hữu hiệu hơn trong việc điều trị viêm đại tràng (và IBD) so với việc sử dụng một trong hai tác nhân một mình.

Tương tự, chúng tôi đã chứng minh được rằng TNF-alpha kìm hãm sự biểu hiện 15-PGDH đại tràng. Điều này gợi ý rằng chất đối kháng TNF-alpha làm tăng sự biểu hiện 15-PGDH đại tràng, tác dụng mà làm giảm hiệu quả trị liệu của corticosteroid trong việc điều trị viêm đại tràng. Điều này gợi ý rằng việc kết hợp chất đối kháng TNF-alpha, ví dụ như, kháng thể khảm REMICADE (infliximab), với chất ức chế 15-PGDH hữu hiệu hơn trong việc điều trị viêm đại tràng (và IBD) so với việc sử dụng một trong hai tác nhân một mình.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH và corticosteroid hoặc chất ức chế 15-PGDH và chất ức chế TNF có thể được cung cấp trong hợp phần hoặc chế phẩm dùng tại chỗ mà được sử dụng để điều trị viêm và/hoặc hoạt tính hệ miễn dịch bất thường liên quan đến các tình trạng y tế, chẳng hạn như viêm da cơ địa, bệnh vẩy nến, viêm da dạng eczema, viêm da thể đồng tiền, viêm da tiếp xúc kích thích, viêm da tiếp xúc dị ứng (chẳng hạn như sự phơi nhiễm cây sơn độc, sự phơi nhiễm cây sồi độc, và sự phơi nhiễm cây muối độc), viêm da dầu, viêm da ứ đọng, và các bệnh về da đáp ứng steroid khác.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH và corticosteroid hoặc chất ức chế 15-PGDH và chất ức chế TNF được cung cấp trong hợp phần dùng tại chỗ có thể được sử dụng để điều trị, ví dụ như, mụn trứng cá thông thường, chứng rụng tóc, chứng rụng tóc từng vùng, bệnh bạch biến, bệnh eczema, bệnh eczema khô, dày sừng nang

lông, bệnh lichen phẳng, bệnh xơ hóa lichen, bệnh lichen phẳng thành dải, bệnh lichen đơn mạn tính, bệnh ngứa sản cục, bệnh luput ban đỏ dạng đĩa, bệnh thâm nhiễm tế bào lympho của Jessner/Kanof, u tế bào lympho da, viêm da mủ hoại thư, ngứa hậu môn, bệnh u hạt, bệnh viêm da sụn vành tai dạng nốt, và các rối loạn da bị viêm khác.

Các tình trạng y tế được điều trị bằng chất ức chế 15-PGDH và corticosteroid hoặc chất ức chế 15-PGDH và chất ức chế TNF cũng có thể bao gồm, ví dụ như, sẹo trâu, sẹo phì đại, phù niêm vùng trước xương chày và các rối loạn về da thâm nhiễm khác. Các tình trạng y tế khác bao gồm, ví dụ như, u hạt vòng, hoại tử da dạng mỡ đài tháo đường, bệnh u hạt, và các bệnh u hạt không lây nhiễm khác.

Theo các phương án khác nữa, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng kết hợp với corticosteroid hoặc chất ức chế TNF cho sự làm lành vết thương, sự tái tạo mô, và/hoặc sự sửa chữa mô. Trong số các prostaglandin khác nhau, PGE₂ được biết là đóng vai trò làm chất trung gian cho sự làm lành vết thương. Do đó, các đối tượng mà nhận steroid, bao gồm sự làm lành vết thương từ việc trải qua phẫu thuật, có thể được dùng chất ức chế 15-PGDH để tăng cường PGE₂ và thúc đẩy sự làm lành vết thương.

Ngoài ra, hàm lượng prostaglandin tăng lên đã được chứng minh là kích thích sự truyền tín hiệu thông qua con đường truyền tín hiệu Wnt thông qua hoạt tính phiên mã qua trung gian beta-catenin tăng lên. Sự truyền tín hiệu Wnt được biết là con đường chính được sử dụng bởi tế bào gốc mô. Do đó, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để làm tăng số lượng tế bào gốc mô nhằm mục đích bao gồm việc thúc đẩy sự tái tạo hoặc sự sửa chữa mô ở các đối tượng nhận sự điều trị corticosteroid. Ngoài ra, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để thúc đẩy sự tái tạo hoặc sự sửa chữa mô ở các cơ quan khác mà bao gồm nhưng không giới hạn ở não, mắt, giác mạc, võng mạc, phổi, tim, dạ dày, ruột non, tụy, tế bào beta của tụy, thận, xương, sụn, và thần kinh ngoại biên.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được sử dụng làm chất làm nhạy glucocorticoid để điều trị sự không nhạy cảm glucocorticoid, khôi phục sự nhạy cảm corticosteroid, tăng cường sự nhạy cảm glucocorticoid, và/hoặc đảo ngược sự không nhạy cảm glucocorticoid ở đối tượng đang trải qua sự phụ thuộc corticosteroid hoặc tính kháng corticoid hoặc không có khả năng đáp ứng hoặc không dung chịu đối với

corticosteroid. Tác dụng trị liệu của chất ức chế 15-PGDH khi dùng làm chất làm nhạy glucocorticoid bao gồm bất kỳ, nhưng không giới hạn ở, việc hạn chế steroid ở bệnh nhân phụ thuộc corticosteroid, khả năng đáp ứng hoặc dung chịu tốt hơn đối với corticosteroid, đạt được hiệu quả bằng cách sử dụng liều lượng thấp hơn của corticosteroid, ngăn ngừa các cá thể có nguy cơ phát triển đáp ứng hoặc tính kháng khó chữa hoặc sự trầm trọng trong việc đáp ứng với sự phơi nhiễm kháng nguyên, nhiễm trùng, tập thể dục, hoặc chất kích thích, đạt được chức năng miễn dịch tối ưu, đáp ứng dễ dàng hơn đối với đối tượng hoặc bệnh nhân khi việc dùng steroid được giảm dần hoặc loại bỏ, hoặc sau khi dùng corticosteroid kéo dài, làm giảm nguy cơ phát triển các hiện tượng có hại liên quan đến corticosteroid chẳng hạn như nhiễm trùng cơ hội, sự mất xương, gãy xương bệnh lý, bệnh tiểu đường, đục thủy tinh thể, và dạng kết hợp của chúng.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng cho đối tượng kết hợp với corticosteroid để điều trị sự không nhạy cảm glucocorticoid, khôi phục sự nhạy cảm corticosteroid, tăng cường sự nhạy cảm glucocorticoid, và/hoặc đảo ngược sự không nhạy cảm glucocorticoid ở đối tượng đã trải qua sự phụ thuộc corticosteroid hoặc tính kháng corticoid hoặc không có khả năng đáp ứng hoặc không dung chịu đối với corticosteroid. Tình trạng bệnh liên quan đến sự không nhạy cảm glucocorticoid có thể bao gồm nhiều loại rối loạn/bệnh viêm-miễn dịch được điều trị bởi steroid khi liệu pháp này không thể đạt được sự kiểm soát bệnh hoặc không hữu hiệu hoặc không dung chịu hoặc phụ thuộc vào corticosteroid, và dạng kết hợp của chúng.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH và corticosteroid hoặc

chất ức chế 15-PGDH và chất ức chế TNF có thể được dùng cho đối tượng mà thể hiện một hoặc nhiều bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh liên quan đến sự không nhạy cảm glucocorticoid được chọn từ nhóm gồm có bệnh hen kháng glucocorticoid, viêm khớp dạng thấp khó chữa, bệnh viêm ruột khó chữa, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hội chứng suy liệt hô hấp cấp tính, xơ hóa phổi kẽ, bệnh xơ nang, viêm loét đại tràng khó chữa, trẻ em mắc bệnh Crohn nghiêm trọng, bệnh hen khó chữa bằng corticosteroid, viêm phổi kẽ tróc vảy khó chữa bằng corticosteroid, bệnh viêm cơ da khó chữa, chứng nhược cơ năng khó chữa, bệnh pemphigut thông thường khó chữa, bệnh nhân RA khó chữa bằng methotrexat, hội chứng hư thận khó chữa, đa xơ cứng khó chữa, bệnh giồng bệnh sprue khó chữa, bệnh u hạt kháng steroid, tổn thương niêm mạc khó chữa của pemphigut thông thường, hội chứng Schnitzler khó chữa, viêm da lâu dài của đầu và cổ,

viêm da cơ địa khó chữa nghiêm trọng, xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát khó chữa, viêm cơ ổ mắt khó chữa, u lympho khó chữa hoặc tái phát, bệnh nhân ốm trầm trọng bị nhiễm trùng hoặc hội chứng suy liệt hô hấp cấp tính (ARDS) và suy tuyến thượng thận tương đối, trứng cá đỏ, viêm đa cơ do thấp khớp, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm đa cơ, viêm bì cơ, hội chứng Kawasaki, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm đa dây thần kinh hủy myelin mạn tính, bệnh thần kinh vận động đa ổ, hội chứng người cứng đơ, luput ban đỏ hệ thống phụ thuộc corticosteroid, đa xơ cứng phụ thuộc corticosteroid, bệnh hen phụ thuộc corticosteroid có triệu chứng, hội chứng Sjogren nguyên phát, viêm mạch hệ thống, viêm đa cơ, ghép cơ quan, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, bệnh viêm, bệnh tự miễn, bệnh tăng sinh quá mức, bệnh luput, viêm xương khớp, viêm mũi xoang, viêm nút quanh động mạch, u hạt Wegener, viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm mũi dị ứng, bệnh mày đay, bệnh phù mạch di truyền, viêm gân, viêm bao hoạt dịch, viêm gan hoạt động mãn tính tự miễn, xơ gan, sự thải bỏ mảnh ghép, bệnh vẩy nến, viêm da, bệnh ác tính, bệnh bạch cầu, u tủy, u lympho, suy tuyến thượng thận cấp tính, sốt thấp khớp, bệnh u hạt, sự tăng sinh/sự chết theo chương trình miễn dịch, sự kìm hãm và điều hòa trực hạ đồi-thì-tuyến yên-tuyến thượng thận (HPA), hội chứng cortisol huyết thanh giảm, sự điều biến của sự cân bằng Th1/Th2 xytokin, bệnh thận mãn tính, tổn thương tủy sống, phù não, chứng giảm tiểu cầu, hội chứng Little, bệnh Addison, chứng thiếu máu tán huyết tự miễn, viêm màng bồ đào, pemphigut thông thường, polyp mũi, sự nhiễm trùng, sự nhiễm vi khuẩn, sự nhiễm virus, sự nhiễm rickettsia, sự nhiễm ký sinh trùng, bệnh tiểu đường type II, bệnh béo phì, hội chứng chuyển hóa, trầm cảm, tâm thần phân liệt, rối loạn tâm trạng, hội chứng Cushing, chứng lo âu, rối loạn giấc ngủ, sự tăng cường ghi nhớ và học tập, bệnh tăng nhãn áp do glucocorticoid gây ra, viêm da cơ địa, phản ứng quá mẫn với thuốc, bệnh huyết thanh, viêm da dạng herpes bọng nước, viêm da tiếp xúc, chứng đỏ da toàn thân bong vảy, u sùi thể nấm, bệnh pemphigut, viêm tuyến giáp không mưng mủ, viêm mắt đồng cảm, viêm màng bồ đào, tình trạng viêm mắt không phản ứng với steroid tại chỗ, sự nhiễm nấm aspergillus khí quản-phổi dị ứng, bệnh lao phổi đột ngột hoặc lan tỏa khi dùng đồng thời với hóa trị thích hợp, viêm phổi quá mẫn, viêm tiểu phế quản tắc nghẽn tự phát với viêm phổi tổ chức hóa, viêm phổi tăng bạch cầu ái toan tự phát, xơ hóa phổi tự phát, viêm phổi do nấm pneumocystis carinii (PCP) liên quan đến sự giảm oxy huyết xảy ra ở cá thể HIV(+) mà cũng được điều trị bằng kháng sinh kháng PCP thích hợp, sự tăng bài niệu hoặc sự thuyên giảm của protein niệu trong

hội chứng thận hư, mà không có urê huyết, thuộc loại tự phát hoặc do luput ban đỏ, viêm cột sống dính khớp, viêm đa cơ do thấp khớp, viêm khớp vảy nến, viêm đa sụn tái diễn, bệnh giun xoắn có sự tham gia của thần kinh hoặc cơ tim, và lao màng não.

Cần hiểu rõ rằng các chất ức chế 15-PGDH khác có thể được sử dụng trong các phương pháp được mô tả được mô tả trong bản mô tả này. Các chất ức chế 15-PGDH khác này có thể bao gồm chất ức chế 15-PGDH đã biết bao gồm, ví dụ như, hợp chất tetrazol có các công thức (I) và (II),

hợp chất 2-alkylidenaminoxaxetamit có công thức (I), hợp chất dị vòng có các công thức (VI) và (VII), và hợp chất pyrazol có công thức (III) được mô tả trong Công Bố Đơn Sáng Chế Mỹ Số 2006/0034786 và Bằng Sáng Chế Mỹ Số 7,705,041; hợp chất benzyliden-1,3-thiazolidin có công thức (I) được mô tả trong Công Bố Đơn Sáng Chế Mỹ Số 2007/0071699; hợp chất phenylfurylmethylthiazolidin-2,4-dion và phenylthienylmethylthiazolidin-2,4-dion được mô tả trong Công Bố Đơn Sáng Chế Mỹ Số 2007/0078175; dẫn xuất thiazolidendion được mô tả trong Công Bố Đơn Sáng Chế Mỹ Số 2011/0269954; hợp chất phenylfuran, phenylthiophen, hoặc phenylpyrrazol được mô tả trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 7,294,641; axit 5-(phenylazo được thế hai lần 3,5)-2-hydroxybenzen-axetic và muối; và lacton được mô tả trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 4,725,676; hợp chất azo được mô tả trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 4,889,846; và chất ức chế 15-PGHD được mô tả trong PCT/US2014/060761 và Công Bố Đơn Sáng Chế Mỹ Số 2015/0072998A1, tất cả chúng được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng.

Chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được cung cấp trong dược phẩm hoặc hợp phần mỹ phẩm tùy thuộc vào tình trạng bệnh hoặc rối loạn bệnh lý hoặc mỹ phẩm cần được điều trị. Dược phẩm chứa chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này làm thành phần hoạt tính có thể được sản xuất bằng cách trộn dẫn xuất này với (các) chất mang hoặc (các) tá dược được dụng hoặc pha loãng chất ức chế 15-PGDH với chất pha loãng theo phương pháp thông thường. Dược phẩm có thể còn chứa chất độn, chất chống dính, chất làm trơn, chất làm ẩm, chất tạo hương vị, chất nhũ hóa, chất bảo quản và dạng tương tự. Dược phẩm có thể được tạo chế phẩm thành chế phẩm thích hợp theo các phương pháp đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực nhờ đó nó có thể tạo ra sự giải phóng ngay lập tức, có kiểm soát hoặc duy trì của chất ức chế 15-PGDH sau khi được dùng cho động vật có vú.

Theo một số phương án, dược phẩm có thể được tạo chế phẩm thành dạng liều lượng dùng ngoại đường tiêu hóa hoặc qua đường miệng. Dạng liều lượng rắn để dùng qua đường miệng có thể được sản xuất bằng cách bổ sung tá dược, nếu cần thiết, cùng với chất gắn kết, chất phân rã, chất làm trơn, chất tạo màu, và/hoặc chất tạo hương vị, vào chất ức chế 15-PGDH và tạo hình hỗn hợp thu được thành dạng viên nén, viên tròn phủ đường, hạt, bột hoặc viên nang. Chất bổ trợ mà có thể được bổ sung trong hợp phần có thể là chất bổ trợ thông thường trong lĩnh vực. Ví dụ như, ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, natri clorua, glucoza, tinh bột, canxi cacbonat, kaolin, xenluloza vi tinh thể, silicat và dạng tương tự. Các chất gắn kết ví dụ bao gồm nước, etanol, propanol, si rô ngọt, dung dịch sucroza, dung dịch tinh bột, dung dịch gelatin, carboxymetylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, tinh bột hydroxypropyl, metyloxenluloza, etyloxenluloza, sen lắc, canxi phosphonat và polypyrrolidon. Ví dụ về chất phân rã bao gồm tinh bột khô, natri arginat, bột aga, natri bicarbonat, canxi cacbonat, natri lauryl sulfat, stearic monoglyxerit và lactoza. Ngoài ra, đá talc đã tinh chế, stearat, natri borat, và polyetylen glycol có thể được sử dụng làm chất bôi trơn; và sucroza, vỏ cam đắng, axit xitric, axit tartaric, có thể được sử dụng làm chất tạo hương vị. Theo một số phương án, dược phẩm có thể được tạo thành chế phẩm sol khí (*ví dụ như*, chúng có thể được phun) được dùng bằng cách xông.

Chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp với chất tạo hương vị, chất đệm, chất làm ổn định, và chất tương tự và được kết hợp thành dạng liều lượng lỏng dùng qua đường miệng chẳng hạn như dung dịch, si rô hoặc cồn ngọt theo phương pháp thông thường. Một ví dụ về chất đệm có thể là natri xitrat. Ví dụ về chất làm ổn định bao gồm tragacan, acacia và gelatin.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp vào dạng liều lượng tiêm, ví dụ như, cho đường dùng dưới da, trong cơ hoặc trong tĩnh mạch bằng cách bổ sung vào đó chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất làm ổn định, chất thư giãn, chất gây tê tại chỗ. Ví dụ về chất điều chỉnh độ pH và chất đệm bao gồm natri xitrat, natri axetat và natri photphat. Ví dụ về chất làm ổn định bao gồm natri pyrosulfit, EDTA, axit thioglycolic và axit thiolactic. Chất gây tê tại chỗ có thể là procain HCl, lidocain HCl và chất tương tự. Chất thư giãn có thể là natri clorua, glucoza và chất tương tự.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được kết hợp vào thuốc đạn theo phương pháp thông thường bằng cách bổ sung vào đó chất mang được dụng mà đã biết trong lĩnh vực, ví dụ như, polyetylen glycol, lanolin, bơ ca cao hoặc axit béo triglycerit, nếu cần thiết, cùng với chất có hoạt tính bề mặt chẳng hạn như Tween.

Dược phẩm có thể được tạo chế phẩm thành các dạng liều lượng khác nhau như thảo luận ở trên và sau đó được dùng thông qua các đường khác nhau bao gồm đường miệng, đường xông, qua da, dưới da, trong tĩnh mạch hoặc trong cơ. Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng qua đường miệng, trong tĩnh mạch, hoặc trong màng bụng. Liều lượng có thể là lượng hữu hiệu làm dược phẩm. Lượng hữu hiệu làm dược phẩm có thể là, ví dụ như, lượng của chất ức chế 15-PGDH để điều trị hoặc cải thiện chứng rụng tóc, bệnh tim mạch, bệnh dạ dày-ruột, vết thương, và bệnh thận. Lượng hữu hiệu làm dược phẩm của hợp chất wđược xác định một cách thích hợp tùy thuộc vào loại và độ nghiêm trọng của bệnh cần được điều trị, tuổi, giới tính, khối lượng cơ thể và tình trạng thể chất của bệnh nhân cần được điều trị, đường dùng, khoảng thời gian của liệu pháp và dạng tương tự. Thông thường, lượng hữu hiệu của hợp chất có thể nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 1.000 mg trong việc dùng qua đường miệng, từ khoảng 0,1 đến 500 mg trong việc dùng trong tĩnh mạch, từ khoảng 5 đến 1.000 mg trong việc dùng qua trực tràng. Thông thường, liều lượng hàng ngày đối với người trưởng thành nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 5.000 mg, tốt hơn là khoảng đến 1.000 mg nhưng không thể được xác định đồng đều bởi vì nó phụ thuộc vào tuổi, giới tính, khối lượng cơ thể và tình trạng thể chất của bệnh nhân cần được điều trị. Chế phẩm có thể được dùng một lần một ngày hoặc một vài lần một ngày với liều lượng được chia nhỏ.

Hợp phần mỹ phẩm chứa chất ức chế 15-PGDH có thể bao gồm chất hoặc chế phẩm bất kỳ được dự định để cho tiếp xúc với các phần bề mặt khác nhau của cơ thể người (biểu bì, lông và hệ thống lông cơ thể, móng, môi và cơ quan sinh dục ngoài) hoặc với răng hoặc màng niêm mạc má nhằm mục đích, dành riêng hoặc chủ yếu là, làm sạch chúng, cung cấp cho chúng mùi thơm, cải biến bề ngoài của chúng và/hoặc điều chỉnh mùi cơ thể và/hoặc bảo vệ chúng hoặc duy trì chúng ở tình trạng tốt.

Hợp phần mỹ phẩm có thể có chứa môi trường chấp nhận được để làm mỹ phẩm mà có thể là nước hoặc hỗn hợp của nước và ít nhất là một dung môi được chọn trong

số dung môi hữu cơ ưa nước, dung môi hữu cơ ưa lipit, dung môi hữu cơ lưỡng tính, và hỗn hợp của chúng.

Để dùng tại chỗ, hợp phần mỹ phẩm có thể được dùng ở dạng dung dịch hoặc nhũ tương trong nước, trong rượu, trong nước-trong rượu hoặc trong dầu, hoặc dịch phân tán của thuốc xức hoặc loại huyết thanh, huyền phù mà có độ đặc lỏng hoặc bán lỏng hoặc sền sệt, thu được bằng dịch phân tán của pha chất béo trong pha nước (O/W) hoặc ngược lại (W/O) hoặc nhiều huyền phù, bột tự do hoặc nén để được sử dụng khi nó là hoặc được kết hợp vào môi trường chấp nhận được về mặt sinh lý, hoặc theo cách khác viên vi nang hoặc vi hạt, hoặc dịch phân tán có bột của loại ion và/hoặc không ion. Do đó nó có thể ở dạng sáp, cồn thuốc, sữa, kem, thuốc mỡ, bột, miếng đắp, đệm tẩm thuốc, dung dịch, nhũ tương hoặc dịch phân tán có bột, thuốc xức, gel trong nước hoặc khan, thuốc xịt, huyền phù, dầu gội, sol khí hoặc bột. Nó có thể là khan hoặc trong nước. Nó cũng có thể có chứa chế phẩm rắn tạo thành xà phòng hoặc bánh làm sạch.

Hợp phần mỹ phẩm có thể cụ thể là có chứa hợp phần chăm sóc tóc, và cụ thể là dầu gội, nước thơm giữ nếp, nước thơm điều trị, kem hoặc gel tạo kiểu, nước thơm tái cấu trúc dùng cho tóc, mặt nạ, v.v.. Hợp phần mỹ phẩm có thể là kem, nước thơm dùng cho tóc, dầu gội hoặc dầu dưỡng. Chúng có thể được sử dụng cụ thể là trong việc điều trị bằng cách sử dụng ứng dụng mà có thể có hoặc không kèm theo việc tráng lại, hoặc theo cách khác ở dạng dầu gội. Hợp phần ở dạng bột, hoặc theo cách khác ở dạng thuốc xịt hoặc sol khí, sau đó có chứa chất đẩy dưới áp suất, cũng được dự kiến. Do đó nó có thể ở dạng nước thơm, huyết thanh, sữa, kem, gel, sáp, thuốc mỡ, bột, dầu thơm, miếng đắp, đệm tẩm thuốc, bánh hoặc bột.

Cụ thể là, hợp phần để dùng cho da đầu hoặc tóc có thể ở dạng nước thơm chăm sóc tóc, ví dụ như để dùng hàng ngày hoặc hai lần một tuần, ở dạng dầu gội hoặc của dầu dưỡng tóc, cụ thể là để dùng hai lần một tuần hoặc hàng tuần, ở dạng xà phòng lỏng hoặc rắn để làm sạch da đầu, để dùng hàng ngày, ở dạng sản phẩm gao kiểu tóc (keo xịt tóc, sản phẩm giữ nếp tóc hoặc gel tạo kiểu), ở dạng mặt nạ điều trị, hoặc ở dạng gel hoặc kem tạo bọt để làm sạch tóc. Chúng cũng có thể ở dạng thuốc nhuộm tóc hoặc mỹ phẩm chuốt mi để được chuốt bằng chổi hoặc lược.

Hơn nữa, để dùng tại chỗ cho lông mi hoặc lông cơ thể, hợp phần có thể ở dạng mỹ phẩm chuốt mi có màu hoặc không có màu, để được chuốt bằng chổi vào lông mi hoặc theo cách khác vào râu hoặc ria. Để dùng hợp phần bằng cách tiêm, hợp phần có

thể ở dạng thuốc xức trong nước hoặc huyền phù trong dầu. Để sử dụng qua đường miệng, hợp phần có thể ở dạng viên nang, hạt, si rô dùng qua đường miệng hoặc viên nén. Theo phương án cụ thể, hợp phần ở dạng kem dùng cho tóc hoặc nước thơm dùng cho tóc, dầu gội, dầu dưỡng tóc hoặc mỹ phẩm chuốt mi dùng cho tóc hoặc dùng cho lông mi.

Theo phương thức đã biết, hợp phần mỹ phẩm cũng có thể chứa chất bổ trợ mà là bình thường trong lĩnh vực mỹ phẩm, chẳng hạn như chất tạo gel ưa nước hoặc ưa lipid, chất phụ gia ưa nước hoặc ưa lipid, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, dung môi, chất thơm, chất độn, chất sàng lọc tia UV, chất hấp thụ mùi và chất nhuộm. Lượng của các chất bổ trợ khác nhau này là lượng thường được sử dụng trong lĩnh vực mỹ phẩm, và là ví dụ như từ 0,1% đến 20%, cụ thể là ít hơn hoặc bằng 10%, của tổng khối lượng của hợp phần. Theo bản chất của chúng, các chất bổ trợ này có thể được đưa vào pha chất béo, vào pha nước và/hoặc vào hạt cầu lipid.

Theo một số phương án, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng trong liệu pháp tổ hợp hoặc liệu pháp kết hợp mà bao gồm việc dùng chất ức chế 15-PGDH với một hoặc nhiều tác nhân hoạt động bổ sung. Cụm từ "liệu pháp tổ hợp" hoặc "liệu pháp kết hợp" bao gồm việc dùng chất ức chế 15-PGDH, và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu dưới dạng một phần của phác đồ điều trị cụ thể được dự định để tạo ra tác dụng có ích từ sự đồng tác động của các tác nhân trị liệu này. Việc dùng các tác nhân trị liệu này ở dạng kết hợp thường được thực hiện trong khoảng thời gian xác định (thông thường là phút, giờ, ngày hoặc tuần tùy thuộc vào sự kết hợp được chọn). "Liệu pháp tổ hợp" hoặc "liệu pháp kết hợp" được dự định là bao gồm việc dùng các tác nhân trị liệu này theo phương thức tuần tự, tức là, trong đó mỗi tác nhân trị liệu được dùng ở thời gian khác nhau, cũng như là việc dùng các tác nhân trị liệu này, hoặc ít nhất là hai trong số các tác nhân trị liệu này, theo cách về cơ bản là đồng thời. Việc dùng về cơ bản là đồng thời có thể được thực hiện, ví dụ như bằng cách dùng cho đối tượng liều riêng lẻ có tỉ lệ cố định của mỗi tác nhân trị liệu hoặc trong nhiều liều riêng lẻ đối với mỗi tác nhân trị liệu. Việc dùng tuần tự hoặc về cơ bản đồng thời của mỗi tác nhân trị liệu có thể được thực hiện bằng đường dùng thích hợp bất kỳ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đường miệng, đường trong tĩnh mạch, đường trong cơ, và hấp thụ trực tiếp qua mô màng nhầy. Tác nhân trị liệu có thể được dùng bằng cùng một đường dùng hoặc bằng các đường dùng khác nhau. Trình tự mà các tác nhân trị liệu được dùng không bị giới hạn hẹp.

Theo một số phương án, tác nhân hoạt động bổ sung có thể được chọn cụ thể là từ chất ức chế lipxygenaza như được mô tả trong EP 648488, chất ức chế bradykinin được mô tả cụ thể là trong EP 845700, prostaglandin và dẫn xuất của chúng, cụ thể là các chất được mô tả trong WO 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091, JP 96-134242, chất chủ vận hoặc chất đối kháng của thụ thể đối với prostaglandin, và chất tương tự nonprostanoid của prostaglandin như được mô tả trong EP 1175891 và EP 1175890, WO 01/74307, WO 01/74313, WO 01/74314, WO 01/74315 hoặc WO 01/72268.

Theo các phương án khác, chất ức chế 15-PGDH có thể được dùng kết hợp với các tác nhân hoạt động, chẳng hạn như chất gây giãn mạch, chất chủ vận prostanoit, chất đối kháng androgen, cyclosporin và chất tương tự của chúng, chất kháng khuẩn, triterpen, một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp. Chất gây giãn mạch có thể bao gồm chất chủ vận kênh kali bao gồm minoxidil và dẫn xuất của nó, aminexil và hợp chất được mô tả trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 3,382,247, 5,756,092, 5,772,990, 5,760,043, 5,466,694, 5,438,058, 4,973,474, chromakalin và diazoxit. Chất đối kháng androgen có thể bao gồm chất ức chế 5.alpha.-reductaza chẳng hạn như finasterit và hợp chất được mô tả trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,516,779, cyprosteron axetat, axit azelaic, muối của nó và dẫn xuất của nó, và hợp chất được mô tả trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,480,913, flutamit và hợp chất được mô tả trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,411,981, 5,565,467 và 4,910,226. Hợp chất kháng khuẩn có thể bao gồm dẫn xuất selen, ketoconazol, triclocarban, triclosan, kẽm pyrithion, itraconazol, axit pyridin, hinokitiol, mipirocin, và hợp chất được mô tả trong EP 680745, clindamycin hydroclorua, benzoyl hoặc benzyl peroxit và minoxycilin. Tác nhân kháng viêm có thể bao gồm chất ức chế đặc hiệu đối với Cox-2 chẳng hạn như ví dụ như NS-398 và DuP-697 (B. Batistini et al., DN&P 1994; 7(8):501-511) và/hoặc chất ức chế của lipxygenaza, cụ thể là 5-lipxygenaza, chẳng hạn như ví dụ như zileuton (F. J. Alvarez & R. T. Slade, Pharmaceutical Res. 1992; 9(11):1465-1473).

Các hợp chất hoạt tính khác, mà có thể có mặt trong dược phẩm và/hoặc hợp phần mỹ phẩm có thể bao gồm aminexil và dẫn xuất của nó, 60-[(9Z,12Z)octadec-9,12-dienoyl]hexapyranoza, benzalkonium clorua, benzethonium clorua, phenol, oestradiol, chlorpheniramin maleat, dẫn xuất chlorophyllin, cholesterol, xystein, methionin, benzyl nicotinat, menthol, dầu bạc hà, canxi panthotenat, panthenol, resorcinol, chất ức chế protein kinaza C, prostaglandin H synthaza 1 hoặc chất hoạt hóa COX-1, hoặc chất hoạt

hóa COX-2, chất ức chế glycosidaza, chất ức chế glycosaminoglycanaza, este của axit pyroglutamic, các axit hexosaccharidic hoặc axylhexosaccharidic, etylenaryl được thế, axit amin được N-axyl hóa, flavonoid, dẫn xuất và chất tương tự của ascomycin, chất đối kháng histamin, triterpen, chẳng hạn như axit ursolic và hợp chất được mô tả trong Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,529,769, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,468,888, Bằng Sáng Chế Mỹ Số 5,631,282, saponin, chất ức chế proteoglycanaza, chất chủ vận và chất đối kháng của oestrogen, pseudopterin, xytokin và chất thúc đẩy yếu tố sinh trưởng, chất ức chế IL-1 hoặc IL-6, chất thúc đẩy IL-10, chất ức chế TNF, vitamin, chẳng hạn như vitamin D, chất tương tự của vitamin B12 và panthotenol, axit hydroxy, benzophenon, axit béo đã este hóa, và hydantoin.

Dược phẩm và/hoặc hợp phần mỹ phẩm bao gồm chất ức chế 15-PGDH được mô tả trong bản mô tả này có thể còn chứa, ví dụ như, ít nhất là một hợp chất được chọn từ prostaglandin, cụ thể là prostaglandin PGE₁, PGE₂, muối của chúng, este của chúng, chất tương tự của chúng và dẫn xuất của chúng, cụ thể là các chất được mô tả trong WO 98/33497, WO 95/11003, JP 97-100091, JP 96-134242, cụ thể là chất chủ vận của thụ thể prostaglandin. Nó có thể cụ thể là chứa ít nhất là một hợp chất chẳng hạn như chất chủ vận (ở dạng axit hoặc ở dạng tiền chất, cụ thể là ở dạng este) của thụ thể prostaglandin F_{2α}, chẳng hạn như ví dụ như latanoprost, fluprostenol, cloprostenol, bimatoprost, unoproston, chất chủ vận (và tiền chất của chúng, cụ thể là este chẳng hạn như travoprost) của thụ thể prostaglandin E₂ chẳng hạn như 17-phenyl PGE₂, viprostol, butaprost, misoprostol, sulproston, 16,16-dimetyl PGE₂, 11-deoxy PGE₁, 1-deoxy PGE₁, chất chủ vận và tiền chất của chúng, cụ thể là este, của thụ thể prostacyclin (IP) chẳng hạn như cicaprost, iloprost, isocarbaxycilin, beraprost, eprostenol, treprostinil, chất chủ vận và tiền chất của chúng, cụ thể là este, của thụ thể prostaglandin D₂ chẳng hạn như BW245C (axit (4S)-(3-[(3R,S)-3-cyclohexyl-3-isopropyl]-2,5-dioxo)-4-imidazolidinehept-anoic), BW246C (axit (4R)-(3-[(3R,S)-3-cyclohexyl-3-isopropyl]-2,5-dioxo)-4-imidazolidinehept-anoic), chất chủ vận và tiền chất của chúng, cụ thể là este, của thụ thể đối với thromboxan A₂ (TP) chẳng hạn như I-BOP (axit [1S-[1a,2a(Z), 3b(1E,3S),4a]]-7-[3-[3-hydroxy-4-[4-(iodophenoxy)-1-butenyl]-7-oxabicyclo-[2.2.1]hept-2-yl]-5-heptenoic).

Theo cách có lợi, hợp phần có thể bao gồm ít nhất là một chất ức chế 15-PGDH như định nghĩa ở trên và ít nhất là một prostaglandin hoặc một dẫn xuất prostaglandin

chẳng hạn như ví dụ như prostaglandin của dãy 2 bao gồm cụ thể là $\text{PGF}_{2\alpha}$ và PGE_2 ở dạng nước muối hoặc ở dạng tiền chất, cụ thể là của este (ví dụ isopropyl este), dẫn xuất của chúng chẳng hạn như 16,16-dimetyl PGE_2 , 17-phenyl PGE_2 và 16,16-dimetyl $\text{PGF}_{2\alpha}$, 17-phenyl $\text{PGF}_{2\alpha}$, prostaglandin của dãy 1 chẳng hạn như 11-deoxyprostaglandin E1, 1-deoxyprostaglandin E1 ở dạng nước muối hoặc este, là chất tương tự của chúng, cụ thể là latanoprost, travoprost, fluprostenol, unoproston, bimatoprost, cloprostenol, viprostol, butaprost, misoprostol, muối của chúng hoặc este của chúng.

Sáng chế được minh họa thêm bằng các ví dụ sau đây, mà không được dự định là làm giới hạn phạm vi của các yêu cầu bảo hộ.

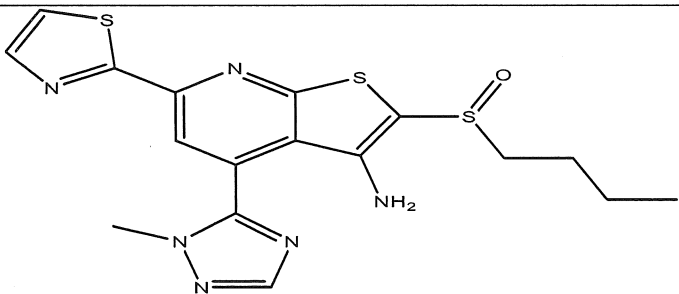
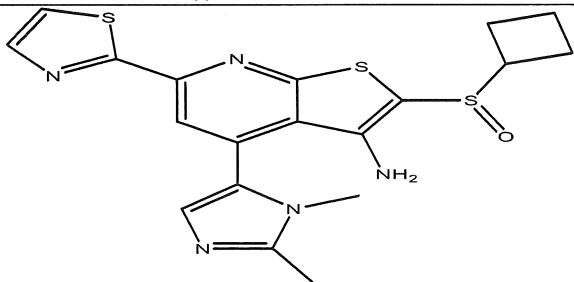
Ví dụ thực hiện sáng chế

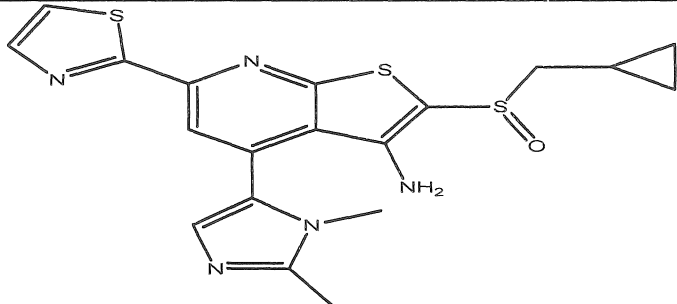
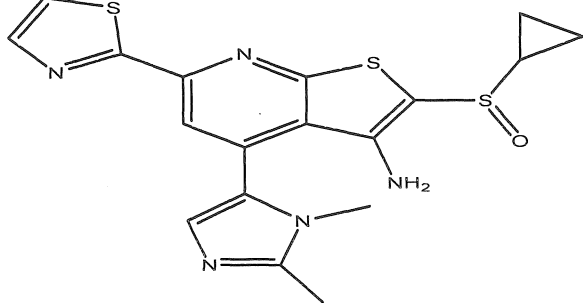
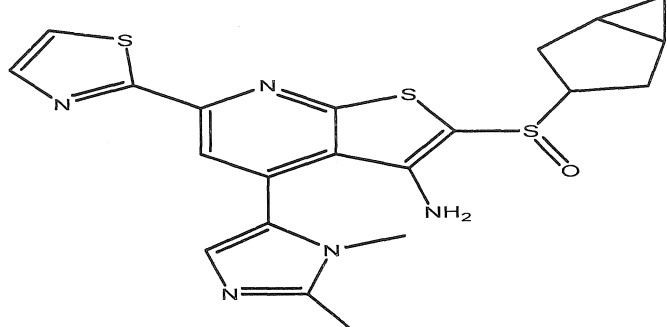
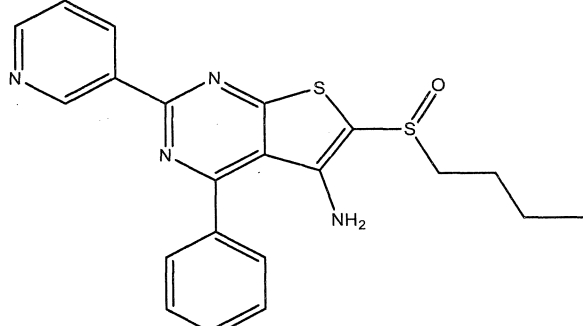
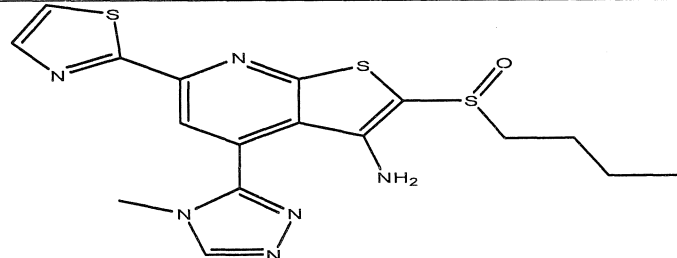
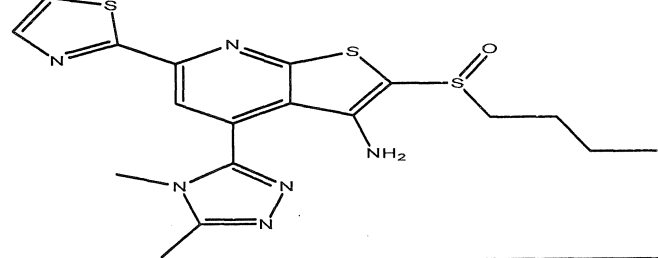
Ví Dụ A. Phân Tích ChấtỨc Chế 15-PGDH Theo Sáng Chế

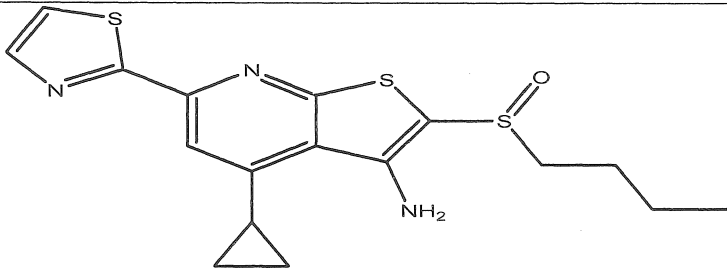
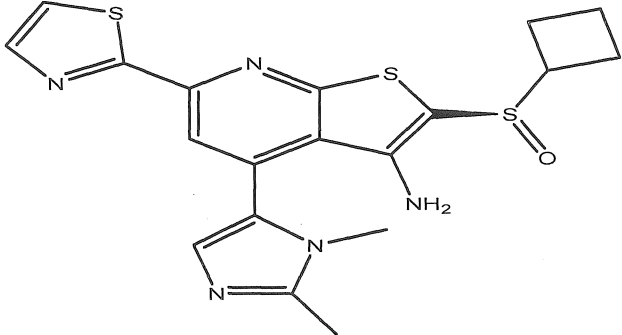
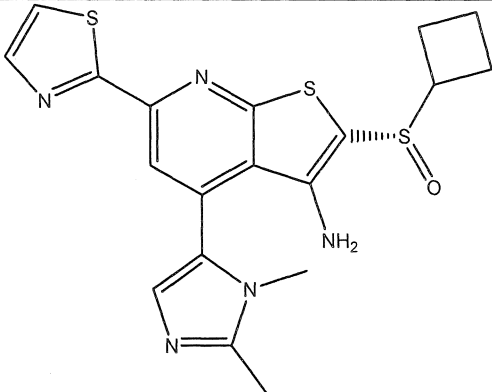
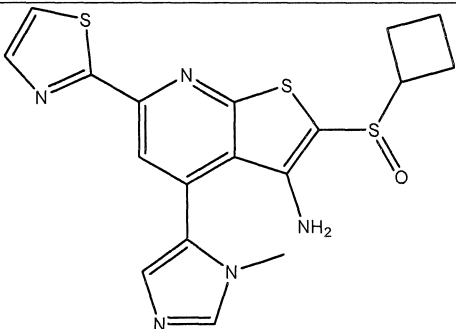
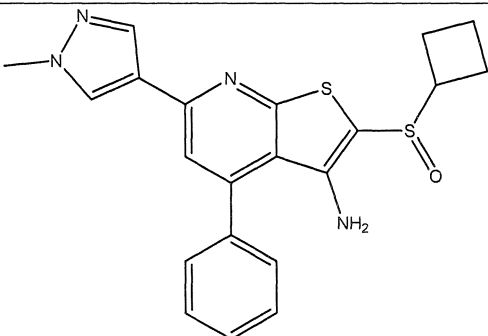
Ví dụ này cung cấp dữ liệu về chất ức chế 15-PGDH bằng cách sử dụng thử nghiệm được mô tả trong Bảng Sáng Chế Mỹ Số 9,790,233, mà được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo đến toàn bộ nội dung của nó. Dữ liệu này phân hạng IC_{50} của mỗi hợp chất để ức chế hoạt tính enzym của

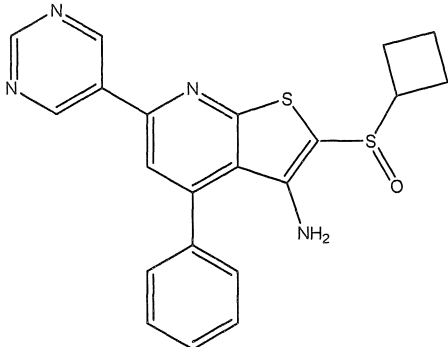
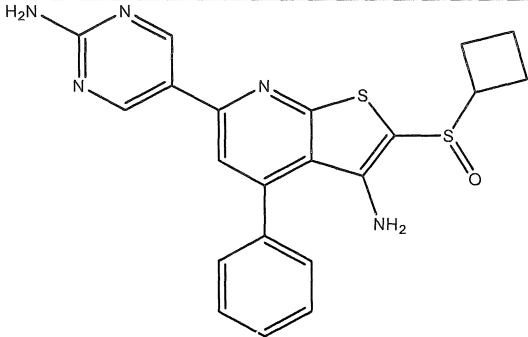
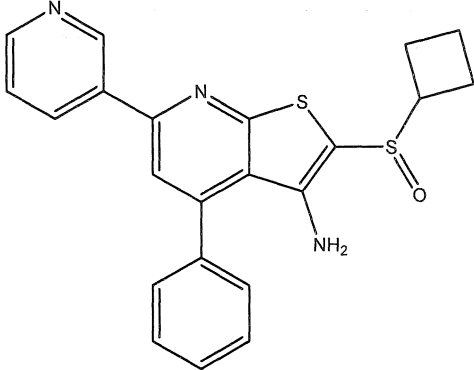
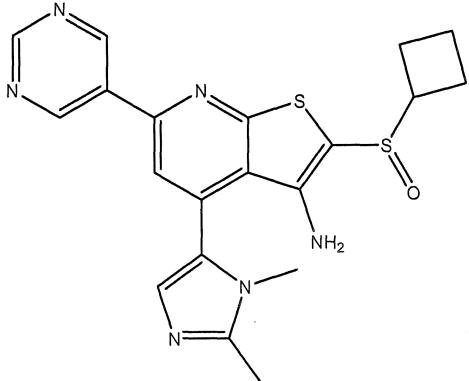
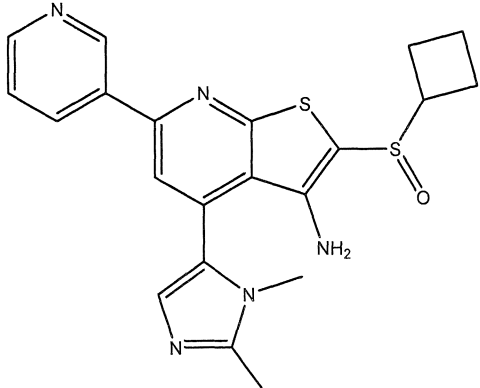
15-PGDH tái tổ hợp trong thử nghiệm *in vitro*: $<2,5 \text{ nM}$ (***), $\geq 2,5 \text{ nM}$ và $\leq 10 \text{ nM}$ (**), hoặc $>10 \text{ nM}$ (*). 15-PGDH tái tổ hợp là của người trù khi có chỉ dẫn khác.

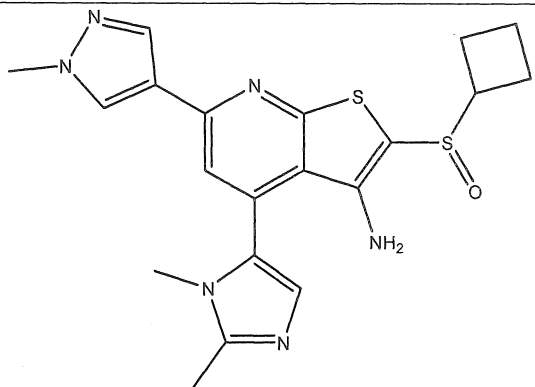
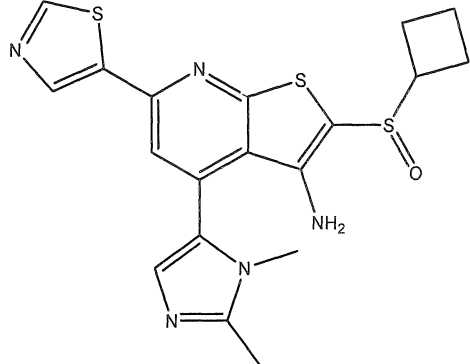
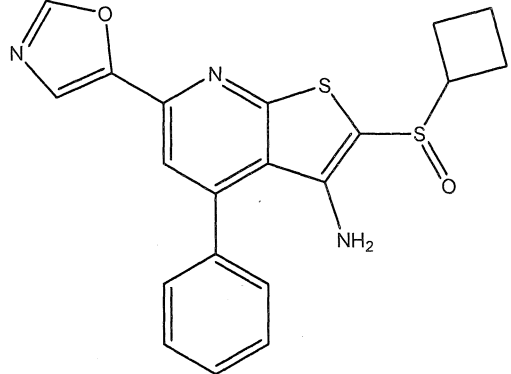
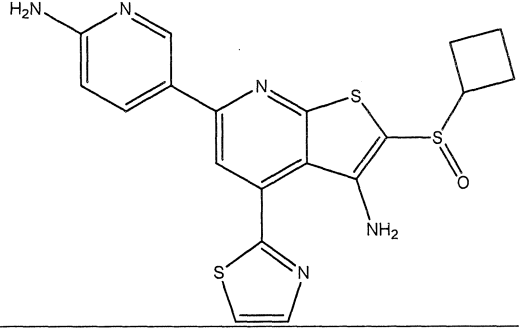
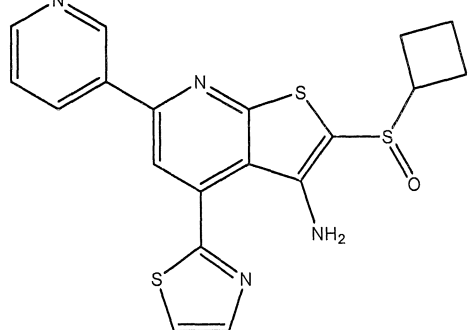
BẢNG 1

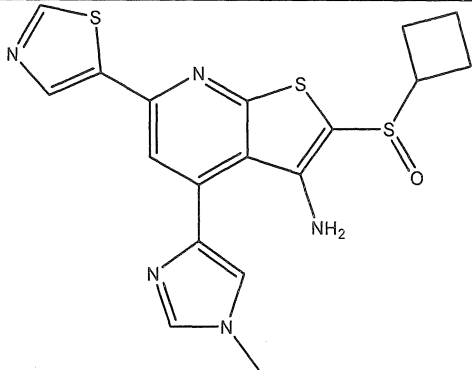
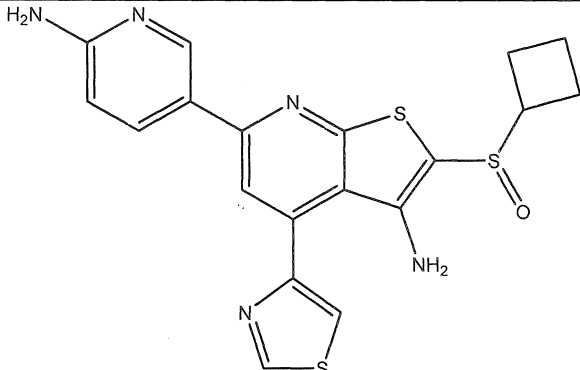
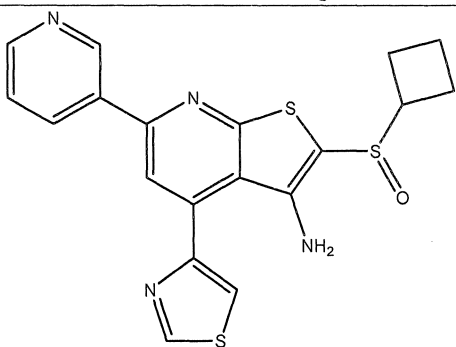
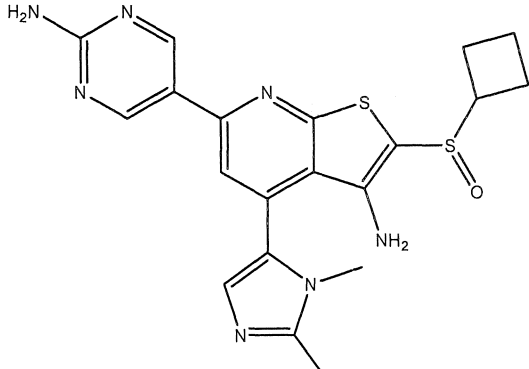
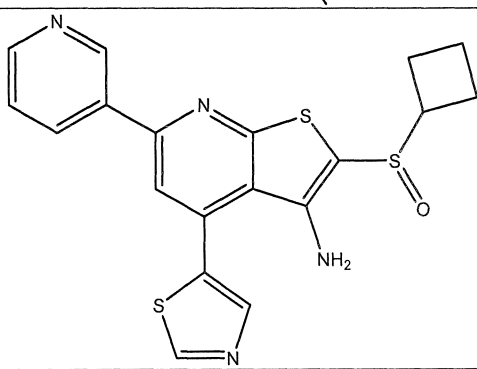
Tên Phân Tử	Cấu Trúc	Thử Nghiệm PDGH- IC_{50}
1		***
2		***

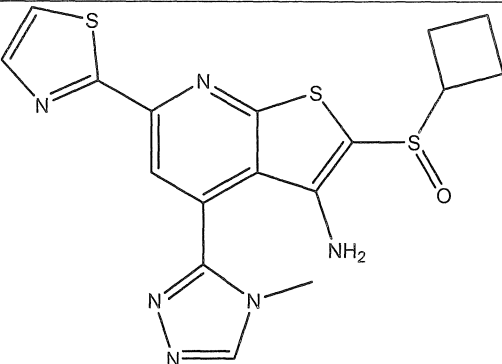
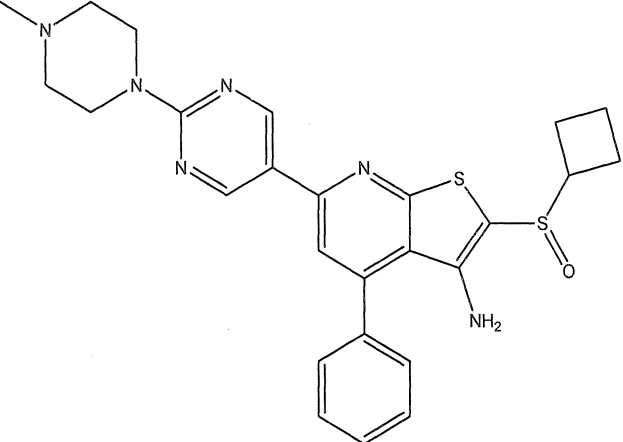
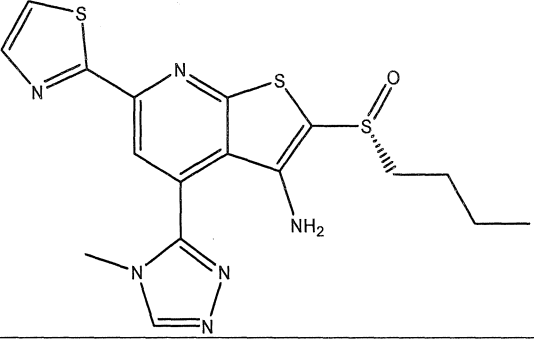
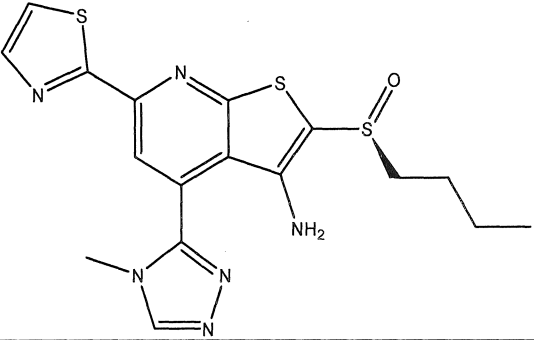
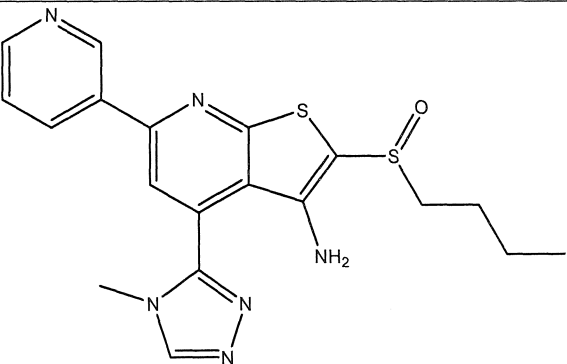
3		**
4		**
5		***
6		***
7		***
8		***

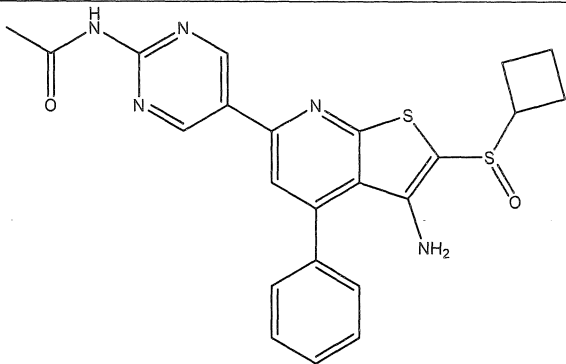
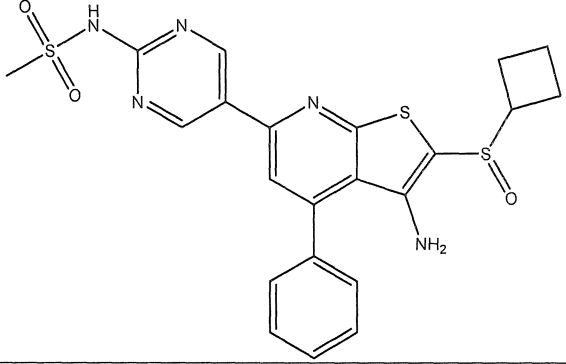
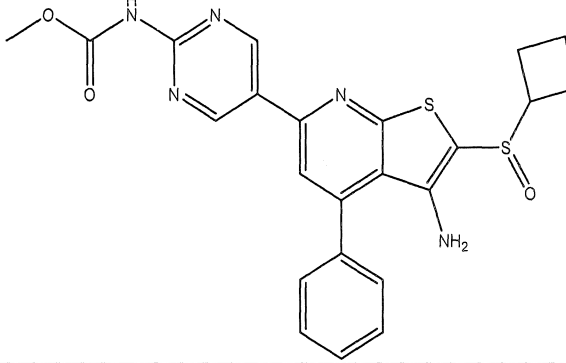
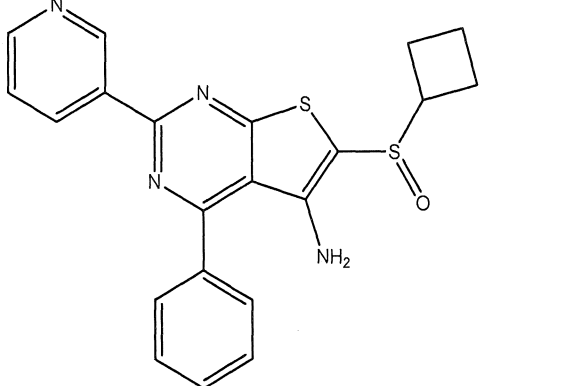
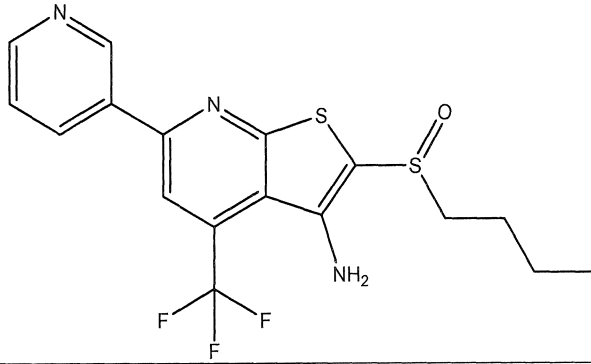
9		***
10		***
11		*
12		***
13		***

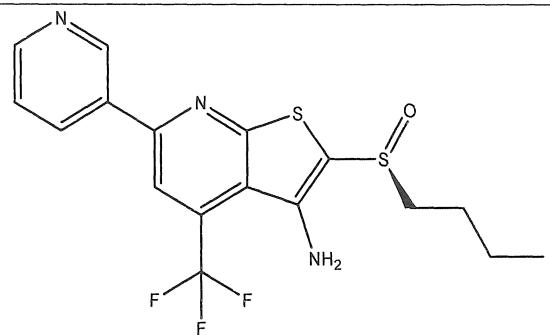
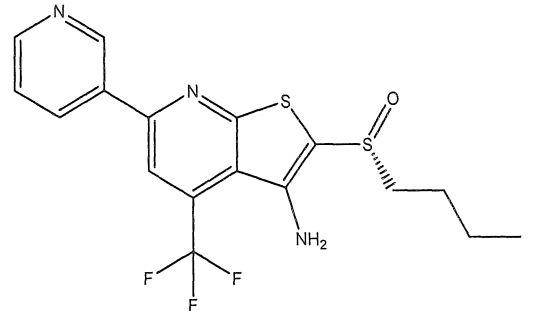
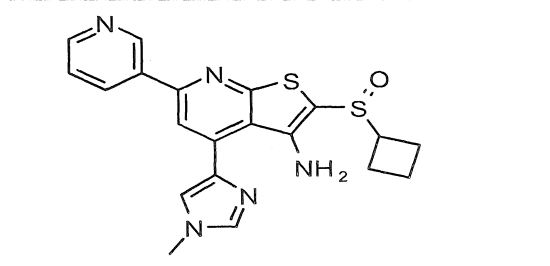
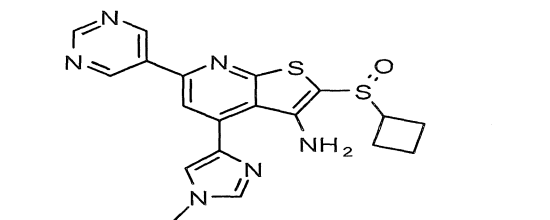
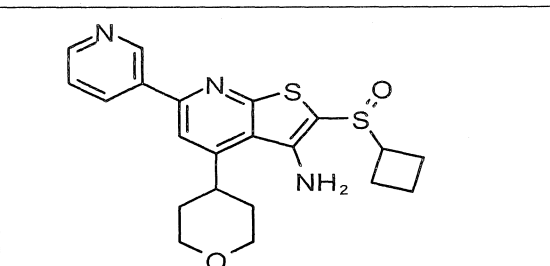
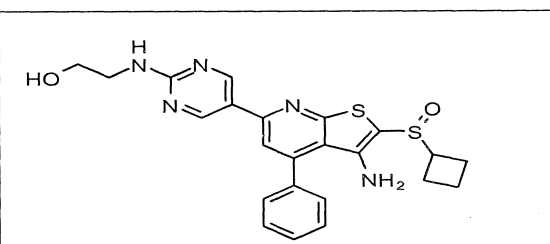
14		***
15		***
16		***
17		***
18		***

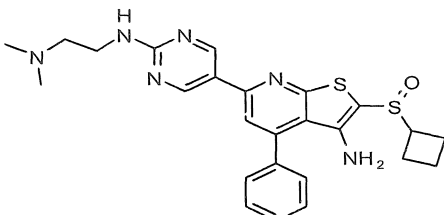
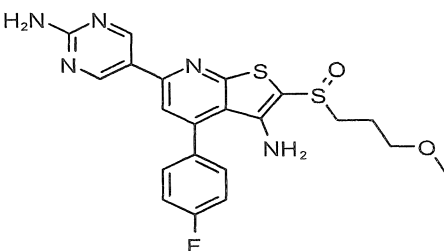
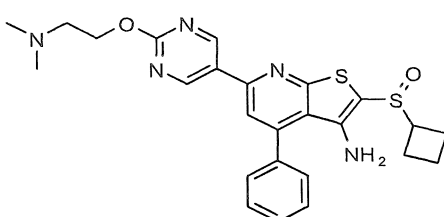
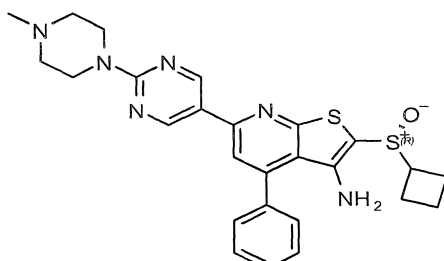
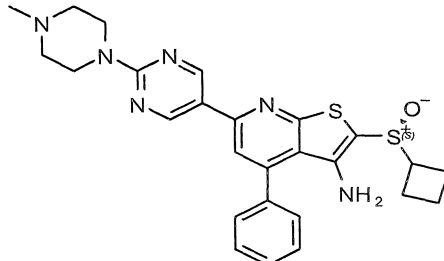
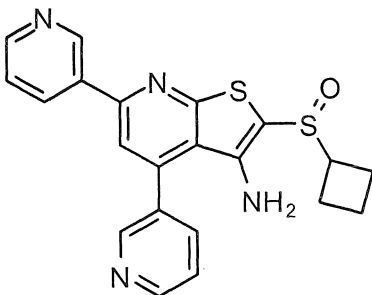
19		***
20		***
21		***
22		***
23		***

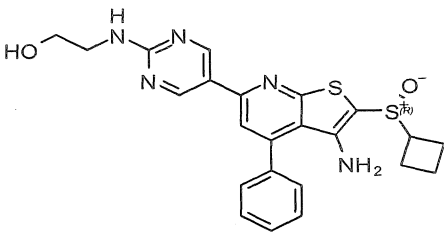
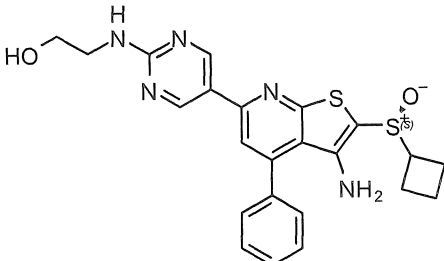
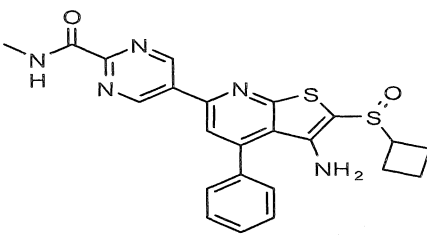
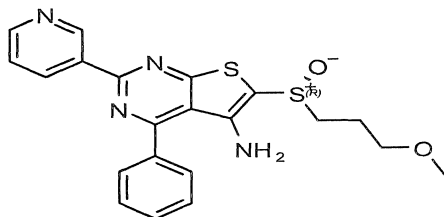
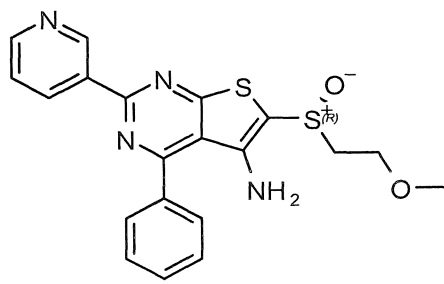
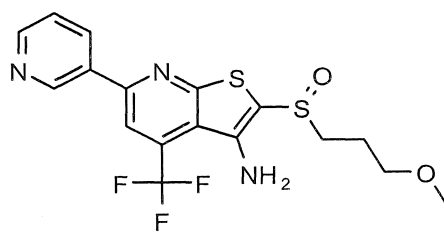
24		***
25		***
26		***
27		***
28		***

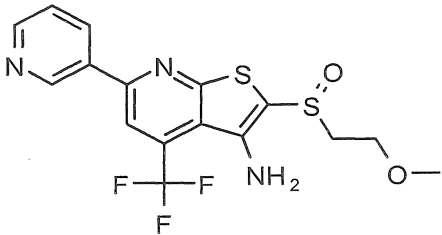
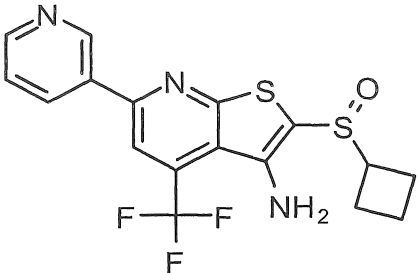
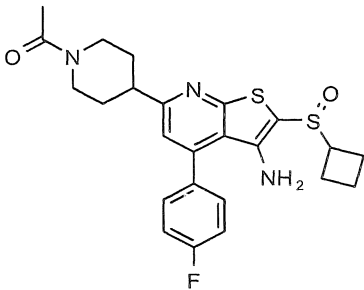
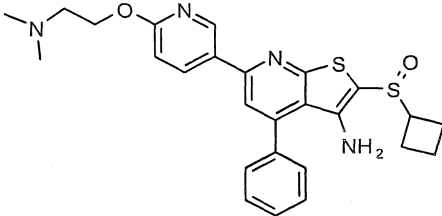
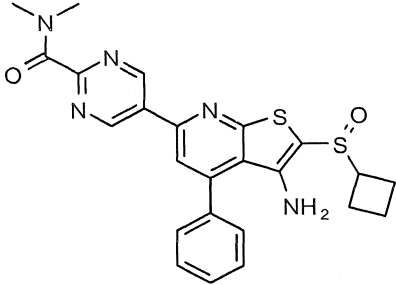
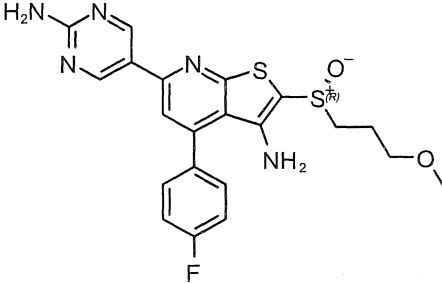
29		***
30		***
31		***
32		*
33		***

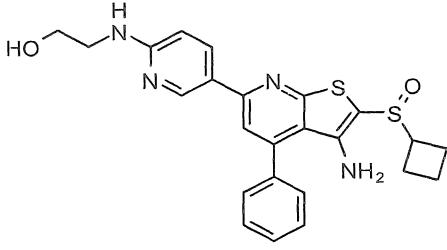
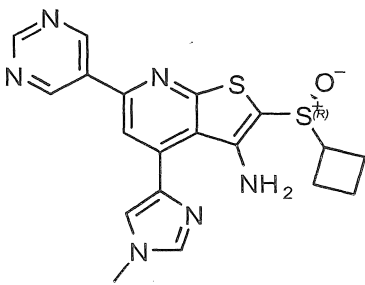
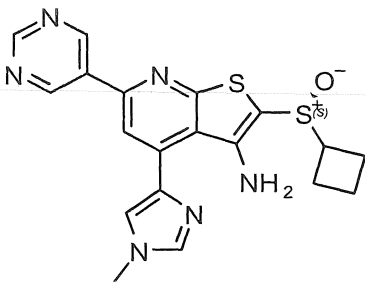
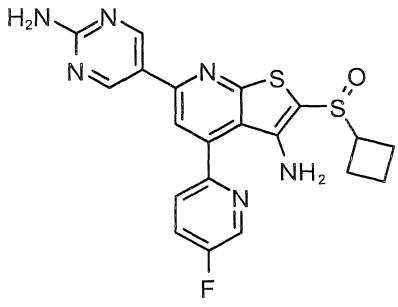
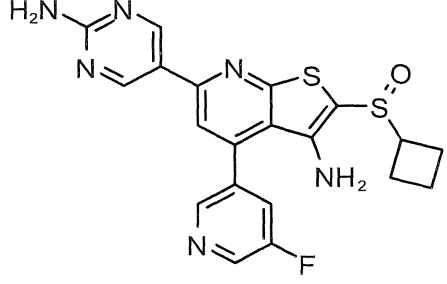
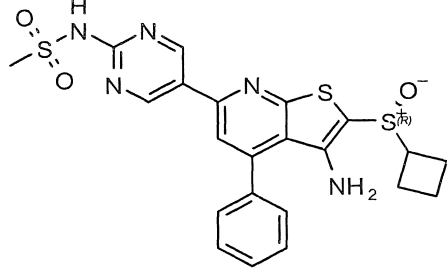
34		***
35		***
36		***
37		***
38		***

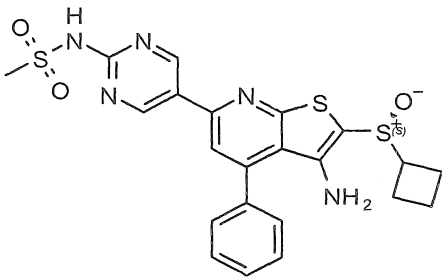
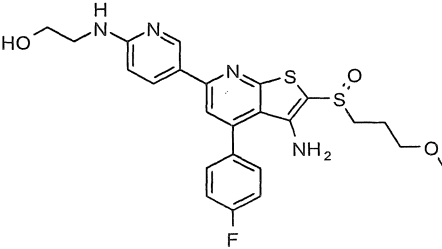
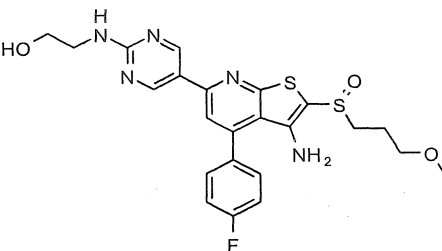
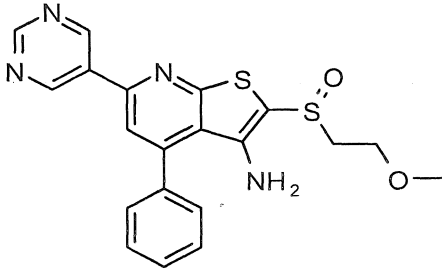
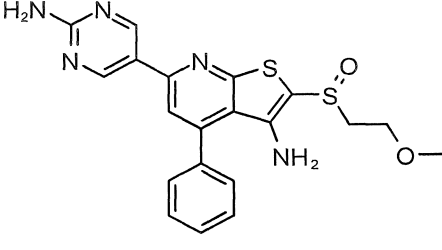
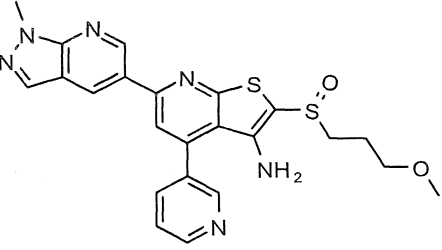
39	 <chem>CCCCS(=O)(=O)c1c(N)c2cc(C(F)(F)F)cc(c1n2)c3ccncc3</chem>	***
40	 <chem>CCCCS(=O)(=O)c1c(N)c2cc(C(F)(F)F)cc(c1n2)c3ccncc3</chem>	***
41	 <chem>Cn1ccnc1-c2cc3c(c(n2)S(=O)(=O)C4CCCC4)c(N)c5ccncc53</chem>	***
42	 <chem>Cn1ccnc1-c2cc3c(c(n2)S(=O)(=O)C4CCCC4)c(N)c5ccncc53</chem>	***
43	 <chem>C1CCOC1-c2cc3c(c(n2)S(=O)(=O)C4CCCC4)c(N)c5ccncc53</chem>	***
44	 <chem>CCOC(=O)Nc1cc2c(c(n1)S(=O)(=O)C3CCCC3)c(N)c4cc(C5=CC=CC=C5)ccn42</chem>	***

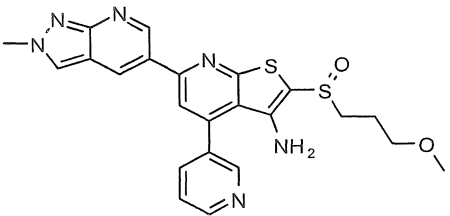
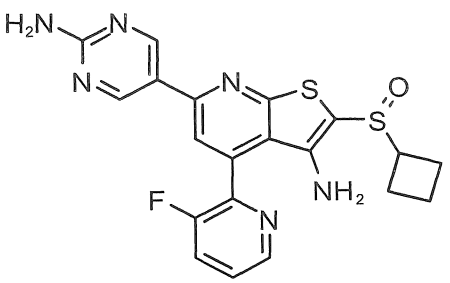
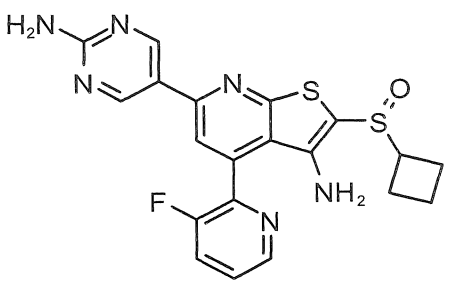
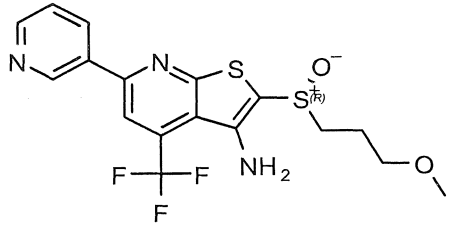
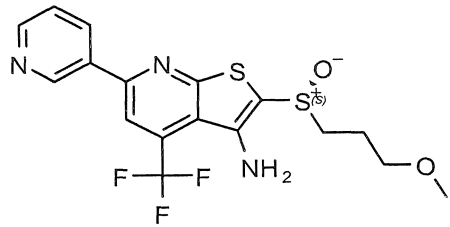
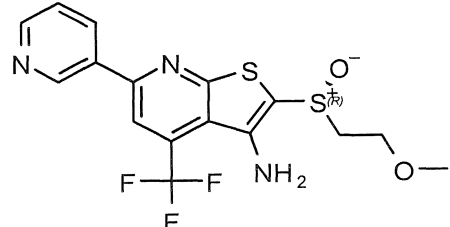
45		*
46		***
47		**
48		***
49		*
50		***

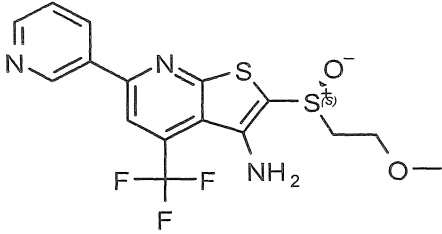
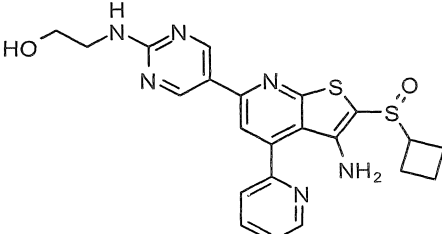
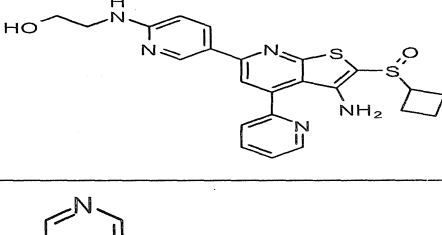
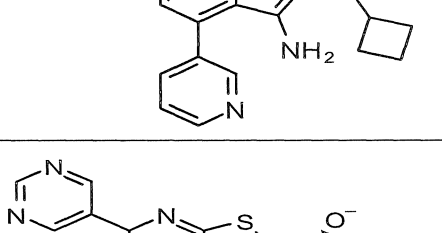
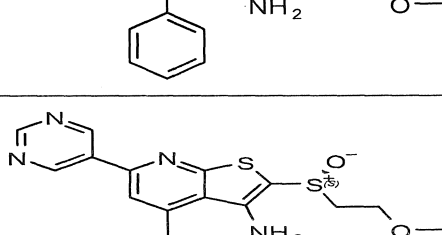
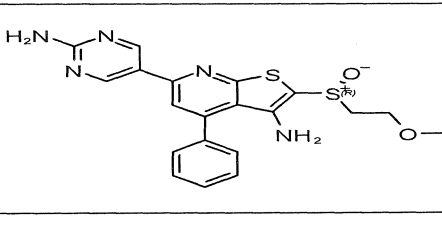
51		***
52		*
53		***
54		***
55		***
56		***

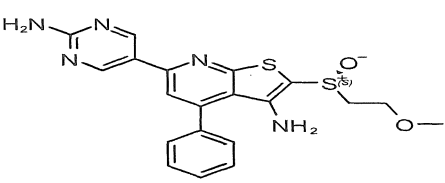
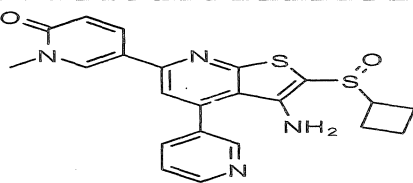
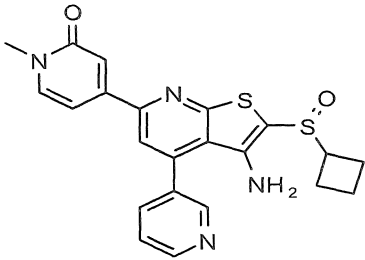
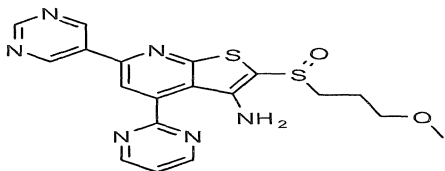
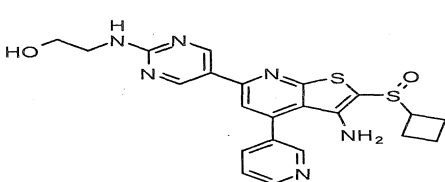
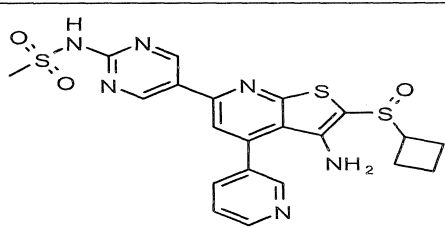
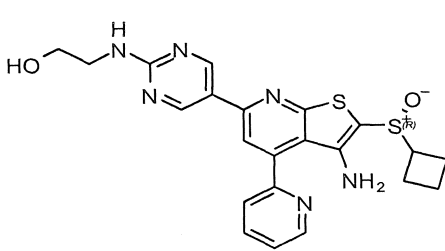
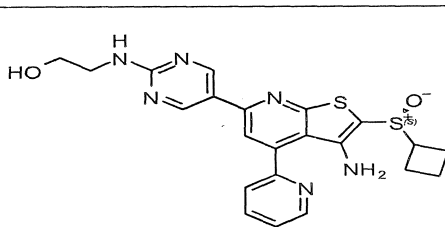
57		***
58		***
59		*
60		**
61		**
62		***

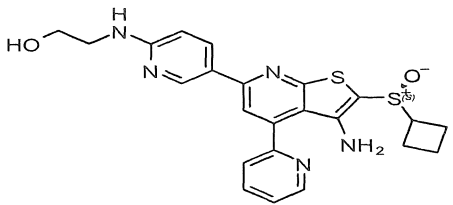
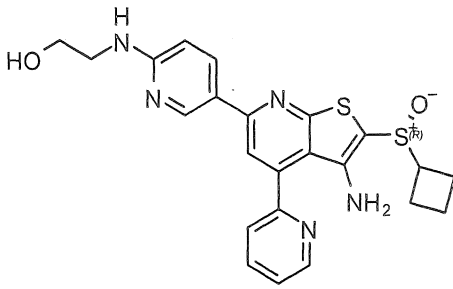
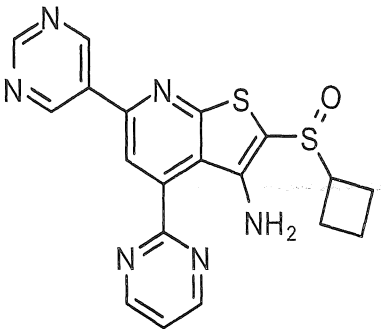
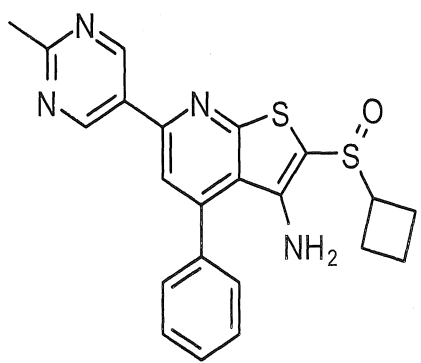
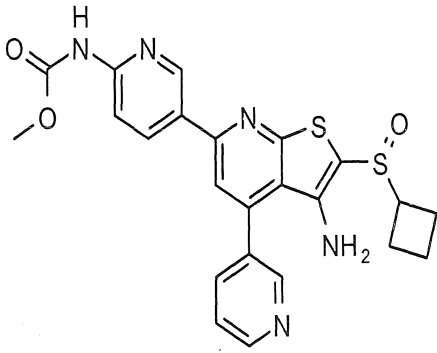
63		***
64		***
65		*
66		***
67		***
68		***

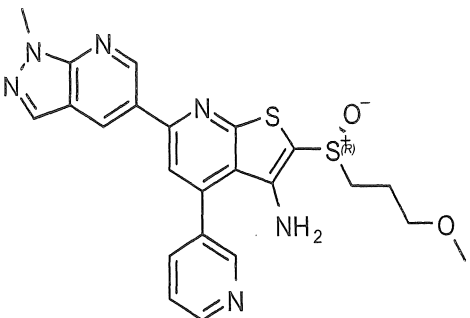
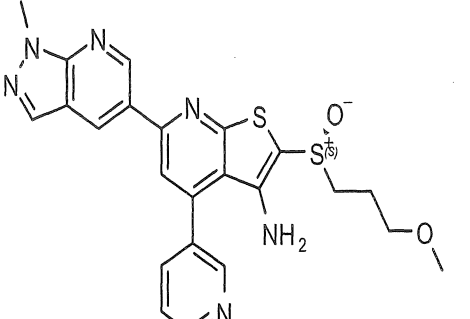
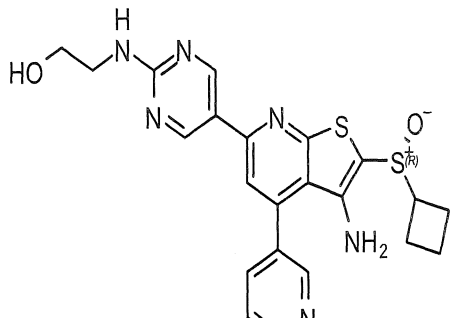
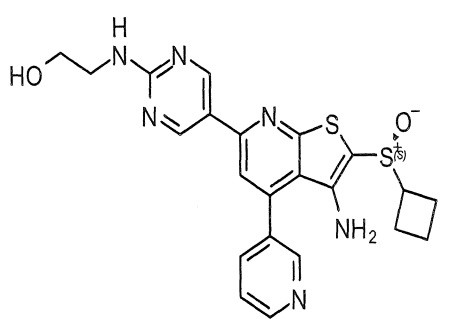
69		*
70		**
71		**
72		***
73		***
74		***

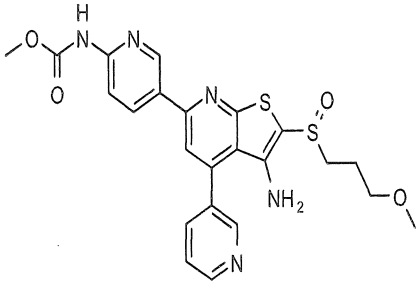
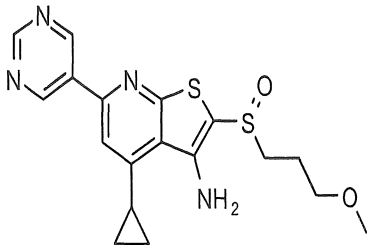
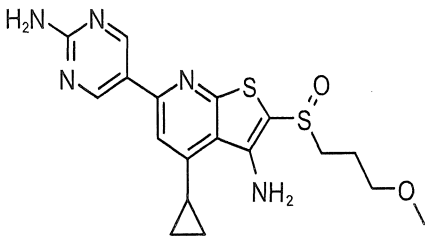
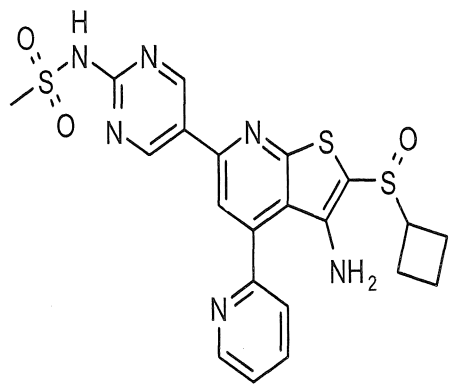
75		***
76		***
77		***
78		***
79		*
80		***

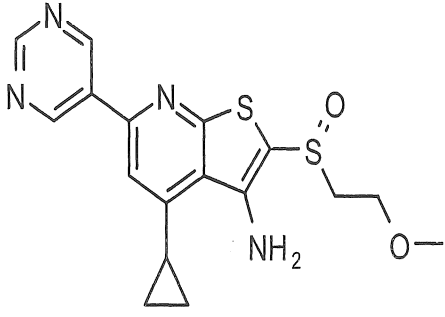
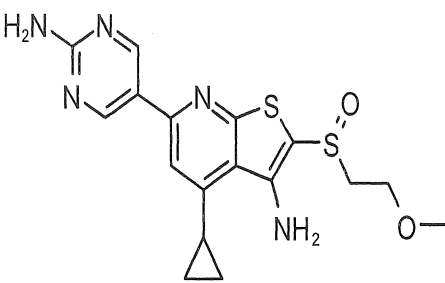
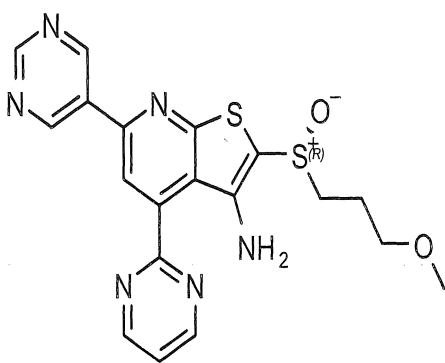
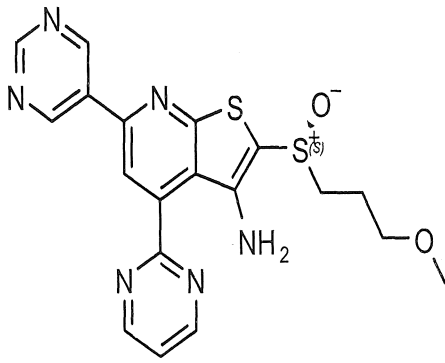
81		*
82		***
83		***
84		***
85		***
86		*
87		***

88		*
89		***
90		**
91		***
92		***
93		***
94		***
95		*

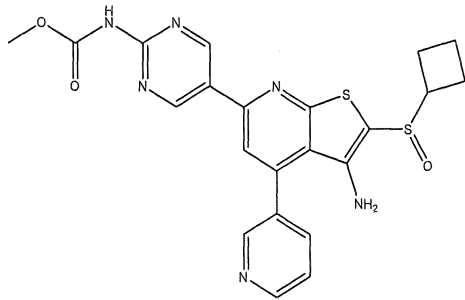
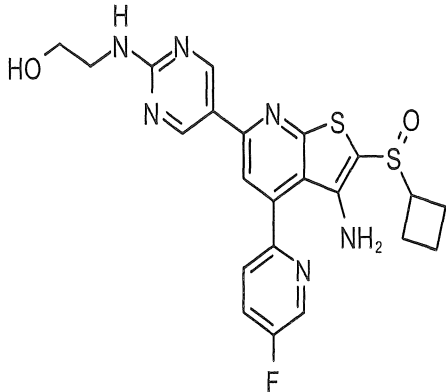
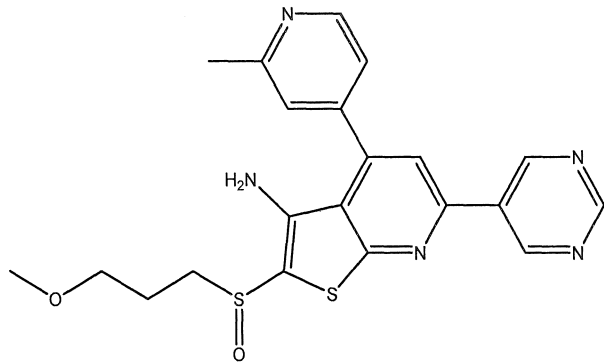
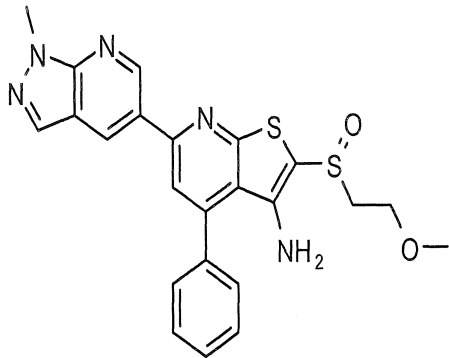
96		***
97		***
98		***
99		***
100		***

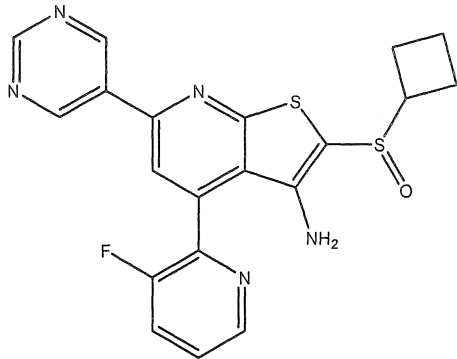
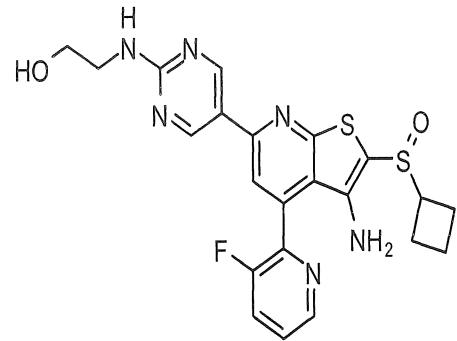
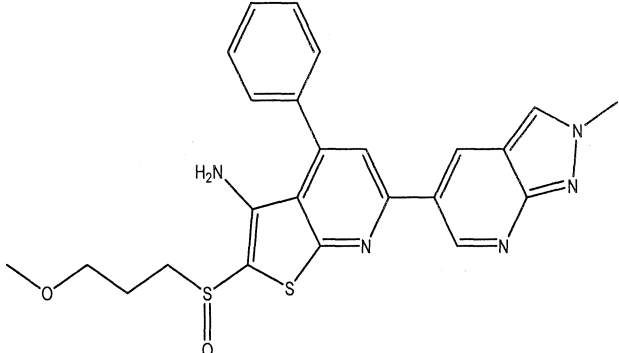
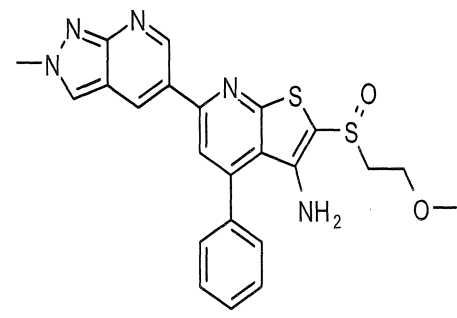
101		***
102		*
103		***
104		*

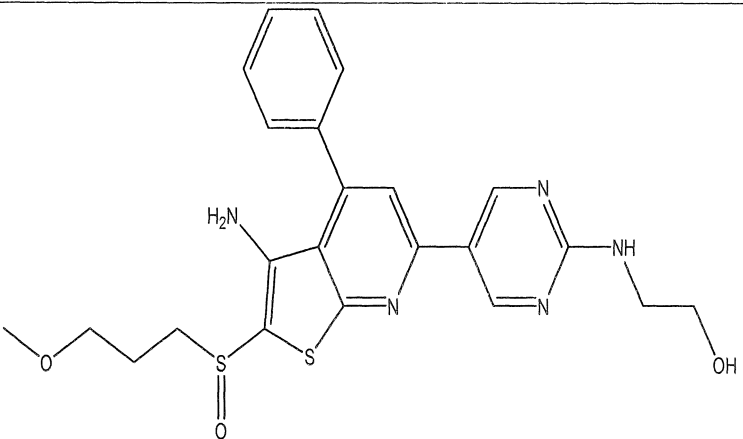
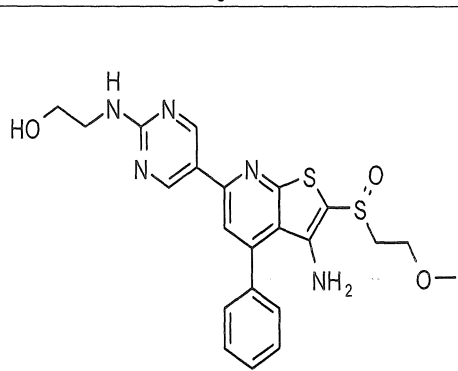
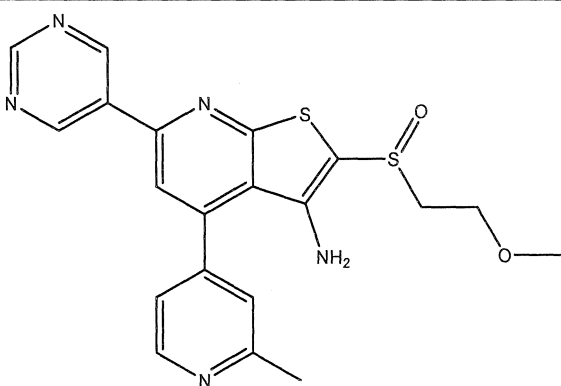
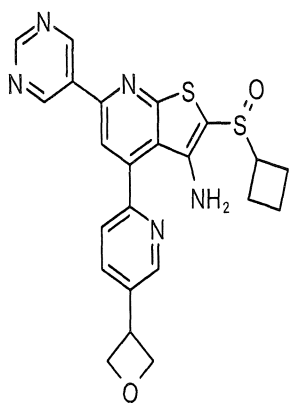
105		**
106		***
107		***
108		***

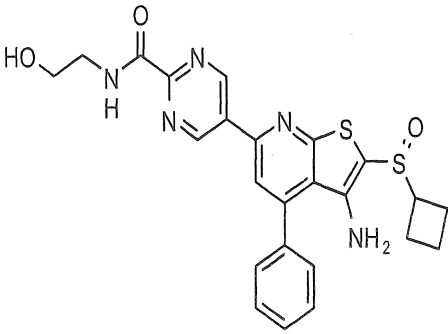
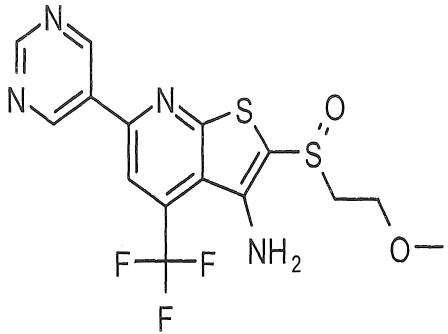
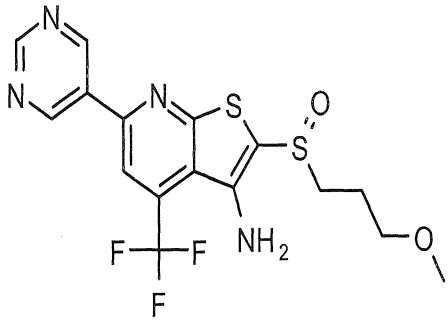
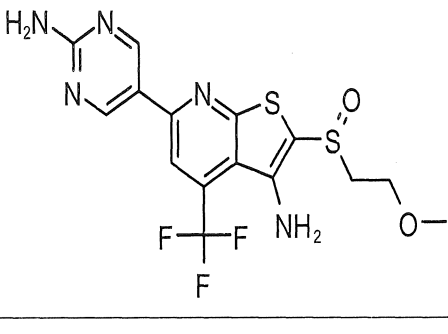
109		***
110		***
111		***
112		*

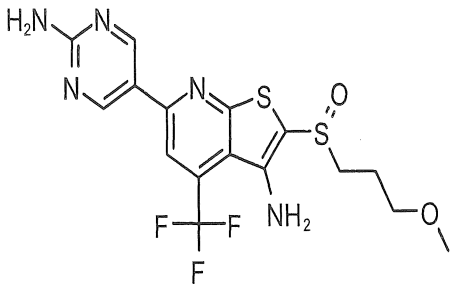
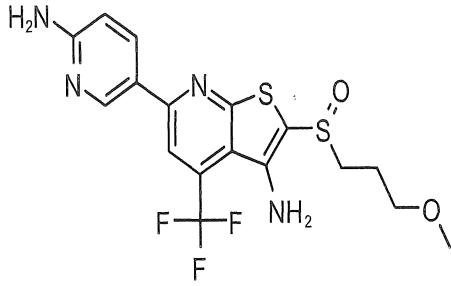
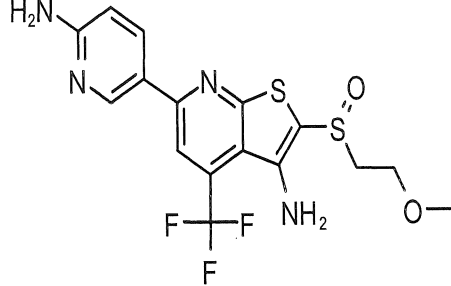
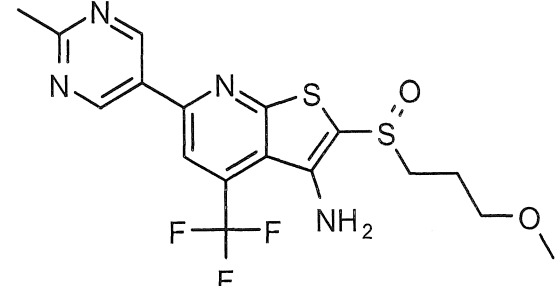
113	<chem>COC(=O)Nc1ncnc(c1)-c2nc3c(cnc3c2-c4cccnc4)sc5c(N)sc(=O)(C6CC6)c5</chem>	**
114	<chem>Nc1c2c(cnc12-c3ccc(O4CCOC4)cc3)sc5c(N)sc(=O)(C6CC6)c5</chem>	***
115	<chem>Nc1c2c(cnc12-c3ccc(F)cc3)sc4c(N)sc(=O)(C5CC5)c4</chem>	***
116	<chem>COCCCS(=O)c1c2c(cnc12-c3ccc(N)cc3)sc4c(N)sc(=O)(C5CC5)c4</chem>	**

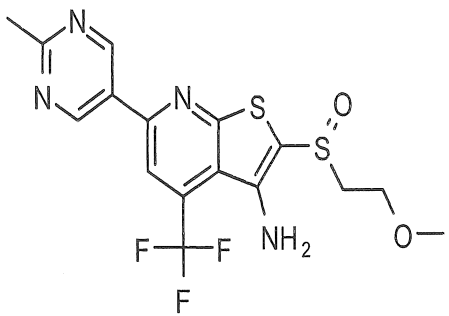
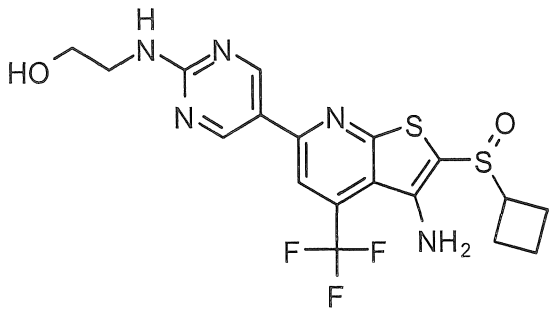
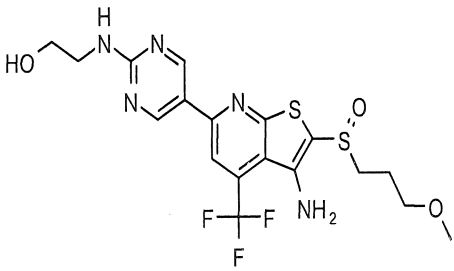
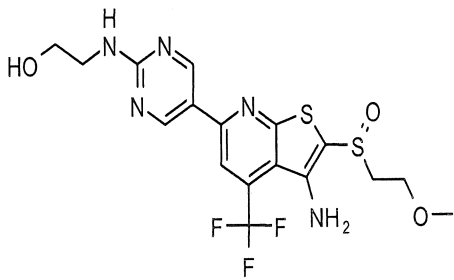
117		**
118		**
119		***
120		***

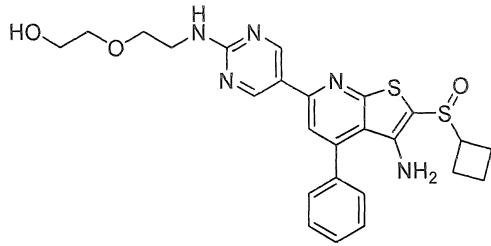
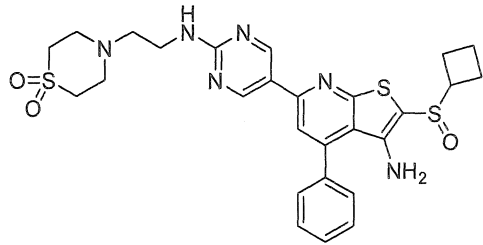
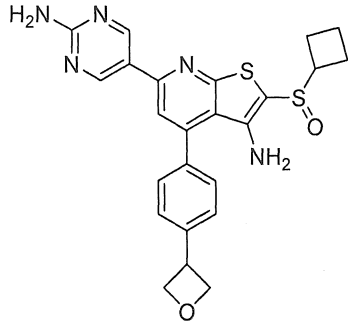
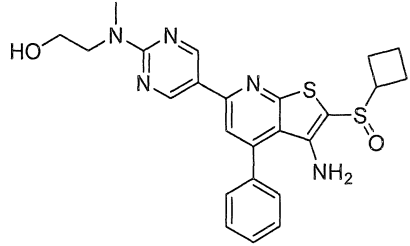
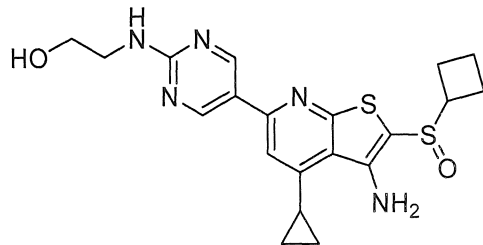
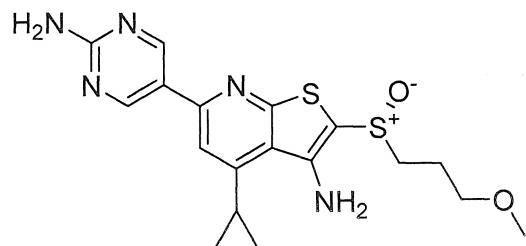
121		***
122		***
123		***
124		***

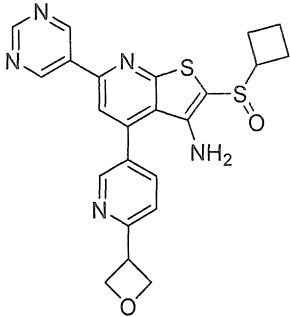
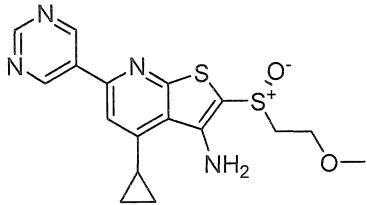
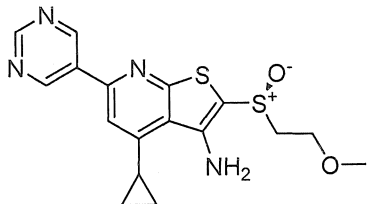
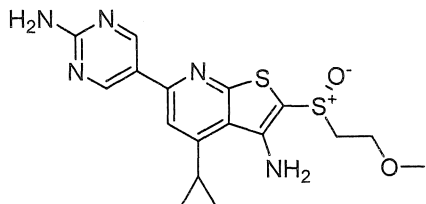
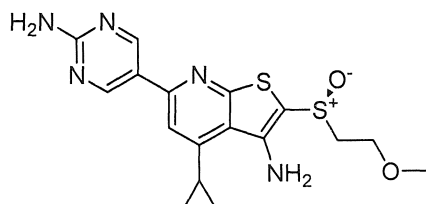
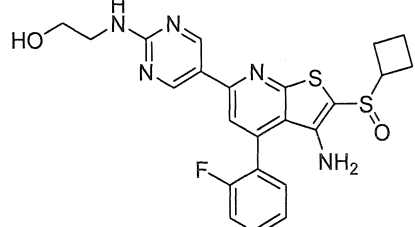
125		***
126		***
127		***
128		***

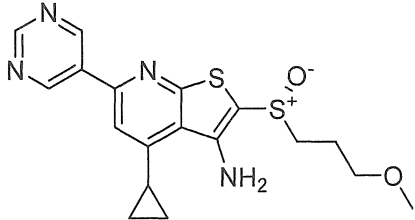
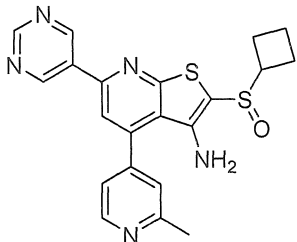
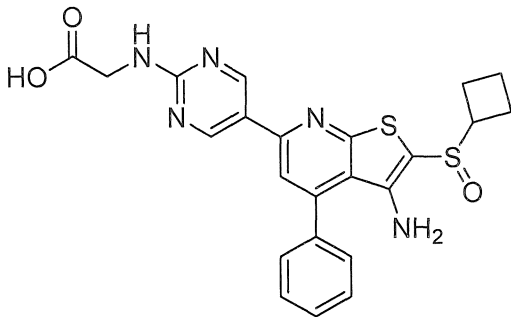
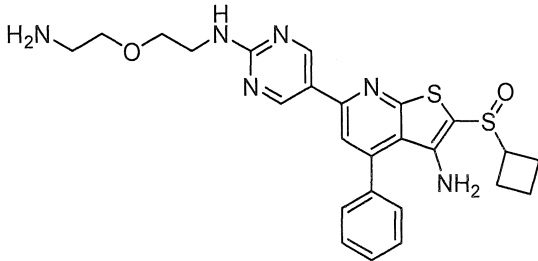
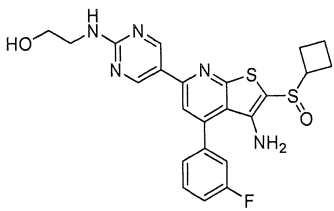
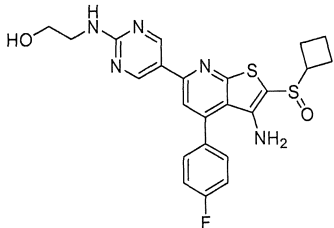
129		***
130		***
131		***
132		***

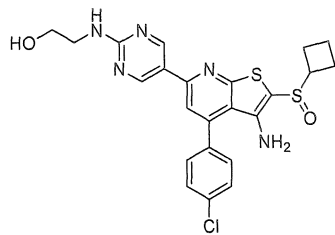
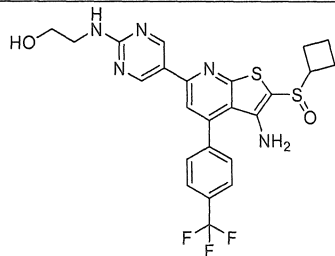
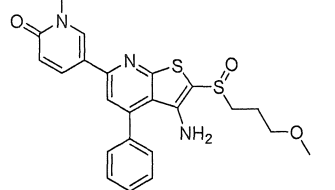
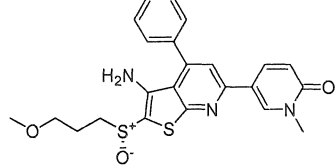
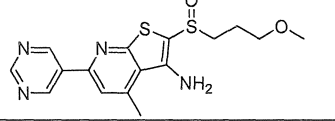
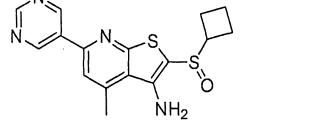
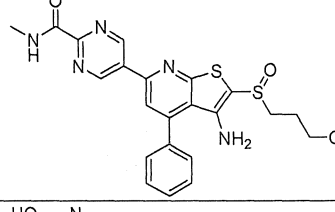
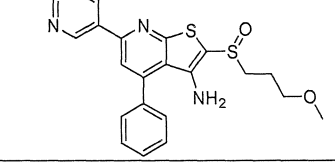
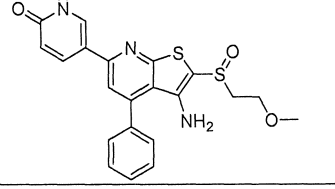
133		***
134		**
135		**
136		**

137		***
138		**
139		**
140		**

141		***
142		***
143		***
144		***
145		***
146		***

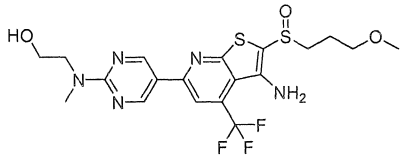
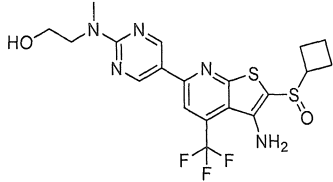
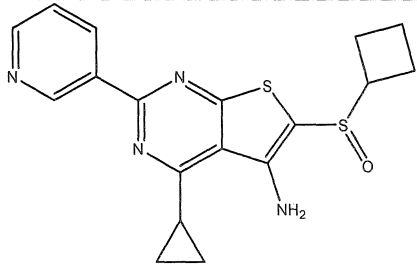
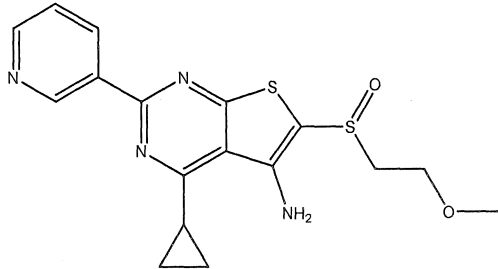
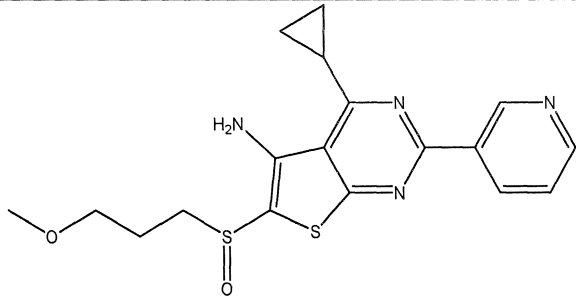
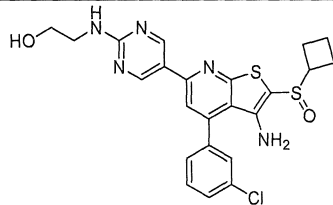
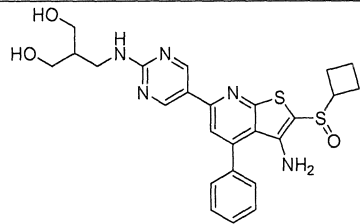
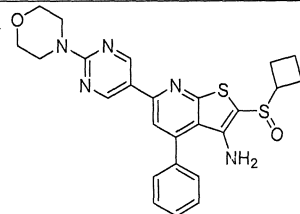
147		***
148		***
149		*
150		***
151		*
152		***

153		***
154		***
155		***
156		***
157		***
158		**

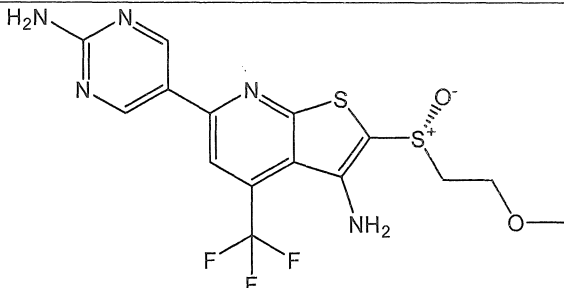
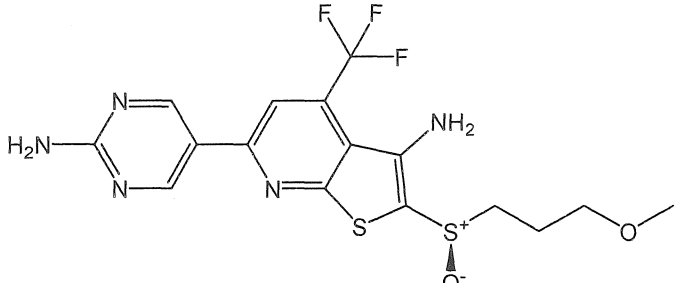
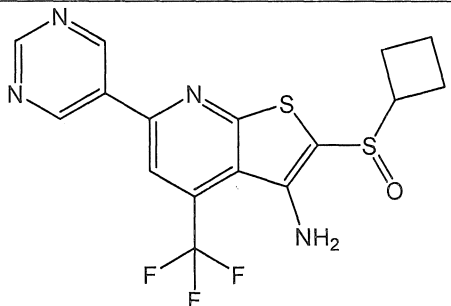
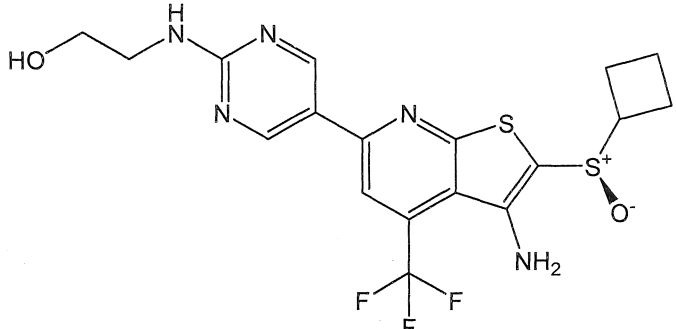
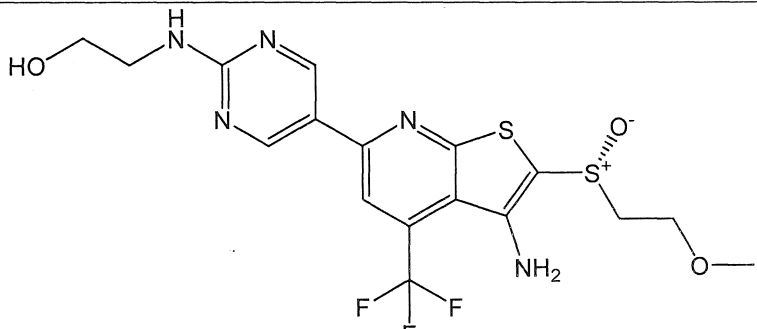
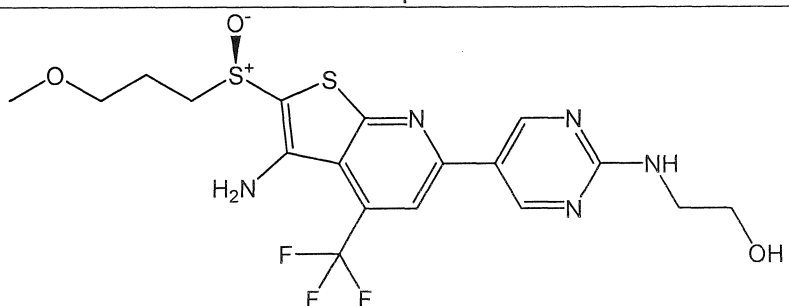
159		***
160		**
161		***
162		***
163		***
164		***
165		**
166		**
167		***

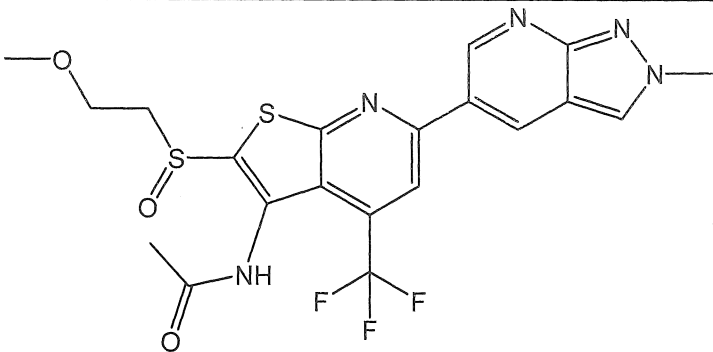
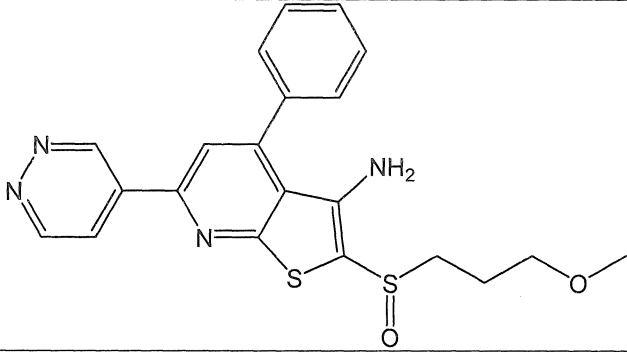
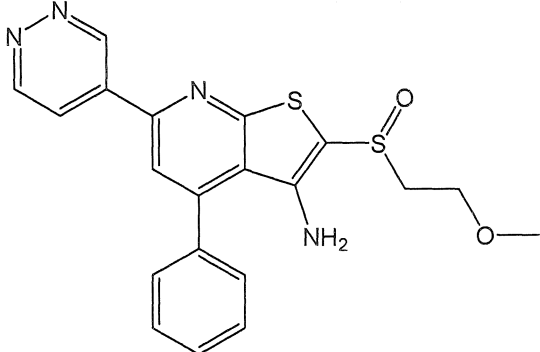
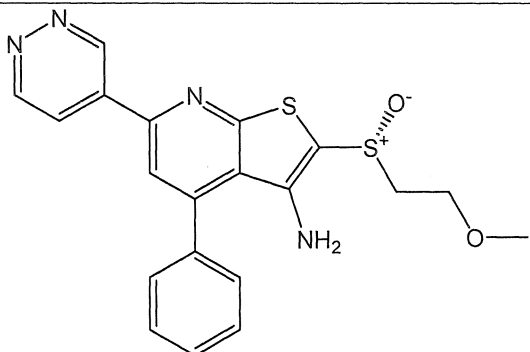
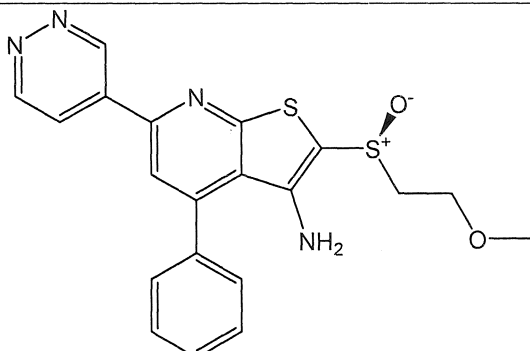
168		**
169		***
170		***
171		***
172		**
173		***
174		**
175		**
176		***
177		**

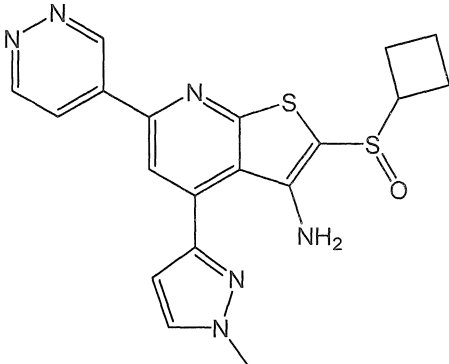
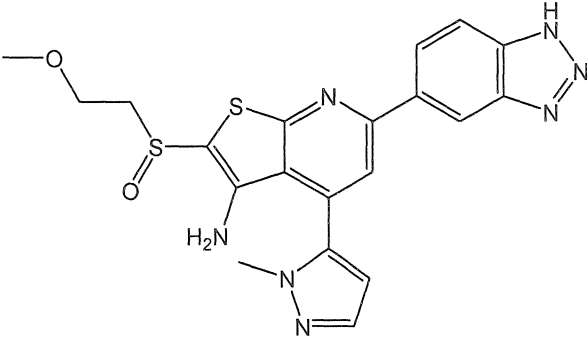
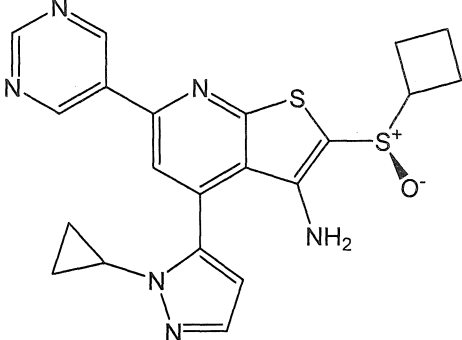
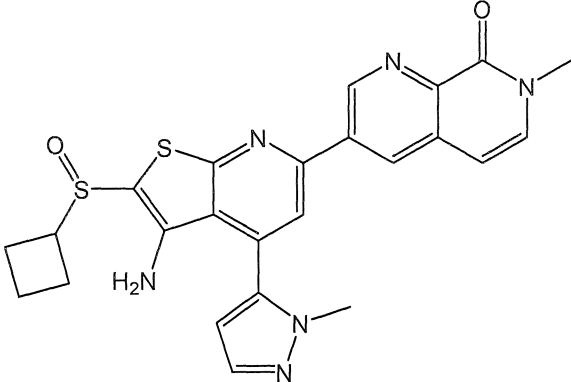
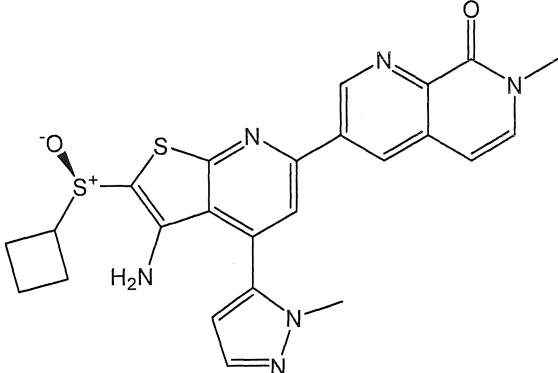
178		*
179		***
180		*
181		***
182		*
183		***
184		***
185		*
186		**

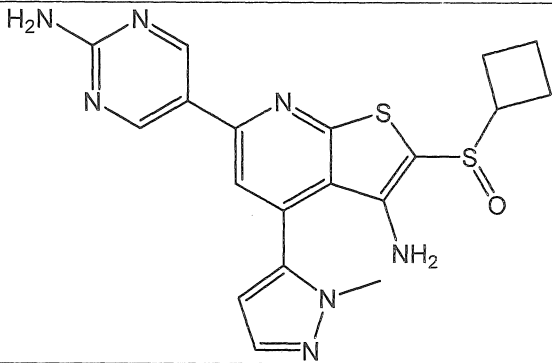
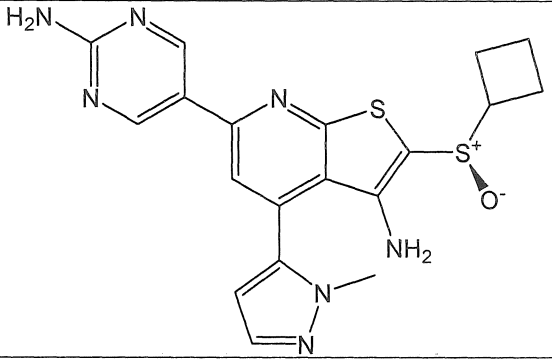
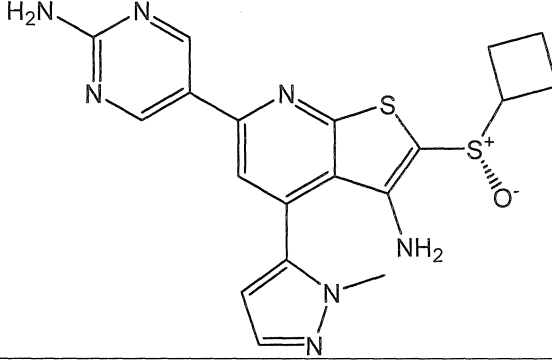
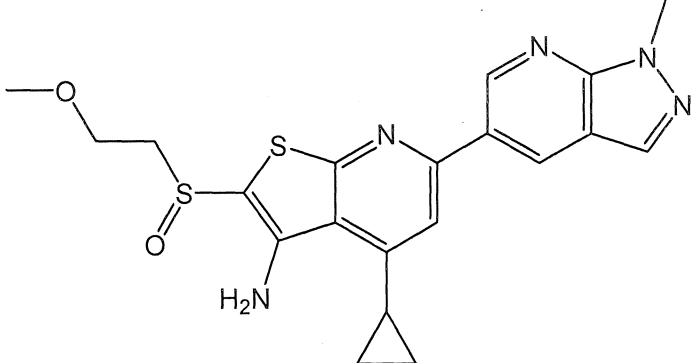
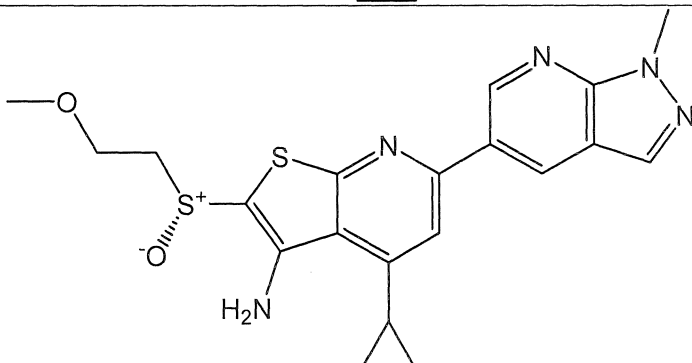
187		**
188		**
189		***
190		***
191		**
192		***
193		***
194		**

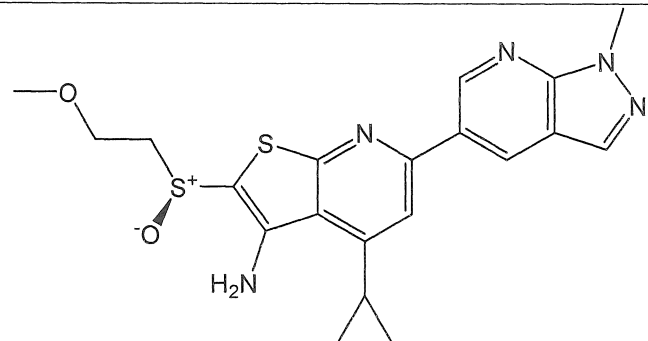
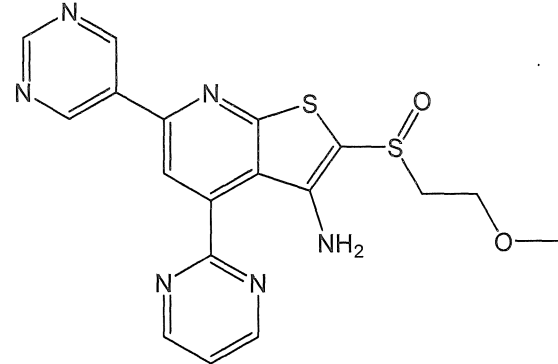
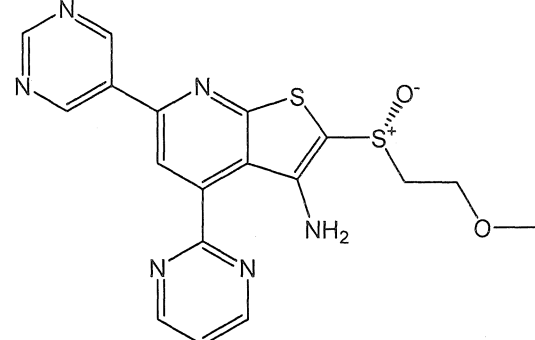
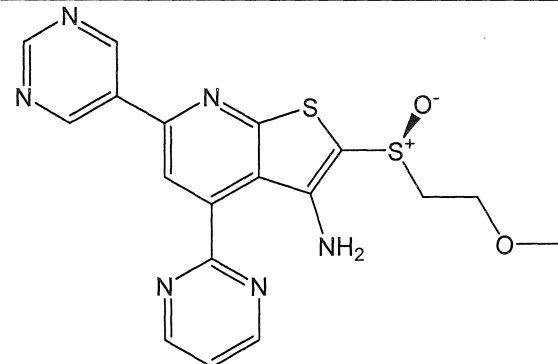
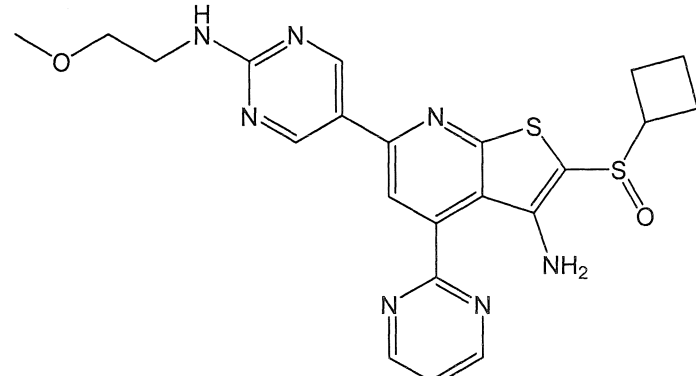
195		***
196		***
197		***
198		***
199		*
200		***
201		*

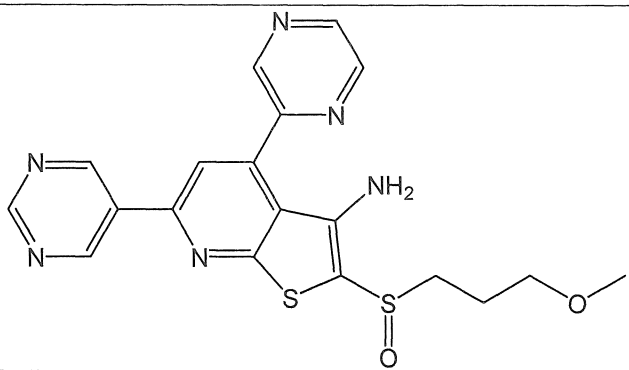
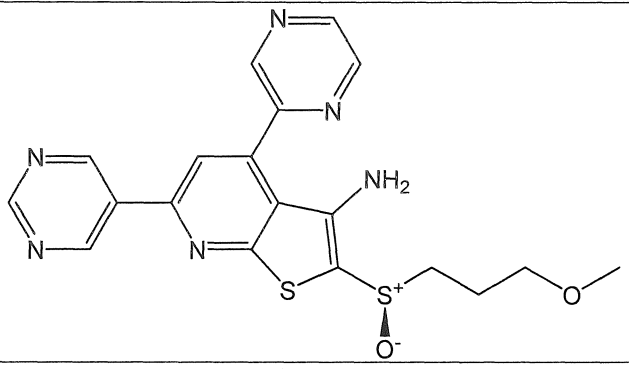
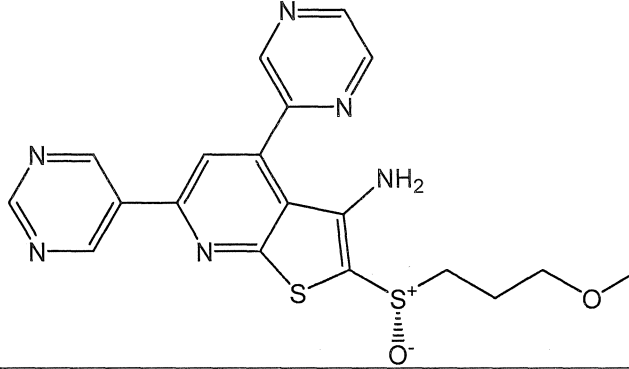
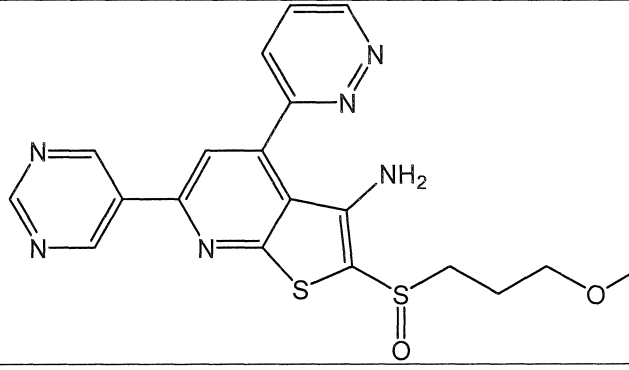
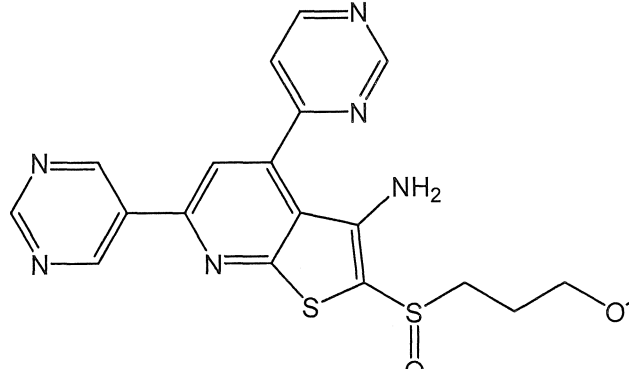
202		***
203		***
204		***
205		***
206		***
207		***

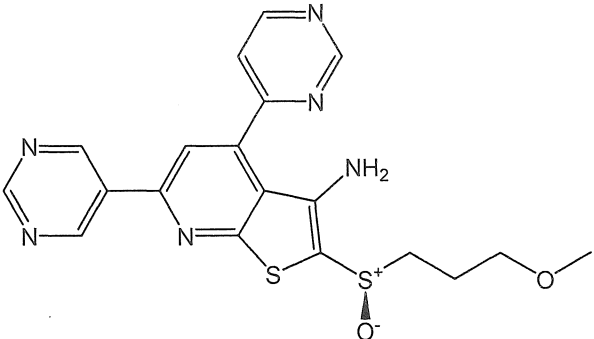
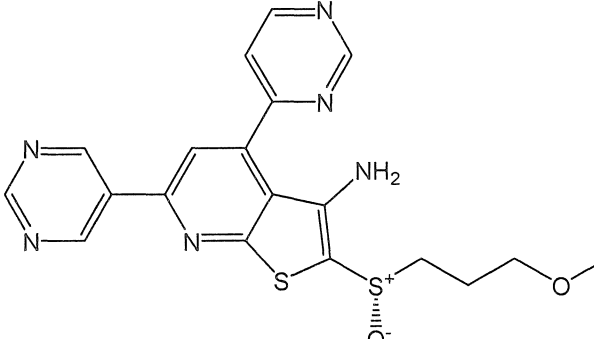
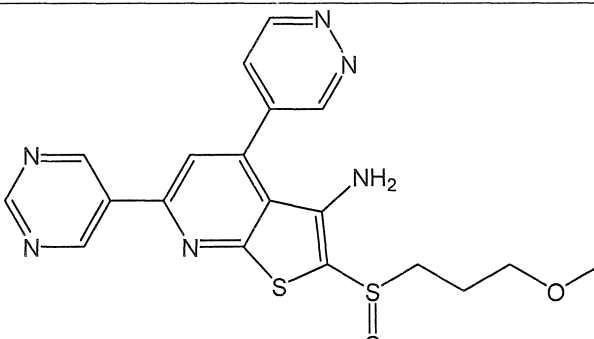
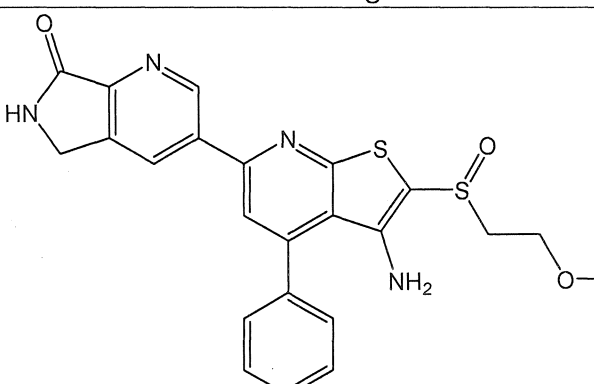
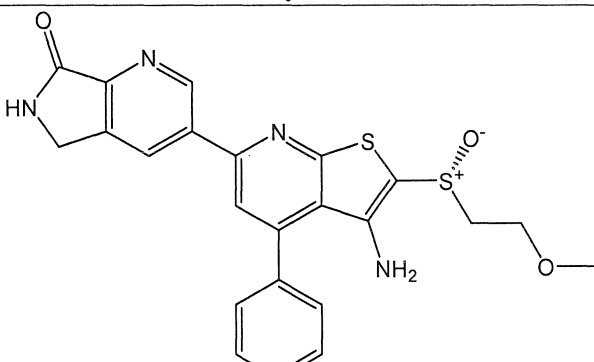
208		*
209		***
210		***
211		***
212		*

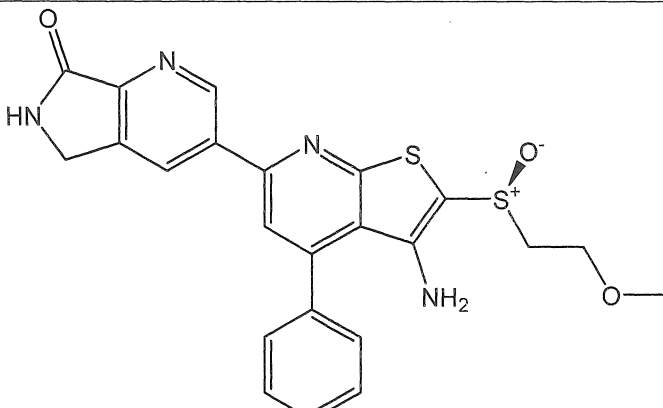
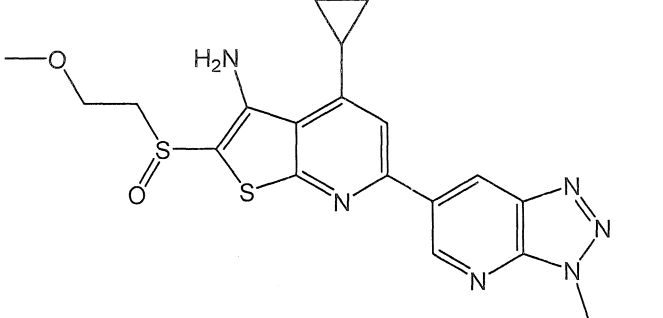
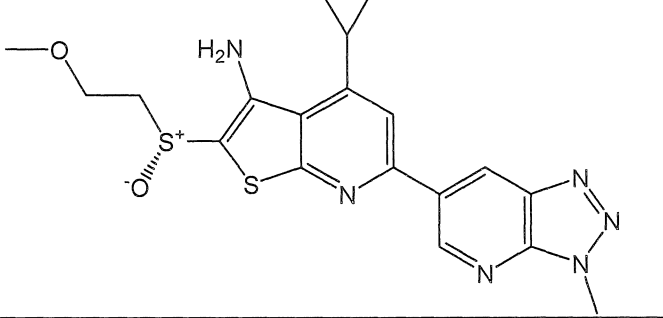
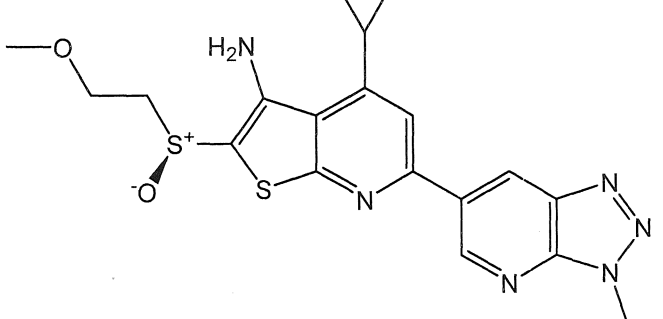
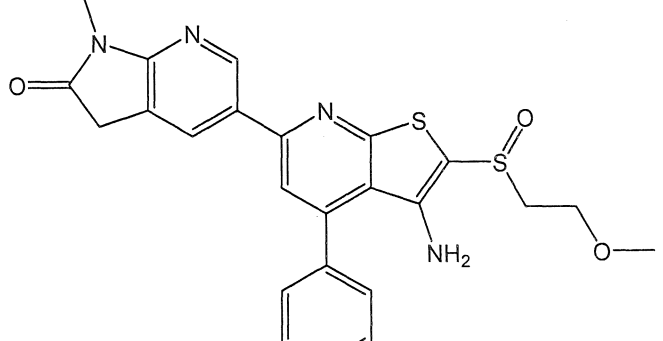
213		***
214		***
215		***
216		***
217		***

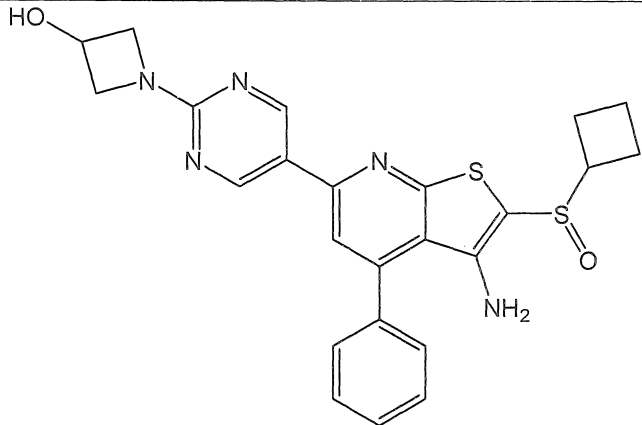
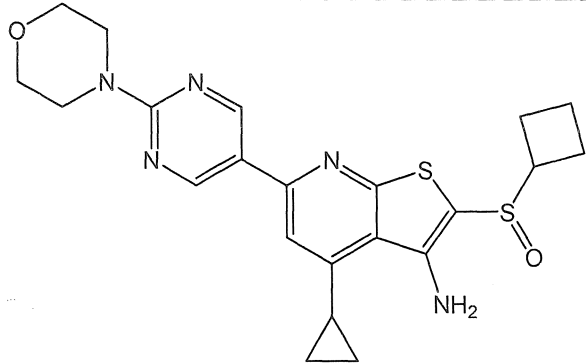
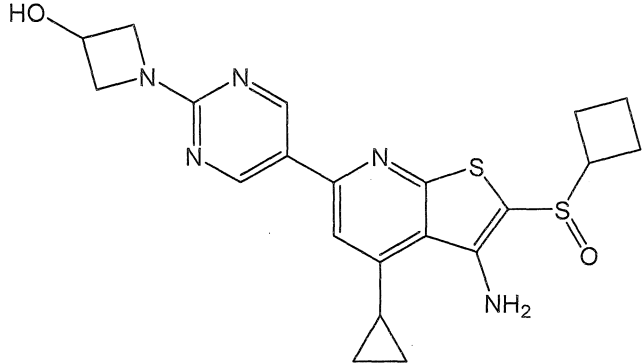
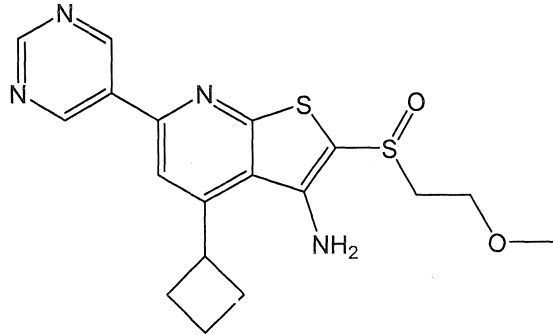
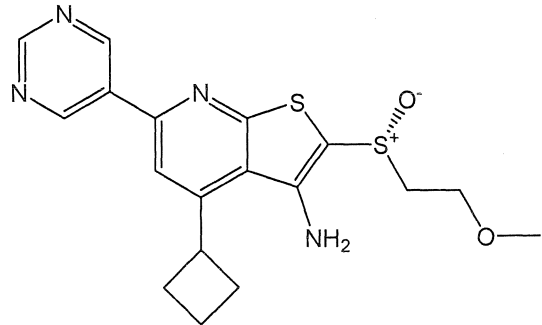
223		***
224		***
225		*
226		***
227		***

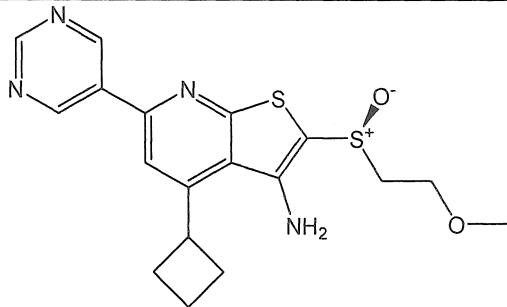
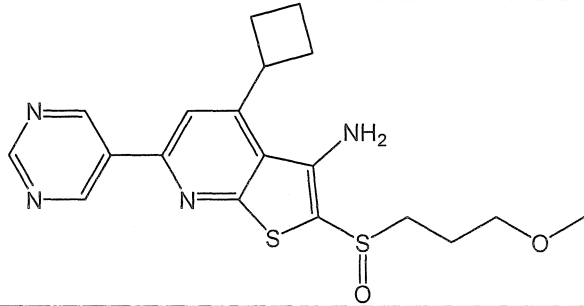
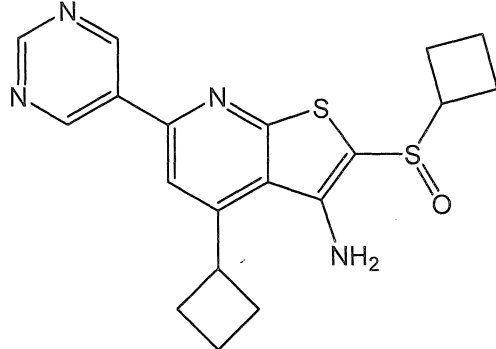
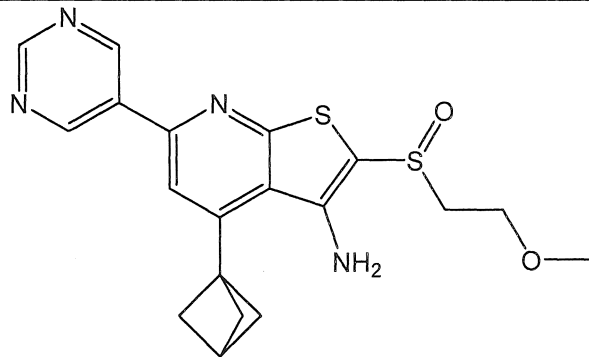
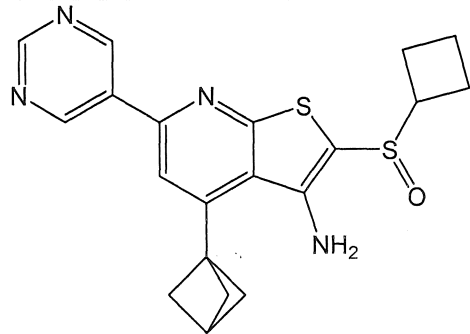
228		*
229		***
230		***
231		*
232		***

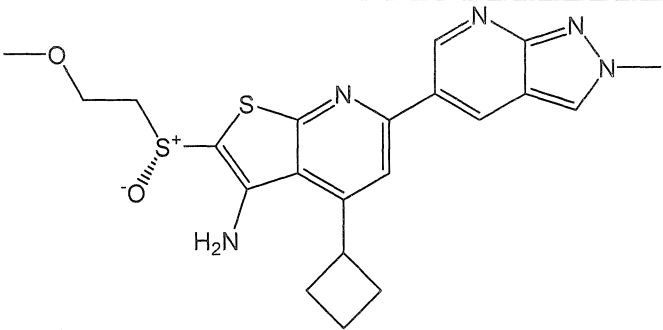
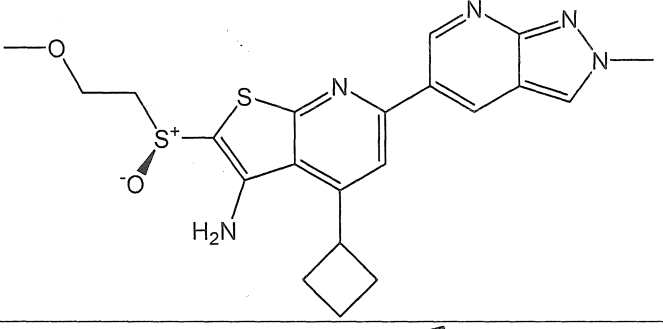
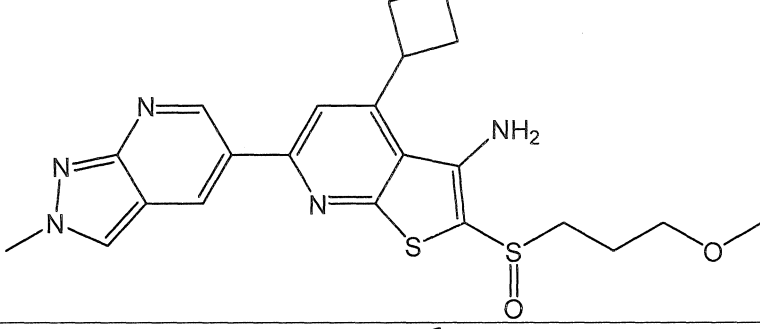
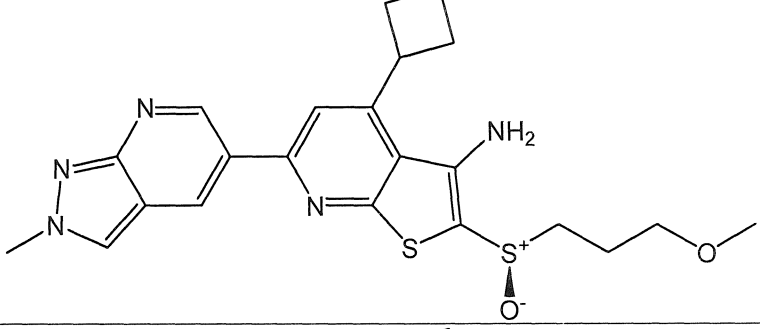
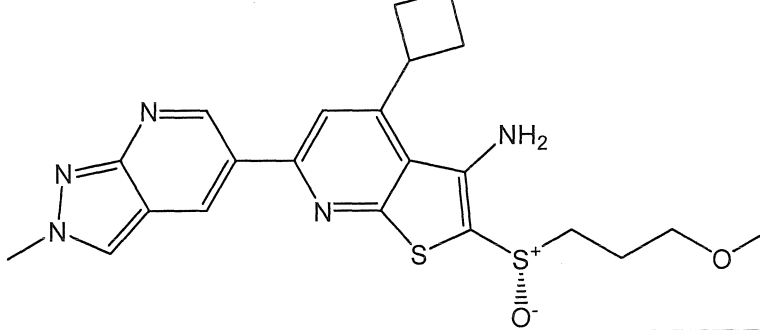
233		***
234		*
235		***
236		***
237		***

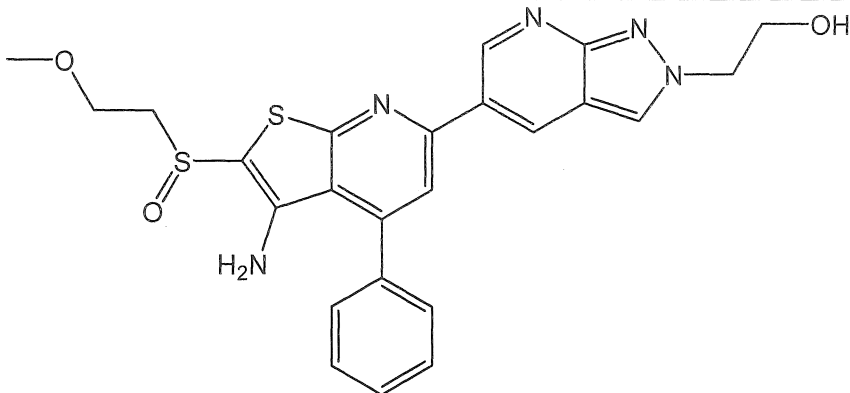
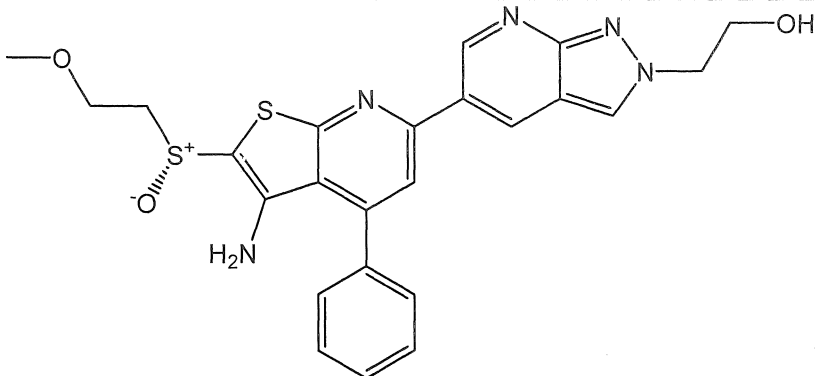
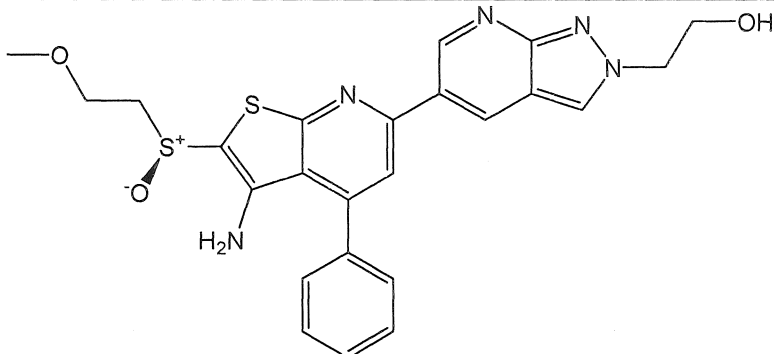
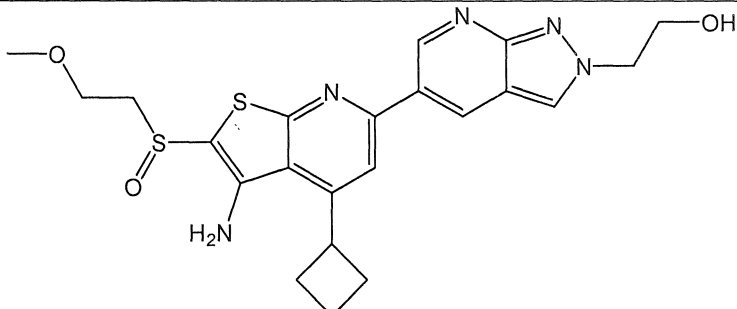
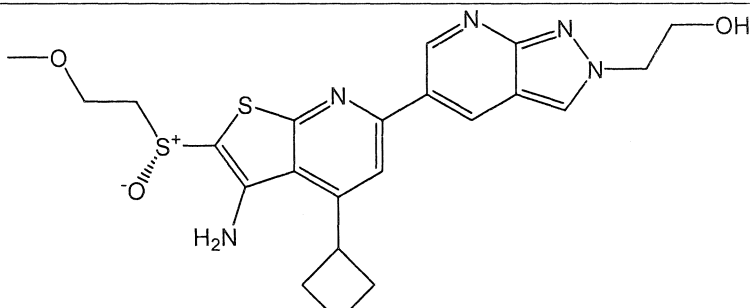
238		***
239		*
240		**
241		***
242		***

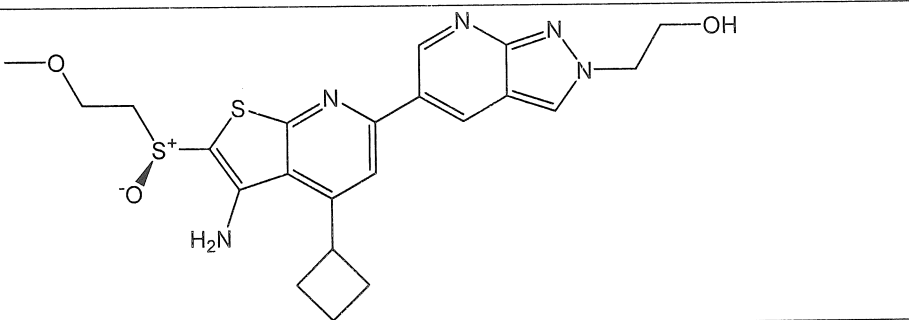
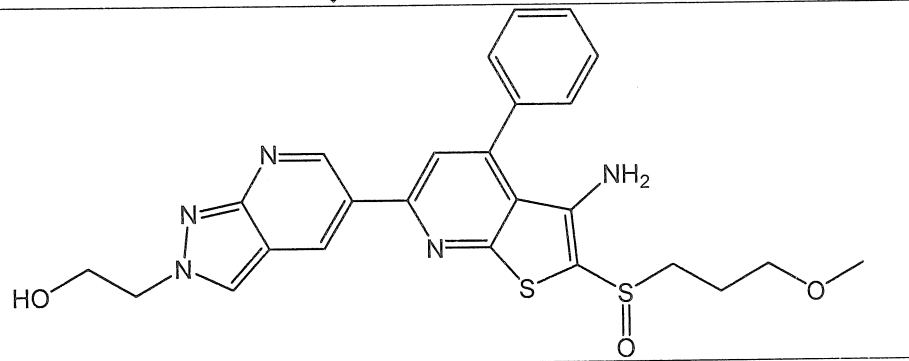
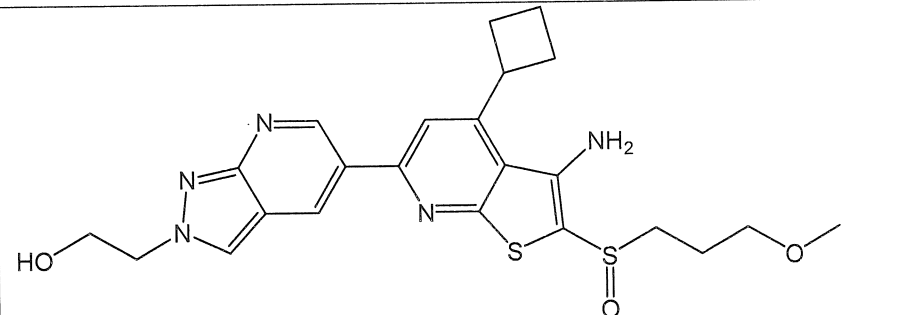
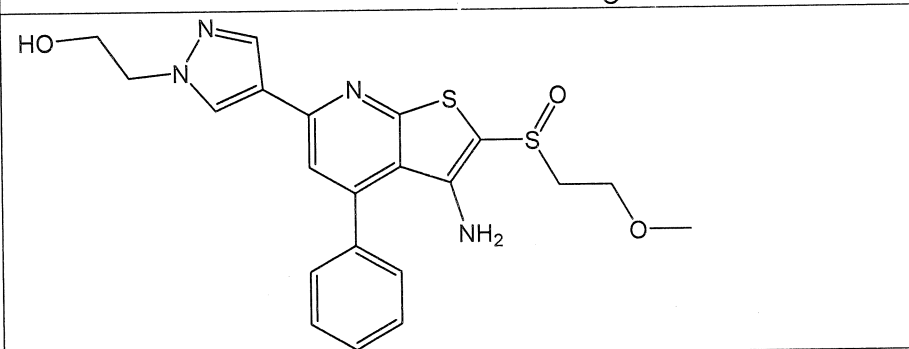
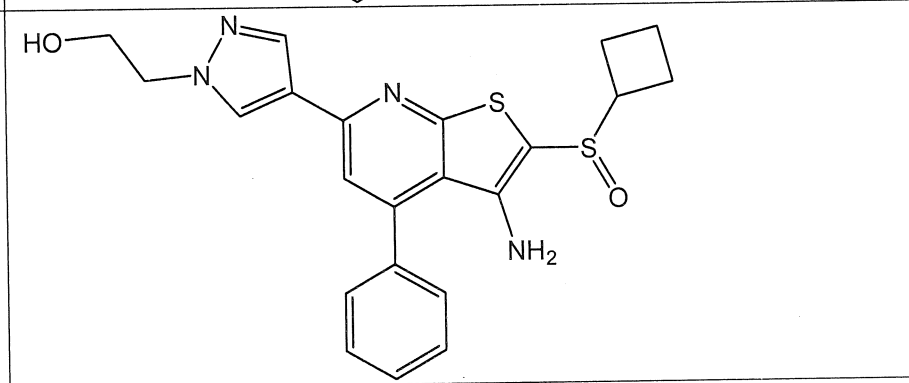
243		*
244		***
245		***
246		*
247		***

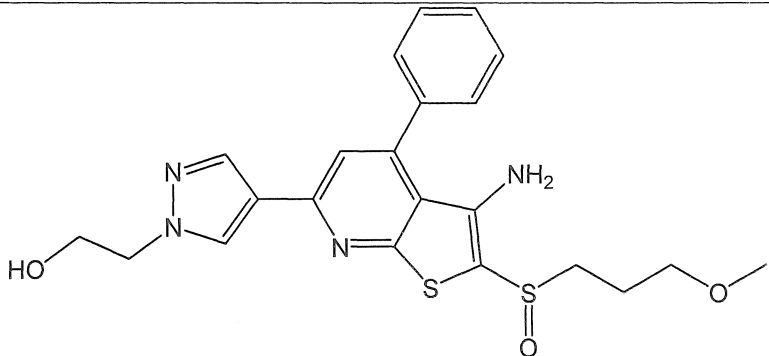
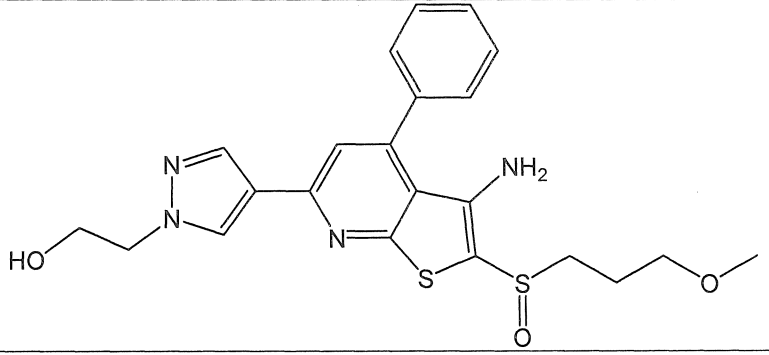
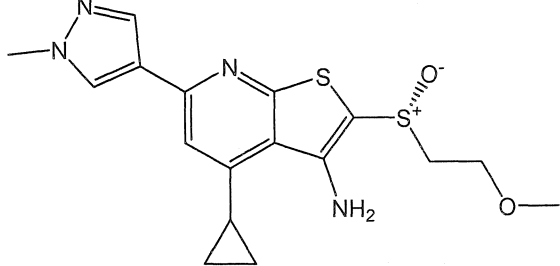
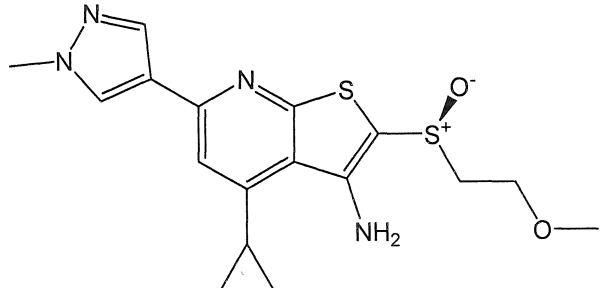
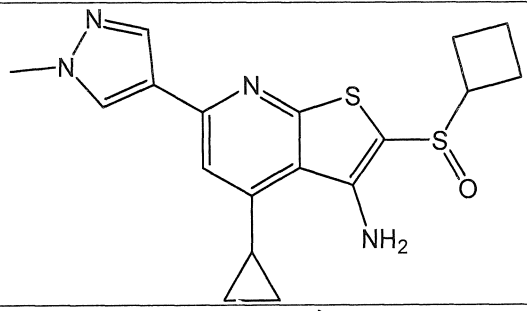
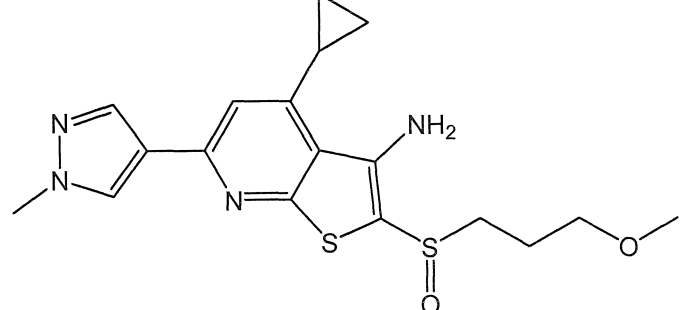
248		***
249		***
250		***
251		***
252		***

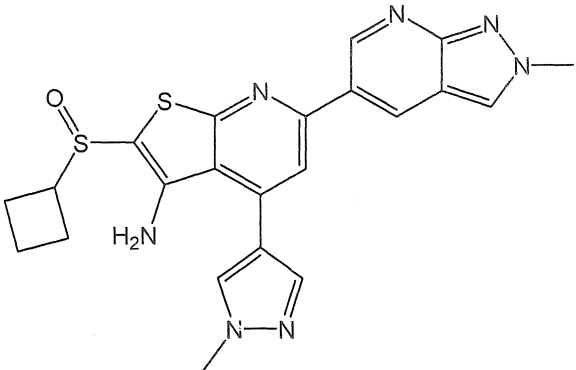
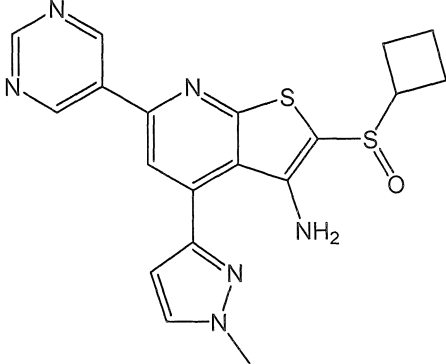
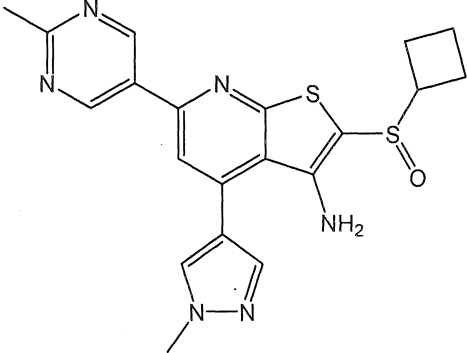
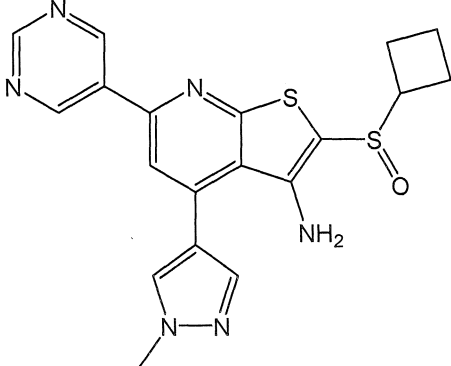
253		*
254		***
255		***
256		***
257		***

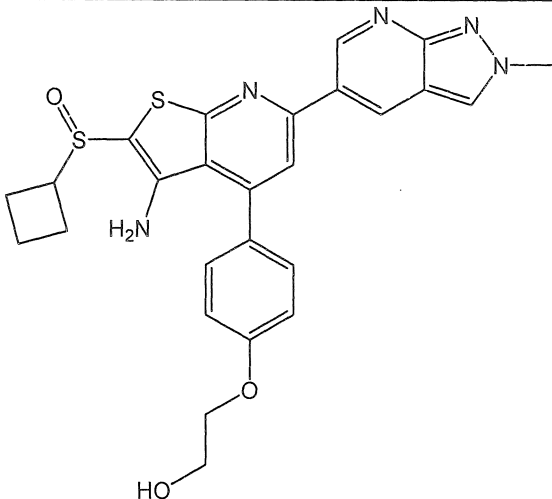
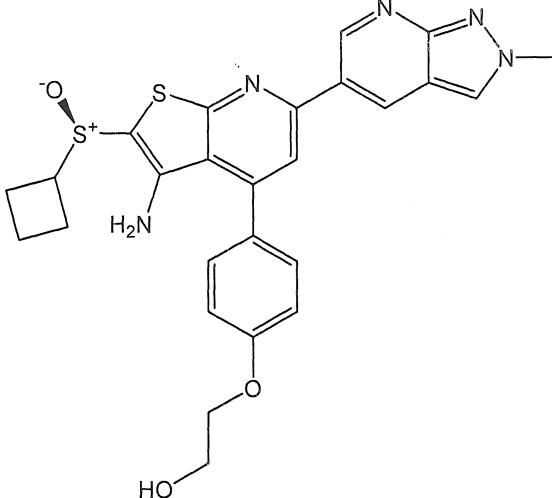
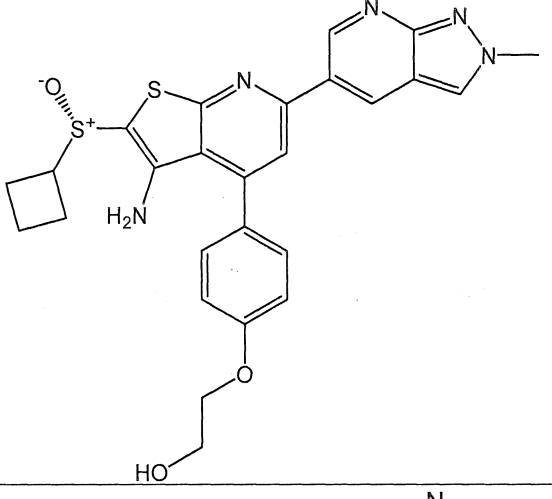
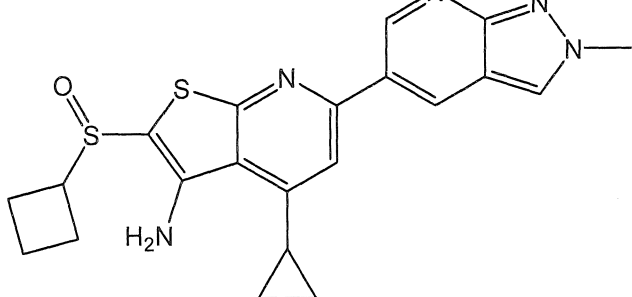
258		***
259		*
260		***
261		***
262		*

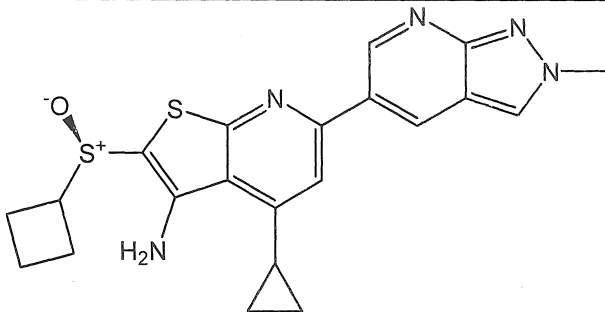
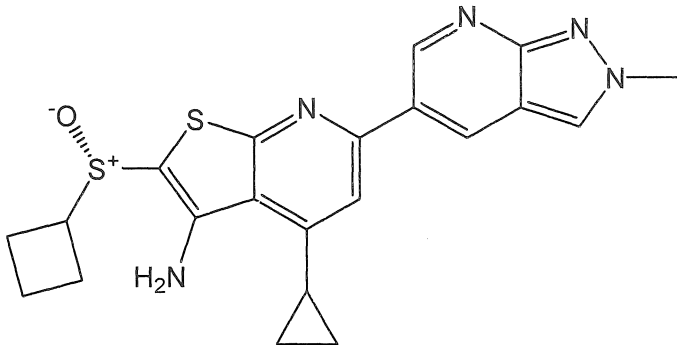
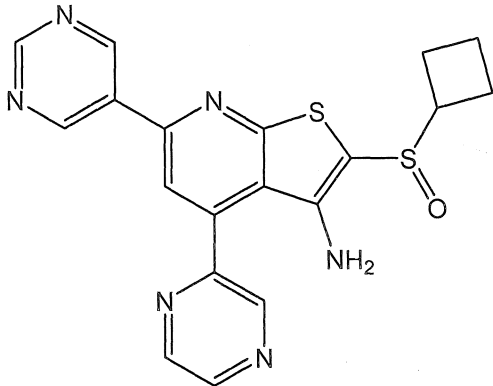
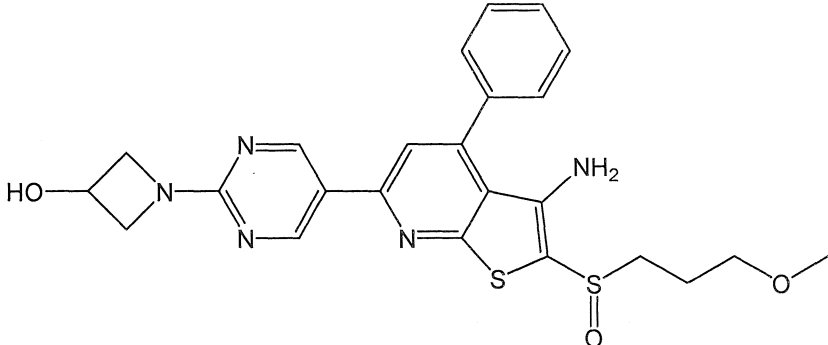
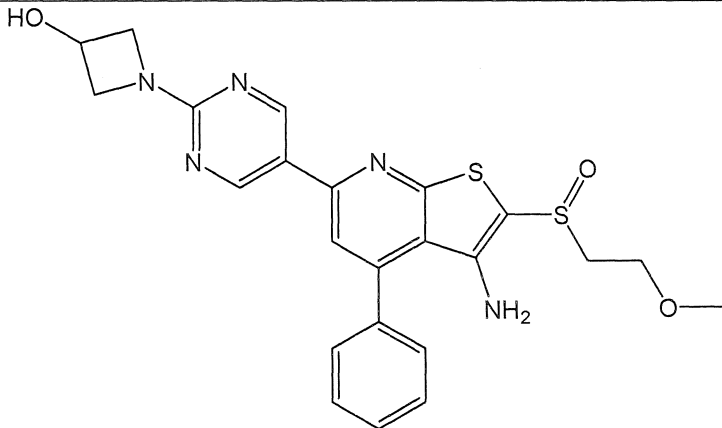
263		***
264		***
265		*
266		***
267		***

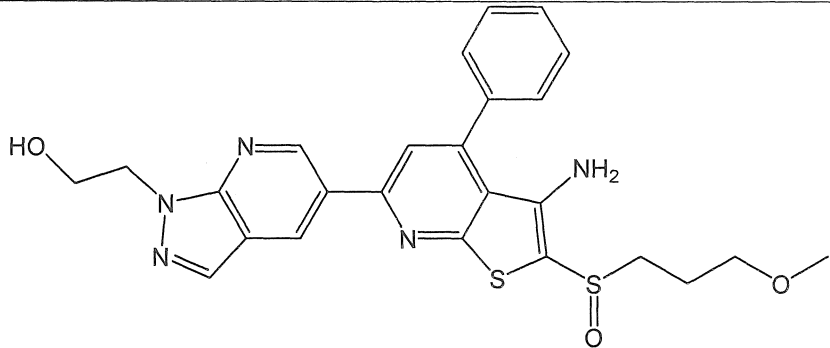
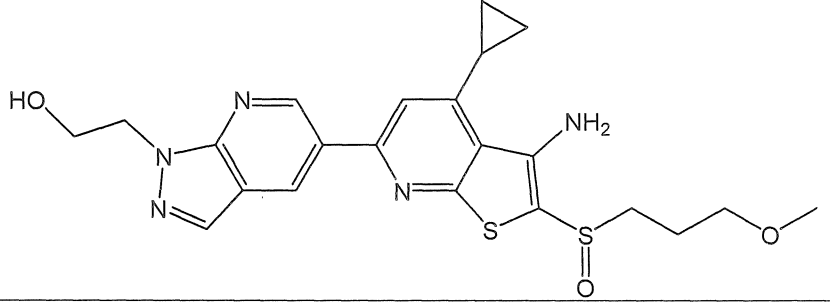
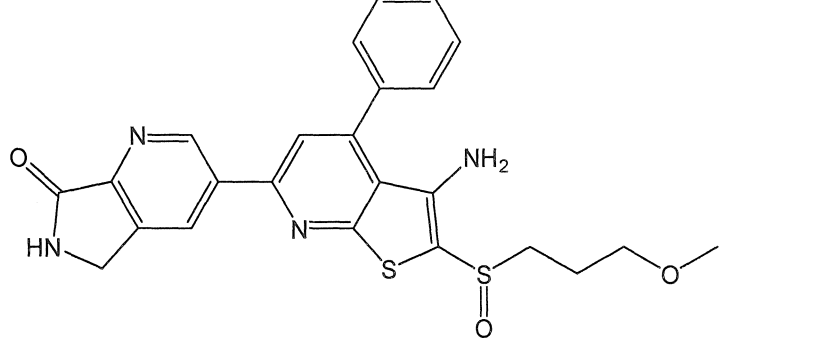
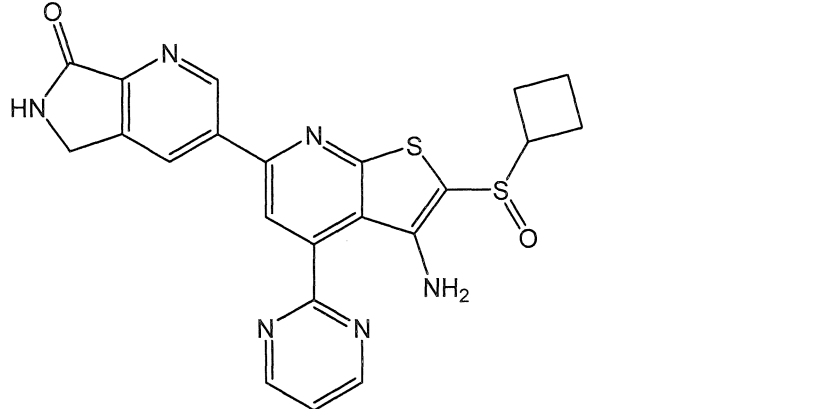
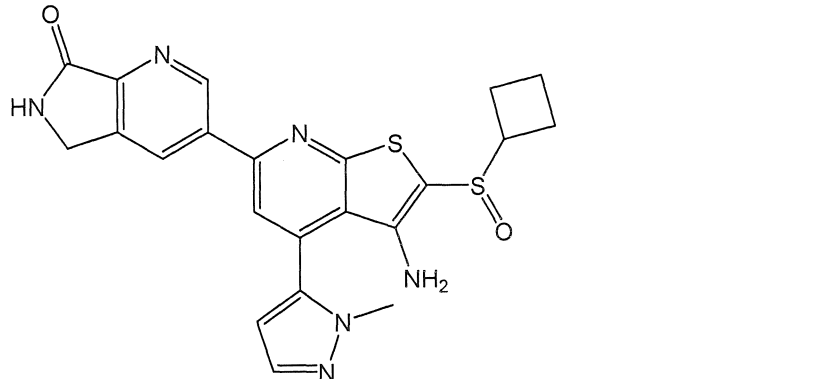
268		*
269		***
270		***
271		***
272		***

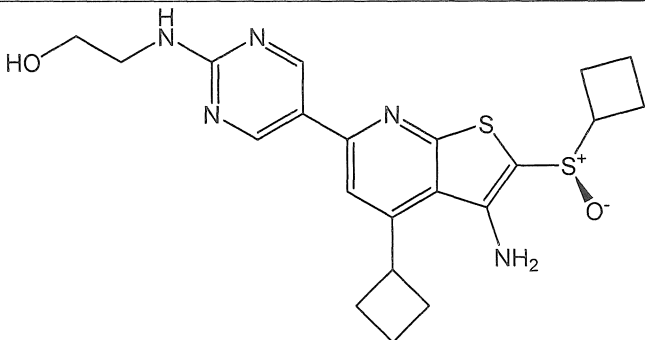
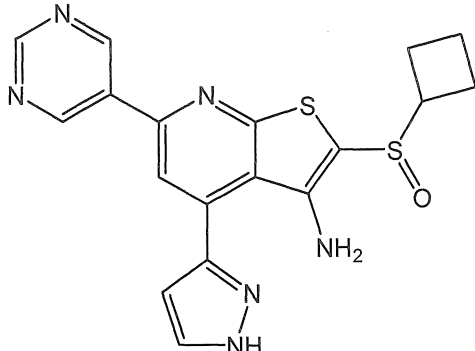
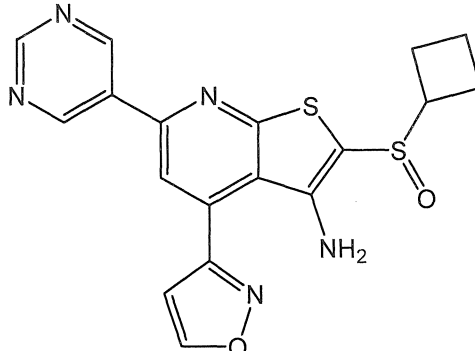
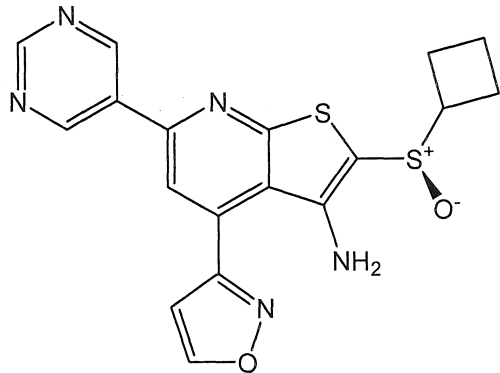
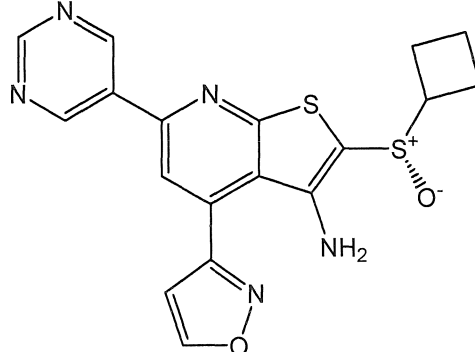
273		***
274		***
275		***
276		*
277		***
278		***

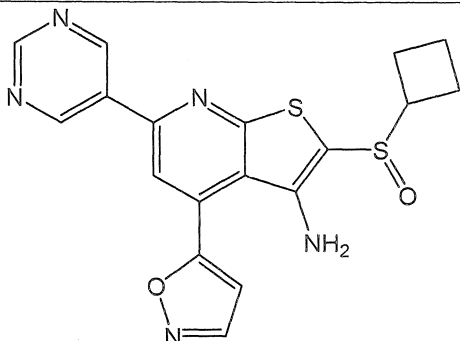
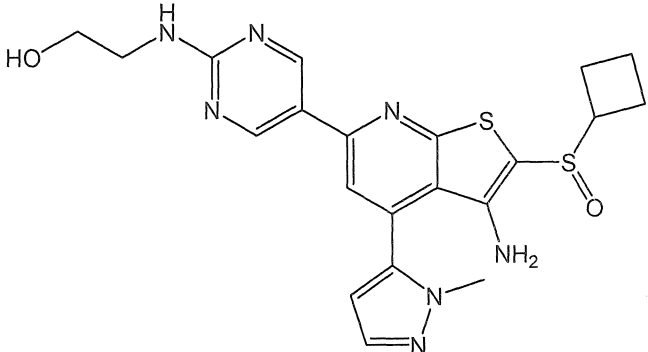
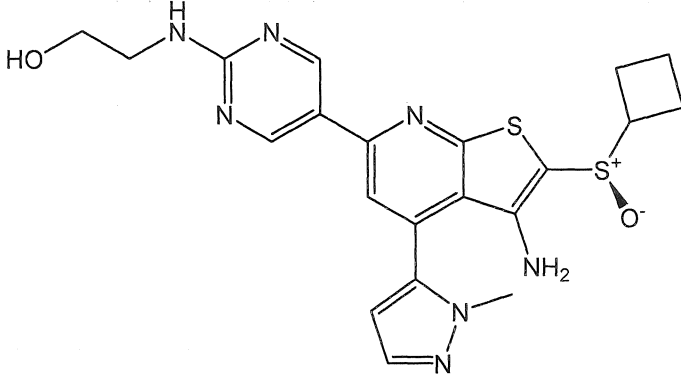
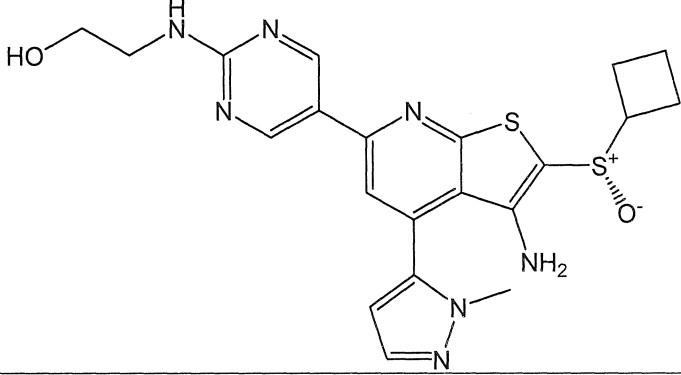
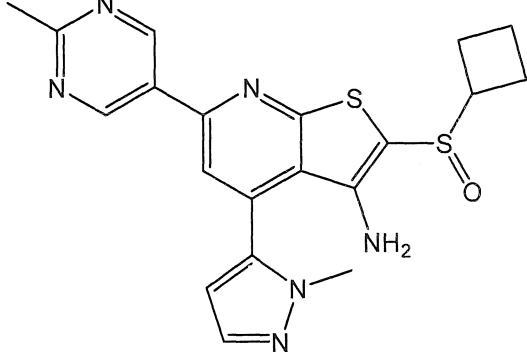
279		**
280		***
281		***
282		***

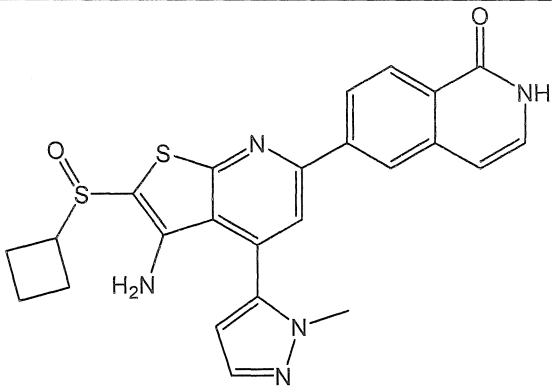
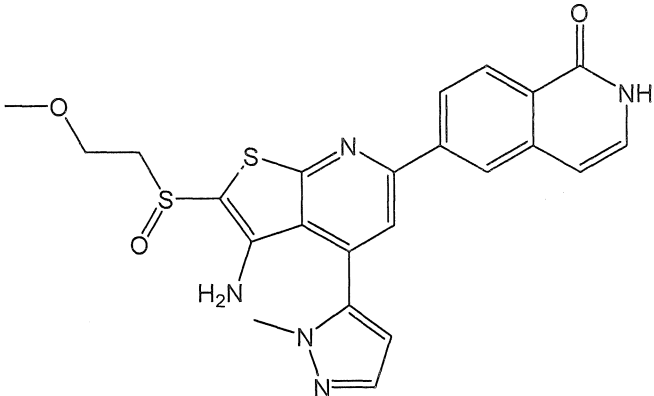
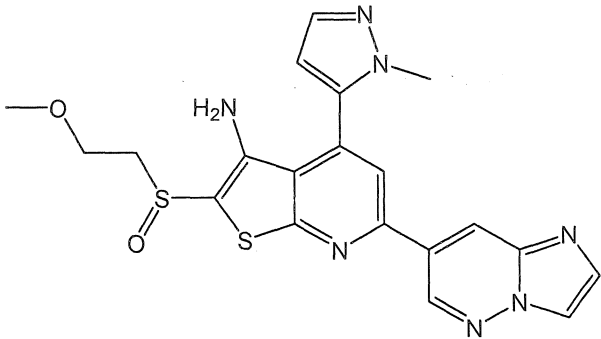
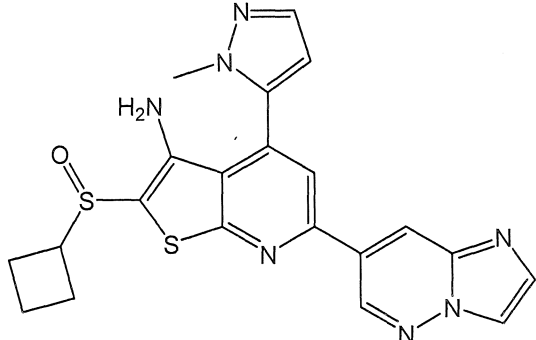
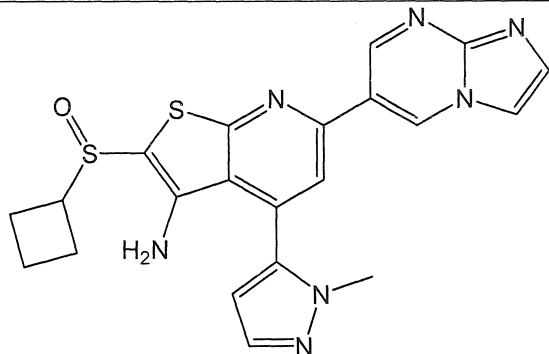
283		***
284		***
285		**
286		***

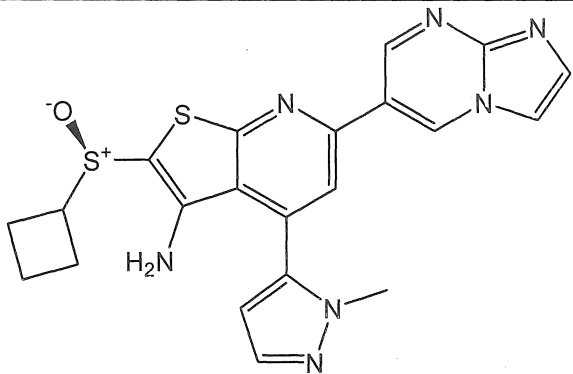
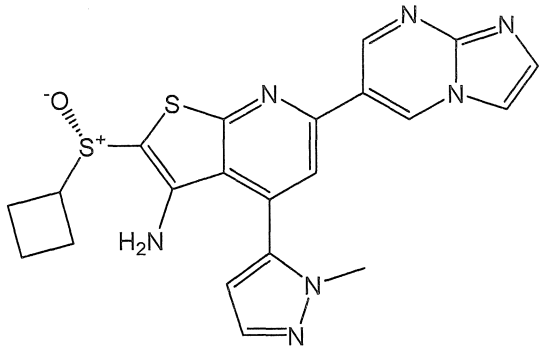
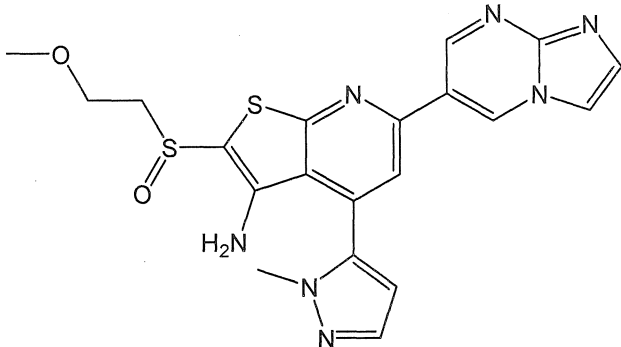
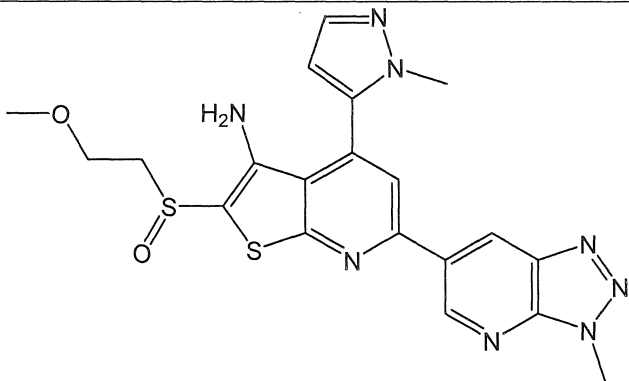
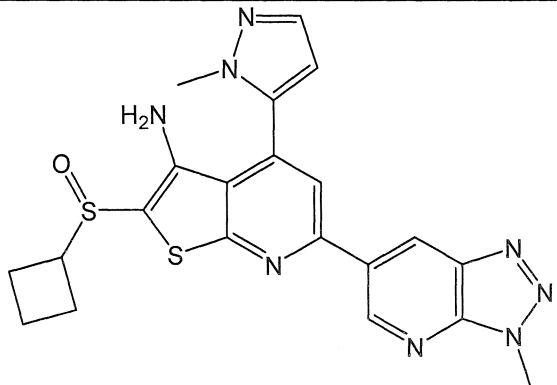
287		***
288		*
289		***
290		**
300		**

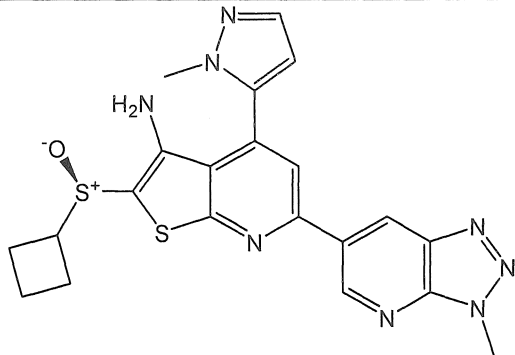
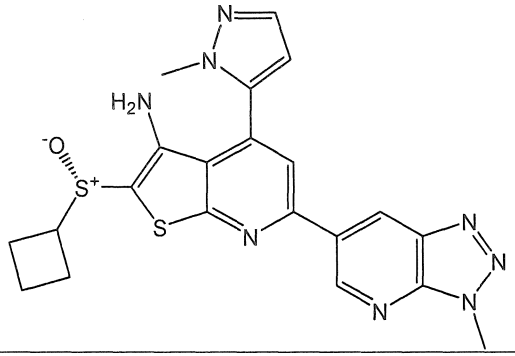
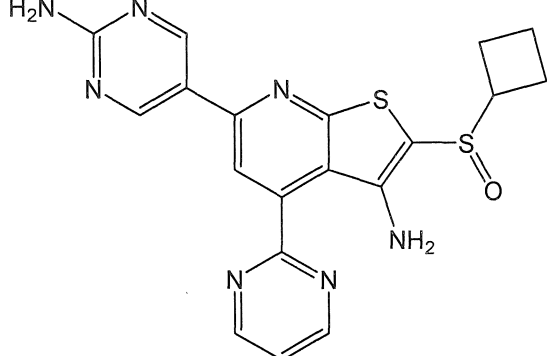
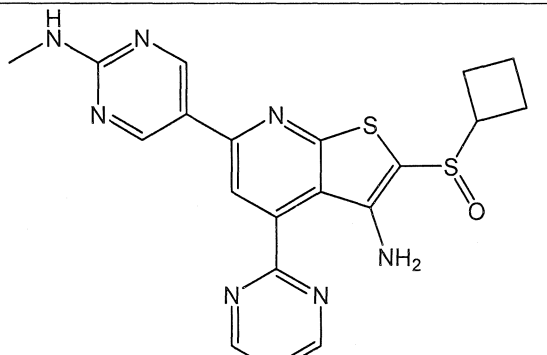
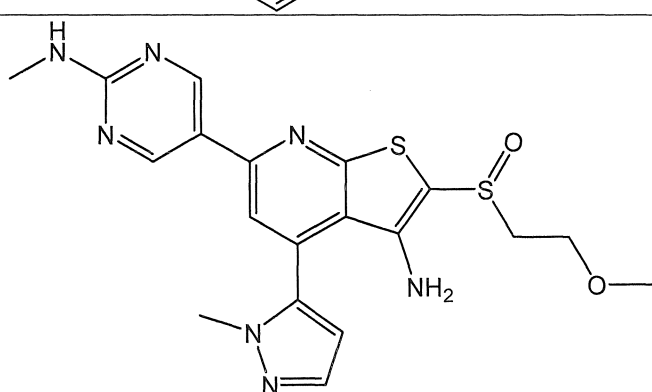
301		**
302		**
303		***
304		**
305		***

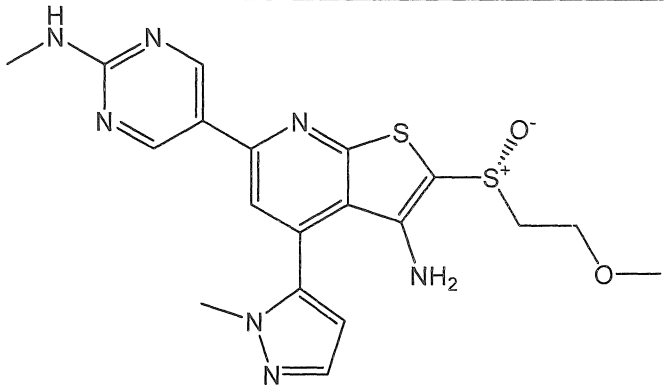
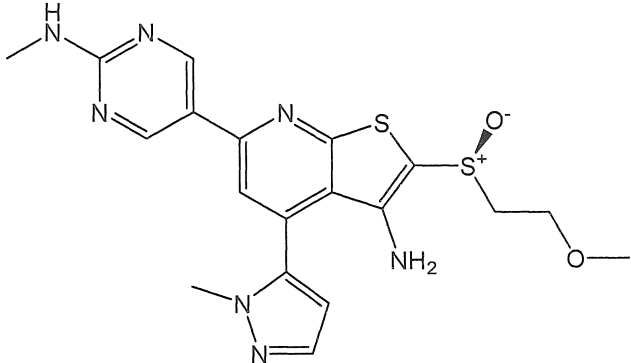
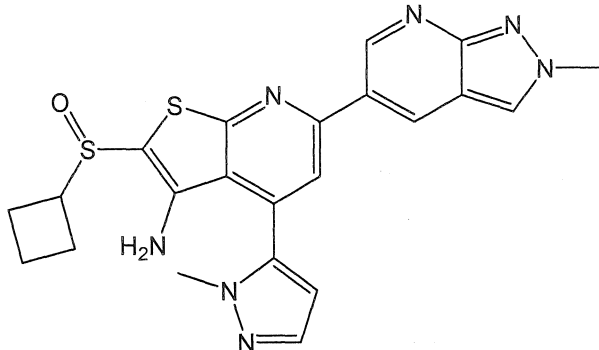
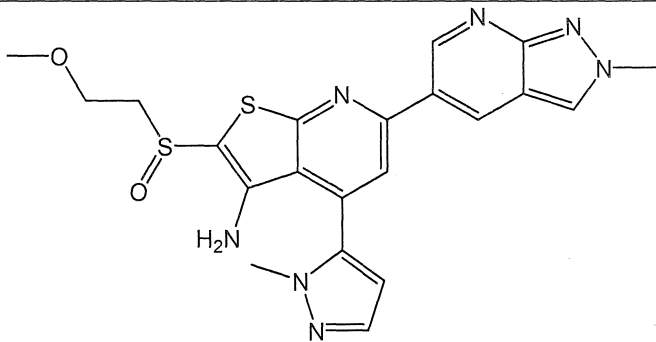
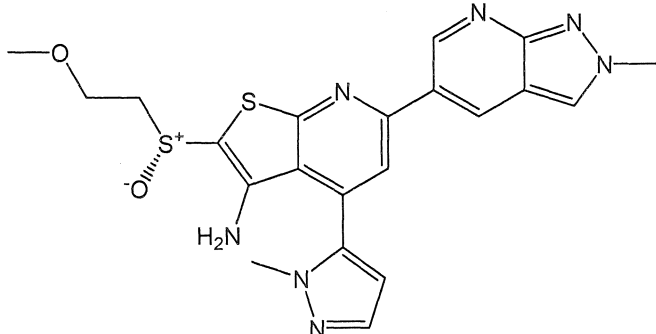
306		***
307		***
308		***
309		***
310		*

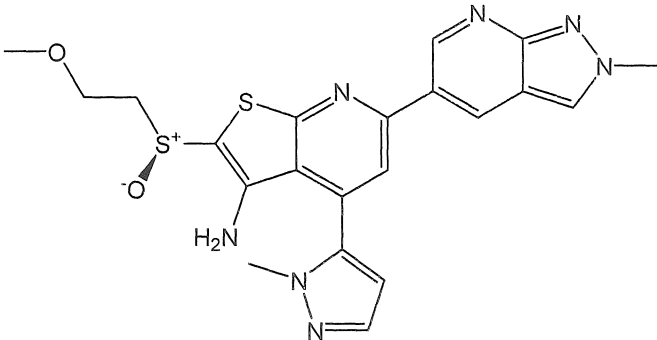
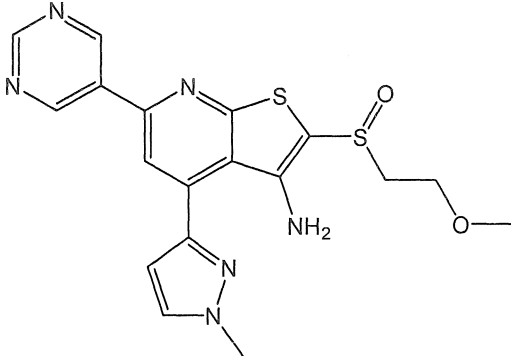
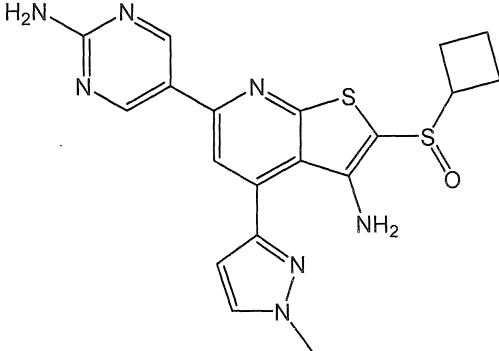
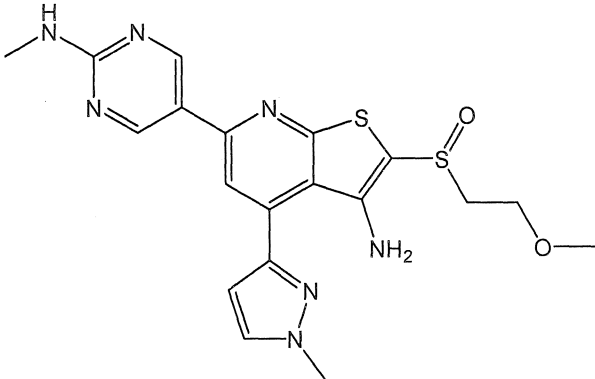
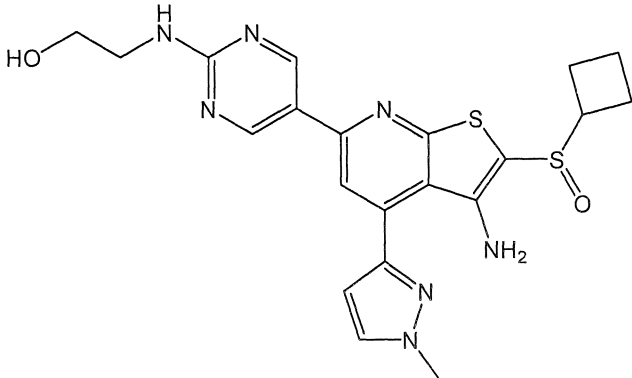
311		***
312		***
313		***
314		*
315		**

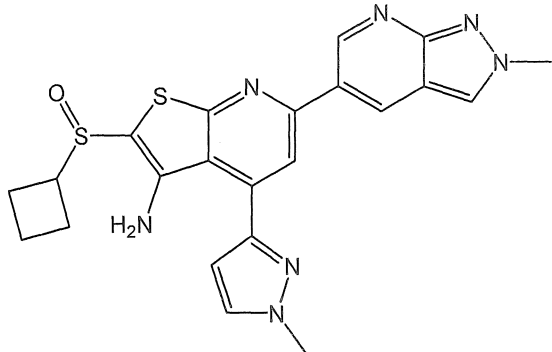
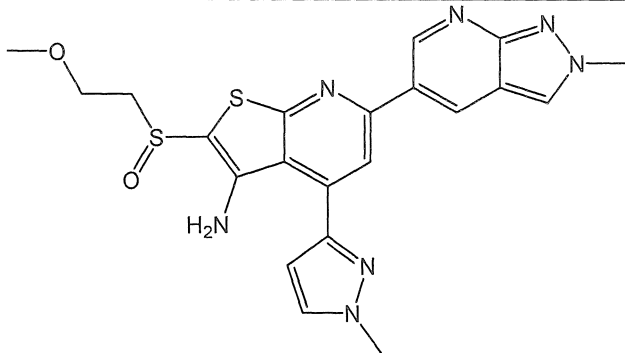
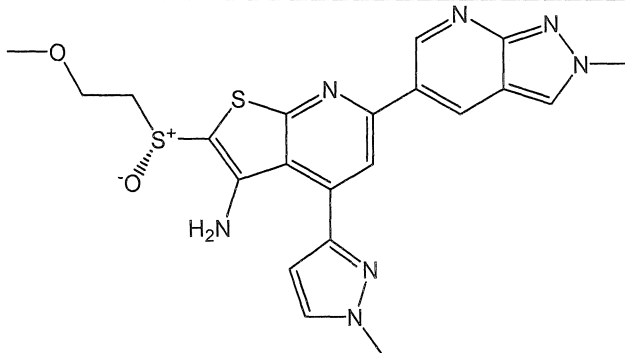
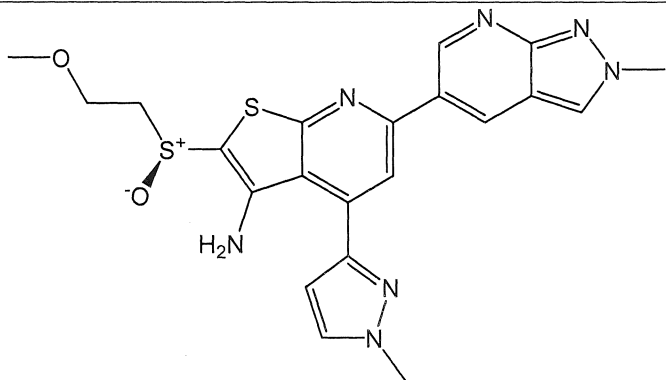
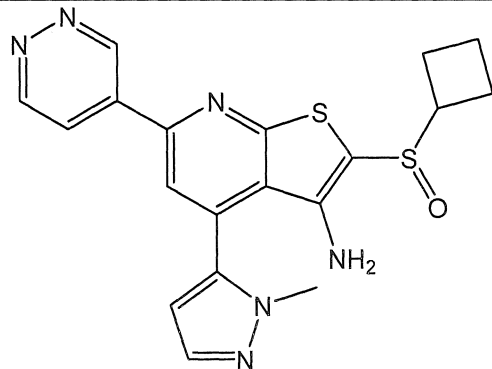
316		**
317		***
318		***
319		***
320		***

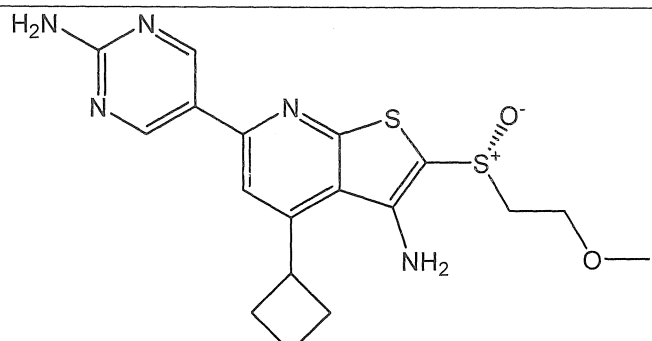
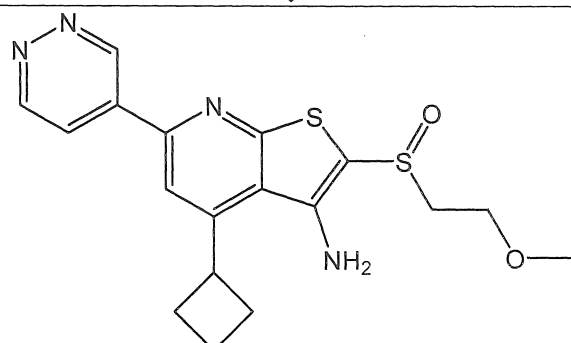
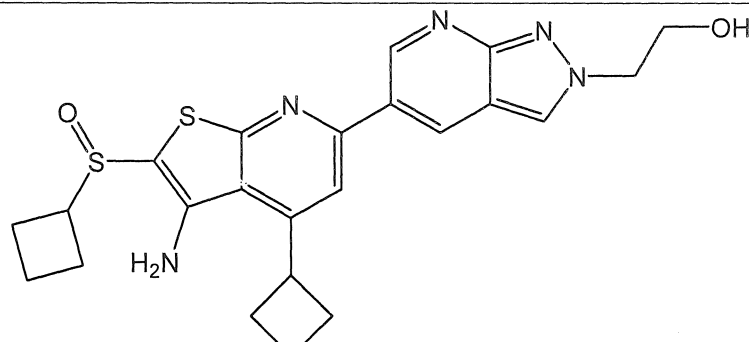
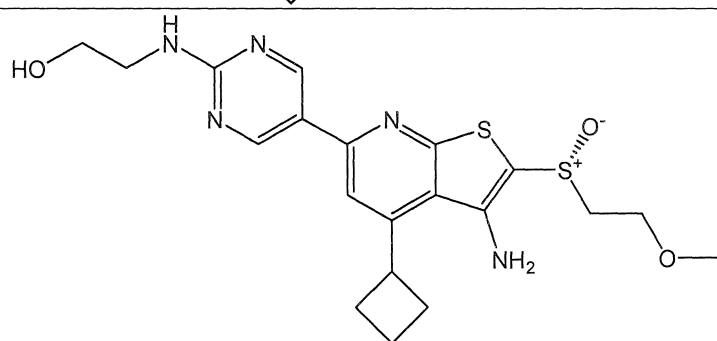
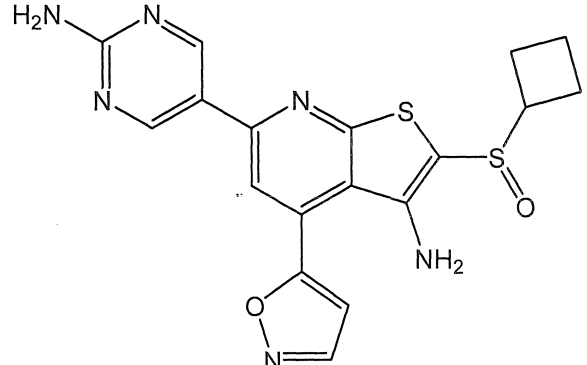
321		***
322		*
323		***
324		***
325		***

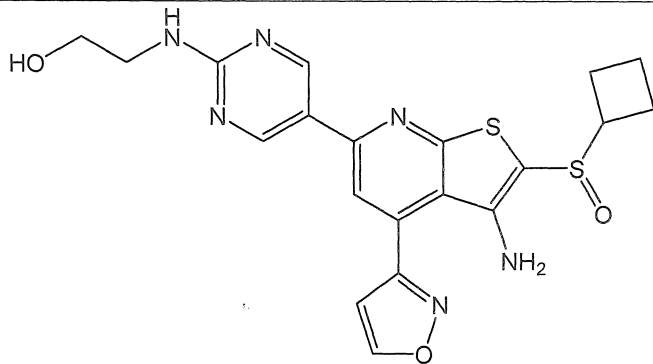
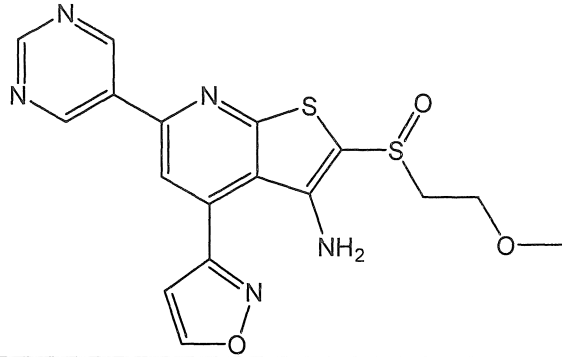
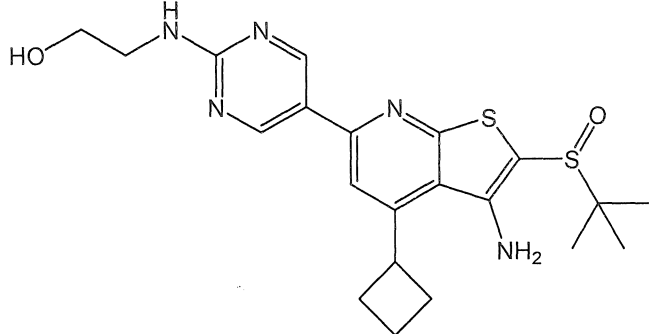
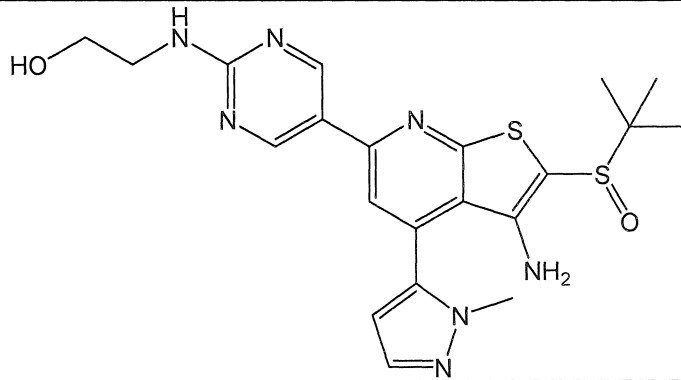
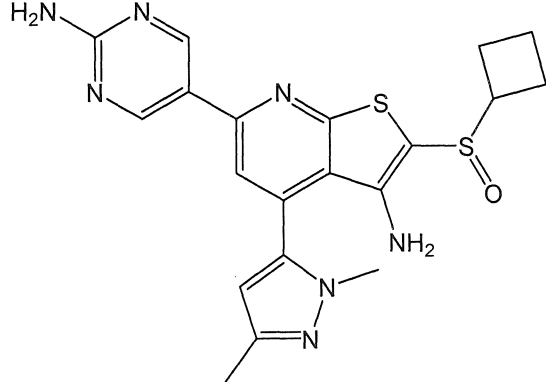
326		***
327		*
328		***
329		***
330		***

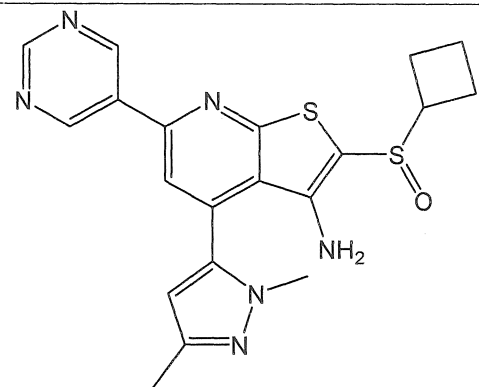
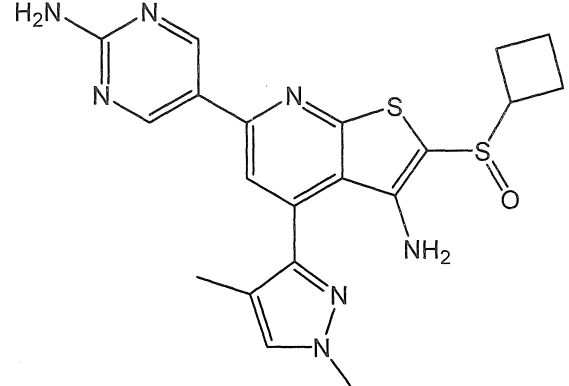
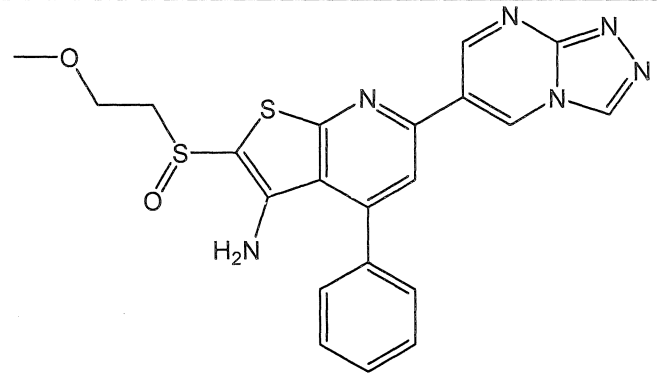
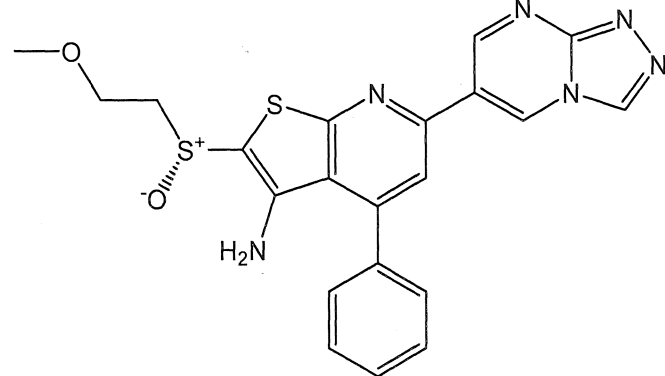
331		***
332		*
333		***
334		***
335		***

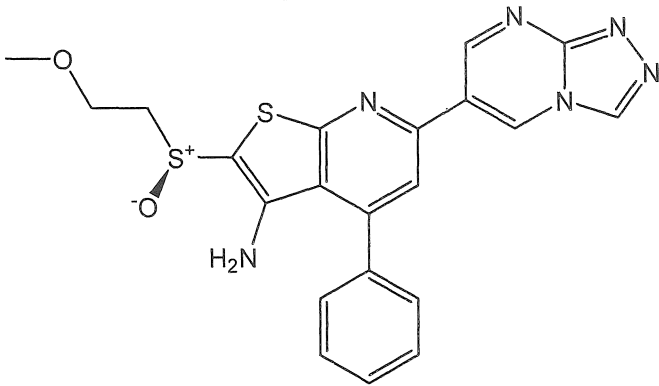
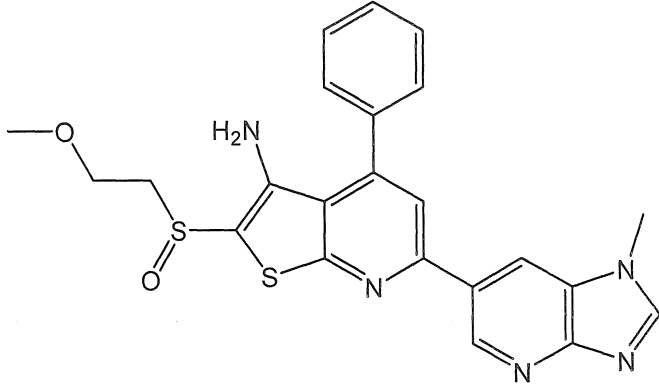
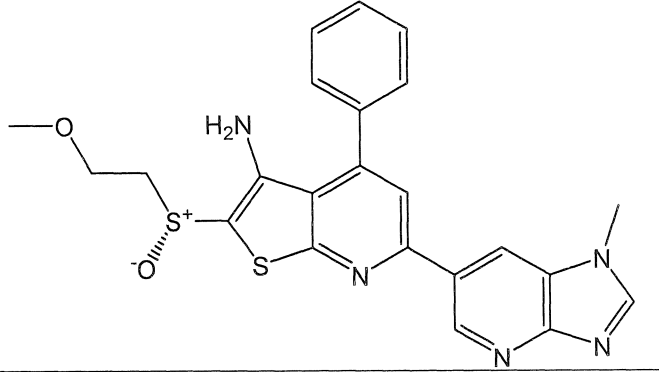
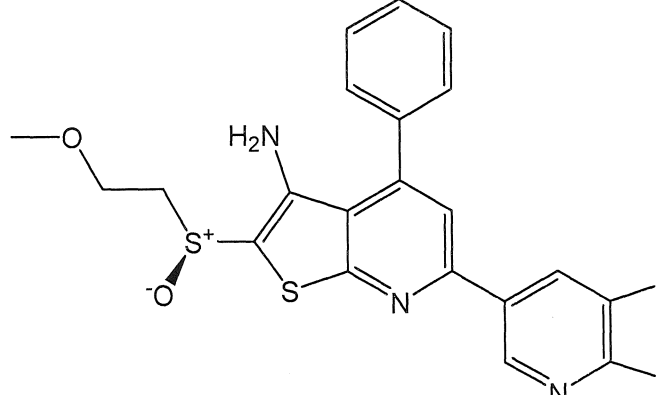
336		*
337		***
338		***
339		***
340		***

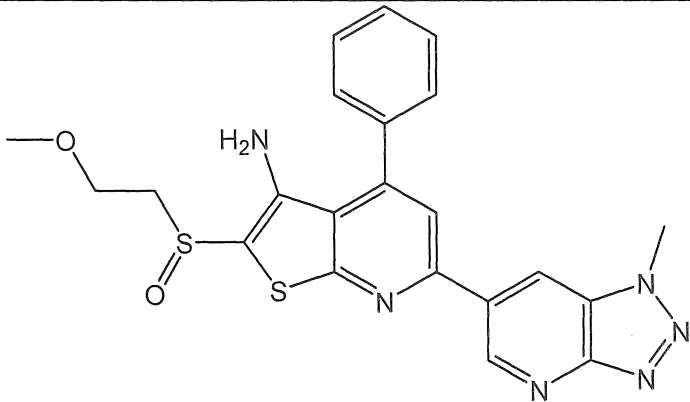
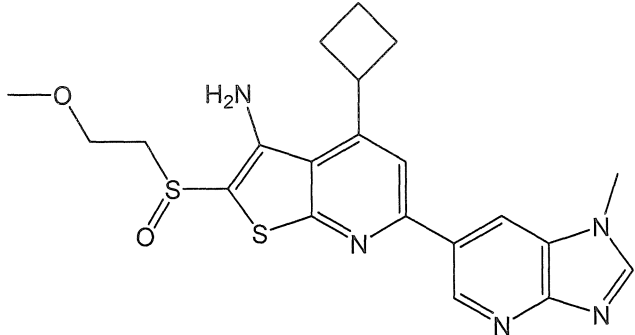
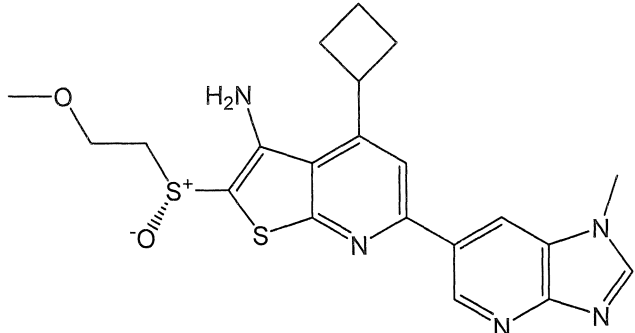
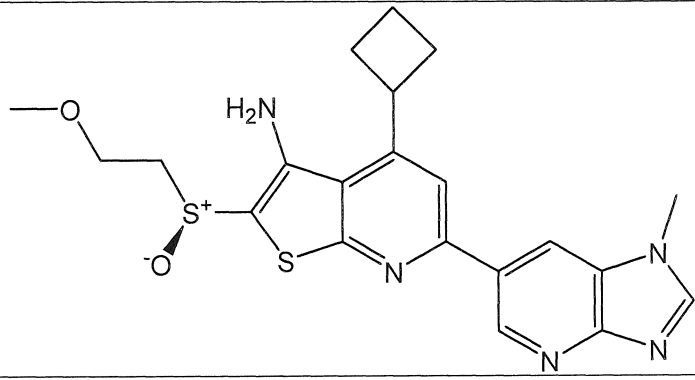
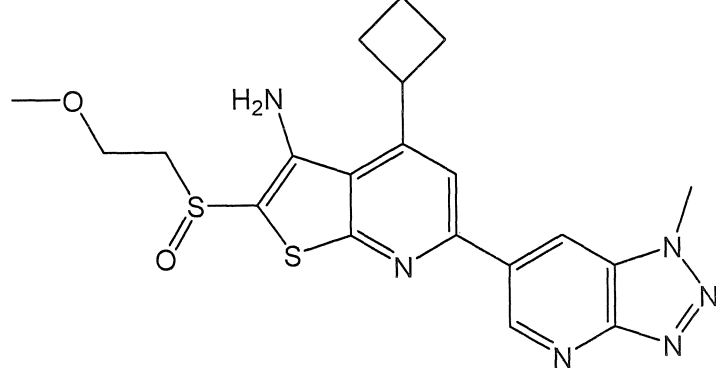
341		***
342		***
343		***
344		*
345		***

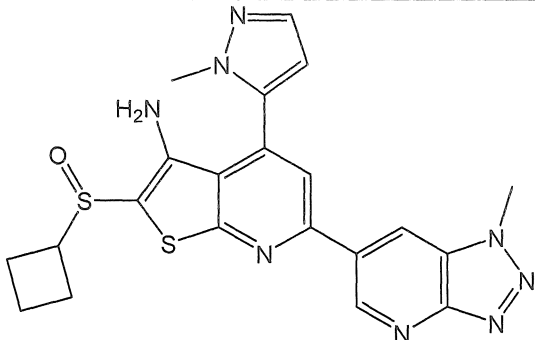
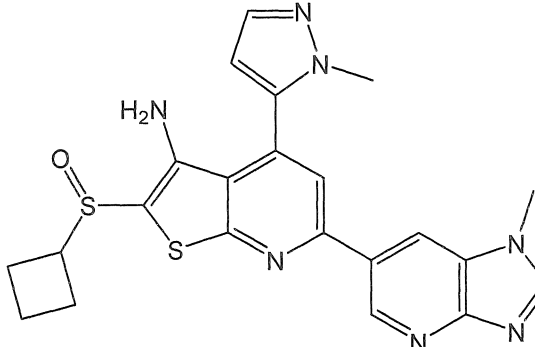
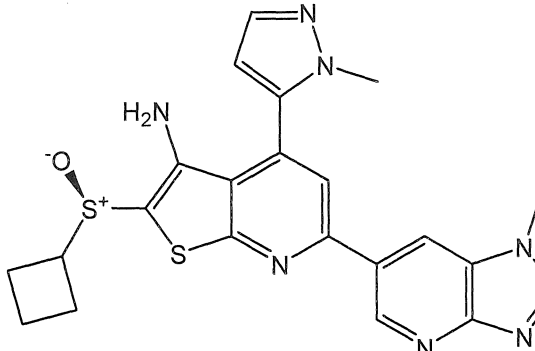
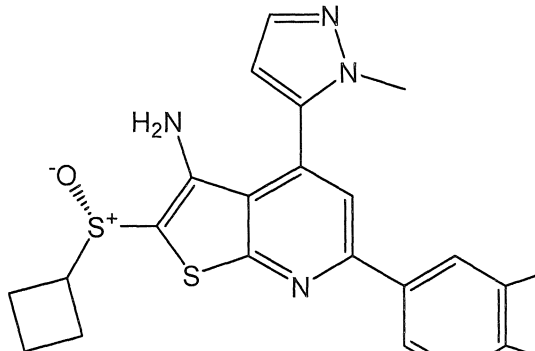
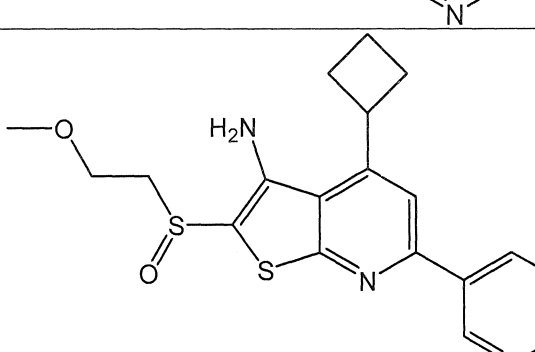
346		***
347		***
348		**
349		***
350		***

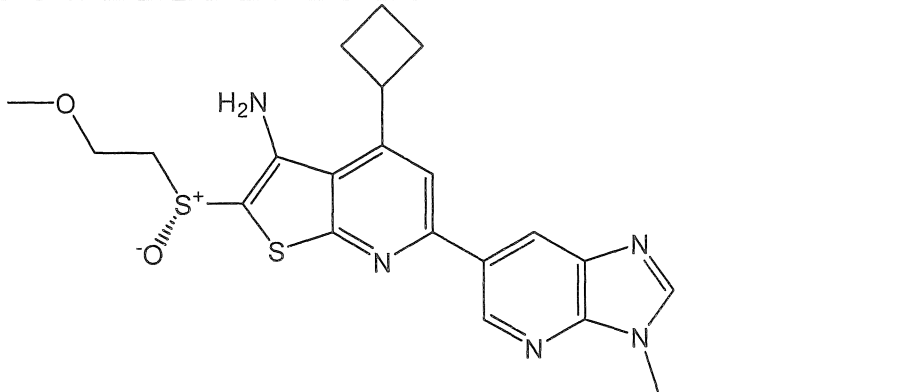
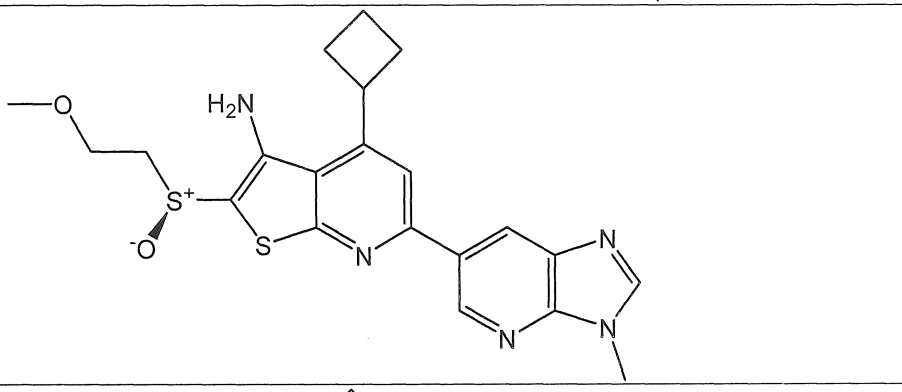
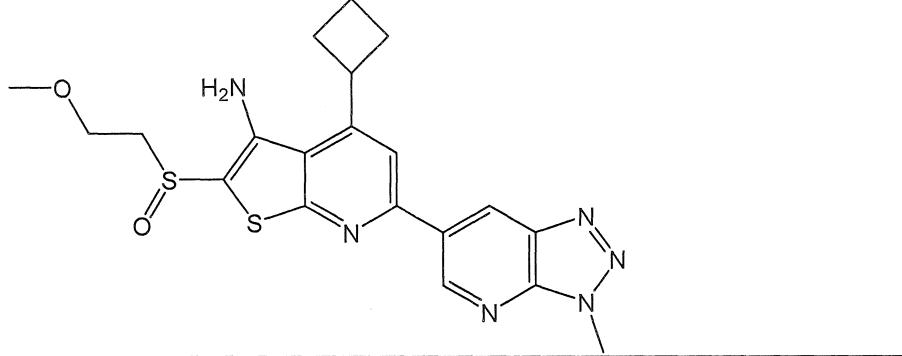
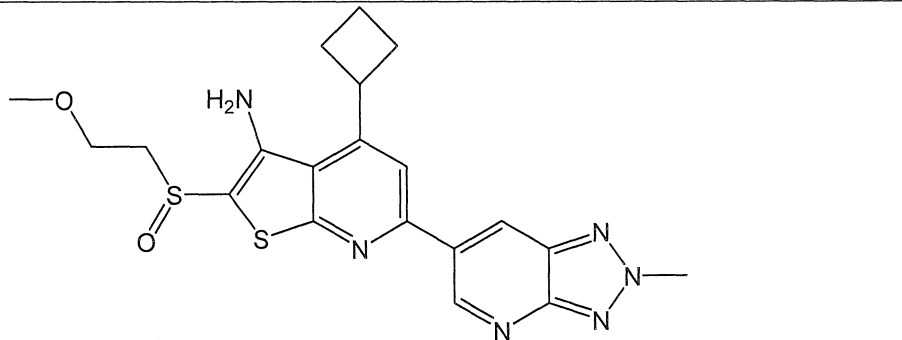
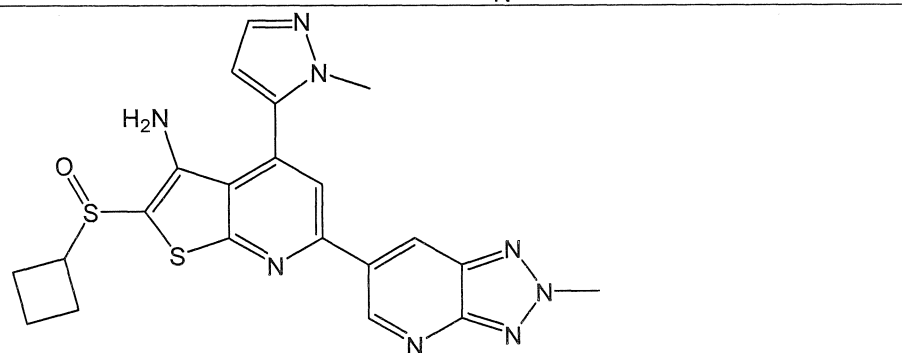
351		***
352		***
353		**
354		***
355		***

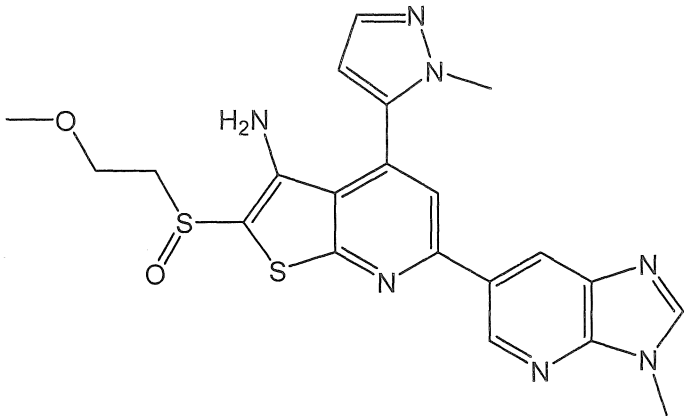
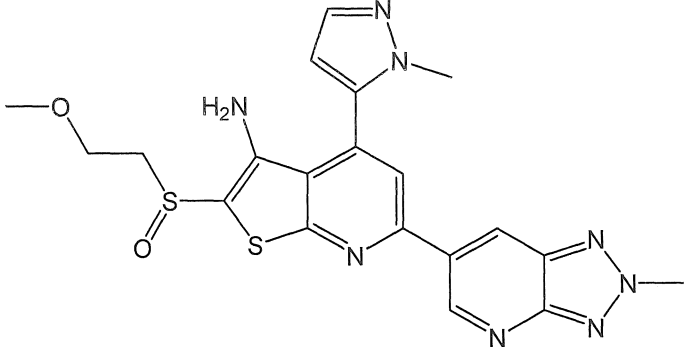
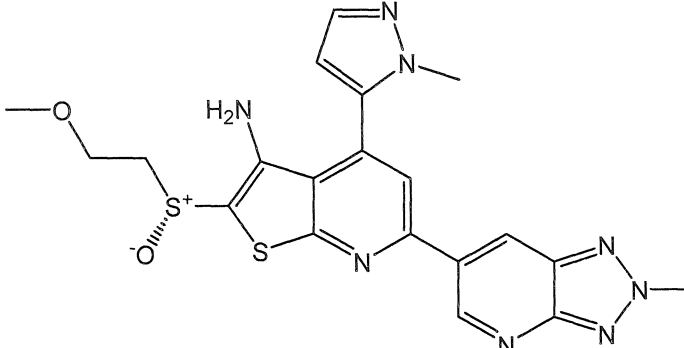
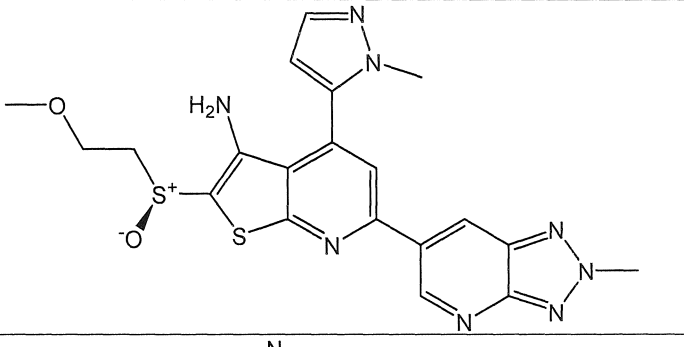
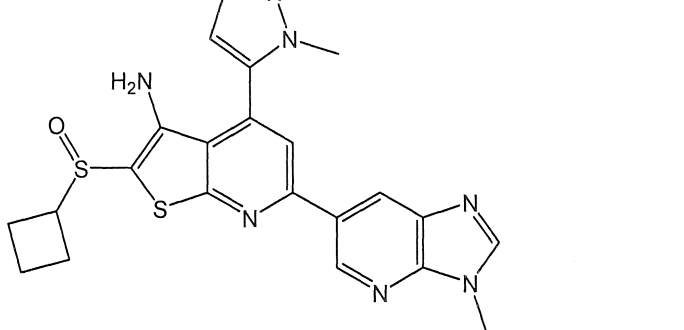
356		***
357		***
358		*
359		***

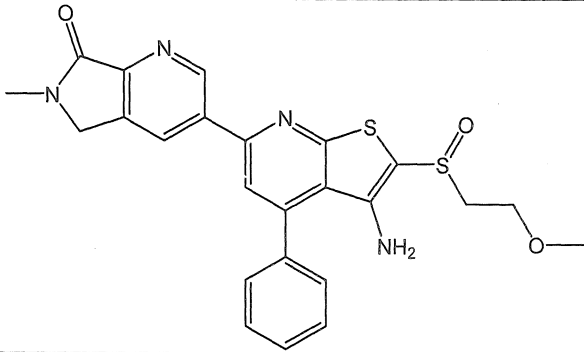
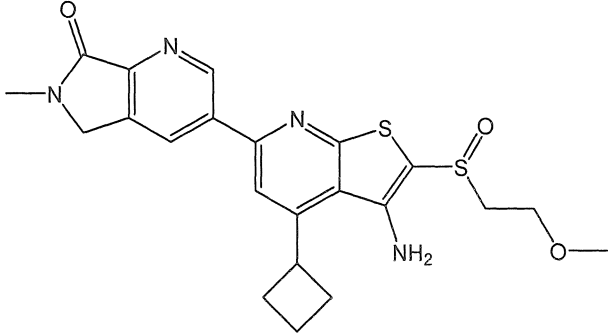
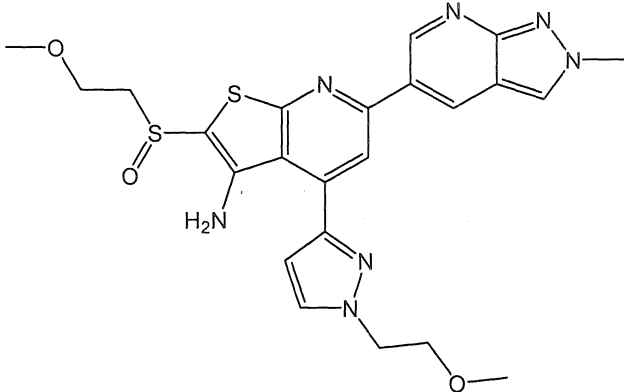
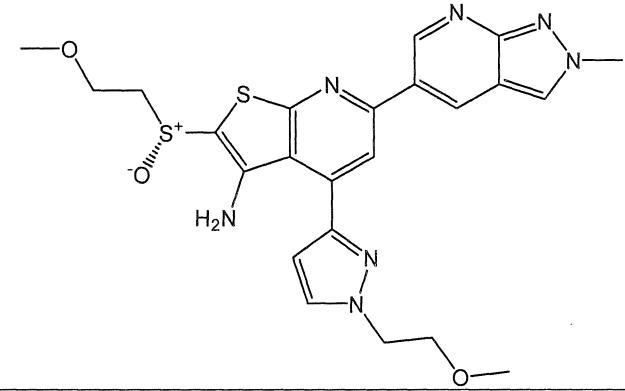
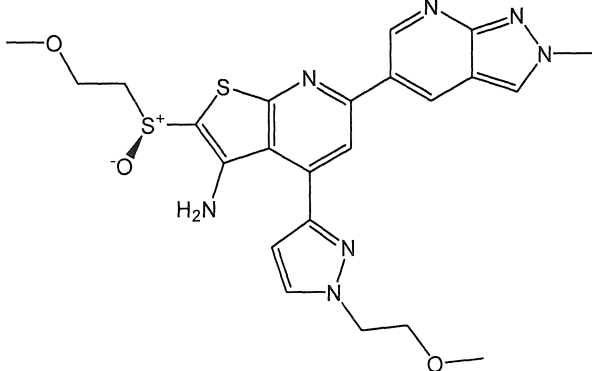
360		*
361		***
362		***
363		*

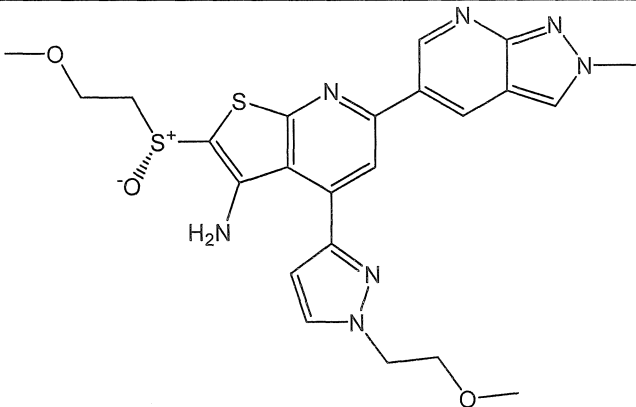
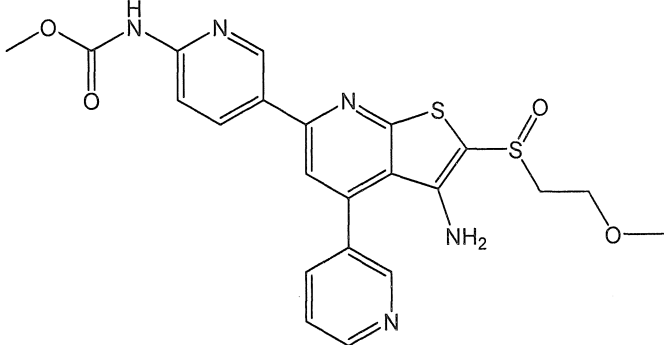
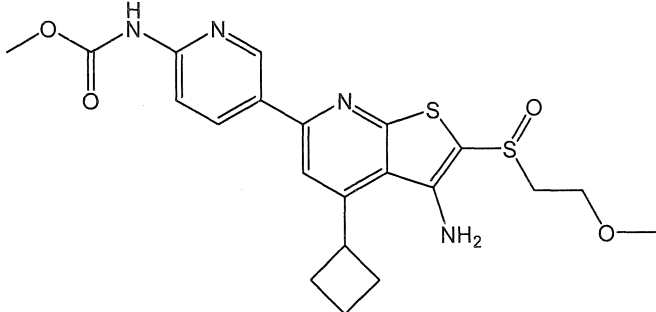
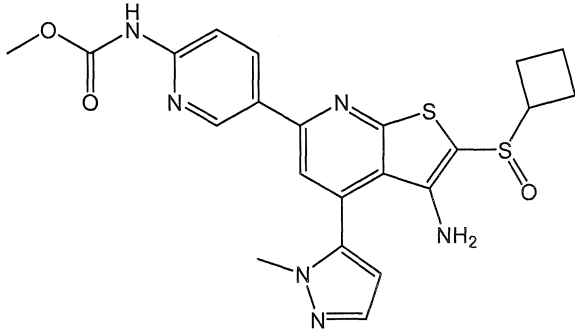
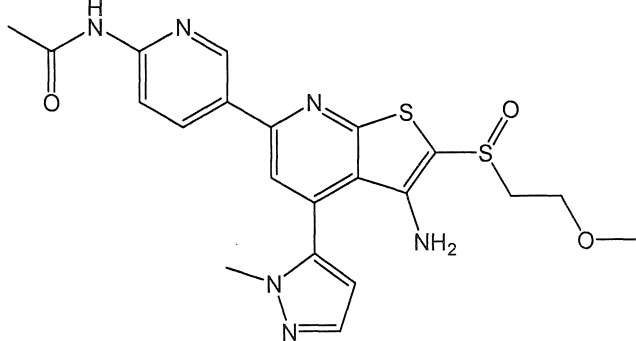
364		***
365		***
366		***
367		*
368		***

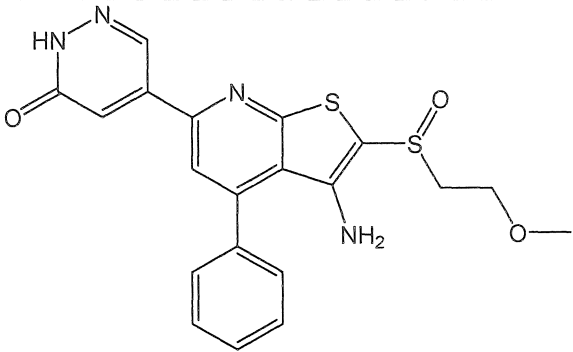
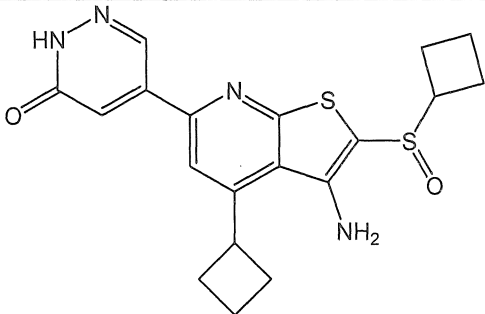
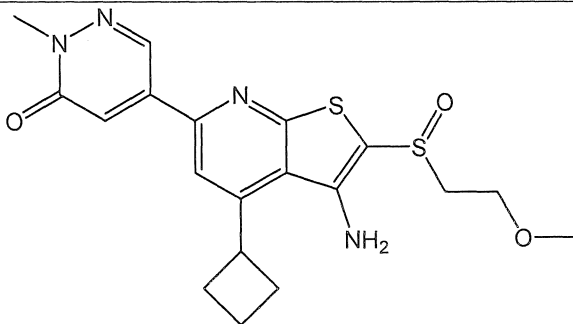
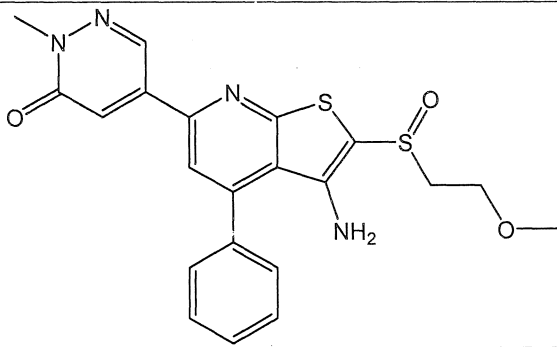
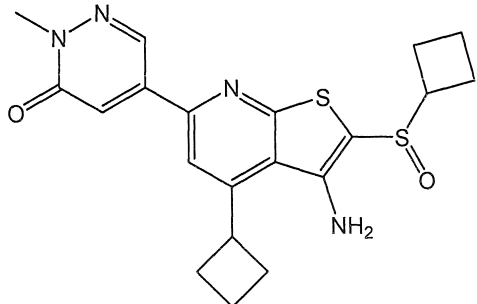
369		***
370		***
371		***
372		*
373		***

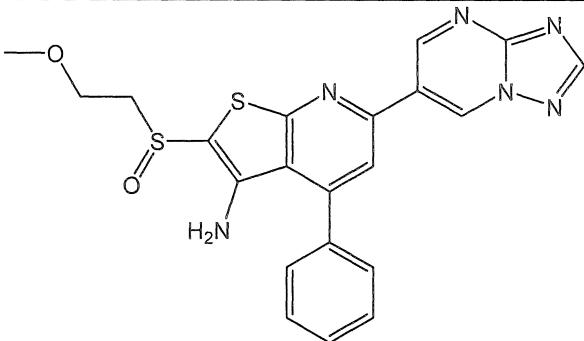
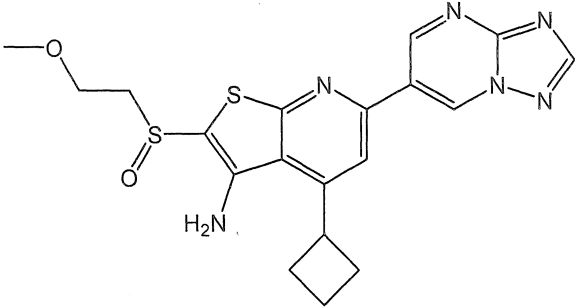
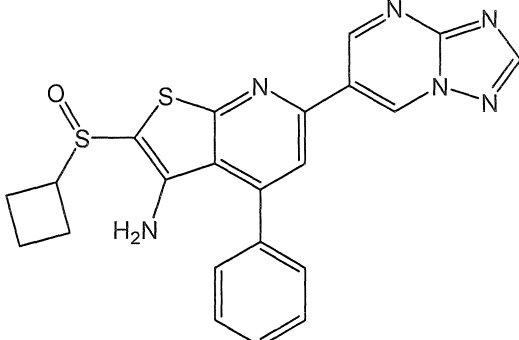
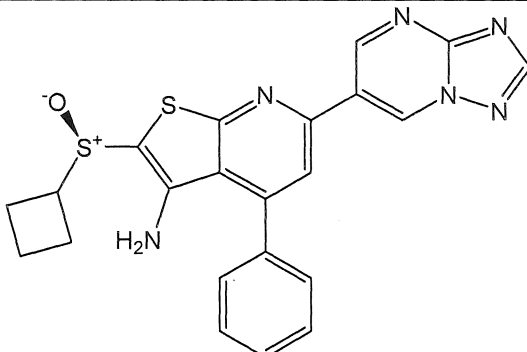
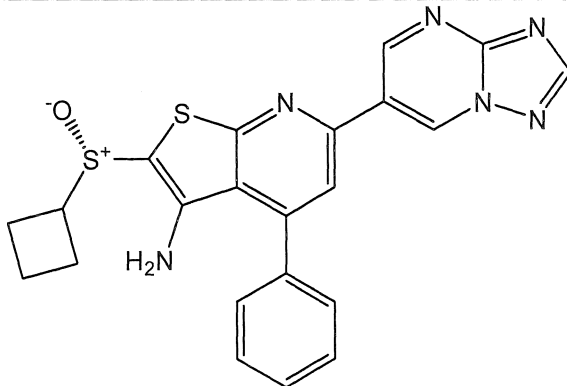
374		***
375		*
376		***
377		***
378		***

379		***
380		***
381		***
382		*
383		***

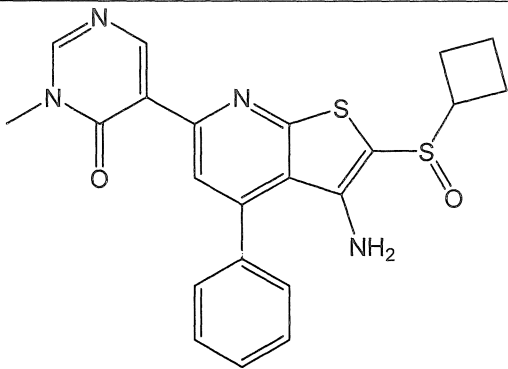
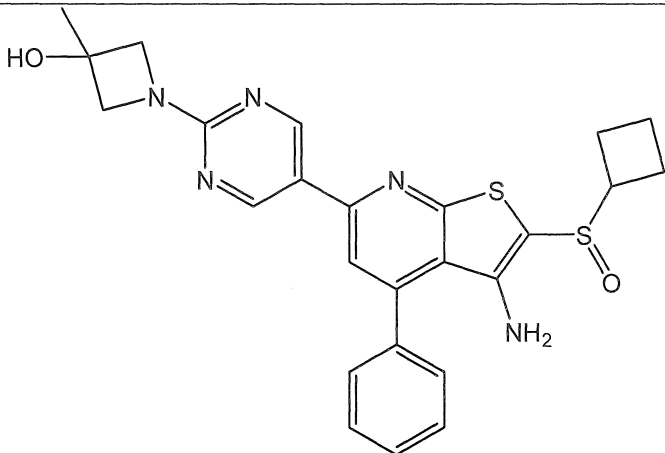
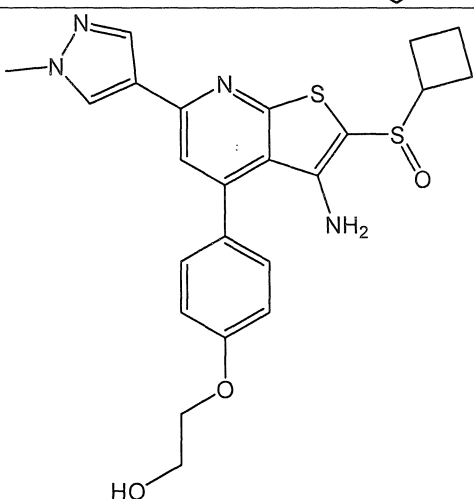
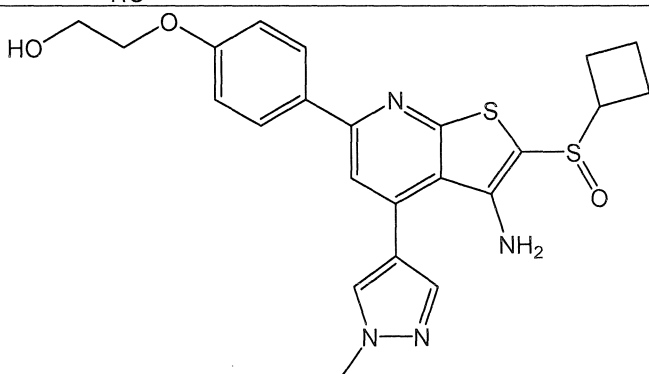
384		***
385		***
386		***
387		***
388		*

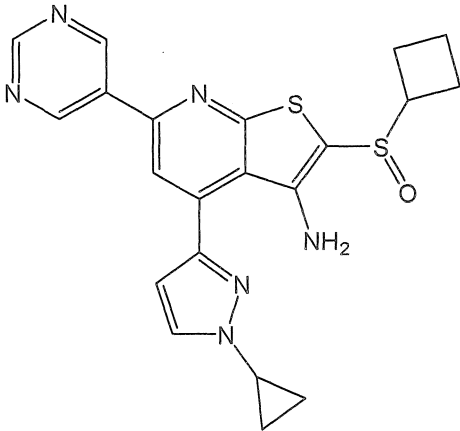
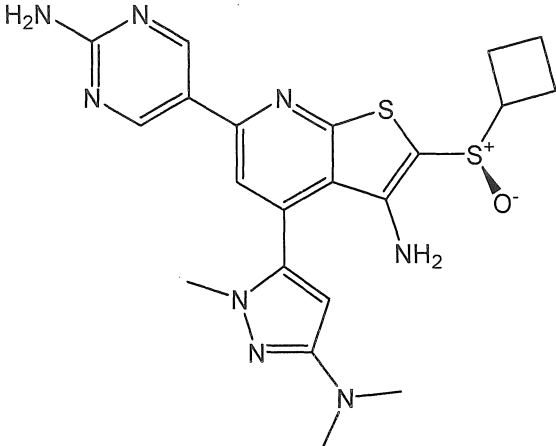
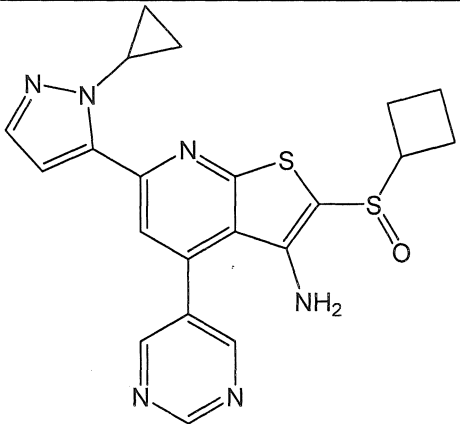
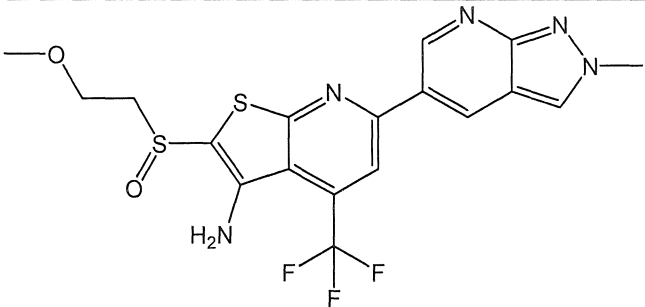
389		***
390		**
391		**
392		***
393		**

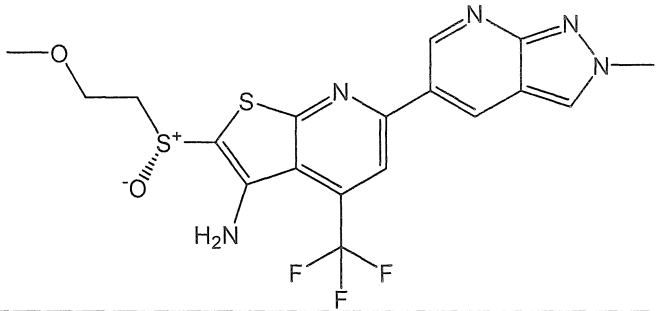
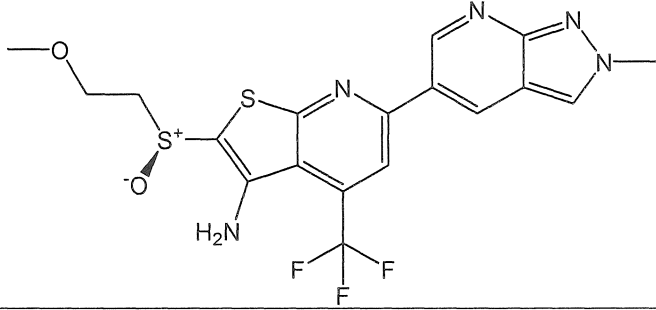
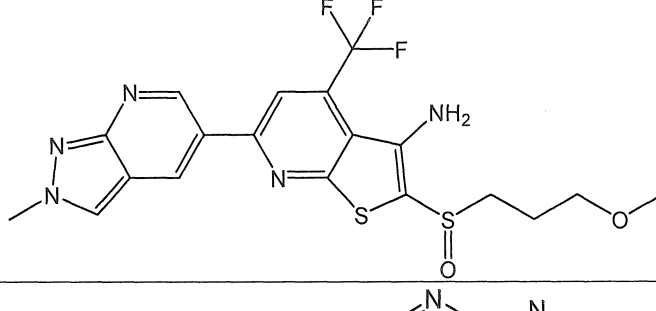
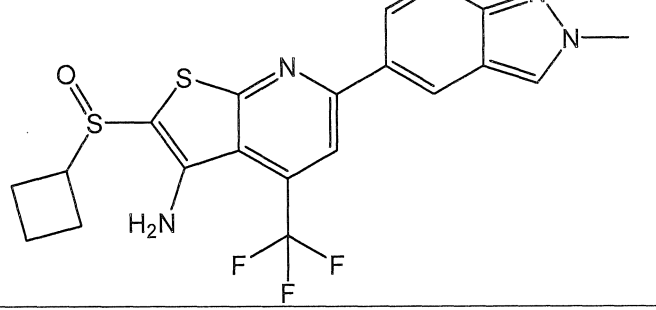
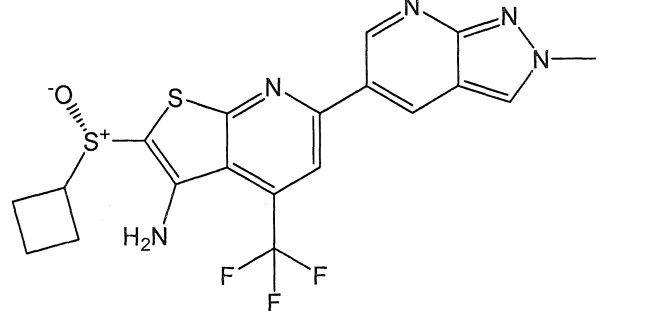
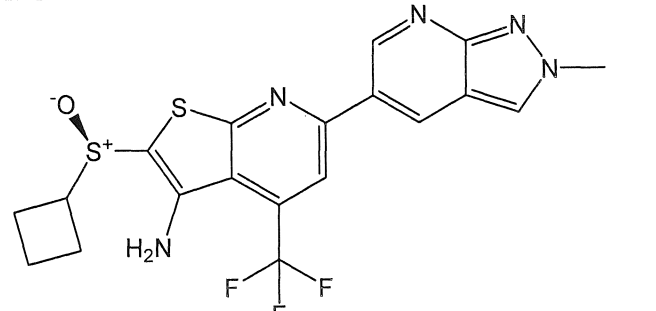
394	 <chem>COCCCS(=O)c1c(N)c2cc(ccc2n1Cc1cccnc1C1=CN=CN=C1C1=O)Cc3ccccc3</chem>	***
395	 <chem>C1CCSC1(=O)c2c(N)c3cc(ccc3n2Cc4ccccc4C5=CN=CN=C5C5=O)C6CC(C)C6</chem>	***
396	 <chem>COCCCS(=O)c1c(N)c2cc(ccc2n1Cc3ccccc3C4=CN=CN=C4C4=O)C5=CN(C)C(=O)N=C5</chem>	***
397	 <chem>COCCCS(=O)c1c(N)c2cc(ccc2n1Cc3ccccc3C4=CN=CN=C4C4=O)C5=CN(C)C(=O)N=C5</chem>	***
398	 <chem>C1CCSC1(=O)c2c(N)c3cc(ccc3n2Cc4ccccc4C5=CN=CN=C5C5=O)C6=CN(C)C(=O)N=C6</chem>	***

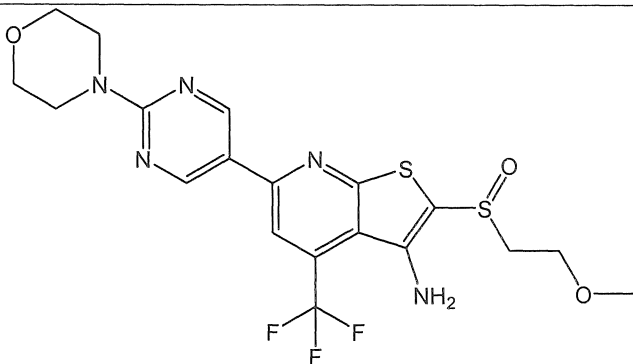
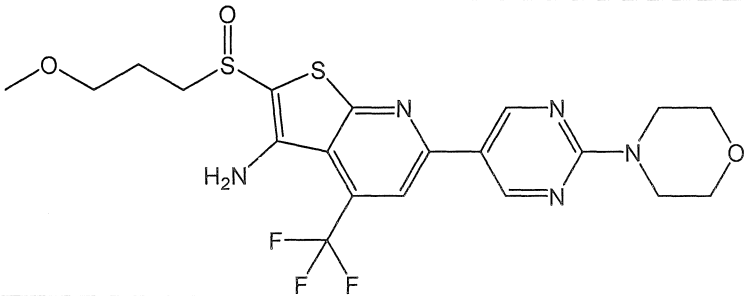
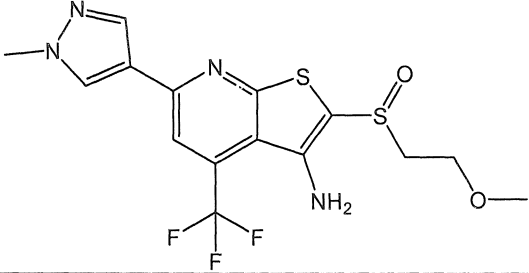
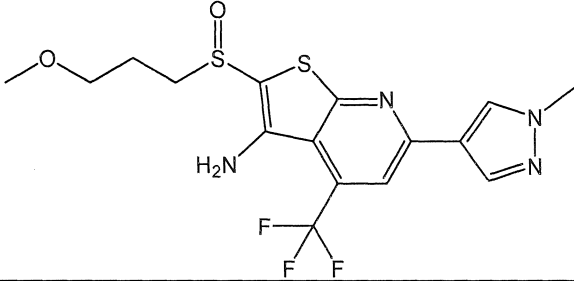
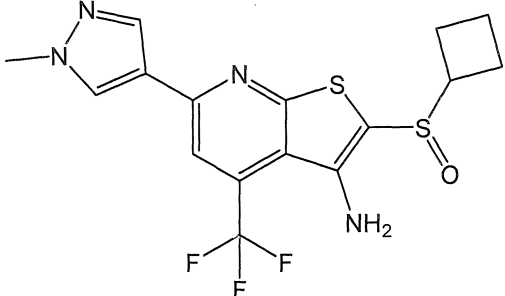
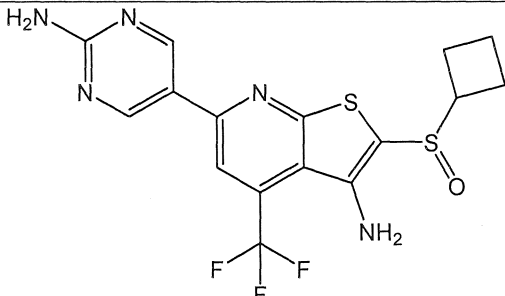
399		***
400		***
401		***
402		***
403		*

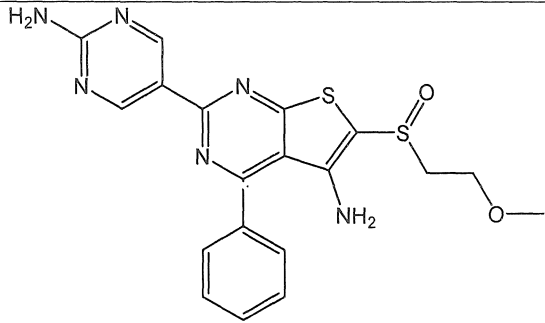
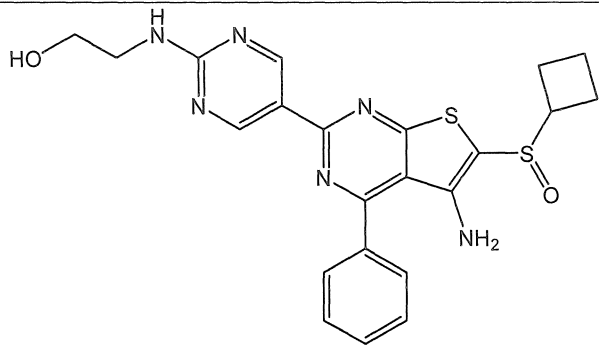
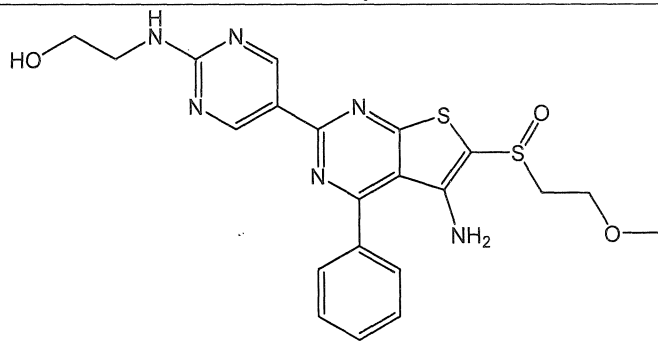
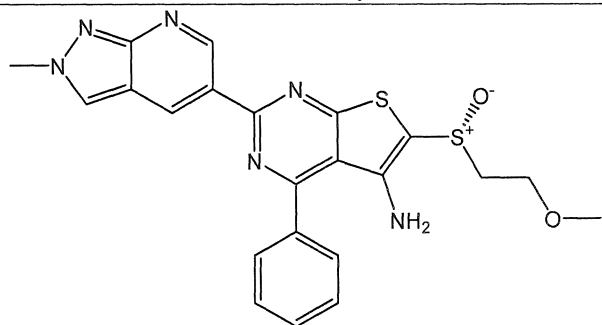
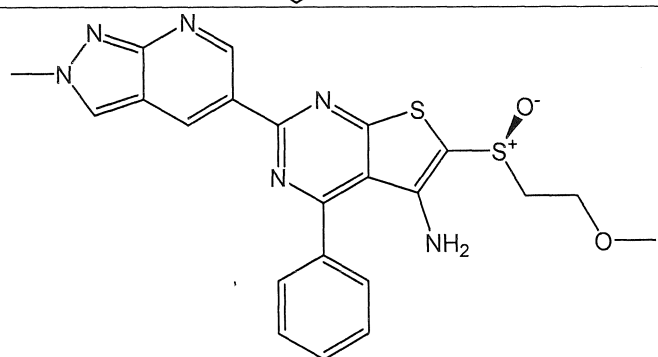
404		***
405		***
406		*
407		***
408		***
409		***

410		**
411		**
412		***
413		***

414		***
415		***
416		*
417		***

418		***
419		*
420		***
421		***
422		*
423		***

424		***
425		**
426		***
427		***
428		***
429		**

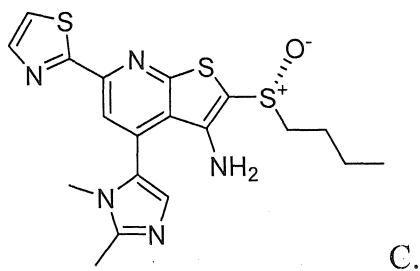
430		***
431		**
432		**
433		***
434		*

Ví Dụ B. Các Thử Nghiệm Sinh Học

Hoạt tính (EC₅₀ theo nM) của hợp chất được xác định đối với sự gây cảm ứng PGE₂ từ tế bào A549 được xử lý bằng IL1-β, khi được thử nghiệm trong môi trường

Ngoài ra, các hợp chất tham chiếu và các hợp chất được chọn được mô tả trong bản mô tả này được cung cấp qua đường miệng cho chuột ở 10 mg/kg (mpk). Hoạt tính 15-PGDH kết tràng ở 30 phút được đánh giá. Như được thể hiện trong Bảng 2, hợp chất tham chiếu A không đủ hiệu nghiệm để ức chế hoạt tính 15-PGDH đại tràng ở 30 phút và thực tế thể hiện hoạt tính tăng như chỉ ra bởi sự ức chế -55,2%. Để so sánh, hợp chất được mô tả trong bản mô tả này chứng tỏ sự ức chế của hoạt tính 15-PGDH kết tràng ở 30 phút. Các thử nghiệm tương tự được tiến hành ở 4 giờ.

Các Hợp Chất Tham Chiếu:



230

BẢNG 2

<u>Phân Tử Số (xem Bảng 1)¹</u>	<u>Sự ức chế enzym kết tràng 30 phút sau khi 10mpk PO</u>	<u>Độ ổn định vi thể người (T1/2, phút)</u>	<u>hERG IC₅₀ (μm)</u>	<u>Đánh giá PGE2 ở môi trường nuôi cấy tế bào A549 (EC₅₀, nM)</u>
Hợp Chất Tham Chiếu A	>70% nhưng < 90%	<60	≤ 15	≤ 10
Hợp Chất Tham Chiếu B	>90%	<60	≤ 15	≤ 10
Hợp Chất Tham Chiếu C	<70%	<60	≤ 15	>10
(R)-56	<70%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-57	<70%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-44	>90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-55	>90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-72	>90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-73	>90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-91	<70%	≥ 60	> 15	>10
(R)-110	>90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-161	>90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-195	>70% nhưng < 90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-145	>70% nhưng < 90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-224	>90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-176	>90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-126	>70% nhưng < 90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-258	>90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-326	>70% nhưng < 90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-331	N/A	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-381	>90%	≥ 60	> 15	≤ 10
(R)-408	>90%	≥ 60	> 15	≤ 10

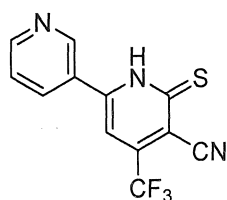
¹Kí hiệu "(R)" ở phía trước số hợp chất chỉ ra đồng phân (R) của hợp chất được thể hiện trong Bảng 1. Kí hiệu đồng phân lập thể này liên quan đến nguyên tử lưu huỳnh sulfoxit.

Người nộp đơn phát hiện ra các giá trị IC₅₀, một mình, không dự báo hiệu quả *in vivo*, chẳng hạn như ở các mô hình bệnh. Các tính chất dược động học và dược lực

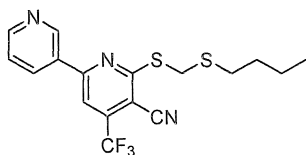
học bổ sung, chẳng hạn như sự ức chế *in vivo* của 15-PGDH, độ ổn định vi thể người, hERG IC₅₀, và EC₅₀ đối với sự tăng lên của PGE₂, là quan trọng đối với hiệu quả *in vivo*. Không mong muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, theo các phương án nhất định, các ứng viên lâm sàng cần có hai hoặc hơn hai đặc điểm sau đây: (i) sự ức chế enzym đại tràng chuột 30 phút sau 10 MPK (PO) ở $\geq 70\%$ hoặc $\geq 90\%$; (ii) độ ổn định vi thể người ≥ 60 phút; (iii) IC₅₀ hERG > 15 ; và (iv) EC₅₀ của sự tăng lên của PGE₂ ≤ 10 nM. Theo một số phương án, các ứng viên lâm sàng có ba hoặc hơn ba đặc điểm trong số (i), (ii), (iii), và (iv). Theo một số phương án, các ứng viên lâm sàng có các đặc điểm (i), (ii), (iii), và (iv). Ví dụ như, hợp chất có sự ức chế enzym đại tràng chuột 30 phút sau 10 MPK $\geq 90\%$, hoặc thậm chí $\geq 70\%$, có thể thể hiện hiệu quả *in vivo* nếu hợp chất này cũng chứng tỏ dạng kết hợp bất kỳ của hai hoặc hơn hai đặc điểm *ví dụ như*, (ii) độ ổn định vi thể người ≥ 60 phút; (iii) IC₅₀ hERG > 15 ; và/hoặc (iiv) EC₅₀ ≤ 10 nM. Hợp chất này có hiệu quả *in vivo* được bao hàm bởi công thức được bộc lộ trong bản mô tả này, *ví dụ như*, Công thức VIII.

Ngoài ra, nồng độ huyết tương máu của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này (*ví dụ như*, hợp chất có Công thức VIII và/hoặc Bảng 2) có thể được đo bằng cách sử dụng các kỹ thuật đã biết, để xác định, *ví dụ như*, nồng độ máu lớn nhất, thời gian để đạt được nồng độ máu lớn nhất, và diện tích dưới đường cong nồng độ huyết tương máu.

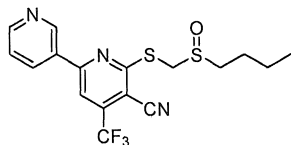
Tổng hợp



Ví dụ 1A: 6-thioxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-carbonitril. Bổ sung xyanothioaxetamit (207 mg, 2,07 mmol) vào dung dịch của 4,4,4-triflo-1-(pyridin-3-yl)butan-1,3-dion (300 mg, 1,38 mmol) và DABCO (155 mg, 1,38 mmol) trong EtOH ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng dưới dòng hồi lưu. Ngay khi phản ứng hoàn thành, để yên hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ 0°C, lọc và thu gom chất rắn làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở hiệu suất định lượng. ESI-MS (m/z): 282,1 [M+H]⁺.

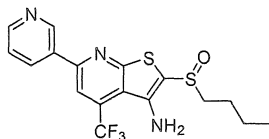


Ví dụ 1B: 6-(((butylthio)methyl)thio)-4-(trifluoromethyl)-[2,3'-bipyridin]-5-carbonitril. Khuấy hỗn hợp của 6-thioxo-4-(trifluoromethyl)-1,6-dihydro-[2,3'-bipyridin]-5-carbonitril (4,91 mmol, 1380 mg), butyl(clometyl)sulfan (4,91 mmol, 677 mg, 1,0 đương lượng) và Et₃N (7,36 mmol, 750 mg, 1,0 ml, 1,5 đương lượng) trong CH₃CN khô (32,0 ml) trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ 80°C. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước. Pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết kết hợp bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh để thu được 599 mg sản phẩm mong muốn ¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,32 (dt, *J* = 2,4, 0,8 Hz, 1H), 8,79 (ddd, *J* = 4,9, 1,7, 0,7 Hz, 1H), 8,39 (dddd, *J* = 8,1, 2,4, 1,7, 0,6 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,50 (ddt, *J* = 8,1, 4,8, 0,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,75 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 1,72 – 1,60 (m, 2H), 1,42 (h, *J* = 7,4 Hz, 2H), 0,92 (t, *J* = 7,3, 3H). ESI-MS (*m/z*): 384,1 [M+H]⁺.



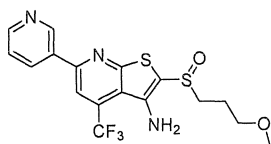
Ví dụ 1C: 6-(((butylsulfinyl)methyl)thio)-4-(trifluoromethyl)-[2,3'-bipyridin]-5-carbonitril. Bổ sung H₂O₂ (372 μl, dung dịch 30% trong nước) vào dung dịch của (((butylthio)methyl)thio)-4-(trifluoromethyl)-[2,3'-bipyridin]-5-carbonitril (570 mg, 1,49 mmol) trong CHCl₃/AcOH (1:1, 0,27 M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 32°C trong thời gian 40 phút. Ngay khi hoàn thành, pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 553 mg (93 %) hợp chất mong muốn. ¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,28 (s, 1H), 8,80 (dd, *J* = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 8,49 (ddt, *J* = 8,1, 2,6, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (ddt, *J* = 8,0, 4,9, 1,0 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 4,54 (d, *J* = 13,3 Hz,

1H), 3,00 – 2,80 (m, 2H), 1,90 – 1,75 (m, 2H), 1,61 – 1,37 (m, 2H), 0,96 (t, $J = 7,4$, 3H).
ESI-MS (m/z): 400,0 $[M+H]^+$.



VÍ DỤ 1: 2-(butylsulfinyl)-6-(pyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin. Bổ sung KOH (0,62 mmol, 34,7 mg, 347 μ l trong nước) vào dung dịch của 6-(((butylsulfinyl)methyl)thio)-4-(trifluoromethyl)-[2,3'-bipyridin]-5-carbonitril (410 mg, 1,03 mmol) trong DMF (6,7ml)/ MeOH (3,35 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 32°C trong thời gian 10 phút. Ngay khi hoàn thành, pha loãng phản ứng bằng EtOAc và axit hóa đến độ pH 7 bằng dung dịch trong nước 5 % của AcOH, pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,33 (dd, $J = 2,4$, 0,9 Hz, 1H), 8,72 (dd, $J = 4,8$, 1,7 Hz, 1H), 8,46 (ddd, $J = 8,0$, 2,4, 1,6 Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,49 (ddd, $J = 8,0$, 4,8, 0,9 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,33 (ddd, $J = 12,9$, 9,0, 6,2 Hz, 1H), 3,17 (ddd, $J = 12,9$, 9,1, 6,8 Hz, 1H), 1,90 – 1,68 (m, 2H), 1,52 (dd, $J = 7,3$, 2,5 Hz, 2H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 400,1 $[M+H]^+$.

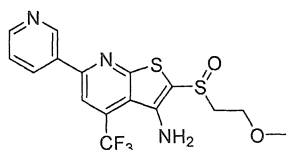
Các chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 1 được phân tách trên cột Chiralpak AD-H 1 cm bằng cách sử dụng 50 % EtOH và 50 % Hexan với tốc độ dòng chảy 5 ml/phút, 400 μ l dịch phun (nồng độ 10 mg/ml) đỉnh thứ 1 là ở 7,8 phút và đỉnh thứ 2 là ở 15,1 phút.



VÍ DỤ 2: Điều chế 2-((3-methoxypropyl)sulfinyl)-6-(pyridin-3-yl)-4-(trifluoromethyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được

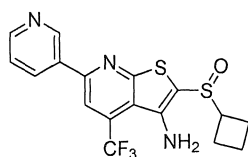
mô tả để điều chế VÍ DỤ 1 tương tự. ^1H NMR (500 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,37 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,50 (ddd, $J = 8,1, 2,3, 1,5$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 8,0, 4,7$ Hz, 1H), 5,27 (s, 2H), 3,56 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,41 (ddd, $J = 13,0, 8,4, 6,5$ Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,30 (ddd, $J = 13,0, 8,4, 6,3$ Hz, 1H), 2,19 – 1,96 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 416,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Các chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 2 được phân tách trên cột Chiralpak AD-H 2 cm bằng cách sử dụng 100 % EtOH với tốc độ dòng chảy 10 ml/phút, 600 μl dịch phun (nồng độ 8 mg/ml) đỉnh thứ 1 là ở 20 phút và đỉnh thứ 2 là ở 41 phút.



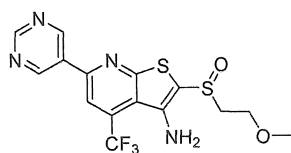
VÍ DỤ 3: Điều chế 2-((2-metoxetyl)sulfinyl)-6-(pyridin-3-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 1 tương tự. ^1H NMR (500 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,37 (s, 1H), 8,76 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 8,54 – 8,42 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,53 (ddd, $J = 8,0, 4,8, 0,9$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,90 (ddd, $J = 9,9, 7,6, 3,7$ Hz, 1H), 3,71 (ddd, $J = 10,1, 6,3, 4,0$ Hz, 1H), 3,66 (ddd, $J = 12,9, 6,3, 3,7$ Hz, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,35 (ddd, $J = 12,8, 7,6, 4,0$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 402,1. $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Các chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 3 được phân tách trên cột Chiralpak AD-H 2 cm bằng cách sử dụng 80 % EtOH và 20% Hexan với tốc độ dòng chảy 10 ml/phút, 600 μl dịch phun (nồng độ 8 mg/ml) đỉnh thứ 1 là ở 21,9 phút và đỉnh thứ 2 là ở 30 phút.

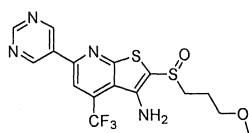


VÍ DỤ 4: Điều chế 2-(xyclobutylsulfinyl)-6-(pyridin-3-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được

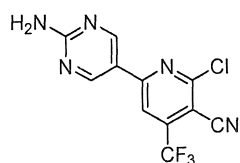
mô tả để điều chế VÍ DỤ 1 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,33 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59 – 8,37 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,49 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,04 – 3,90 (m, 1H), 2,89 – 2,71 (m, 1H), 2,51 – 2,36 (m, 1H), 2,36 – 2,19 (m, 2H), 2,18 – 1,99 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 398,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



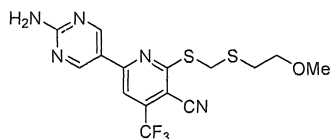
VÍ DỤ 5: Điều chế 2-((2-metoxyletyl)sulfinyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 1 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,46 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,87 (ddd, $J = 9,4, 7,7, 3,5$ Hz, 1H), 3,73 – 3,59 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (ddd, $J = 12,6, 7,6, 3,6$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 403,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



VÍ DỤ 6: Điều chế 2-((3-metoxyletyl)sulfinyl)-6-(pyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 1 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,46 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,53 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,27 (ddd, $J = 13,0, 8,3, 6,3$ Hz, 1H), 2,17 – 1,91 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

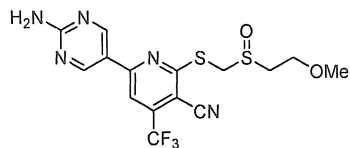


Ví dụ 7A: 6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-clo-4-(triflometyl)nicotinonitril. Bổ sung dung dịch trong nước 2M đã khử khí của natri cacbonat (0,5 ml) vào dung dịch của 2,6-diclo-4-(triflometyl)nicotinonitril (100 mg, 0,416 mmol), axit (2-aminopyrimidin-5-yl)boronic (0,39 mmol, 55,0 mg, 0,95 đương lượng), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (0,019 mmol, 16 mg, 5 mol%) trong dioxan đã khử khí (1,0 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 2,5 giờ dưới nito ở nhiệt độ 100°C. Ngay khi hoàn thành, pha loãng phản ứng bằng EtOAc và nước. Pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh ở hiệu suất phân lập 51 % (64 mg). ESI-MS (m/z): 300,0 [M+H]⁺.

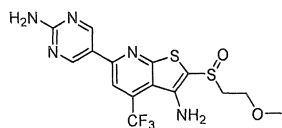


Ví dụ 7B: 6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-(((2-metoxyletyl)thio)metyl)thio)-4-(triflometyl)nicotinonitril. Bổ sung natri sulfua (18,3 mg, 0,24 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch của 6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-clo-4-(triflometyl)nicotinonitril (64 mg, 0,214 mmol) trong DMF (200 µl) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 20 phút. Theo dõi tiến trình của phản ứng bằng LCMS. Ngay khi hoàn thành (khoảng 20 phút), bổ sung HCl đặc và khuấy hỗn hợp phản ứng trong nắp che trong thời gian 10 phút. ESI-MS (m/z): 298,0 [M+H]⁺.

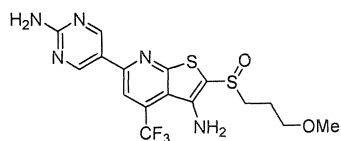
Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CH₃CN (1,50 ml). Bổ sung Et₃N (0,65 mmol, 65,6 mg, 90 µl, 3,0 đương lượng) sau đó là (clometyl)(2-metoxyletyl)sulfan (0,428 mmol, 60 mg, 2,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 phút. Ngay khi hoàn thành, pha loãng phản ứng bằng EtOAc và nước. Pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết kết hợp bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh để thu được 24 mg sản phẩm (28%). ¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,03 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,67 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,90 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H). ESI-MS (m/z): 402,1 [M+H]⁺.



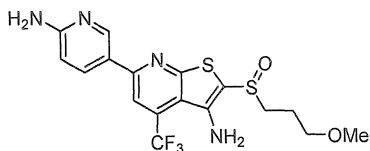
Ví dụ 7C: Điều chế 6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-(((2-methoxyethyl)sulfinyl)methyl)thio)-4-(trifluoromethyl)nicotinonitril thông qua sự oxy hóa tiêu chuẩn bằng hydro peroxit ở hiệu suất phân lập 99 %, bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 1 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 9,03 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 6,15 (s, 2H), 4,78 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,67 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,98 (ddd, $J = 10,7, 6,0, 3,6$ Hz, 1H), 3,80 (ddd, $J = 11,0, 8,4, 3,1$ Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,18 (ddd, $J = 13,8, 8,5, 3,7$ Hz, 1H), 3,07 (ddd, $J = 13,8, 6,0, 3,1$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 418,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



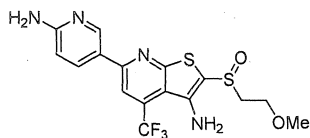
VÍ DỤ 7: 6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-((2-methoxyethyl)sulfinyl)-4-(trifluoromethyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin được điều chế ở hiệu suất phân lập 71 % thông qua phản ứng khép vòng tiêu chuẩn với kali hydroxit, bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 1 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Axeton-*d*₆) δ 9,14 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 5,40 (s, 2H), 3,85 (ddd, $J = 10,7, 7,9, 4,2$ Hz, 1H), 3,70 (ddd, $J = 10,5, 5,8, 4,5$ Hz, 1H), 3,52 (ddd, $J = 13,2, 5,9, 4,2$ Hz, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,33 – 3,27 (m, 1H). ESI-MS (m/z): 418,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



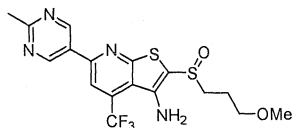
VÍ DỤ 8: Điều chế 6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-((3-metoxypropyl)sulfinyl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,06 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 5,20 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,25 (ddd, $J = 13,2, 8,3, 6,5$ Hz, 1H), 2,16 – 1,88 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 432,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



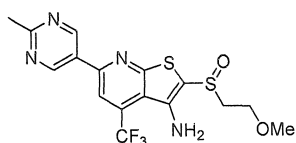
VÍ DỤ 9: Điều chế 6-(6-aminopyridin-3-yl)-2-((3-metoxypropyl)sulfinyl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 8,81 (s, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 5,03 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,29 – 3,18 (m, 1H), 2,05 – 1,96 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 431,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



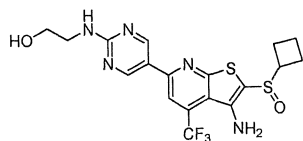
VÍ DỤ 10: Điều chế 6-(6-aminopyridin-3-yl)-2-((2-metoxyetyl)sulfinyl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 8,82 (s, 1H), 8,26 (dd, $J = 8,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,71 – 3,56 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,33 – 3,24 (m, 1H). ESI-MS (m/z): 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



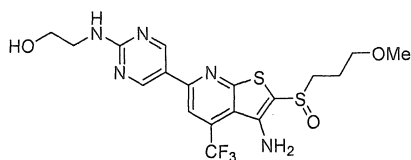
VÍ DỤ 11: Điều chế 2-((3-metoxypropyl)sulfinyl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,35 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,42 – 3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,11 – 1,90 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 431,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



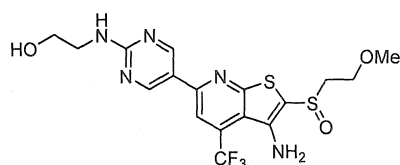
VÍ DỤ 12: Điều chế 2-((2-metoxyletyl)sulfinyl)-6-(2-metylpyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,35 (s, 2H), 8,06 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,87 (ddd, $J = 9,5, 7,6, 3,4$ Hz, 1H), 3,73 – 3,58 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (ddd, $J = 12,9, 7,6, 3,6$ Hz, 1H), 2,81 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 417,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



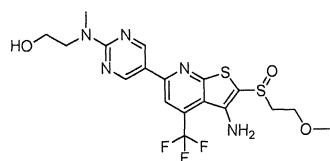
VÍ DỤ 13: Điều chế 2-((5-(3-amino-2-(xyclobutylsulfinyl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-6-yl)pyrimidin-2-yl)amino)ethan-1-ol bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7 tương tự. ^1H NMR (500 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,06 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,06 – 3,95 (m, 1H), 3,88 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,71 (td, $J = 5,7, 3,0$ Hz, 2H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,50 – 2,37 (m, 1H), 2,37 – 2,30 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 458,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



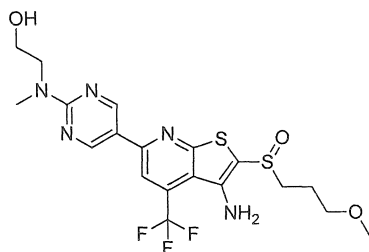
VÍ DỤ 14: Điều chế 2-((5-(3-amino-2-((3-methoxypropyl)sulfinyl)-4-(trifluoromethyl)thieno[2,3-b]pyridin-6-yl)pyrimidin-2-yl)amino)ethan-1-ol bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,03 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,95 – 3,79 (m, 2H), 3,68 (td, $J = 5,7, 4,4$ Hz, 2H), 3,52 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,41 – 3,31 (m, 1H), 3,33 (s, 3 H), 3,24 (ddd, $J = 13,0, 8,2, 6,5$ Hz, 1H), 3,00 (s, 1H), 2,18 – 1,86 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 476,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



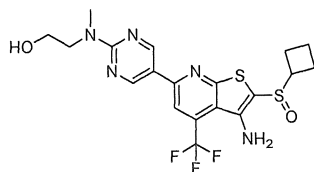
VÍ DỤ 15: Điều chế 2-((5-(3-amino-2-((2-methoxyethyl)sulfinyl)-4-(trifluoromethyl)thieno[2,3-b]pyridin-6-yl)pyrimidin-2-yl)amino)ethan-1-ol bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,05 (s, 2H), 7,97 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,90 – 3,78 (m, 3H), 3,73 – 3,53 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 3,30 (ddd, $J = 12,1, 7,5, 3,7$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 462,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



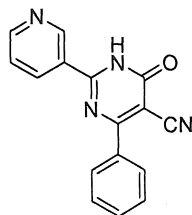
VÍ DỤ 16: Điều chế 2-((5-(3-amino-2-((2-methoxyethyl)sulfinyl)-4-(trifluoromethyl)thieno[2,3-b]pyridin-6-yl)pyrimidin-2-yl)(methyl)amino)ethan-1-ol bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,05 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,88 (s, 4H), 3,87 – 3,81 (m, 1H), 3,71 – 3,56 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 1H). ESI-MS (m/z): 476,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



VÍ DỤ 17: Điều chế 2-((5-(3-amino-2-((3-methoxypropyl)sulfinyl)-4-(trifluoromethyl)thieno[2,3-b]pyridin-6-yl)pyrimidin-2-yl)(methylamino)ethan-1-ol bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,06 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,89 (s, 4H), 3,51 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,24 (ddd, $J = 13,1, 8,3, 6,6$ Hz, 1H), 2,18-1,86 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 490,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



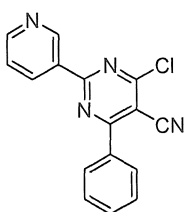
VÍ DỤ 18: Điều chế 2-((5-(3-amino-2-(cyclobutylsulfinyl)-4-(trifluoromethyl)thieno[2,3-b]pyridin-6-yl)pyrimidin-2-yl)(methylamino)ethan-1-ol bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,04 (s, 2H), 7,89 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 3,97 (p, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,45 – 2,35 (m, 1H), 2,35 – 2,17 (m, 2H), 2,15 – 1,93 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 472,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



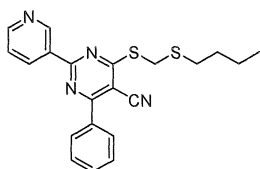
Ví dụ 19A: 6-oxo-4-phenyl-2-(pyridin-3-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril. Khuấy dung dịch của benzaldehyt (1,00 g, 9,4 mmol), etyl xyanoaxetat (1064 mg, 9,4

mmol) và lượng xúc tác của piperidin trong MeOH (15 ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi để thu được sản phẩm mong muốn ở hiệu suất định lượng.

Hòa tan sản phẩm thô (3,0 mmol, 603 mg) trong EtOH (8 ml), bổ sung nicotinimidamit hydroclorua (1,5 đương lượng, 4,5 mmol, 706 mg) và kali cacbonat (3,0 đương lượng, 9 mmol, 1,24 g) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Ngay khi hoàn thành, lọc hỗn hợp phản ứng, tạo huyền phù chất rắn thu được trong nước, lọc và làm khô để thu được 6-oxo-4-phenyl-2-(pyridin-3-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril (260 mg). ESI-MS (m/z): 275,1 $[M+H]^+$.



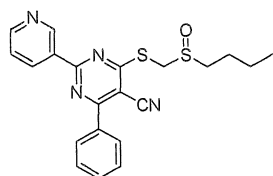
Ví dụ 19B: 4-clo-6-phenyl-2-(pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril. Khuấy hỗn hợp phản ứng của 6-oxo-4-phenyl-2-(pyridin-3-yl)-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril trong POCl₃ (1 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 20 phút. Ngay khi hoàn thành (theo dõi tiến trình phản ứng bằng LCMS) làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung Et₂O. Chất rắn/dầu đã được tạo thành được phân tách khỏi chất lỏng, làm khô và sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. ESI-MS (m/z): 293,1 $[M+H]^+$.



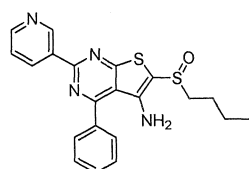
Ví dụ 19C: 4-(((butylthio)methyl)thio)-6-phenyl-2-(pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril. Bổ sung natri sulfua (85 mg, 1,09 mmol, 1,09 đương lượng) vào 4-(((butylthio)methyl)thio)-6-phenyl-2-(pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril thô (300 mg, 1,0 mmol) trong DMF (1 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 20 phút. Theo dõi tiến trình của phản ứng bằng LCMS. Ngay khi hoàn thành, bổ sung HCl đặc và khuấy hỗn hợp phản ứng trong nắp che trong thời gian 10 phút. ESI-MS (m/z): 291,0 $[M+H]^+$.

Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng CH₃CN (3 ml). Bổ sung Et₃N (500 mg, 4,95mmol) sau đó là butyl(clometyl)sulfan (3,0 mmol, 414 mg). Khuấy hỗn hợp phản

ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Ngay khi hoàn thành, pha loãng phản ứng bằng EtOAc và nước. Pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết kết hợp bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh để thu được 243 mg sản phẩm (62%). ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,83 (s, 1H), 9,43 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,28 – 8,02 (m, 3H), 7,75 – 7,47 (m, 3H), 4,53 (s, 2H), 2,76 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,64 (p, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,43 (h, $J = 7,3$ Hz, 2H), 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 393,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



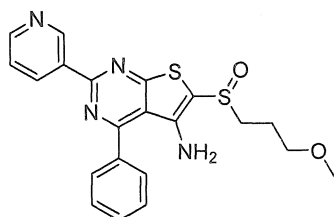
Ví dụ 19D: Điều chế 4-(((butylsulfinyl)methyl)thio)-6-phenyl-2-(pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril thông qua sự oxy hóa tiêu chuẩn bằng hydro peroxit ở hiệu suất phân lập 98 %, bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 1 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 9,76 (s, 1H), 8,86 (d, $J = 8,1$ Hz, ^1H), 8,82 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 2H), 7,68 – 7,56 (m, 4H), 4,77 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,59 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H), 3,05 – 2,85 (m, 2H), 1,95 – 1,74 (m, 2H), 1,64 – 1,43 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 409,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



VÍ DỤ 19: 6-(butylsulfinyl)-4-phenyl-2-(pyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-amin. Bổ sung KOH (0,35 mmol, 20 mg, 0,75 đương lượng, trong 200 μl nước) vào dung dịch của 6-(butylsulfinyl)-4-phenyl-2-(pyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-amin (0,47 mmol, 193 mg) trong DMF (3,0 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút (theo dõi phản ứng bằng TLC). Ngay khi hoàn thành, pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch trong nước 5 % của axit axetic. Pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh ở hiệu suất phân lập 48 %. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua-d₂)

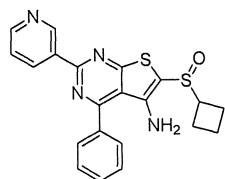
δ 9,72 (s, 1H), 8,92 – 8,77 (m, 1H), 8,71 (d, $J = 4,7$ Hz, 1H), 7,85 – 7,71 (m, 2H), 7,71 – 7,55 (m, 3H), 7,45 (dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,28 (ddd, $J = 12,7, 9,0, 6,1$ Hz, 1H), 3,13 (ddd, $J = 12,8, 9,1, 6,6$ Hz, 1H), 1,85 – 1,59 (m, 2H), 1,59 – 1,38 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 409,1 $[M+H]^+$.

Các chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 19 được phân tách trên cột Chiralpak AD-H 1 cm bằng cách sử dụng 75 % EtOH và 25 % Hexan với tốc độ dòng chảy 5 ml/phút, 400 μ l dịch phun (nồng độ 10 mg/ml) đỉnh thứ 1 là ở 5,5 phút và đỉnh thứ 2 là ở 14,7 phút.

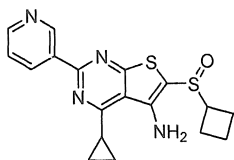


VÍ DỤ 20: Điều chế 6-((3-metoxypopyl)sulfinyl)-4-phenyl-2-(pyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 19 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,72 (dd, $J = 2,0, 1,0$ Hz, 1H), 8,89 – 8,77 (m, 1H), 8,71 (dd, $J = 4,7, 1,7$ Hz, 1H), 7,83 – 7,70 (m, 2H), 7,70 – 7,57 (m, 3H), 7,45 (ddd, $J = 8,0, 4,8, 1,0$ Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,50 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,38 – 3,28 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,22 (ddd, $J = 12,8, 8,1, 6,4$ Hz, 1H), 2,09 – 1,89 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 425,1 $[M+H]^+$.

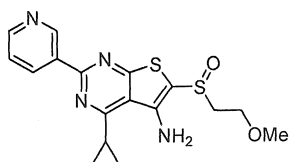
Các chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 20 được phân tách trên cột Chiralpak AD-H 1 cm bằng cách sử dụng 100 % EtOH với tốc độ dòng chảy 5 ml/phút, 500 μ l dịch phun (nồng độ 10 mg/ml) đỉnh thứ 1 là ở 8,34 phút và đỉnh thứ 2 là ở 27,5 phút.



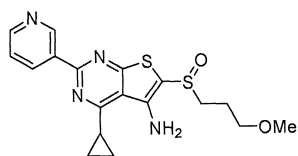
VÍ DỤ 21: Điều chế 6-(xyclobutylsulfinyl)-4-phenyl-2-(pyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 19 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,73 (s, 1H), 8,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,81 – 7,67 (m, 2H), 7,69 – 7,57 (m, 3H), 7,55 – 7,30 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,94 (p, $J = 8,1$ Hz, 1H), 2,89 – 2,67 (m, 1H), 2,50 – 2,16 (m, 3H), 2,18 – 2,01 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 407,1 $[M+H]^+$.



VÍ DỤ 22: Điều chế 6-(xyclobutylsulfinyl)-4-xyclopropyl-2-(pyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 19 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,70 – 9,57 (m, 1H), 8,71 (dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz, 1H), 8,68 (dd, $J = 4,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,92 (p, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,88 – 2,73 (m, 1H), 2,68 (tt, $J = 8,1, 4,7$ Hz, 1H), 2,45 – 2,17 (m, 3H), 2,17 – 1,99 (m, 2H), 1,64 – 1,46 (m, 2H), 1,34 – 1,18 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 371,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

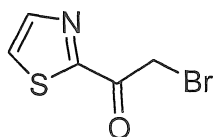


VÍ DỤ 23: Điều chế 4-xyclopropyl-6-((2-metoxyletyl)sulfinyl)-2-(pyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 19 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,63 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 8,71 (ddd, $J = 8,0, 2,2, 1,7$ Hz, 1H), 8,68 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 8,0, 4,8, 0,9$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,86 (ddd, $J = 10,5, 7,6, 4,0$ Hz, 1H), 3,68 (ddd, $J = 10,5, 6,3, 4,3$ Hz, 1H), 3,58 (ddd, $J = 13,0, 6,3, 4,0$ Hz, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,27 (ddd, $J = 13,1, 7,5, 4,3$ Hz, 1H), 2,66 (tt, $J = 8,0, 4,7$ Hz, 1H), 1,59 – 1,54 (m, 2H), 1,30 – 1,25 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 375,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

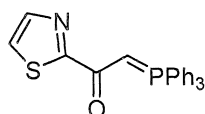


VÍ DỤ 24: Điều chế 4-xyclopropyl-6-((3-metoxyletyl)sulfinyl)-2-(pyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 19 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,63 (dd, $J = 2,2, 0,9$ Hz, 1H), 8,71 (ddd, $J = 8,0, 2,2, 1,7$ Hz, 1H), 8,68 (dd, $J = 4,8, 1,7$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J = 8,0, 4,8, 0,9$ Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,37 – 3,28 (m,

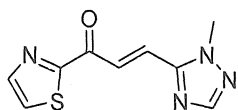
1H), 3,34 (s, 3H), 3,22 (ddd, $J = 13,0, 8,3, 6,4$ Hz, 1H), 2,67 (tt, $J = 8,0, 4,7$ Hz, 1H), 2,11 – 1,91 (m, 2H), 1,60 – 1,47 (m, 2H), 1,30 – 1,22 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 389,1 $[M+H]^+$.



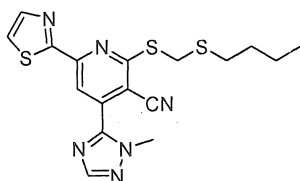
Ví dụ 25A: Bổ sung từng giọt 2-bromo-1-(thiazol-2-yl)ethan-1-on, $n\text{-BuLi}$ (24,7 ml, 61,7 mmol, 2,5 M trong Hexan) vào dung dịch của 2-thiazol (5,0 g, 59 mmol) trong diethyl ete khan (50 ml) ở nhiệt độ -78°C . Sau 15 phút, bổ sung etylbromoacetat (6,84 ml, 61,7 mmol), loại bỏ bể làm lạnh và để cho dung dịch ấm lên đến nhiệt độ trong phòng. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng AcOH (7 ml) và sau đó pha loãng bằng nước (100 ml) và ete (60 ml). Lớp hữu cơ được phân tách, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm. Tạo huyền phù sản phẩm thô trong hexan và gia nhiệt đến hồi lưu trong thời gian 15 phút sau đó gạn sản phẩm ra để lại dầu không tinh khiết. Lặp lại việc này 5 lần để thu được chất rắn màu trắng với hiệu suất 88 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,05 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 4,71 (s, 2H).



Ví dụ 25B: 1-(thiazol-2-yl)-2-(triphenylphosphoryl)ethan-1-on. Bổ sung từng phần triphenylphosphin (14,1 g, 0,0539 mol) vào dung dịch của 2-bromo-1-(thiazol-2-yl)ethan-1-on (10,7 g, 0,0517 mol) trong toluen (337,7 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Lấy chất kết tủa màu hơi vàng ra bằng cách lọc, và rửa một vài lần bằng toluen và sau đó bằng ete dầu mỏ. Bổ sung nước vào chất kết tủa và xử lý từng giọt bằng NaOH 1N đến độ pH 10 (ở độ pH 7 có sự thay đổi màu sắc từ màu vàng thành màu da cam). Khuấy hỗn hợp này trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Lấy chất kết tủa ra bằng cách lọc và rửa một vài lần bằng nước. Gia nhiệt chất rắn màu da cam thu được ở nhiệt độ 50°C dưới chân không để loại bỏ nước bất kỳ, để thu được sản phẩm khô ở hiệu suất 96 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,82 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,72 (ddd, $J = 12,8, 8,3, 1,4$ Hz, 6H), 7,61 – 7,54 (m, 3H), 7,51 – 7,45 (m, 6H), 7,38 (dd, $J = 3,1, 1,3$ Hz, 1H), 5,00 (d, $J = 23,3$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 387,9 $[M+H]^+$.

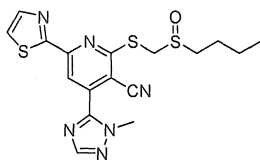


Ví dụ 25C: (E)-3-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1-(thiazol-2-yl)prop-2-en-1-on
Bổ sung 1-(thiazol-2-yl)-2-(triphenyl-γ5-phosphanyliden)ethan-1-on (2,25 mmol, 871,6 mg, 1,0 đương lượng) vào dung dịch của 1,5-dimetyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt (2,25 mmol, 250 mg) trong 5 ml CH₃CN. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 48 giờ. Ngay khi hoàn thành, làm bay hơi dung môi và tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh để thu được 306 mg sản phẩm ¹H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,39 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,82 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H). ESI-MS (m/z): 221,0 [M+H]⁺.

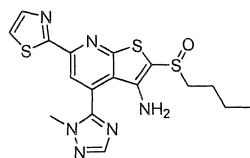


Ví dụ 25D: 2-(((butylthio)metyl)thio)-4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-6-(thiazol-2-yl)nicotinonitril. Bổ sung 3 giọt piperidin vào huyền phù của (E)-3-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-1-(thiazol-2-yl)prop-2-en-1-on (0,45 mmol, 100 mg) và 2-xyanothioaxetamit (1,35 mmol, 135 mg, 3,0 đương lượng) trong EtOH (1,5 ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ, làm bay hơi EtOH và tái tạo huyền phù sản phẩm thô trong 2 ml CH₃CN. Sau đó bổ sung butyl(clometyl)sulfan (1,30 mmol, 180 mg, 3,0 đương lượng) và Et₃N (1,30 mmol, 131 mg, 181 μl) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 20 phút. Ngay khi hoàn thành, pha loãng phản ứng bằng EtOAc và nước. Pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết kết hợp bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh để thu được 119 mg của hỗn hợp của sản phẩm mong muốn ESI-MS (m/z): 403,6 [M+H]⁺ và sản phẩm phụ des CN: ESI-MS (m/z): 378,1 [M+H]⁺.

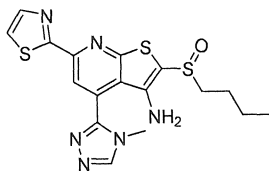
¹H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,09 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,00 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 2,75 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,69 – 1,58 (m, 2H), 1,47 – 1,33 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 403,6 [M+H]⁺



Ví dụ 25E: 2-(((butylsulfinyl)methyl)thio)-4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-6-(thiazol-2-yl)nicotinonitril. Bổ sung H_2O_2 (68 μl , dung dịch 30% trong nước) vào dung dịch của sản phẩm từ bước trước (119 mg) trong $\text{CHCl}_3/\text{AcOH}$ (1:1, 0,15 M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 32°C trong thời gian 40 phút. Ngay khi hoàn thành, pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 89 mg hợp chất mong muốn và hợp chất mong muốn des CN. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform-d) δ 8,17 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,00 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 4,69 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,45 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,02 – 2,88 (m, 1H), 2,88 – 2,77 (m, 1H), 1,88 – 1,77 (m, 2H), 1,54 – 1,41 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 419,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

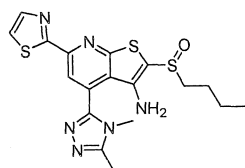


VÍ DỤ 25: 2-(butylsulfinyl)-4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-6-(thiazol-2-yl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin. Bổ sung KOH (0,06 mmol, 3,4 mg, 1,8 M trong nước) vào dung dịch của 2-(((butylsulfinyl)methyl)thio)-4-(1-metyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-6-(thiazol-2-yl)nicotinonitril (43 mg) trong DMF (700 μl)/MeOH (350 μl). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 32°C trong thời gian 10 phút. Ngay khi hoàn thành, pha loãng phản ứng bằng EtOAc và axit hóa đến độ pH 7 bằng dung dịch trong nước 5 % của AcOH, pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc , làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh để thu được sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 8,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 5,67 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,26 (ddd, $J = 12,7, 9,0, 6,2$ Hz, 1H), 3,12 (ddd, $J = 12,8, 9,0, 6,6$ Hz, 1H), 1,86 – 1,67 (m, 2H), 1,57 – 1,39 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

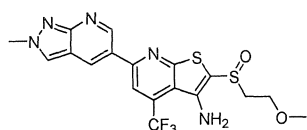


VÍ DỤ 26: Điều chế 2-(butylsulfinyl)-4-(4-metyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-(thiazol-2-yl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin ở hiệu suất phân lập 12 % thông qua phản ứng khép vòng tiêu chuẩn với kali hydroxit, bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 25 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 8,38 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,97 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 5,63 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,26 (ddd, $J = 12,9, 9,1, 6,2$ Hz, 1H), 3,12 (ddd, $J = 12,8, 9,1, 6,6$ Hz, 1H), 1,89 – 1,66 (m, 2H), 1,57 – 1,42 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Các chất đồng phân đối ảnh của VÍ DỤ 26 được phân tách trên cột Chiralcel OD-H 2 cm bằng cách sử dụng 100 % EtOH với tốc độ dòng chảy 10 ml/phút, 600 μl dịch phun (nồng độ 10 mg/ml) đỉnh thứ 1 là ở 15,0 phút và đỉnh thứ 2 là ở 21,0 phút.



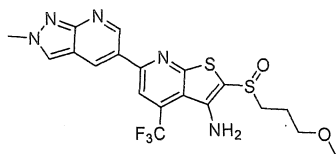
VÍ DỤ 27: Điều chế 2-(butylsulfinyl)-4-(4,5-dimetyl-4H-1,2,4-triazol-3-yl)-6-(thiazol-2-yl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin ở hiệu suất phân lập 12 % thông qua phản ứng khép vòng tiêu chuẩn với kali hydroxit, bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 25 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,26 (ddd, $J = 12,8, 9,1, 6,1$ Hz, 1H), 3,11 (ddd, $J = 12,8, 9,2, 6,5$ Hz, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,84 – 1,66 (m, 2H), 1,56 – 1,40 (m, 2H), 0,95 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H). ESI-MS (m/z): 433,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



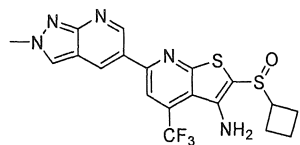
VÍ DỤ 28: Điều chế 2-((2-metoxetyl)sulfinyl)-6-(2-metyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,43 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 5,18 (s,

2H), 4,29 (s, 3H), 3,87 (ddd, $J = 9,7, 7,5, 3,5$ Hz, 1H), 3,74 – 3,56 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,32 (ddd, $J = 13,0, 7,6, 3,7$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 456,2 $[M+H]^+$.

Các chất đồng phân đối ảnh của VÍ DỤ 28 được phân tách trên cột Chiralpak AD-H 2 cm bằng cách sử dụng Hexan 20 % và EtOH 80% với tốc độ dòng chảy 10 ml/phút, 600 μ l dịch phun (nồng độ 10 mg/ml). Đỉnh thứ 1 là ở 13,0 phút và đỉnh thứ 2 là ở 20,0 phút.

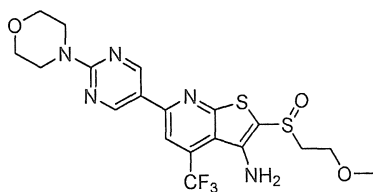


VÍ DỤ 29: Điều chế 2-((3-metoxypopyl)sulfinyl)-6-(2-metyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,43 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,83 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 3,53 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,43 – 3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26 (ddd, $J = 13,0, 8,3, 6,5$ Hz, 1H), 2,11 – 1,96 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 470,2 $[M+H]^+$.

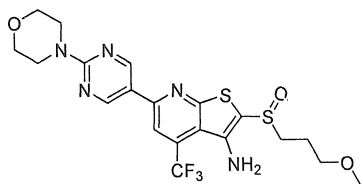


VÍ DỤ 30: Điều chế 2-(xyclobutylsulfinyl)-6-(2-metyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,42 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 4,05 – 3,91 (m, 1H), 2,89 – 2,72 (m, 1H), 2,47 – 2,36 (m, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 2H), 2,16 – 2,03 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 452,1 $[M+H]^+$.

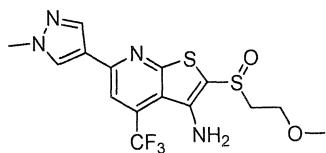
Các chất đồng phân đối ảnh của VÍ DỤ 30 được phân tách trên cột Chiralcel OD-H 2 cm bằng cách sử dụng 40 % Hexan và 60 % EtOH với tốc độ dòng chảy 10 ml/phút, 600 μ l dịch phun (nồng độ 10 mg/ml) đỉnh thứ 1 là ở 17,5 phút và đỉnh thứ 2 là ở 23,0 phút.



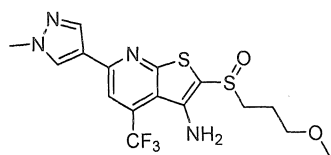
VÍ DỤ 31: Điều chế 2-((2-methoxyetyl)sulfinyl)-6-(2-morpholinopyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,08 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,97 – 3,90 (m, 4H), 3,86 (ddd, $J = 9,8, 7,6, 3,7$ Hz, 1H), 3,81 – 3,72 (m, 4H), 3,71 – 3,57 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,29 (ddd, $J = 12,9, 7,6, 3,9$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 488,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



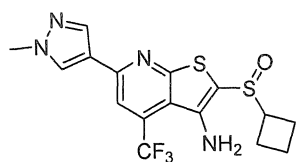
VÍ DỤ 32: Điều chế 2-((3-methoxypropyl)sulfinyl)-6-(2-morpholinopyrimidin-5-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,08 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,00 – 3,89 (m, 4H), 3,82 – 3,71 (m, 4H), 3,51 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,41 – 3,29 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,24 (ddd, $J = 13,0, 8,2, 6,5$ Hz, 1H), 2,10 – 1,95 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 502,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



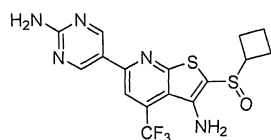
VÍ DỤ 33: Điều chế 2-((2-methoxyetyl)sulfinyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 8,09 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,71 – 3,54 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,35 – 3,22 (m, 1H). ESI-MS (m/z): 405,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



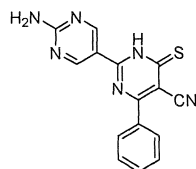
VÍ DỤ 34: Điều chế 2-((3-metoxypopyl)sulfinyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 8,08 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,51 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,41 – 3,29 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 3,22 (ddd, $J = 13,0, 8,1, 6,7$ Hz, 1H), 2,11 – 1,93 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 419,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



VÍ DỤ 35: Điều chế 2-(xyclobutylsulfinyl)-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 8,07 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,06 – 3,88 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,89 – 2,67 (m, 1H), 2,47 – 2,15 (m, 3H), 2,15 – 1,94 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 401,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

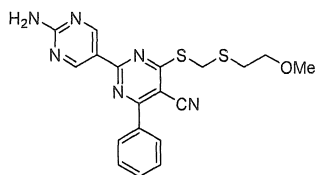


VÍ DỤ 36: Điều chế 6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-(xyclobutylsulfinyl)-4-(triflometyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 7. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,05 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,97 (p, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,87 – 2,68 (m, 1H), 2,51 – 2,35 (m, 1H), 2,35 – 2,14 (m, 2H), 2,14 – 1,92 (m, 2H). ESI-MS (m/z): 414,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

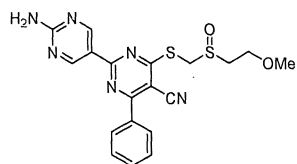


VÍ DỤ 37A: 2-(4-aminophenyl)-4-phenyl-6-thioxo-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril. Khuấy hỗn hợp của NaOiPr (1,75 mmol, 1,0 đương lượng, được điều chế in situ từ natri và *i*PrOH khô), 2-aminopyrimidin-5-carbothioamit (1,75 mmol, 270 mg, 1,0 đương lượng) và 2-(mehoxy(phenyl)metylen)malononitril (1,75 mmol, 322 mg, 1,0 đương lượng) trong *i*PrOH (30 ml) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng Axit hóa phản ứng

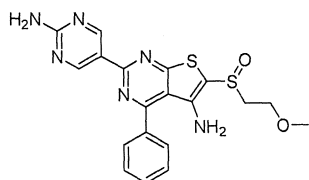
bằng HCl đặc và sau đó làm bay hơi để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn (380 mg). ESI-MS (m/z): 307,1 $[M+H]^+$.



VÍ DỤ 37B: 2-(4-aminophenyl)-6-(((2-methoxyethyl)thio)methyl)thio)-4-phenyl-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril. Khuấy hỗn hợp của 2-(4-aminophenyl)-6-mercapto-4-phenyl-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril (0,33 mmol, 100 mg), (clometyl)(2-methoxyethyl)sulfan (0,36 mmol, 50 mg, 1,1 đương lượng) và Et_3N (0,98 mmol, 140 μ l, 3,0 đương lượng) trong CH_3CN khô (3 ml) trong thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước. Pha hữu cơ được phân tách và lớp nước, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký nhanh để thu được 37 mg sản phẩm mong muốn. 1H NMR (400 MHz, Cloroform- d) δ 9,42 (s, 2H), 8,25 – 7,94 (m, 2H), 7,81 – 7,48 (m, 3H), 5,72 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,69 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,92 (t, J = 6,0 Hz, 2H). ESI-MS (m/z): 411,0 $[M+H]^+$.

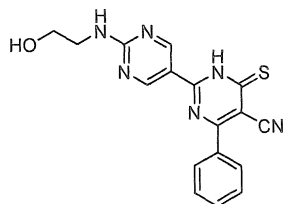


VÍ DỤ 37C: 2-(4-aminophenyl)-6-(((2-methoxyethyl)sulfinyl)methyl)thio)-4-phenyl-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril. Bổ sung H_2O_2 (17 μ l, dung dịch 30% trong nước) vào dung dịch của 2-(4-aminophenyl)-6-(((2-methoxyethyl)thio)methyl)thio)-4-phenyl-1,6-dihydropyrimidin-5-carbonitril (30 mg, 0,073 mmol) trong $CHCl_3$ (135 μ l) và AcOH (135 μ l). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 32°C trong thời gian 40 phút. Ngay khi hoàn thành, pha loãng phản ứng bằng EtOAc và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được 18 mg hợp chất mong muốn. ESI-MS (m/z): 427,0 $[M+H]^+$.

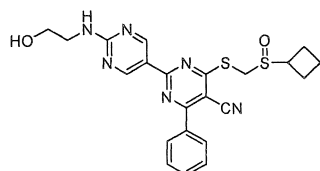


VÍ DỤ 37: Điều chế 2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-6-((2-methoxyethyl)sulfinyl)-4-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-5-amin bằng cách sử dụng quy trình tạo mạch vòng KOH

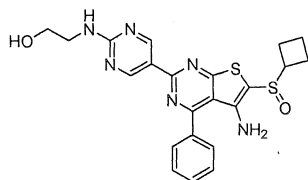
được mô tả để điều chế VÍ DỤ 19 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,37 (s, 2H), 7,81 – 7,68 (m, 2H), 7,68 – 7,56 (m, 3H), 5,46 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 3,83 (ddd, J = 11,0, 7,6, 4,0 Hz, 1H), 3,66 (ddd, J = 10,6, 6,3, 4,3 Hz, 1H), 3,56 (ddd, J = 13,1, 6,2, 4,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,26 (ddd, J = 13,2, 7,6, 4,3 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 427,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



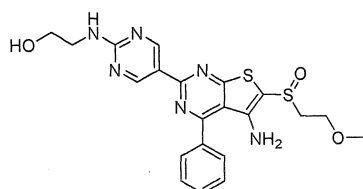
VÍ DỤ 38A: Điều chế 2'-((2-hydroxyethyl)amino)-4-phenyl-6-thioxo-1,6-dihydro-[2,5'-bipyrimidin]-5-carbonitril từ 2'-((2-hydroxyethyl)amino)pyrimidin-5-carbothioamit và 2-(mehoxy(phenyl)metylen)malononitril, bằng cách sử dụng quy trình được mô tả để điều chế VÍ DỤ 37 tương tự. ESI-MS (m/z): 351,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



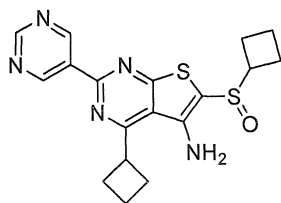
VÍ DỤ 38B: 4-(((cyclobutylsulfinyl)methyl)thio)-2'-((2-hydroxyethyl)amino)-6-phenyl-[2,5'-bipyrimidin]-5-carbonitril. Khuấy hỗn hợp của 2'-((2-hydroxyethyl)amino)-4-phenyl-6-thioxo-1,6-dihydro-[2,5'-bipyrimidin]-5-carbonitril (0,11 mmol, 40 mg), ((clometyl)sulfinyl)cyclobutan (0,42 mmol, 21 mg, 1,2 đương lượng) và Et_3N (0,98 mmol, 46 μl , 3,0 đương lượng) trong CH_3CN khô (3 ml) trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ 80°C . Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc và nước. Pha hữu cơ được phân tách và chiết lớp nước hai lần bằng EtOAc. Rửa các dịch chiết kết hợp bằng dung dịch NaCl bão hòa, làm khô trên magie sulfat, lọc và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh để thu được 26 mg sản phẩm mong muốn. ^1H NMR (400 MHz, Cloroform- d) δ 12,04 (s, 1H), 9,44 (s, 2H), 8,21 – 7,92 (m, 2H), 7,80 – 7,42 (m, 3H), 4,66 (d, J = 13,3 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,94 – 3,82 (m, 2H), 3,82 – 3,66 (m, 3H), 2,90 – 2,70 (m, 1H), 2,57 – 2,38 (m, 1H), 2,33 – 2,02 (m, 4H). ESI-MS (m/z): 467,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



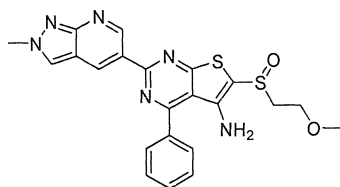
VÍ DỤ 38: Điều chế 2-((5-(5-amino-6-(cyclobutylsulfinyl)-4-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)ethan-1-ol bằng cách sử dụng quy trình tạo mạch vòng KOH được mô tả để điều chế VÍ DỤ 19 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,31 (s, 2H), 7,76 – 7,66 (m, 2H), 7,66 – 7,56 (m, 3H), 5,98 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,00 – 3,78 (m, 3H), 3,78 – 3,56 (m, 2H), 2,86 – 2,64 (m, 1H), 2,44 – 1,89 (m, 5H). ESI-MS (m/z): 467,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



VÍ DỤ 39: Điều chế 2-((5-(5-amino-6-((2-methoxyetyl)sulfinyl)-4-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-2-yl)pyrimidin-2-yl)amino)ethan-1-ol bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 38. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,32 (s, 2H), 7,75 – 7,68 (m, 2H), 7,66 – 7,58 (m, 3H), 6,06 (t, J = 6,3 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,91 – 3,77 (m, 3H), 3,73 – 3,59 (m, 3H), 3,54 (ddd, J = 13,0, 6,1, 4,0 Hz, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,24 (ddd, J = 13,0, 7,7, 4,3 Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 471,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



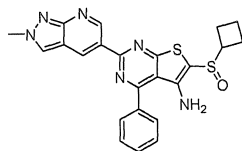
VÍ DỤ 40: Điều chế 4-cyclobutyl-6-(cyclobutylsulfinyl)-2-(pyrimidin-5-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 19. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,82 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,25 (p, J = 8,2 Hz, 1H), 3,92 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 2,91 – 2,71 (m, 2H), 2,57 – 2,41 (m, 2H), 2,42 – 1,91 (m, 8H). ESI-MS (m/z): 386,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



VÍ DỤ 41: Điều chế 6-((2-methoxyetyl)sulfinyl)-2-(2-metyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-4-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-5-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 38. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,82 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 9,27 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,80 – 7,74 (m, 2H), 7,68

– 7,61 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,84 (ddd, $J = 10,5, 7,6, 4,0$ Hz, 1H), 3,67 (ddd, $J = 10,5, 6,3, 4,3$ Hz, 1H), 3,58 (ddd, $J = 13,1, 6,3, 4,0$ Hz, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,28 (ddd, $J = 13,0, 7,6, 4,3$ Hz, 1H). ESI-MS (m/z): 465,1 $[M+H]^+$.

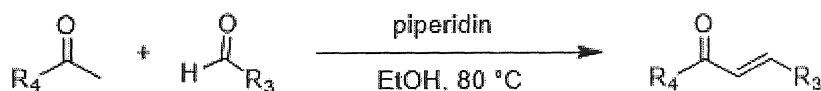
Các chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 41 được phân tách trên cột Chiralpak AD-H 2 cm bằng cách sử dụng Hexan: EtOH (1:1) với tốc độ dòng chảy 10 ml/phút, 600 μ l dịch phun (nồng độ 8 mg/ml) đỉnh thứ 1 là ở 22,0 phút và đỉnh thứ 2 là ở 35,0 phút.



VÍ DỤ 42: Điều chế 6-(xyclobutylsulfinyl)-2-(2-metyl-2H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-4-phenylthieno[2,3-d]pyrimidin-5-amin bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp được mô tả để điều chế VÍ DỤ 19 tương tự. ^1H NMR (400 MHz, Metylen Clorua- d_2) δ 9,82 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,83 – 7,71 (m, 2H), 7,71 – 7,57 (m, 3H), 4,78 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 4,03 – 3,88 (m, 1H), 2,83 – 2,70 (m, 1H), 2,47 – 1,92 (m, 5H). ESI-MS (m/z): 461,1 $[M+H]^+$.

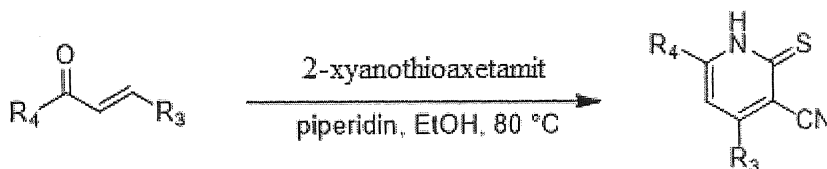
Quy Trình Chung A

Bước 1 : Phản ứng aldol



Bổ sung piperidin (3,0 đương lượng) vào dung dịch của keton (1,0 đương lượng) và aldehyt (2,0 đương lượng) trong etanol. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Sau khi nguội, cô hỗn hợp và nhiên nhỏ phân cận với hỗn hợp 4:1 của ete dầu mỏ: etyl axetat. Lọc chất rắn để thu được enon.

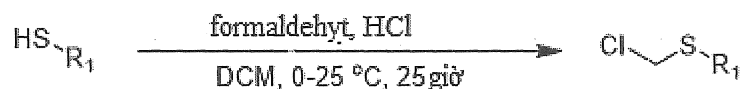
Bước 2 : ngưng tụ với 2-xyanothioaxetamit và oxy hóa



Bổ sung 2-xyanothioaxetamit (3,0 đương lượng) và piperidin (2,0 đương lượng) vào dung dịch của enon (1,0 đương lượng) trong etanol. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở

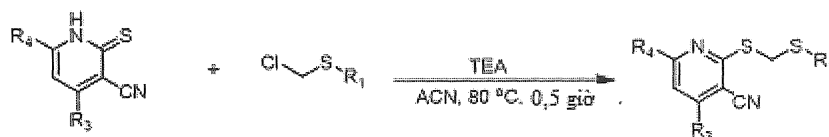
nhiệt độ 80 °C trong thời gian 1 giờ dưới khí quyển oxy (15 psi). Cô hỗn hợp để thu được pyridinthion thô.

Bước 3: điều chế α -closulfua



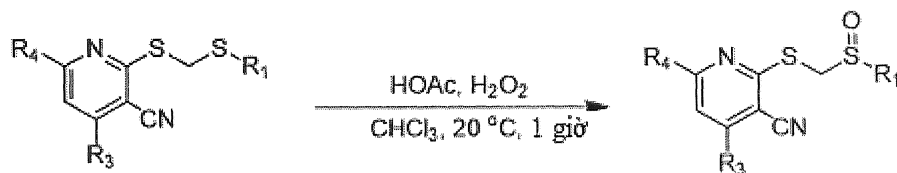
Sục bong bóng khí hydro clorua vào dung dịch của thiol thích hợp (1,0 *đương lượng*) và formaldehyt (1,0 *đương lượng*) trong diclometan. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ. Làm ấm hỗn hợp lên 25°C và khuấy trong thời gian 24 giờ. Cô hỗn hợp để thu được hợp chất đích.

Bước 4 : sự alkyl hóa



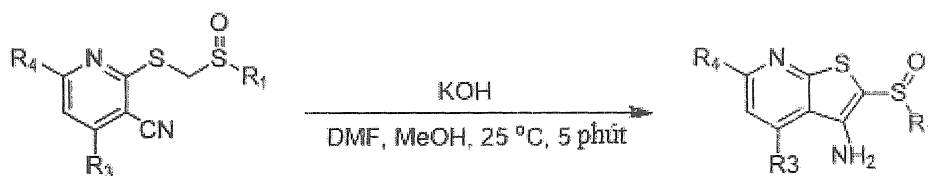
Bổ sung triethylamin (3,0 *đương lượng*) và clometylsulfua thích hợp (2,0 *đương lượng*) vào dung dịch của pyridinthion (1,0 *đương lượng*) trong axetonitril. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 0,5 giờ. Cô hỗn hợp và tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất đích.

Bước 5 : sự oxy hóa thành sulfoxit



Bổ sung axit axetic (25 *đương lượng*) và hydro peroxit (độ tinh khiết 30%, 1,5 *đương lượng*) vào dung dịch của pyridinthiometylsulfan (1 *đương lượng*) trong cloroform. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 20°C trong thời gian 1 giờ. Trung hòa hỗn hợp bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và chiết bằng diclometan. Cô các pha hữu cơ kết hợp để thu được sulfoxit đích.

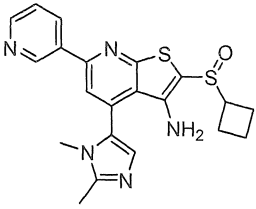
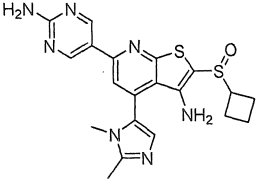
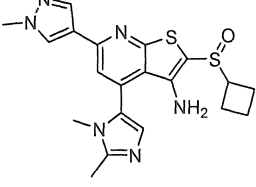
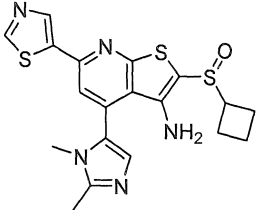
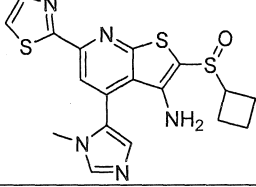
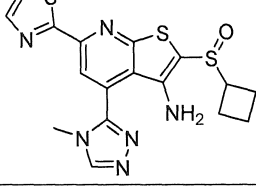
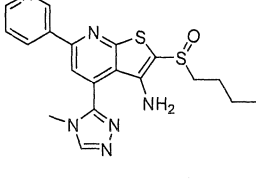
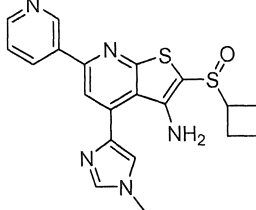
Bước 6 : tạo mạch vòng

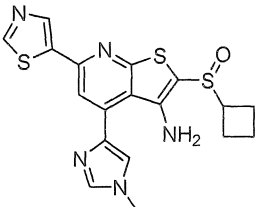
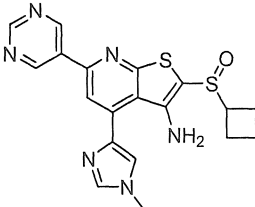
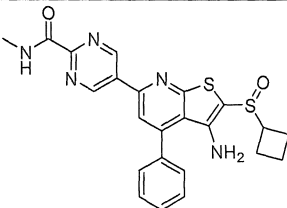
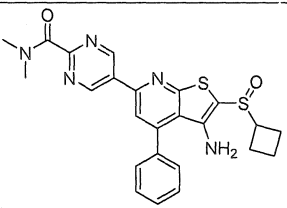
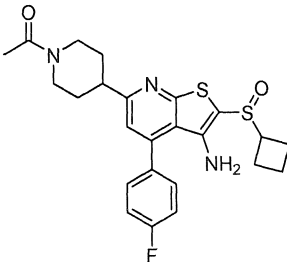
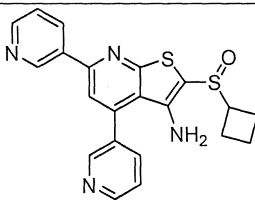
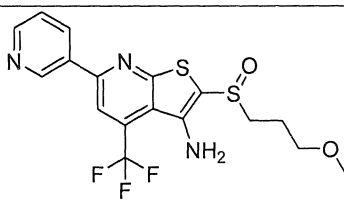
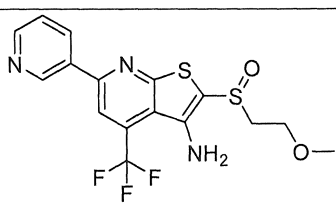


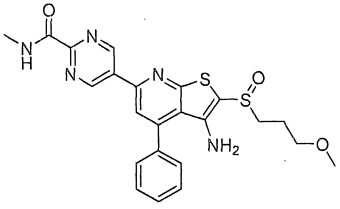
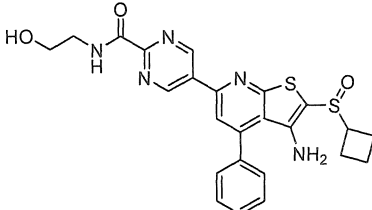
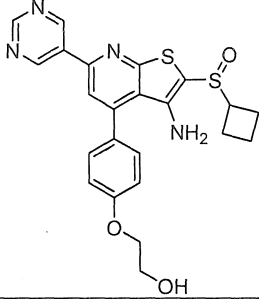
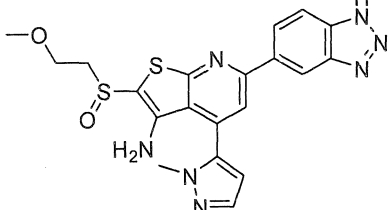
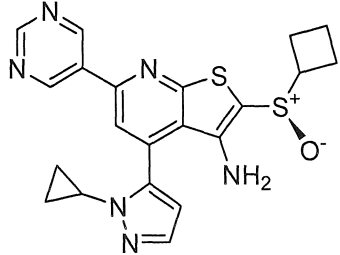
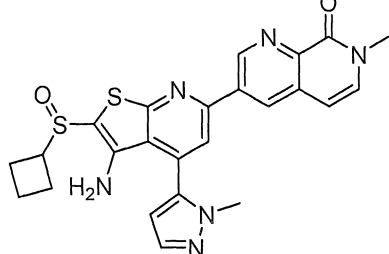
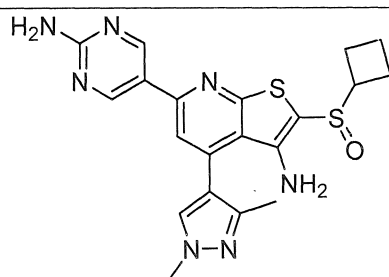
Bổ sung dung dịch kali hydroxit (5%, 0,6 *đương lượng*) vào dung dịch của sulfoxit (1 *đương lượng*) trong metanol và *N, N*-dimetylformamit. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 20 °C trong 5 phút. Trung hòa hỗn hợp bằng axit axetic trong nước (10 %) và cô. Tinh chế phân cận bằng HPLC pha đảo để thu được hợp chất đích cuối cùng.

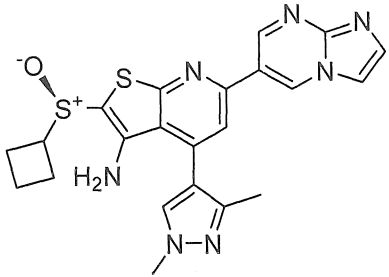
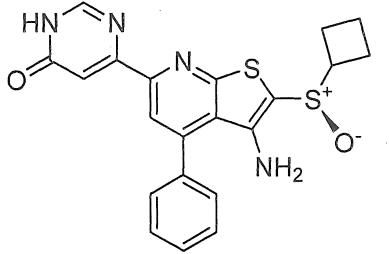
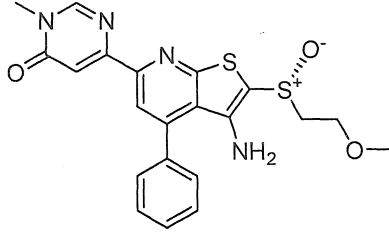
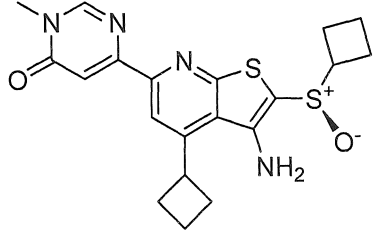
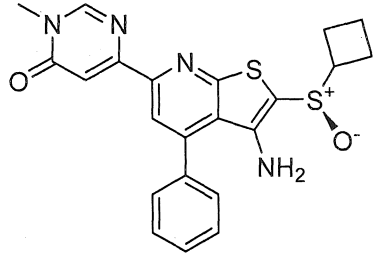
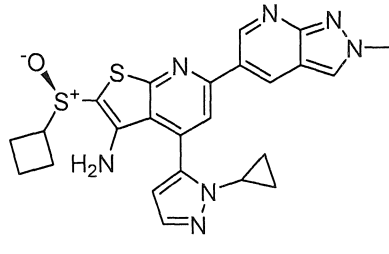
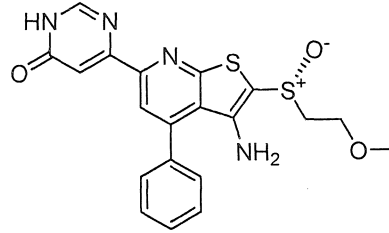
Các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu bắt đầu đã biết bằng cách sử dụng Quy Trình Chung A. Đối với các hợp chất chọn lọc, các chất đồng phân đối ảnh được phân giải từ chất triệt quang bằng cách sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối xứng (SFC) và được báo cáo với độ dôi đồng phân đối ảnh (ee) và/hoặc các giá trị quay quang học. Trong một số trường hợp, chỉ đồng phân R-(+) hoạt động hơn được điều chế/được phân lập.

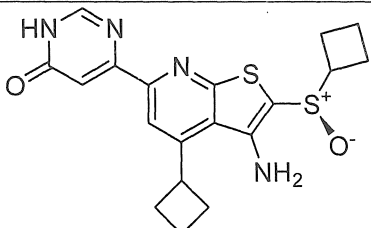
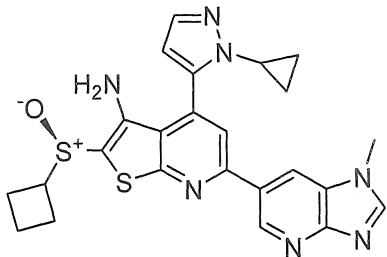
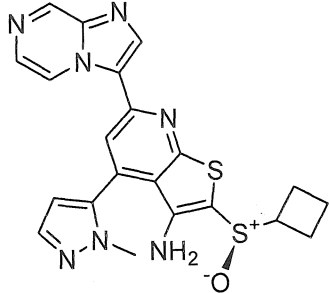
Ví dụ Số	Cấu trúc	400 MHz NMR (δ ; CDCl ₃ trừ khi có chỉ dẫn khác)	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Thông tin hợp chất bất đối xứng
43		8,10 (s, 1H), 7,97 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,14-3,26 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,06-1,08 (m, 1H), 0,71-0,74 (m, 2H), 0,36-0,46 (m, 2H).	430,1	
44		DMSO- <i>d</i> ₆ 8,06 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 2,50-2,83 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,07-2,38 (m, 5 H).	430,1	Đồng phân R: $[\alpha] = +143,2^\circ$ Đồng phân S: $[\alpha] = -147,3^\circ$
45		8,07 (s, 1H), 7,95 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,66 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,41-1,43 (m, 1H), 1,22-1,12 (m, 3H)	416,1	
46		8,07 (s, 1H), 7,96 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,42 (s, 3H), 2,53- 2,60 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,20-2,45 (m, 2H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,48-1,49 (m, 2H), 1,38-1,39 (m, 1H), 0,61-0,65 (m, 1H), 0,38-0,42 (m, 1H)	456,1	
47		7,96 - 7,95 (m, 2H), 7,50 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,61 (s, 2H), 3,38 - 3,31 (m, 1H), 3,22 - 3,15 (m, 1H), 2,58 - 2,51 (m, 1H), 1,87 - 1,73 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 2H), 1,23 - 1,19 (m, 2H), 1,19 - 1,07 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H)	378,2	
48		8,01 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 3H), 7,50 (s, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 2,85 - 2,74 (m, 1H), 2,44 - 2,31 (m, 2H), 2,30 - 2,18 (m, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 2H).	396,1	
49		9,42 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,27-2,48 (m, 3H), 2,03-2,15 (m, 2H)	425,1	

50		9,28 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,71 (dd, $J_1=1,6$, $J_2=4,8$ Hz, 1H), 8,42-8,45 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (dd, $J_1=3,2$, $J_2=4,8$ Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,52 (s, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,26-2,46 (m, 3H), 2,05-2,17 (m, 2H).	424,1	
51		9,02 (s, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,98-3,90 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,82-2,83 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,40 - 2,35 (m, 2H), 2,12-2,11 (m, 1H), 2,09 - 2,06 (m, 2H)	440,2	
52		DMSO- d_6 8,46 (m, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,78-3,84 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,61-2,64 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,13-2,18 (m, 3H), 1,90-2,01 (m, 2H).	427,2	
53		8,90 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,91-3,95 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 2,82 (s, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,36-2,43 (m, 2H), 2,26-2,28 (m, 1H), 2,03-2,14 (m, 2H)	430,1	
54		8,1 (s, 1H), 7,95 (d, $J=2,8$ Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,53 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,83-2,88 (m, 1H), 2,08-2,42 (m, 5H).	416,2	
55		8,37 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,87 - 2,81 (m, 1H), 2,41 - 2,38 (m, 1H), 2,34 - 2,25 (m, 2H), 2,11 - 2,06 (m, 2H)	417,1	
56		DMSO- d_6 9,42 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,71 (d, $J=4,8$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (dd, $J=4,8$, 7,6 Hz, 1H), 6,10 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,12-3,19 (m, 1H), 3,00-3,07 (m, 1H), 1,54-1,65 (m, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,2$ Hz, 3H)	413,2	
57		9,18 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,61 (d, $J_1=1,6$ Hz, $J_2=4,8$ Hz, 1H), 8,38-8,41 (m, $J=1,94$, 8,13 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,35-7,39 (m, 2H), 6,84 (s, 2H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,71-2,81 (m, 1H), 2,25-2,35 (m, 2H), 2,11-2,17 (m, 1H), 1,96-2,04 (m, 2H).	448,1	

58		8,87 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,87 (s, 2H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,77-2,86 (m, 1H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,17-2,23 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 2H)	416,2	
59		9,34 (s, 2H), 9,21 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,86 (s, 2H), 3,87-3,95 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,73-2,79 (m, 1H), 2,28-2,31 (m, 2H), 1,98-2,02 (m, 3H)	411,1	Đồng phân R: ee 98,1%; $[\alpha] = +114,3^\circ$ Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -17,7^\circ$
60		9,52 (s, 2H), 8,10 (d, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 3H), 7,52 - 7,48 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,12 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H), 2,87 - 2,73 (m, 1H), 2,47 - 2,31 (m, 2H), 2,31 - 2,19 (m, 1H), 2,15 - 2,00 (m, 2H)	464,0	
61		9,48 (s, 2H), 7,61 (s, 1H), 7,60 - 7,54 (m, 3H), 7,51 - 7,49 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,02 - 3,94 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,86 - 2,75 (m, 1H), 2,45 - 2,32 (m, 2H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 2,16 - 2,04 (m, 2H)	478,0	
62		7,43-7,40 (m, 2H), 7,22 (t, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,95 (s, 1H), 4,78 (d, $J=13,2$ Hz, 1H), 4,53 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 4,0-4,0 (m, 2H), 3,25- 3,18 (m, 1H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,82-2,66 (m, 2H), 2,40-2,29 (m, 2H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,09- 2,00 (m, 4H), 1,92-1,73 (m, 2H)	472,2	
63		9,30 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,84-8,82 (m, 2H), 8,71 (dd, $J = 1,6, 4,8$ Hz, 1H), 8,51-8,48 (m, 1H), 7,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52-7,37 (m, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,03-3,94 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 5H).	407,2	
64		9,33 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,74 (dd, $J_1 = 1,6, J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 8,47-8,44 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,55 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,47-3,40 (m, 1H), 3,34-3,26 (s, 3H), 3,35 - 3,26 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 2H)	416,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +46,5^\circ$ Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -60,8^\circ$
65		9,33 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,75 (dd, $J_1 = 1,6, J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,74-3,65 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,37-3,30 (m, 1H)	402,0	Đồng phân R: ee 98,7%; $[\alpha] = +86,9^\circ$ Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -88,5^\circ$

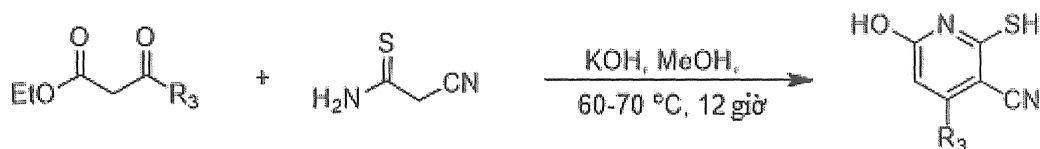
66		9,54 (s, 2H), 8,12-8,10 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,60-7,59 (m, 3H), 7,53-7,50 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,29-3,22 (m, 1H), 3,13 (d, $J = 4,0$ Hz, 3H), 2,08-2,01 (m, 2H).	482,1	Đồng phân R: ee 98%; [α] = +60,098°; Đồng phân S: ee 98%; [α] = -58,480°
67		9,53 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 6H), 4,63 (s, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,92-3,90 (m, 2H), 3,77-3,73 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,49-2,07 (m, 6H).	494,1	
68		DMSO- d_6 9,55 (s, 2H), 9,27 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,51 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,16 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 5,05 (s, 2H), 4,91 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,10 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,79-3,75 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,20-2,13 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,92-1,90 (m, 1H)	467,2	
69		DMSO- d_6 8,66 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 8,11-8,09 (m, 2H), 7,84 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 3,77-3,71 (m, 4H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,25-3,22 (m, 1H).	454,2	
70		9,44 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,49 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,65-4,59 (m, 2H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 1H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,44-2,23 (m, 3H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,29-1,07 (m, 2H), 0,88-0,79 (m, 2H).	437,1	Đồng phân R: [α] = +154,740°;
71		DMSO- d_6 9,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,95 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,73 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,95-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 2,70-2,63 (m, 1H), 2,28-2,11 (m, 3H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,99-1,87 (m, 1H).	491,1	Đồng phân R: [α] = +166,952°;
72		9,00 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 4,84 (s, 2H), 4,02-3,93 (m, 4H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 2H).	440,0	

73		9,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97-3,94 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 4H), 2,13-2,05 (m, 2H)	464,0	Đồng phân R: [α] = +93,331°
74		8,26-8,24 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 3H), 7,53-7,48 (m, 2H), 4,67 (s, 2H), 4,05-3,95 (m, 1H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,46-2,34 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 2H).	423,1	Đồng phân R: [α] = + 42,7545°;
75		8,21 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,67-7,66 (m, 1H), 7,57-7,54 (m, 3H), 7,53-7,48 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 3,41 (s, 3H), 3,34-3,27 (m, 1H).	441,2	Đồng phân R: [α] = + 62,306°
76		8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,27-4,19 (m, 1H), 3,99-3,92 (m, 1H), 3,59 (s, 3H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,52-2,45 (m, 3H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,19-2,13 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 2H), 2,03-1,95 (m, 1H).	415,0	Đồng phân R: [α] = + 89,571°;
77		8,20 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,58-7,53 (m, 3H), 7,50 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 2H).	437,2	Đồng phân R: [α] = + 163,247°;
78		9,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,62-4,52 (m, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,43 (s, 1H), 2,87-2,78 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H), 1,30-1,07 (m, 2H), 0,89-0,80 (m, 2H)	490,1	Đồng phân R: [α] = + 89,571°;
79			427,1	Đồng phân R: [α] = + 60,503°

80			401,1	Đồng phân R: [α] = + 22,781°
81			490,2	Đồng phân R: [α] = + 153,402°
82			450,2	Đồng phân R: [α] = + 214,635°

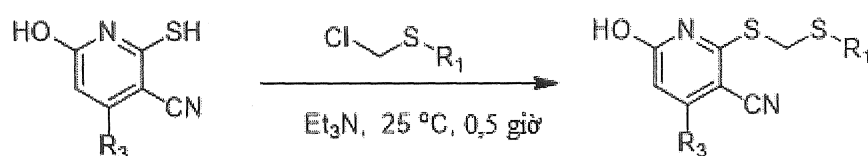
Quy Trình Chung B

Bước 1: Ngưng tụ để tạo thành hydroxypyridin



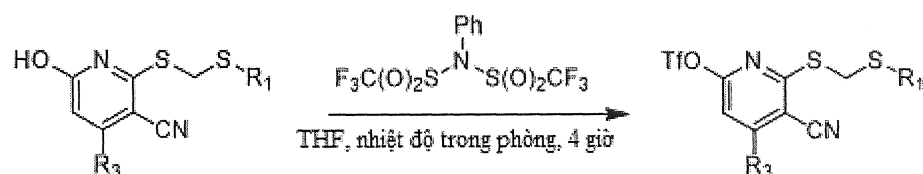
Bổ sung dung dịch metanol của β -keto este (1,0 đương lượng) và 2-cyanothioaxetamid (1,0 đương lượng) vào dung dịch của kali hydroxit (1,2 đương lượng) trong metanol ở nhiệt độ 60°C. Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 12 giờ. Cô hỗn hợp, hòa tan trong nước và axit hóa đến độ pH 4 bằng axit clohydric đặc. Lọc chất rắn để thu được hợp chất đích.

Bước 2: Sự alkyl hóa



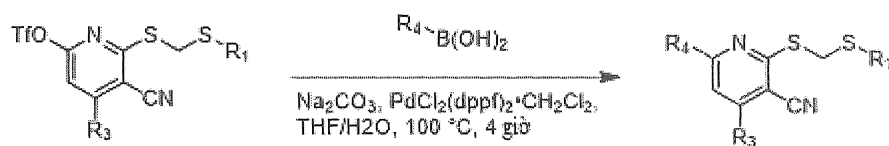
Bổ sung triethylamin (2,0 đương lượng) và clometylsulfua thích hợp (2,0 đương lượng) vào dung dịch của hydroxypyridin (1,0 đương lượng) trong axetonitril. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 25°C trong 15 phút. Cô hỗn hợp và tinh chế sản phẩm thô bằng prep-HPLC để thu được hợp chất đích.

Bước 3: Triflat hóa



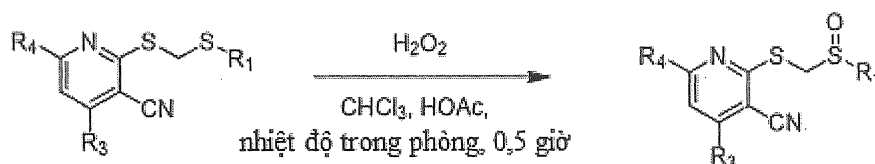
Bổ sung kali tert-butoxit (1,2 đương lượng) và 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-(triflometylsulfonyl)metansulfonamid (1,2 đương lượng) vào dung dịch của alkylated hydroxypyridin (1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 3 giờ và cô. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp bằng diclometan. Cô các lớp hữu cơ kết hợp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột để thu được hợp chất đích.

Bước 4: phản ứng Suzuki



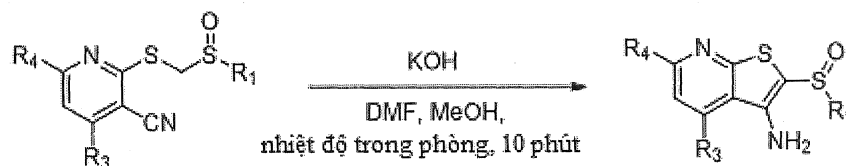
Bổ sung natri cacbonat (2,0 đương lượng) vào dung dịch của triflat (1,0 đương lượng) trong tetrahydrofuran và nước. Bổ sung phức hợp 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II) diclorua diclometan (0,05 đương lượng) và axit boronic thích hợp (1,5 đương lượng). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 giờ dưới khí quyển nitơ. Cô hỗn hợp và bổ sung nước. Chiết hỗn hợp với diclometan và cô các pha hữu cơ kết hợp. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột để tạo ra hợp chất đích.

Bước 5: sự oxy hóa thành sulfoxit



Chuyển hóa sulfua thành sulfoxit bằng cách sử dụng cùng quy trình được mô tả trong Quy Trình Chung A.

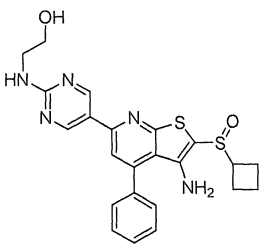
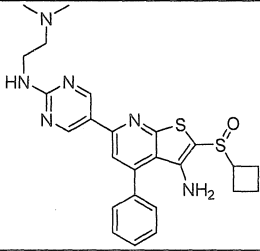
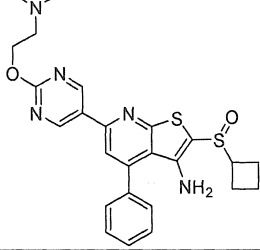
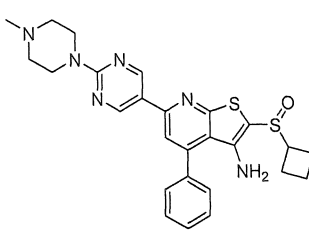
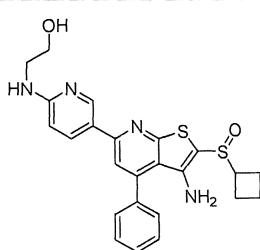
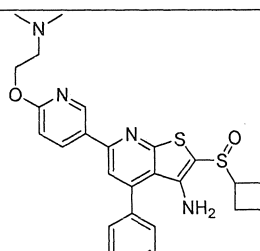
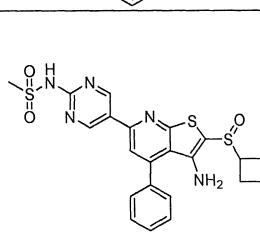
Bước 6: tạo mạch vòng



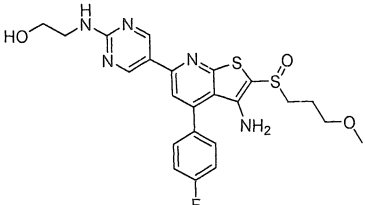
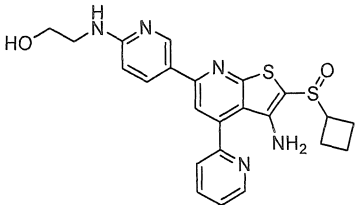
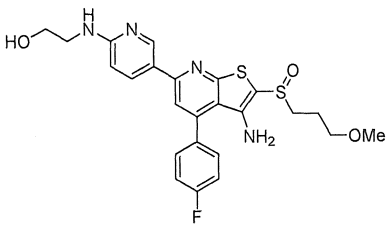
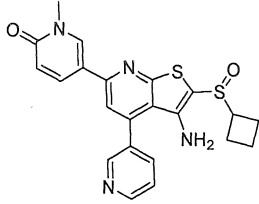
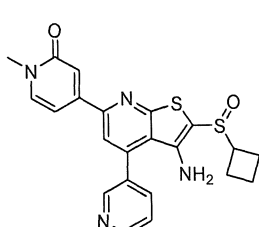
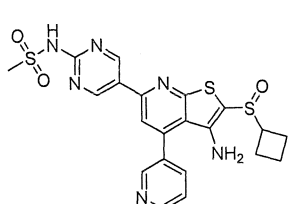
Tạo mạch vòng sulfoxit thành hợp chất đích cuối cùng bằng cách sử dụng cùng quy trình được mô tả trong Quy Trình Chung A.

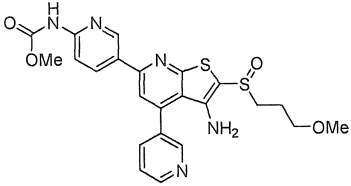
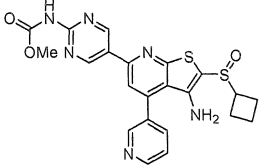
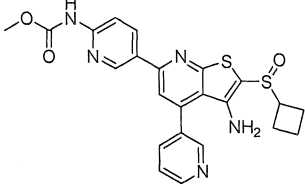
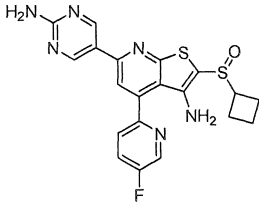
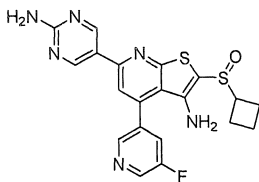
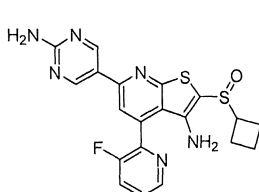
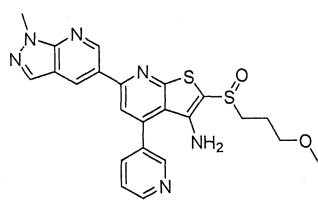
Các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu bắt đầu đã biết bằng cách sử dụng Quy Trình Chung B. Đối với các hợp chất chọn lọc, các chất đồng phân đối ảnh được phân giải từ chất triệt quang bằng cách sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối xứng (SFC) và được báo cáo với độ dôi đồng phân đối ảnh (ee) và/hoặc các giá trị quay quang học. Trong một số trường hợp, chỉ đồng phân R-(+) hoạt động hơn được điều chế/được phân lập.

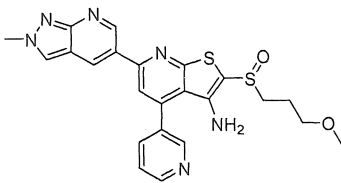
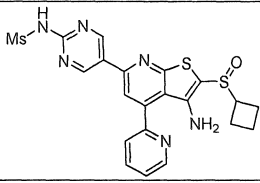
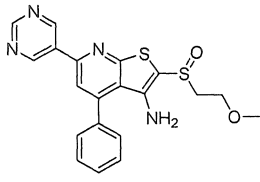
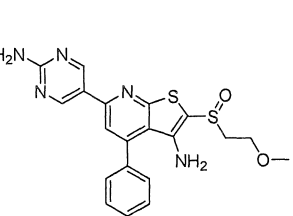
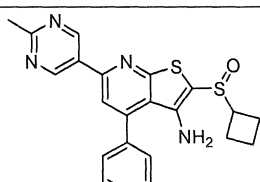
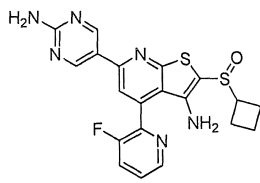
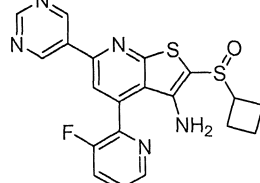
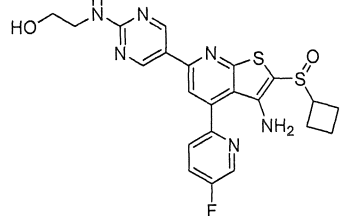
Ví dụ Số	Cấu trúc	400 MHz NMR (δ ; CDCl ₃ trừ khi có chỉ dẫn khác)	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Thông tin bất đối xứng
83		9,43 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 7,58 (s, 4H), 7,50 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,07-2,39 (m, 5H).	407,1	
84		9,29 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,69 (d, $J=4,0$ Hz, 1H), 8,45 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 - 7,45 (m, 5H), 7,43-7,42 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,02-3,93 (m, 1H), 2,82 - 2,77 (m, 1H), 2,38 - 2,25(m, 2H), 2,10 - 2,06 (m, 1H), 2,10 - 2,05 (m, 2H).	406,2	
85		9,03 (s, 2H), 7,49-7,55 (m, 5H), 7,41 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,93-4,01 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 1H), 2,35-2,38(s, 2H), 2,25-2,26 (m, 1H), 2,06-2,10 (m, 2H).	422,1	
86		8,04 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,47-7,54 (m, 5H), 7,26 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,91-3,98 (m, 1H), 2,76-2,83 (m, 1H), 2,23-2,38 (m, 3H), 2,05-2,09 (m, 2H).	409,2	
87		9,31 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 8,476 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,06 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,64 (d, $J=3,2$ Hz, 1H), 7,46-7,49 (m, 1H), 6,67 (s, 2H), 3,95-4,03 (m, 1H), 2,82-2,89 (m, 1H), 2,36-2,40 (m, 2H), 2,24-2,25 (m, 1H), 2,07-2,11 (m, 2H).	413,1	
88		8,82 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,18-8,24 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,54-6,58 (m, 1H), 3,83-3,91 (m, 1H), 2,59-2,66 (m, 1H), 1,93-2,21 (m, 5H).	428,1	
89		9,30 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 9,06 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,70 (d, $J_1=1,6$ Hz, $J_2=4,8$ Hz, 1H), 8,46-8,49 (m, 1H), 7,82-7,84 (m, 2H), 7,45 (d, $J_1=4,8$ Hz, $J_2=8,0$ Hz, 1H), 5,93 (s, 2H), 3,93-4,01 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,35-2,43 (m, 2H), 2,23-2,25 (m, 1H), 2,06-2,10 (m, 2H).	413,2	
90		9,46 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,84 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J_1=8,8$ Hz, $J_2=2,4$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 6,57 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 6,37 (s, 2H), 3,82-3,90 (m, 1H), 2,58-2,65 (m,	428,2	

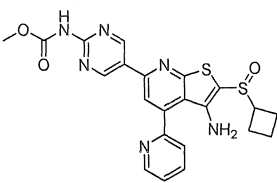
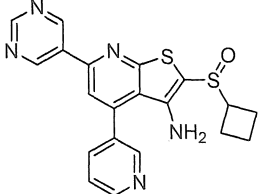
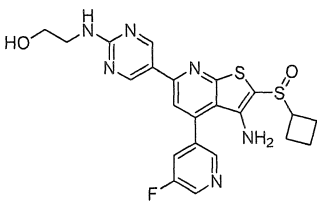
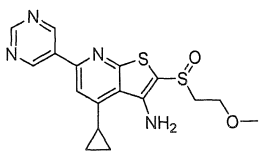
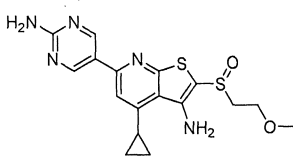
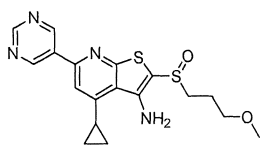
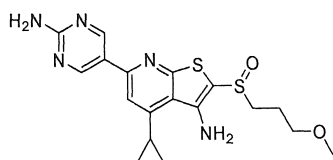
		1H), 2,14-2,22 (m, 3H), 1,92-2,03 (m, 2H).		
91		9,00 (s, 2H), 7,55-7,58 (m, 4H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,85 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,69-3,98 (m, 5H), 2,77-2,79 (m, 1H), 2,37-2,40 (m, 2H), 2,34-2,37 (m, 1H), 2,07-2,11 (m, 2H).	466,3	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +3,2^\circ$ Đồng phân S: ee 95,2%; $[\alpha] = -0,7^\circ$
92		8,45 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 7,55 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 5H), 6,78 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,64-4,55 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,99-3,89 (m, 1H), 2,85-2,71 (m, 3H), 2,48-2,28 (m, 8H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,13-2,00 (m, 2H).	493,2	
93		9,21 (s, 2H), 7,56-7,48 (m, 6H), 4,58 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,99-3,93 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 3H), 2,38-2,35 (m, 8H), 2,10-2,06 (m, 3H).	494,2	
94		9,02 (s, 2H), 7,55 (m, 3H), 7,48 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,02-3,92 (m, 5H), 2,85-2,72 (m, 1H), 2,52 (m, 4H), 2,42-2,31 (m, 5H), 2,29-2,19 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H).	505,3	Đồng phân R: $[\alpha] = +57,4^\circ$ Đồng phân S: $[\alpha] = -35,0^\circ$
95		8,72 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,24 (dd, $J_1 = 2,0$ Hz, $J_2 = 11,2$ Hz, 1H), 7,54-7,49 (m, 5H), 7,14 (s, 1H), 6,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,65 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,62-3,58 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,23 (s, 1H), 2,09-2,04 (m, 2H).	465,0	
96		8,83 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,34 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 6H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,51 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 4,01-3,93 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 2H), 2,40-2,35 (m, 8H), 2,24-2,05 (m, 3H).	493,0	
97		DMSO- d_6 9,19 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 7,58-7,61 (m, 5H), 4,91 (s, 1H), 3,81-3,89 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 1,61-2,66 (m, 1H), 2,14-2,21 (m, 2H), 2,01-2,03 (m, 1H), 1,91-1,94 (m, 2H).	500,1	Đồng phân R: ee 98,2%; $[\alpha] = +47,6^\circ$ Đồng phân S: ee 93,0%; $[\alpha] =$

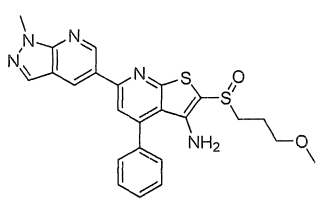
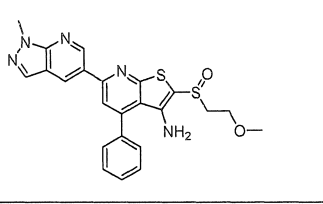
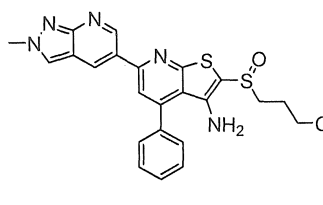
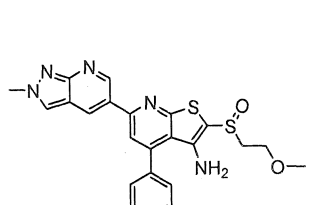
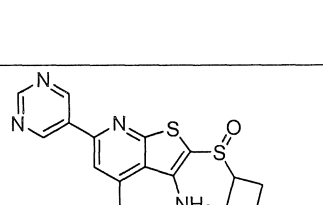
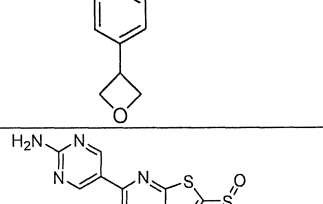
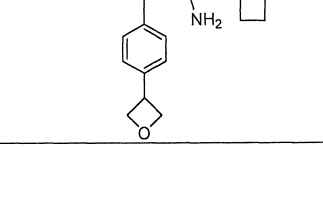
				-66,1°
98		9,27 (s, 2H), 8,23 (brs, 1H), 7,50-7,58 (m, 6H), 4,60 (s, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 2,55-2,85 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,34-2,36 (m, 2H), 2,24-2,25 (m, 1H), 2,07-2,11 (m, 2H).	464,2	
99		9,29 (s, 2H), 9,02 (brs, 1H), 7,44-7,57 (m, 6H), 4,60 (s, 2H), 3,91-3,99 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,24-2,38 (m, 3H), 2,04-2,10 (m, 2H).	480,1	
100		9,03 (s, 2H), 7,50 - 7,47 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,53 - 3,50 (m, 2H), 3,40 - 3,30 (m, 4H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 2,07 - 2,00 (m, 2H)	458,2	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +29,3^\circ$ Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -28,5^\circ$
101		9,51 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 9,01 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,51 (s, 1H), 7,49 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 3,53 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,43-3,36 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H).	427,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +84,6^\circ$ Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -160,5^\circ$
102		9,52 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 9,02 (d, $J = 4,8$ Hz, 2H), 8,50 (s, 1H), 7,51 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 2,50-2,06 (m, 5H).	409,0	
103		8,97 (s, 2H), 8,81 (dd, $J_1 = 1,6$, $J_2 = 4,8$ Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,52 - 7,49 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,91 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,95 - 3,87 (m, 3H), 3,74 - 3,62 (m, 3H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H)	467,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +83,4^\circ$ Đồng phân S: ee 96,5%; $[\alpha] = -71,0^\circ$
104		8,9,03 (s, 2H), 8,77 (d, $J = 4$ Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 1H), 7,72 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,50-7,49 (m, 1H), 5,83 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,96-3,88 (m, 3H), 3,71-3,69 (m, 2H), 3,41 (s, 1H), 2,82-2,79 (m, 1H), 2,37-2,33 (m, 2H), 2,09-2,05 (m, 3H).	467,0	Đồng phân R: ee 98,5%; $[\alpha] = +128,3^\circ$ Đồng phân S: ee 95,8%; $[\alpha] = -121,9^\circ$

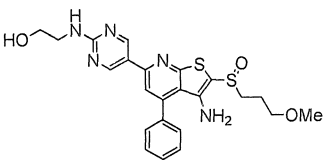
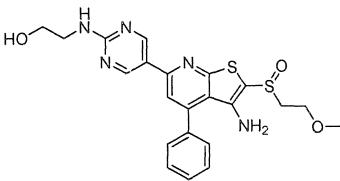
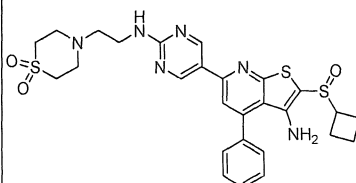
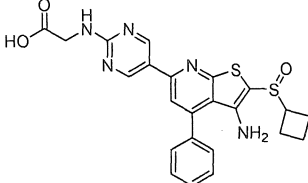
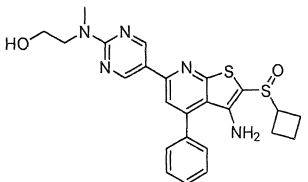
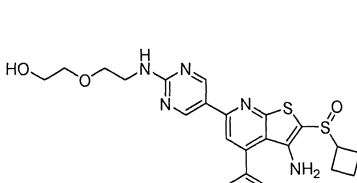
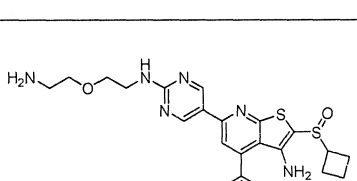
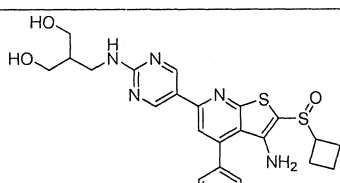
105		8,99 (s, 2H), 7,52 - 7,47 (m, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,01 (t, $J=5,8$ Hz, 1H), 4,57 (br s, 2H), 3,89 - 3,87 (m, 2H), 3,70 - 3,69 (m, 2H), 3,52 - 3,49 (m, 2H), 3,33 (s, 4H), 3,22 - 3,16 (m, 1H), 2,05 - 2,00 (m, 2H)	502,1	
106		8,76 (s, 2H), 8,27 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,95-7,96 (m, 1H), 7,73 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H), 6,57 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 5,15 (m, 1H), 3,92-3,96 (m, 1H), 3,86 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,59-3,62 (m, 2H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,36-2,39 (m, 2H), 2,05-2,09 (m, 3H).	466,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +21,0^\circ$ Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -52,9^\circ$
107		8,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J_1 = 2,0$, $J_2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,59 - 7,37 (m, 2H), 7,29 (s, 2H), 7,26 (s, 1H), 6,53 (d, $J = 3,6$ Hz, 1H), 5,36 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,90 - 3,80 (m, 2H), 3,57 - 3,55 (m, 2H), 3,52 - 3,47 (m, 2H), 3,36 - 3,29 (m, 4H), 3,21-3,14 (m, 1H), 2,02 - 1,95 (m, 2H)	501,0	
108		DMSO- d_6 8,81 - 8,74 (m, 3H), 8,31 (dd, $J = 2,0, 9,2$ Hz, 1H), 8,01 - 7,99 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,59 (dd, $J = 4,8, 7,6$ Hz, 1H), 6,52 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,89 (s, 2H), 3,89 - 3,81 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 2,64 - 2,61 (m, 1H), 2,24 - 2,12 (m, 3H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H)	437,1	
109		DMSO- d_6 8,79 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,77 - 8,72 (m, 1H), 8,03 - 8,01 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 4,8, 7,2$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 1H), 3,48 (s, 3H), 2,64 - 2,62 (m, 1H), 2,26 - 2,10 (m, 3H), 2,09 - 1,97 (m, 1H), 1,97 - 1,86 (m, 1H)	437,1	
110		DMSO- d_6 9,29 (s, 2H), 8,79 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,75 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,61-7,58 (m, 1H), 4,93 (s, 2H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,66 - 2,61 (m, 1H), 2,18 - 2,16 (m, 3H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 1,95 - 1,89 (m, 1H)	501,0	

111		8,99 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,85-8,79 (m, 2H), 8,45 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55-7,49 (m, 2H), 4,52 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,53 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H)	498,2	
112		9,28 (s, 2H), 8,84-8,83 (m, 1H), 8,80 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,50 (br s, 2H), 3,99-3,95 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,12- 2,06 (m, 2H)	481,1	
113		8,98 (s, 1H), 8,82-8,81 (m, 2H), 8,46 (br d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 8,14 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,87 (br d, $J = 4,6$ Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 4,49 (br s, 2H), 3,96 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 2,82-2,80 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,11-2,10 (m, 1H), 2,09-2,07 (m, 2H)	480,1	
114		9,04 (s, 2H), 8,64 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 2,88 - 2,76 (m, 1H), 2,45 - 2,29 (m, 2H), 2,26 - 2,21 (m, 1H), 2,15 - 2,01 (m, 2H)	441,0	
115		DMSO- d_6 9,06 (s, 2H), 8,74 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 8,64 - 8,62 (m, 1H), 8,07 - 7,97 (m, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 5,01 (s, 2H), 3,89 - 3,81 (m, 1H), 2,63 - 2,61 (m, 1H), 2,26 - 2,10 (m, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,96 - 1,90 (m, 1H)	441,1	
116		DMSO- d_6 9,05 (s, 2H), 8,71 - 8,64 (m, 1H), 8,12 - 8,02 (m, 2H), 7,77 - 7,73 (m, 1H), 7,19 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,91 - 3,83 (m, 1H), 2,67 - 2,60 (m, 1H), 2,25 - 2,11 (m, 3H), 2,08 - 1,97 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H)	441,0	
117		9,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,86 - 8,82 (m, 2H), 8,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,53 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,43 - 3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,31 - 3,22 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 2H)	479,1	

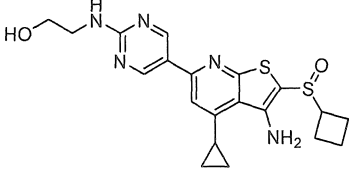
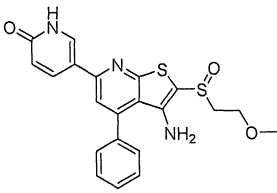
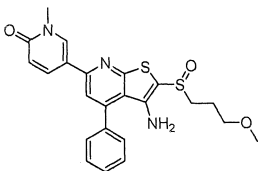
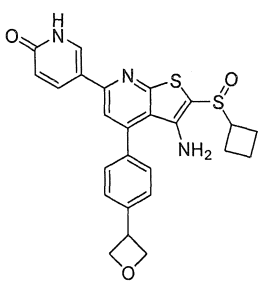
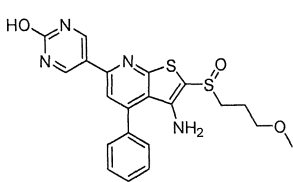
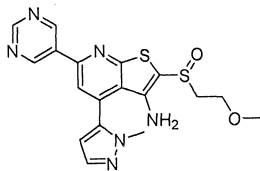
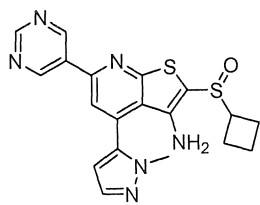
118		9,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,85 - 8,80 (m, 3H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,53 (dd, $J = 5,2, 7,2$ Hz, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,53 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,42 - 3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30 - 3,21 (m, 1H), 2,09 - 2,01 (m, 2H)	479,1	
119		9,33 (s, 2H), 8,80 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 8,02-7,99 (m, 1H), 7,74 (d, $J = 10,4$ Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 5,63 (s, 2H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,41-2,04 (m, 5H).	501,0	
120		9,44 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 7,59-7,58 (m, 4H), 7,50 (s, 2H), 4,63 (s, 2H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,60-3,59 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,30-3,28 (m, 1H)	411,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +124,7^\circ$ Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -85,5^\circ$
121		9,03 (s, 2H), 7,56-7,55 (m, 3H), 7,49 (s, 2H), 7,42 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,70-3,69 (m, 1H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,29-3,27 (m, 1H)	426,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +49,8^\circ$ Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -54,6^\circ$
122		9,31 (s, 2H), 7,57-7,50 (m, 6H), 4,61 (s, 2H), 4,02-3,92 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 2H).	421,0	
123		DMSO- d_6 9,01 (s, 2H), 8,63 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,05-8,01 (m, 2H), 7,73-7,69 (m, 1H), 7,15 (s, 2H), 5,19 (s, 2H), 3,85-3,81 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 2,64-2,57 (m, 1H), 2,19-2,08 (m, 3H), 2,01-1,83 (m, 2H).	441,1	
124		9,44 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 8,64-8,63 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,58-7,54 (m, 1H), 5,60-4,92 (m, 2H), 2,91-2,72 (m, 1H), 2,52-1,93 (m, 6H).	426,2	
125		9,02 (s, 2H), 8,64 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,74-7,72 (m, 1H), 7,71-7,68 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,98-3,88 (m, 3H), 3,71-3,68 (m, 2H), 3,52-3,38 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,43-2,29 (m, 2H), 2,26-2,19 (m, 1H), 2,12-2,03 (m, 2H)	485,0	

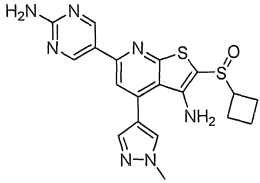
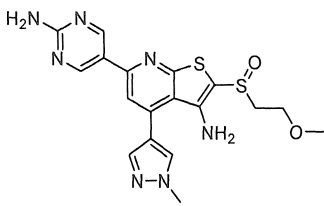
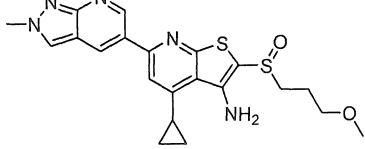
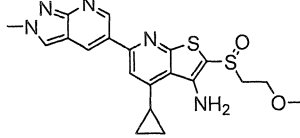
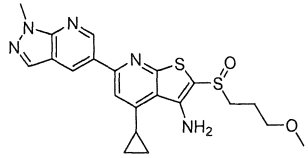
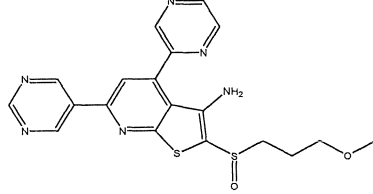
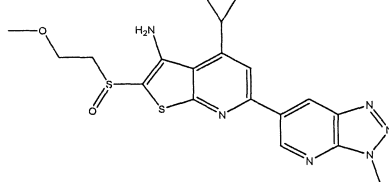
126		9,30 (s, 2H), 8,80-8,79 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,73 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,99-3,91 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,85-2,97 (s, 1H), 2,48-2,11 (m, 5H).	427,0	
127		9,44 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 8,85-8,81 (m, 2H), 7,89-7,87 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,03-3,93 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 1H), 2,45-2,23 (m, 3H), 2,15-2,06 (m, 2H).	408,0	
128		8,92 (s, 2H), 8,76-8,63 (m, 2H), 7,73-7,55 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,04 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,98-3,82 (m, 4H), 3,76-3,63 (m, 2H), 2,84-2,72 (m, 1H), 2,41-2,30 (m, 2H), 2,29-2,17 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 2H)	485,2	
129		9,38 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,75-3,73 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,58-2,54 (m, 1H), 1,25-1,23 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 2H).	375,0	Đồng phân R: ee 94,0%; $[\alpha] = +78,0^\circ$ Đồng phân S: ee 96,1%; $[\alpha] = -91,3^\circ$
130		8,98 (s, 2H), 7,32 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,90-3,88 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,30-3,27 (m, 1H), 2,53-2,49 (m, 1H), 1,26 (s, 1H), 1,21-1,19 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H).	390,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +57,1^\circ$ Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -22,5^\circ$
131		9,37 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,62 (s, 2H), 3,55 (t, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,26-1,21 (m, 2H), 1,14-1,02 (m, 2H).	389,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +72,5^\circ$ Đồng phân S: ee 98,0%; $[\alpha] = -67,5^\circ$
132		8,98 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31-3,22 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, $J = 5,4, 8,3$ Hz, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,23-1,16 (m, 2H), 1,12-0,98 (m, 2H).	404,0	Đồng phân R: ee 98,2%; $[\alpha] = +38,4^\circ$ Đồng phân S: ee 98,9%; $[\alpha] = -32,8^\circ$

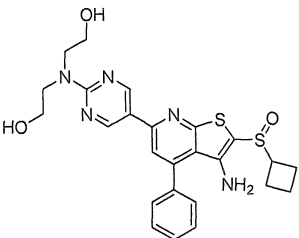
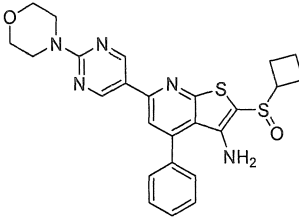
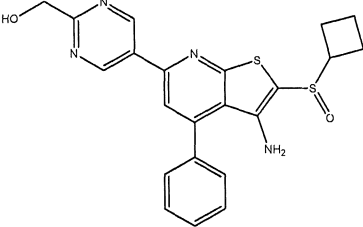
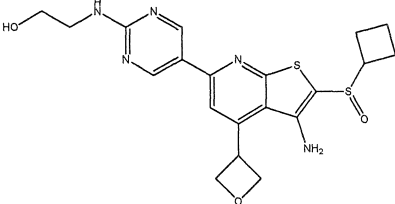
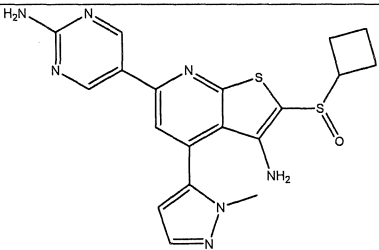
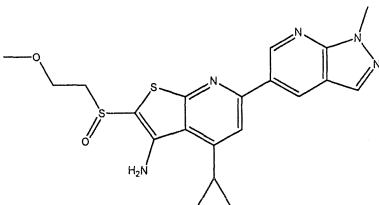
133		9,29 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,81 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,60-7,49 (m, 5H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,55-3,50 (m, 2H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H).	478,1	
134		9,29 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58-7,57 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,75-3,66 (m, 1H), 3,66-3,57 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 1H).	464,1	
135		9,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,78 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,56-7,55 (m, 3H), 7,53-7,51 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,51 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,25-3,23 (m, 1H), 2,06-2,00 (m, 2H).	478,0	
136		9,40 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,82 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57-7,55 (m, 3H), 7,52 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,31-3,29 (m, 1H).	464,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +40,2^\circ$ Đồng phân S: ee 94,6%; $[\alpha] = -45,4^\circ$
137		DMSO- d_6 9,55 (s, 2H), 9,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,65 - 7,60 (m, 4H), 5,05 - 4,97 (m, 4H), 4,71 - 4,68 (m, 2H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 3,86 (m, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,24 - 2,10 (m, 3H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 1,91 (m, 1H)	436,2	
138		DMSO- d_6 9,05 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,67-7,53 (m, 4H), 7,13 (s, 2H), 5,01 (m, 2H), 4,94 (s, 2H), 4,70 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,39 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 2,72-2,54 (m, 2H), 2,18-2,10 (m, 2H), 2,07-1,85 (m, 2H)	478,0	
139		9,01 (s, 2H), 8,61 (dd, $J_1 = 1,2$ Hz, $J_2 = 4,8$ Hz, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,60 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 5,85 (s, 1H), 2,13 (s, 2H), 3,93-3,87 (m, 3H), 3,71-3,67 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,80-2,79 (m, 1H), 2,44-1,99 (m, 5 H).	485,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +3,8^\circ$ Đồng phân S: ee 97,7%; $[\alpha] = -69,4^\circ$

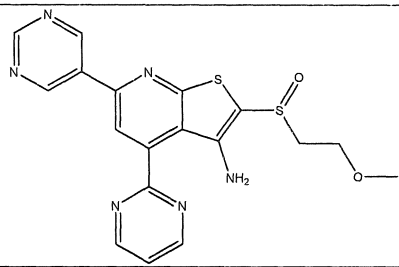
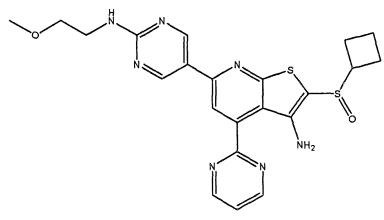
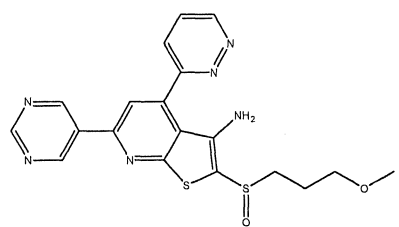
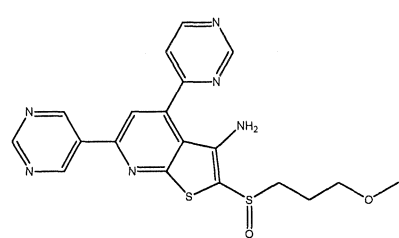
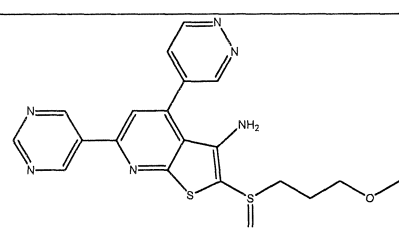
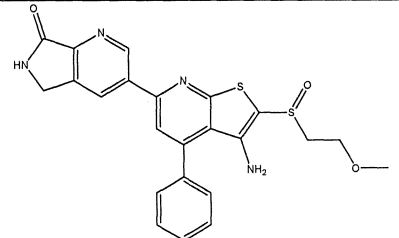
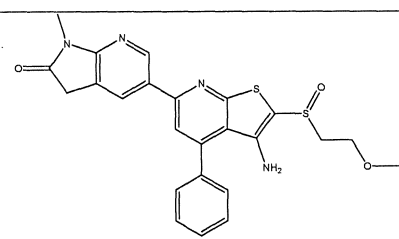
140		8,95 (s, 2H), 7,57-7,56 (m, 4H), 7,44 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,97 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,90-3,88 (m, 3H), 3,70-3,66 (m, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,20-3,17 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 3H).	484,0	
141		8,96 (s, 2H), 7,56-7,48 (m, 4H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,01 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,94-3,80 (m, 4H), 3,70-3,65 (m, 2H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,29-3,19 (m, 1H)	470,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +40,533^\circ$; Đồng phân S: ee 99%; $[\alpha] = -39,950^\circ$;
142		DMSO- d_6 9,09 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,61-7,55 (m, 5H), 4,91 (s, 2H), 3,88-3,80 (m, 1H), 3,50-3,46 (m, 2H), 3,09-3,07 (m, 4H), 2,98-2,97 (m, 4H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,21-2,14 (m, 2H), 2,05-1,89 (m, 2H).	583,3	
143		DMSO- d_6 9,09 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 5H), 4,91 (s, 2H), 3,87-3,80 (m, 3H), 2,66-2,64 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 3H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,92-1,91 (m, 1H).	480,1	
144		9,02 (s, 2H), 7,56-7,55 (m, 3H), 7,48 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,98-3,93 (m, 3H), 3,89-3,86 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H).	480,1	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +80,2^\circ$; Đồng phân S: ee 98,3%; $[\alpha] = -64,3^\circ$
145		8,98 (s, 2H), 7,60-7,44 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 6H), 3,64-3,64 (m, 2H), 2,80-2,75 (m, 1H), 2,65 (s, 1H), 2,35-2,34 (m, 2H), 2,23-2,22 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 2H)	510,2	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +86,3^\circ$; Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -83,1^\circ$
146		8,93 (s, 2H), 7,50-7,45 (m, 3H), 7,40 (m, 2H), 7,31 (m, 1H), 5,79 (m, 1H), 4,50-4,44 (m, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,69-3,57 (m, 4H), 3,46 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 1H), 2,35-2,23 (m, 2H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,04-1,93 (m, 2H).	509,1	
147		DMSO- d_6 9,08 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,60-7,56 (m, 5H), 4,90 (s, 2H), 4,47 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,50-3,45 (m, 4H), 3,40-3,36 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,18-2,14 (m,	510,2	

		3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,87-1,84 (m, 2H).		
148		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,07 (s, 2H), 7,84 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,68-7,55 (m, 3H), 7,49-7,40 (m, 2H), 4,83 (d, <i>J</i> = 3,2 Hz, 2H), 4,72 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,84 (t, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,54-3,52 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,95-1,86 (m, 1H)	484,1	
149		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,08 (s, 2H), 7,79 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,59-7,38 (m, 3H), 4,92 (s, 2H), 4,78-4,67 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,21-2,13 (m, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H).	484,1	
150		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,08 (s, 2H), 7,75 (s, 1H), 7,65-7,58 (m, 3H), 7,43 (m, 2H), 4,91 (s, 2H), 4,74 (s, 1H), 3,88-3,79 (m, 1H), 3,54 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,42 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 2,67-2,58 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,92 (m, 1H).	484,0	
151		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,09 (s, 2H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,68-7,56 (m, 3H), 7,56-7,49 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,74 (t, <i>J</i> = 5,4 Hz, 1H), 3,91-3,78 (m, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,97-1,86 (m, 1H)	500,1	
152		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,08 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,61-7,59 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,74 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,54 (q, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,23-2,11 (m, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H)	500,0	
153		9,01 (s, 2H), 7,86-7,68 (m, 4H), 7,37 (s, 1H), 5,85 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 1H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,00-3,94 (m, 1H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 2H), 2,86-2,74 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 2H)	534,3	
154		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,09 (s, 2H), 7,95 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 2H), 7,86-7,78 (m, 3H), 7,63 (t, <i>J</i> = 5,8 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,74 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,54 (m, 2H), 3,42 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 1H), 2,23-2,10 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 1H)	534,2	

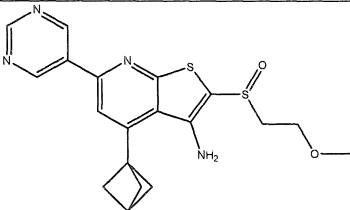
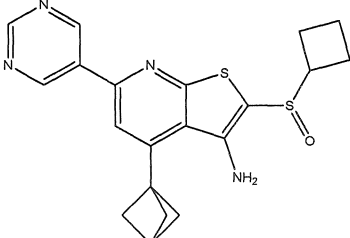
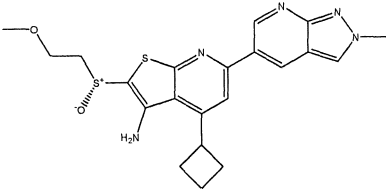
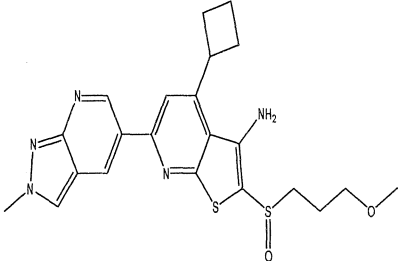
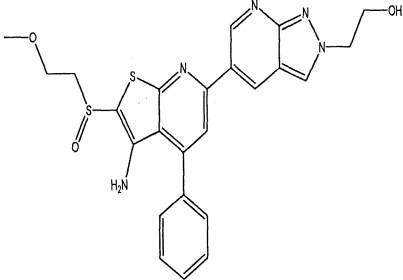
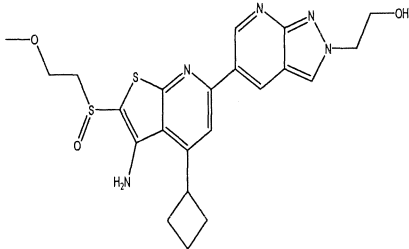
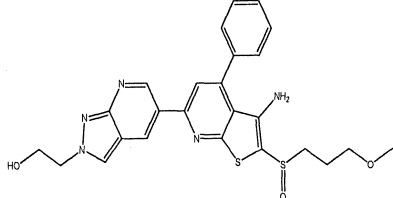
155		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,03 (s, 2H), 7,56 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,97 (s, 2H), 4,73 (t, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,21-2,15 (m, 3H), 2,08-1,82 (m, 2H), 1,13-1,07 (m, 4H).	430,1	Đồng phân R: ee 99%; [α] = +165,085° Đồng phân S: ee 99%; [α] = -142,011°
156		DMSO- <i>d</i> ₆ 8,38 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, <i>J</i> = 2,4 Hz, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61-7,54 (m, 5H), 6,43 (d, <i>J</i> = 10,0 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,22 - 3,13 (m, 2H)	426,1	
157		DMSO- <i>d</i> ₆ 8,76 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, <i>J</i> ₁ = 9,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,62-7,57 (m, 5H), 6,52 (d, <i>J</i> = 9,6 Hz, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,55 (s, 3H), 3,42 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 2H).	454,2	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +42,2° Đồng phân S: ee 100%; [α] = -42,2°
158		DMSO- <i>d</i> ₆ 8,35 (d, <i>J</i> = 2,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, <i>J</i> ₁ = 9,6 Hz, <i>J</i> ₂ = 2,8 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,63-7,55 (m, 4H), 6,43 (d, <i>J</i> = 9,2 Hz, 1H), 5,01 (dd, <i>J</i> ₁ = 8,8 Hz, <i>J</i> ₂ = 6,4 Hz, 2H), 4,93 (s, 2H), 4,69 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,83 (t, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,20-2,12 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H).	478,3	
159		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,38 (s, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 5H), 4,95 (s, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,49 (t, <i>J</i> = 6,2 Hz, 2H), 3,17 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 2H).	441,1	
160		9,37 (s, 2H), 9,25 (s, 1H), 7,62 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,45-6,43 (m, 1H), 4,48 (d, <i>J</i> = 28,8 Hz, 2H), 3,82-3,79 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 1H).	415,0	
161		9,44 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63 (m, 1H), 6,50 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 2H), 3,95 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,89-2,78 (m, 1H), 2,48-2,22 (m, 3H), 2,17-2,04 (m, 2H)	411,2	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +155,822° Đồng phân S: ee 99%; [α] = -152,807°

162		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,02 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,36 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,89-3,81 (m, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H)	426,2	Đồng phân R: ee 100%; [α] = + 147,330°; Đồng phân S: ee 100%; [α] = - 115,373°;
163		DMSO- <i>d</i> ₆ 9,03 (s, 2H), 8,15 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 5,37 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,22-3,17 (m, 1H).	430,2	
164		9,36 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,32 (s, 3H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,61-2,51 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,25-1,18 (m, 2H), 1,17-1,03 (m, 2H)	442,1	Đồng phân R: ee 99,1%; [α] = +90,130°; Đồng phân S: ee 98,6%; [α] = -91,799°;
165		9,33 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 8,74 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,91-3,89 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 2,55-2,50 (m, 1H), 1,23-1,20 (m, 2H), 1,11-1,06 (m, 1H).	428,1	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +88,226°; Đồng phân S: ee 97%; [α] = - 96,320°
166		9,23 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,73 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,49 (d, <i>J</i> = 0,8 Hz, 1H), 5,60 (s, 2H), 4,22 (s, 3H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,61-2,53 (m, 1H), 2,13-2,05 (m, 2H), 1,26-1,18 (m, 2H), 1,17-1,10 (m, 1H), 1,09-1,03 (m, 1H).	442,1	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +97,440°; Đồng phân S: ee 98,3%; [α] = -105 808°;
167		CD ₃ OD 9,62 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 9,22 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,87-8,84 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 3,54 (t, <i>J</i> = 6,0 Hz, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H).	427,1	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +138,624°; Đồng phân S: ee 100%; [α] = -130,813°
168		9,43 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 8,91 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,58 (s, 2H), 4,42 (s, 3H), 3,94-3,88 (m, 1H), 3,76-3,71 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,35-3,29 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 1,27-1,22 (m,	429,0	Đồng phân R: ee 100%; [α] = + 56,429°; Đồng phân S: ee 98°;

		2H), 1,16-1,12 (m, 1H), 1,09-1,04 (m, 1H).		$[\alpha] = -44,012^\circ$
169		9,01 (s, 2H), 7,56-7,55 (m, 3H), 7,48 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,98-3,95 (m, 4H), 3,92-3,90 (m, 4H), 3,78-3,73 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,25-2,22 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H).	510,1	Đồng phân R: ee 98%; $[\alpha] = +73,795$. Đồng phân S: ee 96%; $[\alpha] = -86,782$.
170		9,05 (s, 2H), 7,57-7,56 (m, 3H), 7,50-7,49 (m, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,00-3,93 (m, 5H), 3,83-3,80 (m, 4H), 2,80-2,78 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,28-2,24 (m, 1H), 2,11-2,07 (m, 2H).	492,1	
171		DMSO-d ₆ 9,54 (s, 2H), 8,04 (s, 1H), 7,62 (s, 5H), 5,43 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,69 (m, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91-3,83 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,18-2,15 (m, 3H), 2,01-1,90 (m, 2H).	437,2	
172		DMSO-d ₆ 9,10 (s, 2H), 7,81 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 5,58 (s, 2H), 5,24-5,22 (m, 1H), 5,01-4,95 (m, 3H), 4,93-4,71 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 2H), 2,63-2,60 (m, 1H), 2,20-2,14 (m, 3H), 2,02-1,91 (m, 2H).	446,1	
173		9,05 (s, 2H), 7,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 4,52 (d, J = 37,6 Hz, 2H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 2H), 2,38-2,37 (m, 1H), 2,13-2,09 (m, 2H).	426,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +156,573^\circ$; Đồng phân S: ee 97%; $[\alpha] = -174,310^\circ$;
174		9,23 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,91-3,89 (m, 1H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,34-3,29 (m, 1H), 2,57-2,53 (m, 1H), 1,23-1,21 (m, 2H), 1,12-1,10 (m, 1H), 1,08-1,07 (m, 1H).	428,1	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +73,395$. Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -59,486$.
175		9,56 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 9,32 (s, 1H), 9,16 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,53 (s, 1H), 7,77 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 3,40-3,26 (m, 4H).	413,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +127,997$. Đồng phân S: ee

				100%; $[\alpha] = -231,162$.
176		9,08 (s, 2H), 8,98 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,46 (t, $J = 4,8$ Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,73 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,63-3,60 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 1H), 2,10-2,06 (m, 2H).	379,0	
177		DMSO-d6 9,63 (s, 2H), 9,48-7,46 (m, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,39-8,36 (m, 2H), 8,10-8,06 (m, 1H), 5,87 (s, 2H), 3,43 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,13-3,04 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H).	427,2	
178		9,47 (s, 2H), 9,44 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 9,34 (s, 1H), 9,06 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J_1 = 4,8$ Hz, $J_2 = 1,2$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,68 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,37 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,11-2,03 (m, 2H);	427,1	Đồng phân R: ee 98,6%; $[\alpha] = +124,899^\circ$; Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -141,197^\circ$;
179		DMSO-d6 9,60 (s, 2H), 9,51-9,50 (m, 1H), 9,44-9,43 (m, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,45 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,21-3,16 (m, 1H), 3,13-3,06 (m, 1H), 1,89 (s, 2H).	427,0	
180		9,44 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62-7,48 (m, 5H), 6,74 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,95-3,83 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,65-3,57 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,29 (m, 1H).	465,1	Đồng phân R: ee 98%; $[\alpha] = +49,923^\circ$; Đồng phân S: ee 98%; $[\alpha] = -43,697^\circ$
181		8,86 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,61-7,57 (m, 3H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 3,32-3,25 (m, 1H).	479,2	

182		8,99 (s, 2H), 7,56-7,49 (m, 5H), 7,36 (s, 1H), 4,85-4,81 (m, 1H), 4,55-4,48 (m, 4H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,98-3,94 (m, 1H), 2,81-2,75 (m, 1H), 2,47-2,45 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 1H), 2,09-2,05 (m, 2H).	478,1	
183		DMSO-d6 9,12 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,64-7,51 (m, 5H), 5,70 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,06-3,93 (m, 4H), 3,84 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,17 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 1H), 1,45 (s, 3H).	492,2	
184		8,99 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,01-3,97 (m, 1H), 3,93-3,90 (m, 4H), 3,81-3,79 (m, 4H), 2,83-2,80 (m, 1H), 2,51-2,50 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,35-2,28 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 2H).	456,1	
185		8,94 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 4,84-4,83 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 2H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,98-3,96 (m, 1H), 2,81-2,80 (m, 1H), 2,52-2,50 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 3H), 2,38-2,26 (m, 1H), 2,11-2,08 (m, 2H), 1,18-1,16 (m, 2H), 1,08-1,00 (m, 2H).	442,0	
186		9,42 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,27-2,14 (m, 1H), 2,09-1,99 (m, 1H).	389,1	Đồng phân R: ee 99%; [α] _D ²⁵ = +55,025°; Đồng phân S: ee 100%; [α] _D ²⁵ = -49,891°;
187		9,40 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 3,53 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,55-2,49 (m, 2H), 2,47-2,35 (m, 2H), 2,24-2,13 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 3H).	403,1	
188		DMSO-d6 9,55 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,50-4,41 (m, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,46-2,34 (m, 4H), 2,21-2,13 (m, 2H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,97-1,82 (m, 2H).	385,3	

189		9,42 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 3,96-3,89 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,69-3,63 (m, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,47 (s, 6H).	401,0	
190		9,38 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,03-3,95 (m, 1H), 2,88-2,77 (m, 1H), 2,76 (s, 1H), 2,47-2,41 (m, 7H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,14-2,06 (m, 2H).	397,1	
191		9,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,30 (s, 3H), 4,25-4,16 (m, 1H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,71-3,66 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,58-2,43 (m, 3H), 2,41-2,32 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 1H).	427,1	Đồng phân R: ee 99%; [α] = +119,373°; Đồng phân S: ee 99%; [α] = -131,920°;
192		DMSO-d6 9,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,48-4,38 (m, 1H), 4,26 (s, 3H), 3,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,20-3,12 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,45-2,32 (m, 4H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 3H).	456,2	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +23,834°; Đồng phân S: ee 97%; [α] = -24,371°;
193		9,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,64-7,54 (m, 5H), 7,53-7,45 (m, 1H), 4,65-4,57 (m, 4H), 4,37-4,21 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,90-3,83 (m, 1H), 3,73-3,67 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 1H).	494,1	Đồng phân R: ee 97,1%; [α] = +48,528°; Đồng phân S: ee 97%; [α] = -32,462°;
194		8,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,35-5,32 (m, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,59-4,57 (m, 2H), 4,43 (m, 2H), 4,24-4,16 (m, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,57-2,52 (m, 2H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,94-1,87 (m, 1H).	472,1	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +46,840°; Đồng phân S: ee 99%; [α] = -44,093°;
195		9,33 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,59-7,55 (m, 3H), 7,53-7,45 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,62-4,58 (m, 2H), 4,35-4,18 (m, 2H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,39-	508,2	

		3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,17 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 2H).		
196		9,21 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,60 (m, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,27-4,18 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 1H), 3,53 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,27-3,18 (m, 1H), 2,60-2,42 (m, 3H), 2,36-2,27 (m, 1H), 2,24-2,13 (m, 1H), 2,09-1,95 (m, 3H).	486,1	
197		8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 3H), 7,48-7,45 (m, 2H), 7,29 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,33 (t, J = 3,2 Hz, 2H), 4,09-4,05 (m, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,39 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H)	443,2	
198		MeOD 8,35 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,49 (s, 1H), 4,29 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,99-3,89 (m, 3H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 1H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,17-2,00 (m, 2H).	439,2	
199		8,13 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,57-7,52 (m, 3H), 7,48 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,09-4,03 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,39-3,45 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 1H), 2,92 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,06-1,98 (m, 2H).	457,0	
200		8,02 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,75-3,69 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,52-2,43 (m, 1H), 1,20-1,15 (m, 2H), 1,06-1,02 (m, 2H).	377,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +60,777^\circ$; Đồng phân S: ee 99%; $[\alpha] = -68,241^\circ$;
201		8,00 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,16 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 4,03-3,95 (m, 4H), 2,84-2,80 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 3H), 2,40-2,38 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,17-1,15 (m, 2H), 1,06-1,01 (m, 2H).	373,1	
202		8,00 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,53 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 4H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,08-2,01 (m, 2H), 1,16-1,14 (m, 2H), 1,05-1,00 (m, 2H).	391,0	

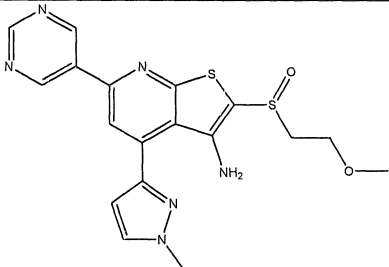
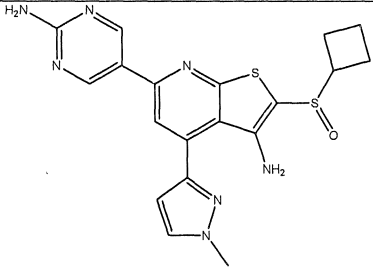
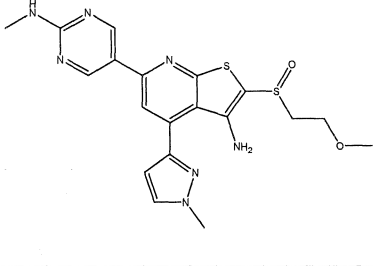
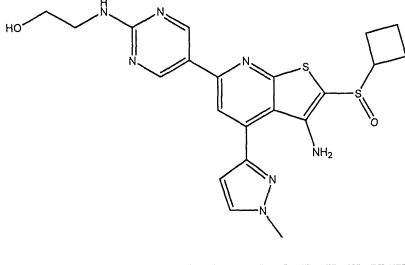
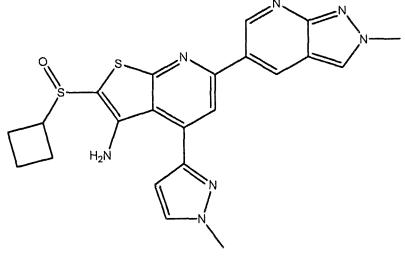
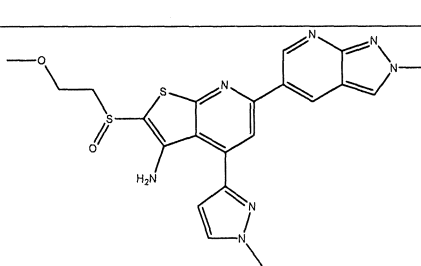
203		DMSO-d6 8,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,27 (s, 3H), 3,89-3,82 (m, 4H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,19-2,14 (m, 3H), 2,03-2,00 (m, 1H), 1,98-1,94 (m, 1H).	464,1	
204		9,45 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,45 (s, 2H), 4,07 (s, 3H), 4,01 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 2H).	411,0	
205		9,29 (s, 2H), 7,76 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,03-3,95 (m, 1H), 2,85- 2,80 (m, 4H), 2,44-2,36 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 1H), 2,14-2,10 (m, 2H).	425,0	
206		9,40 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,06 (s, 3H), 4,01-3,95 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,13- 2,08 (m, 2H).	411,0	
207		DMSO-d6 9,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 4,94 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,91-3,82 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,23-2,14 (m, 3H), 2,06- 1,97 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H).	520,0	Đồng phân R: ee 97%; [α] = + 50,037°; Đồng phân S: ee 95%; [α] = - 47,384°;
208		9,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,70 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,29 (s, 3H), 4,03- 3,95 (m, 1H), 2,84-2,83 (m, 1H), 2,54-2,50 (m, 1H), 2,41-2,38 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,21-1,19 (m, 2H), 1,10- 1,04 (m, 2H).	424,2	Đồng phân R: ee 99%; [α] = +86,00° Đồng phân S: ee 99%; [α] = - 110,40°

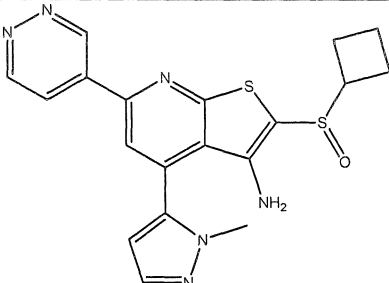
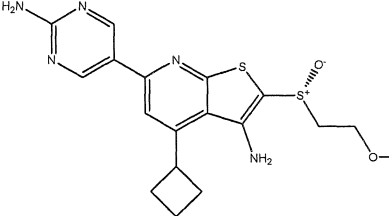
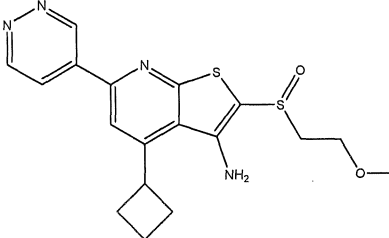
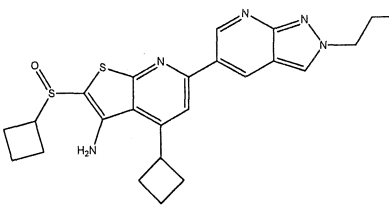
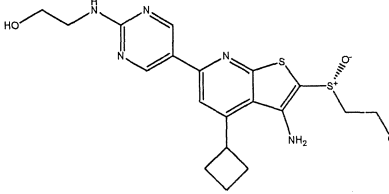
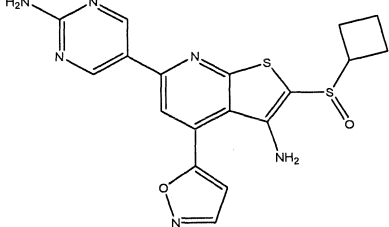
209		DMSO-d6 9,62 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 9,28 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,91-8,89 (m, 2H), 8,37 (s, 1H), 5,78 (s, 2H), 3,93-3,89 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,30-2,21 (m, 1H), 2,21-2,07 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H).	409,0	
210		8,93 (s, 2H), 7,60-7,52 (m, 5H), 7,35 (s, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,53-4,45 (m, 2H), 4,11 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,27-3,17 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H).	496,1	
211		8,98 (s, 2H), 7,60-7,56 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 4,87-4,79 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,53-4,48 (m, 2H), 4,12 (m, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,31-3,24 (m, 1H), 2,72 (d, J = 6,4 Hz, 1H).	482,1	
212		DMSO-d6 9,39-3,38 (d, 1H), 9,07-9,06 (d, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 (s, 5H), 4,95 (s, 2H), 4,87 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,54 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,91-3,85 (m, 2H), 3,42 (t, J = 2,4 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 3,18-3,11 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 1H), 1,88-1,78 (m, 2H).	508	
213		9,19 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,59 (s, 2H), 4,75-4,73 (m, 2H), 4,22-4,18 (m, 3H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 4H), 3,31-3,27 (m, 1H), 2,57-2,55 (m, 1H), 2,11-2,06 (m, 2H), 1,23-1,21 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 2H).	472,2	
214		9,45 (s, 1H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,63-7,50 (m, 5H), 6,90 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,30-3,22 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H).	479,0	
215		DMSO-d6 9,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,15 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 9,08 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,78-7,74 (m, 1H), 6,34 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,95-3,89 (m, 1H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 3H), 2,07-1,92 (m, 2H).	463,0	

216		DMSO-d ₆ 9,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,85 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 3H), 2,15-1,90 (m, 2H).	465,0	
217		8,93 (s, 2H), 7,39 (s, 1H), 6,03-6,01 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,24-4,15 (m, 1H), 4,00-3,90 (m, 4H), 3,72-3,68 (m, 2H), 2,88-2,78 (m, 1H), 2,53- 2,47 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 3H), 2,32-2,22 (m, 2H), 2,20-2,05 (m, 3H), 2,02-1,95 (m, 1H).	444,4	Đồng phân R: ee 99%; [α] = + 158,691°; Đồng phân S: ee 100%; [α] = - 151,194°;
218		DMSO-d ₆ 9,60 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25- 7,23 (m, 3H), 3,91-3,87 (m, 1H), 2,68-2,67 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,97-1,89 (m, 1H).	397,1	
219		DMSO-d ₆ 9,60 (s, 2H), 9,32-9,31 (m, 2H), 8,36 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,21 (s, 2H), 3,91 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,27-2,07 (m, 3H), 2,05- 1,98 (m, 1H), 1,96-1,86 (m, 1H).	398,1	Đồng phân R: ee 99%; [α] = + 222,308°; Đồng phân S: ee 100%; [α] = - 277,961°;
220		9,44 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 6,80 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,02- 3,94 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,49-2,39 (m, 1H), 2,38-2,32 (m, 1H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 2H).	398,1	
221		DMSO-d ₆ 9,10 (s, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,46-3,43 (m, 2H), 2,65-2,64 (m, 1H), 2,20-2,16 (m, 3H), 2,15-1,90 (m, 2H).	470,2	Đồng phân R: ee 99%; [α] = +101,844°; Đồng phân S: ee 99%; [α] = - 86,901°;

222		DMSO-d ₆ 9,47 (s, 2H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 2,67-2,66 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 3H), 2,15-1,90 (m, 2H).	425,2	
223		8,29-8,28 (m, 1H), 8,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,14 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,66-4,47 (m, 2H), 4,03-3,89 (m, 1H), 3,82-3,71 (s, 3H), 2,92-2,76 (m, 1H), 2,50-2,18 (m, 3H), 2,15-1,99 (m, 2H).	476,3	
224		DMSO-d ₆ 11,35-11,33 (m, 1H), 8,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,38-8,36 (m, 1H), 8,32-8,30 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,71-6,68 (m, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,79-3,76 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,27-3,22 (m, 1H)	480,1	
225		9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,73-7,68 (m, 2H), 6,52 (s, 1H), 4,59-4,53 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,29 (m, 1H)	454,1	
226		9,27 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 2H), 7,68 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 4,56 (d, J = 38,4 Hz, 2H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,90-2,77 (m, 1H), 2,47-2,22 (m, 3H), 2,17-2,03 (m, 2H).	450,1	
227		DMSO-d ₆ 9,88 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 9,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 3H), 2,09-1,88 (m, 2H)	450,1	Đồng phân R: ee 98%; [α] _D ²⁵ = +64,999°; Đồng phân S: ee 99%; [α] _D ²⁵ = -223,632°
228		DMSO-d ₆ 9,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,77-3,73 (m, 4H), 3,66 (m, 1H),	454,2	

		3,39-3,37 (m, 1H), 3,29-3,24 (m, 4H).		
229		DMSO-d6 9,64 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,35 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,71 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,36 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 4H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26-3,21 (m, 1H).	469,3	
230		DMSO-d6 9,62 (s, 1H), 9,33 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,36 (s, 3H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H).	465,2	Đồng phân R: ee 97%; [α] = +146,313°; Đồng phân S: ee 100%; [α] = -145,920°;
231		DMSO-d6 9,12 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 9,02 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,73 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 7,18 (s, 2H), 6,21 (s, 2H), 3,88 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,21-2,16 (m, 3H), 2,02-1,90 (m, 2H).	424,2	
232		9,09 (s, 2H), 8,98 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,46 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,40-5,38 (m, 1H), 3,98 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,11-3,09 (m, 3H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,39-2,34 (m, 2H), 2,27-2,25 (m, 1H), 2,10-2,05 (m, 2H).	438,2	
233		9,03 (s, 2H), 7,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,49-6,48 (m, 1H), 5,43 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,52-4,45 (m, 2H), 3,83-3,81 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,61-3,58 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,29-3,23 (m, 1H), 3,11-3,10 (m, 3H).	444,2	Đồng phân R: ee 98%; [α] = +95,687. Đồng phân S: ee 98%; [α] = -111,509.
234		DMSO-d6 9,44 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,24-2,15 (m, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H).	464,3	
235		DMSO-d6 9,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,08 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,24 (s, 3H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,65-3,62 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 1H).	468,3	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +42,112°; Đồng phân S: ee 96%; [α] = -39,840°;

236		DMSO-d ₆ 9,60 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,03 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,05 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,28-3,20 (m, 1H).	415,0	
237		DMSO-d ₆ 9,08 (s, 2H), 7,99 (s, 2H), 7,14 (s, 3H), 6,92 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,93-3,82 (s, 1H), 2,69-2,58 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 3H), 2,09-1,88 (m, 2H).	426,1	
238		DMSO-d ₆ 9,12 (s, 2H), 8,03-7,99 (m, 2H), 7,66-7,60 (m, 1H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,78-3,69 (m, 1H), 3,64-3,57 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,25-3,17 (m, 1H), 2,90 (d, J = 4,8 Hz, 3H)	444,1	
239		DMSO-d ₆ 9,10 (s, 2H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,60-7,55 (m, 1H), 7,13 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 (s, 2H), 4,75-4,68 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 3H), 2,06-1,88 (m, 2H).	470,1	
240		DMSO-d ₆ 9,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,05 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,93-3,84 (m, 1H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,25-2,13 (m, 3H), 2,08-2,01 (m, 1H), 1,99-1,91 (m, 1H).	464,2	
241		DMSO-d ₆ 9,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,02 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,99 (s, 2H), 4,25 (s, 3H), 4,01 (s, 3H), 3,73-3,72 (m, 1H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,29-3,23 (m, 1H).	468,1	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +79,150. Đồng phân S: ee 100%; [α] = - 82,080.

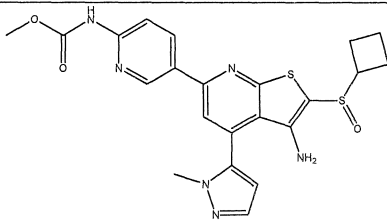
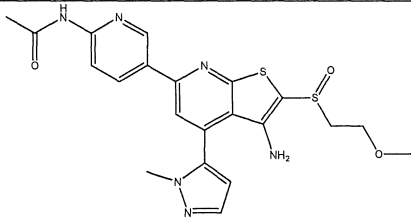
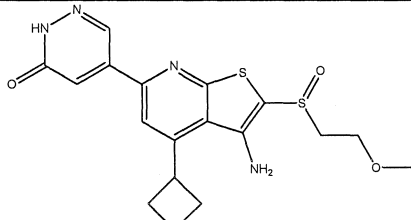
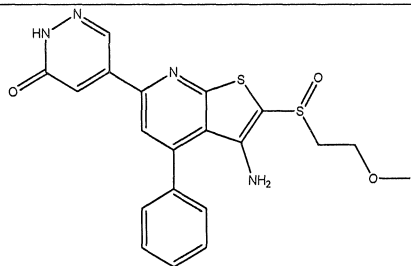
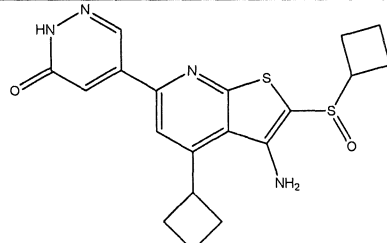
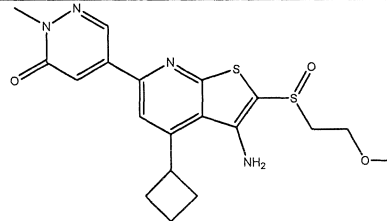
242		DMSO-d ₆ 10,03 (m, 1H), 9,41 (m, 1H), 8,45 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,24-2,16 (m, 3H), 2,15-1,93 (m, 2H).	411,0	
243		9,02 (s, 2H), 7,50 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,10 (s, 2H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,70-3,69 (m, 1H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,28-3,22 (m, 1H), 2,52-2,42 (m, 4H), 2,41-2,39 (m, 1H), 2,16-2,00 (m, 1H).	404,2	
244		9,90 (dd, J ₁ = 2,4 Hz, J ₂ = 1,2 Hz, 1H), 9,36 (dd, J ₁ = 5,2 Hz, J ₂ = 1,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J ₁ = 5,6 Hz, J ₂ = 2,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,31-4,22 (m, 1H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,35-3,27 (m, 1H), 2,61-2,52 (m, 2H), 2,51-2,40 (m, 2H), 2,29-2,16 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H).	389,0	
245		DMSO-d ₆ 9,42 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,03 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 5,75 (s, 2H), 4,54 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,93 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,89-3,83 (m, 1H), 2,68-2,60 (m, 1H), 2,47-2,43 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 2H), 2,24-2,13 (m, 3H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,97-1,83 (m, 2H).	468,1	
246		8,97 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 5,98-5,91 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,24-4,13 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 3H), 3,82 (s, 1H), 3,73-3,66 (m, 3H), 3,65-3,58 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,56-2,46 (m, 2H), 2,45-2,30 (m, 2H), 2,24-2,11 (m, 1H), 2,05-1,95 (s, 1H)	448,1	Đồng phân R: ee 98,2%; [α] = +35,337; Đồng phân S: ee 94,8%; [α] = -36,966.
247		9,04 (s, 2H), 8,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,76 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 3,97 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 2H).	413,1	

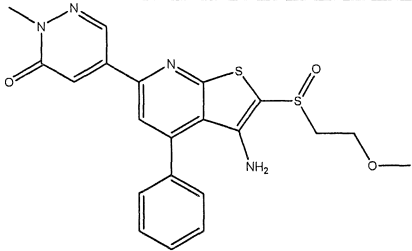
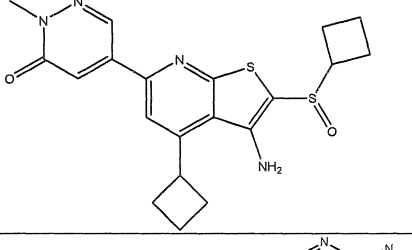
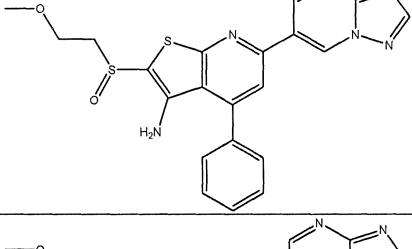
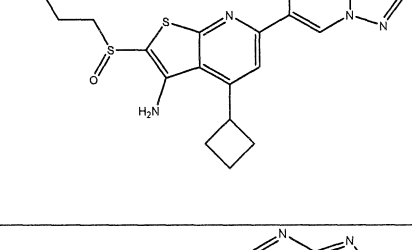
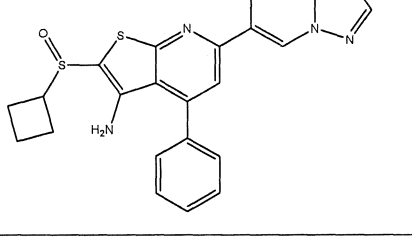
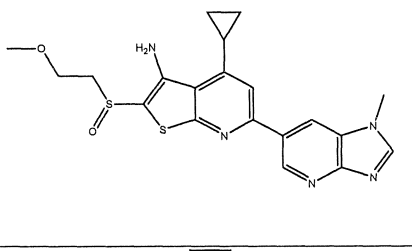
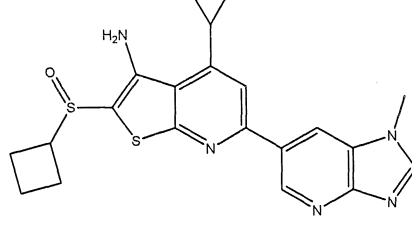
248		DMSO-d6 9,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,12 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,64 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,14 (s, 2H), 4,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 3H), 2,05-1,98 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H).	457,2	
249		DMSO-d6 9,62 (s, 2H), 9,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,45 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 3,80-3,73 (m, 1H), 3,69-3,62 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,28-3,23 (m, 1H).	402,0	
250		8,92 (s, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,16-6,13 (m, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,22-4,14 (m, 1H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,76-3,64 (m, 2H), 2,54-2,37 (m, 3H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,40 (s, 9H).	446,1	
251		DMSO-d6 9,10 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,73 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 1,27 (s, 9H).	472,1	
252		9,03 (s, 2H), 7,44 (s, 1H), 6,25 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 5,31 (s, 2H), 4,64-4,55 (m, 2H), 3,96-3,92 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,89-2,75 (m, 1H), 2,42-2,31 (m, 5H), 2,30-2,20 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 2H).	440,1	
253		9,43 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,66 (d, J = 26,4 Hz, 2H), 4,03-3,88 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,48-2,32 (m, 5H), 2,30-2,22 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 2H).	425,2	
254		DMSO-d6 9,03 (s, 2H), 7,82 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,14 (s, 2H), 6,00 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,87-3,81 (m, 1H), 2,66-2,57 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 1H)	440,0	

255		DMSO-d ₆ 10,21 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 9,72 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,63 (m, 5H), 5,02 (s, 2H), 3,78-3,71 (m, 1H), 3,68-3,61 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H).	451,1	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +40,213^\circ$; Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -75,514^\circ$;
256		9,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,62 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59-7,54 (m, 5H), 4,61 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,390-3,85 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32-3,25 (m, 1H).	464,1	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +28,687^\circ$; Đồng phân S: ee 98%; $[\alpha] = -31,782^\circ$;
257		DMSO-d ₆ 9,58 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,22 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64 (s, 5H), 5,01 (s, 2H), 4,42 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 1H).	465,0	
258		9,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,58-2,42 (m, 3H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,03-1,99 (m, 1H).	442,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +95,240^\circ$; Đồng phân S: ee 98%; $[\alpha] = -91,873^\circ$;
259		DMSO-d ₆ 9,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,14 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,80 (s, 2H), 4,52-4,44 (m, 4H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 4H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,91-1,83 (m, 1H).	443,0	
260		DMSO-d ₆ 9,57 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 9,22 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 4,42 (s, 3H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,26-2,12 (m, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H).	465,2	
261		9,21 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,64 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,69 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,60-4,49 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,47-2,32 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 2H).	464,1	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +77,141^\circ$; Đồng phân S: ee 97%; $[\alpha] = -59,110^\circ$

262		9,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,55-2,48 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,22-2,10 (m, 2H), 2,05-1,96 (m, 1H)	442,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +106,108^\circ$; Đồng phân S: ee 99%; $[\alpha] = -96,478^\circ$;
263		DMSO-d6 9,54 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 9,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,47-4,38 (m, 1H), 4,35 (s, 3H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,50-2,36 (m, 4H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H).	443,2	
264		DMSO-d6 9,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 5,77 (s, 2H), 4,60 (s, 3H), 4,50-4,41 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 4H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H).	443,2	
265		DMSO-d6 9,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,21 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,59 (s, 3H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,26-2,13 (m, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 1H).	465,2	
266		DMSO-d6 9,28 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,70 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,79-3,71 (m, 4H), 3,67-3,60 (m, 1H), 3,38 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,26-3,19 (m, 1H).	468,0	
267		DMSO-d6 9,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,23 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,59 (s, 3H), 3,78-3,72 (m, 4H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H).	469,2	Đồng phân R: ee 98%; $[\alpha] = +106,322^\circ$; Đồng phân S: ee 95%; $[\alpha] = -98,728^\circ$;

268		9,19 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,69 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 6,52 (m, 1H), 4,61-4,51 (m, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 2H).	464,0	
269		9,38 (s, 1H), 8,68 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61-7,56 (m, 3H), 7,53 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,87 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,32 (s, 3H), 3,31-3,25 (m, 1H).	479,2	
270		9,36 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,25 (m, 1H), 3,89 (m, 1H), 3,73-3,66 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,59-2,47 (m, 3H), 2,46-2,36 (m, 1H), 2,26-2,15 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H)	457,2	
271		9,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,46 (s, 2H), 4,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,82-3,80 (m, 2H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,34-3,27 (m, 1H).	512,2	Đồng phân R: ee 99%; [α] = + 61,878°; Đồng phân S: ee 99%; [α] = - 59,924°;
272		8,91 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,33 (s, 3H), 4,07 (s, 3H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,31-3,23 (m, 1H), 2,25 (s, 3H).	482,2	
273		DMSO-d6 10,51 (s, 1H), 9,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,81 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,77-8,76 (m, 1H), 8,62-8,59 (m, 1H), 8,05-8,03 (m, 1H), 8,00-7,97 (m, 2H), 7,62-7,59 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,77-3,72 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,66-3,61 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,25-3,19 (m, 1H).	484,1	
274		9,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50-8,32 (m, 2H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,93-3,91 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,33-3,25 (m,	461,1	

		1H), 2,57-2,35 (m, 4H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H).		
275		9,02 (s, 1H), 8,45-8,42 (m, 1H), 8,25 (m, 1H), 8,15-8,13 (m, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,51-6,48 (m, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 3,97-3,91 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,85-2,80 (m, 1H), 2,40-2,35 (m, 2H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,15-2,04 (m, 2H).	483,1	
276		9,05-9,01 (m, 1H), 8,488,42 (m, 1H), 8,39-8,34 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,70 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,54-6,47 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,76-3,68 (m, 1H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 1H), 2,28 (s, 3H)	471,1	
277		11,05-10,79 (m, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 2,25-2,16 (m, 1H), 2,08-1,99 (m, 1H).	405,0	
278		10,50-10,46 (m, 1H), 8,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,59-7,57 (m, 4H), 7,49-7,47 (m, 3H), 4,65 (s, 2H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,64-3,58 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,33-3,26 (m, 1H)	427,0	
279		10,73-10,69 (m, 1H), 8,69 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,29-4,20 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,57-2,48 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 4H), 2,31-2,23 (m, 1H), 2,21-2,15 (m, 1H), 2,13-1,99 (m, 3H).	401,0	
280		DMSO-d6 8,67 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,79 (s, 2H), 4,48-4,39 (m, 1H), 3,77-3,72 (m, 4H), 3,63-3,58 (m, 1H), 3,41-3,36 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,44-2,32 (m, 4H), 2,09-2,17 (m, 1H), 1,87-1,79 (m, 1H).	419,0	

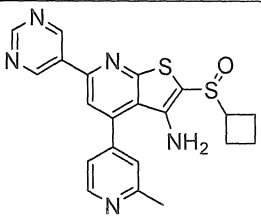
281		8,67-8,65 (m, 1H), 7,62-7,58 (m, 3H), 7,57 (s, 1H), 7,52-7,46 (m, 3H), 4,66 (s, 2H), 3,92-3,85 (m, 4H), 3,75-3,68 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H).	441,1	
282		8,64 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,28-4,19 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,88-2,79 (m, 1H), 2,56-2,47 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 4H), 2,31-2,25 (m, 1H), 2,23-2,15 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 3H).	403,1	
283		9,69-9,63 (m, 1H), 9,58-9,52 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 3H), 7,52 (m, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,92-3,84 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,30 (m, 1H).	451,1	
284		9,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,57 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,93-3,87 (m, 1H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,33-3,27 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,10-2,01 (m, 1H).	429,2	
285		DMSO-d ₆ 10,19 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,62 (brs, 5H), 4,99 (s, 2H), 3,90-3,83 (m, 1H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,25-2,11 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,92 (m, 1H).	447,1	Đồng phân R: ee 99%; [α] = +114,673°; Đồng phân S: ee 98%; [α] = -131,825°
286		DMSO-d ₆ 9,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,03 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,79-3,73 (m, 1H), 3,67-3,62 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,26-3,20 (m, 1H), 2,73-2,66 (m, 1H), 1,20-1,12 (m, 4H).	428,2	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +37,928°; Đồng phân S: ee 98%; [α] = -47,481°;
287		9,14 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 4H), 2,89-2,79 (m, 1H), 2,60-2,54 (m, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 1H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,25-1,20 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 1H), 1,07-1,01 (m, 1H).	424,0	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +84,195°; Đồng phân S: ee 97%; [α] = -78,173°;

288		9,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,74 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 4,31 (s, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,74-3,60 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 1,50 (m, 6H).	430,2	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +30,365^\circ$; Đồng phân S: ee 98,9%; $[\alpha] = -45,960^\circ$
289		9,08 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,53 (s, 5H), 4,63 (s, 2H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,32-3,26 (m, 1H).	441,0	
290		9,00 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,23-4,15 (m, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,86-2,79 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 4H), 2,40-2,32 (m, 2H), 2,29-2,20 (m, 1H), 2,16-2,05 (m, 3H), 2,02-1,95 (m, 1H).	415,0	
291		9,06 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,01-3,93 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 1H), 2,13-2,02 (m, 2H).	437,2	
292		10,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 9,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,04 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,69-4,53 (m, 2H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,93-2,79 (m, 1H), 2,49-2,25 (m, 3H), 2,21-2,03 (m, 2H).	462,2	
293		9,81 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,07 (dd, J1 = 4,4 Hz, J2 = 1,6 Hz, 1H), 9,02 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76-7,69 (m, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,71-4,51 (m, 2H), 4,04-3,93 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,50-2,23 (m, 3H), 2,20-2,03 (m, 2H).	461,2	
294			432,1	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +177,876^\circ$

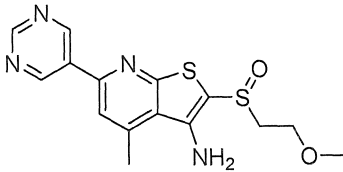
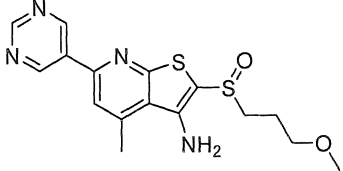
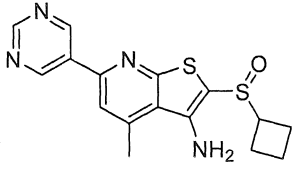
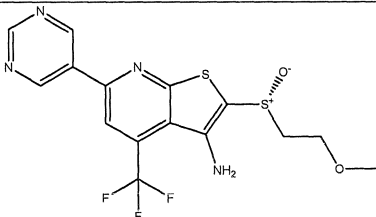
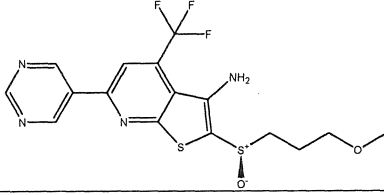
Các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu bắt đầu đã biết theo phương thức tương tự với phương thức dùng cho VÍ DỤ 25. Đối với các hợp chất chọn lọc, các chất đồng phân đối ảnh được phân giải từ chất triệt quang bằng cách sử dụng

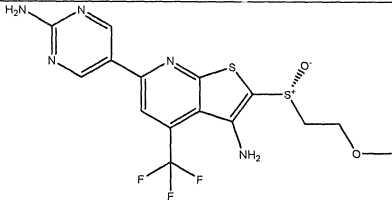
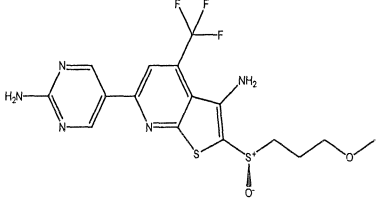
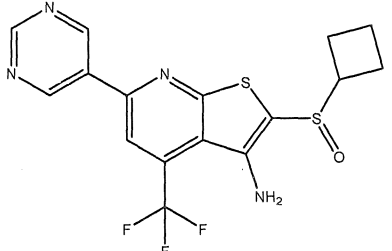
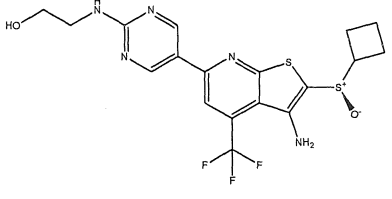
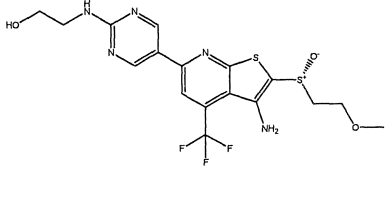
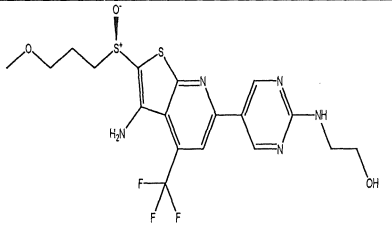
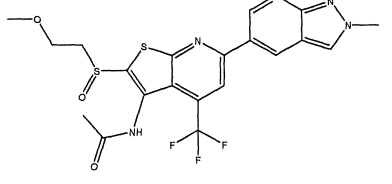
sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối xứng (SFC) và được báo cáo với độ dôi đồng phân đối ảnh (ee) và/hoặc các giá trị quay quang học. Trong một số trường hợp, chỉ đồng phân R-(+) hoạt động hơn được điều chế/được phân lập.

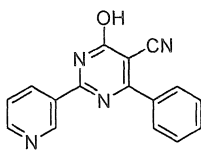
Ví dụ Số	Cấu trúc	400 MHz NMR (δ ; CDCl ₃ trừ khi có chỉ dẫn khác)	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Thông tin bất đồng xứng
295		DMSO-d ₆ 9,36-9,38(m, 2 H), 8,67 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,56 (dd, J_1 = 2,4 Hz, J_2 = 8,0 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 3,85-3,93 (m, 1H), 2,63-2,70 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 3H), 1,90-2,03 (m, 2H).	413,0	
296		9,14 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,26-8,29 (m, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,31-7,34(m, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,06-4,11 (m, 2H), 3,82-3,90(m, 1H), 3,51-3,59 (m, 3H), 2,68-2,78 (m, 1H), 2,12-2,37 (m, 3H), 1,95-2,04 (m, 2H), 1,86-1,93(m, 4H).	414,2	
297		9,44 (s, 2H), 9,31 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J_1 = 2,4 Hz, J_2 = 8,0 Hz, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,18-5,14 (m, 2H), 5,03 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,57-4,42 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 2,87-2,81 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 3H), 2,13-2,08 (m, 1H).	464,1	
298		9,46 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 8,76 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (dd, J_1 = 2,4 Hz, J_2 = 8,4 Hz 1H), 7,83 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,69 (m, 2H), 5,26-5,22 (m, 2H), 4,83 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,42-4,37 (m, 1H), 3,99-3,88 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,35-2,21 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 2H).	464,1	
299		DMSO-d ₆ 9,58 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,43 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,21-3,14 (m, 1H), 3,11 - 3,05 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,89-1,82 (m, 2H)	440,0	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +65,7° Đồng phân S: ee 100%; [α] = -49,5°
300		DMSO-d ₆ 9,58 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 8,65 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, J = 5,2Hz, 1H), 5,02 (s, 2H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,66-3,61	426,0	

		(m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,27-3,20 (m, 1H), 2,59 (s, 3H)		
301		9,41 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 8,71-8,70 (m, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,00-3,92 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,27-2,25 (m, 2H), 2,11-2,09 (m, 1H), 2,08-2,07 (m, 2H).	422,0	

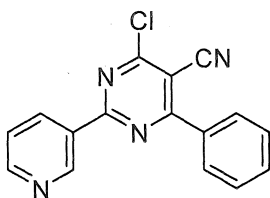
Các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu bắt đầu đã biết theo phương thức tương tự với phương thức dùng cho VÍ DỤ 7. Trong một số trường hợp, chỉ đồng phân R-(+) hoạt động hơn được điều chế/được phân lập.

Ví dụ Số	Cấu trúc	400 MHz NMR (δ ; CDCl ₃ trừ khi có chỉ dẫn khác)	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Thông tin bất đối xứng
302		9,39 (s, 2H), 9,29 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,15 (s, 2H), 3,91 (m, 1H), 3,77-3,69 (m, 1H), 3,66-3,59 (m, 1H), 3,44 (s, 3H), 3,31 (m, 1H), 2,91 (s, 3H)	349,1	
303		9,41 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,43-3,35 (m, 4H), 3,32-3,24 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,14-2,04 (m, 2H).	363,2	
304		9,39 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 3,98 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,47-2,33 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 1H), 2,16-2,04 (m, 2H).	345,1	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +175,431^\circ$; Đồng phân S: ee 100%; $[\alpha] = -195,207^\circ$;
305		9,47 (s, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,39-3,31 (m, 1H).	403,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +73,873^\circ$;
306		9,47 (s, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 5,34 (s, 2H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,48-3,41 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,35-3,28 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 2H).	417,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha] = +75,521^\circ$
307		9,08 (s, 2H), 7,91 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 5,24 (s, 2H), 3,95-3,89	418,0	Đồng phân R: ee 100%; $[\alpha]$

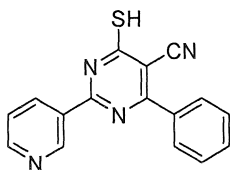
		(m, 1H), 3,76-3,65 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,38-3,30 (m, 1H)		= +44,975°; Đồng phân S: ee 100%; [α] = -44,803°
308		9,08 (s, 2H), 7,90 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 5,29 (s, 2H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,34-3,28 (m, 1H), 2,14-2,05 (m, 2H).	432,0	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +124,298°; Đồng phân S: ee 100%; [α] = - 122,651°
309		9,46 (s, 2H), 9,35 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,07-4,00 (m, 1H), 2,92-2,80 (m, 1H), 2,52-2,24 (m, 3H), 2,07 (s, 2H)	399,0	
310		9,04 (s, 2H), 7,85 (s, 1H), 5,89-5,86 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,05-3,97 (m, 1H), 3,92-3,88 (m, 2H), 3,74-3,70 (m, 2H), 3,16 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,89-2,80 (m, 1H), 2,49-2,20 (m, 2H), 2,17-2,04 (m, 2H).	458,0	Đồng phân R: ee 100%; [α] = +80,486°;
311		9,07 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 5,88 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,95-3,89 (m, 3H), 3,76-3,65 (m, 4H), 3,44 (s, 3H), 3,38-3,28 (m, 1H), 3,12 (t, J = 4,8 Hz, 1H)	462,0	Đồng phân R: ee 100%; [α] = + 39,407°; Đồng phân S: ee 100%; [α] = - 46,148°;
312		9,06 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 5,28 (s, 2H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,56 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,38 (s, 3H), 3,34-3,26 (m, 1H), 3,16-3,07 (m, 1H), 2,09 (m, 2H).	476,0	Đồng phân R: ee 100%; [α] = + 11,507°; Đồng phân S: ee 99%; [α] = - 11,463°;
313		9,30 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,10-4,02 (m, 1H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,38-3,31 (m, 1H), 2,29 (s, 3H).	498,0	



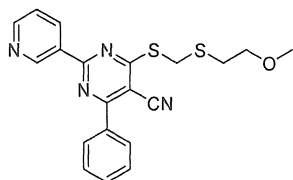
Ví dụ 314A: 4-hydroxy-6-phenyl-2-(pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril. Khuấy hỗn hợp của etyl (Z)-2-xyano-3-phenyl-prop-2-enoat (5,00 g, 24,8 mmol), pyridin-3-carboxamidin (5,87 g, 37,20 mmol, HCl), kali cacbonat (10,30 g, 74,50mmol) trong etanol (50 ml) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 15 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng, thu gom bánh lọc và hòa tan bằng nước, sau đó bổ sung axit clohydric đặc, chất rắn màu trắng được tạo thành và được lọc. Làm khô bánh lọc để tạo ra sản phẩm (5,30 g, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng.



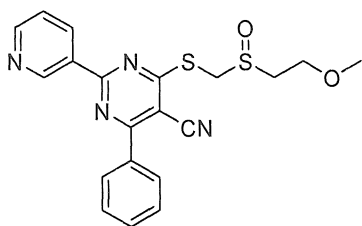
Ví dụ 314A: 4-hydroxy-6-phenyl-2-(pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril. Khuấy hỗn hợp của etyl (Z)-2-xyano-3-phenyl-prop-2-enoat (5,00 g, 24,8 mmol), py trong photpho oxyclorea (50 ml) ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 0,5 giờ để tạo ra sản phẩm (3,00 g, độ tinh khiết 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.



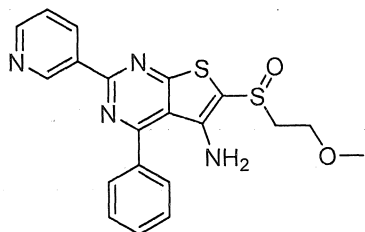
Ví dụ 314C: 4-mercapto-6-phenyl-2-(pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril. Bổ sung natri sulfua (1,15 g) vào dung dịch của Ví dụ 150B (3,00 g) trong dimetyl formamit (20 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 2 giờ để tạo ra sản phẩm (3,50 g, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng.



Ví dụ 314D: 4-(((2-methoxyethyl)thio)methyl)thio)-6-phenyl-2-(pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril. Được điều chế bằng cách sử dụng Quy Trình Chung, Bước 4 bắt đầu từ Ví dụ 314C (3,00 g) và 1-(clometylsulfanyl) -2-metoxi-etan (3,63 g) để tạo ra sản phẩm (1,70 g, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,70-9,68 (m, 1H), 8,72-8,71 (m, 2H), 8,06-8,04 (m, 2H), 7,54-7,50 (m, 4H), 4,60 (s, 2H), 3,63 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,88-2,84 (m, 2H).



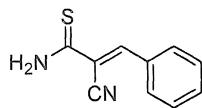
Ví dụ 314E: 4-(((2-methoxyethylsulfinyl)methyl)thio)-6-phenyl-2-(pyridin-3-yl)pyrimidin-5-carbonitril. Điều chế bằng cách sử dụng Quy Trình Chung, Bước 5 bắt đầu từ Ví dụ 314D (1,70 g, 3,02 mmol) và hydro peroxit (769 mg) để tạo ra sản phẩm (1,60 g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng.



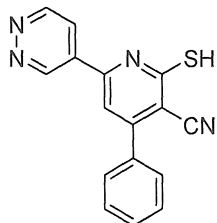
VÍ DỤ 314: 6-((2-methoxyethyl)sulfinyl)-4-phenyl-2-(pyridin-3-yl)thieno[2,3-d]pyrimidin-5-amin. Điều chế bằng cách sử dụng Quy Trình Chung, Bước 6 bắt đầu từ Ví dụ 314E (1,50 g) để tạo ra sản phẩm (600 mg, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^1H NMR: (400 MHz, CDCl_3) δ 9,76 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,84-8,81 (m, 1H), 8,73-8,72 (m, 1H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,63-7,61 (m, 3H), 7,43 (m, 1H), 4,85 (s, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,73-3,71 (m, 1H), 3,61-3,60 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,29-3,28 (m, 1H). LCMS: (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 411,0$.

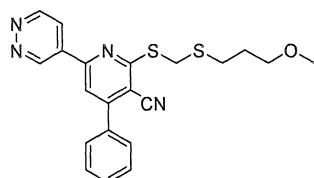
Các chất đồng phân đối ảnh được phân giải bằng SFC để thu được đồng phân R (ee 99%, $[\alpha] = +98,739^\circ$) và đồng phân S (ee 99%, $[\alpha] = -94,777^\circ$).



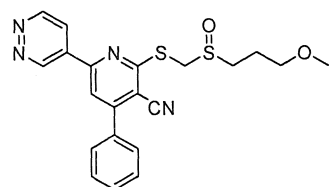
VÍ DỤ 315A: (*E*)-2-xyano-3-phenylprop-2-enethioamit. Bổ sung TEA (476,76 mg, 4,71 mmol) vào dung dịch của benzaldehyt (5 g, 47,12 mmol) và 2-xyanothioaxetamit (4,72 g, 47,12 mmol) trong EtOH (50 ml). Khuấy dung dịch hỗn hợp ở nhiệt độ 30°C trong thời gian 2 giờ. Tinh chế hỗn hợp bằng cột pha đảo (điều kiện TFA) để thu được hợp chất đích (2,5 g, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng.



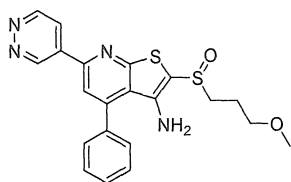
VÍ DỤ 315B: 2-mercapto-4-phenyl-6-(pyridazin-4-yl)nicotinonitril. Bổ sung TEA (118,26 mg, 1,17 mmol, 162,66 μ l) vào dung dịch của Ví dụ 315A (2,2 g, 11,69 mmol) và 1-pyridazin-4-ylethanon (1,43 g, 11,69 mmol) trong EtOH (45 ml). Khuấy dung dịch hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Cô dung dịch và tinh chế bằng cột pha đảo (điều kiện bazơ) để thu được hợp chất đích (0,5 g, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu vàng.



VÍ DỤ 315C: 2-(((3-metoxypopyl)thio)metyl)thio)-4-phenyl-6-(pyridazin-4-yl)nicotinonitril. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ Ví dụ 315B (0,50 g, 1,72 mmol) và (clometyl)(3-metoxypopyl)sulfan (320 mg, 2,07 mmol) để thu được hợp chất đích (0,30 g, hiệu suất 43%) dưới dạng chất rắn màu nâu.



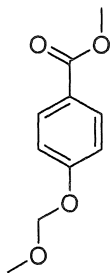
VÍ DỤ 315D: 2-(((3-metoxypopyl)sulfinyl)metyl)thio)-4-phenyl-6-(pyridazin-4-yl)nicotinonitril. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ Ví dụ 315C (300 mg, 0,73 mmol) và H₂O₂ (167 mg, 1,47 mmol, độ tinh khiết 30%) để thu được hợp chất đích (300 mg, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng.



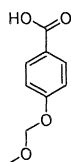
VÍ DỤ 315: 2-((3-metoxypopyl)sulfinyl)-4-phenyl-6-(pyridazin-4-yl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ Ví dụ 315D (300 mg, 0,71 mmol) để thu được hợp chất đích (70 mg, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 425,0 HPLC: tR = 1,912 phút ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,03 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 9,40-9,39 (m, 1H), 8,47-8,45 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,65-7,61 (m, 5H), 5,01 (s, 2H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,15 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 1,88-1,81 (m, 2H).

Các hợp chất sau đây được điều chế từ các nguyên liệu bắt đầu đã biết theo phương thức tương tự với phương thức dùng cho VÍ DỤ 315. Đối với các hợp chất chọn lọc, các chất đồng phân đối ảnh được phân giải từ chất triệt quang bằng cách sử dụng sắc ký lỏng siêu tới hạn bất đối xứng (SFC) và được báo cáo với độ đôi đồng phân đối ảnh (ee) và/hoặc các giá trị quay quang học. Trong một số trường hợp, chỉ đồng phân R-(+) hoạt động hơn được điều chế/được phân lập.

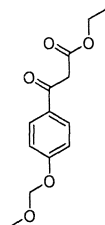
Ví dụ Số	Cấu trúc	400 MHz NMR (δ; CDCl ₃ trừ khi có chỉ dẫn khác)	LCMS (ES ⁺ ; MH ⁺)	Thông tin bất đối xứng
316		9,92 (s, 1H), 9,38-9,36 (m, 1H), 8,22-8,20 (m, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 3H), 7,54-7,52 (m, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,74-3,73 (m, 1H), 3,63-3,62 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,31-3,30 (m, 1H).	411,0	Đồng phân R: ee 99,5%; [α] = +98,048° ; Đồng phân S: ee 99,7%; [α] = -90,514°
317		DMSO- <i>d</i> ₆ 10,06 (dd, <i>J</i> ₁ = 2,4, <i>J</i> ₂ = 1,2 Hz, 1H), 9,42 (dd, <i>J</i> ₁ = 5,6, <i>J</i> ₂ = 1,2 Hz, 1H), 8,48-8,46 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,05 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,96-3,88 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,30-2,09 (m, 3H), 2,06-1,99 (m, 1H), 1,97-1,92 (m, 1H).	429,3	



VÍ DỤ 318A: metyl 4-(metoxymetoxi)benzoat. Khuấy dung dịch của metyl 4-hydroxybenzoat (20 g, 131,45 mmol) và kali cacbonat (54,50 g, 394,36 mmol) trong axeton (200 ml) ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 1 giờ. Sau đó bổ sung từng giọt clo(metoxi)metan (21,17 g, 262,90 mmol) ở nhiệt độ 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 3 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng amoni clorua trong nước và chiết lớp nước bằng etyl axetat 30 ml (10 ml * 3). Rửa các dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng nước muối 60 ml (30 ml * 2), làm khô trên MgSO_4 và cô dưới chân không để thu được hợp chất đích (30 g, thô) dưới dạng dầu màu vàng.



VÍ DỤ 318B: axit 4-(metoxymetoxi)benzoic. Bổ sung natri hydroxit (6,63 g, 165,65 mmol) vào dung dịch của Ví dụ 313A (25 g, 127,42 mmol) trong nước (200 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 2 giờ. Làm nguội hỗn hợp phản ứng và rót vào axit axetic ở nhiệt độ 0°C. Sản phẩm màu trắng thô được kết tủa, lọc và rửa bằng nước. Cô bánh lọc dưới chân không cao để thu được hợp chất đích (22 g, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01-7,99 (m, 2H), 7,03-7,01 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 3,42 (s, 3H).

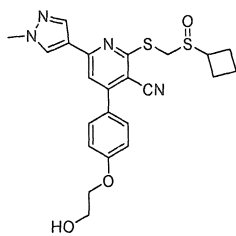


VÍ DỤ 318C: etyl-3-(4-(metoxymetoxi)phenyl)-3-oxopropanoat. Khuấy dung dịch của di(imidazol-1-yl)methanon (20,56 g, 126,80 mmol) và Ví dụ 313B (22 g, 120,76 mmol) trong THF (200 ml) ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 1 giờ, sau khi nguội xuống 20°C, bổ sung vào hỗn hợp này với kali 3-etoxy-3-oxo-propanoat (20,55 g, 120,76 mmol) và magie clorua (13,80 g, 144,92 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60°C

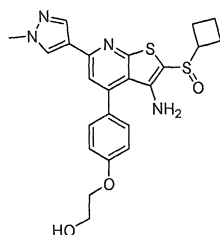
COCCOc1ccc(cc1-c2cc(O)cnc2S)c3ccc(O)c(C#N)c3 + COCCOc1ccc(cc1-c2cc(O)cnc2S)c3ccc(O)c(C#N)c3COC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)C3=C(C#N)N(C#N)C(SCS4CC4)=C3C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=

C1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3C4=CC=CC=C4C5=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7C8=CC=CC=C8C9=CC=CC=C9C10=CC=CC=C10C11=CC=CC=C11C12=CC=CC=C12C13=CC=CC=C13C14=CC=CC=C14C15=CC=CC=C15C16=CC=CC=C16C17=CC=CC=C17C18=CC=CC=C18C19=CC=CC=C19C20=CC=CC=C20C21=CC=CC=C21C22=CC=CC=C22C23=CC=CC=C23C24=CC=CC=C24C25=CC=CC=C25C26=CC=CC=C26C27=CC=CC=C27C28=CC=CC=C28C29=CC=CC=C29C30=CC=CC=C30C31=CC=CC=C31C32=CC=CC=C32C33=CC=CC=C33C34=CC=CC=C34C35=CC=CC=C35C36=CC=CC=C36C37=CC=CC=C37C38=CC=CC=C38C39=CC=CC=C39C40=CC=CC=C40C41=CC=CC=C41C42=CC=CC=C42C43=CC=CC=C43C44=CC=CC=C44C45=CC=CC=C45C46=CC=CC=C46C47=CC=CC=C47C48=CC=CC=C48C49=CC=CC=C49C50=CC=CC=C50C51=CC=CC=C51C52=CC=CC=C52C53=CC=CC=C53C54=CC=CC=C54C55=CC=CC=C55C56=CC=CC=C56C57=CC=CC=C57C58=CC=CC=C58C59=CC=CC=C59C60=CC=CC=C60C61=CC=CC=C61C62=CC=CC=C62C63=CC=CC=C63C64=CC=CC=C64C65=CC=CC=C65C66=CC=CC=C66C67=CC=CC=C67C68=CC=CC=C68C69=CC=CC=C69C70=CC=CC=C70C71=CC=CC=C71C72=CC=CC=C72C73=CC=CC=C73C74=CC=CC=C74C75=CC=CC=C75C76=CC=CC=C76C77=CC=CC=C77C78=CC=CC=C78C79=CC=CC=C79C80=CC=CC=C80C81=CC=CC=C81C82=CC=CC=C82C83=CC=CC=C83C84=CC=CC=C84C85=CC=CC=C85C86=CC=CC=C86C87=CC=CC=C87C88=CC=CC=C88C89=CC=CC=C89C90=CC=CC=C90C91=CC=CC=C91C92=CC=CC=C92C93=CC=CC=C93C94=CC=CC=C94C95=CC=CC=C95C96=CC=CC=C96C97=CC=CC=C97C98=CC=CC=C98C99=CC=CC=C99C100=CC=CC=C100C101=CC=CC=C101C102=CC=CC=C102C103=CC=CC=C103C104=CC=CC=C104C105=CC=CC=C105C106=CC=CC=C106C107=CC=CC=C107C108=CC=CC=C108C109=CC=CC=C109C110=CC=CC=C110C111=CC=CC=C111C112=CC=CC=C112C113=CC=CC=C113C114=CC=CC=C114C115=CC=CC=C115C116=CC=CC=C116C117=CC=CC=C117C118=CC=CC=C118C119=CC=CC=C119C120=CC=CC=C120C121=CC=CC=C121C122=CC=CC=C122C123=CC=CC=C123C124=CC=CC=C124C125=CC=CC=C125C126=CC=CC=C126C127=CC=CC=C127C128=CC=CC=C128C129=CC=CC=C129C130=CC=CC=C130C131=CC=CC=C131C132=CC=CC=C132C133=CC=CC=C133C134=CC=CC=C134C135=CC=CC=C135C136=CC=CC=C136C137=CC=CC=C137C138=CC=CC=C138C139=CC=CC=C139C140=CC=CC=C140C141=CC=CC=C141C142=CC=CC=C142C143=CC=CC=C143C144=CC=CC=C144C145=CC=CC=C145C146=CC=CC=C146C147=CC=CC=C147C148=CC=CC=C148C149=CC=CC=C149C150=CC=CC=C150C151=CC=CC=C151C152=CC=CC=C152C153=CC=CC=C153C154=CC=CC=C154C155=CC=CC=C155C156=CC=CC=C156C157=CC=CC=C157C158=CC=CC=C158C159=CC=CC=C159C160=CC=CC=C160C161=CC=CC=C161C162=CC=CC=C162C163=CC=CC=C163C164=CC=CC=C164C165=CC=CC=C165C166=CC=CC=C166C167=CC=CC=C167C168=CC=CC=C168C169=CC=CC=C169C170=CC=CC=C170C171=CC=CC=C171C172=CC=CC=C172C173=CC=CC=C173C174=CC=CC=C174C175=CC=CC=C175C176=CC=CC=C176C177=CC=CC=C177C178=CC=CC=C178C179=CC=CC=C179C180=CC=CC=C180C181=CC=CC=C181C182=CC=CC=C182C183=CC=CC=C183C184=CC=CC=C184C185=CC=CC=C185C186=CC=CC=C186C187=CC=CC=C187C188=CC=CC=C188C189=CC=CC=C189C190=CC=CC=C190C191=CC=CC=C191C192=CC=CC=C192C193=CC=CC=C193C194=CC=CC=C194C195=CC=CC=C195C196=CC=CC=C196C197=CC=CC=C197C198=CC=CC=C198C199=CC=CC=C199C200=CC=CC=C200C201=CC=CC=C201C202=CC=CC=C202C203=CC=CC=C203C204=CC=CC=C204C205=CC=CC=C205C206=CC=CC=C206C207=CC=CC=C207C208=CC=CC=C208C209=CC=CC=C209C210=CC=CC=C210C211=CC=CC=C211C212=CC=CC=C212C213=CC=CC=C213C214=CC=CC=C214C215=CC=CC=C215C216=CC=CC=C216C217=CC=CC=C217C218=CC=CC=C218C219=CC=CC=C219C220=CC=CC=C220C221=CC=CC=C221C222=CC=CC=C222C223=CC=CC=C223C224=CC=CC=C224C225=CC=CC=C225C226=CC=CC=C226C227=CC=CC=C227C228=CC=CC=C228C229=CC=CC=C229C230=CC=CC=C230C231=CC=CC=C231C232=CC=CC=C232C233=CC=CC=C233C234=CC=CC=C234C235=CC=CC=C235C236=CC=CC=C236C237=CC=CC=C237C238=CC=CC=C238C239=CC=CC=C239C240=CC=CC=C240C241=CC=CC=C241C242=CC=CC=C242C243=CC=CC=C243C244=CC=CC=C244C245=CC=CC=C245C246=CC=CC=C246C247=CC=CC=C247C248=CC=CC=C248C249=CC=CC=C249C250=CC=CC=C250C251=CC=CC=C251C252=CC=CC=C252C253=CC=CC=C253C254=CC=CC=C254C255=CC=CC=C255C256=CC=CC=C256C257=CC=CC=C257C258=CC=CC=C258C259=CC=CC=C259C260=CC=CC=C260C261=CC=CC=C261C262=CC=CC=C262C263=CC=CC=C263C264=CC=CC=C264C265=CC=CC=C265C266=CC=CC=C266C267=CC=CC=C267C268=CC=CC=C268C269=CC=CC=C269C270=CC=CC=C270C271=CC=CC=C271C272=CC=CC=C272C273=CC=CC=C273C274=CC=CC=C274C275=CC=CC=C275C276=CC=CC=C276C277=CC=CC=C277C278=CC=CC=C278C279=CC=CC=C279C280=CC=CC=C280C281=CC=CC=C281C282=CC=CC=C282C283=CC=CC=C283C284=CC=CC=C284C285=CC=CC=C285C286=CC=CC=C286C287=CC=CC=C287C288=CC=CC=C288C289=CC=CC=C289C290=CC=CC=C290C291=CC=CC=C291C292=CC=CC=C292C293=CC=CC=C293C294=CC=CC=C294C295=CC=CC=C295C296=CC=CC=C296C297=CC=CC=C297C298=CC=CC=C298C299=CC=CC=C299C300=CC=CC=C300C301=CC=CC=C301C302=CC=CC=C302C303=CC=CC=C303C304=CC=CC=C304C305=CC=CC=C305C306=CC=CC=C306C307=CC=CC=C307C308=CC=CC=C308C309=CC=CC=C309C310=CC=CC=C310C311=CC=CC=C311C312=CC=CC=C312C313=CC=CC=C313C314=CC=CC=C314C315=CC=CC=C315C316=CC=CC=C316C317=CC=CC=C317C318=CC=CC=C318C319=CC=CC=C319C320=CC=CC=C320C321=CC=CC=C321C322=CC=CC=C322C323=CC=CC=C323C324=CC=CC=C324C325=CC=CC=C325C326=CC=CC=C326C327=CC=CC=C327C328=CC=CC=C328C329=CC=CC=C329C330=CC=CC=C330C331=CC=CC=C331C332=CC=CC=C332C333=CC=CC=C333C334=CC=CC=C334C335=CC=CC=C335C336=CC=CC=C336C337=CC=CC=C337C338=CC=CC=C338C339=CC=CC=C339C340=CC=CC=C340C341=CC=CC=C341C342=CC=CC=C342C343=CC=CC=C343C344=CC=CC=C344C345=CC=CC=C345C346=CC=CC=C346C347=CC=CC=C347C348=CC=CC=C348C349=CC=CC=C349C350=CC=CC=C350C351=CC=CC=C351C352=CC=CC=C352C353=CC=CC=C353C354=CC=CC=C354C355=CC=CC=C355C356=CC=CC=C356C357=CC=CC=C357C358=CC=CC=C358C359=CC=CC=C359C3CC1=CN=C(C=C1)c2nc(C#N)c(SCC3CCC3)c2-c4ccc(OCCO)cc4

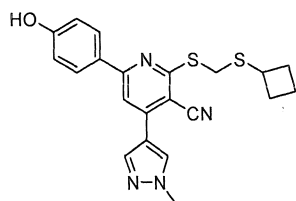
309



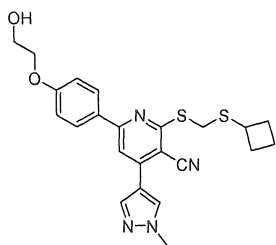
VÍ DỤ 318I: 2-(((cyclobutylsulfinyl)methyl)thio)-4-(4-(2-hydroxyethoxy)phenyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinonitril. Điều chế hợp chất đích bằng quy trình chung bắt đầu từ Ví dụ 318H (150 mg, 331 μmol) và hydro peroxit (537 mg, 8,95 mmol, 512 μl) để thu được hợp chất đích (155 mg, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng.



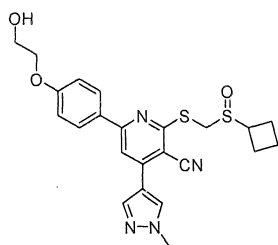
VÍ DỤ 318: 2-(4-(3-amino-2-(cyclobutylsulfinyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thieno[2,3-b]pyridin-4-yl)phenoxy)ethanol. Điều chế hợp chất đích bằng quy trình chung bắt đầu từ Ví dụ 313I (150 mg, 320,11 μmol) để thu được Ví dụ 313 (96 mg, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 469,2. HPLC: t_R = 1,903 phút. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,02-7,98 (m, 2H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,19-4,16 (m, 2H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,94-3,90 (m, 1H), 2,83-2,73 (m, 1H), 2,39-2,30 (m, 3H), 2,27-2,18 (m, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H).



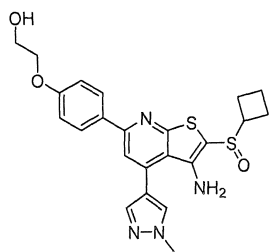
VÍ DỤ 319D: 2-(((cyclobutylthio)methyl)thio)-6-(4-hydroxyphenyl)-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinonitril. Điều chế hợp chất đích bằng quy trình dùng cho Ví dụ 313G bắt đầu từ Ví dụ 314C (2-(cyclobutylsulfanylmethylsulfanyl)-6-[4-(methoxymethoxy)phenyl]-4-(1-methylpyrazol-4-yl)pyridin-3-carbonitril) (400 mg, 884 μmol). Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp về 7 bằng natri bicacbonat bão hòa, và chiết bằng DCM 60 ml (20 ml * 3), cô pha hữu cơ để thu được hợp chất đích (300 mg, hiệu suất 83 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.



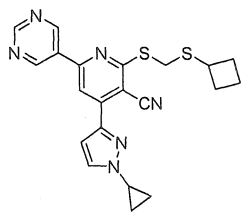
VÍ DỤ 319E: 2-(((cyclobutylthio)methyl)thio)-6-(4-(2-hydroxyethoxy)phenyl)-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinonitril. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình dùng cho Ví dụ 318H bắt đầu từ Ví dụ 319D (300 mg, 734 μmol) và 2-bromoethanol (275 mg, 2,20 mmol, 156 μl) để thu được hợp chất đích (150 mg, 331 μmol , hiệu suất 45%) dưới dạng chất rắn màu trắng.



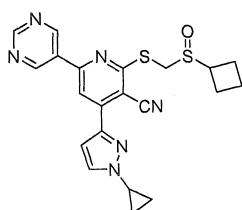
VÍ DỤ 319F: 2-(((cyclobutylsulfinyl)methyl)thio)-6-(4-(2-hydroxyethoxy)phenyl)-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)nicotinonitril. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ Ví dụ 319E (150 mg, 331 μmol) và hydro peroxit (75 mg, 663 μmol , 64 μl , độ tinh khiết 30%) để thu được Ví dụ 319F (155 mg, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng.



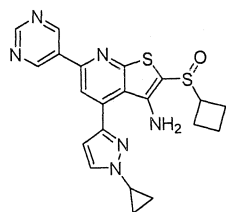
VÍ DỤ 319: 2-(4-(3-amino-2-(cyclobutylsulfinyl)-6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)thieno[2,3-b]pyridin-4-yl)phenoxy)ethanol. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ Ví dụ 314F (150 mg, 320 μmol) để thu được hợp chất Ví dụ 319 (96 mg, hiệu suất 63 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ = 469,2. HPLC: t_R = 1,894 phút. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,01 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,00 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,88 (s, 2H), 4,16-4,14 (m, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,97-3,93 (m, 1H), 2,86-2,76 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,13-2,04 (m, 2H).



VÍ DỤ 320A: 2-(((cyclobutylthio)methyl)thio)-4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyrimidin-5-yl)nicotinonitril. Bổ sung 2-(2-pyridyl)pyridin (205 mg, 1,31 mmol), Na_2CO_3 (279 mg, 2,63 mmol) và $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (238,68 mg, 1,31 mmol, 1 đương lượng) vào dung dịch của 2-(cyclobutylsulfanylmethylsulfanyl)-4-(1H-pyrazol-3-yl)-6-pyrimidin-5-yl-pyridin-3-carbonitril (500 mg, 1,31 mmol) và kali cyclopropyl(triflo)borat (389 mg, 2,63 mmol) trong DCE (5 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 20 giờ. Cô hỗn hợp dưới chân không cao, tinh chế phần cặn bằng Prep-HPLC (cột: Phenomenex Luna C18 250 * 50 mm * 10 μm ; pha động: [nước (0,075% TFA)-ACN]; B%: 58%-88%, 9 phút) để thu được hợp chất đích (280 mg, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CHCl_3) δ 9,46 (s, 2H), 9,32 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,79-3,70 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,28-1,24 (m, 2H), 1,16-1,11 (m, 2H).

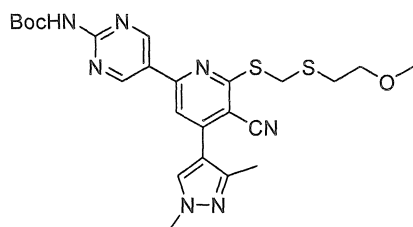


VÍ DỤ 320B: 2-(((cyclobutylsulfinyl)methyl)thio)-4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyrimidin-5-yl)nicotinonitril. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ Ví dụ 315A (270 mg, 642 μmol) và hydro peroxit (1,04 g, 17,33 mmol, 991 μl) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (270 mg, 619 μmol , hiệu suất 96 %) dưới dạng chất rắn màu trắng.

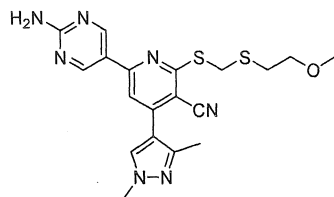


VÍ DỤ 320: 2-(cyclobutylsulfinyl)-4-(1-cyclopropyl-1H-pyrazol-3-yl)-6-(pyrimidin-5-yl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ Ví dụ 315B (270 mg, 619 μmol) để thu được hợp chất Ví dụ 315

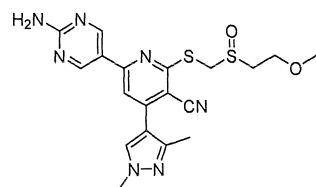
(236 mg, hiệu suất 86 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 437,2. HPLC: tR = 2,165 phút. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,58 (s, 2H), 9,30 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,06 (s, 2H), 3,96-3,86 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 1H), 2,24-2,12 (m, 3H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,97-1,90 (m, 1H), 1,15-1,13 (m, 2H), 1,11-1,08 (m, 2H).



VÍ DỤ 321A: *tert*-butyl (5-(5-cyano-4-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(((2-methoxyethyl)thio)methyl)thio)pyridin-2-yl)pyrimidin-2-yl)carbamate. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ *tert*-butyl (5-(5-cyano-4-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-mercaptopyridin-2-yl)pyrimidin-2-yl)carbamate (0,5 g, 1,18 mmol) và (bromomethyl)(2-methoxyethyl)sulfan (435 mg, 2,36 mmol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (410 mg, 778 umol, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

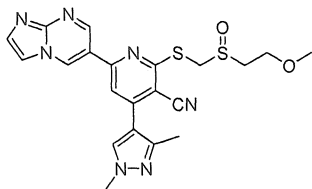


VÍ DỤ 321B: 6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-4-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(((2-methoxyethyl)thio)methyl)thio)nicotinonitril. Bổ sung axit trifloaxetic (462 mg, 4,05 mmol, 0,3 ml) vào dung dịch của VÍ DỤ 321A (360 mg, 682 umol) trong diclometan (3 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung natri cacbonat bão hòa (50 ml), và sau đó pha loãng bằng nước (50 ml) và chiết bằng diclometan (150 ml). Cô các lớp hữu cơ kết hợp và làm khô lạnh để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,3 g, thô) dưới dạng chất rắn màu nâu.

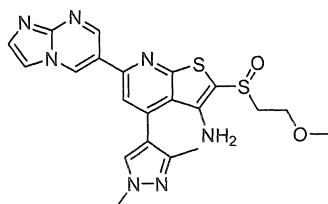


VÍ DỤ 321C: 6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-4-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(((2-methoxyethyl)sulfinyl)methyl)thio)nicotinonitril. Bổ sung axit 3-clobenzoperoxoic (113 mg, 655 umol) vào dung dịch của VÍ DỤ 321B (280 mg, thô) trong cloroform (10

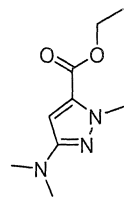
ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung natri sulfite 50 ml ở nhiệt độ 0°C, và sau đó pha loãng bằng natri bicarbonat 50 ml và chiết bằng etyl axetat 200 ml. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng natri clorua bão hòa 20 ml, làm khô trên natri sulfate, lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng HPLC pha đảo (0,1% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$) để thu được hợp chất đích (150 mg, 338 μmol , hiệu suất 52%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,99 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,77-4,63 (m, 2H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,23-3,13 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 1H), 2,43 (s, 3H).



VÍ DỤ 321D: Bổ sung 2-cloaxetaldehyt (310 mg, 1,58 mmol, 254 ul) vào dung dịch của Ví dụ 321C (140 mg, 316 umol) trong rượu etyl. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 3 giờ. Cô dung dịch và tinh chế bằng Prep-HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, 235 umol, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

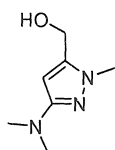


VÍ DỤ 321: 4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-6-yl)-2-((2-metoxetyl)sulfinyl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ VÍ DỤ 321D (50 mg, 107 umol) và dung dịch kali hydroxit (40 mg, 214 umol, độ tinh khiết 10%) để thu được VÍ DỤ 321 (4 mg, 8 umol, hiệu suất 7%, độ tinh khiết 98,08%) và mẫu ít tinh khiết hơn, thứ hai của VÍ DỤ 321 (6 mg, 11 umol, hiệu suất 10%, độ tinh khiết 94,16%), cả hai đều dạng chất rắn màu vàng. LCMS: (ES⁺) m/z (M+H)⁺ = 468,1. HPLC: tR = 1,487 phút. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,36 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 9,16 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,75-3,70 (m, 1H), 3,65-3,59 (m, 1H), 3,42 (s, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,26 (s, 3H).

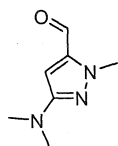


VÍ DỤ 322A: etyl 3-(dimetylamin)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat. Bổ sung NaBH₃CN (15,8 g, 251 mmol) và HCHO (9,41 g, 313 mmol) ở nhiệt độ 25°C vào dung dịch của etyl 3-amino-1-metyl-1H-pyrazol-5-carboxylat ([89088-57-3], 10,6 g, 62,7 mmol) trong MeOH (200 ml) và THF (200 ml). Sau đó điều chỉnh hỗn hợp đến độ pH = 5 bằng cách bổ sung axit axetic và khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 12 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung Na₂CO₃ để điều chỉnh độ pH=10. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn. Pha loãng phần cặn bằng H₂O 200 ml

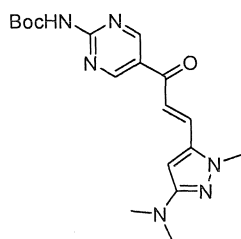
và chiết bằng DCM 900 ml (300 ml * 3). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 , lọc và cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat = từ 50:1 đến 20:1) và HPLC pha đảo (điều kiện FA 0,1%). Thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,90 g, 15%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,16 (s, 1H), 4,33 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 2,86 (s, 6H), 1,38 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).



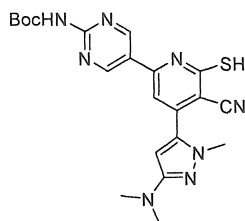
VÍ DỤ 322B: (3-(dimethylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanol. Bổ sung DIBAL-H (1 M, 11,4 ml) ở nhiệt độ -70°C vào dung dịch của VÍ DỤ 322A (1,40 g, 7,10 mmol) trong DCM (30 ml). Sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -70°C trong thời gian 1 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng cách bổ sung H_2O 30 ml ở nhiệt độ -60°C . Cô dung dịch dưới áp suất giảm để thu được phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat = từ 5:1 đến 1:3). Thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,00 g, 91%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 5,53 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 2,82 (s, 6H).



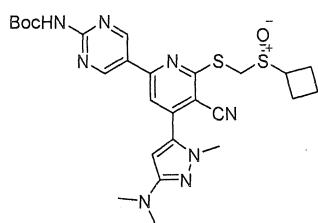
VÍ DỤ 322C: 3-(dimethylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-carbaldehyt. Bổ sung MnO_2 (9,77 g, 112 mmol) vào dung dịch của VÍ DỤ 322B (1,60 g, 10,3 mmol) trong DCM (20 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 12 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng. Cô dịch lọc để thu được phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ: etyl axetat = từ 10:1 đến 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (800 mg, 51%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,67 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,80 (s, 6H).



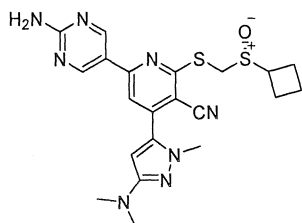
VÍ DỤ 322D: (E)-tert-butyl(5-(3-(3-(dimethylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)acryloyl)pyrimidin-2-yl)carbamate. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng Quy Trình Chung A bắt đầu từ VÍ DỤ 322C (700 mg, 4,57 mmol) và *tert*-butyl N-(5-axetylpyrimidin-2-yl)-N-*tert*-butoxycarbonyl-carbamate (1,85 g, 5,48 mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,20 g, thô) dưới dạng chất rắn màu đỏ.



VÍ DỤ 322E: *tert*-butyl (5-(5-xyano-4-(3-(dimethylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-mercaptopyridin-2-yl)pyrimidin-2-yl)carbamate. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng Quy Trình Chung A bắt đầu từ VÍ DỤ 322D (600 mg, 1,61 mmol) và 2-xyanoethanthioamit (242 mg, 2,42 mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (700 mg, thô) dưới dạng chất rắn màu vàng.

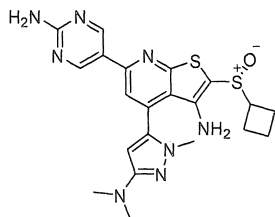


VÍ DỤ 322F: (R)-*tert*-butyl(5-(5-xyano-6-(((xyclobutylsulfinyl)metyl)thio)-4-(3-(dimethylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-2-yl)pyrimidin-2-yl)carbamate. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ VÍ DỤ 322E (700 mg, 1,55 mmol) và (R)-((bromo metyl)sulfinyl)xyclobutan (213 mg, 1,08 mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (300 mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

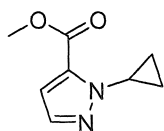


VÍ DỤ 322G: (R)-6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-(((xyclobutylsulfinyl)metyl)thio)-4-(3-(dimethylamino)-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)nicotinonitril. Bổ sung TFA (301 mg, 2,64 mmol, 195 ul) vào dung dịch của Ví dụ 322F (300 mg, 528 umol) trong DCM (3 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng dưới áp suất giảm để tạo ra phân cận. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC pha đảo

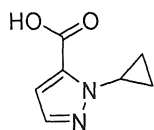
(điều kiện TFA 0,1%). Thu được hợp chất nêu ở đề mục (220 mg, 72%, TFA) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,01 (s, 2H), 7,33 (s, 1H), 6,40 (s, 2H), 5,87 (s, 1H), 4,50 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,68 (s, 3H), 2,84 (s, 6H), 2,77-2,65 (m, 1H), 2,46-2,33 (m, 1H), 2,23-2,02 (m, 3H), 2,00-1,89 (m, 2H).



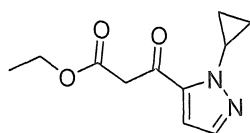
VÍ DỤ 322: (R)-6-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2-(cyclobutylsulfinyl)-4-(3-(dimethylamino)-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amine. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ Ví dụ 322G (200 mg, 343 μmol) để thu được VÍ DỤ 322 (114,4 mg, hiệu suất 71%, độ tinh khiết 99,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng. Sự xác định Sự Quay Quanh Học cho thấy Sự Quay Riêng là $+105,454^\circ$; LCMS: (ES^+) m/z ($\text{M}+\text{H}$) $^+ = 469,1$. HPLC: $t_R = 1,632$ phút. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,04 (s, 2H), 7,47 (s, 1H), 5,85-5,81 (m, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,84-4,67 (m, 2H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 3H), 2,93 (s, 6H), 2,90-2,78 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 1H), 2,17-2,03 (m, 2H).



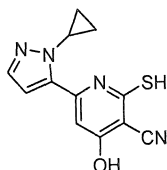
VÍ DỤ 323A: methyl 1-cyclopropyl-1H-pyrazol-5-carboxylate. Bổ sung 2-(2-pyridyl)pyridin (29,7 g, 190 mmol) và $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (34,6 g, 190 mmol) vào dung dịch của methyl 1H-pyrazol-3-carboxylate (24 g, 190 mmol) và axit cyclopropylboronic (32,7 g, 380 mmol) và Na_2CO_3 (40,3 g, 380 mmol) trong DCE (300 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 48 giờ dưới O_2 (15 psi). Lọc và cô hỗn hợp, tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột (SiO_2 , ete dầu mỏ:ethyl axetat = từ 10:1 đến 2:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (10 g, hiệu suất 32%) dưới dạng dầu màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,33-4,27 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,28-1,26 (m, 2H), 1,08-1,03 (m, 2H).



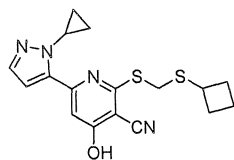
VÍ DỤ 323B: axit 1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-carboxylic. Bỏ sung NaOH (2,19 g, 54,8 mmol, 1,3 *đương lượng*) vào dung dịch của Ví dụ 323A (7 g, 42,1 mmol) trong H₂O (10 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 2 giờ. Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp về 7 bằng axit axetic và sau đó cô, tinh chế sản phẩm thô bằng Prep-HPLC (điều kiện TFA) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11 g, thô) dưới dạng chất rắn màu trắng.



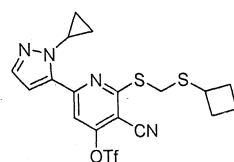
VÍ DỤ 323C: etyl 3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-oxopropanoat. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình dùng cho Ví dụ 313C bắt đầu từ VÍ DỤ 323B (10 g, 65,7 mmol) và kali 3-etoxy-3-oxo-propanoat (13,4 g, 78,9 mmol) để thu được VÍ DỤ 318C (10 g, hiệu suất 69%) dưới dạng dầu màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,32-4,29 (m, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,23-1,21 (m, 2H), 1,06-1,03 (m, 2H).



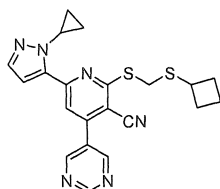
VÍ DỤ 323D: 6-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-hydroxy-2-mercaptopyridine-3-carbonitril. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ VÍ DỤ 323C (5 g, 22,5 mmol) và 2-xyanoethanthioamit (4,51 g, 45 mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5 g, 19,4 mmol, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng.



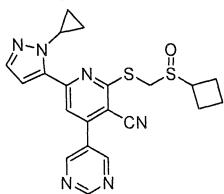
VÍ DỤ 323E: 2-(((cyclobutylthio)methyl)thio)-6-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-hydroxynicotinonitril. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ VÍ DỤ 323D (4,50 g, 17,4 mmol) và clometylsulfanylcyclobutan (2,38 g, 17,4 mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục thô (2,5 g, hiệu suất 40%) dưới dạng dầu màu nâu.



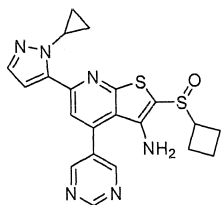
VÍ DỤ 323F: 3-xyano-2-(((xyclobutylthio)metyl)thio)-6-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)pyridin-4-yltriflometansulfonat. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ VÍ DỤ 323E (2,50 g, 6,97 mmol) và 1,1,1-triflo- N-phenyl-N-(((triflometyl)sulfonyl)metansulfonamit (4,98 g, 13,9 mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,6 g, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu vàng.



VÍ DỤ 323G: 2-((((3-metoxypropyl)thio)metyl)thio)-4-(pyridazin-4-yl)-6-(pyrimidin-5-yl)nicotinonitril. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ VÍ DỤ 323F (600 mg, 1,22 mmol) và axit pyrimidin-5-ylboronic (181 mg, 1,47 mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (320 mg, 761 umol) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,40 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 7,51 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,75 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,74-3,72 (m, 1H), 2,42-2,39 (m, 2H), 2,08-2,05 (m, 4H), 1,28-1,26 (m, 2H), 1,10-1,08 (m, 2H).



VÍ DỤ 323H: 2-(((xyclobutylsulfinyl)metyl)thio)-6-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(pyrimidin-5-yl)nicotinonitril. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ VÍ DỤ 323G (300 mg, 713 umol), hydro peroxit (1,21 g, 10,7 mmol, 1,03 ml, độ tinh khiết 30%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục thô (310 mg, 710 umol) dưới dạng chất rắn màu vàng.



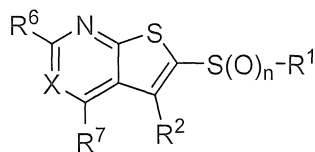
VÍ DỤ 323: 2-(xyclobutylsulfinyl)-6-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-5-yl)-4-(pyrimidin-5-yl)thieno[2,3-b]pyridin-3-amin. Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng quy trình chung bắt đầu từ VÍ DỤ 323H (300 mg, 687 umol) để thu được VÍ DỤ 323 (125

mg, 279 umol, hiệu suất 40%, độ tinh khiết 97 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: (ES⁺) m/z (M) = 437,1. HPLC: tR = 1,925 phút. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,40 (s, 1H), 8,97 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,36-4,34 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,31-2,27 (m, 1H), 2,17-2,08 (m, 2H), 1,23-1,20 (m, 2H), 1,06-1,04 (m, 2H).

Mặc dù sáng chế được thể hiện cụ thể và được mô tả có tham chiếu đến các phương án được ưu tiên của chúng, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cần hiểu rằng các thay đổi khác nhau về dạng và chi tiết có thể được tạo ra trong đó mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế được bao hàm bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Tất cả các bằng sáng chế, tài liệu công bố và tài liệu tham khảo được viện dẫn trong phần mô tả trên đây được kết hợp trong bản mô tả này để tham khảo đến toàn bộ nội dung của chúng.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (IA):



(IA)

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

R^1 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkylen-xycloalkyl, alkylen-alkoxy, heteroxyclyl, hoặc alkylen-heteroxyclyl;

R^2 là $-NH_2$, CN, hoặc $-NHC(O)alkyl$;

R^6 là heteroaryl hai vòng dung hợp có từ 8 đến 10 cạnh, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)O-alkyl$, hoặc $-C(O)NR^5-alkyl$, mỗi trong số chúng được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là oxo, $-OH$, $-O-alkylen-OH$, $-O-alkylen-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(alkylen-OH)$, $-N(R^5)(alkylen-O-alkyl)$, alkyl, $-alkylen-OH$, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(alkylen-OH)$, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)O-alkyl$, hoặc $-S(O)_m-alkyl$, trong đó mỗi xycloalkyl và heteroxyclyl được thể tùy ý bằng R^{10} ;

R^4 là oxo, halogen, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-alkylen-OH$, $-S(O)_m-alkyl$, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)-xycloalkyl$, alkyl, $-alkylen-O-alkyl$, alkoxy, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc $-alkylen-aryl$ được thể tùy ý bằng R^8 ;

mỗi R^5 độc lập là, H, alkyl, $-alkylen-OH$ được thể tùy ý bằng $-OH$, $-alkylen-NH_2$, $-alkylen-N(R^9)_2$, $-alkylen-O-alkylen-OH$, $-alkylen-O-alkylen-NH_2$, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)O-alkyl$, $-alkylen-COOH$, hoặc $-S(O)_m-alkyl$;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thể tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

R^9 là H hoặc alkyl, hoặc hai R^9 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S(O)_t, hoặc N;

R^{10} là -OH, halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

n bằng 0, 1, hoặc 2; và

t bằng 0, 1, hoặc 2.

2. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1, trong đó R^1 là xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, -(C₁-C₆ alkylen)-(xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh), hoặc -(C₁-C₆ alkylen)-(C₁-C₆ alkoxy).

3. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1, trong đó R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, -(CH₂)_p-xyclopropyl, -(CH₂)_p-xyclobutyl, -(CH₂)_p-xyclopentyl, hoặc -(CH₂)_p-xyclohexyl; trong đó p bằng 1, 2, hoặc 3.

4. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1, trong đó R^1 là -(C₁-C₆ alkylen)-(C₁-C₆ alkoxy).

5. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^2 là -NH₂.

6. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó R^6 là heteroaryl hai vòng có từ 8 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử của vòng là nguyên tử khác loại, mỗi trong số chúng độc lập là O, S hoặc N, trong đó R^6 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 .

7. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^7 là C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, -C(O)(C₁-C₆ alkyl), -C(O)O(C₁-C₆ alkyl), hoặc -C(O)NR⁵(C₁-C₆ alkyl), mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

8. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^7 là C_1 - C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

9. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^7 là C_1 - C_6 alkyl, hoặc xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

10. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^7 là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử của vòng là nguyên tử khác loại, mỗi trong số chúng độc lập là O, S, hoặc N, trong đó R^7 được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

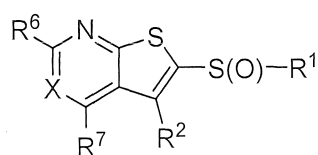
11. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó R^3 là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ alkyl})$.

12. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-10, trong đó R^3 là C_1 - C_6 alkyl.

13. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R^4 là halogen, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-OH$, $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)-(xycloalkyl \text{ có từ 3 đến 6 cạnh})$, $C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $C_1-C_6 \text{ haloalkyl}$, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh.

14. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-12, trong đó R^4 là C_1 - C_6 alkyl.

15. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc có công thức (II):



(II)

hoặc muối được dung, chất hồ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(\text{xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh})$, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(\text{heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh})$;

R^2 là $-\text{NH}_2$, CN, hoặc $-\text{NHC}(\text{O})\text{alkyl}$;

R^6 là heteroaryl hai vòng dung hợp có từ 8 đến 10 cạnh, được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-\text{C}(\text{O})\text{-alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-alkyl}$, hoặc $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{-alkyl}$, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là oxo, $-\text{OH}$, $-\text{O-alkylen-N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{N}(\text{R}^5)(\text{alkylen-OH})$, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{alkylen-OH})$, $-\text{C}(\text{O})\text{-alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-alkyl}$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_m\text{-alkyl}$,

R^4 là oxo, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{N}(\text{R}^5)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{O-alkylen-OH}$, $-\text{S}(\text{O})_m\text{-alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-xycloalkyl}$, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc $-\text{alkylen-aryl}$ được thế tùy ý bằng R^8 ;

mỗi R^5 độc lập là H, alkyl, $-\text{alkylen-OH}$ được thế tùy ý bằng $-\text{OH}$, $-\text{alkylen-NH}_2$, $-\text{alkylen-N}(\text{R}^9)_2$, $-\text{alkylen-O-alkylen-OH}$, $-\text{alkylen-O-alkylen-NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{-alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O-alkyl}$, $-\text{alkylen-COOH}$, hoặc $-\text{S}(\text{O})_m\text{-alkyl}$;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

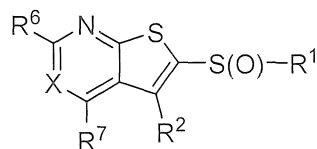
R^9 là H hoặc alkyl, hoặc hai R^9 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, $\text{S}(\text{O})_t$, hoặc N;

X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2; và

t bằng 0, 1, hoặc 2.

16. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc có công thức (II):



(II)

hoặc muối được dụng, chất hồ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là xycloalkyl, alkylen-xycloalkyl, alkylen-alkoxy, heteroxyclyl, hoặc alkylen-heteroxyclyl;

R^2 là $-NH_2$, CN, hoặc $-NHC(O)alkyl$;

R^6 là heteroaryl hai vòng dung hợp có từ 8 đến 10 cạnh, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là C_1 - C_6 haloalkyl, aryl hoặc heteroaryl, mỗi trong số chúng được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là oxo, $-OH$, $-O$ -alkylen- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(alkylen-OH)$, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(alkylen-OH)$, $-C(O)$ -alkyl, $-C(O)O$ -alkyl, hoặc $-S(O)_m$ -alkyl,

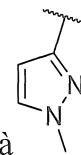
mỗi R^5 độc lập là, H, alkyl, $-alkylen-OH$ được thể tùy ý bằng $-OH$, $-alkylen-NH_2$, $-alkylen-N(R^9)_2$, $-alkylen-O$ -alkylen- $-OH$, $-alkylen-O$ -alkylen- $-NH_2$, $-C(O)$ -alkyl, $-alkylen-COOH$, $-C(O)O$ -alkyl, hoặc $-S(O)_m$ -alkyl;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thể tùy ý bằng R^8 ;

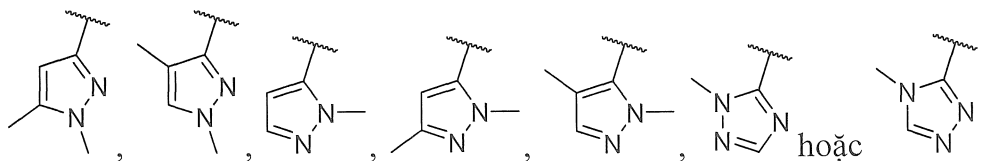
R^4 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH; và

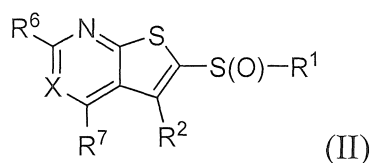
m bằng 0, 1, hoặc 2.



17. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 15 hoặc 16, trong đó R^7 là



18. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc có công thức (II):



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

R^1 là xycloalkyl, -alkylen-xycloalkyl, -alkylen-alkoxy, heteroxyclyl, hoặc -alkylen-heteroxyclyl;

R^2 là $-NH_2$, CN, hoặc $-NHC(O)alkyl$;

R^6 là heteroaryl hai vòng dung hợp có từ 8 đến 10 cạnh, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, được thể tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là oxo, $-OH$, $-O-alkylen-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(alkylen-OH)$, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(alkylen-OH)$, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)O-alkyl$, hoặc $-S(O)_m-alkyl$,

R^4 là halogen, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, hoặc C_1-C_3 alkyl;

mỗi R^5 độc lập là, H, alkyl, -alkylen-OH được thể tùy ý bằng $-OH$, -alkylen- NH_2 , $-alkylen-N(R^9)_2$, -alkylen-O-alkylen-OH, -alkylen-O-alkylen- NH_2 , $-C(O)-alkyl$, -alkylen- $COOH$, $-C(O)O-alkyl$, hoặc $-S(O)_m-alkyl$;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thể tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2.

19. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 18, trong đó R^7 là xyclopropyl.

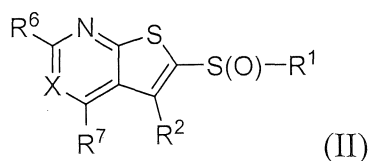
20. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 18 hoặc 19, trong đó R^1 là xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(xycloalkyl \text{ có từ 3 đến 6 cạnh})$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(C_1-C_6 \text{ alkoxy})$, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(heteroxyclyl \text{ có từ 3 đến 6 cạnh})$.

21. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 18 hoặc 19, trong đó R^1 là xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(xycloalkyl \text{ có từ 3 đến 6 cạnh})$, hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(C_1-C_6 \text{ alkoxy})$.

22. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 18 hoặc 19, trong đó R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, $-(CH_2)_p\text{-xyclopropyl}$, $-(CH_2)_p\text{-xyclobutyl}$, $-(CH_2)_p\text{-xyclopentyl}$, hoặc $-(CH_2)_p\text{-xyclohexyl}$; trong đó p bằng 1, 2, hoặc 3.

23. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 18 đến 22, trong đó R^3 là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ alkyl})$.

24. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc có công thức (II):



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

R^1 là xycloalkyl, $-\text{alkylen-xycloalkyl}$, $-\text{alkylen-alkoxy}$, heteroxyclyl, hoặc $-\text{alkylen-heteroxyclyl}$;

R^2 là $-\text{NH}_2$, CN, hoặc $-\text{NHC(O)alkyl}$;

R^6 là heteroaryl hai vòng dung hợp có từ 8 đến 10 cạnh, được thế bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là haloalkyl, xycloalkyl, alkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, -C(O)-alkyl, -C(O)O-alkyl, hoặc -C(O)NR⁵-alkyl, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là -O-(C₁-C₆ alkylen)-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(C₁-C₆ alkylen-OH), C₁-C₆ alkyl, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(C₁-C₆ alkylen-OH), -C(O)(C₁-C₆ alkyl), -C(O)O(C₁-C₆ alkyl), hoặc -S(O)_m(C₁-C₆ alkyl);

R^4 là oxo, halogen, -CN, -N(R⁵)₂, -OH, -O-alkylen-OH, -S(O)_m-alkyl, -C(O)-alkyl, -C(O)-xycloalkyl, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc -alkylen-aryl được thế tùy ý bằng R^8 ;

mỗi R^5 độc lập là H, C₁-C₆ alkyl, -(C₁-C₆ alkylen)-OH được thế tùy ý bằng -OH, -alkylen-NH₂, -alkylen-N(R⁹)₂, -alkylen-O-alkylen-OH, -alkylen-O-alkylen-NH₂, -C(O)(C₁-C₆ alkyl), -C(O)O(C₁-C₆ alkyl), alkylen-COOH, hoặc -S(O)_m(C₁-C₆ alkyl);

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

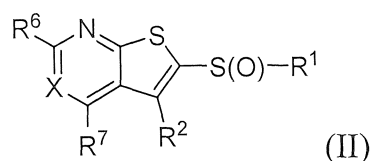
X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2.

25. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 24, trong đó R^3 là -O-(C₁-C₆ alkylen)-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂ hoặc -N(R⁵)(C₁-C₆ alkylen-OH).

26. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 24 hoặc 25, trong đó R^5 là H, C₁-C₆ alkyl, -(C₁-C₆ alkylen)-OH, hoặc -S(O)₂(C₁-C₃ alkyl).

27. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc có công thức (II):



hoặc muối được dung, chất hồ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là xycloalkyl, alkylen-xycloalkyl, alkylen-alkoxy, heteroxyclyl, hoặc alkylen-heteroxyclyl;

R^2 là $-NH_2$, CN, hoặc $-NHC(O)alkyl$;

R^6 là heteroaryl hai vòng dung hợp có từ 8 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;

R^7 là alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroaryl, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)O-alkyl$, hoặc $-C(O)NR^5-alkyl$, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 ;

R^3 là oxo, $-OH$, $-O-alkylen-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(alkylen-OH)$, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)O-alkyl$, hoặc $-S(O)_m-alkyl$,

R^4 là oxo, halogen, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-alkylen-OH$, $-S(O)_m-alkyl$, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)-xycloalkyl$, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, hoặc $-alkylen-aryl$ được thế tùy ý bằng R^8 ;

mỗi R^5 độc lập là H, alkyl, $-alkylen-OH$ được thế tùy ý bằng $-OH$, $-alkylen-O-alkylen-OH$, $-alkylen-O-alkylen-NH_2$, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)O-alkyl$, hoặc $-S(O)_m-alkyl$;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

X là N hoặc CH; và

m bằng 0, 1, hoặc 2.

28. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 27, trong đó R^6 được thế bằng một hoặc nhiều R^3 .

29. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 27 hoặc 28, trong đó R^7 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, aryl có từ 6 đến 10 cạnh, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, $-C(O)(C_1-C_6 alkyl)$, -

$C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-C(O)NR^5(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

30. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 27 hoặc 28, trong đó R^7 là C_1-C_4 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

31. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 27 hoặc 28, trong đó R^7 là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

32. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 27 hoặc 28, trong đó R^7 là C_1-C_3 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl, pyridyl, pyrazol, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

33. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 27 hoặc 28, trong đó R^7 là $-CF_3$, isopropyl, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, hoặc triazol, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^4 .

34. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 27 hoặc 28, trong đó R^7 là $-CF_3$, isopropyl, xyclopropyl, phenyl, pyridyl, hoặc triazol.

35. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 34, trong đó R^1 là C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, xycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(xycloalkyl \text{ có từ 3 đến 6 cạnh})$, $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(C_1-C_6 \text{ alkoxy})$, heteroxyclyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc $-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-(heteroxyclyl \text{ có từ 3 đến 6 cạnh})$.

36. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 34, trong đó R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, $-(CH_2)_p$ -xyclopropyl, $-(CH_2)_p$ -xyclobutyl, $-(CH_2)_p$ -xyclopentyl, hoặc $-(CH_2)_p$ -xyclohexyl; trong đó p bằng 1, 2, hoặc 3.

37. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 34, trong đó R^1 là $(C_1-C_4 \text{ alkylen})-(C_1-C_3 \text{ alkoxy})$, $-(CH_2)_p$ -xyclopropyl, $-(CH_2)_p$ -xyclobutyl, $-(CH_2)_p$ -xyclopentyl, hoặc $-(CH_2)_p$ -xyclohexyl; trong đó p bằng 1, 2, hoặc 3.

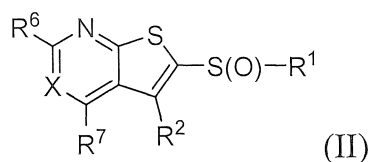
38. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 34, trong đó R^1 là $(C_1-C_4 \text{ alkylen})-(C_1-C_3 \text{ alkoxy})$.

39. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 38, trong đó R^3 là $-O-(C_1-C_6 \text{ alkylen})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6 \text{ alkylen}-OH)$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, hoặc $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ alkyl})$.

40. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 39, trong đó R^3 là $-OH$ hoặc $C_1-C_6 \text{ alkyl}$.

41. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 40, trong đó X là CH và R^2 là $-NH_2$.

42. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc có công thức (II):

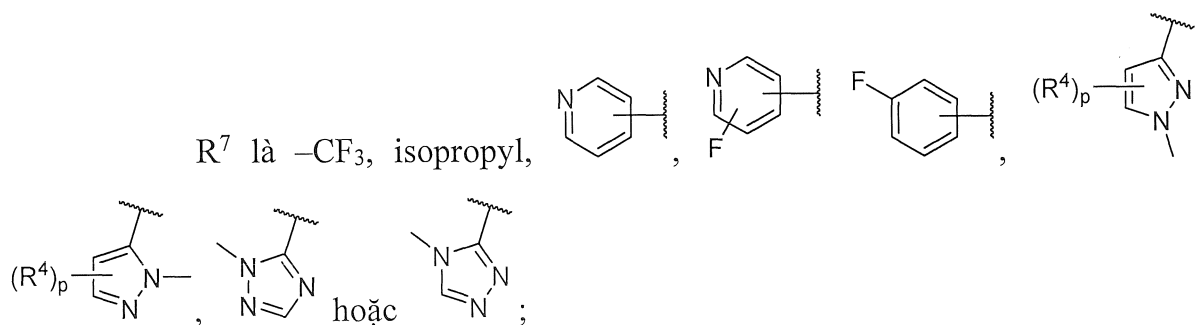


hoặc muối được dụng, chất hỗ biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là xyclobutyl hoặc $-(C_1-C_4 \text{ alkylen})-(C_1-C_3 \text{ alkoxy})$;

R^2 là $-NH_2$, CN , hoặc $-NHC(O)alkyl$;

R^6 là heteroaryl hai vòng dung hợp có từ 8 đến 10 cạnh, mỗi trong số chúng được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;



R^3 là oxo, $-OH$, $-O-alkylen-OH$, $-O-alkylen-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(alkylen-OH)$, $-N(R^5)(alkylen-O-alkyl)$, alkyl, $-alkylen-OH$, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(alkylen-OH)$, $-C(O)-alkyl$, $-C(O)O-$

alkyl, hoặc $-S(O)_m\text{-alkyl}$, trong đó mỗi xycloalkyl và heteroxyclyl được thế tùy ý bằng R^{10} ;

R^4 là $C_1\text{-}C_3$ alkyl;

mỗi R^5 độc lập là, H, alkyl, -alkylen-OH được thế tùy ý bằng -OH, -alkylen-NH₂, -alkylen-N(R^9)₂, -alkylen-O-alkylen-OH, -alkylen-O-alkylen-NH₂, -C(O)-alkyl, -C(O)O-alkyl, -alkylen-COOH, hoặc $-S(O)_m\text{-alkyl}$;

hoặc theo cách khác, hai R^5 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S, hoặc N, và trong đó dị vòng này được thế tùy ý bằng R^8 ;

R^8 là halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

R^9 là H hoặc alkyl, hoặc hai R^9 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có từ 4 đến 7 cạnh, tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nữa được chọn từ O, S(O)_t, hoặc N;

R^{10} là -OH, halogen, alkyl, hoặc alkoxy;

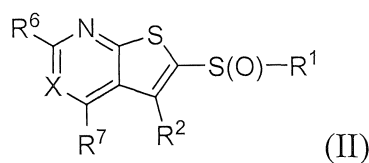
X là N hoặc CH;

m bằng 0, 1, hoặc 2;

p bằng 0 hoặc 1; và

t bằng 0, 1, hoặc 2.

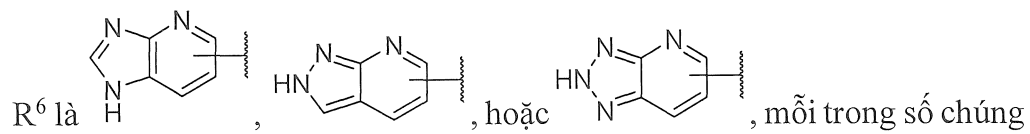
43. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc có công thức (II):



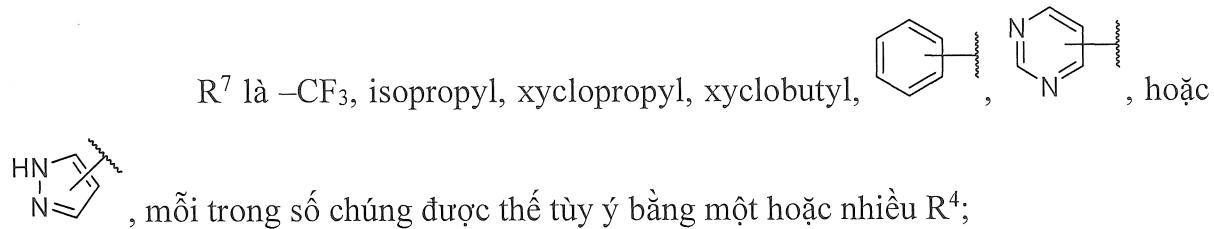
hoặc muối được dụng, chất hỗn biến, hoặc solvat của chúng, trong đó:

R^1 là xyclobutyl hoặc $-(C_1\text{-}C_4\text{ alkylen})\text{-(}C_1\text{-}C_3\text{ alkoxy)}$;

R^2 là -NH₂;



được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^3 ;

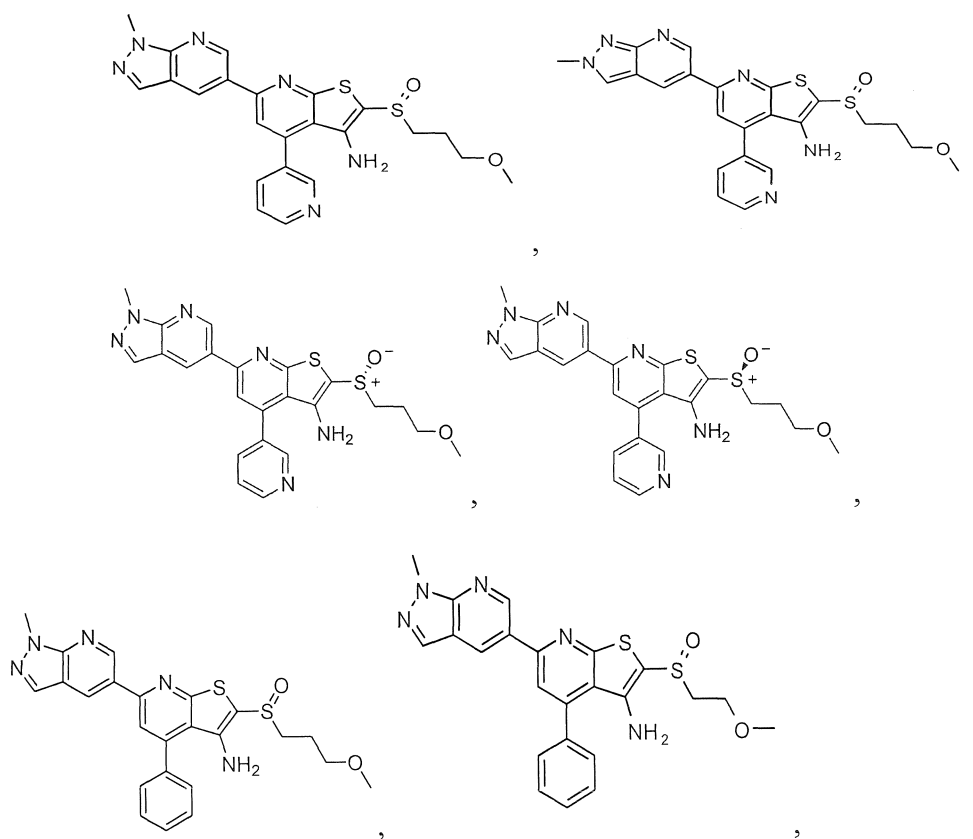


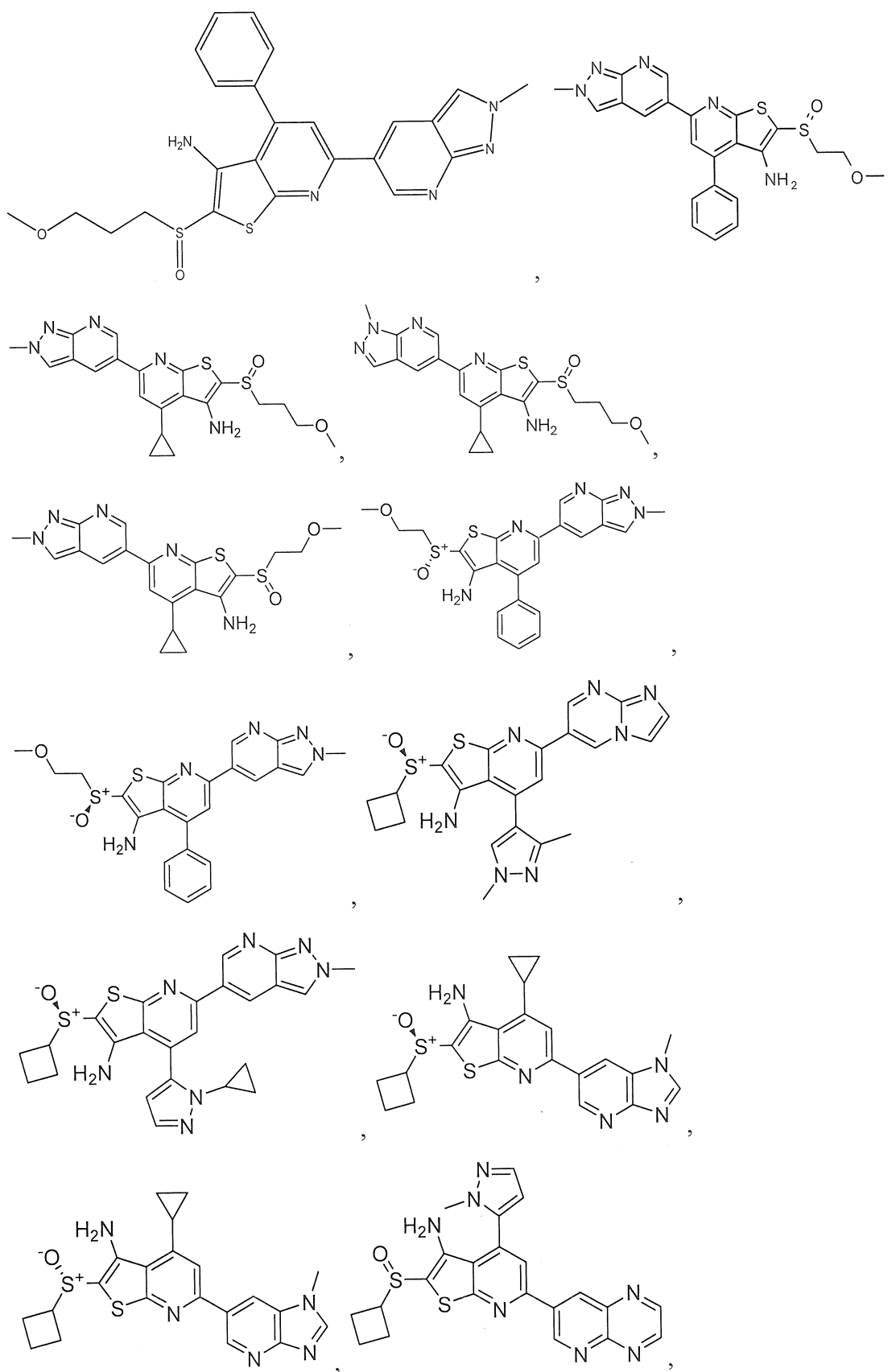
R^3 là $-\text{NH}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl})$, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkylen})-\text{OH}$, hoặc $\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl}$;

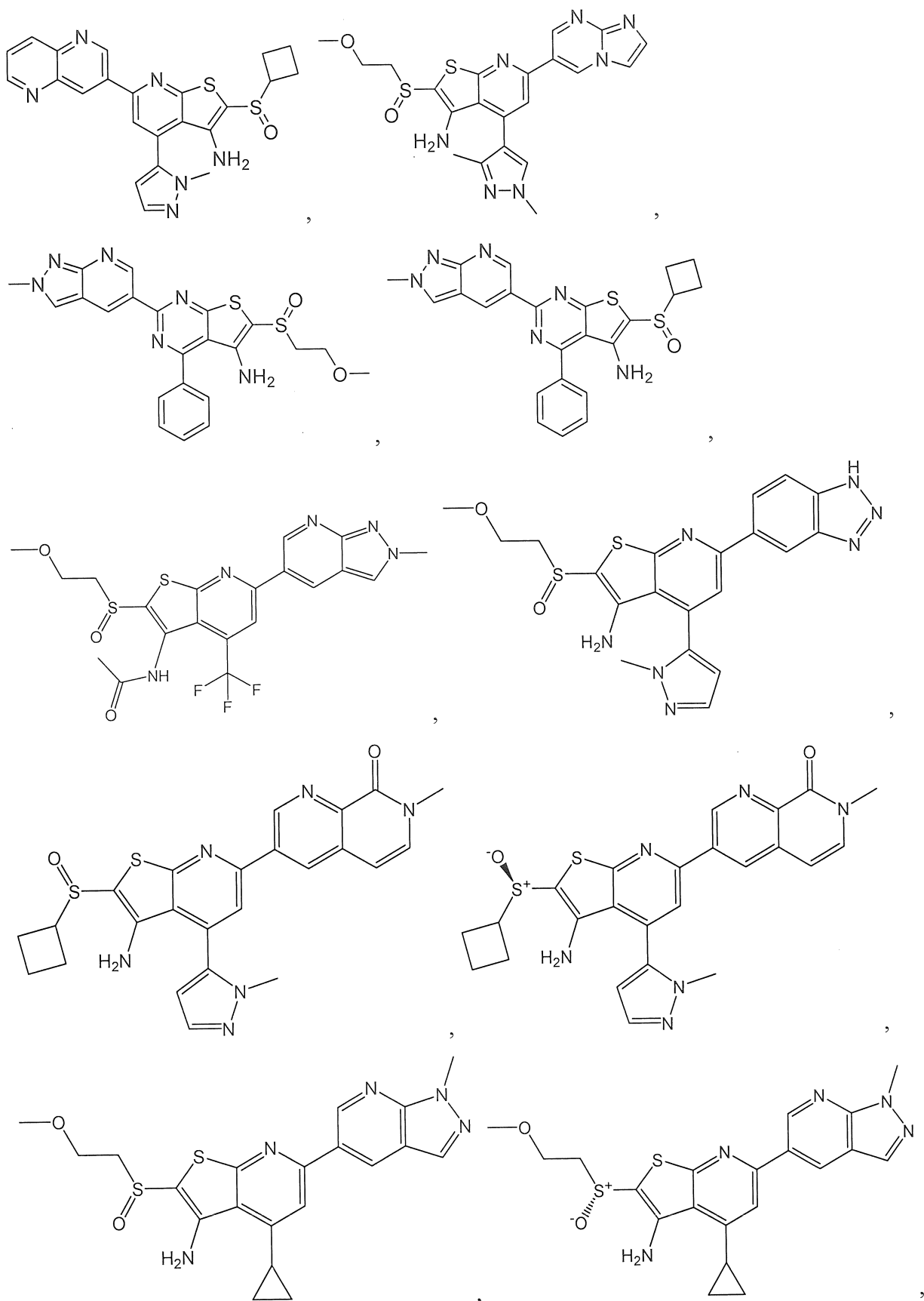
R^4 là $\text{C}_1\text{-C}_3 \text{ alkyl}$; và

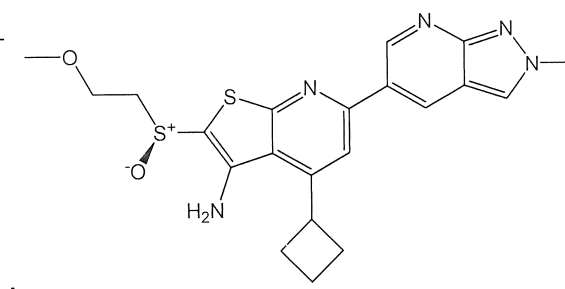
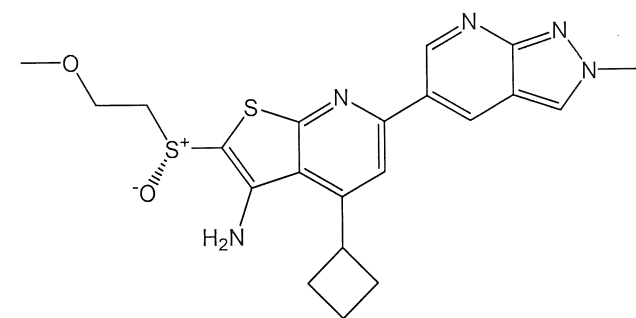
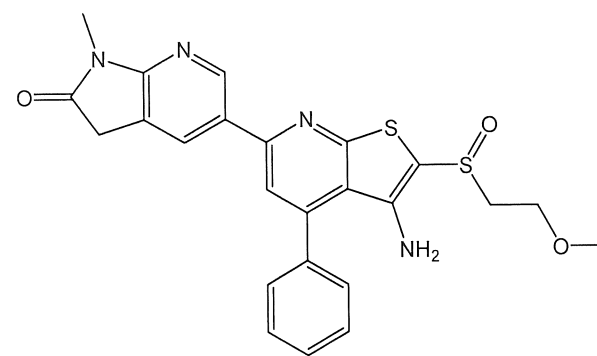
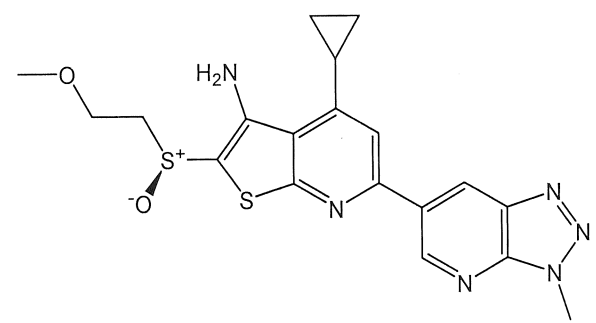
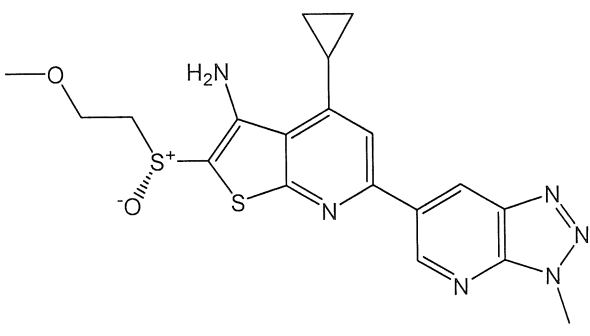
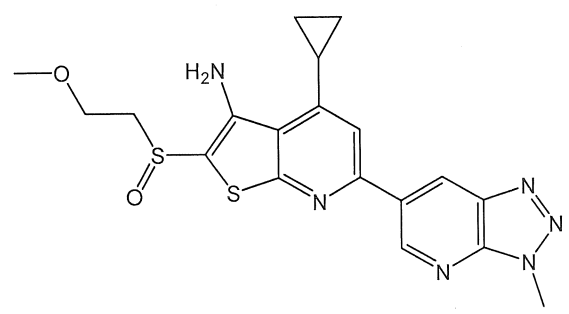
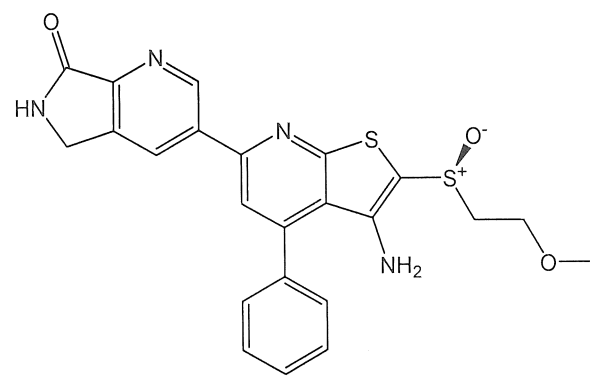
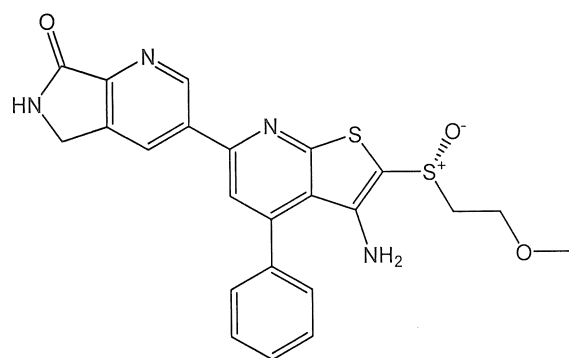
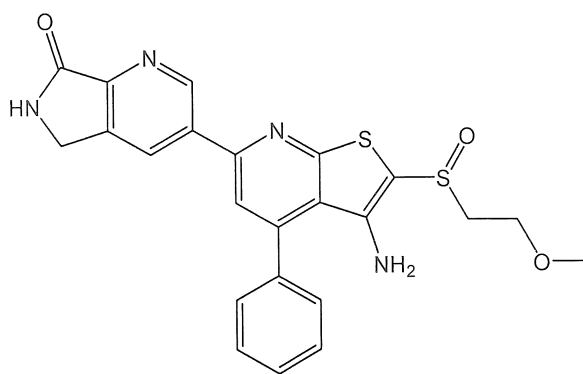
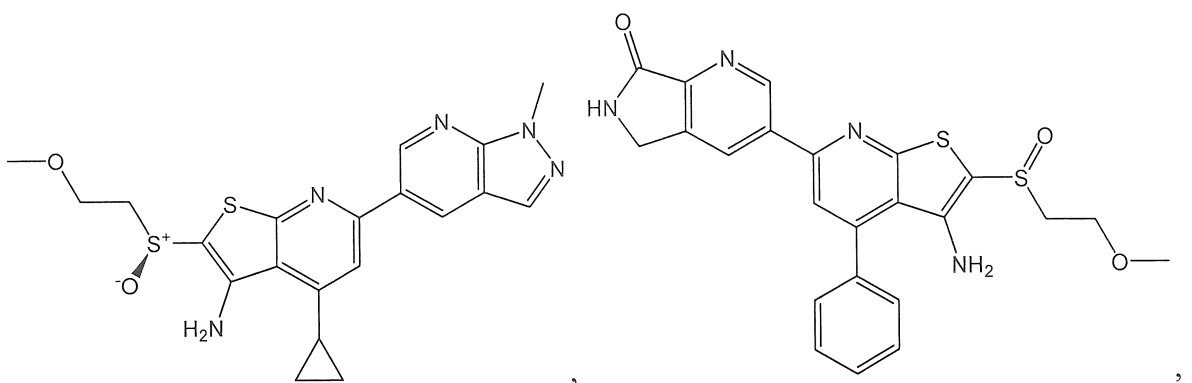
X là CH.

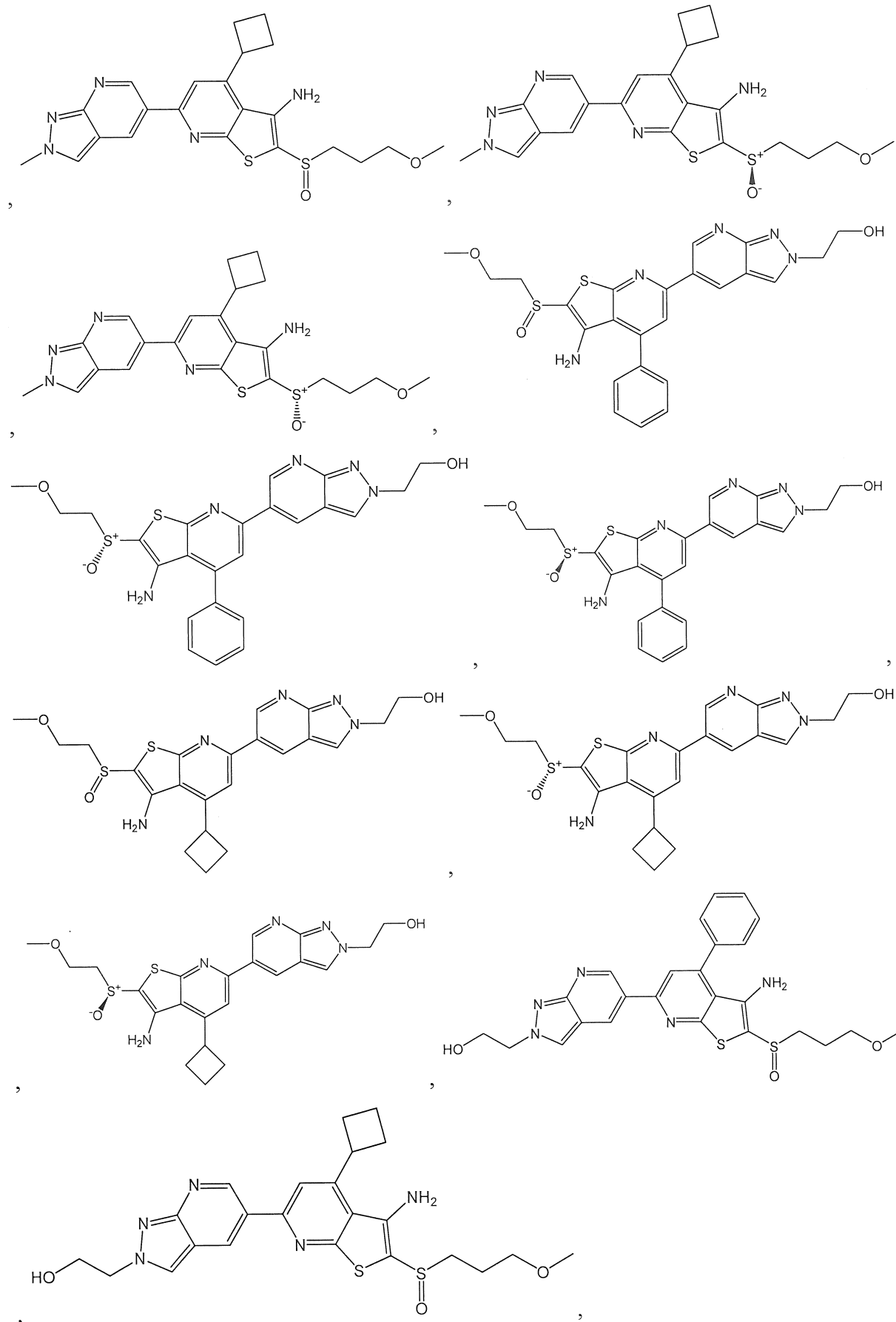
44. Hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm 1, được chọn từ nhóm gồm có:

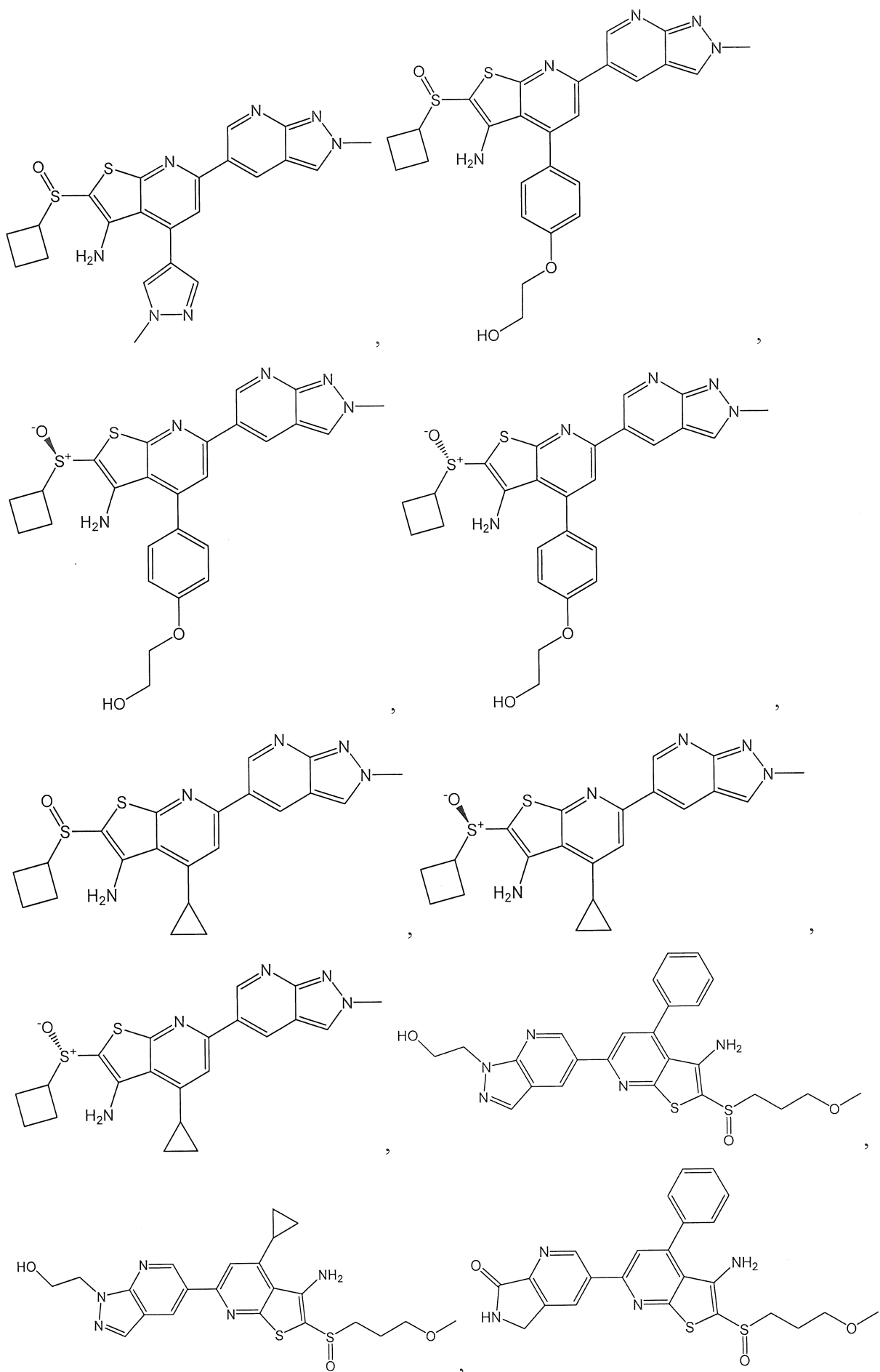


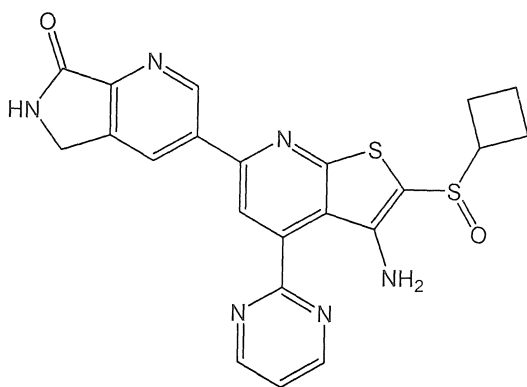




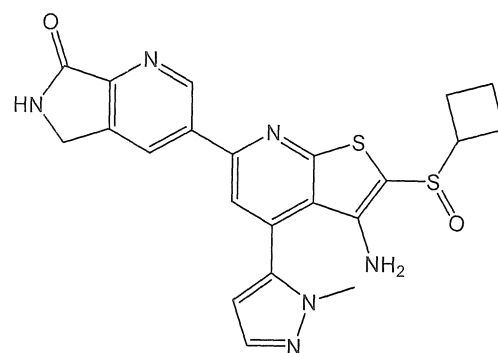




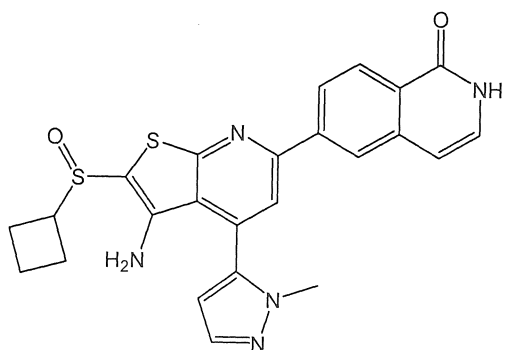




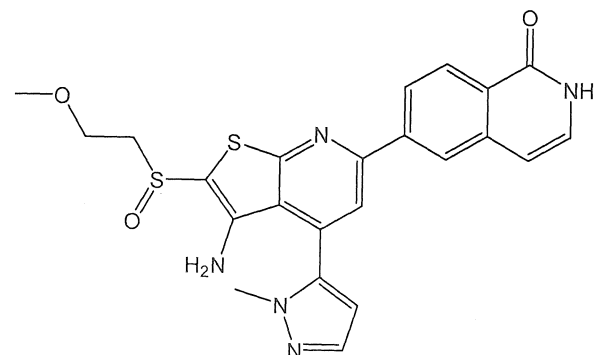
,



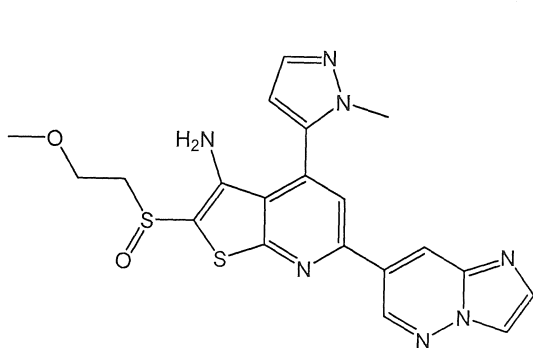
,



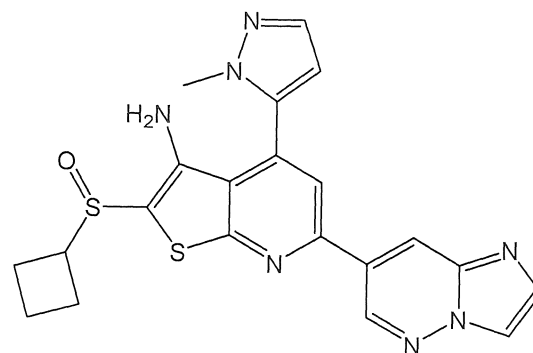
,



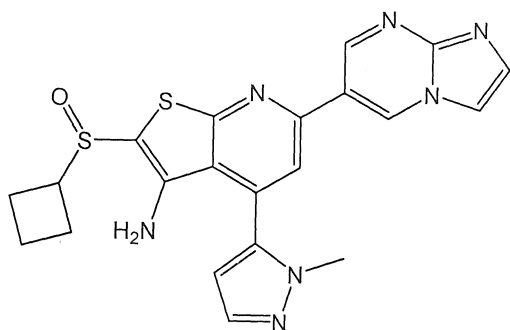
,



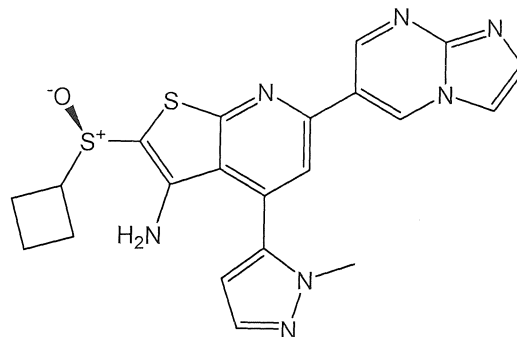
,



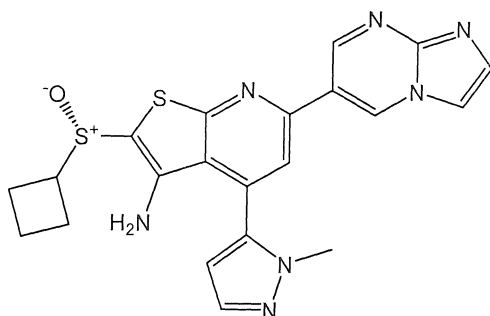
,



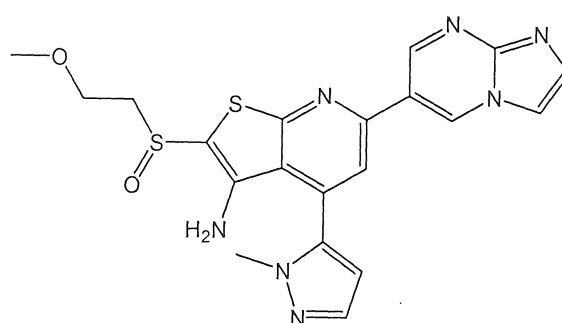
,



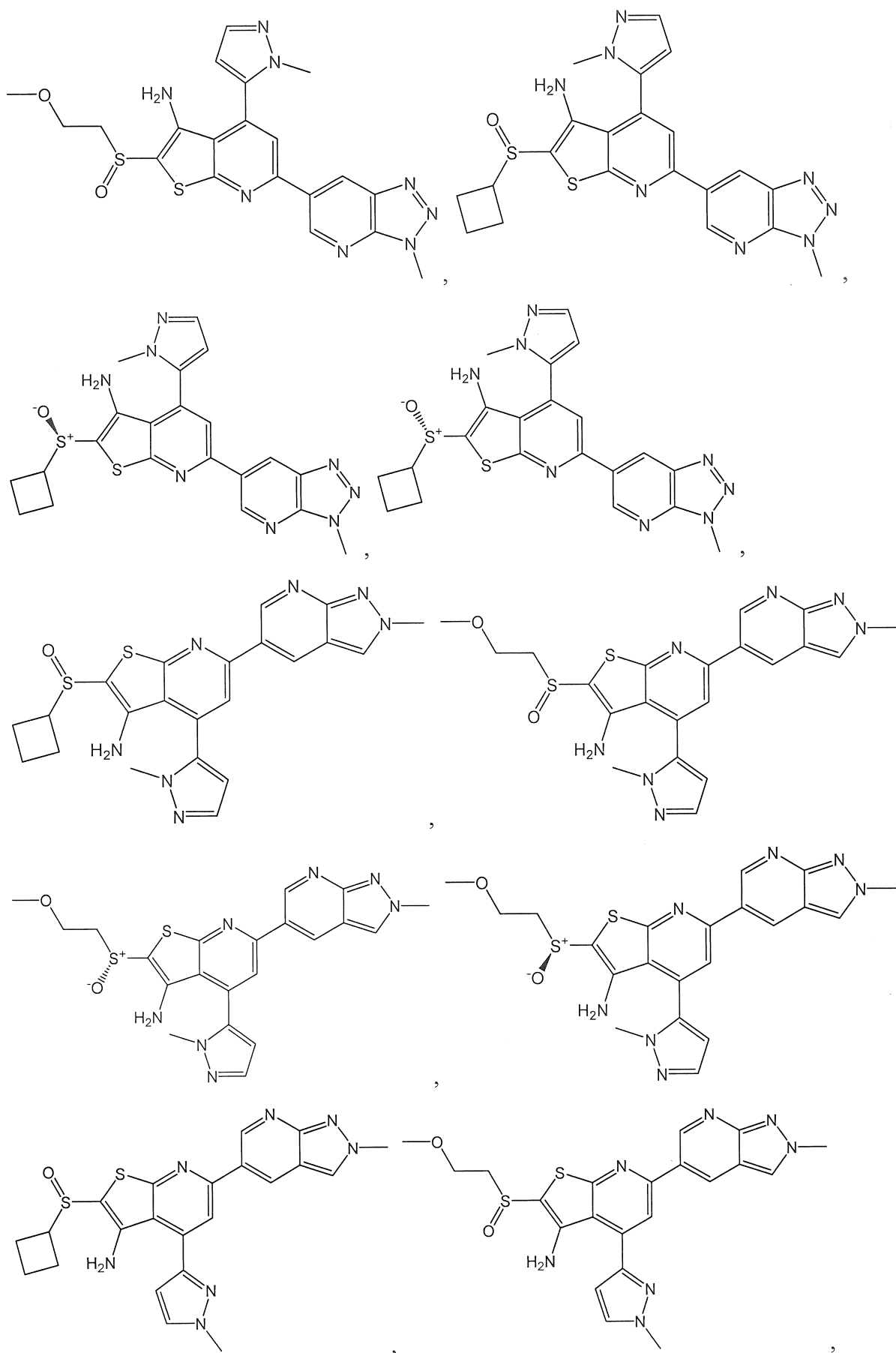
,

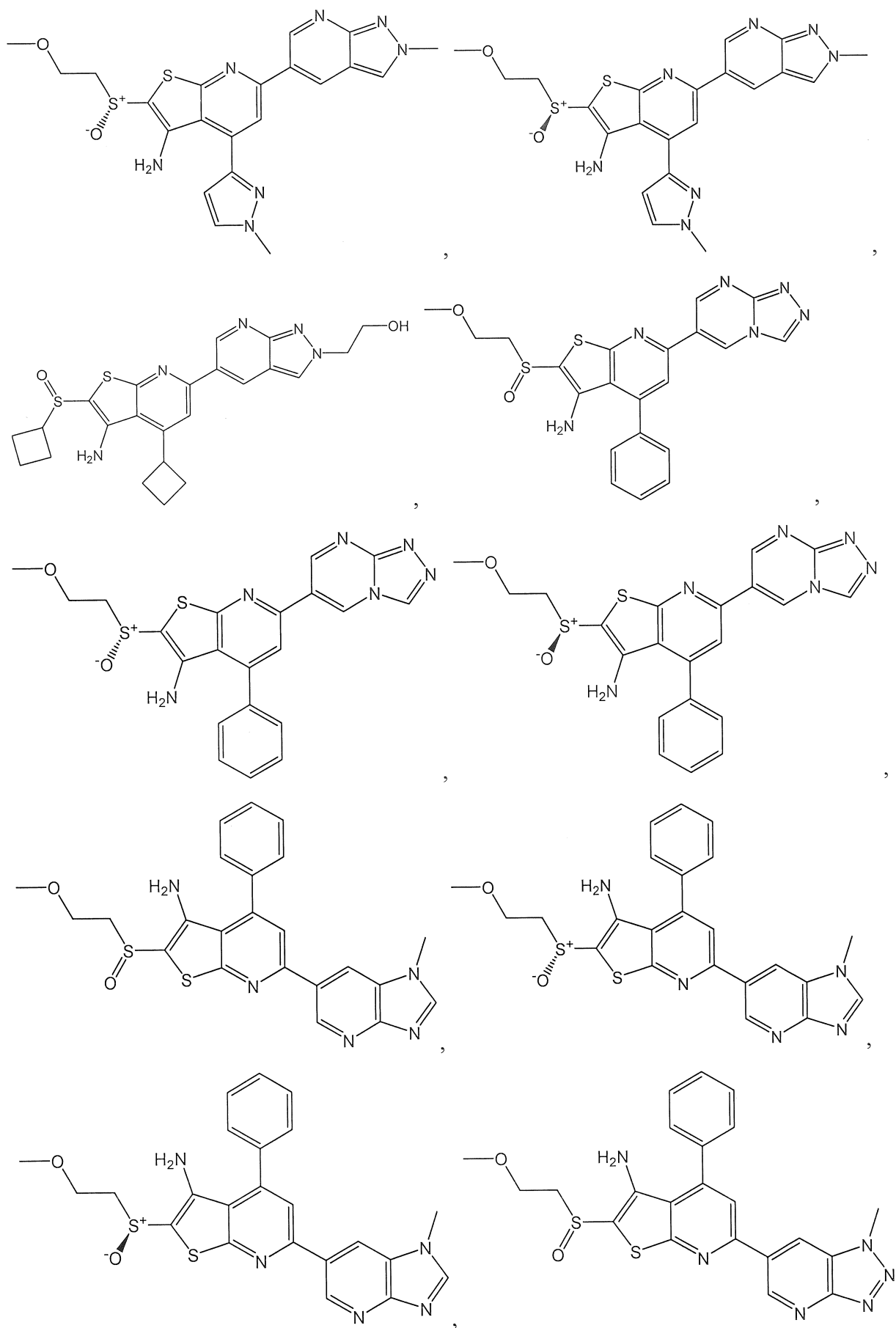


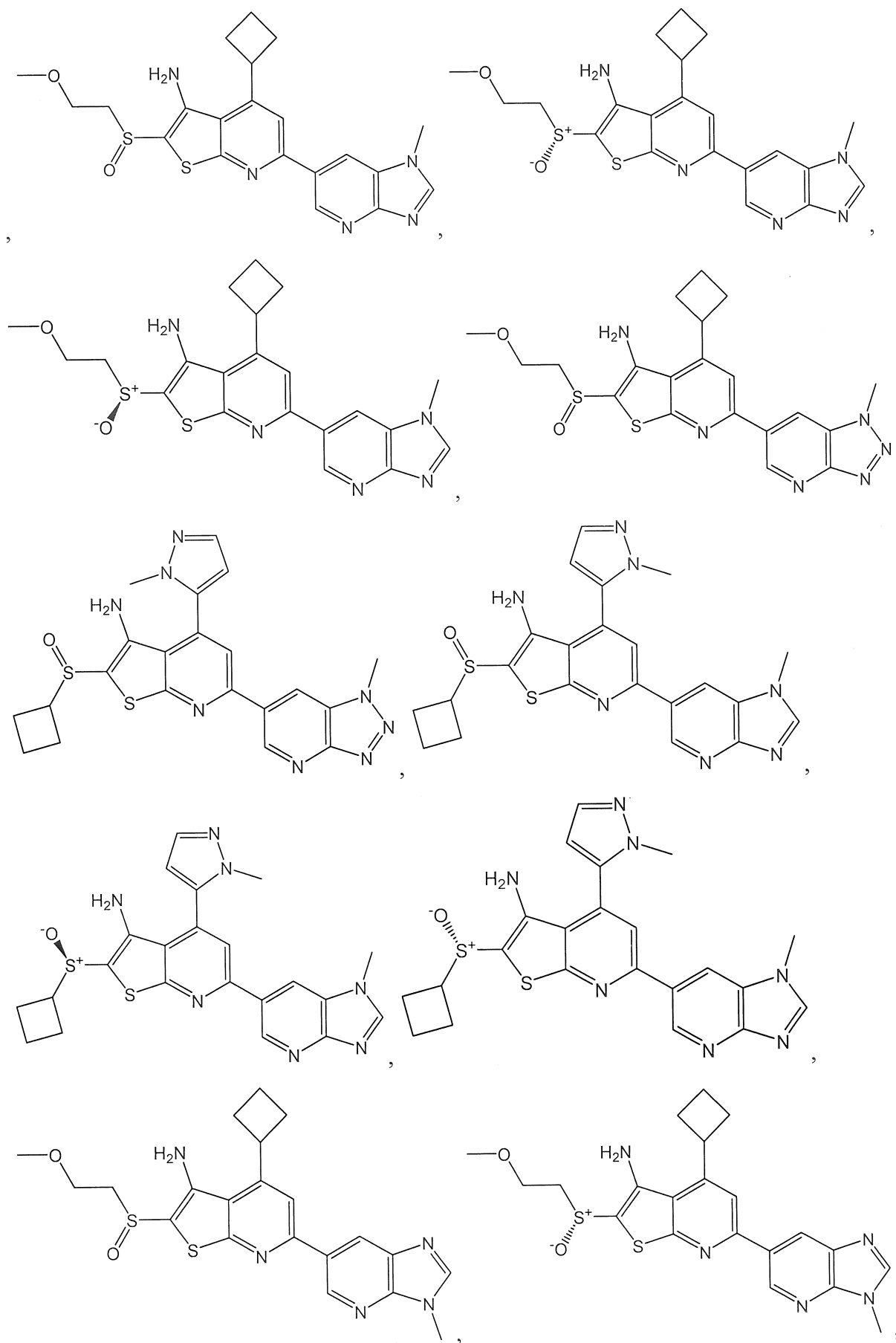
,

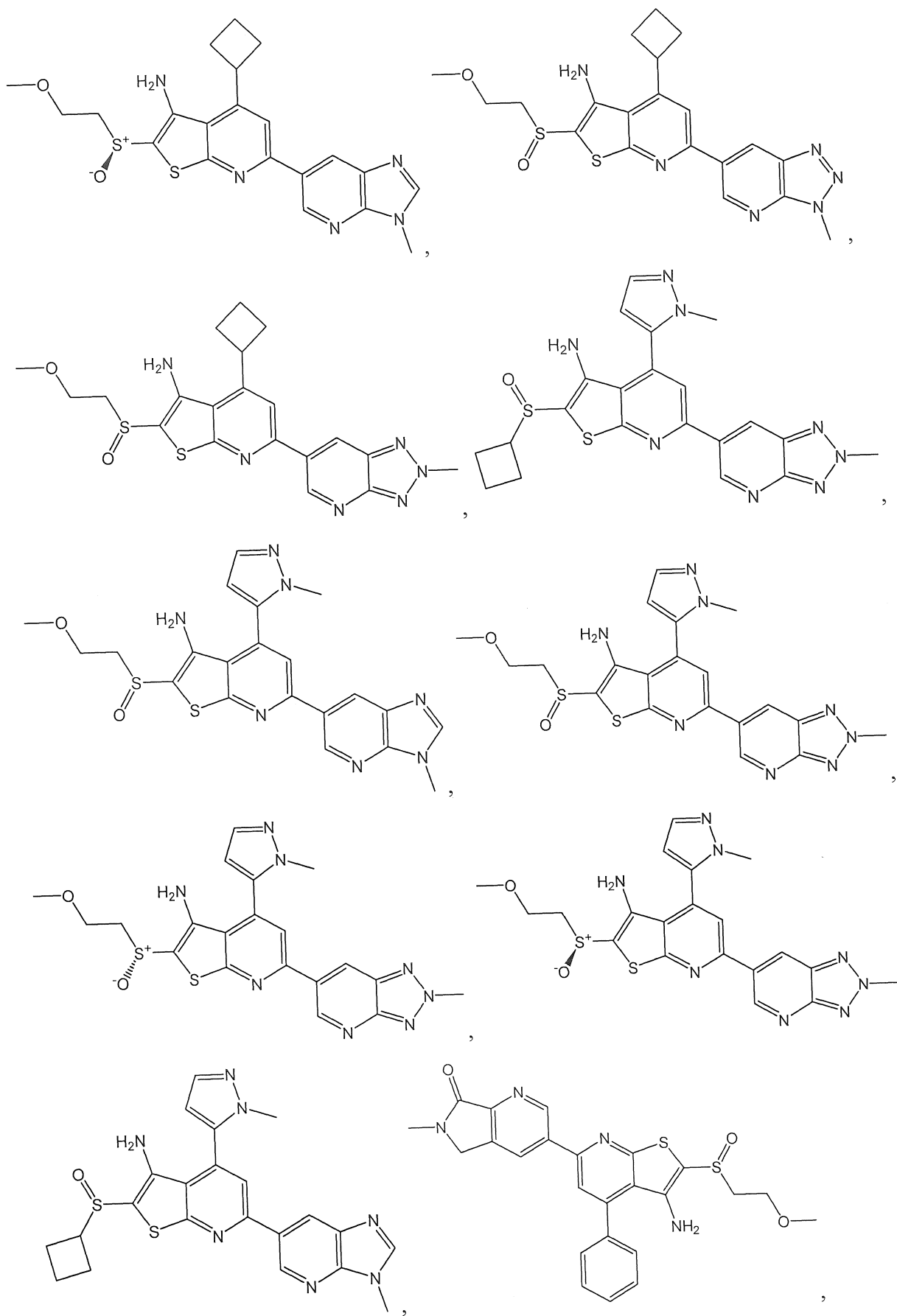


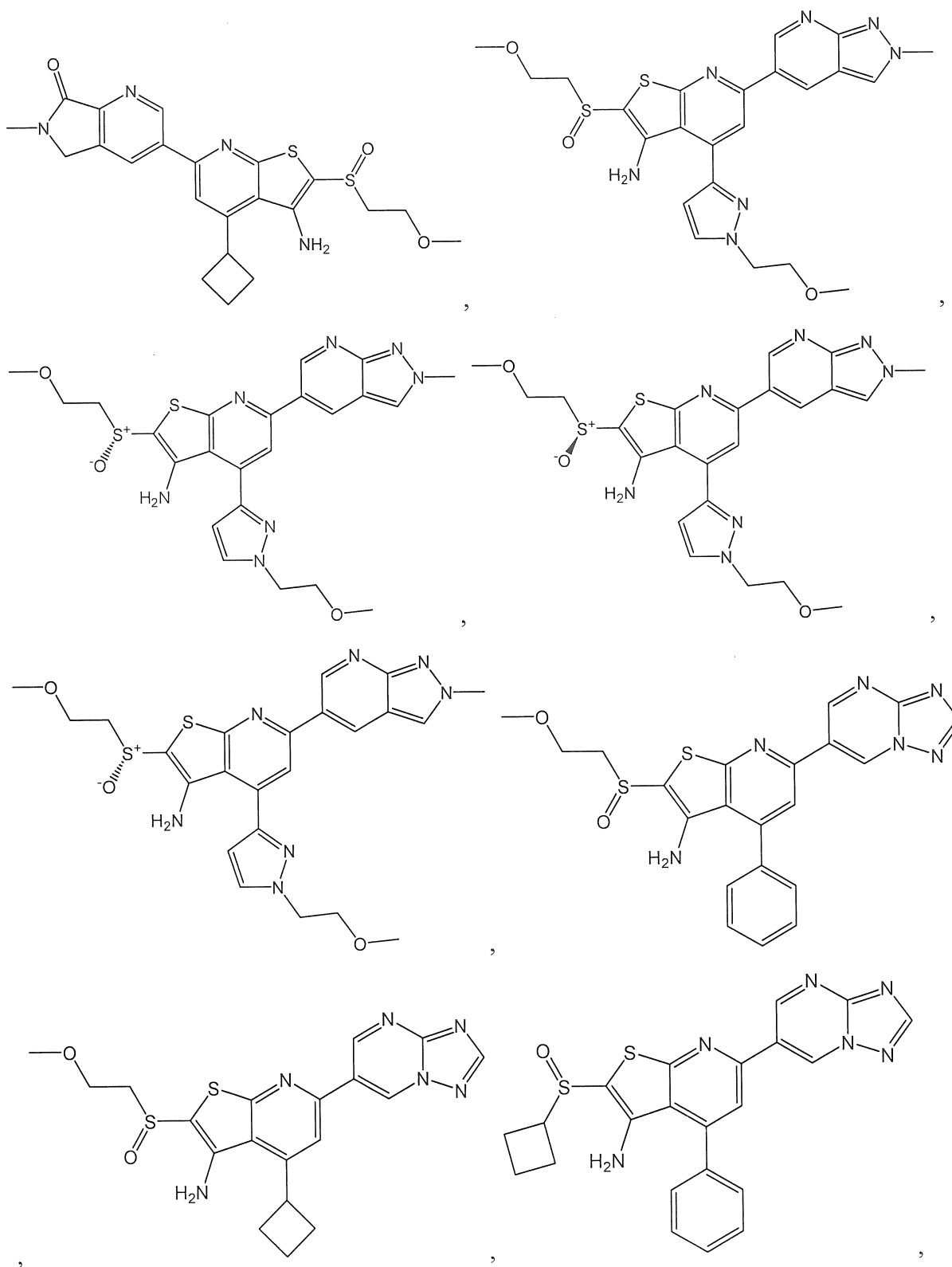
,

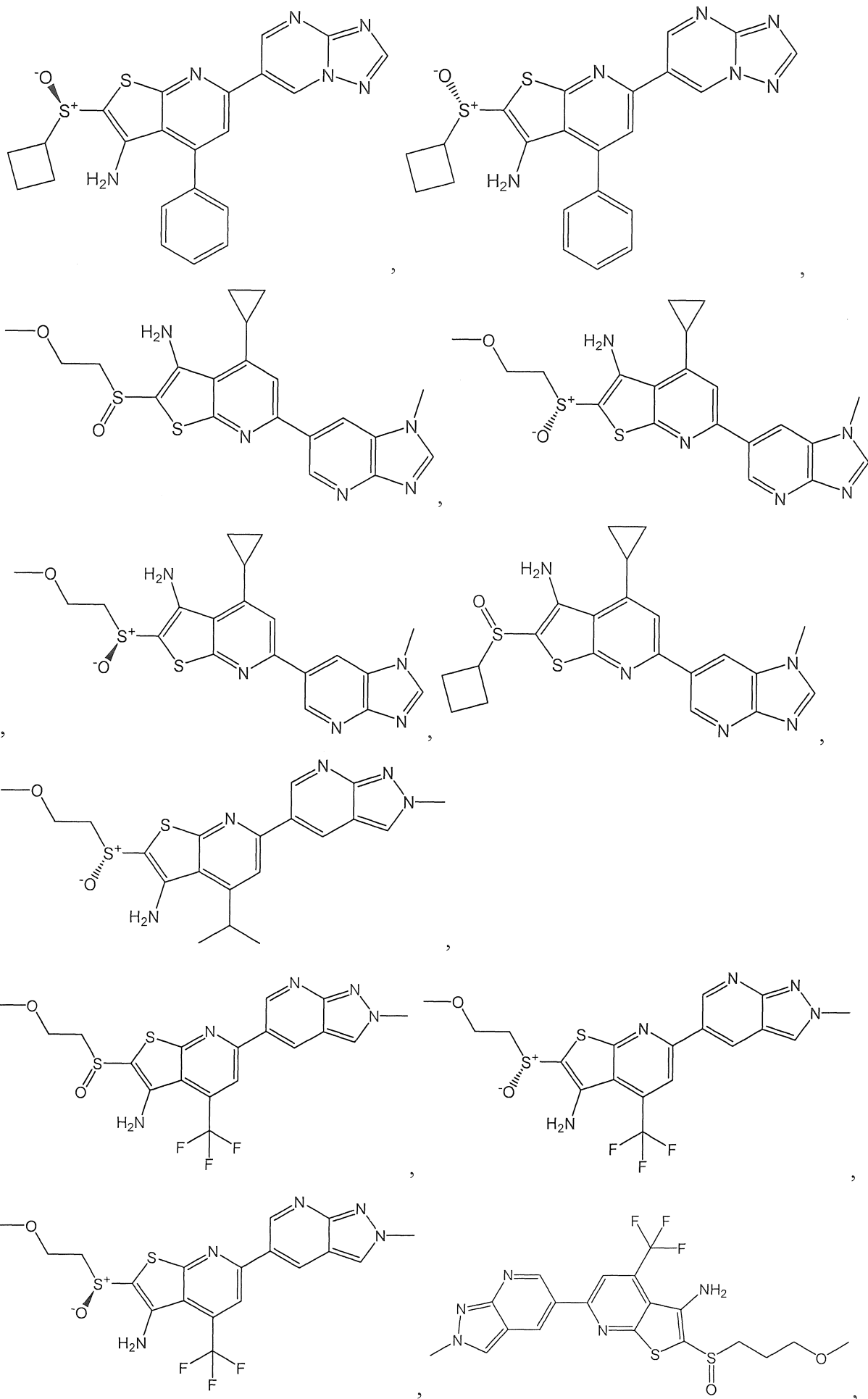


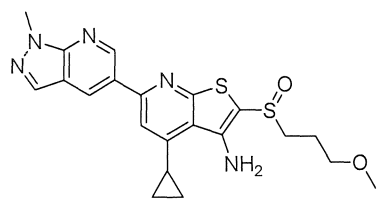
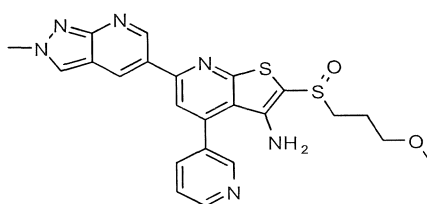
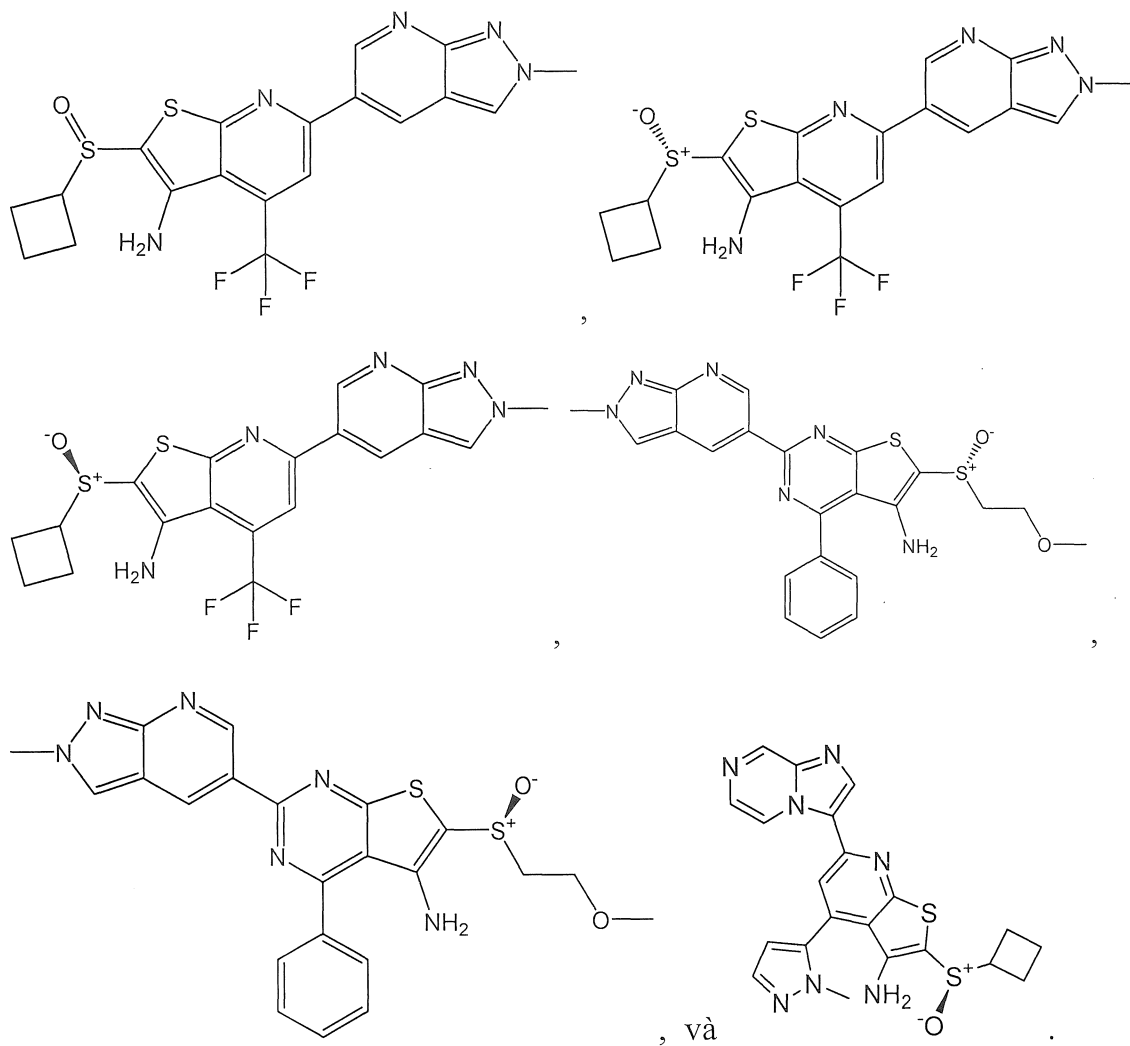


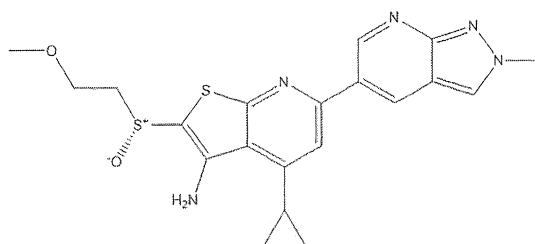




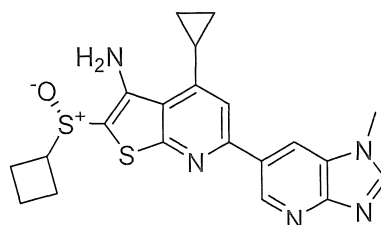




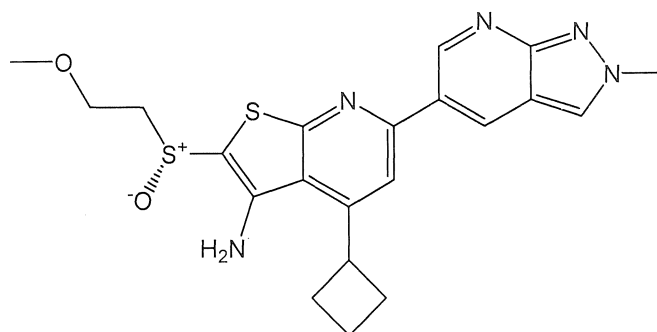




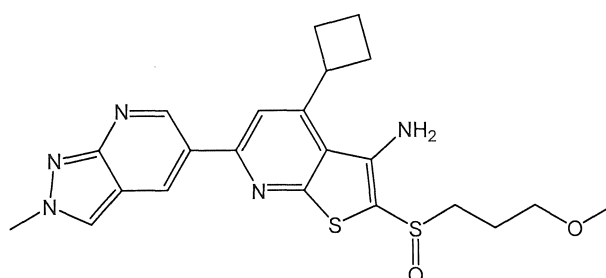
48. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



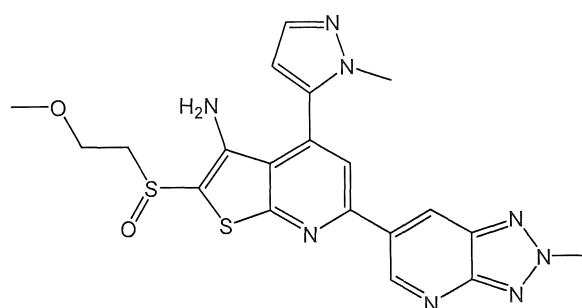
49. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



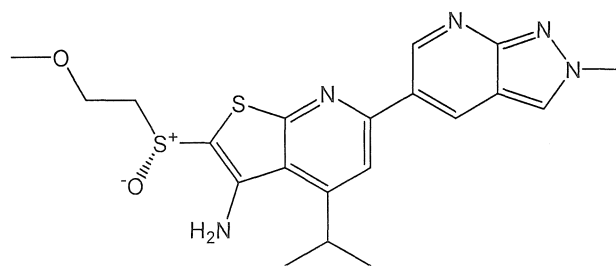
50. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



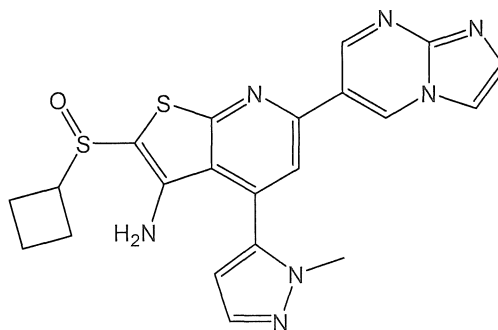
51. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



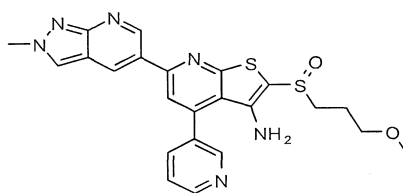
52. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



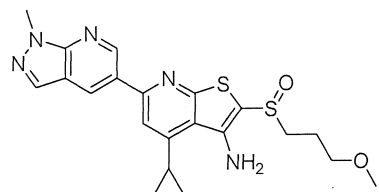
53. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



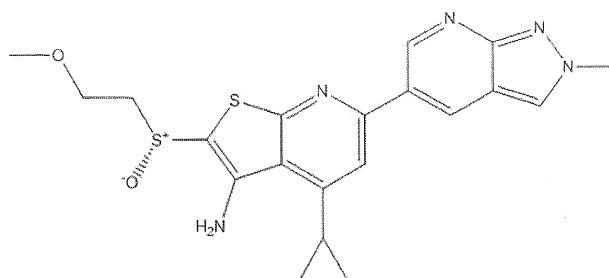
54. Muối theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



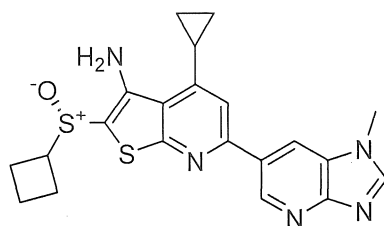
55. Muối theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



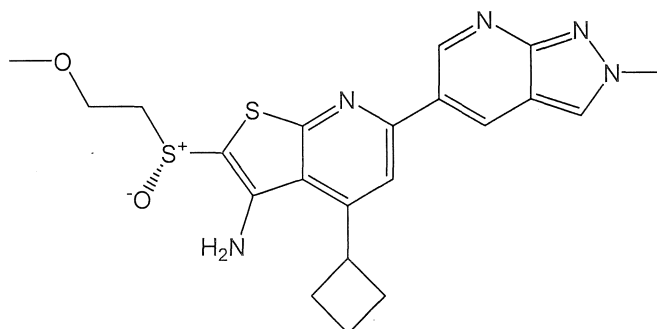
56. Muối theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



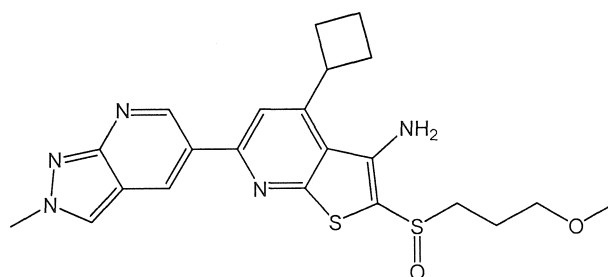
57. Muối theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



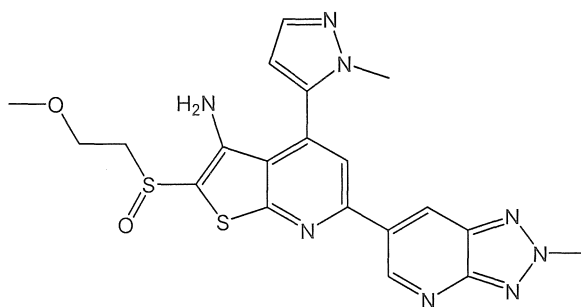
58. Muối theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



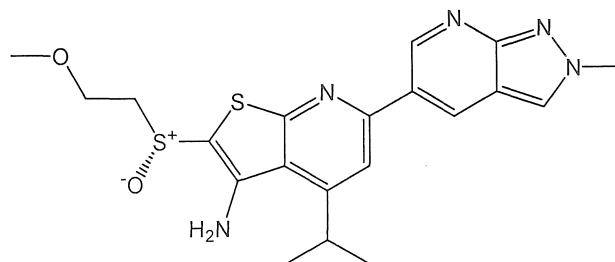
59. Muối theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



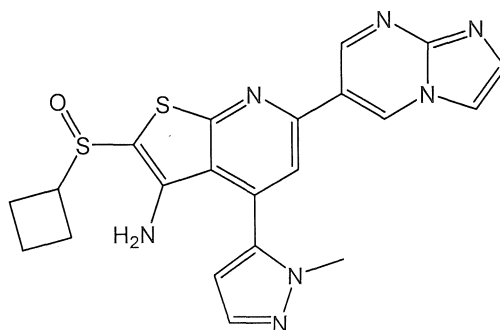
60. Muối theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



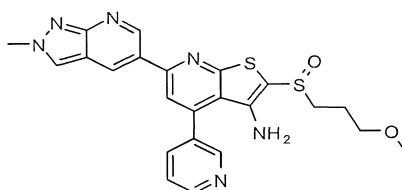
61. Muối theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



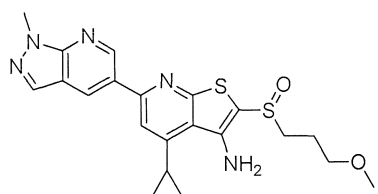
62. Muối theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



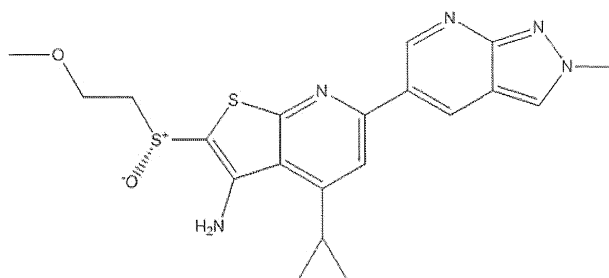
63. Solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



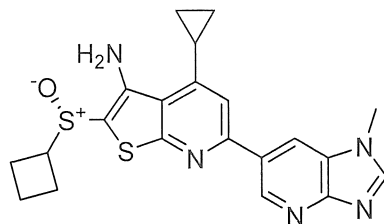
64. Solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



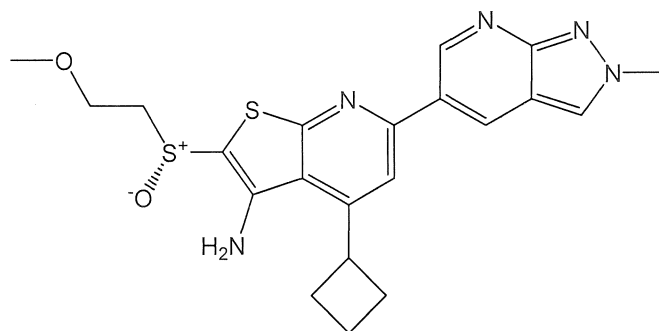
65. Solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



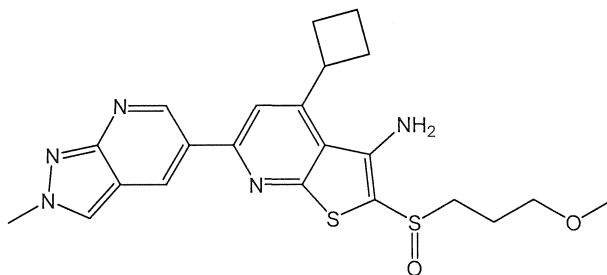
66. Solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



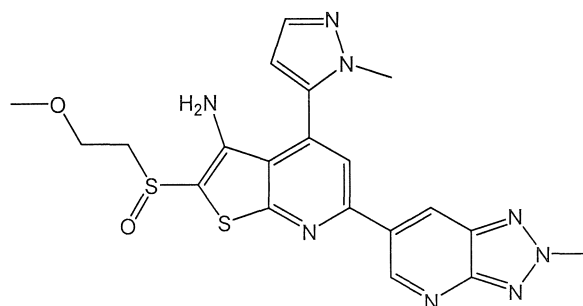
67. Solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



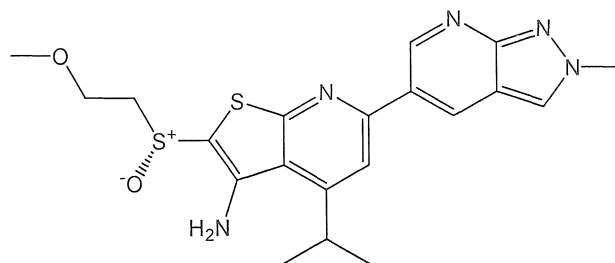
68. Solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



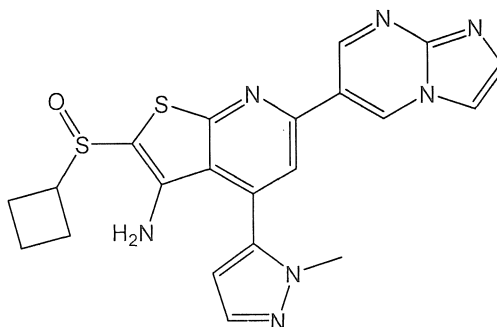
69. Solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



70. Solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



71. Solvat theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



72. Dược phẩm có chứa hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 71 và tá dược hoặc chất mang dược dụng.

73. Dược phẩm chứa hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 71 kết hợp với corticosteroid.

74. Dược phẩm chứa hợp chất, muối hoặc solvat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 71 kết hợp với chất đối kháng yếu tố hoại tử khối u α (TNF α).