



(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) 
1-0021658

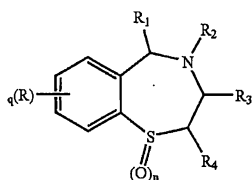
(51)⁷ **C07D 291/08, A61K 31/554**

(13) **B**

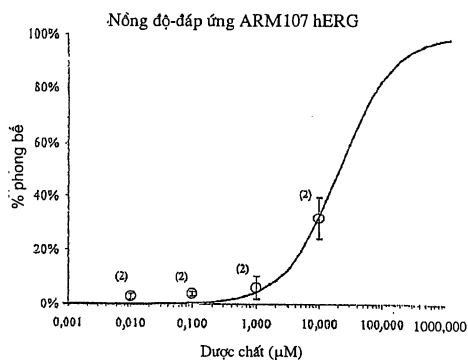
- (21) 1-2008-00690 (22) 17.08.2006
(86) PCT/US2006/032405 17.08.2006 (87) WO2007/024717 01.03.2007
(30) 11/212,413 25.08.2005 US
(45) 25.09.2019 378 (43) 25.08.2008 245
(73) The Trustees of Columbia University in the City of New York (US)
412 Low Memorial Library, 535 West 116th Street, New York, NY 10027, United States of America
(72) MARKS, Andrew, Robert (US), LANDRY, Donald, W. (US), DENG, Shixian (US), CHENG, Zhen, Zhuang (CN), LEHNART, Stephan, E.. (DE)
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyến (INVENCO.,LTD)

(54) **HỢP CHẤT CÓ TÁC DỤNG PHÒNG NGỪA VÀ ĐIỀU TRỊ RỐI LOẠN LIÊN QUAN ĐẾN ĐIỀU HOÀ THỤ THỂ RYANODIN, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), muối, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất của hợp chất này. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức (I). Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), trong đó dược phẩm này được dùng để điều trị và phòng ngừa rối loạn và bệnh có liên quan đến thụ thể ryanodin điều hòa chức năng kênh canxi ở tế bào.



(I)



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất để điều trị và phòng ngừa rối loạn và bệnh có liên quan đến thụ thể ryanodin điều hòa chức năng kênh canxi ở tế bào. Cụ thể hơn là, sáng chế mô tả hợp chất có liên quan đến 1,4-benzothiazepin và hữu dụng để điều trị rối loạn tim và cơ xương. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này và sản phẩm sản xuất chứa dược phẩm này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Lưới cơ tương (sarcoplasmic reticulum-SR) là một cấu trúc trong tế bào có chức năng, trong số các chức năng khác, như là kho chứa canxi (Ca^{2+}) nội bào chuyên hóa. Các kênh ở SR gọi là thụ thể ryanodin (ryanodine receptor- RyR) mở và đóng để điều hòa sự giải phóng Ca^{2+} từ SR vào tế bào chất nội bào của tế bào. Sự giải phóng Ca^{2+} vào tế bào chất từ SR làm tăng nồng độ Ca^{2+} tế bào chất. Khả năng mở (Open probability-Po) của thụ thể RyR dùng để chỉ khả năng có thể xảy ra là kênh RyR được mở tại thời điểm định sẵn bất kỳ, và do đó có khả năng giải phóng Ca^{2+} vào tế bào chất từ SR.

Có ba typ thụ thể ryanodin, tất cả các typ này có liên quan nhiều đến kênh Ca^{2+} : RyR1, RyR2, và RyR3. RyR1 được tìm thấy chủ yếu ở cơ xương cũng như là các mô khác, RyR2 được tìm thấy chủ yếu ở tim cũng như là các mô khác và RyR3 được tìm thấy ở não cũng như là các mô khác. Kênh RyR được tạo thành bởi bốn polypeptit RyR kết hợp với bốn protein gắn kết FK506 (FK506 binding protein- FKBP), đặc biệt là FKBP12 (calstabin1) và FKBP12.6 (calstabin2). Calstabin1 gắn kết với RyR1, calstabin2 gắn kết với RyR2, và calstabin1 gắn kết với RyR3. Protein FKBP (calstabin1 và calstabin2) gắn kết với kênh RyR (một phân tử cho mỗi cấu trúc dưới phân tử RyR), làm ổn định chức năng kênh RyR, và tạo điều kiện thuận lợi cho việc qua cổng nối giữa các kênh RyR lân cận, do đó phòng ngừa sự hoạt hóa bất thường của kênh trong suốt trạng thái đóng của kênh.

Ngoài các protein gắn kết với calstabin, protein kinaza A (protein kinase A-PKA) cũng gắn kết với bề mặt tế bào chất của thụ thể RyR. Sự phosphoryl hóa thụ thể RyR bởi PKA gây ra sự phân ly một phần các calstabin từ các RyR. Sự phân ly calstabin từ RyR khiến cho khả năng mở của RyR₃ tăng lên và do đó Ca²⁺ giải phóng từ SR vào tế bào chất nội bào tăng lên.

Ca²⁺ giải phóng từ SR trong tế bào cơ xương và tế bào tim là cơ chế sinh lý quan trọng mà kiểm soát tính năng cơ, bởi vì nồng độ Ca²⁺ trong tế bào chất nội bào tăng gây co cơ.

Sự kết hợp kích thích-co (excitation-contraction:EC) ở cơ xương liên quan đến sự khử cực điện màng huyết tương ở ống nhỏ nằm ngang (ống chữ T), việc này hoạt hóa các kênh Ca²⁺ typ L có cổng điện áp (L type Ca²⁺ channel-LTCC). LTCC gây giải phóng Ca²⁺ từ SR qua tương tác vật lý với RyR1. Sự tăng nồng độ Ca trong tế bào chất thu được cảm ứng tương tác actin-myosin và co cơ. Để có thể giãn ra, Ca²⁺ nội bào được bơm ngược trở lại SR qua bơm Ca²⁺ SR-ATPaza (SERCA), bơm này được điều hòa bởi phospholamban (PLB) tùy thuộc vào kiểu sợi cơ.

Đã thấy rằng các dạng bệnh dẫn đến sự hoạt hóa kéo dài hệ thần kinh giao cảm và mức catecholamin trong huyết tương tăng lên gây ra hoạt hóa thích nghi không tốt con đường căng thẳng nội bào dẫn đến làm mất ổn định trạng thái đóng của kênh RyR1 và rò Ca²⁺ nội bào. Ca²⁺ SR rò qua các kênh RyR1 được phát hiện là làm xả kiệt kho canxi SR nội bào, để làm tăng sự tiêu thụ năng lượng bù, và dẫn đến làm nhanh mỗi cơ đáng kể. Thiếu cơ do căng thẳng làm giảm lâu dài tính năng cơ được tách ra và in vivo cụ thể là trong trường hợp nhu cầu tăng lên.

Cũng đã thấy rằng việc làm mất ổn định trạng thái đóng của RyR1 xảy ra ở các tình trạng bệnh lý của sự hoạt hóa giao cảm tăng và liên quan đến xả kiệt cấu trúc dưới phân tử kênh calstabin1 (FKBP 12) làm ổn định. Bằng chứng của các thử nghiệm cơ bản đã cho thấy rằng việc hoạt hóa PKA là chất tác động cuối của hệ thần kinh giao cảm làm tăng sự phosphoryl hóa RyR1 PKA ở Ser-2843 mà làm giảm ái lực liên kết của calstabin1 với RyR1 và làm tăng khả năng mở kênh.

Ở cơ vân tim, RyR2 là kênh giải phóng Ca²⁺ chủ yếu cần cho sự kết hợp EC và co cơ. Trong khi kết hợp EC, sự khử cực màng tế bào cơ tim trong pha không của điện thế hoạt động hoạt hóa kênh Ca²⁺ có cổng điện áp. Dòng vào Ca²⁺ qua kênh có cổng

điện áp mở dẫn đến khởi đầu giải phóng Ca^{2+} từ SR qua RyR2. Quy trình này được biết là sự giải phóng Ca^{2+} cảm ứng bởi Ca^{2+} . Sự giải phóng Ca^{2+} qua trung gian RyR2, cảm ứng bởi Ca^{2+} khi đó hoạt hóa protein có thể co lại ở tế bào tim, dẫn đến co cơ tim.

Sự phosphoryl hóa RyR2 tim bởi PKA là một phần quan trọng của đáp ứng “chiến đấu hoặc bỏ chạy” mà làm tăng sự kết hợp EC tim đạt được bằng cách tăng cường lượng Ca^{2+} giải phóng cho việc khởi động nhất định. Con đường tín hiệu này tạo ra một cơ chế nhờ đó sự hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm, đáp ứng với căng thẳng, dẫn đến hiệu suất tim tăng lên. Sự phosphoryl hóa RyR2 bởi PKA làm tăng khả năng mở của kênh bằng cách làm phân ly calstabin2 (FKBP12.6) từ phức hợp kênh. Điều này dẫn đến làm tăng tính nhạy của RyR2 với sự hoạt hóa phụ thuộc Ca^{2+} .

Mặc dù có tiến bộ trong điều trị bệnh, suy tim vẫn là nguyên nhân chính gây tử vong ở các quốc gia phương Tây. Một dấu hiệu xác nhận quan trọng của bệnh suy tim là sự co cơ tim giảm. Ở bệnh suy tim, sự co bất thường, một phần, là do các thay đổi ở con đường tín hiệu cho phép điện thế hoạt động ở tim có khả năng gây giải phóng Ca^{2+} qua kênh RyR2 và co cơ. Cụ thể là, ở tim bị suy yếu, biên độ chuyển tiếp Ca^{2+} toàn tế bào bị giảm và thời gian này kéo dài.

Chứng loạn nhịp tim, một dấu hiệu phổ biến của bệnh suy tim, dẫn đến nhiều ca tử vong có liên quan đến bệnh này. Rung nhĩ (Atrial fibrillation-AF) là chứng loạn nhịp tim phổ biến nhất ở người, và là nguyên nhân chủ yếu gây tử vong và bệnh tật. Sự thiết lập lại cấu trúc và điện – bao gồm việc thu ngắn một chu kỳ nhĩ kéo dài, mất thích nghi liên quan đến tốc độ của chu kỳ kéo dài, và thu ngắn bước sóng của các sóng nhỏ lõm vào - chứng đập nhanh kéo dài kèm theo. Việc thiết lập lại này có vẻ quan trọng trong việc phát triển, duy trì và tiến triển của rung nhĩ. Các nghiên cứu đề xuất rằng việc điều khiển canxi đóng một vai trò trong thiết lập lại cấu trúc điện ở rung nhĩ.

Khoảng 50% bệnh nhân bị bệnh tim chết do loạn nhịp tim gây tử vong. Trong một số trường hợp, rung thất ở tim gây tử vong nhanh - một hiện tượng được gọi là “đột tử tim” (sudden cardiac death-SCD). Loạn nhịp tâm thất gây tử vong và SCD cũng xuất hiện ở người trẻ tuổi, khỏe mạnh khác, người không biết là có bệnh ở cấu trúc tim. Thực tế là, loạn nhịp tâm thất là nguyên nhân phổ biến nhất của đột tử ở những người khỏe mạnh khác.

Nhịp nhanh thất đa hình nhạy cảm với catecholamin (Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia-CPVT) là một rối loạn di truyền ở người có tim bình thường về cấu trúc. Nó khác biệt bởi nhịp nhanh thất do căng thẳng –loạn nhịp gây tử vong mà gây SCD. Ở đối tượng bị CPVT, sự gắng sức vật lý và/hoặc căng thẳng gây ra nhịp nhanh thất hai chiều và/hoặc đa hình dẫn đến SCD thậm chí không có mặt bệnh tim do cấu trúc có thể phát hiện được. CPVT chủ yếu do di truyền theo kiểu trội ở nhiễm sắc thể thường. Người bị CPVT bị loạn nhịp tâm thất khi phải luyện tập nhưng không phát triển loạn nhịp lúc nghỉ ngơi. Các nghiên cứu đã phát hiện ra các đột biến ở gen RyR2 người, trên nhiễm sắc thể 1q42-q43, ở những người bị CPVT.

Tim bị suy yếu (chẳng hạn ở bệnh nhân bị suy tim và ở các mẫu động vật bị suy tim) được đặc trưng bởi một đáp ứng kém thích nghi mà bao gồm kích thích cường adrenergic mạn tính. Ở bệnh suy tim, kích thích beta-adrenergic mạn tính kết hợp với sự hoạt hóa các thụ thể beta-adrenergic ở tim, các thụ thể này nhờ kết hợp với các protein G hoạt hóa adenylyl cyclaza và do đó làm tăng nồng độ cAMP nội bào. CAMP hoạt hóa PKA phụ thuộc cAMP, cho thấy là cảm ứng sự cường phosphoryl hóa của RyR2. Do đó, suy tim mạn tính là trạng thái cường adrenergic mạn tính dẫn đến một vài hậu quả bệnh lý, bao gồm sự cường phosphoryl hóa PKA của RyR2.

Sự cường phosphoryl hóa PKA của RyR2 đã được đề xuất là một yếu tố góp phần vào chức năng cơ bị suy yếu và sinh ra loạn nhịp ở suy tim. Phù hợp với giả thiết này, sự cường phosphoryl hóa PKA của RyR2 ở tim bị suy đã được chứng minh, *in vivo*, ở cả mẫu động vật và ở bệnh nhân bị suy tim trải qua ghép tim.

Ở tim bị suy, sự cường phosphoryl hóa RyR2 bởi PKA gây phân ly FKBP12.6 (calstabin2) từ kênh RyR2. Việc này gây ra sự thay đổi rõ rệt ở các đặc điểm sinh lý của kênh RyR2, bao gồm khả năng mở tăng lên (P_o) do tính nhạy với sự hoạt hóa phụ thuộc Ca^{2+} tăng lên; việc làm mất ổn định kênh, dẫn đến trạng thái dưới độ dẫn; và sự qua công nối giữa các kênh bị suy yếu, dẫn đến sự kết hợp EC có khuyết điểm và rối loạn chức năng tim. Do đó, RyR2 bị cường phosphoryl hóa bởi PKA là rất nhạy với sự kích thích Ca^{2+} mức thấp, và việc này bản thân nó biểu hiện là sự rò Ca^{2+} SR tâm trương qua kênh RyR2 bị cường phosphoryl hóa bởi PKA.

Đáp ứng kém thích nghi với căng thẳng ở bệnh suy tim dẫn đến xả kiệt FKBP12.6 từ phức hợp đại phân tử kênh. Việc này dẫn đến một thay đổi về bên trái ở tính nhạy của RyR2 với sự giải phóng Ca^{2+} bởi Ca^{2+} , dẫn đến các kênh hoạt động nhiều hơn ở nồng độ Ca^{2+} thấp đến trung bình. Theo thời gian, sự “rò” qua RyR2 tăng lên dẫn đến sự tái thiết lập hàm lượng SR Ca^{2+} đến mức thấp hơn, kết quả là làm giảm sự tăng kết hợp EC và góp phần vào sự co tâm thu suy giảm.

Thêm vào đó, một quần thể phụ của RyR2 là đặc biệt “hay rò” có thể giải phóng SR Ca^{2+} trong pha nghỉ của chu kỳ tim, tâm trương. Việc này dẫn đến sự khử cực màng tế bào cơ tim được biết đến là sự sau khử cực chậm (delayed after-depolarization: DAD), được biết đến là gây loạn nhịp tâm thất gây tử vong.

Ở bệnh nhân bị đột biến CPVT ở RyR2 của họ và có tim bình thường về cấu trúc khác, một hiện tượng tương tự lúc hoạt động. Cụ thể là, đã biết là tập luyện và căng thẳng gây giải phóng catecholamin hoạt hóa thụ thể beta-adrenergic ở tim. Sự hoạt hóa thụ thể beta-adrenergic dẫn đến sự cường phosphoryl hóa PKA của các kênh RyR2. Các chứng cứ cũng đề xuất rằng sự cường phosphoryl hóa PKA của RyR2 là do sự hoạt hóa thụ thể beta-adrenergic khiến cho các kênh RyR2 bị đột biến có vẻ như mở trong pha giãn của chu kỳ tim, làm tăng khả năng có thể loạn nhịp.

Loạn nhịp tim đã được biết đến là được kết hợp với rò Ca^{2+} SR tâm trương ở bệnh nhân bị đột biến CPVT ở RyR2 của họ và có tim bình thường về cấu trúc khác. Trong các trường hợp này, cơ chế phổ biến nhất để cảm ứng và duy trì chứng nhịp nhanh thất là tính tự động bất thường. Một dạng của tính tự động bất thường, đã biết là chứng loạn nhịp được khởi động, được kết hợp với sự giải phóng khác thường SR Ca^{2+} , việc này khởi đầu DAD. DAD là sự khử cực bất thường ở tế bào cơ tim xảy ra sau khi tái phân cực điện thế hoạt động ở tim. Cơ sở phân tử đối với sự giải phóng SR Ca^{2+} bất thường dẫn đến DAD vẫn chưa được giải thích rõ. Tuy nhiên, DAD được biết là bị phong bế bởi ryanodin, chứng tỏ là RyR2 đóng một vai trò quan trọng trong bệnh sinh của sự giải phóng Ca^{2+} khác thường.

Patent Mỹ số 6,489,125 bản luận JTV-519 (4-[3-(4-benzylpiperidin-1-yl)propionyl]-7-methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzothiazepin monohydroclorua; cũng được biết là k201 hoặc ICP-Calstan 100), một 1,4-benzothiazepin, là chất điều biến mới của kênh ion canxi RyR.

Đơn Mỹ số 10/763,498 bàn luận RyR2 là đích để điều trị và phòng ngừa bệnh suy tim và loạn nhịp tim, bao gồm rung nhĩ và loạn nhịp tim gây đột tử tim do luyện tập (SCD). Các kênh RyR2 có 7 đột biến CPVT khác nhau (chẳng hạn S2246L, R2474S, N4104K, R4497C, P2328S, Q4201R, V4653F) được phát hiện là có các khuyết tật chức năng dẫn đến kênh trở nên rò (nghĩa là rò canxi) khi bị kích thích trong khi luyện tập. Cơ chế của VT ở CPVT đã được chứng minh là giống như cơ chế của VT ở bệnh suy tim.

Đã thấy rằng loạn nhịp tim do luyện tập và đột tử (ở bệnh nhân bị CPVT) do ái lực của FKBP12.6 (calstabin2) đối với RyR2 giảm. Thêm vào đó, đã được chứng minh rằng việc luyện tập hoạt hóa RyR2 là kết quả của sự phosphoryl hóa bởi protein kinaza (PKA) phụ thuộc adenosin 3',5'-monophosphat (cAMP). Các kênh RyR2 đột biến, có chức năng bình thường ở màng hai lớp lipid phẳng dưới điều kiện cơ bản, là nhạy với sự hoạt hóa bởi sự phosphoryl hóa PKA hơn – thể hiện hoạt tính tăng lên (khả năng mở) và trạng thái mở kéo dài, so với các kênh kiểu dại. Thêm vào đó, các kênh RyR2 đột biến bởi phosphoryl hóa bởi PKA là kháng với sự ức chế bởi Mg^{2+} , một chất ức chế sinh lý của kênh, và thể hiện sự gắn kết với FKBP12.6 giảm (aka calstabin2, chất này làm ổn định kênh ở trạng thái đóng kín). Các phát hiện này chỉ ra rằng, trong khi tập luyện, khi RyR2 được phosphoryl hóa bởi PKA, các kênh CPVT đột biến có vẻ như mở hơn ở pha giãn của chu kỳ tim (tâm trương), làm tăng khả năng loạn nhịp tim được gây ra bởi sự rò SR Ca^{2+} .

Thêm vào đó, đơn Mỹ số 09/288,606 bàn luận một phương pháp để điều hòa sự co tim của đối tượng bằng cách cho sử dụng hợp chất điều hòa sự phosphoryl hóa thụ thể RyR2 bởi PKA và cụ thể là làm giảm sự phosphoryl hóa PKA. Đơn Mỹ số 10/608,723 cũng bàn luận một phương pháp điều trị và phòng ngừa nhịp nhanh tâm nhĩ và loạn nhịp tim do luyện tập và căng thẳng bằng cách sử dụng chất ức chế sự phosphoryl hóa RyR2 bởi PKA.

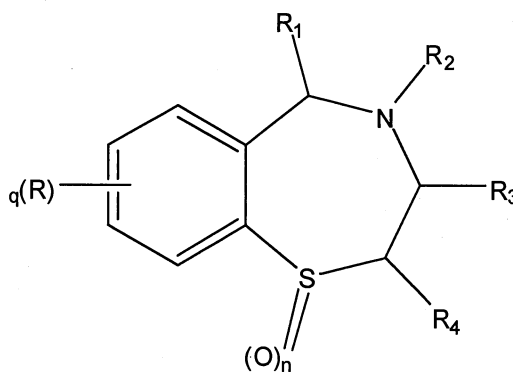
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Từ các vấn đề được đề cập ở trên, vẫn còn nhu cầu tìm ra một chất mới có hiệu quả để điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn và bệnh có liên quan đến thụ thể RyR mà điều hòa chức năng kênh canxi ở tế bào, bao gồm rối loạn và bệnh cơ xương và đặc biệt là rối loạn và bệnh tim. Cụ thể hơn là, vẫn còn nhu cầu tìm ra một hợp chất mới có

thể được sử dụng để điều trị rối loạn có liên quan đến RyR bằng cách, ví dụ, sửa chữa sự rò kênh RyR, và tăng cường sự gắn kết của protein FKBP (calstabin1 và calstabin2) với RyR phosphoryl hóa bởi PKA, và với RyR đột biến mà theo cách khác có ái lực giảm với, hoặc không gắn kết với FKBP12 và FKBP12.6. Các phương án của sáng chế giải quyết một số hoặc tất cả các nhu cầu này.

Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất có thể được phân loại là 1,4-benzothiazepin và đôi khi ở đây được gọi là “RyCals.”

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức I:



trong đó,

$n = 0, 1$, hoặc 2 ;

$q = 0, 1, 2, 3$, hoặc 4 ;

mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -SO₃H, -S(=O)₂alkyl, -S(=O)alkyl, -OS(=O)₂CF₃, axyl, -O-axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, alkylarylamino, alkylthio, xycloalkyl, alkylaryl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; trong đó mỗi axyl, -O-axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, alkylarylamino, alkylthio, xycloalkyl, alkylaryl, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino có thể tùy ý được thế;

R₁ được chọn từ nhóm gồm có H, oxo, alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxyclyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxyclyl có thể tùy ý được thế;

R_2 được chọn từ nhóm gồm có H, $-C(=O)R_5$, $-C(=S)R_6$, $-SO_2R_7$, $-P(=O)R_8R_9$, $-(CH_2)_m-R_{10}$, alkyl, aryl, alkylaryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxyclyl; trong đó mỗi alkyl, aryl, alkylaryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxyclyl có thể tùy ý được thế;

R_3 được chọn từ nhóm gồm có H, $-CO_2Y$, $-C(=O)NHY$, axyl, $-O$ -axyl, alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxyclyl; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxyclyl có thể tùy ý được thế; và trong đó Y được chọn từ nhóm gồm có H, alkyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxyclyl, và trong đó mỗi alkyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxyclyl có thể tùy ý được thế;

R_4 được chọn từ nhóm gồm có H, alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxyclyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxyclyl có thể tùy ý được thế;

R_5 được chọn từ nhóm gồm có $-NR_{15}R_{16}$, $-(CH_2)_qNR_{15}R_{16}$, $-NHN R_{15}R_{16}$, $-NHOH$, $-OR_{15}$, $-C(=O)NHN R_{15}R_{16}$, $-CO_2R_{15}$, $-C(=O)NR_{15}R_{16}$, $-CH_2X$, axyl, alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể tùy ý được thế, và trong đó $q = 1, 2, 3, 4, 5$, hoặc 6;

R_6 được chọn từ nhóm gồm có $-OR_{15}$, $-NHN R_{15}R_{16}$, $-NHOH$, $-NR_{15}R_{16}$, $-CH_2X$, axyl, alkenyl, alkyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể tùy ý được thế;

R_7 được chọn từ nhóm gồm có $-OR_{15}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-NHN R_{15}R_{16}$, $-NHOH$, $-CH_2X$, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể tùy ý được thế;

R_8 và R_9 độc lập được chọn từ nhóm gồm có OH, axyl, alkenyl, alkoxyl, alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, và

heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể tùy ý được thế;

R_{10} được chọn từ nhóm gồm có $-NR_{15}R_{16}$, OH, $-SO_2R_{11}$, $-NHSO_2R_{11}$, $C(=O)(R_{12})$, $NHC=O(R_{12})$, $-OC=O(R_{12})$, và $-P(=O)R_{13}R_{14}$;

R_{11} , R_{12} , R_{13} , và R_{14} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, OH, NH_2 , $-NHNH_2$, $-NHOH$, axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể tùy ý được thế;

X được chọn từ nhóm gồm có halogen, $-CN$, $-CO_2R_{15}$, $-C(=O)NR_{15}R_{16}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-OR_{15}$, $-SO_2R_7$, và $-P(=O)R_8R_9$; và

R_{15} và R_{16} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, axyl, alkenyl, alkoxy, OH, NH_2 , alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể tùy ý được thế; và tùy ý là R_{15} và R_{16} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành một dị vòng có thể được thế;

nitơ trong vòng benzothiazepin có thể tùy ý là nitơ bậc bốn; và

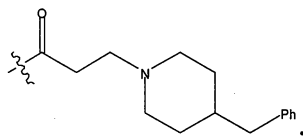
chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng;

với điều kiện là khi $q = 0$ và $n = 0$, thì R_2 không là H, Et, $-C(=O)NH_2$, $(=O)NHPh$, $-C(=S)NH-nButyl$, $-C(=O)NHC(=O)CH_2Cl$, $-C(=O)H$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)Et$, $-C(=O)CH=CH_2$, $-S(=O)_2Me$, hoặc $-S(=O)_2Et$;

hơn nữa với điều kiện là khi $q = 0$ và $n = 1$ hoặc 2, thì R_2 không là $-C(=O)Me$, $-C(=O)Et$, $-S(=O)_2Me$, hoặc $-S(=O)_2Et$;

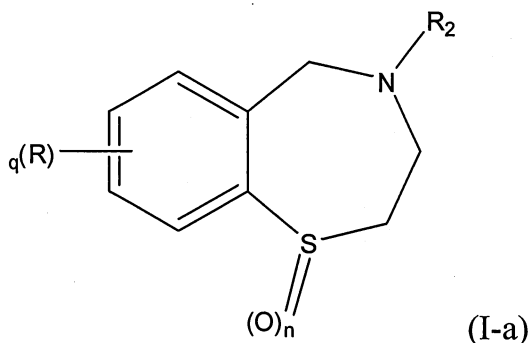
hơn nữa với điều kiện là khi $q = 1$, và $R = Me$, Cl, hoặc F tại vị trí 6 của vòng benzothiazepin, thì R_2 không là H, Me, $-C(=O)H$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)Et$, $-C(=O)Ph$, $-S(=O)_2Me$, hoặc $-S(=O)_2Et$; và

hơn nữa với điều kiện là khi $q = 1$, $n = 0$, và R là OCT_3 , OH, $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxyl tại vị trí 7 của vòng benzothiazepin, thì R_2 không là H, $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}=\text{CH}_2$, hoặc



Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, như mô tả ở đây, với điều kiện là hợp chất này không phải là S24 hoặc S68.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-a:



trong đó:

$n = 0, 1$, hoặc 2 ;

$q = 0, 1, 2, 3$, hoặc 4 ;

mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, - NH_2 , - NO_2 , -CN, - CF_3 , - OCF_3 , - N_3 , - SO_3H , - $\text{S}(=\text{O})_2\text{alkyl}$, - $\text{S}(=\text{O})\text{alkyl}$, - $\text{OS}(=\text{O})_2\text{CF}_3$, axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino có thể được thế hoặc không được thế;

R_2 được chọn từ nhóm gồm có H, $-\text{C}=\text{O}(\text{R}_5)$, $-\text{C}=\text{S}(\text{R}_6)$, $-\text{SO}_2\text{R}_7$, $-\text{P}(=\text{O})\text{R}_8\text{R}_9$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-R}_{10}$, alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycyl; trong đó mỗi alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycyl có thể được thế hoặc không được thế;

R_5 được chọn từ nhóm gồm có $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{NHN}\text{R}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OR}_{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHN}\text{R}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{15}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{CH}_2\text{X}$, axyl, alkyl, alkenyl, alkynyl,

aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, aaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

R_6 được chọn từ nhóm gồm có $-OR_{15}$, $-NHN R_{15}R_{16}$, $-NHOH$, $-NR_{15}R_{16}$, $-CH_2X$, axyl, alkenyl, alkyl, aaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkyl, aaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

R_7 được chọn từ nhóm gồm có H, $-OR_{15}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-NHN R_{15}R_{16}$, $-NHOH$, alkyl, alkenyl, alkynyl, aaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, aaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

R_8 và R_9 độc lập được chọn từ nhóm gồm có $-OH$, axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

R_{10} được chọn từ nhóm gồm có $-NR_{15}R_{16}$, OH , $-SO_2R_{11}$, $-NHSO_2R_{11}$, $-C(=O)R_{12}$, $-NH(C=O)R_{12}$, $-O(C=O)R_{12}$, và $-P(=O)R_{13}R_{14}$;

$m = 0, 1, 2, 3$, hoặc 4 ;

R_{11} , R_{12} , R_{13} , và R_{14} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, OH , NH_2 , $-NHNH_2$, $-NHOH$, axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

X được chọn từ nhóm gồm có halogen, $-CN$, $-CO_2R_{15}$, $-C(=O)NR_{15}R_{16}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-OR_{15}$, $-SO_2R_7$, và $-P(=O)R_8R_9$; và

R_{15} và R_{16} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, axyl, alkenyl, alkoxy, OH , NH_2 , alkyl, alkylamino, aaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc

không được thế; và tùy ý R_{15} và R_{16} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có thể được thế hoặc không được thế;

nitơ trong vòng benzothiazepin có thể tùy ý là nitơ bậc bốn; và

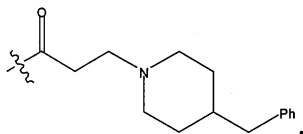
chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất, và tiền dược chất của chúng;

với điều kiện là khi $q = 0$ và $n = 0$, thì R_2 không là H, Et, $-C(=O)NH_2$, $(=O)NHPh$, $-C(=S)NH-nButyl$, $-C(=O)NHC(=O)CH_2Cl$, $-C(=O)H$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)Et$, $-C(=O)CH=CH_2$, $-S(=O)_2Me$, hoặc $-S(=O)_2Et$;

hơn nữa với điều kiện là khi $q = 0$ và $n = 1$ hoặc 2, thì R_2 không là $-C(=O)Me$, $-C(=O)Et$, $-S(=O)_2Me$, hoặc $-S(=O)_2Et$;

hơn nữa với điều kiện là khi $q = 1$, và R là Me, Cl, hoặc F tại vị trí 6 của vòng benzothiazepin, thì R_2 không là H, Me, $-C(=O)H$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)Et$, $-C(=O)Ph$, $-S(=O)_2Me$, hoặc $-S(=O)_2Et$; và

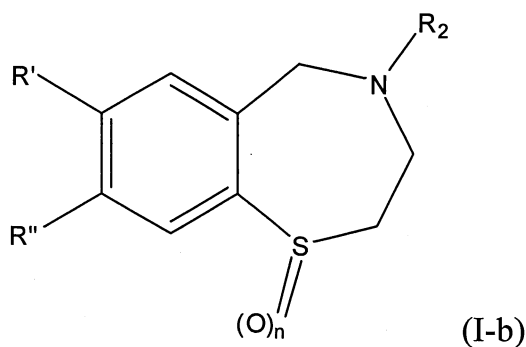
hơn nữa với điều kiện là khi $q = 1$, $n = 0$, và R là OCT_3 , OH, C_1-C_3 alkoxyl tại vị trí 7 của vòng benzothiazepin, thì R_2 không là H, $-C(=O)CH=CH_2$, hoặc



Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-a, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-OH$, OMe , $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-S(=O)_2C_1-C_4alkyl$, $-S(=O)C_1-C_4alkyl$, $-S-C_1-C_4alkyl$, $-OS(=O)_2CF_3$, Ph, $-NHCH_2Ph$, $-C(=O)Me$, $-OC(=O)Me$, morpholinyl và propenyl; và $n = 0, 1$, hoặc 2.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-a, trong đó R_2 được chọn từ nhóm gồm có $-C=O(R_5)$, $-C=S(R_6)$, $-SO_2R_7$, $-P(=O)R_8R_9$, và $-(CH_2)_m-R_{10}$.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-b:



trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -SO₃H, -S(=O)₂alkyl, -S(=O)alkyl, -OS(=O)₂CF₃, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

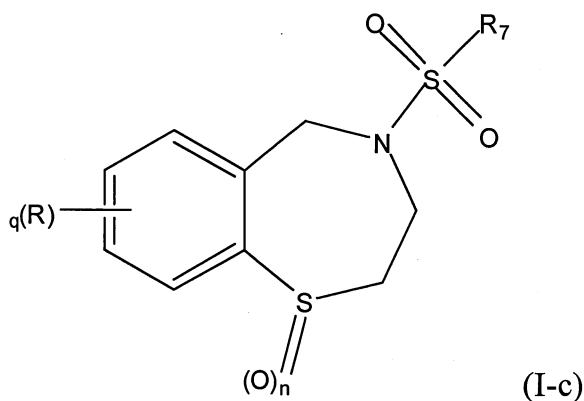
R₂ và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên;

và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-b, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholinyl và propenyl; và n = 0, 1 hoặc 3. Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe, và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-b, trong đó R₂ được chọn từ nhóm gồm có -C=O(R₅), -C=S(R₆), -SO₂R₇, -P(=O)R₈R₉, và -(CH₂)_m-R₁₀.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-c:

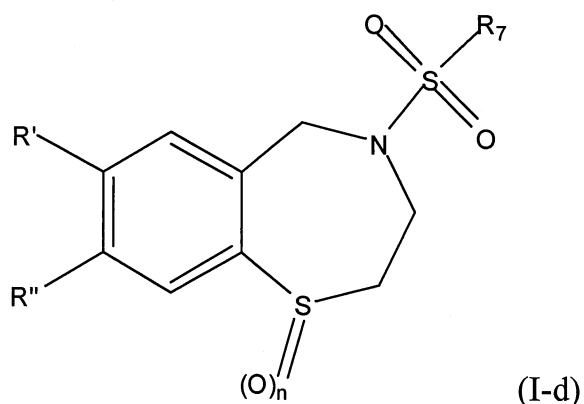


trong đó mỗi R, R₇, q, và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên; và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-c, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholinyl và propenyl; và n = 0, 1, hoặc 2.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-c, trong đó R₇ được chọn từ nhóm gồm có -OH, -NR₁₅R₁₆, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-d:



trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -SO₃H, -S(=O)₂alkyl, -S(=O)alkyl, -OS(=O)₂CF₃, axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl,

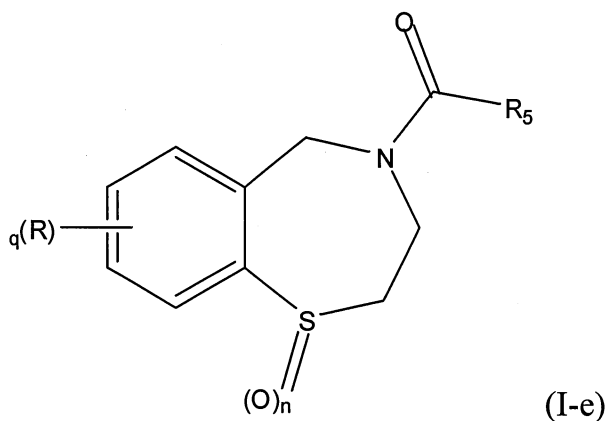
alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

R_7 và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên; và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-d, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholinyl và propenyl; và $n = 0, 1$ hoặc 3 . Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe, và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-d, trong đó R_7 được chọn từ nhóm gồm có -OH, -NR₁₅R₁₆, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-e:



trong đó mỗi R, R₅, q và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên; và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

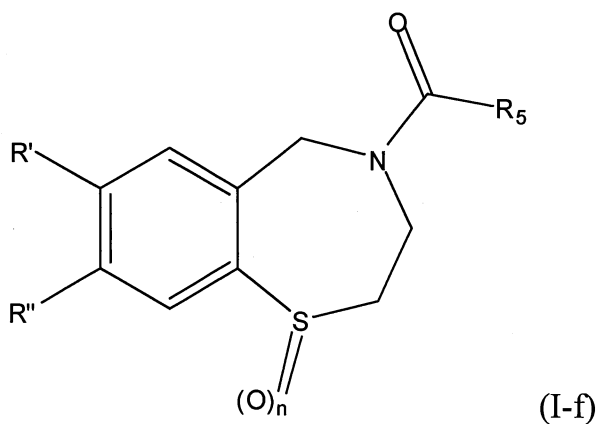
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-e, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -

OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholinyl và propenyl; và n = 0, 1, hoặc 2.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-e, trong đó R₅ được chọn từ nhóm gồm có -NR₁₅R₁₆, -NHOH, -OR₁₅, -CH₂X, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thể hoặc không được thể.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-e, trong đó R₅ là alkyl được thể bằng ít nhất một nhóm đánh dấu, như là nhóm đánh dấu huỳnh quang, phát quang sinh học, phát quang hóa học, đo màu và hoạt tính phóng xạ. Nhóm đánh dấu huỳnh quang có thể được chọn từ bodipy, dansyl, fluorescein, rhodamin, đỏ Texas, thuốc nhuộm xyanin, pyren, cumarin, Cascade BlueTM, Pacific Blue, Marina Blue, Oregon Green, 4',6-Diamidino-2-phenylindol (DAPI), thuốc nhuộm indopyra, vàng luxifer, propidi iodua, porphyrin, arginin, và các biến thể và dẫn xuất của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-f:



trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -SO₃H, -S(=O)₂alkyl, -S(=O)alkyl, -OS(=O)₂CF₃, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thể hoặc không được thể;

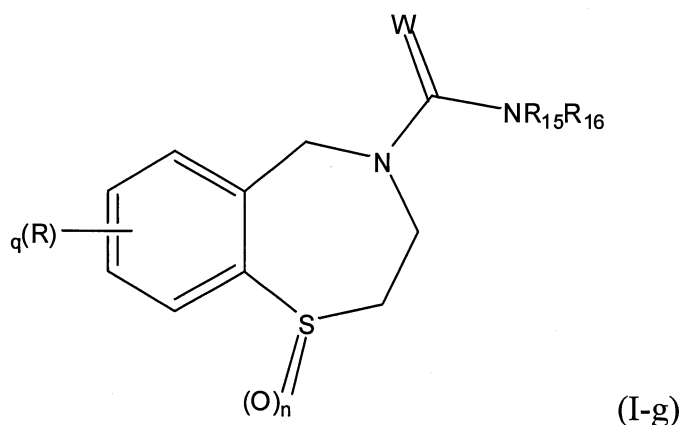
R₅ và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên;

và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-f, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholiny và propenyl; và n = 0, 1 hoặc 3. Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe, và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-f, trong đó R₅ được chọn từ nhóm gồm có -NR₁₅R₁₆, -NHOH, -OR₁₅, -CH₂X, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-g:



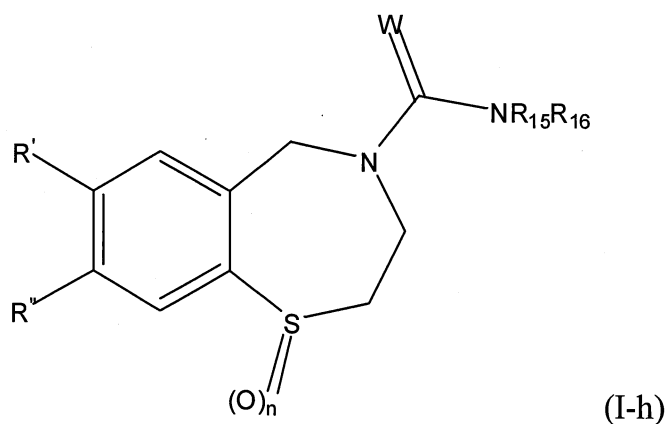
trong đó W là S hoặc O; mỗi R, R₁₅, R₁₆, q, và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên; và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-g, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholiny và propenyl; và n = 0, 1, hoặc 2.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-g, trong đó R_{15} và R_{16} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, OH, NH_2 , alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thế; và tùy ý là R_{15} và R_{16} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có thể được thế.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-g, trong đó W là O hoặc S.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-h:



trong đó W là S hoặc O;

trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-SO_3H$, $-S(=O)_2$ alkyl, $-S(=O)$ alkyl, $-OS(=O)_2CF_3$, axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylmino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

R_{15} , R_{16} và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên;

và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất của chúng.

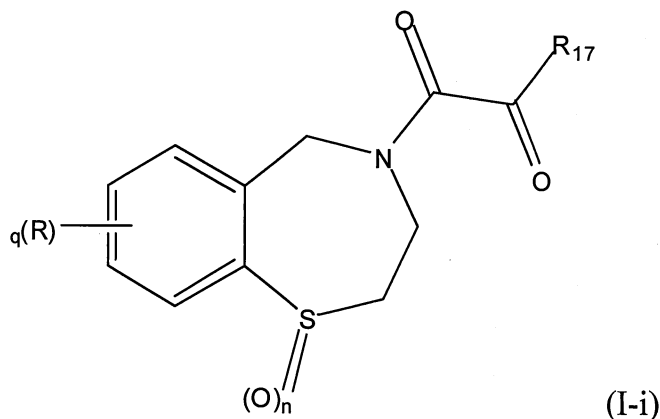
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-h, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, $-NH_2$, $-NO_2$, -CN, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-S(=O)_2C_1-C_4$ alkyl, $-S(=O)C_1-C_4$ alkyl, $-S-C_1-C_4$ alkyl, -

$\text{OS}(=\text{O})_2\text{CF}_3$, Ph, $-\text{NHCH}_2\text{Ph}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Me}$, morpholinyl và propenyl; và $n = 0, 1$ hoặc 3 . Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe, và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-h, trong đó R_{15} và R_{16} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, OH, NH_2 , alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thế; và tùy ý là R_{15} và R_{16} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có thể được thế.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-g, trong đó W là O hoặc S.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-i:



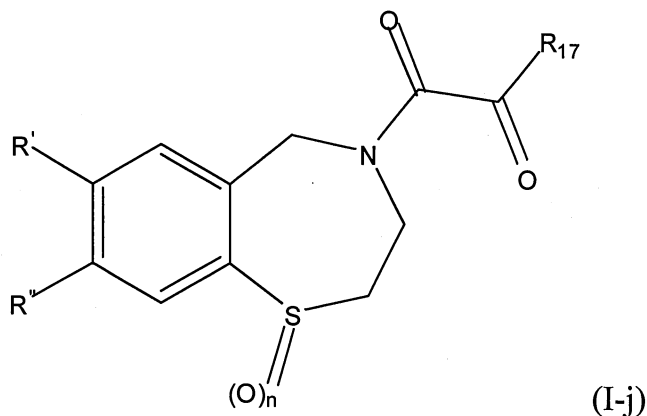
trong đó R_{17} được chọn từ nhóm gồm có $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{NHN}\text{R}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{OR}_{15}$, $-\text{CH}_2\text{X}$, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

mỗi R, q, và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên; và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-i, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-\text{OH}$, OMe, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{S-C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CF}_3$, Ph, $-\text{NHCH}_2\text{Ph}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Me}$, morpholinyl và propenyl; và $n = 0, 1$, hoặc 2 .

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-i, trong đó R_{17} là $-NR_{15}R_{16}$, và $-OR_{15}$. Theo các phương án nhất định khác, R_{17} là $-OH$, $-OMe$, $-NEt$, $-NHet$, $-NHPh$, $-NH_2$, hoặc $-NHCH_2pyridyl$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-j:



trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-SO_3H$, $-S(=O)_2alkyl$, $-S(=O)alkyl$, $-OS(=O)_2CF_3$, axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

R_{17} được chọn từ nhóm gồm có $-NR_{15}R_{16}$, $-NHNHNR_{15}R_{16}$, $-NHOH$, $-OR_{15}$, $-CH_2X$, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

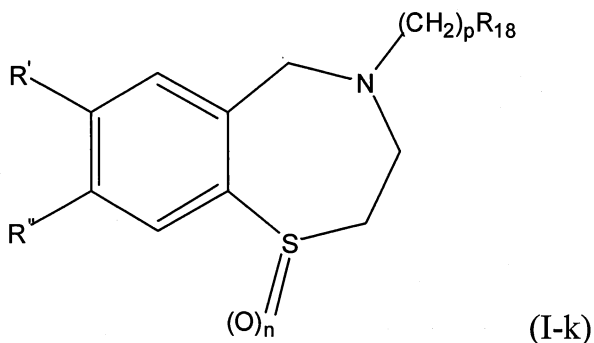
n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a; và

chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-j, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-OH$, OMe , $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-S(=O)_2C_1-C_4alkyl$, $-S(=O)C_1-C_4alkyl$, $-S-C_1-C_4alkyl$, $-OS(=O)_2CF_3$, Ph , $-NHCH_2Ph$, $-C(=O)Me$, $-OC(=O)Me$, morpholinyl và propenyl; và $n = 0, 1$ hoặc 3 . Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe , và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-j, trong đó R_{17} là $-NR_{15}R_{16}$ hoặc $-OR_{15}$. Theo các phương án nhất định khác, R_{17} là $-OH$, $-OMe$, $-NEt$, $-NHEt$, $-NHPh$, $-NH_2$, hoặc $-NHCH_2pyridyl$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-k:



trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-SO_3H$, $-S(=O)_2alkyl$, $-S(=O)alkyl$, $-OS(=O)_2CF_3$, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

R_{18} được chọn từ nhóm gồm có $-NR_{15}R_{16}$, $-C(=O)NR_{15}R_{16}$, $-(C=O)OR_{15}$, $-OR_{15}$, alkyl, aryl, xycloalkyl, heteroxycyl, và ít nhất một nhóm đánh dấu; trong đó mỗi alkyl, aryl, xycloalkyl, và heteroxycyl có thể được thế hoặc không được thế;

trong đó $p = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9$, hoặc 10 ;

và $n = 0, 1$, hoặc 2 ;

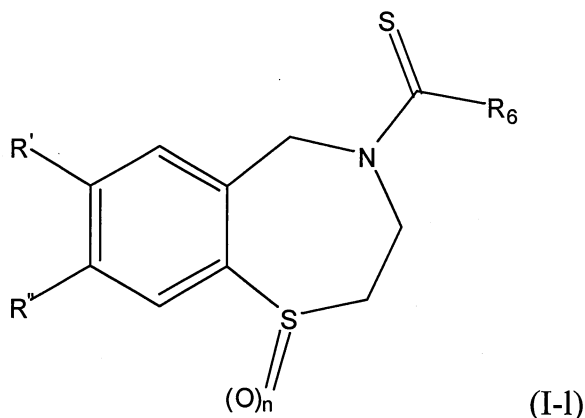
và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-k, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-OH$, OMe , $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-S(=O)_2C_1-C_4alkyl$, $-S(=O)C_1-C_4alkyl$, $-SC_1-C_4alkyl$, $-OS(=O)_2CF_3$, Ph , $-NHCH_2Ph$, $-C(=O)Me$, $-OC(=O)Me$, morpholinyl và propenyl; và $n = 0, 1$ hoặc 3 . Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe , và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-k, trong đó R_{18} được chọn từ nhóm gồm có $-NR_{15}R_{16}$, $-(C=O)OR_{15}$, $-OR_{15}$, alkyl, aryl, và ít nhất

một nhóm đánh dấu; và trong đó mỗi alkyl và aryl có thể được thế hoặc không được thế. Trong một số trường hợp, $m = 1$, và R_{18} là Ph, $C(=O)OMe$, $C(=O)OH$, aminoalkyl, NH_2 , $NHOH$, hoặc $NHCbz$. Trong các trường hợp khác, $m = 0$, và R_{18} là C_1 - C_4 alkyl, như là Me, Et, propyl, và butyl. Trong một số trường hợp khác nữa, $m = 2$, và R_{18} là pyrrolidin, piperidin, piperazin, hoặc morpholin. Theo một số phương án, $m = 3, 4, 5, 6, 7$, hoặc 8 , và R_{18} là nhóm đánh dấu huỳnh quang được chọn từ bodipy, dansyl, fluorescein, rhodamin, đỏ Texas, thuốc nhuộm xyanin, pyren, cumarin, Cascade BlueTM, Pacific Blue, Marina Blue, Oregon Green, 4',6-Diamidino-2-phenylindol (DAPI), thuốc nhuộm indopyra, vàng luxifer, propidium iodide, porphyrin, arginin, và biến thể và dẫn xuất của chúng.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-1:



trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-SO_3H$, $-S(=O)_2alkyl$, $-S(=O)alkyl$, $-OS(=O)_2CF_3$, axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

R_6 và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a;

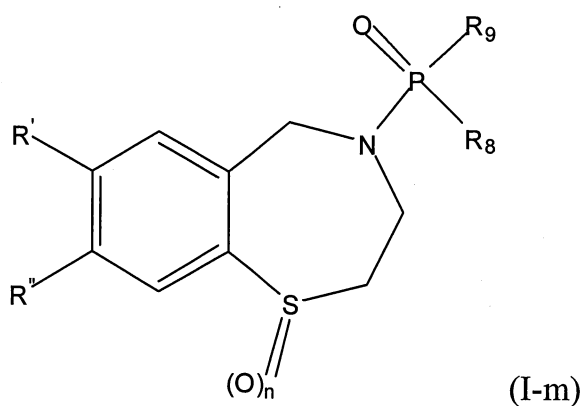
và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-1, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-OH$, OMe , $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-S(=O)_2C_1-C_4alkyl$, $-S(=O)C_1-C_4alkyl$, $-SC_1-C_4alkyl$, -

$\text{OS}(=\text{O})_2\text{CF}_3$, Ph, $-\text{NHCH}_2\text{Ph}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Me}$, morpholinyl và propenyl; và $n = 0, 1$ hoặc 3 . Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe, và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-l, trong đó R_6 được chọn từ nhóm gồm có $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{NHN}\text{R}_{15}\text{R}_{16}$, $-\text{OR}_{15}$, $-\text{NHOH}$, $-\text{CH}_2\text{X}$, axyl, alkenyl, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thế hoặc không được thế. Trong một số trường hợp, R_6 là $-\text{NR}_{15}\text{R}_{16}$ như là $-\text{NHPh}$, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morpholin, và các nhóm tương tự. Trong một số trường hợp khác, R_6 là alkoxy, như là $-\text{O-tBu}$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-m:



trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{alkyl}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{alkyl}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CF}_3$, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

R_8 , R_9 và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên; và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-m, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-\text{OH}$, OMe, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{S}(=\text{O})\text{C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{S-C}_1\text{-C}_4\text{alkyl}$, $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{CF}_3$, Ph, $-\text{NHCH}_2\text{Ph}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{Me}$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{Me}$, morpholinyl và propenyl; và $n = 0, 1$ hoặc 3 . Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe, và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-m, trong đó R_8 và R_9 độc lập là alkyl, aryl, -OH, alkoxyl, hoặc alkylamino. Trong một số trường hợp, R_8 là C_1 - C_4 alkyl như là Me, Et, propyl và butyl; và R_9 là aryl như là phenyl.

Theo một phương án, hợp chất được chọn từ nhóm gồm có S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S9, S11, S12, S13, S14, S19, S20, S22, S23, S25, S26, S36, S37, S38, S40, S43, S44, S45, S46, S47, S48, S49, S50, S51, S52, S53, S54, S55, S56, S57, S58, S59, S60, S61, S62, S63, S64, S66, S67, S68, S69, S70, S71, S72, S73, S74, S75, S76, S77, S78, S79, S80, S81, S82, S83, S84, S85, S86, S87, S88, S89, S90, S91, S92, S93, S94, S95, S96, S97, S98, S99, S100, S101, S102, S103, S104, S105, S107, S108, S109, S110, S111, S112, S113, S114, S115, S116, S117, S118, S119, S120, S121, S122, và S123.

Hợp chất theo sáng chế có thể tùy ý chứa một nhóm đánh dấu, như là nhóm đánh dấu huỳnh quang, phát quang sinh học, phát quang hóa học, đo màu hoặc hoạt tính phóng xạ. Nhóm đánh dấu huỳnh quang thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bodipy, dansyl, fluorescein, rhodamin, đỏ Texas, thuốc nhuộm xyanin, pyren, coumarin, Cascade BlueTM, Pacific Blue, Marina Blue, Oregon Green, 4',6-Diamidino-2-phenylindol (DAPI), thuốc nhuộm indopyra, vàng luxifer, propidi iodua, porphyrin, và biến thể và dẫn xuất của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng chọn một chất đánh dấu thích hợp hoặc nhóm đánh dấu, và thể liên hợp như là nhóm đánh dấu với hợp chất bất kỳ theo sáng chế, không cần thử nghiệm quá mức.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tổng hợp hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l và I-m, và muối, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất hữu hiệu để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn hoặc bệnh có liên quan đến thụ thể RyR, như là rối loạn tim và cơ, trong đó hợp chất này có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, hoặc muối, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất hữu hiệu để phòng ngừa hoặc điều trị sự rò rỉ thụ thể RyR2 ở đối tượng, trong đó hợp chất này có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, hoặc muối, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất

của chúng. Đối tượng là, ví dụ hệ *in vitro* (chẳng hạn tế bào hoặc mô được nuôi cấy) hoặc hệ *in vivo* (chẳng hạn động vật hoặc người).

Thêm vào đó, sáng chế đề xuất hợp chất hữu hiệu để điều hòa sự gắn kết của RyR và FKBP ở đối tượng, trong đó hợp chất này có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, hoặc muối, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất của chúng. Đối tượng là, ví dụ hệ *in vitro* (chẳng hạn tế bào hoặc mô nuôi cấy) hoặc hệ *in vivo* (chẳng hạn động vật hoặc người).

Sáng chế cũng đề xuất sản phẩm sản xuất để điều trị và phòng ngừa rối loạn và bệnh có liên quan đến thụ thể RyR, như là rối loạn cơ và tim ở đối tượng. Sản phẩm sản xuất gồm có dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, hoặc muối, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất của chúng. Sản phẩm sản xuất được đóng gói cùng với chỉ dẫn cho các rối loạn khác nhau mà dược phẩm có thể điều trị và/hoặc phòng ngừa.

Các dấu hiệu và ưu điểm khác theo sáng chế sẽ trở nên hiển nhiên nhờ phần mô tả chi tiết sau đây. Tuy nhiên, nên hiểu rằng phần mô tả chi tiết và ví dụ cụ thể trong khi chỉ đến các phương án khác nhau của sáng chế chỉ được đưa ra theo cách minh họa, bởi vì các thay đổi và cải biến khác nhau nằm trong phạm vi của sáng chế trở nên hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này nhờ phần mô tả chi tiết này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1, các phương án A, B, C, và D lần lượt là (A) hình ảnh thẩm tách miễn dịch của RyR2 được phosphoryl hóa bởi PKA với sự có mặt của FKBP12.6 và nồng độ JTV-519 tăng dần; (B) hình ảnh thẩm tách miễn dịch của RyR2 được phosphoryl hóa bởi PKA khi có mặt 0,5nM S36; (C) đồ thị của dòng qua màng huyết tương, kênh Ca^{2+} kiểu L phụ thuộc điện áp bị phong bế hoàn toàn bởi nifedipin nhưng không phải bởi S36 ở tế bào cơ tim chuột phân lập; và (D) đồ thị của sự phụ thuộc điện áp của dòng Ca^{2+} kiểu L ở các kênh với sự có mặt của JTV-519 và S36.

Hình 2, các phương án A, B, C, và D chứng minh hiệu quả phòng ngừa chứng loạn nhịp tâm thất do luyện tập bởi JTV-519 ở chuột đơn bội thiếu calstabin (FKBP12.6)^{+/-}. Phương án A là điện tâm đồ (ECG) đo từ xa đại diện của chuột calstabin2 (FKBP12.6)^{+/-} không điều trị (trái), chuột calstabin2 (FKBP12.6)^{+/-} được

điều trị bằng JTV-519 (giữa), và chuột calstabin2 (FKBP12.6)^{-/-} (bên phải). Phương án B là các kết quả ghi đo từ xa của nhịp nhanh thất đa hình kéo dài (sVT) ở chuột đơn bội thiếu calstabin2 (FKBP12.6)^{+/-} không được điều trị (phía trên) và chuột calstabin2 (FKBP12.6)^{+/-} được điều trị bằng JTV-519 (phía dưới), từng chuột được thử nghiệm luyện tập ngay sau đó được tiêm 0,5mg epinephrin mỗi kg thể trọng. Phương án C là đồ thị cho thấy số chuột bị chết tim (bên trái), VT kéo dài (giữa), và VT không kéo dài (bên phải) ở các nhóm chuột thử nghiệm được thử nghiệm luyện tập và tiêm 0,5mg/kg epinephrin. Phương án D thể hiện đồ thị so sánh sự phụ thuộc liều của các tác dụng dược lý của JTV-519 và S36 về đột tử tim (bên trái), VT kéo dài (giữa), và VT không kéo dài (bên phải).

Hình 3 là đồ thị cho thấy sự thu ngắn phân đoạn (fractional shortening-FS) của tâm thất trái được đánh giá bằng siêu âm tim kiểu M 2 tuần sau khi nhồi máu cơ tim ở chuột được điều trị bằng giả dược.

Hình 4 là đồ thị cho thấy tỷ lệ trọng lượng tim với trọng lượng cơ thể (HW/BW) và sự xác định số lượng vòng áp lực-thể tích (dP/dt) một tuần sau khi nhồi máu cơ tim của chuột được điều trị bằng giả dược và S36. Điều trị bằng S36 cho thấy sự giảm có lợi tỷ lệ HW/BW và tốc độ phát triển áp lực tăng ở chuột điều trị bằng S36 so với chuột điều trị bằng giả dược.

Hình 5 là đồ thị tóm tắt các giá trị EC₅₀ của JTV-519 và một loạt hợp chất Rycal cho thấy một số hợp chất có hoạt tính sinh học cao hơn như chứng tỏ bởi giá trị EC₅₀ thấp hơn đáng kể so với JTV-519.

Hình 6, các phương án A, B, và C lần lượt là, (A) các vết dòng một kênh của RyR2-P2328S và RyR2-WT; (B) các vết dòng điện một kênh của RyR2-P2328S và RyR2-P2328S; và (C) phân tích thẩm tách miễn dịch của việc gắn calstabin-2 của RyR2-P2328S.

Hình 7, các phương án A và B lần lượt là (A) hình ảnh thẩm tách miễn dịch của RyR2 được gây kết tủa miễn dịch bằng kháng thể kháng RyR2, và hình ảnh thẩm tách miễn dịch của sự phosphoryl hóa RyR2 PKA tại Ser-2809 và calstabin2; và (B) đồ thị cột định lượng lượng tương đối của RyR2 được phosphoryl hóa bởi PKA tại Ser-2808 (tương ứng với Ser-2809 người) gắn kết với RyR2 ở chuột kiểu dại (đối chứng) và chuột thiếu calstabin2 (FKBP12.6^{-/-}).

Hình 8, các phương án A, B, và C lần lượt là đồ thị cột của (A) siêu âm tim kiểu M in vivo xác định số lượng so sánh phân suất tống máu (ejection fraction-EF) trước và sau khi phẫu thuật giả vờ hoặc thắt vĩnh viễn động mạch vành đi xuống phía trước bên trái (left anterior descending-LAD) ở chuột kiểu dại và chuột gắn gen RyR2-S2808A; (B) xác định số lượng vòng áp lực-thể tích in vivo của sự thay đổi áp suất tối đa theo thời gian (dP/dt) ở chuột kiểu dại và chuột gắn gen RyR2-S2808A sau khi phẫu thuật giả vờ hoặc thắt vĩnh viễn động mạch vành đi xuống phía trước bên trái (LAD); và (C) đánh giá điện tâm đồ kiểu M xác định số lượng của đường kính tâm thu cuối (end-systolic diameter: ESD) ở chuột kiểu dại và chuột gắn gen RyR2-S2808A sau khi phẫu thuật giả vờ hoặc thắt vĩnh viễn động mạch vành đi xuống phía trước bên trái (LAD).

Hình 9, các phương án A, B, C, và D chứng minh tác dụng của JTV-519 đối với ái lực của calstabin2 với RyR2 ở chuột đơn bội thiếu calstabin2 (FKBP12.6)^{+/-} sau luyện tập. Phương án A là hình ảnh thẩm tách miễn dịch các lượng tương đương của RyR2 được làm kết tủa miễn dịch bằng kháng thể kháng RyR2 (phía trên). Phương án B là đồ thị cột thể hiện mức phosphoryl hóa RyR2 bởi PKA tại Ser-2809 và lượng calstabin2 gắn kết với RyR2 từ chuột đối chứng và chuột sau khi luyện tập tiếp theo là tiêm ngay 0,5mg/kg epinephrin. Phương án C là các vết một kênh của các kênh RyR2 được tách ra từ tim của chuột đơn bội thiếu calstabin2^{+/-} và chuột thiếu calstabin2^{-/-} ngay sau khi thử nghiệm luyện tập và tiêm 0,5mg epinephrin cho mỗi kg trọng lượng cơ thể, cả không được điều trị (phía trên) và sau khi điều trị (ở giữa và phía dưới) bằng JTV-519. Khả năng mở trung bình (P_o), thời gian mở (T_o) và thời gian đóng trung bình (T_c) là như được chỉ ra; và trạng thái đóng được ký hiệu bởi 'c'. Đường chấm chỉ mức dưới độ dẫn đối với các quá trình mở RyR2 một phần. Phương án D là đồ thị cột tóm tắt các khả năng mở trung bình của các kênh RyR2 đơn từ chuột đơn bội thiếu calstabin2^{+/-} và thiếu calstabin2^{-/-} sau khi luyện tập có điều trị hoặc không điều trị bằng JTV-519. “*” chỉ mức có ý nghĩa $P < 0,05$. Các số trên cột chỉ số kênh đơn đo được.

Hình 10, các phương án A, B, C, D, E, và F thể hiện việc qua cổng kênh RyR2 bình thường hóa và calstabin2 gắn kết với các kênh RyR2 tăng lên sau khi điều trị bằng JTV-519. Phương án A là hình ảnh thẩm tách miễn dịch của các kênh RyR2 kiểu dại (RyR2-WT) đã kết tủa miễn dịch được phosphoryl hóa bởi PKA với sự có mặt

hoặc vắng mặt của chất ức chế peptit PKI₅₋₂₄ và được ủ với calstabin2 (250nM) tại các nồng độ JTV-519 chỉ ra; quy trình thẩm tách miễn dịch cho thấy lượng RyR2 (phía trên) và lượng calstabin2 (phía dưới) có liên quan đến RyR2 đã kết tủa miễn dịch sau khi ủ với hoặc không ủ cùng với các nồng độ đã chỉ định của JTV-519. Phương án B là hình ảnh thẩm tách miễn dịch của RyR2-S2809D, mô phỏng sự phosphoryl hóa RyR2 bởi PKA chủ yếu, được phân tích trong phương án A. Phương án C là đường cong liên kết của calstabin2 được đánh dấu phóng xạ ³⁵S với RyR2 không phosphoryl hóa hoặc phosphoryl hóa bởi PKA hoặc với RyR2-S2809D với sự có mặt hoặc vắng mặt JTV-519, sự khác biệt ghi trong tài liệu của ái lực gắn calstabin2 với RyR2. Các phương án D, E, và F là các vết một kênh (bên trái) và biểu đồ biên độ (bên phải) của các RyR2 được phosphoryl hóa bởi PKA (các phương án E và F) hoặc không được phosphoryl hóa (phương án D với sự có mặt của chất ức chế PKA PKI₄) được ủ với calstabin2 (250nM) cùng với (phương án F) hoặc không cùng với (các phương án D và E) JTV-519 (1μM). Các vết một kênh được thể hiện ở 150nM [Ca²⁺] mà mô phỏng giai đoạn tâm trương hoặc nghỉ ngơi ở tim; quá trình mở kênh hướng lên, phần tối chỉ mức mở kênh hoàn toàn (4pA), và “c” chỉ trạng thái đóng của kênh. Biểu đồ biên độ có biên độ trình bày trên trục x và kết quả trên trục y chỉ số lần mở kênh.

Hình 11, các phương án A, B, C, D, E, và F chứng minh rằng chức năng kênh RyR1 được làm tăng lên và làm bình thường hóa ở chuột *mdx* được điều trị bằng JTV-519. Các phương án A và B lần lượt là vết dòng một kênh và biểu đồ biên độ của RyR1 từ cơ dếp của chuột đối chứng (kiểu đại) dưới điều kiện nghỉ ngơi. Các phương án C và D lần lượt là vết dòng một kênh và biểu đồ biên độ của RyR1 từ cơ dếp của chuột *mdx*. Phương án E và F lần lượt là vết dòng một kênh và biểu đồ biên độ của RyR1 từ cơ dếp của chuột *mdx* được điều trị bằng JTV-519.

Hình 12, các phương án A và B lần lượt là hình ảnh thẩm tách miễn dịch của RyR1, RyR1-pSer²⁸⁴³, và RyR1 kết hợp với calstabin1 ở chuột *mdx* và chuột kiểu đại; và đồ thị cột của các lượng tương đối của RyR1-pSer²⁸⁴³ và calstabin1 ở chuột *mdx* và kiểu đại.

Hình 13, các phương án A, B, và C chứng minh rằng sự rò SR Ca²⁺ có thể phát hiện thấy ở cơ xương của chuột bị suy tim. Các phương án A và B là hình ảnh quét dòng huỳnh quang của các tia Ca²⁺ trong sợi cơ lần lượt từ chuột giả nhồi máu cơ tim và sau nhồi máu cơ tim (PMI). Phương án C thể hiện đồ thị cột tóm tắt biên độ, thời

gian xuất hiện, FDHM, và FWHM của các tia Ca^{2+} đối với chuột giả nhồi máu cơ tim (ký tự mở) và PMI (ký tự đóng).

Hình 14, các phương án A và B chứng minh rằng việc điều trị chuột kiểu đại bằng JTV-519 cải thiện thời gian mỗi cơ dếp. Phương án A thể hiện thời gian mỗi do lực co cứng cơ dạng uốn ván tối đa đối với chuột kiểu đại và $\text{calstabin2}^{-/-}$, được điều trị bằng JTV-519 hoặc giả dược như được thể hiện. Phương án B là đồ thị cột tóm tắt thời gian trung bình một mỗi đối với chuột kiểu đại và chuột $\text{calstabin2}^{-/-}$, được điều trị bằng JTV-519 hoặc giả dược như được thể hiện

Hình 15, các phương án A và B chứng minh rằng tác dụng có lợi của việc điều trị bằng JTV-519 trên chức năng cơ xương đối với calstabin1 và không đối với calstabin2 gắn kết với RyR1. Phương án A thể hiện đồ thị cột của RyR1 được phosphoryl hóa bởi PKA tại Ser-2844 ở chuột, tương ứng với Ser-2843 ở người. Phương án B là đồ thị cột thể hiện lượng calstabin1 gắn kết với RyR1 từ chuột kiểu đại và $\text{calstabin2}^{-/-}$ được điều trị bằng JTV-519 hoặc giả dược.

Hình 16, các phương án A, B, C, và D chứng minh rằng JTV-519 làm bình thường hóa chức năng kênh RyR1 bất thường hoặc rò rỉ *in vivo*. Các phương án A và C là các vết dòng một kênh của chuột kiểu đại bị suy tim được điều trị bằng giả dược (A) và JTV-519 (C). Các phương án B và D là biểu đồ biên độ đối với chuột kiểu đại bị suy tim được điều trị bằng giả dược (B) và JTV-519 (D).

Hình 17, các phương án A và B chứng minh rằng JTV-519 làm tăng calstabin gắn kết với RyR được phosphoryl hóa bởi PKA. Phương án A là hình ảnh thẩm tách miễn dịch của calstabin1 được ủ và kết hợp với RyR1 và calstabin2 được ủ và kết hợp với RyR2 tại các nồng độ tăng dần của JTV-519. Phương án B thể hiện các đồ thị tóm tắt tỷ lệ của calstabin1 và calstabin2 gắn kết với RyR1 và RyR2 như đã chỉ ra.

Hình 18, các phương án A, B, C, và D, chứng minh rằng sự phosphoryl hóa bởi PKA ở Ser-2843 làm tăng khả năng mở và động học qua cổng của các kênh RyR1. Phương án A thể hiện các vết dòng một kênh và biểu đồ tương ứng của RyR1 kiểu đại. Phương án B thể hiện các vết dòng một kênh và biểu đồ tương ứng của RyR1 kiểu đại mà được phosphoryl hóa bởi PKA. Phương án C thể hiện các vết dòng một kênh và biểu đồ tương ứng của RyR1-Ser-2843A. Phương án D thể hiện các vết dòng một kênh và biểu đồ tương ứng của RyR1-Ser-2843D.

Hình 19, các phương án A và B chứng minh rằng sự cường phosphoryl hóa bởi PKA và sự thiếu hụt calstabin1 của các kênh RyR1 sau khi luyện tập kéo dài. Phương án A là hình ảnh thẩm tách miễn dịch của RyR1, RyR1-pSer²⁸⁴⁴, RyR1-pSer²⁸⁴⁹, và calstabin1 đối với chuột đối chứng và chuột bơi theo một chế độ luyện tập. Phương án B là đồ thị cột tóm tắt các lượng tương đối của các hợp chất đã chỉ ra sau chế độ luyện tập.

Hình 20, các phương án A và B, chứng minh rằng RyR1 được phosphoryl hóa bởi PKA tăng lên sau khi trải qua thời gian luyện tập kéo dài tăng dần. Phương án A thể hiện hình ảnh thẩm tách miễn dịch của RyR1 và RyR1-pSer²⁸⁴⁴ sau thời gian luyện tập kéo dài tăng dần. Phương án B là đồ thị thể hiện sự phosphoryl hóa bởi PKA RyR1 tương đối với các thời gian luyện tập khác nhau.

Hình 21, các phương án A, B, và C, chứng minh rằng quy trình phosphoryl hóa RyR1 bởi PKA làm tăng mỏi cơ. Các phương án A và B lần lượt là vết thời gian mệt mỏi và đồ thị cột thể hiện thời gian mệt mỏi trung bình của cơ dế chuột bị suy tim và chuột đối chứng. Phương án C là đồ thị thể hiện sự phosphoryl hóa bởi PKA theo thời gian mệt mỏi.

Hình 22 là vết nhuộm màu trichrom và hematoxylin-eosin của các lát cắt ngang mô của chuột *M. extensor digitorum longus*, và chứng minh rằng sự thoái hóa sợi cơ phù hợp với sự tái lập cấu trúc loạn dưỡng sau khi luyện tập kéo dài.

Hình 23 thể hiện vết dòng hERG mẫu trước khi sử dụng (đối chứng) và sau khi sử dụng ARM036 ở nồng độ 100 μ M. Cũng được thể hiện là quy trình xung điện áp sử dụng để tạo ra các dòng hERG.

Hình 24 thể hiện khoảng thời gian điển hình của tác dụng của ARM036 đối với biên độ dòng hERG. Việc sử dụng 10 μ M ARM036 được chỉ ra bởi cột nằm ngang.

Hình 25 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM036 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 26 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM036-Na ở các nồng độ khác nhau.

Hình 27 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM047 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 28 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM048 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 29 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM050 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 30 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM057 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 31 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM064 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 32 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM074 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 33 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM075 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 34 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM076 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 35 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM077 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 36 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM101 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 37 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM102 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 38 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM103 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 39 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM104 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 40 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM106 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 41 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng ARM107 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 42 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng S26 ở các nồng độ khác nhau.

Hình 43 là đồ thị nồng độ-đáp ứng thể hiện tỷ lệ phần trăm ức chế dòng hERG sau khi sử dụng JTV-519 (“ARM0XX”) ở các nồng độ khác nhau.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây và trong yêu cầu bảo hộ đi kèm, dạng số ít “một” bao gồm cả nghĩa số nhiều trừ khi được chỉ ra rõ ràng theo cách khác. Do đó, ví dụ, viện dẫn đến “một chất” bao gồm nhiều chất này và dạng tương đương của chúng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và viện dẫn đến “polypeptit FKBP12.6” là viện dẫn đến một hoặc nhiều polypeptit FKBP12.6 (cũng được biết là calstabin2) và các dạng tương đương của chúng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Tất cả các công bố, đơn yêu cầu cấp patent, patent và các viện dẫn khác đề cập ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Sau đây là các định nghĩa của các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả sáng chế. Thuật ngữ ban đầu đưa ra với một nhóm hoặc thuật ngữ ở đây áp dụng cho nhóm hoặc thuật ngữ đó trong suốt bản mô tả riêng rẽ hoặc là một phần của nhóm khác, trừ phi được quy định theo cách khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hợp chất RyCal” dùng để chỉ hợp chất có công thức chung I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l, I-m hoặc II như được đề xuất bởi sáng chế, và ở đây được gọi là “(các) hợp chất theo sáng chế”.

Hợp chất theo sáng chế được đề cập bằng cách sử dụng hệ gọi tên theo số, với các hợp chất có số từ 1 đến 123 đề xuất ở đây. Các hợp chất được đánh số này được gọi đến bằng cách sử dụng tiền tố “S” hoặc tiền tố “ARM.” Do đó, hợp chất được đánh số đầu tiên được gọi là “S1” hoặc “ARM001”, hợp chất được đánh số thứ hai được gọi là “S2” hoặc “ARM002”, hợp chất được đánh số thứ ba được gọi là “S3” hoặc “ARM003”, và v.v.. Hệ danh pháp “S” và “ARM” có thể được sử dụng thay cho nhau trong suốt bản mô tả, hình vẽ và yêu cầu bảo hộ.

Thuật ngữ “alkyl” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm alkyl đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-

butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, và neohehexyl. Thuật ngữ “C₁-C₄ alkyl” dùng để chỉ gốc alkan (hydrocarbon) mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, như là metyl, etyl, propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, và isobutyl.

Thuật ngữ "alkenyl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Theo một phương án, alkenyl có một hoặc hai liên kết đôi. Gốc alkenyl có thể tồn tại ở cấu hình E hoặc Z và hợp chất theo sáng chế bao gồm cả hai cấu hình riêng.

Thuật ngữ "alkynyl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon.

Thuật ngữ "aryl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm thơm có từ 1 đến 3 vòng thơm, ngưng tụ hoặc liên kết.

Thuật ngữ “nhóm vòng” như được sử dụng ở đây bao gồm nhóm xycloalkyl và nhóm dị vòng.

Thuật ngữ “nhóm xycloalkyl” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ vòng cacbon no hoặc không no một phần có từ ba đến bảy cạnh. Vị trí thích hợp bất kỳ trong vòng của nhóm xycloalkyl có thể được liên kết cộng hóa trị với cấu trúc hóa học xác định. Ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl.

Thuật ngữ "halogen" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ “nhóm dị vòng” hoặc “heterocyclic” hoặc “heterocyclyl” hoặc “heterocyclo” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ nhóm vòng no toàn phần, hoặc không no một phần hoặc không no toàn bộ, kể cả vòng thơm (nghĩa là “heteroaryl”) (ví dụ, vòng đơn có 4 đến 7 cạnh, vòng đôi có 7 đến 11 cạnh, hoặc hệ vòng ba vòng có 10 đến 16 cạnh) mà có ít nhất một nguyên tử khác loại trong vòng chứa ít nhất một nguyên tử cacbon. Mỗi vòng của nhóm dị vòng chứa nguyên tử khác loại có thể có 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và/hoặc nguyên tử lưu huỳnh, trong đó nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý có bậc bốn. Nhóm dị vòng có

thể được gắn kết với phần còn lại của phân tử tại nguyên tử khác loại bất kỳ hoặc nguyên tử cacbon của vòng hoặc hệ vòng. Nhóm dị vòng được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, azepanyl, azetidiny, aziridiny, dioxolanyl, furanyl, furazanyl, homo piperaziny, imidazolidiny, imidazolinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, oxadiazolyl, oxazolidiny, oxazolyl, oxazolidiny, pyrimidiny, phenanthridiny, phenanthroliny, piperaziny, piperidiny, pyranyl, pyraziny, pyrazolidiny, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridaziny, pyridooxazolyl, pyridoimidazolyl, pyridothiazolyl, pyridiny, pyrimidiny, pyrolidiny, pyroliny, quinuclidiny, tetrahydrofuranyl, thiadiaziny, thiadiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiomorpholinyl, thiophenyl, triaziny, và triazolyl. Nhóm dị vòng hai vòng được lấy làm ví dụ bao gồm indolyl, isoindolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzothienyl, quinuclidiny, quinoliny, tetrahydroisoquinoliny, isoquinoliny, benzimidazolyl, benzopyranyl, indoliziny, benzofuryl, benzofurazanyl, chromonyl, coumariny, benzopyranyl, cinnoliny, quinoxaliny, indazolyl, pyrolopyridyl, furopyridiny (như là furo[2,3-c]pyridiny, furo[3,2-b]pyridiny] hoặc furo[2,3-b]pyridiny), dihydroisoindolyl, dihydroquinazoliny (như là 3,4-dihydro-4-oxo-quinazoliny), triazinylazepiny, tetrahydroquinoliny và các nhóm tương tự. Nhóm dị vòng ba vòng được lấy làm ví dụ bao gồm carbazolyl, benzydolyl, phenanthroliny, acridiny, phenanthridiny, xantenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "phenyl" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ một nhóm phenyl được thế hoặc không được thế.

Các thuật ngữ "alkyl," "alkenyl," "alkynyl," "aryl," "phenyl," "nhóm vòng," "xycloalkyl," "heteroxyclyl," "heteroxyclo," và "dị vòng" nêu trên có thể tùy ý được thế thêm bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Các nhóm thế được lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở một hoặc nhiều các nhóm sau: hydro, halogen, CF_3 , OCF_3 , xyano, nitro, N_3 , oxo, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, dị vòng, aryl, alkylaryl, heteroaryl, OR_a , SR_a , S(=O)R_e , $\text{S(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{P(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{S(=O)}_2\text{OR}_a$, $\text{P(=O)}_2\text{OR}_a$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, C(=O)OR_a , C(=O)R_a , $\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$, OC(=O)R_a , $\text{OC(=O)NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C(=O)OR}_a$, $\text{NR}_d\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C(=O)R}_a$, hoặc $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$, trong đó R_a là hydro, alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, alkylaryl, heteroaryl, dị vòng, hoặc aryl;

R_b , R_c và R_d độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, alkylaryl, heteroaryl, dị vòng, aryl, hoặc R_b và R_c này cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tùy ý tạo thành dị vòng; và R_e là alkyl, xycloalkyl, alkenyl, xycloalkenyl, alkynyl, alkylaryl, heteroaryl, dị vòng, hoặc aryl. Trong các nhóm thế được lấy làm ví dụ nêu trên, các nhóm như là alkyl, xycloalkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkenyl, alkylaryl, heteroaryl, dị vòng và aryl bản thân chúng có thể tùy ý được thế.

Các nhóm thế được lấy làm ví dụ có thể tùy ý chứa thêm ít nhất một nhóm đánh dấu, như là nhóm đánh dấu huỳnh quang, phát quang sinh học, phát quang hóa học, đo màu và hoạt tính phóng xạ. Nhóm đánh dấu huỳnh quang có thể được chọn từ bodipy, dansyl, fluorescein, rhodamin, đỏ Texas, thuốc nhuộm xyanin, pyren, cumarin, Cascade BlueTM, Pacific Blue, Marina Blue, Oregon Green, 4',6-Diamidino-2-phenylindol (DAPI), thuốc nhuộm indopyra, vàng luxifer, propidi iodua, porphyrin, arginin, và các biến thể và dẫn xuất của chúng. Ví dụ, ARM118 theo sáng chế chứa một nhóm đánh dấu BODIPY, đây là một họ của nhóm huỳnh quang trên cơ sở gốc 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indaxen. Thông tin thêm về các gốc đánh dấu huỳnh quang và kỹ thuật huỳnh quang, xem tài liệu *Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals*, của Richard P. Haugland, Sixth Edition, Molecular Probes, (1996) chẳng hạn, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng chọn nhóm đánh dấu thích hợp, và liên hợp nhóm đánh dấu này với hợp chất bất kỳ theo sáng chế, không cần thử nghiệm thêm nữa.

Thuật ngữ “nitơ bậc bốn” dùng để chỉ một nguyên tử nitơ hóa trị bốn mang điện tích dương bao gồm, ví dụ, nguyên tử nitơ mang điện tích dương trong nhóm tetraalkylamoni (chẳng hạn, tetrametylamoni, N-metylpýridini), nguyên tử nitơ mang điện tích dương trong các chất amoni proton hóa (chẳng hạn trimetyl-hydroamoni, N-hydropýridini), nguyên tử nitơ mang điện tích dương trong amin N-oxit (chẳng hạn N-metyl-morpholin-N-oxit, pýridin-N-oxit), và nguyên tử nitơ mang điện tích dương trong nhóm N-amino-amoni (chẳng hạn N-aminopýridinium).

Trong suốt bản mô tả, trừ khi được chỉ dẫn theo cách khác, nitơ trong vòng benzothiazepin của hợp chất theo sáng chế có thể tùy ý là nitơ bậc bốn. Ví dụ không giới hạn bao gồm ARM-113 và ARM-119.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng tautome (ví dụ là amit hoặc imino etc). Tất cả các dạng tautome này là nằm trong phạm vi sáng chế.

Thuật ngữ “tiền dược chất” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ một hợp chất mà khi sử dụng cho đối tượng, trải qua sự biến đổi hóa học bởi quy trình chuyển hóa hoặc hóa học để thu được hợp chất theo sáng chế.

Tất cả các chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, chất đồng phân có thể tồn tại do các nguyên tử cacbon không đối xứng trên các nhóm thế khác nhau), bao gồm dạng chất đồng phân đối ảnh và dạng chất đồng phân không đối quang, là nằm trong phạm vi của sáng chế. Từng chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế có thể, ví dụ gần như không có các chất đồng phân khác (chẳng hạn chất đồng phân quang học tinh khiết hoặc gần như tinh khiết có hoạt tính đặc hiệu) hoặc có thể trộn lẫn, ví dụ dưới dạng raxemat hoặc với tất cả các chất đồng phân khác, hoặc chất đồng phân lập thể được chọn khác. Tâm không đối xứng theo sáng chế có thể có cấu hình S hoặc R như được xác định bởi Khuyến cáo IUPAC 1974. Dạng raxemic có thể được phân giải bằng phương pháp vật lý, như là, ví dụ, kết tinh phân đoạn, phân tách hoặc kết tinh dẫn xuất không đối quang hoặc phân tách bằng sắc ký cột không đối xứng. Từng chất đồng phân quang học có thể thu được từ raxemat bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, bao gồm không giới hạn, phương pháp thông thường như là, ví dụ tạo thành muối với axit hoạt tính quang học, tiếp theo là kết tinh.

Hợp chất theo sáng chế, sau khi điều chế, tốt hơn là được phân lập và tinh chế để thu được chế phẩm chứa lượng theo trọng lượng bằng hoặc lớn hơn 99% hợp chất (hợp chất “gần như tinh khiết”), sau đó hợp chất này được sử dụng hoặc bào chế như mô tả ở đây. Hợp chất “gần như tinh khiết” theo sáng chế cũng được đề cập nằm trong phạm vi của sáng chế.

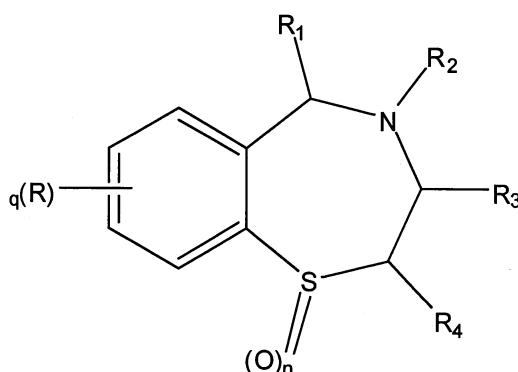
Tất cả các chất đồng phân cấu hình của hợp chất theo sáng chế được mô tả ở dạng hỗn hợp hoặc ở dạng tinh khiết hoặc gần như tinh khiết. Định nghĩa về hợp chất theo sáng chế bao gồm cả đồng phân alken cis (*Z*) và trans (*E*), cũng như là đồng phân cis và trans của hydrocacbon vòng hoặc vòng dị vòng.

Trong suốt bản mô tả, các nhóm và nhóm thế của chúng có thể được chọn để tạo ra các gốc và hợp chất ổn định.

Sáng chế đề xuất hợp chất có khả năng điều trị và phòng ngừa rối loạn và bệnh có liên quan đến thụ thể RyR điều hòa chức năng kênh canxi ở tế bào. Cụ thể hơn là, sáng chế đề xuất hợp chất có khả năng điều trị hoặc phòng ngừa sự rò ở kênh RyR. “Rối loạn và bệnh có liên quan đến thụ thể RyR” có nghĩa là rối loạn và bệnh có thể được điều trị và/hoặc phòng ngừa bằng cách điều biến thụ thể RyR để điều hòa chức năng kênh canxi ở tế bào. “Rối loạn và bệnh có liên quan đến thụ thể RyR” bao gồm, nhưng không giới hạn ở, rối loạn và bệnh tim, rối loạn và bệnh cơ xương, rối loạn và bệnh về nhận thức, chứng tăng thân nhiệt ác tính, bệnh tiểu đường, và hội chứng đột tử ở trẻ sơ sinh. Rối loạn và bệnh tim bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rối loạn và bệnh nhịp tim không đều; rối loạn và bệnh nhịp tim không đều do luyện tập; đột tử tim; đột tử tim do luyện tập; suy tim xung huyết; bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; và huyết áp cao. Rối loạn và bệnh nhịp tim không đều bao gồm rối loạn và bệnh nhịp tim không đều do luyện tập bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng loạn nhịp nhĩ và thất; rung nhĩ và thất; chứng loạn nhịp nhanh tâm nhĩ và tâm thất; nhịp nhanh nhĩ và thất; nhịp nhanh thất đa hình nhạy cảm với catecholamin (CPVT); và các dạng biến thể do luyện tập của chúng. Rối loạn và bệnh cơ xương bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mỏi cơ xương, mỏi cơ xương do luyện tập, loạn dưỡng cơ, rối loạn bàng quang, và chứng không cầm được. Rối loạn và bệnh về nhận thức bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Alzheimer, các dạng mất trí nhớ, và mất trí nhớ phụ thuộc tuổi.

Hợp chất

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



trong đó,

$n = 0, 1, \text{ hoặc } 2;$

$q = 0, 1, 2, 3, \text{ hoặc } 4;$

mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -SO₃H, -S(=O)₂alkyl, -S(=O)alkyl, -OS(=O)₂CF₃, axyl, -O-axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylarylamino, alkylthio, xycloalkyl, alkylaryl, aryl, heteroaryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; trong đó mỗi axyl, -O-axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylarylamino, alkylthio, xycloalkyl, alkylaryl, aryl, heteroaryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino có thể tùy ý được thế;

R₁ được chọn từ nhóm gồm có H, oxo, alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycyl có thể tùy ý được thế;

R₂ được chọn từ nhóm gồm có H, -C(=O)R₅, -C(=S)R₆, -SO₂R₇, -P(=O)R₈R₉, -(CH₂)_m-R₁₀, alkyl, aryl, alkylaryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycyl; trong đó mỗi alkyl, aryl, alkylaryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycyl có thể tùy ý được thế;

R₃ được chọn từ nhóm gồm có H, -CO₂Y, -C(=O)NHY, axyl, -O-axyl, alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycyl; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycyl có thể tùy ý được thế; và trong đó Y được chọn từ nhóm gồm có H, alkyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycyl, và trong đó mỗi alkyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycyl có thể tùy ý được thế;

R₄ được chọn từ nhóm gồm có H, alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycyl có thể tùy ý được thế;

R₅ được chọn từ nhóm gồm có -NR₁₅R₁₆, -(CH₂)_qNR₁₅R₁₆, -NHNHNR₁₅R₁₆, -NHOH, -OR₁₅, -C(=O)NHNHNR₁₅R₁₆, -CO₂R₁₅, -C(=O)NR₁₅R₁₆, -CH₂X, axyl, alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkenyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể tùy ý được thế, và trong đó q = 1, 2, 3, 4, 5, hoặc 6;

R_6 được chọn từ nhóm gồm có $-OR_{15}$, $-NHN R_{15}R_{16}$, $-NHOH$, $-NR_{15}R_{16}$, $-CH_2X$, axyl, alkenyl, alkyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể tùy ý được thế;

R_7 được chọn từ nhóm gồm có $-OR_{15}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-NHN R_{15}R_{16}$, $-NHOH$, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể tùy ý được thế;

R_8 và R_9 độc lập được chọn từ nhóm gồm có OH , axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể tùy ý được thế;

R_{10} được chọn từ nhóm gồm có $-NR_{15}R_{16}$, OH , $-SO_2R_{11}$, $-NHSO_2R_{11}$, $C(=O)(R_{12})$, $NHC=O(R_{12})$, $-OC=O(R_{12})$, và $-P(=O)R_{13}R_{14}$;

R_{11} , R_{12} , R_{13} , và R_{14} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H , OH , NH_2 , $-NHNH_2$, $-NHOH$, axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể tùy ý được thế;

X được chọn từ nhóm gồm có halogen, $-CN$, $-CO_2R_{15}$, $-C(=O)NR_{15}R_{16}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-OR_{15}$, $-SO_2R_7$, và $-P(=O)R_8R_9$; và

R_{15} và R_{16} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H , axyl, alkenyl, alkoxy, OH , NH_2 , alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể tùy ý được thế; và tùy ý là R_{15} và R_{16} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có thể được thế;

nitơ trong vòng benzothiazepin có thể tùy ý là nitơ bậc bốn; và

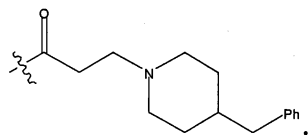
chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất, và tiền được chất của chúng;

với điều kiện là khi $q = 0$ và $n = 0$, thì R_2 không phải là H, Et, $-C(=O)NH_2$, $(=O)NHPh$, $-C(=S)NH-nButyl$, $-C(=O)NHC(=O)CH_2Cl$, $-C(=O)H$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)Et$, $-C(=O)CH=CH_2$, $-S(=O)_2Me$, hoặc $-S(=O)_2Et$;

hơn nữa với điều kiện là khi $q = 0$ và $n = 1$ hoặc 2, thì R_2 không phải là $-C(=O)Me$, $-C(=O)Et$, $-S(=O)_2Me$, hoặc $-S(=O)_2Et$;

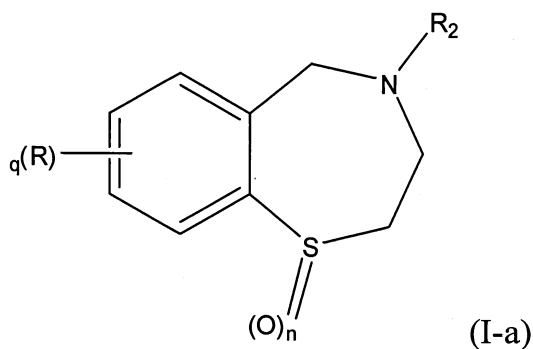
hơn nữa với điều kiện là khi $q = 1$, và R là Me, Cl, hoặc F tại vị trí 6 của vòng benzothiazepin, thì R_2 không phải là H, Me, $-C(=O)H$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)Et$, $-C(=O)Ph$, $-S(=O)_2Me$, hoặc $-S(=O)_2Et$; và

hơn nữa với điều kiện là khi $q = 1$, $n = 0$, và R là OCT_3 , OH, C_1-C_3 alkoxyI tại vị trí 7 của vòng benzothiazepin thì R_2 không phải là H, $-C(=O)CH=CH_2$, hoặc



Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, như được mô tả ở trên, với điều kiện là hợp chất này không phải là S24 hoặc S68.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-a:



trong đó:

$n = 0, 1$, hoặc 2;

$q = 0, 1, 2, 3$, hoặc 4;

mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-SO_3H$, $-S(=O)_2alkyl$, $-S(=O)alkyl$, $-OS(=O)_2CF_3$, axyl, alkyl, alkoxyI, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl,

alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino có thể được thế hoặc không được thế;

R_2 được chọn từ nhóm gồm có H, $-C=O(R_5)$, $-C=S(R_6)$, $-SO_2R_7$, $-P(=O)R_8R_9$, $-(CH_2)_m-R_{10}$, alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycyl; trong đó mỗi alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycyl có thể được thế hoặc không được thế;

R_5 được chọn từ nhóm gồm có $-NR_{15}R_{16}$, $-NHN R_{15}R_{16}$, $-NHOH$, $-OR_{15}$, $-C(=O)NHN R_{15}R_{16}$, $-CO_2R_{15}$, $-C(=O)NR_{15}R_{16}$, $-CH_2X$, axyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

R_6 được chọn từ nhóm gồm có $-OR_{15}$, $-NHN R_{15}R_{16}$, $-NHOH$, $-NR_{15}R_{16}$, $-CH_2X$, axyl, alkenyl, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

R_7 được chọn từ nhóm gồm có H, $-OR_{15}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-NHN R_{15}R_{16}$, $-NHOH$, alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

R_8 và R_9 độc lập được chọn từ nhóm gồm có $-OH$, axyl, alkenyl, alkoxyl, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxyl, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

R_{10} được chọn từ nhóm gồm có $-NR_{15}R_{16}$, OH , $-SO_2R_{11}$, $-NHSO_2R_{11}$, $-C(=O)R_{12}$, $-NH(C=O)R_{12}$, $-O(C=O)R_{12}$, và $-P(=O)R_{13}R_{14}$;

$m = 0, 1, 2, 3$, hoặc 4 ;

R_{11} , R_{12} , R_{13} , và R_{14} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, OH, NH_2 , $-NHNH_2$, $-NHOH$, axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

X được chọn từ nhóm gồm có halogen, $-CN$, $-CO_2R_{15}$, $-C(=O)NR_{15}R_{16}$, $-NR_{15}R_{16}$, $-OR_{15}$, $-SO_2R_7$, và $-P(=O)R_8R_9$; và

R_{15} và R_{16} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, axyl, alkenyl, alkoxy, OH, NH_2 , alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế; và tùy ý là R_{15} và R_{16} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có thể được thế hoặc không được thế;

nitơ trong vòng benzothiazepin có thể tùy ý là nitơ bậc bốn; và

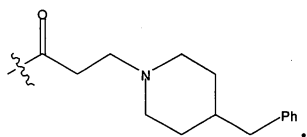
chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất, và tiền được chất của chúng;

với điều kiện là khi $q = 0$ và $n = 0$, thì R_2 không phải là H, Et, $-C(=O)NH_2$, $(=O)NHPh$, $-C(=S)NH-nButyl$, $-C(=O)NHC(=O)CH_2Cl$, $-C(=O)H$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)Et$, $-C(=O)CH=CH_2$, $-S(=O)_2Me$, hoặc $-S(=O)_2Et$;

hơn nữa với điều kiện là khi $q = 0$ và $n = 1$ hoặc 2, thì R_2 không phải là $-C(=O)Me$, $-C(=O)Et$, $-S(=O)_2Me$, hoặc $-S(=O)_2Et$;

hơn nữa với điều kiện là khi $q = 1$, và R là Me, Cl, hoặc F tại vị trí 6 của vòng benzothiazepin, thì R_2 không phải là H, Me, $-C(=O)H$, $-C(=O)Me$, $-C(=O)Et$, $-C(=O)Ph$, $-S(=O)_2Me$, hoặc $-S(=O)_2Et$; và

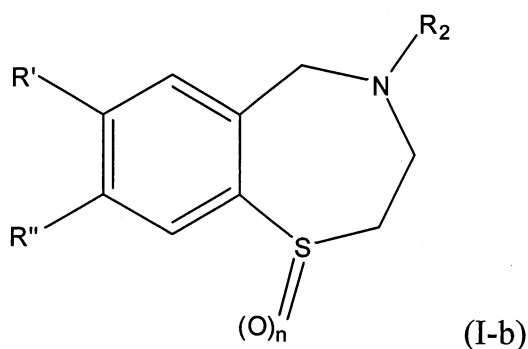
hơn nữa với điều kiện là khi $q = 1$, $n = 0$, và R là OCT_3 , OH, C_1-C_3 alkoxy tại vị trí 7 của vòng benzothiazepin, thì R_2 không phải là H, $-C(=O)CH=CH_2$, hoặc



Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-a, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholinyll và propenyl; và n = 0, 1, hoặc 2.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-a, trong đó R₂ được chọn từ nhóm gồm có -C=O(R₅), -C=S(R₆), -SO₂R₇, -P(=O)R₈R₉, và -(CH₂)_m-R₁₀.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-b:



trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -SO₃H, -S(=O)₂alkyl, -S(=O)alkyl, -OS(=O)₂CF₃, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylmino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

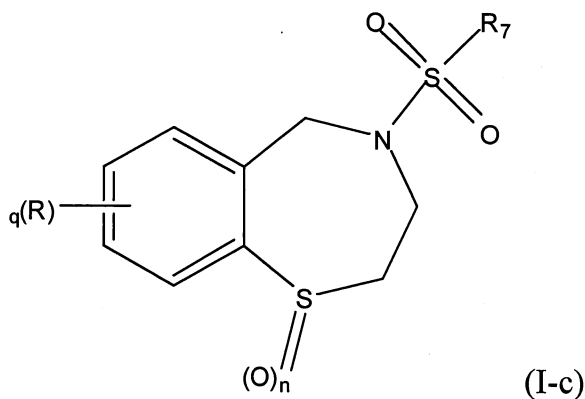
R₂ và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên;

và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-b, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholinyll và propenyl; và n = 0, 1 hoặc 3. Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe, và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-b, trong đó R_2 được chọn từ nhóm gồm có $-C=O(R_5)$, $-C=S(R_6)$, $-SO_2R_7$, $-P(=O)R_8R_9$, và $-(CH_2)_m-R_{10}$.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-c:

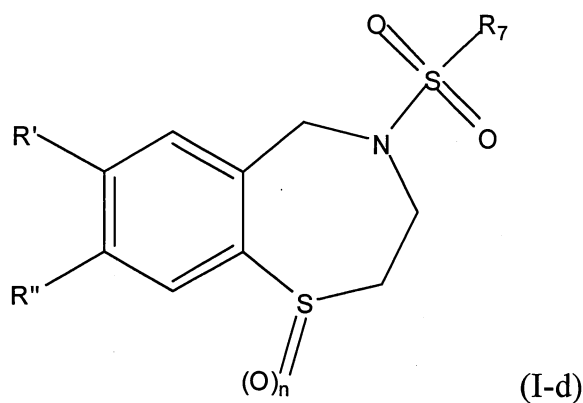


trong đó mỗi R, R_7 , q, và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên; và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-c, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-OH$, OMe , $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-S(=O)_2C_1-C_4alkyl$, $-S(=O)C_1-C_4alkyl$, $-S-C_1-C_4alkyl$, $-OS(=O)_2CF_3$, Ph, $-NHCH_2Ph$, $-C(=O)Me$, $-OC(=O)Me$, morpholinyll và propenyl; và n = 0, 1, hoặc 2.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-c, trong đó R_7 được chọn từ nhóm gồm có $-OH$, $-NR_{15}R_{16}$, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thế hoặc không được thế.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-d:



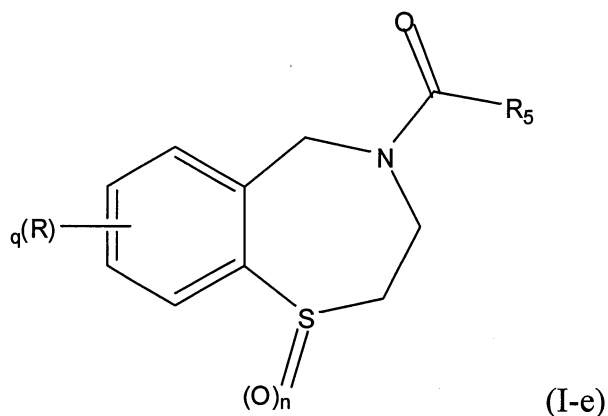
trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -SO₃H, -S(=O)₂alkyl, -S(=O)alkyl, -OS(=O)₂CF₃, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

R₇ và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên; và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-d, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholiny và propenyl; và n = 0, 1 hoặc 3. Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe, và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-d, trong đó R₇ được chọn từ nhóm gồm có -OH, -NR₁₅R₁₆, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-e:



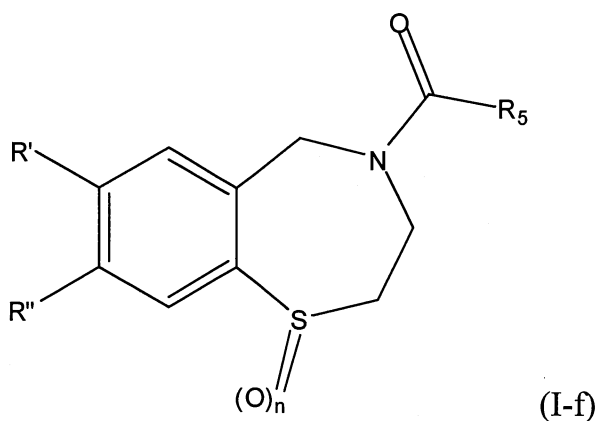
trong đó mỗi R, R₅, q và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên; và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-e, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholiny và propenyl; và n = 0, 1, hoặc 2.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-e, trong đó R₅ được chọn từ nhóm gồm có -NR₁₅R₁₆, -NHOH, -OR₁₅, -CH₂X, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-e, trong đó R₅ là alkyl được thế bằng ít nhất một nhóm đánh dấu, như là nhóm đánh dấu huỳnh quang, phát quang sinh học, phát quang hóa học, đo màu và hoạt tính phóng xạ. Một nhóm đánh dấu huỳnh quang có thể được chọn từ bodipy, dansyl, fluorescein, rhodamin, đỏ Texas, thuốc nhuộm xyanin, pyren, coumarin, Cascade BlueTM, Pacific Blue, Marina Blue, Oregon Green, 4',6-Diamidino-2-phenylindol (DAPI), thuốc nhuộm indopyra, vàng luxifer, propidi iodua, porphyrin, arginin, và các biến thể và dẫn xuất của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-f:



trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -SO₃H, -S(=O)₂alkyl, -S(=O)alkyl, -OS(=O)₂CF₃, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

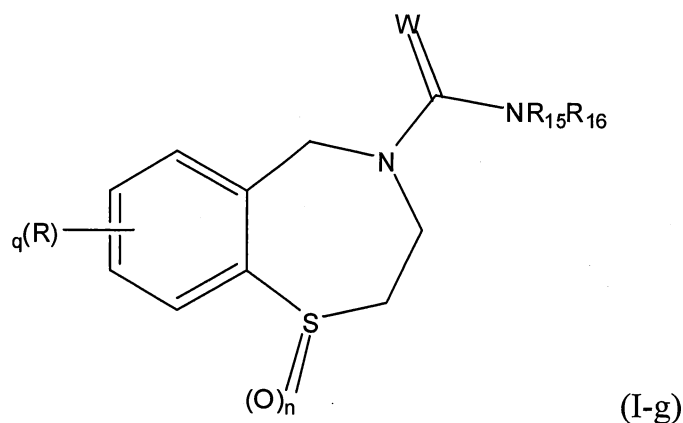
R₅ và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên;

và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền dược chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-f, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholinyl và propenyl; và n = 0, 1 hoặc 3. Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe, và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-f, trong đó R₅ được chọn từ nhóm gồm có -NR₁₅R₁₆, -NHOH, -OR₁₅, -CH₂X, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-g:



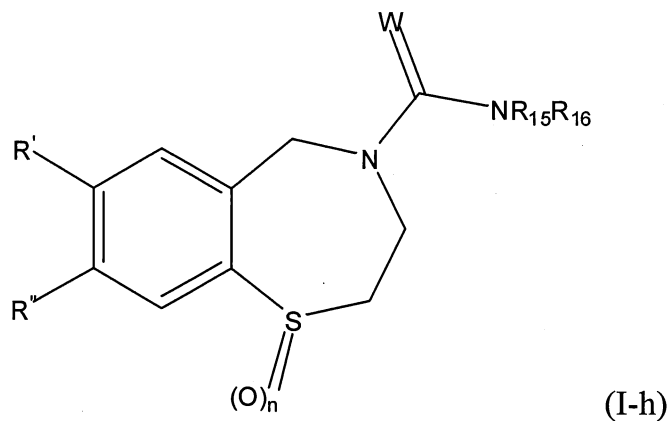
trong đó W là S hoặc O; mỗi R, R₁₅, R₁₆, q, và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên; và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-g, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholinyl và propenyl; và n = 0, 1, hoặc 2.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-g, trong đó R₁₅ và R₁₆ độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, OH, NH₂, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thế; và tùy ý là R₁₅ và R₁₆ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có thể được thế.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-g, trong đó W là O hoặc S.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-h:



trong đó W là S hoặc O;

trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -SO₃H, -S(=O)₂alkyl, -S(=O)alkyl, -OS(=O)₂CF₃, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

R₁₅, R₁₆ và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên;

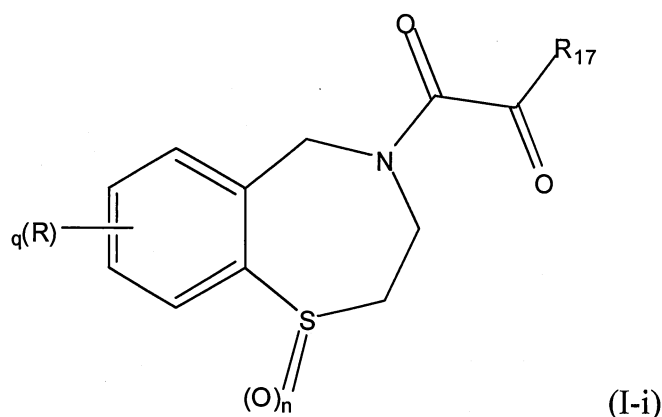
và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-h, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholiny và propenyl; và n = 0, 1 hoặc 3. Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe, và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-h, trong đó R₁₅ và R₁₆ độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, OH, NH₂, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế; và tùy ý là R₁₅ và R₁₆ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng có thể được thế.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-g, trong đó W là O hoặc S.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-i:



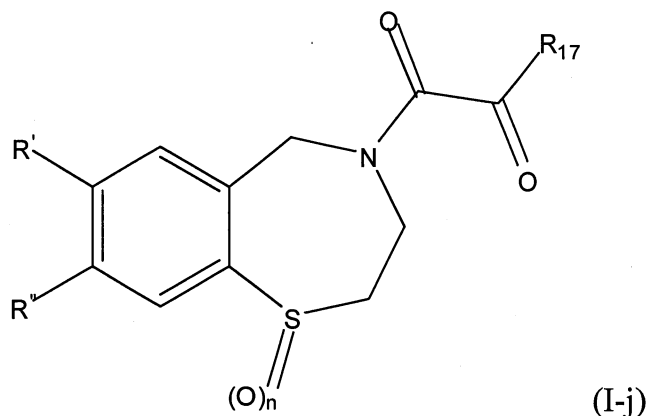
trong đó R_{17} được chọn từ nhóm gồm có $-NR_{15}R_{16}$, $-NHN R_{15}R_{16}$, $-NHOH$, $-OR_{15}$, $-CH_2X$, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

mỗi R, q, và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên; và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-i, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-OH$, OMe , $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-S(=O)_2C_1-C_4alkyl$, $-S(=O)C_1-C_4alkyl$, $-S-C_1-C_4alkyl$, $-OS(=O)_2CF_3$, Ph, $-NHCH_2Ph$, $-C(=O)Me$, $-OC(=O)Me$, morpholinyl và propenyl; và n = 0, 1, hoặc 2.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-i, trong đó R_{17} là $-NR_{15}R_{16}$, và $-OR_{15}$. Theo các phương án nhất định khác, R_{17} là $-OH$, $-OMe$, $-NEt$, $-NH Et$, $-NHPh$, $-NH_2$, hoặc $-NHCH_2pyridyl$.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-j:



trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -SO₃H, -S(=O)₂alkyl, -S(=O)alkyl, -OS(=O)₂CF₃, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

R₁₇ được chọn từ nhóm gồm có -NR₁₅R₁₆, -NHNH₁₅R₁₆, -NHOH, -OR₁₅, -CH₂X, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó mỗi alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế hoặc không được thế;

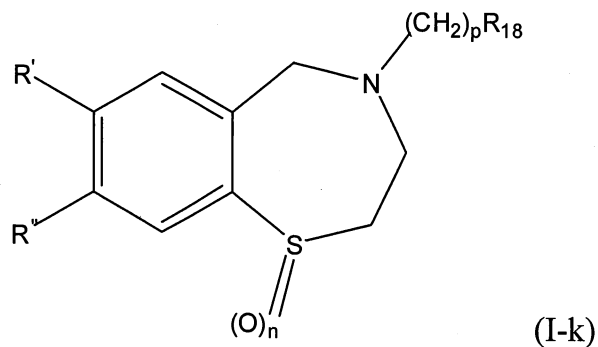
n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a; và

chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-j, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholiny và propenyl; và n = 0, 1 hoặc 3. Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe, và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-j, trong đó R₁₇ là -NR₁₅R₁₆ hoặc -OR₁₅. Theo các phương án nhất định khác, R₁₇ là -OH, -OMe, -NEt, -NHEt, -NHPh, -NH₂, hoặc -NHCH₂pyridyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-k:



trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -SO₃H, -S(=O)₂alkyl, -S(=O)alkyl, -OS(=O)₂CF₃, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

R₁₈ được chọn từ nhóm gồm có -NR₁₅R₁₆, -C(=O)NR₁₅R₁₆, -(C=O)OR₁₅, -OR₁₅, alkyl, aryl, xycloalkyl, heteroxycyl, và ít nhất một nhóm đánh dấu; trong đó mỗi alkyl, aryl, xycloalkyl, và heteroxycyl có thể được thế hoặc không được thế;

trong đó p = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10;

và n = 0, 1, hoặc 2;

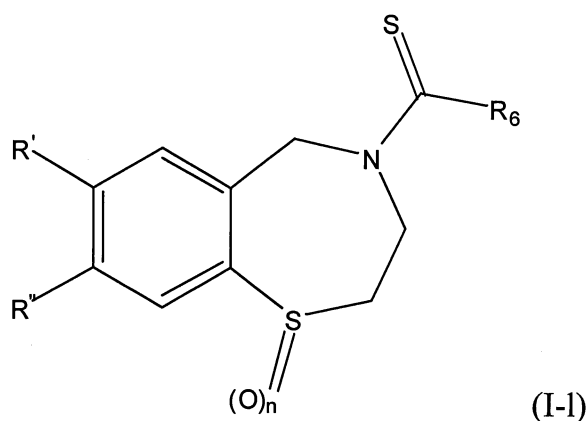
và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-k, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholiny và propenyl; và n = 0, 1 hoặc 3. Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe, và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-k, trong đó R₁₈ được chọn từ nhóm gồm có -NR₁₅R₁₆, -(C=O)OR₁₅, -OR₁₅, alkyl, aryl, và ít nhất một nhóm đánh dấu; và trong đó mỗi alkyl và aryl có thể được thế hoặc không được thế. Trong một số trường hợp, m = 1, và R₁₈ là Ph, C(=O)OMe, C(=O)OH, aminoalkyl, NH₂, NHOH, hoặc NHCbz. Trong trường hợp khác, m = 0, và R₁₈ là C₁-C₄ alkyl, như là Me, Et, propyl, và butyl. Trong trường hợp khác nữa, m = 2, và R₁₈ là pyrrolidin,

piperidin, piperazin, hoặc morpholin. Theo một số phương án, $m = 3, 4, 5, 5, 7$, hoặc 8 , và R_{18} là nhóm đánh dấu huỳnh quang được chọn từ bodipy, dansyl, fluorescein, rhodamin, đỏ Texas, thuốc nhuộm xyanin, pyren, cumarin, Cascade BlueTM, Pacific Blue, Marina Blue, Oregon Green, 4',6-Diamidino-2-phenylindol (DAPI), thuốc nhuộm indopyra, vàng luxifer, propidi iodua, porphyrin, arginin, và các biến thể và dẫn xuất của chúng.

Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-1:



trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -SO₃H, -S(=O)₂alkyl, -S(=O)alkyl, -OS(=O)₂CF₃, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

R_6 và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a;

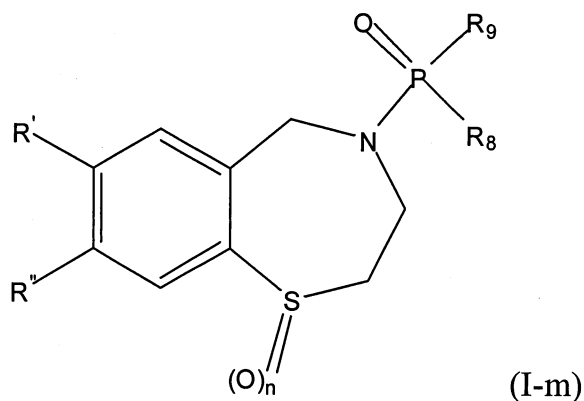
và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-1, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, OMe, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -S(=O)₂C₁-C₄alkyl, -S(=O)C₁-C₄alkyl, -S-C₁-C₄alkyl, -OS(=O)₂CF₃, Ph, -NHCH₂Ph, -C(=O)Me, -OC(=O)Me, morpholinyl và propenyl; và $n = 0, 1$ hoặc 3 . Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe, và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-1, trong đó R_6 được chọn từ nhóm gồm có -NR₁₅R₁₆, -NHNH₁₅R₁₆, -OR₁₅, -NHOH, -CH₂X, axyl,

alkenyl, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thế hoặc không được thế. Trong một số trường hợp, R_6 là $-NR_{15}R_{16}$ như là $-NHPh$, pyrrolidin, piperidin, piperazin, morpholin, và các nhóm tương tự. Trong một số trường hợp khác, R_6 là alkoxy, như là $-O-tBu$.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-m:



trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-OH$, $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-SO_3H$, $-S(=O)_2alkyl$, $-S(=O)alkyl$, $-OS(=O)_2CF_3$, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; và trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế hoặc không được thế;

R_8 , R_9 và n là như được xác định trong hợp chất có công thức I-a ở trên; và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, phức chất và tiền được chất của chúng.

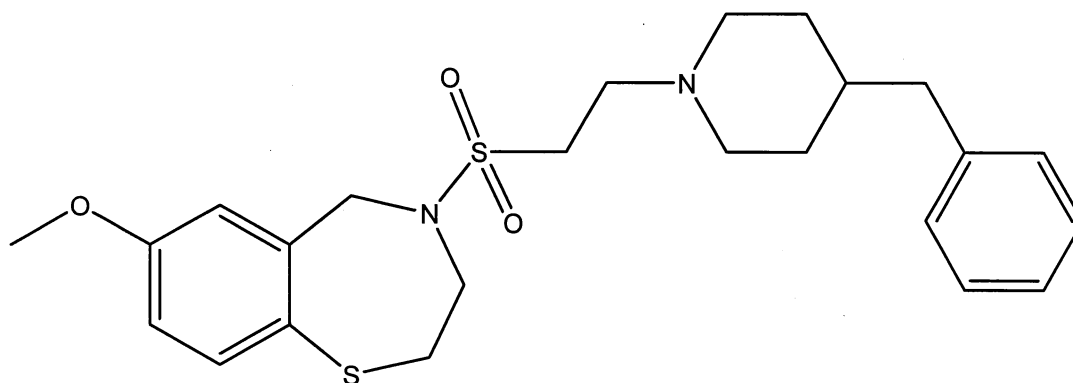
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-m, trong đó R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, $-OH$, OMe , $-NH_2$, $-NO_2$, $-CN$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-N_3$, $-S(=O)_2C_1-C_4alkyl$, $-S(=O)C_1-C_4alkyl$, $-S-C_1-C_4alkyl$, $-OS(=O)_2CF_3$, Ph , $-NHCH_2Ph$, $-C(=O)Me$, $-OC(=O)Me$, morpholinyl và propenyl; và $n = 0, 1$ hoặc 3 . Trong một số trường hợp, R' là H hoặc OMe , và R'' là H.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-m, trong đó R_8 và R_9 độc lập là alkyl, aryl, $-OH$, alkoxy, hoặc alkylamino. Trong một số trường hợp, R_8 là C_1-C_4 alkyl như là Me, Et, propyl và butyl; và R_9 là aryl như là phenyl.

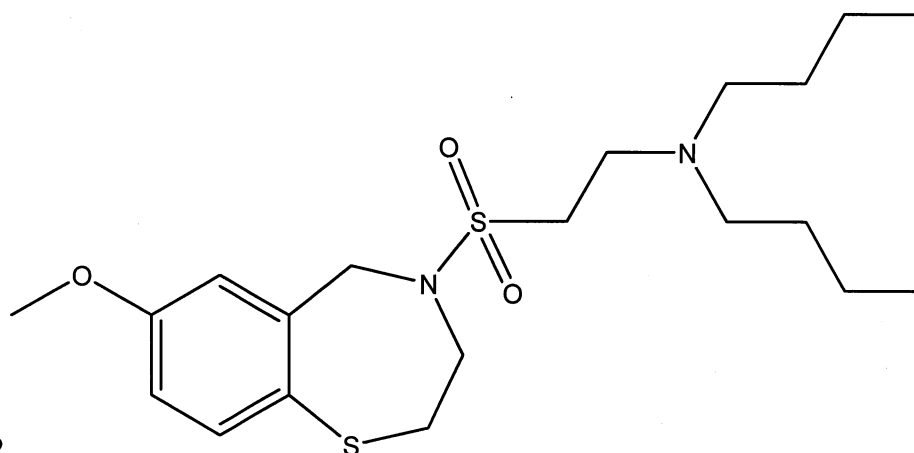
Hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l và I-m điều trị và phòng ngừa rối loạn và bệnh có liên quan đến thụ thể RyR.

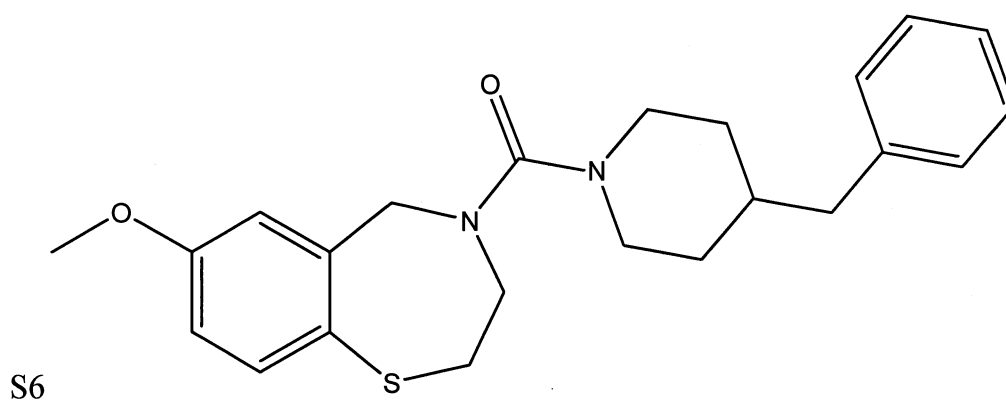
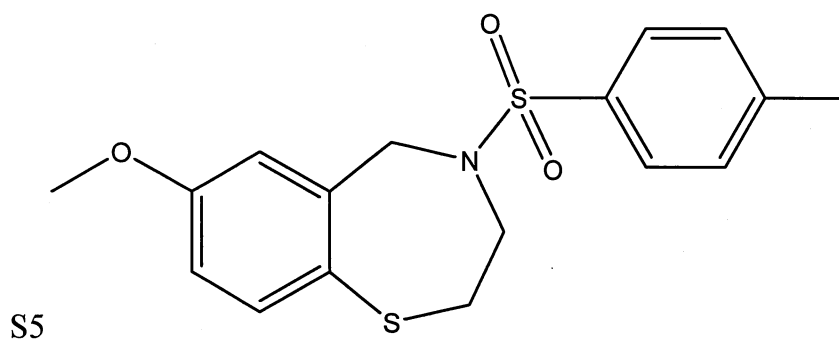
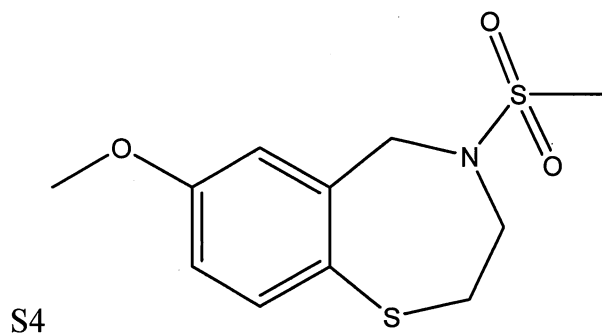
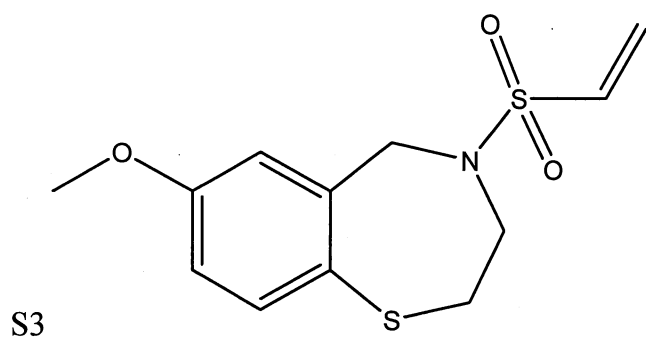
Ví dụ về các hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S9, S11, S12, S13, S14, S19, S20, S22, S23, S25, S26, S36, S37, S38, S40, S43, S44, S45, S46, S47, S48, S49, S50, S51, S52, S53, S54, S55, S56, S57, S58, S59, S60, S61, S62, S63, S64, S66, S67, S68, S69, S70, S71, S72, S73, S74, S75, S76, S77, S78, S79, S80, S81, S82, S83, S84, S85, S86, S87, S88, S89, S90, S91, S92, S93, S94, S95, S96, S97, S98, S99, S100, S101, S102, S103, S104, S105, S107, S108, S109, S110, S111, S112, S113, S114, S115, S116, S117, S118, S119, S120, S121, S122, và S123. Các hợp chất này có cấu trúc sau:

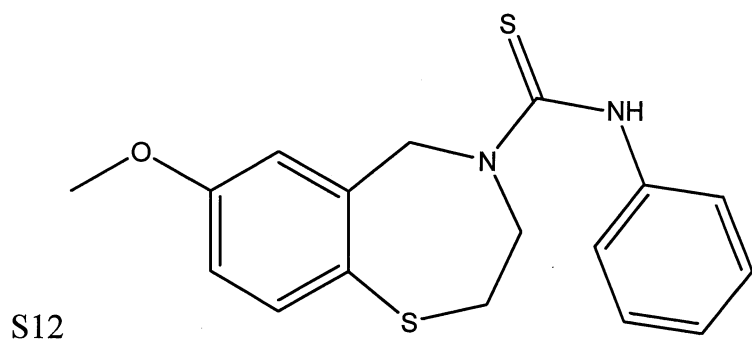
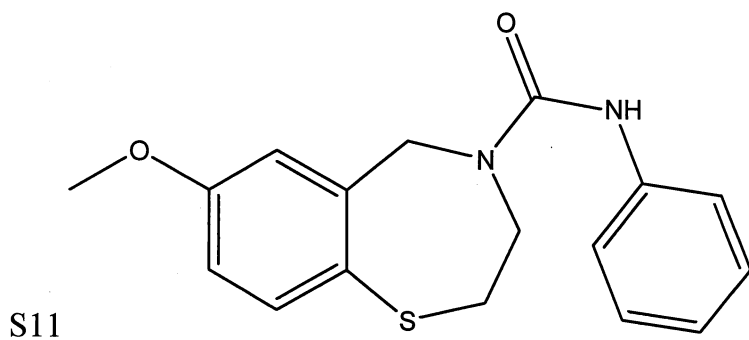
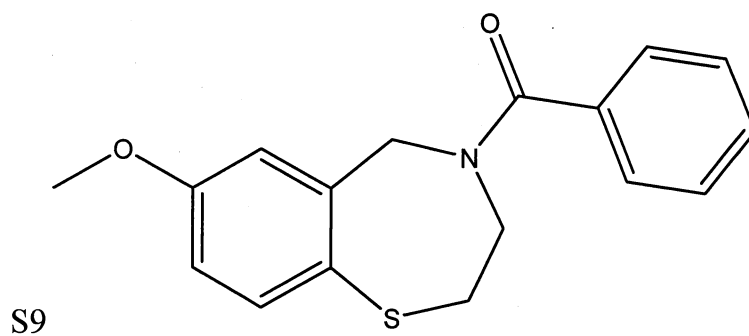
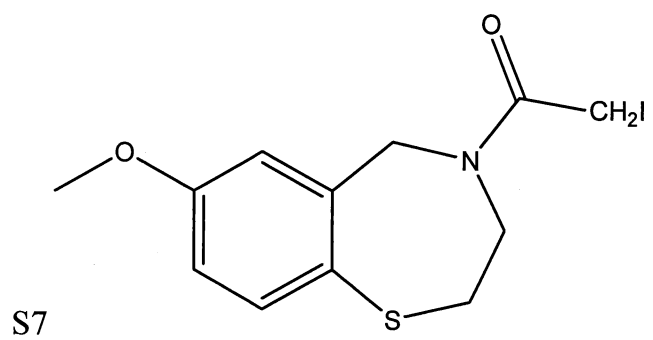
S1

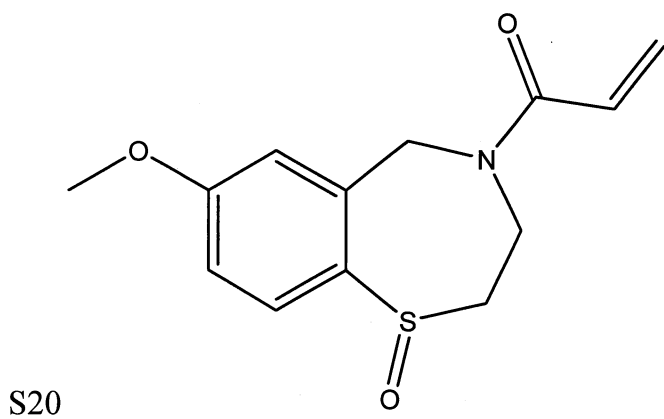
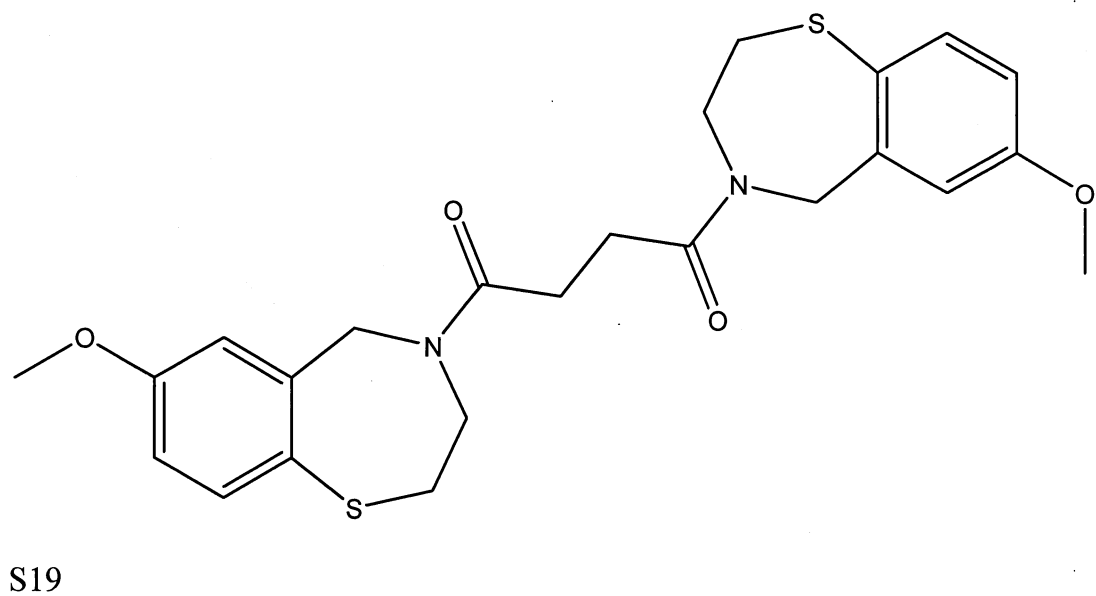
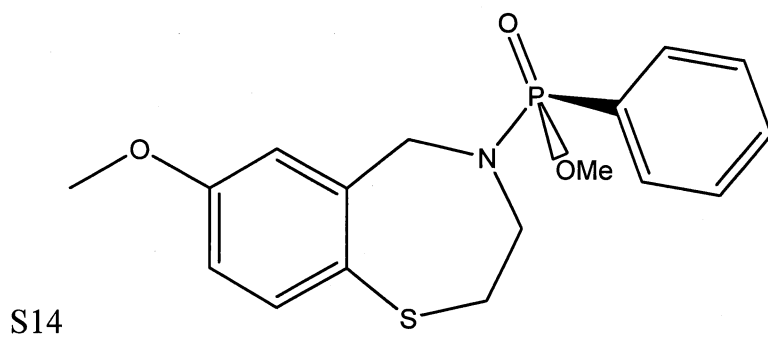
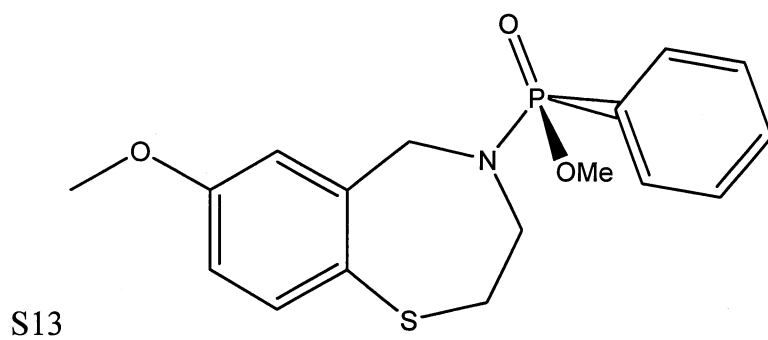


S2

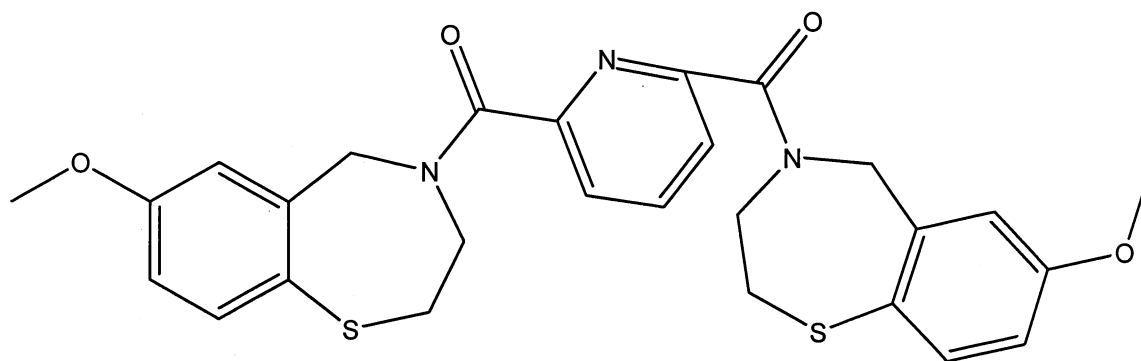




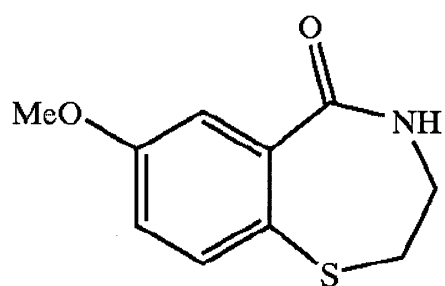
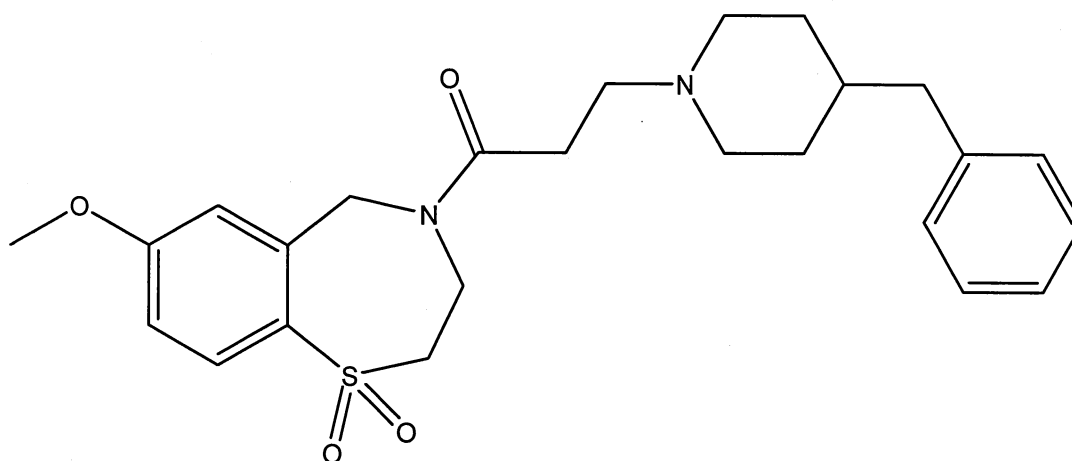




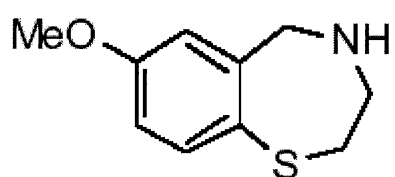
S22



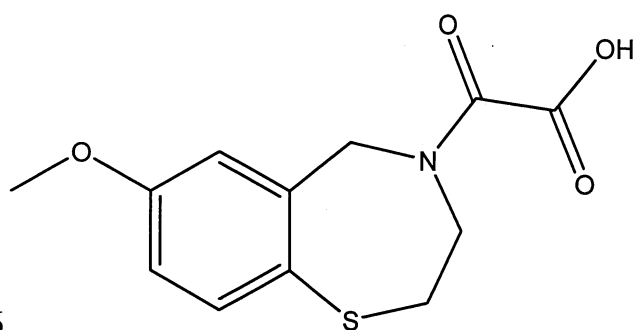
S23



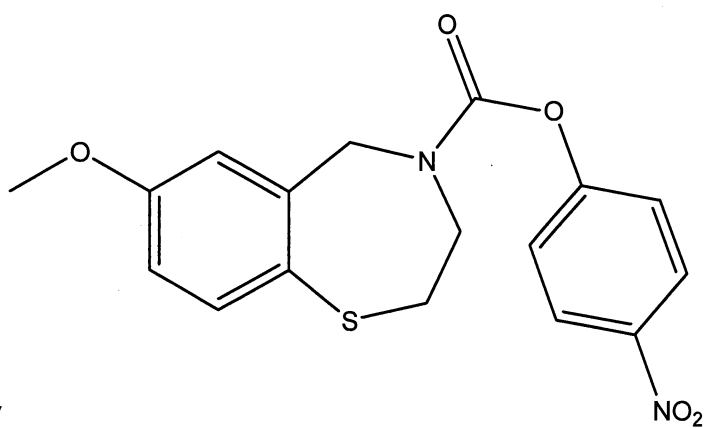
S25



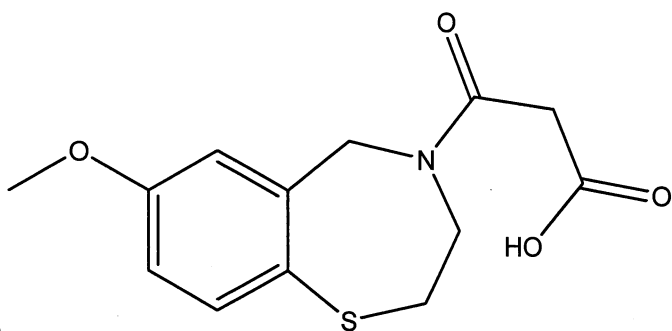
S26



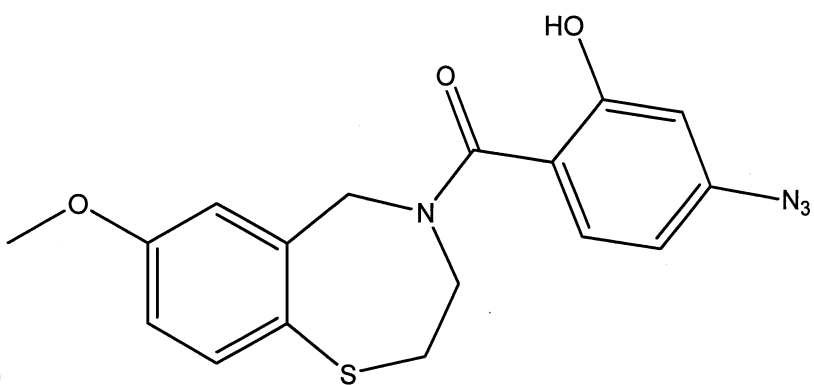
S36



S37

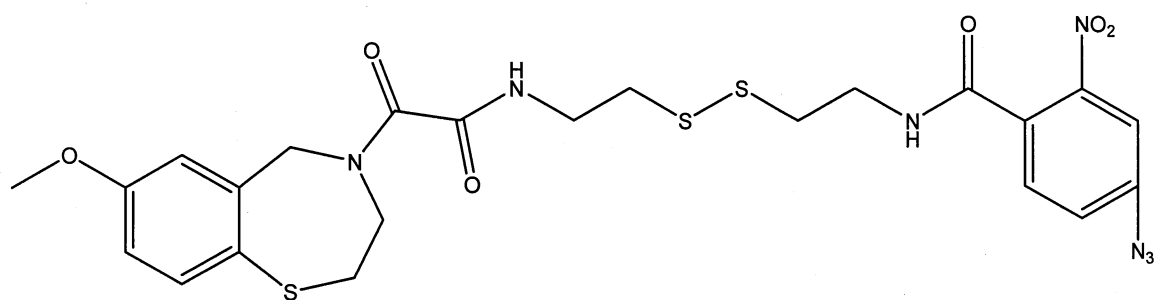


S38

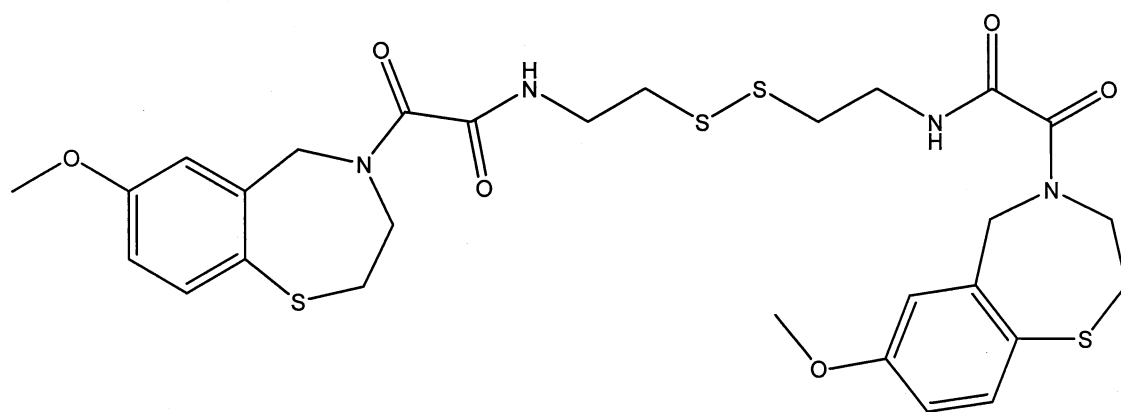


S40

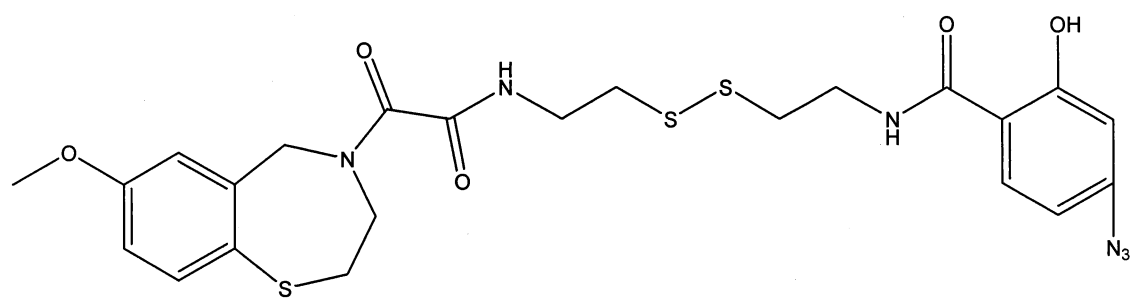
S43



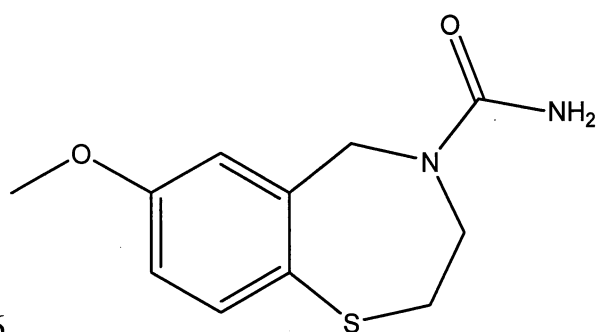
S44

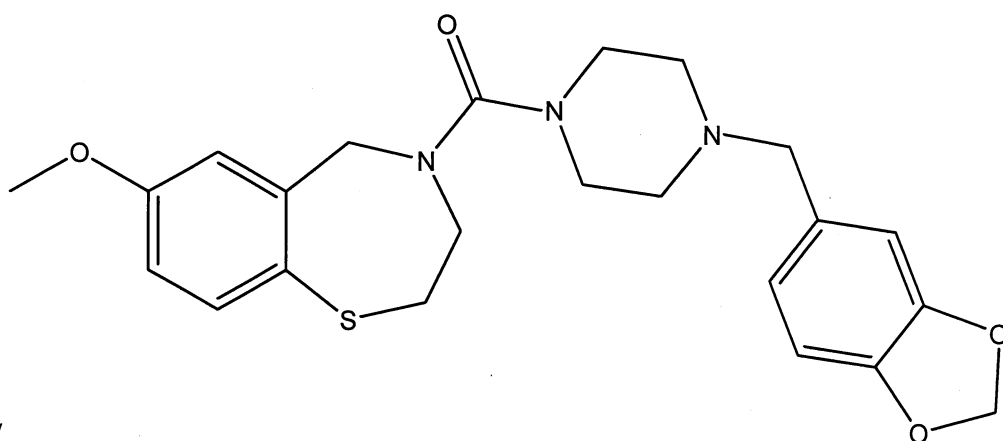


S45

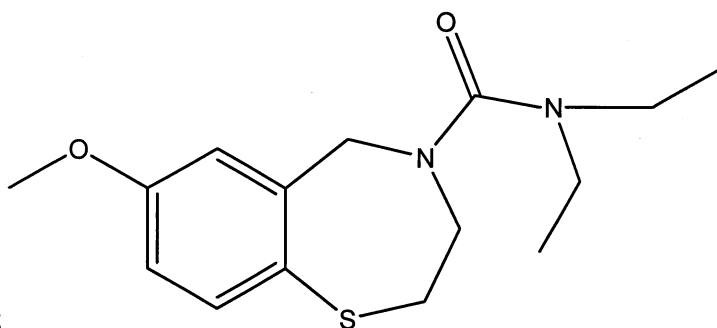


S46

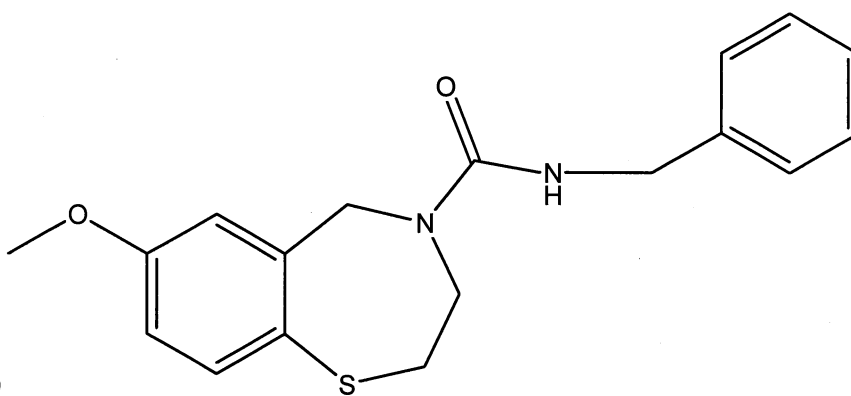




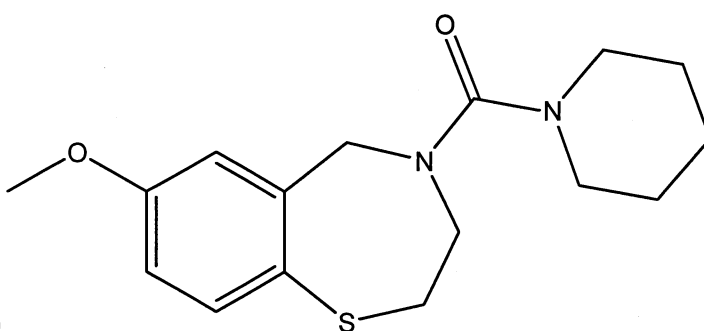
S47



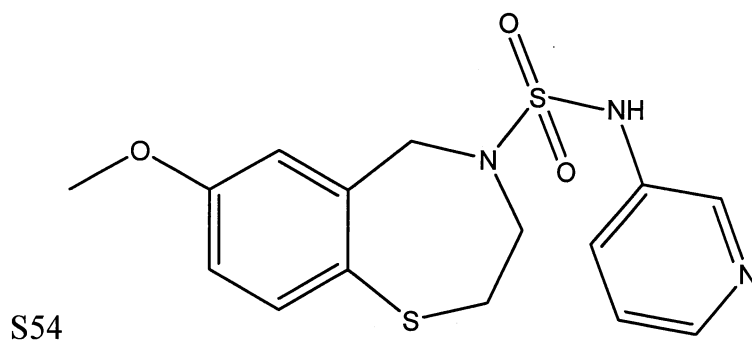
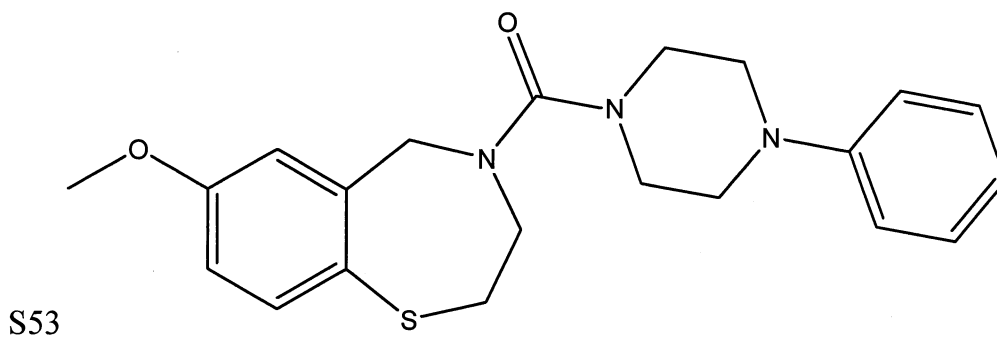
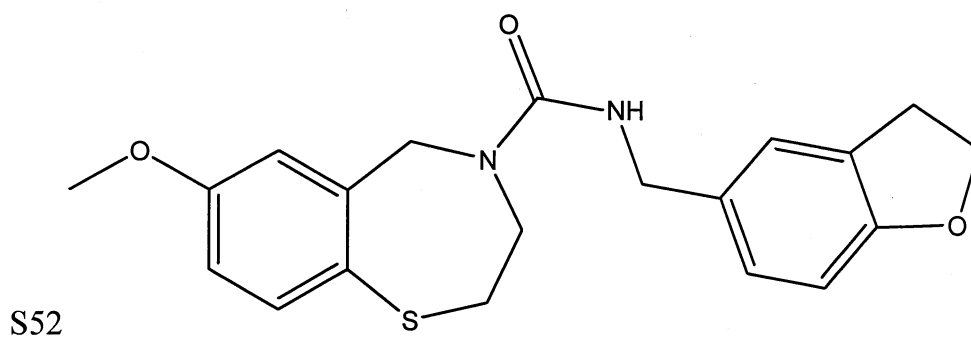
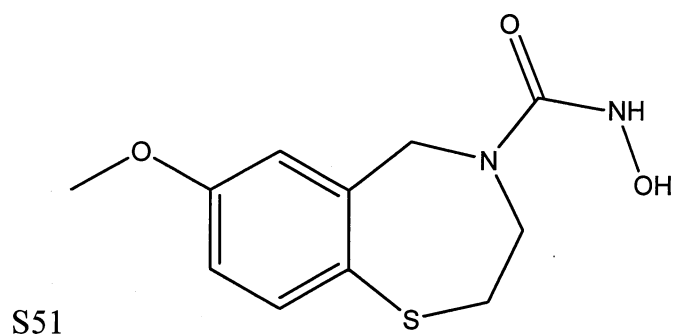
S48



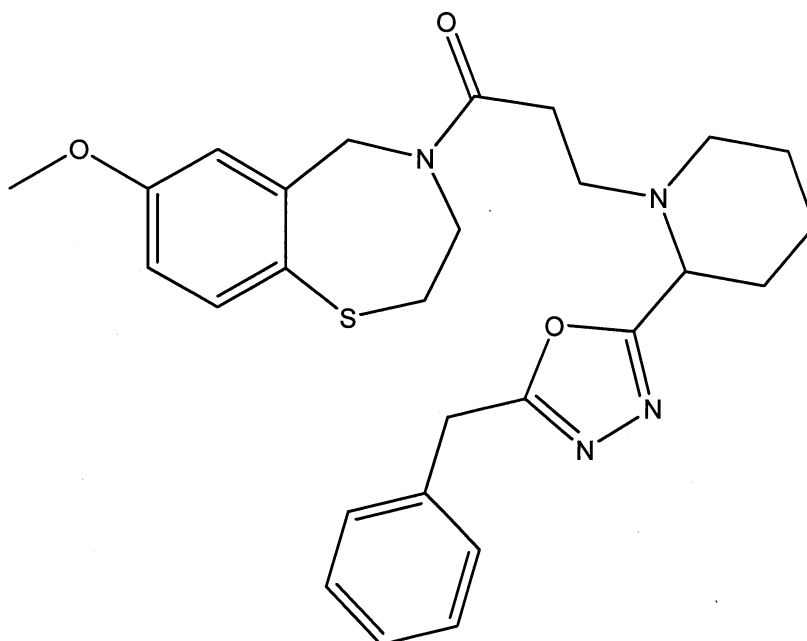
S49



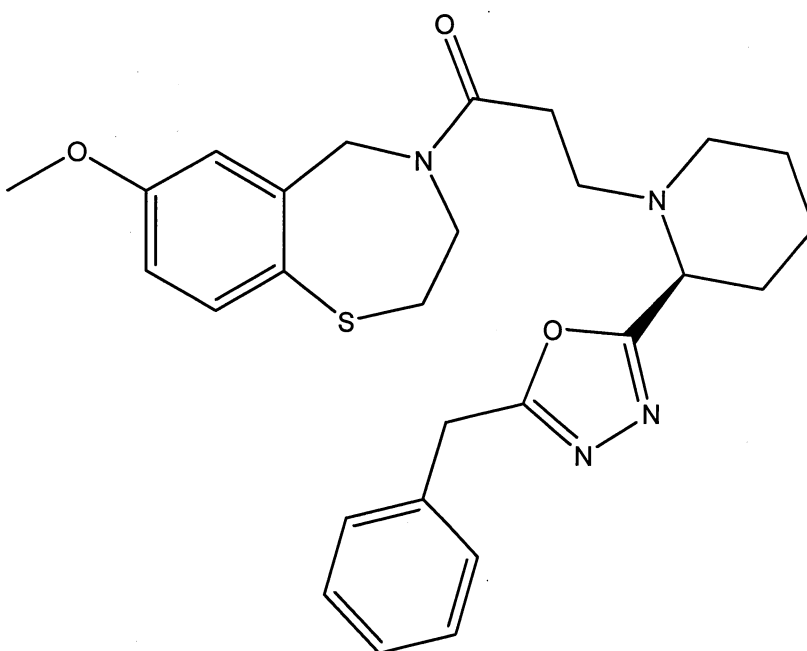
S50



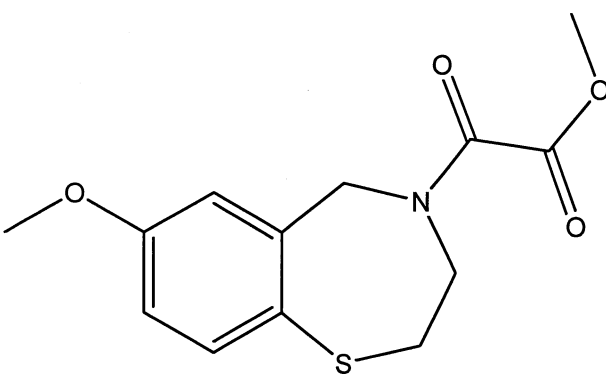
21658



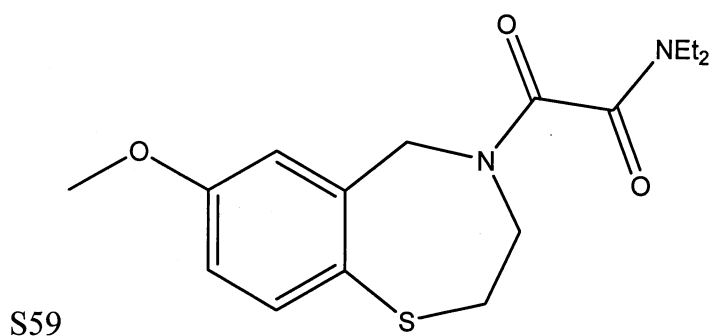
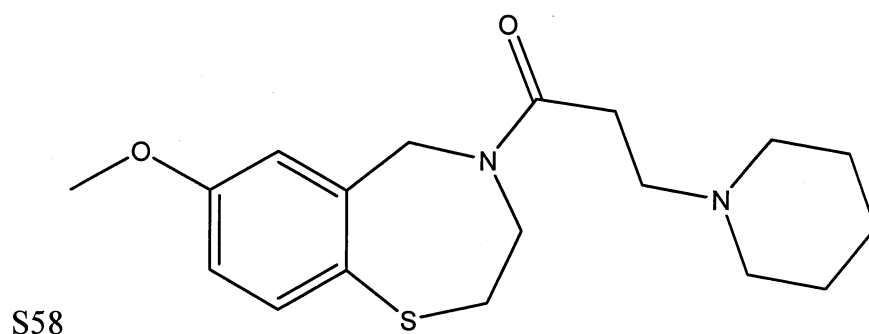
S55



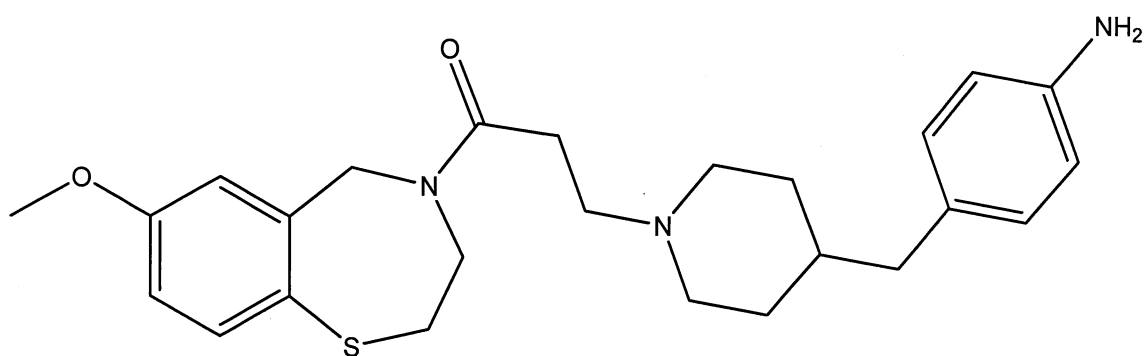
S56



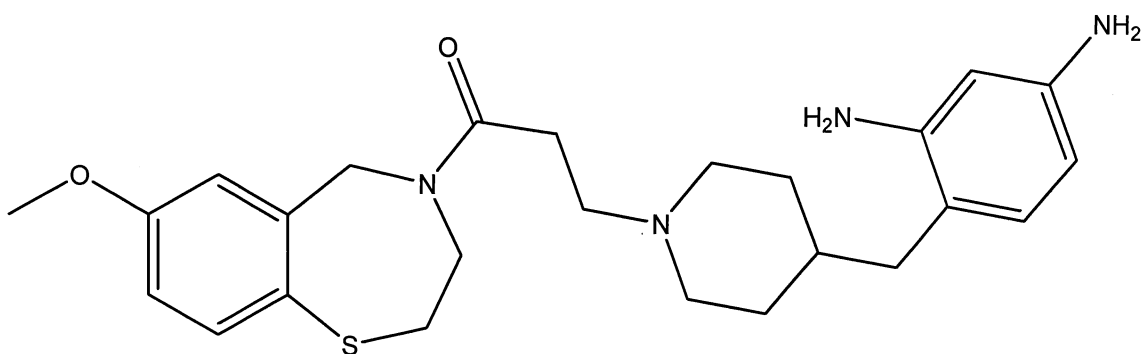
S57



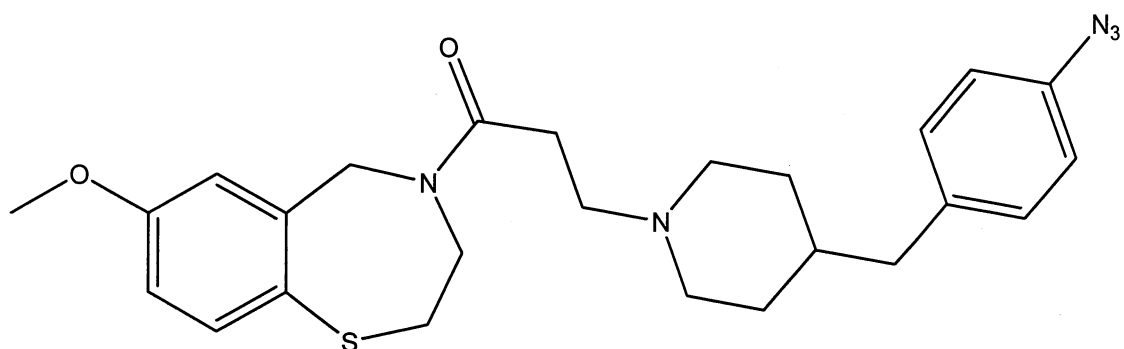
S60



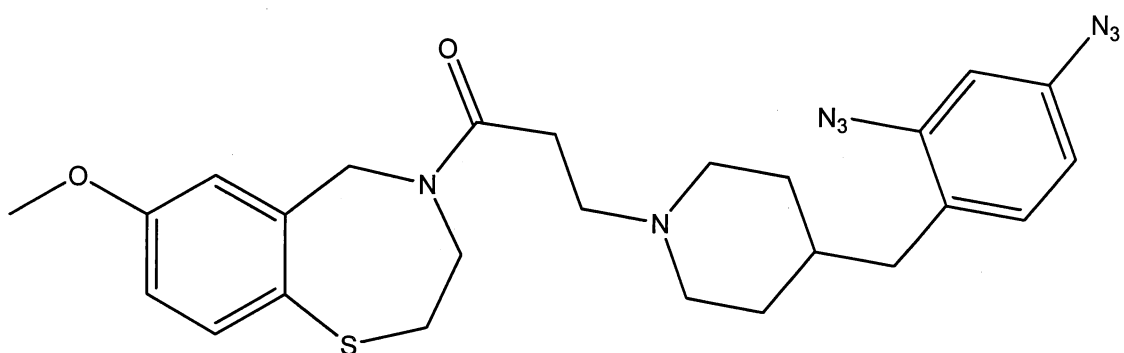
S61



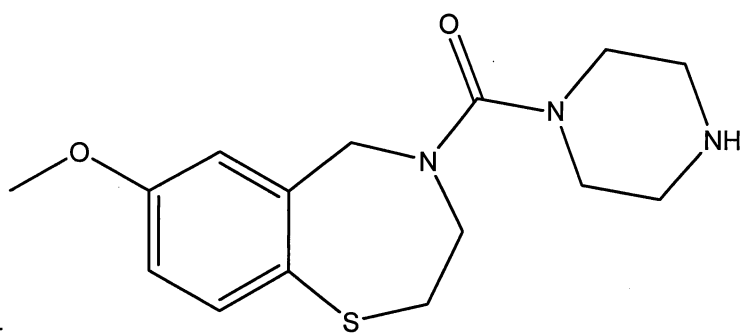
S62



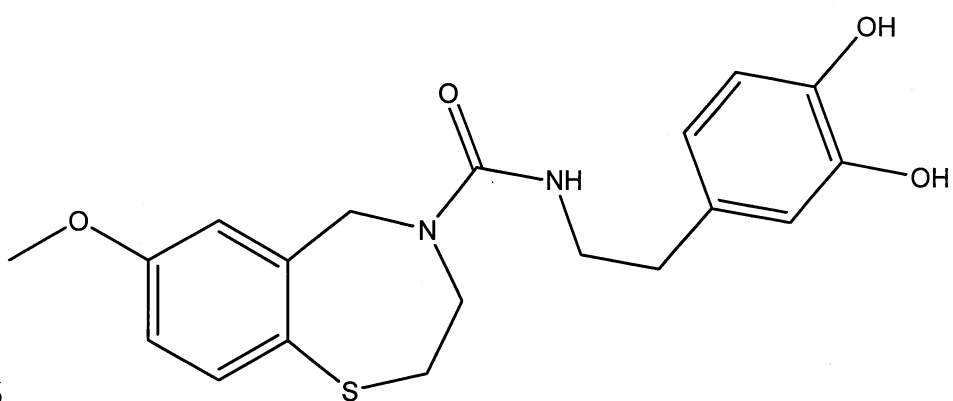
S63

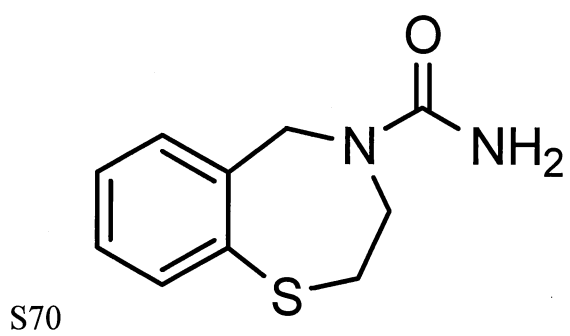
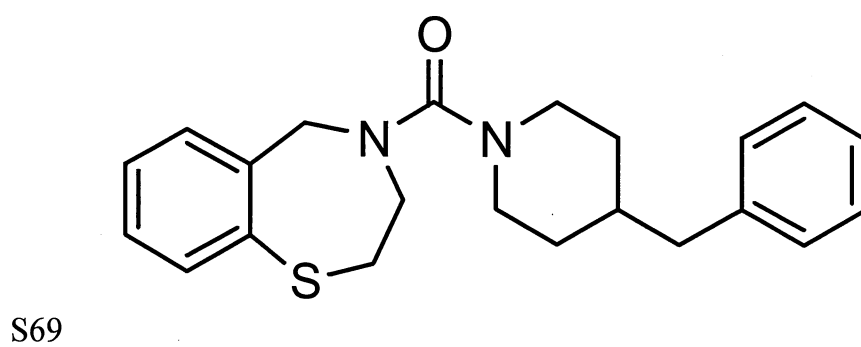
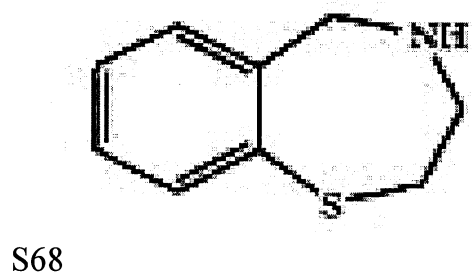
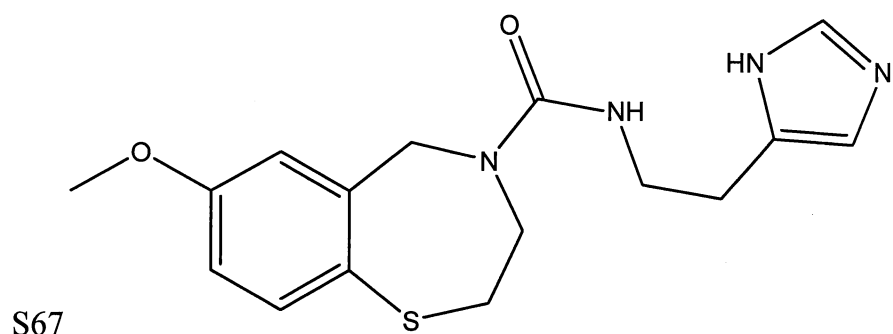


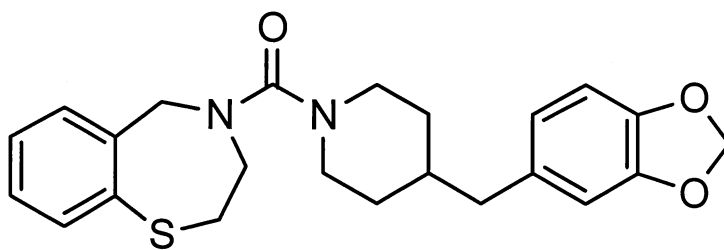
S64



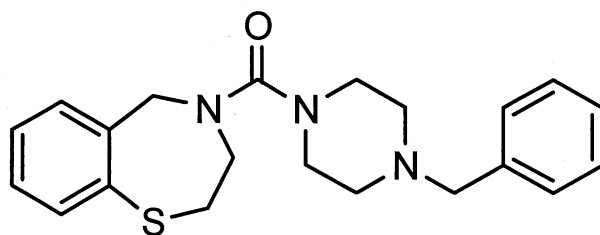
S66



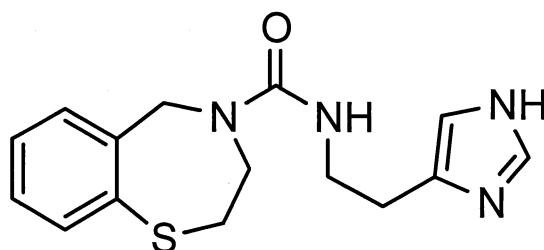




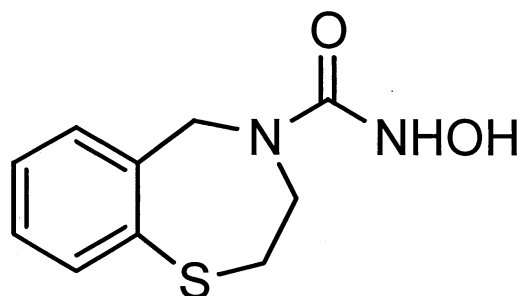
S71



S72

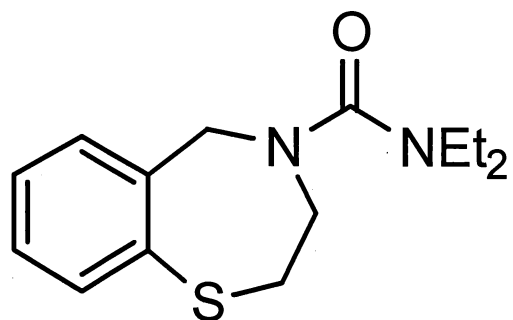


S73

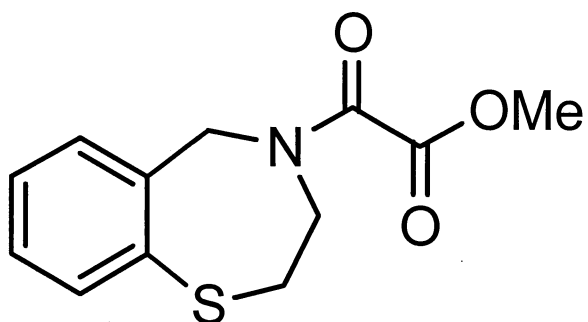


S74

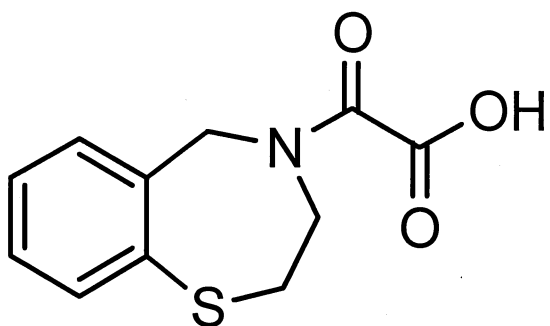
S75

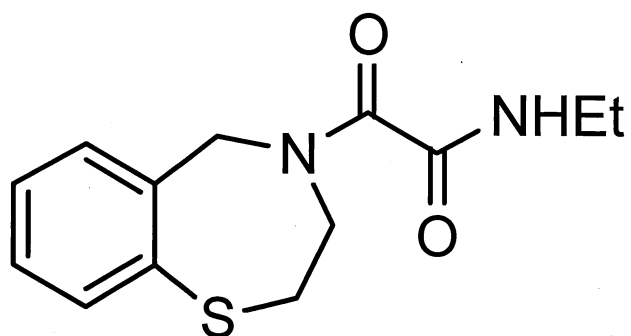


S76

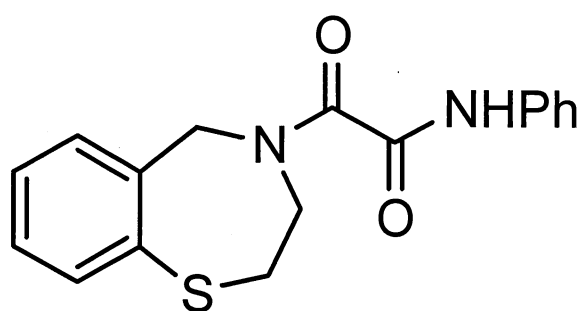


S77

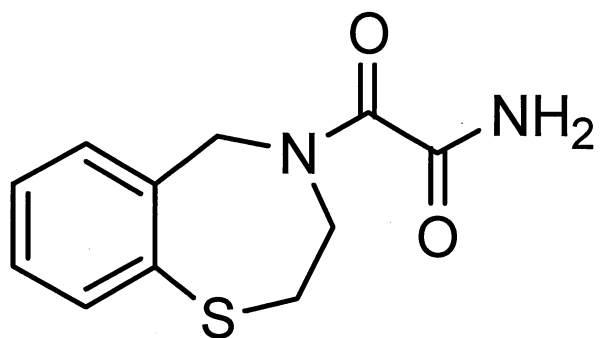




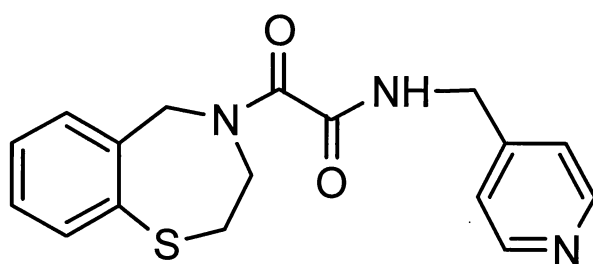
S78



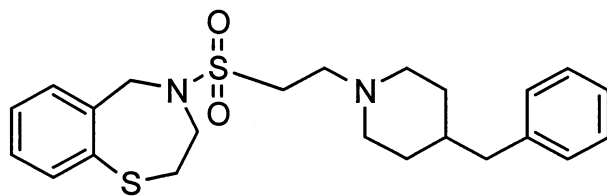
S79



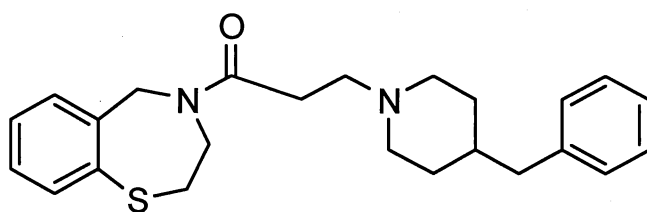
S80



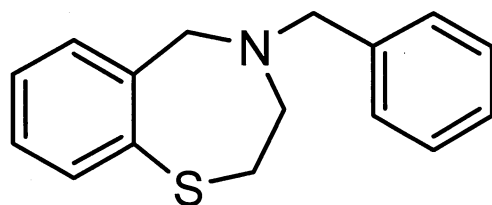
S81



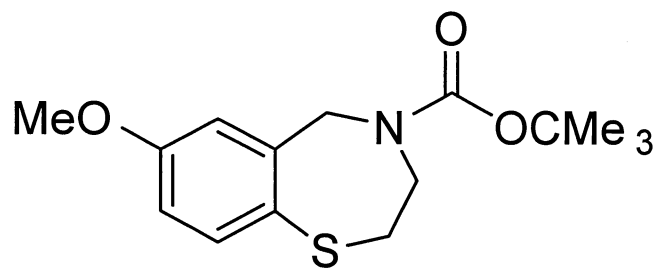
S82



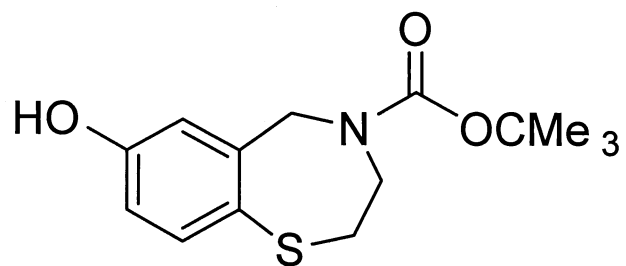
S83



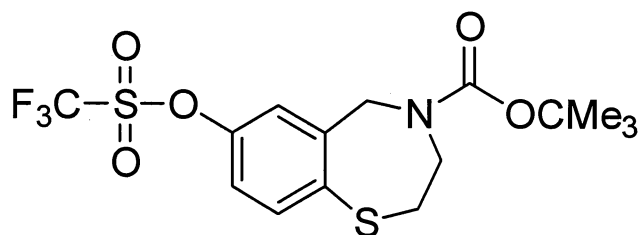
S84



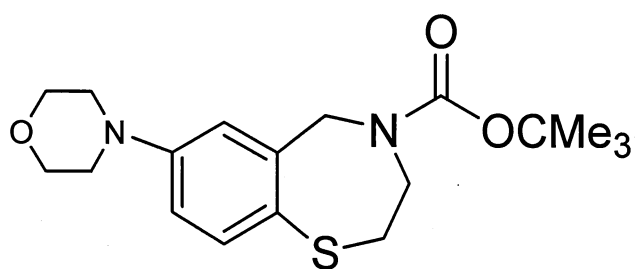
S85



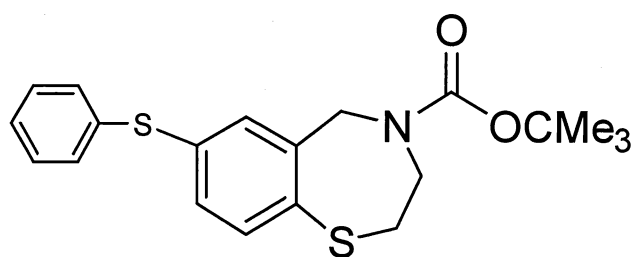
S86



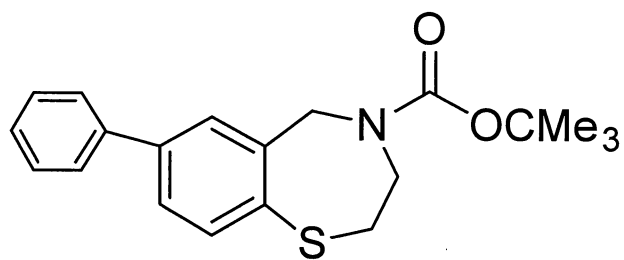
S87



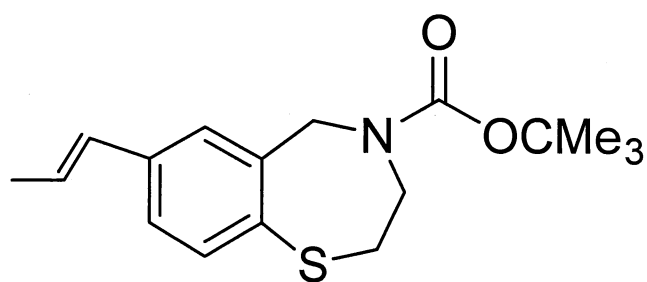
S88



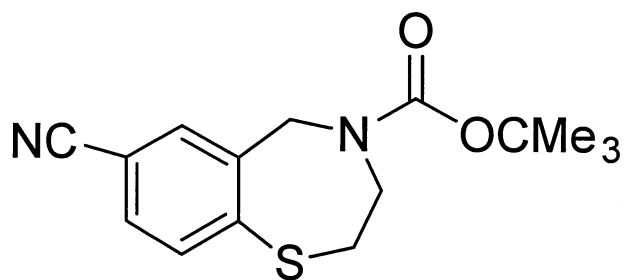
S89



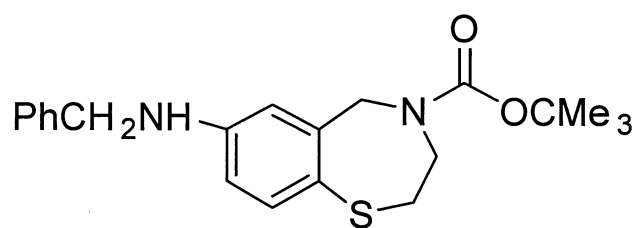
S90



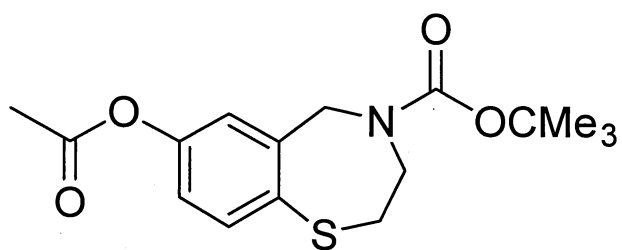
S91



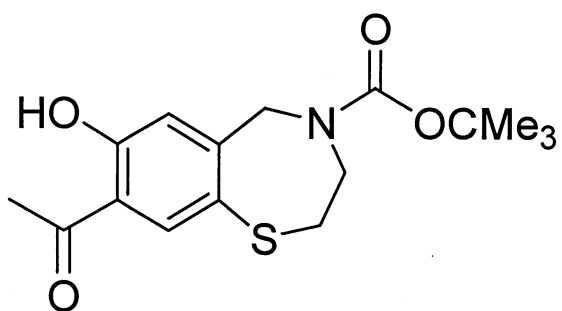
S92



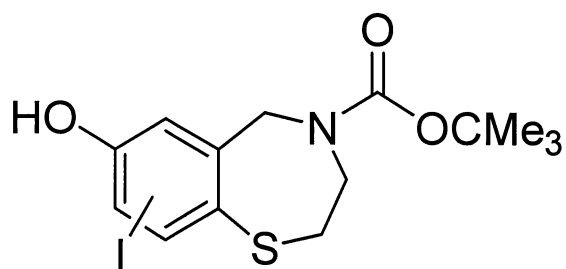
S93



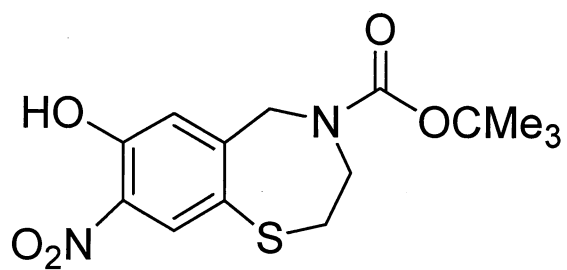
S94



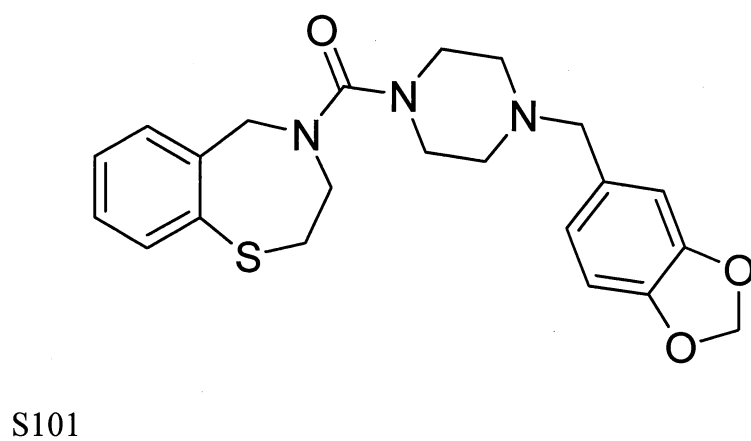
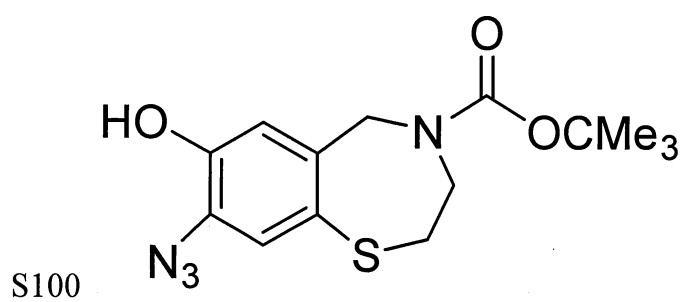
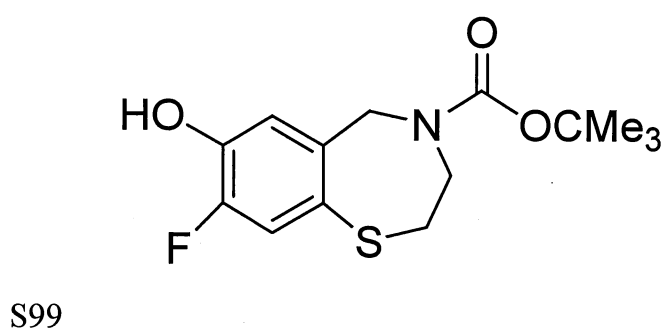
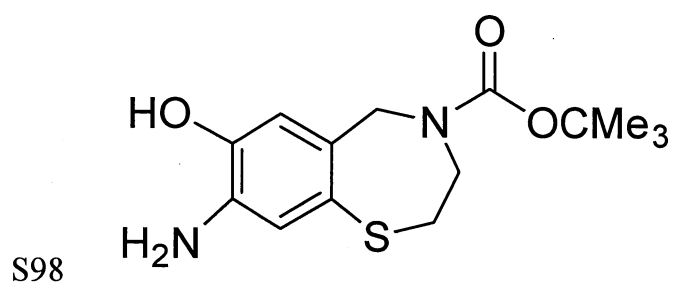
S95

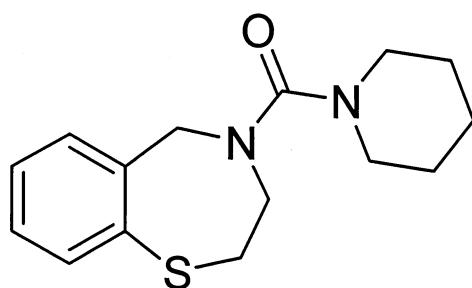


S96

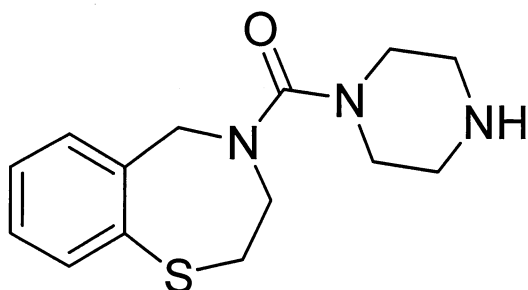


S97

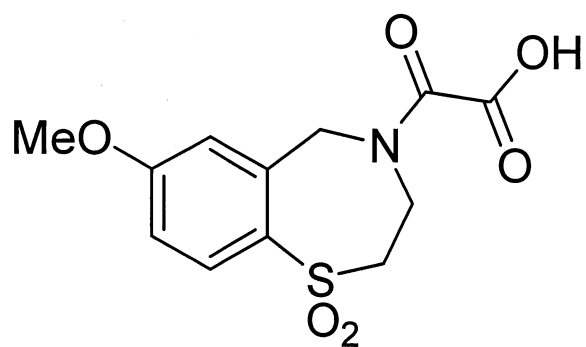




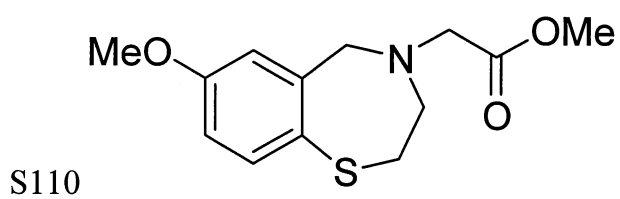
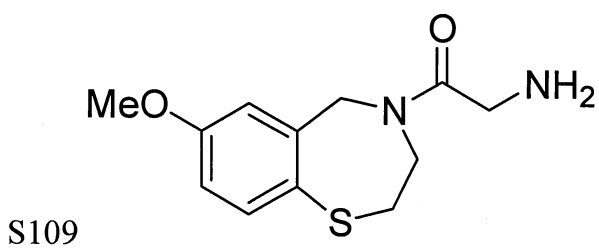
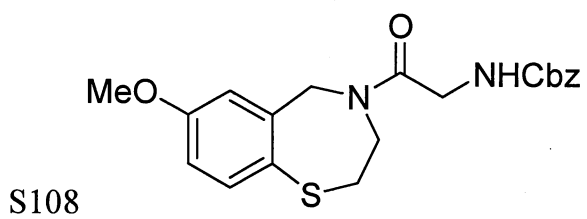
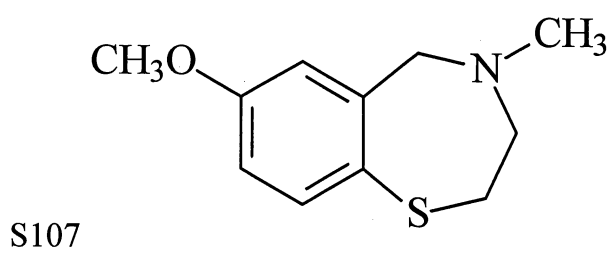
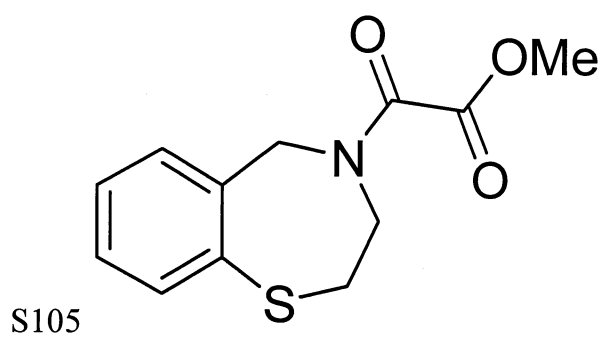
S102



S103

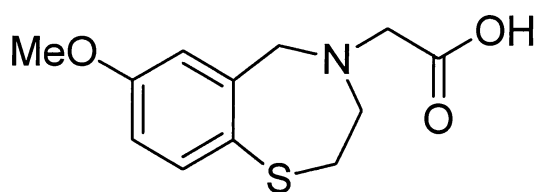


S104

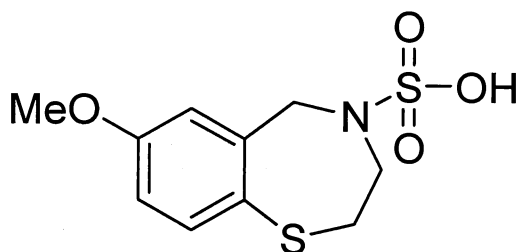


21658

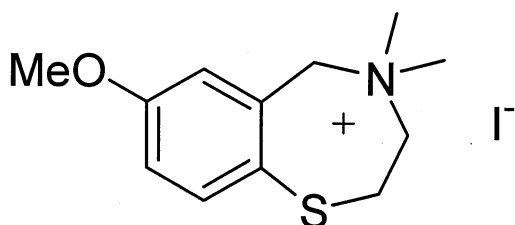
S111



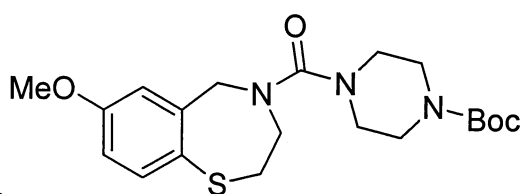
S112



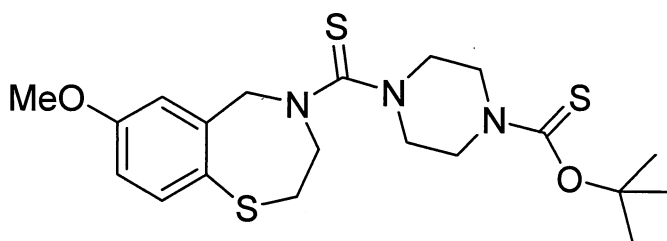
S113



S114

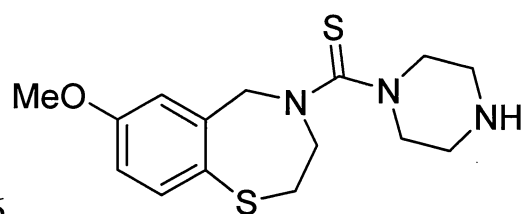


S115

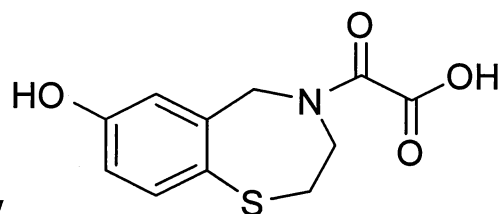


21658

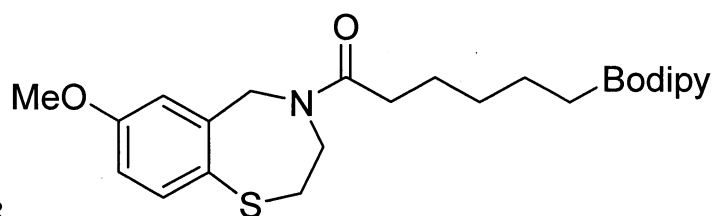
S116



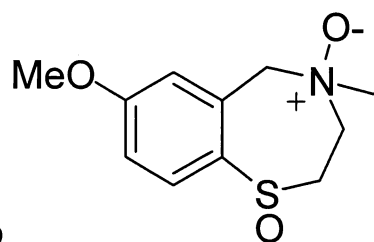
S117



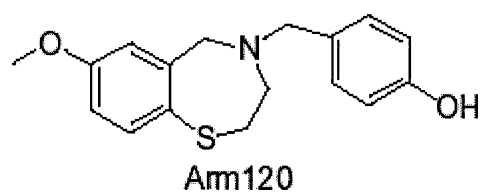
S118

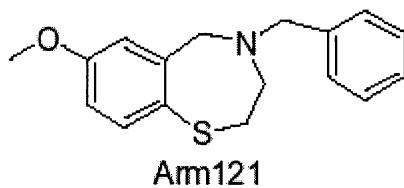


S119

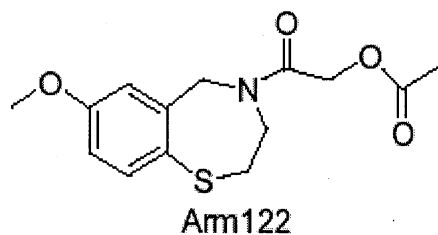


S120

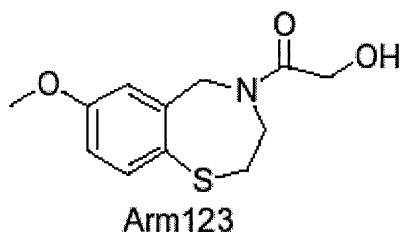




S121



S122



S123

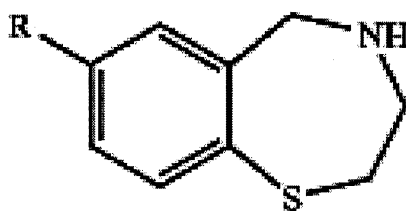
Theo một phương án theo sáng chế, đối với hợp chất có công thức I, nếu R_2 là $C=O(R_5)$ hoặc SO_2R_7 , thì R ở vị trí 2, 3, hoặc 5 trên vòng benzen.

Theo phương án khác của sáng chế, đối với hợp chất có công thức I, nếu R_2 là $C=O(R_5)$ hoặc SO_2R_7 , thì mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -N₃, -SO₃H, axyl, alkyl, alkylamino, xycloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; trong đó từng axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -CN, -N₃, -SH, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xycyl.

Theo phương án khác của sáng chế, đối với hợp chất có công thức I, nếu R_2 là $C=O(R_5)$ hoặc SO_2R_7 , thì có ít nhất hai nhóm R được gắn với vòng benzen. Hơn nữa, có ít nhất hai nhóm R được gắn với vòng benzen, và cả hai nhóm R được gắn ở vị trí 2, 3, hoặc 5 trên vòng benzen. Hơn nữa, mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -N₃, -SO₃H, axyl, alkyl, alkylamino, xycloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; trong đó từng axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -CN, -N₃, -SH, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xycyl.

Theo phương án khác của sáng chế, đối với hợp chất có công thức I, nếu R_2 là $C=O(R_5)$, thì R_5 được chọn từ nhóm gồm có -NR₁₆, NHNHR₁₆, NHOH, -OR₁₅, CONH₂NHR₁₆, CONR₁₆, CH₂X, axyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl; trong đó từng axyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -CN, -N₃, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xycyl.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II:



trong đó $R=OR'''$, SR''' , NR''' , alkyl, hoặc halogenua và $R''' = \text{alkyl, aryl, hoặc H}$, và trong đó R có thể ở vị trí 6, 7, 8, hoặc 9. Công thức II cũng được bàn luận trong đơn số 10/680,988, nội dung được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Đường hoạt tính

Hợp chất theo sáng chế, như là hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l và I-m, làm giảm khả năng mở của RyR bằng cách làm tăng ái

lực của FKBP12 (calstabin1) và FKBP12.6 (calstabin2) lần lượt đối với RyR1 phosphoryl hóa bởi PKA và RyR2 phosphoryl hóa bởi PKA. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế làm bình thường hóa việc qua cổng kênh RyR đột biến, bao gồm kênh RyR2 đột biến kết hợp với CPVT, bằng cách làm tăng ái lực gắn kết FKBP12 (calstabin1) và FKBP12.6 (calstabin2). Do đó, hợp chất theo sáng chế phòng ngừa rối loạn và tình trạng bệnh lý liên quan đến việc điều biến thụ thể RyR, cụ thể là thụ thể RyR1 và RyR2. Ví dụ về rối loạn và tình trạng bệnh lý này bao gồm, không chỉ giới hạn ở, rối loạn và bệnh tim, rối loạn và bệnh cơ xương, rối loạn và bệnh về nhận thức, chứng tăng thân nhiệt ác tính, bệnh tiểu đường và hội chứng đột tử ở trẻ sơ sinh. Rối loạn và bệnh tim bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rối loạn và bệnh nhịp tim không đều; rối loạn và bệnh nhịp tim không đều do luyện tập; đột tử tim; đột tử tim do luyện tập; suy tim xung huyết; bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; và huyết áp cao. Rối loạn và bệnh nhịp tim không đều và rối loạn và bệnh nhịp tim không đều do luyện tập bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng loạn nhịp nhĩ và thất; rung nhĩ và thất; chứng loạn nhịp nhanh tâm nhĩ và tâm thất; chứng nhịp nhanh tâm nhĩ và tâm thất; chứng nhịp nhanh thất đa hình nhạy cảm với catecholamin (catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia-CPVT); và các biến thể do luyện tập của chúng. Rối loạn và bệnh cơ xương bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mỏi cơ xương, mỏi cơ xương do luyện tập, loạn dưỡng cơ, rối loạn bàng quang, và chứng không cầm được. Rối loạn và bệnh về nhận thức bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Alzheimer, các dạng mất trí nhớ, và mất trí nhớ phụ thuộc tuổi. Hợp chất theo sáng chế điều trị các rối loạn và tình trạng bệnh lý này bằng cách làm tăng ái lực liên kết FKBP12 (calstabin1)-RyR1 và làm tăng ái lực liên kết FKBP12.6 (calstabin2)-RyR2.

Dược phẩm

Hợp chất theo sáng chế được bào chế thành dược phẩm để sử dụng cho đối tượng là người ở dạng tương thích sinh học thích hợp để sử dụng *in vivo*. Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, kết hợp với chất pha loãng và/hoặc chất mang dược dụng. Chất mang dược dụng phải là “chấp nhận được” theo nghĩa tương thích với các thành phần khác của dược phẩm và không gây hại cho người nhận. Chất mang dược dụng sử dụng ở đây được chọn từ nhiều nguyên liệu hữu cơ hoặc vô cơ được sử dụng làm nguyên liệu cho dược phẩm và được kết hợp dưới dạng chất giảm

đau, chất đậm, chất kết dính, chất phân rã, chất pha loãng, chất nhũ hóa, tá dược, chất làm tăng thể tích, chất gây trượt, chất hòa tan, chất làm ổn định, chất tạo huyền phù, chất tạo đẳng trương, chất dẫn và chất làm tăng độ nhớt. Nếu cần, chất phụ gia như là chất chống oxy hóa, chất thơm, chất màu, chất cải thiện vị, chất bảo quản, và chất làm ngọt cũng được thêm vào. Ví dụ về chất mang được dụng bao gồm carboxymetyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, glyxerin, gôm arabic, lactoza, magie stearat, metyl xenluloza, bột, nước muối, natri alginat, sucroza, tinh bột, bột talc và nước.

Dược phẩm theo sáng chế được bào chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược. Ví dụ, hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, được cho kết hợp với chất mang và/hoặc chất pha loãng, thành hỗn dịch hoặc dung dịch. Tùy ý là, một hoặc nhiều thành phần phụ (chẳng hạn chất đậm, chất điều vị, chất có hoạt tính bề mặt, và các chất tương tự) cũng được thêm vào. Việc chọn chất mang được quyết định bởi độ tan và bản chất hóa học của hợp chất, đường sử dụng lựa chọn và thực hành dược tiêu chuẩn.

Hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, được sử dụng cho đối tượng bằng cách cho tế bào đích (chẳng hạn tế bào cơ tim) *in vivo* ở đối tượng tiếp xúc với hợp chất. Hợp chất được cho tiếp xúc với (chẳng hạn đưa vào) tế bào bằng cách sử dụng kỹ thuật đã biết được dùng để đưa và sử dụng protein, axit nucleic và dược chất khác. Ví dụ về phương pháp cho tế bào tiếp xúc với (nghĩa là điều trị tế bào bằng) hợp chất theo sáng chế bao gồm, không giới hạn ở, hấp thu, xung điện, ngâm, tiêm, kết hợp, phân phối liposom, chuyển nhiễm, truyền, vector và các chất dẫn và phương pháp phân phối dược chất khác. Khi tế bào đích được khu trú ở phần cụ thể của đối tượng, mong muốn kết hợp hợp chất theo sáng chế trực tiếp với tế bào, bằng cách tiêm hoặc một số biện pháp khác (chẳng hạn đưa hợp chất vào máu hoặc thể dịch khác). Tế bào đích chứa trong mô của đối tượng và được phát hiện bằng phương pháp phát hiện chuẩn dễ dàng được xác định từ lĩnh vực này, ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, kỹ thuật miễn dịch (chẳng hạn nhuộm hóa mô miễn dịch) kỹ thuật chụp ảnh huỳnh quang và kỹ thuật hiển vi.

Thêm vào đó, hợp chất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng người hoặc động vật theo quy trình đã biết bao gồm, không giới hạn ở, sử dụng qua đường miệng, sử dụng dưới lưỡi hoặc khoang miệng, sử dụng ngoài đường tiêu hóa, sử dụng qua da, qua xông hít hoặc trong mũi, đường âm đạo, đường trực tràng và trong bắp. Hợp chất

theo sáng chế được sử dụng ngoài đường tiêu hóa, bằng cách tiêm trên bề mặt cân mạc, trong bao, trong sọ, trong da, nội tủy mạc, trong bắp, trong ổ mắt, trong màng bụng, trong tủy sống, trong xương ức, trong mạch, trong tĩnh mạch, tiêm vào nhu mô, dưới da hoặc dưới lưỡi, hoặc bằng đường ống thông. Theo một phương án, chất được sử dụng cho đối tượng theo cách phân phối đến cơ của đối tượng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cơ tim đối tượng. Theo một phương án, chất được sử dụng cho đối tượng bằng cách phân phối đến đích đến tế bào cơ tim qua ống thông luồn vào tim đối tượng.

Để sử dụng qua đường miệng, dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể được trình bày dưới dạng viên nang, viên nén, bột, cốm, hoặc dưới dạng hỗn dịch hoặc dung dịch. Dược phẩm có chất phụ gia thông thường như là lactoza, manitol, tinh bột ngô hoặc tinh bột khoai tây. Dược phẩm cũng được trình bày với chất kết dính, như là xenluloza vi tinh thể, dẫn xuất xenluloza, acaxia, tinh bột ngô hoặc gelatin. Thêm vào đó, dược phẩm được trình bày với chất gây rắn, như là tinh bột ngô, tinh bột khoai tây hoặc natri carboxymetylxenluloza. Dược phẩm cũng được trình bày với diaxit canxi phosphat khan hoặc natri tinh bột glycolat. Cuối cùng, dược phẩm được trình bày với chất làm trơn, như là bột talc hoặc magie stearat.

Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa (nghĩa là sử dụng bằng cách tiêm qua đường khác với ống dinh dưỡng), hợp chất theo sáng chế được kết hợp với dung dịch nước vô trùng đẳng trương với máu đối tượng. Dược phẩm này được bào chế bằng cách hòa tan hoạt chất rắn trong nước chứa các chất tương thích sinh lý, như là natri clorua, glyxin và các chất tương tự, và có độ pH được đệm tương thích với điều kiện sinh lý, để tạo ra dung dịch nước, sau đó làm cho dung dịch này vô trùng. Dược phẩm được trình bày trong đồ chứa đơn vị hoặc nhiều liều như là ống tiêm hoặc lọ hàn kín. Dược phẩm được phân phối theo đường tiêm bất kỳ, bao gồm, không giới hạn ở, tiêm trên bề mặt cân, trong bao, trong sọ, trong da, nội tủy mạc, trong bắp, trong ổ mắt, trong màng bụng, trong tủy sống, trong xương ức, trong mạch, trong tĩnh mạch, tiêm vào nhu mô, dưới da, hoặc dưới lưỡi hoặc bằng đường ống thông vào tim đối tượng.

Để sử dụng qua da, hợp chất theo sáng chế được kết hợp với chất tăng cường thẩm qua da như là propylen glycol, polyetylen glycol, isopropanol, etanol, axit oleic, N-metylpyrrolidon và các chất tương tự, các chất này làm tăng tính thẩm của da với hợp chất theo sáng chế và cho phép hợp chất thẩm qua da và vào dòng máu. Chế phẩm

chứa hợp chất/chất tăng cường cũng có thể được kết hợp thêm với chất polyme như là etylxenluloza, hydroxypropyl xenluloza, etylen/vinylaxetat, polyvinyl pyrolidon, và các chất tương tự, để tạo ra chế phẩm ở dạng gel, chế phẩm được hòa tan trong dung môi, như là metylen clorua, làm bay hơi đến độ nhớt mong muốn và sau đó phết lên nguyên liệu đỡ để tạo ra cao dán.

Theo một số phương án, chế phẩm ở dạng liều đơn vị như là viên nén, viên nang hoặc lọ một liều. Các liều đơn vị thích hợp, nghĩa là lượng hữu hiệu điều trị, có thể được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng được thiết kế thích hợp cho từng tình trạng bệnh lý mà việc sử dụng hợp chất đã chọn được chỉ định và dĩ nhiên là sẽ thay đổi tùy thuộc vào tiêu chuẩn lâm sàng mong muốn. Sáng chế cũng đề xuất sản phẩm sản xuất để điều trị và phòng ngừa rối loạn, như là rối loạn tim ở đối tượng. Sản phẩm sản xuất gồm có được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, như được mô tả ở đây. Sản phẩm sản xuất được đóng gói cùng với các chỉ định cho nhiều rối loạn khác nhau mà được phẩm có thể điều trị và/hoặc phòng ngừa. Ví dụ, sản phẩm sản xuất chứa một liều đơn vị của hợp chất mô tả ở đây có khả năng điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn cơ, và chỉ định là liều đơn vị có khả năng điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn nhất định, ví dụ chứng loạn nhịp tim.

Theo một phương pháp của sáng chế, hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, được sử dụng cho đối tượng (hoặc được cho tiếp xúc với tế bào đối tượng) với lượng hữu hiệu để hạn chế hoặc phòng ngừa sự giảm lượng RyR gắn FKBP ở đối tượng, cụ thể là trong tế bào đối tượng. Lượng này dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, dựa vào các quy trình đã biết, bao gồm phân tích đường cong chuẩn độ tạo ra *in vivo* và các phương pháp và các thử nghiệm mô tả ở đây. Theo một phương án, lượng thích hợp của hợp chất heo sáng chế hữu hiệu để hạn chế hoặc phòng ngừa sự giảm lượng RyR gắn FKBP ở đối tượng nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg/ngày đến 20mg/kg/ngày, và/hoặc lượng đủ để đạt được lượng trong huyết tương nằm trong khoảng từ 300ng/ml đến 1000ng/ml. Theo một phương án, lượng hợp chất theo sáng chế nằm trong khoảng từ 10mg/kg/ngày đến 20mg/kg/ngày. Theo phương án khác, lượng hợp chất nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg/ngày đến 10mg/kg/ngày được sử dụng. Theo phương án khác, lượng hợp chất nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg/ngày đến 5mg/kg/ngày được sử dụng.

Theo phương án khác, lượng hợp chất nằm trong khoảng từ 0,05mg/kg/ngày đến 5mg/kg/ngày được sử dụng. Theo phương án được ưu tiên khác, lượng hợp chất nằm trong khoảng từ 0,05mg/kg/ngày đến 1mg/kg/ngày được sử dụng.

Phương pháp tổng hợp

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, và muối, solvat, hydrat, phức chất, và tiền dược chất của chúng, và muối được dụng của tiền dược chất này. Cụ thể hơn là, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất được chọn từ nhóm gồm có S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S9, S11, S12, S13, S14, S19, S20, S22, S23, S26, S36, S37, S38, S40, S43, S44, S45, S46, S47, S48, S49, S50, S51, S52, S53, S54, S55, S56, S57, S58, S59, S60, S61, S62, S63, S64, S66, S67, S69, S70, S71, S72, S73, S74, S75, S76, S77, S78, S79, S80, S81, S82, S83, S84, S85, S86, S87, S88, S89, S90, S91, S92, S93, S94, S95, S96, S97, S98, S99, S100, S101, S102, S103, S104, S105, S107, S108, S109, S110, S111, S112, S113, S114, S115, S116, S117, S118, S119, S120, S121, S122, và S123, và muối, solvat, hydrat, phức chất, và tiền dược chất của chúng, và muối được dụng của tiền dược chất này. Nhiều con đường tổng hợp hợp chất được mô tả ở đây.

Một số con đường tổng hợp sau sử dụng dung môi. Theo một phương án, dung môi là dung môi hữu cơ. Theo phương án khác, dung môi hữu cơ là metylen clorua (CH_2Cl_2), clorofom (CCl_4), formaldehyt (CH_2O) hoặc metanol (CH_3OH). Một số con đường tổng hợp sau cũng sử dụng chất xúc tác bazơ. Theo một phương án, chất xúc tác bazơ là hợp chất amin. Theo phương án khác, chất xúc tác bazơ là alkylamin như là trietylamin (TEA). Theo phương án khác nữa, chất xúc tác bazơ là pyridin. Một số phương pháp tổng hợp sau cũng sử dụng dung dịch bazơ. Theo một phương án, dung dịch bazơ là natri bicacbonat hoặc canxi cacbonat. Theo phương án khác, dung dịch bazơ là natri bicacbonat bão hòa hoặc canxi cacbonat bão hòa. Một số phương pháp tổng hợp sau đây sử dụng dung dịch axit. Theo một phương án, dung dịch axit là dung dịch axit sulfuric, dung dịch axit clohydric hoặc dung dịch axit nitric. Theo một phương án, dung dịch này là 1N HCl. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các dung môi, dung môi hữu cơ, chất xúc tác bazơ, dung dịch bazơ, và dung dịch axit khác vẫn được sử dụng trong các phương án, theo mô tả ở đây. Dung môi, dung môi hữu cơ, chất phản ứng, chất xúc tác, dung dịch rửa, và v.v. được

thêm vào ở nhiệt độ thích hợp (chẳng hạn nhiệt độ trong phòng hoặc nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C, 0°C, v.v.).

Một số phương pháp tổng hợp sau đây sử dụng hợp chất S68 làm nguyên liệu ban đầu. S68 có bán trên thị trường từ công ty MicroChemistry Ltd. (Moscow, Nga). Cũng xem công bố đơn quốc tế số WO01/55118 về quy trình điều chế S68.

Một số quy trình tổng hợp sau đây sử dụng S26 làm nguyên liệu ban đầu. S26 được tổng hợp thành hợp chất trung gian để tổng hợp S3, S4, S5, và S54, như được minh họa trong sơ đồ 1 trong ví dụ 4. Phương pháp tổng hợp S26 cũng được mô tả trong đơn Mỹ số 10/680,988.

Một số quy trình tổng hợp sau cần tinh chế hỗn hợp phản ứng để thu được sản phẩm cuối cùng. Việc tinh chế hỗn hợp phản ứng cần một hoặc nhiều quy trình như là loại dung môi bất kỳ, kết tinh sản phẩm, phân tách sắc ký sản phẩm (bao gồm HPLC, sắc ký silicagel, sắc ký cột, và v.v.), rửa bằng dung dịch bazơ, rửa bằng dung dịch axit, hòa tan lại sản phẩm trong dung môi khác, và v.v.. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các quy trình khác vẫn được sử dụng trong các phương án, theo mô tả ở đây.

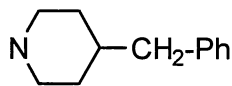
Các phản ứng được thực hiện lâu đến chừng nào mà cần thiết (chẳng hạn một giờ, vài giờ, qua đêm, 24 giờ, v.v.) để thu được hiệu suất mong muốn hoặc tối ưu của sản phẩm mong muốn. Thông thường, hỗn hợp phản ứng được khuấy. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp (chẳng hạn nhiệt độ trong phòng hoặc nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C, 0°C, 100 °C, v.v.).

Synthon S26 được điều chế theo phương pháp mô tả trong đơn Mỹ số 10/680,988.

S3, S4, S5, và S54 được điều chế từ S26. S26 được cho phản ứng với RSO_2Cl , trong đó R là $\text{CH}_2=\text{CH}-$ (S3), Me- (S4), p-Me-C₆H₄- (S5), hoặc NH-2-Py (S54), để tạo thành sản phẩm. Sản phẩm được tinh chế, ví dụ bằng sắc ký cột, thu được S3, S4, S5, hoặc S54. Theo một phương án, phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ như CH_2Cl_2 , để cho hỗn hợp phản ứng tạo thành, và dung môi được loại khỏi hỗn hợp phản ứng trước khi hoặc trong khi tinh chế sản phẩm. Nếu cần, chất xúc tác bazơ như là triethylamin, được sử dụng trong quy trình tổng hợp. Tương tự như vậy, dung dịch rửa bazơ (chẳng hạn natri bicacbonat bão hòa) và axit (chẳng hạn 1N HCl) được

sử dụng nếu cần để tinh chế hỗn hợp phản ứng và/hoặc sản phẩm, và kèm theo là làm khô, ví dụ qua natri sulfat nếu cần. Sắc ký cột, ví dụ, được sử dụng để tinh chế cần để phân tách sản phẩm mong muốn.

S1 và S2 được điều chế từ S3 bằng phản ứng với HNR_1R_2 , trong đó R là



(S1) hoặc NBu_2 (S2). sản phẩm được tinh chế, ví dụ bằng sắc ký cột,

thu được S1 hoặc S2. Theo một phương án, phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ như CH_2Cl_2 , để cho hỗn hợp phản ứng tạo thành, và dung môi được loại khỏi hỗn hợp phản ứng trước hoặc trong khi tinh chế sản phẩm. Sắc ký cột, ví dụ, được sử dụng để tinh chế cần để phân lập sản phẩm mong muốn.

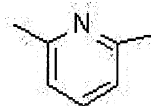
S7, S9, S27 và S40 được điều chế từ S26 bằng phản ứng với rượu có công thức RCOX , trong đó X là Cl hoặc NHS và R là ICH_2- (S7), Ph- (S9), $\text{CH}_2=\text{CH}-$ (S27), hoặc 4- N_3 -2-OH- C_6H_5 (S40). Theo một phương án, phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ như CH_2Cl_2 , để cho hỗn hợp phản ứng tạo thành, và dung môi được loại khỏi hỗn hợp phản ứng trước hoặc trong khi tinh chế sản phẩm. Nếu cần, chất xúc tác bazơ, như là triethylamin, được sử dụng trong quy trình tổng hợp. Tương tự, dung dịch rửa bazơ (*chẳng hạn* natri bicacbonat bão hòa) và axit (*chẳng hạn* 1N HCl) được sử dụng nếu cần để tinh chế hỗn hợp phản ứng và/hoặc sản phẩm, và kèm theo làm khô, nếu cần. Theo phương án khác, S40 được tạo thành bởi phản ứng với rượu có công thức RCOX , trong đó R là 4- N_3 -2-OH- C_6H_5 và X là NHS. Sắc ký cột, ví dụ, được sử dụng để tinh chế cần để phân tách sản phẩm mong muốn.

S11 và S12 được điều chế từ S26 bằng phản ứng với hợp chất có công thức $\text{C}_6\text{H}_4\text{-NCX}$, trong đó X là O (S11) hoặc S (S12). Theo một phương án, phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ như CH_2Cl_2 , để cho hỗn hợp phản ứng tạo thành, và dung môi được loại khỏi hỗn hợp phản ứng trước hoặc trong khi tinh chế sản phẩm. Nếu cần, chất xúc tác bazơ, như là triethylamin hoặc pyridin, được sử dụng trong quy trình tổng hợp. Theo phương án khác, chất xúc tác bazơ như là pyridin được sử dụng làm dung môi trong đó phản ứng xảy ra, và dung môi khác như là etyl axetat hoặc dung môi hữu cơ thích hợp khác được thêm vào sau khi phản ứng xảy ra. Tương tự, dung dịch rửa bazơ (*chẳng hạn* natri bicacbonat bão hòa) và axit (*chẳng hạn* 1N HCl) được sử dụng nếu cần để tinh chế hỗn hợp phản ứng và/hoặc sản phẩm, và kèm

theo làm khô, nếu cần. Sắc ký cột, ví dụ, được sử dụng để tinh chế cặn để phân tách sản phẩm mong muốn.

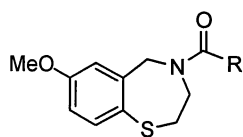
Các chất đồng phân S13 và S14 được điều chế từ S26 bằng phản ứng với phenyl metoxyphosphonyl clorua ($\text{Ph}(\text{MeO})\text{P}(\text{O})\text{Cl}$). Theo một phương án, phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ, như là metylen clorua. Nếu cần, có thể sử dụng chất xúc tác bazơ như là trietylamin, ví dụ bằng cách thêm vào hỗn hợp phản ứng được tạo thành bằng cách trộn các chất phản ứng trong dung môi. Tương tự, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch bazơ, ví dụ natri bicacbonat bão hòa nếu cần. Các chất đồng phân được tách ra và tinh chế, ví dụ bằng cách sử dụng sắc ký silicagel.

S19 và 22 được điều chế từ S26 bằng phản ứng với hợp chất có công thức

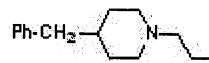


ClOC-X-COCl , trong đó X là $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ (S19) hoặc (S22). Theo một phương án, phản ứng xảy ra với sự có mặt của dung môi, như là dung môi hữu cơ, như là metylen clorua. Nếu cần, chất xúc tác bazơ như là trietylamin được thêm vào hỗn hợp phản ứng được tạo thành bằng cách trộn các chất phản ứng trong dung môi. Tương tự, dung dịch rửa bazơ (*chẳng hạn* natri bicacbonat bão hòa), axit (*chẳng hạn* 1N HCl), và nước được sử dụng để loại các hợp chất không mong muốn khỏi hỗn hợp phản ứng nếu cần.

S20 và S23 được điều chế từ hợp chất trung gian có công thức



, trong đó R là $\text{CH}_2=\text{CH-}$ (S20) hoặc



(S23). Hợp

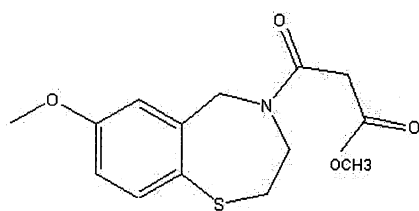
chất trung gian được xử lý bằng H_2O_2 . Nếu cần, natri thiosulfat cũng được sử dụng để xử lý hợp chất trung gian. Theo một phương án, phản ứng xảy ra với sự có mặt của dung môi, như là dung môi hữu cơ, như là metanol (CH_3OH), tạo thành hỗn hợp phản ứng. Dung môi được loại khỏi hỗn hợp phản ứng sau khi phản ứng xảy ra và nếu cần, cặn được hòa tan lại trong dung môi khác, như là dung môi hữu cơ khác, như là etyl axetat. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch bazơ (*chẳng hạn* natri cacbonat bão hòa) nếu cần để loại hợp chất không mong muốn khỏi hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp

phản ứng được làm khô (*chẳng hạn* bằng cách sử dụng natri sulfat) nếu nó được rửa bằng dung dịch bazơ. Cặn cuối cùng được tinh chế, ví dụ bằng sắc ký cột, để thu được sản phẩm cuối cùng.

S57 được điều chế từ S26 và methyl clooxoacetat. Theo một phương án, phản ứng xảy ra với sự có mặt của dung môi, như là dung môi hữu cơ, như là metylen clorua. Một chất xúc tác bazơ như là pyridin được sử dụng nếu cần để tạo điều kiện thuận lợi hoặc thúc đẩy phản ứng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng cách trộn các chất phản ứng và dung môi được rửa bằng dung dịch bazơ (*chẳng hạn* natri bicacbonat bão hòa), dung dịch axit (*chẳng hạn* HCl), và nước. Tinh chế như là sắc ký silicagel thu được S57.

S36 được điều chế từ S57 bằng phản ứng với natri hydroxit. Theo một phương án, phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ, như là metanol. Dung môi được loại khỏi hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng cách trộn các chất phản ứng và dung môi, do đó tạo thành cặn. Cặn được hòa tan trong nước và rửa bằng dung môi hữu cơ khác, như là ete để loại hợp chất kỵ nước không mong muốn. Pha nước từ dung dịch rửa bazơ được axit hóa và sản phẩm được chiết từ đó bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ, như là metylen clorua. Tinh chế thêm nếu cần.

S38 được điều chế theo cách tương tự như S36, ngoại trừ là hợp chất có công



thức

được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu

trong quá trình tổng hợp.

S44 được điều chế bằng cách xử lý S36 với thionyl clorua để tạo thành S36-Cl thô. Thionyl clorua dư được loại khỏi hỗn hợp phản ứng nếu cần. Sau đó S36-Cl thô được hòa tan trong dung môi như là dung môi hữu cơ như metylen clorua, và phản ứng với xystamin được bảo vệ một lần (*chẳng hạn* bảo vệ một lần bằng Boc). Một chất xúc tác bazơ như là pyridin được sử dụng nếu cần, và hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch bazơ (*chẳng hạn* natri bicacbonat bão hòa). Hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng cách trộn chất phản ứng xystamin và S36-Cl được tinh chế. Các nhóm bảo vệ (*chẳng hạn* Boc) được loại đi bằng cách sử dụng dung dịch rửa axit hoặc bazơ thích

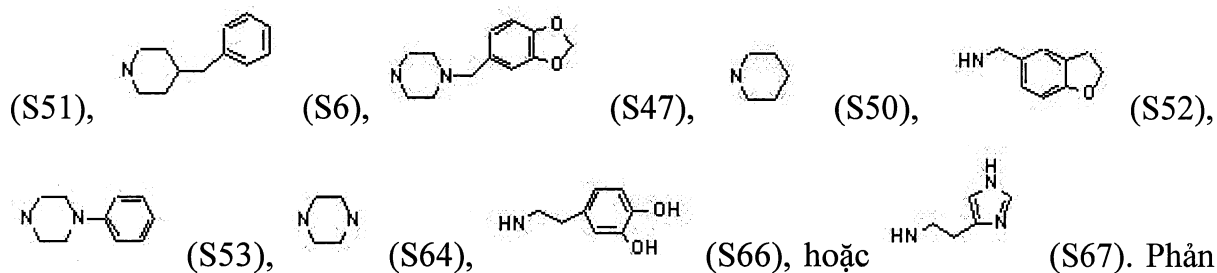
hợp (*chẳng hạn* axit trifloaxetic trong dung môi hữu cơ trong trường hợp nhóm bảo vệ Boc). Sau đó sản phẩm cuối cùng được tinh chế, ví dụ bằng cách sử dụng kỹ thuật sắc ký.

S57 và S59 được điều chế từ S36-Cl, chất này được cho phản ứng với metanol (S57) hoặc etylamin (S59).

S43 và S45 được điều chế từ S36-xystamin, chất này được điều chế như mô tả ở đây. S-36 xystamin được cho phản ứng với este được hoạt hóa bởi NHS của hợp chất azido thích hợp thu được S43 và S45. Phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ.

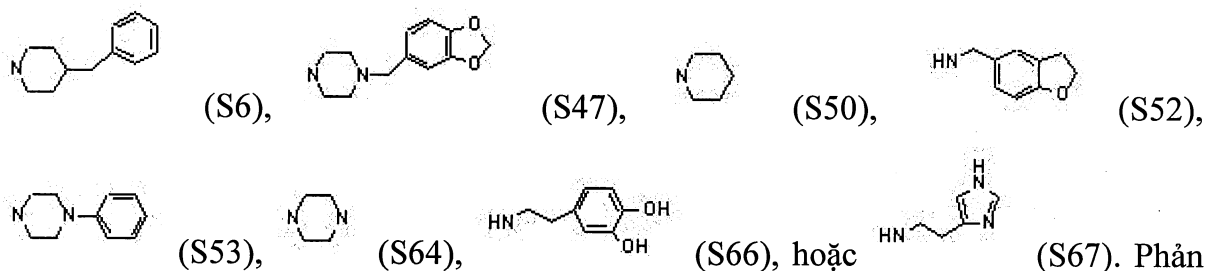
S37 được điều chế từ S26 bằng phản ứng với 4-nitrophenyl clorofomat ($\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{OCOCl}$). Phản ứng xảy ra trong dung môi và chất xúc tác bazơ như là triethylamin có thể được sử dụng nếu cần. Hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng cách trộn các chất phản ứng và dung môi được rửa bằng nước để loại hợp chất ưa nước không mong muốn. Dung môi được loại khỏi hỗn hợp phản ứng để tạo thành cặn, cặn được tinh chế (*chẳng hạn* bằng cách sử dụng kỹ thuật sắc ký) thu được S37.

S6, S46-53, S64, S66, và S67 được điều chế từ S37 bằng phản ứng với amin có công thức RNH_2 , trong đó NR là NH_2 (S46), NEt_2 (S48), NHCH_2Ph (S49), NHOH



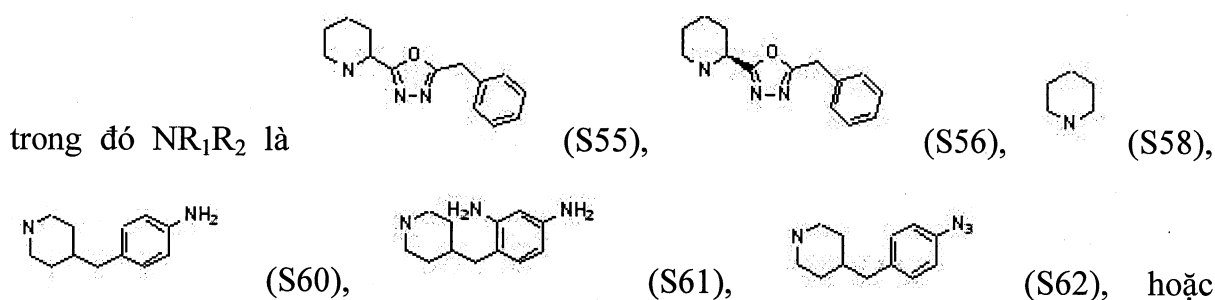
ứng xảy ra với sự có mặt của dung môi, như là dung môi hữu cơ, như là DMF. Theo một phương án, chỉ một đương lượng amin được sử dụng trong phản ứng. Việc tinh chế được thực hiện, ví dụ, bằng cách sắc ký cột SiO_2 .

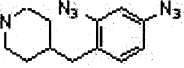
S6, S46-53, S64, S66, và S67 cũng được điều chế từ S26, qua hợp chất trung gian S26-phosgen. Hợp chất trung gian S26-phosgen tạo thành bằng cách cho S26 phản ứng với triphosgen. Sau đó, S26-phosgen được cho phản ứng với amin có công thức RNH_2 , trong đó NR là NH_2 (S46), NEt_2 (S48), NHCH_2Ph (S49), NHOH (S51),



Phản ứng xảy ra với sự có mặt của dung môi, như là dung môi hữu cơ. Theo một phương án, chỉ một đương lượng amin được sử dụng trong phản ứng. Việc tinh chế được thực hiện, ví dụ, bằng cách sắc ký cột SiO_2 .

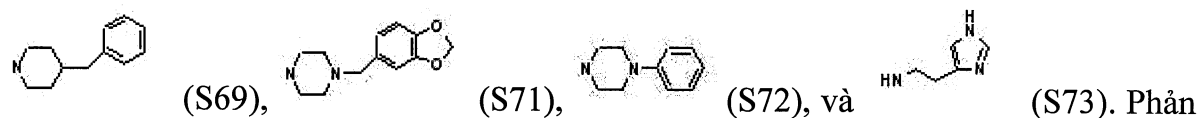
S55, S56, S58, và S60-63 được điều chế từ S27 bằng phản ứng với HNR_1R_2 ,



 (S63).

Phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ, như là clorofom, do đó tạo thành hỗn hợp phản ứng. Dung môi được loại khỏi hỗn hợp phản ứng để tạo thành cặn, cặn được tinh chế, ví dụ, bằng sắc ký cột silicagel thu được sản phẩm cuối cùng.

S69-75 được điều chế từ S68, qua hợp chất trung gian S68-phosgen. S68 được xử lý với triphosgen để tạo thành hợp chất trung gian, sau đó hợp chất trung gian này được xử lý với amin RNH_2 , trong đó R là NH_2 (S70), NEt_2 (S75), NHOH (S74),



Phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ, như là clorofom, do đó tạo thành hỗn hợp phản ứng. Dung môi được loại khỏi hỗn hợp phản ứng để tạo thành cặn, cặn được tinh chế, ví dụ, bằng sắc ký cột silicagel thu được sản phẩm cuối cùng.

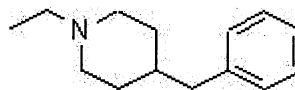
S76 được điều chế từ S68 bằng phản ứng với metyl clooxoacetat. Theo một phương án, phản ứng xảy ra với sự có mặt của dung môi, như là dung môi hữu cơ, như là metylen clorua. Chất xúc tác bazơ như là pyridin được sử dụng nếu cần để tạo điều kiện thuận lợi hoặc thúc đẩy phản ứng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng cách trộn

các chất phản ứng và dung môi được rửa bằng dung dịch bazơ (*chẳng hạn* natri bicacbonat bão hòa), dung dịch axit (*chẳng hạn* HCl), và nước. Tinh chế như là sắc ký silicagel thu được S76.

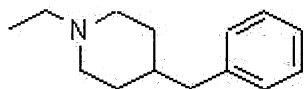
S77 được điều chế từ S76 bằng phản ứng với natri hydroxit. Theo một phương án, phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ, như là metanol. Dung môi được loại khỏi hỗn hợp phản ứng được tạo thành bằng cách trộn các chất phản ứng và dung môi, do đó tạo thành cặn. Cặn được hòa tan trong nước và rửa bằng dung môi hữu cơ khác, như là ete, để loại hợp chất kỵ nước không mong muốn. Pha nước từ dung dịch rửa bazơ được axit hóa và sản phẩm được chiết từ đó bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ, như là metylen clorua. Tinh chế thêm nữa nếu cần.

S78-S81 được điều chế bằng cách xử lý S77 với thionyl clorua để tạo thành S77-Cl thô. Thionyl clorua còn dư, nếu có, được loại khỏi hỗn hợp phản ứng. Sau đó S77-Cl thô được hòa tan trong dung môi, như là dung môi hữu cơ như metylen clorua, và cho phản ứng với HX, trong đó X là NEt (S78), NPh (S79), NH₂ (S80), và NHCH₂-pyridin (S81). Loại dung môi, và cặn được tinh chế.

S82 được điều chế từ S68. S68 được cho phản ứng với CH₂CHSO₂Cl theo cách tương tự như sản xuất S3. Sau đó sản phẩm được xử lý bằng HNR₁R₂ theo cách tương



tự như sản xuất S1 và S2, ngoại trừ là NR₁R₂ là



là , theo cách tương tự như sản xuất S7, S9, và S40.

S84 được điều chế từ S68 bằng phản ứng với benzyl bromua. Theo một phương án, phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ như metylen clorua. Chất xúc tác bazơ như là triethylamin được thêm vào nếu cần để xúc tác phản ứng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng cách trộn các chất phản ứng và dung môi được tinh chế thu được S84.

S85 được điều chế từ S26. S26 được cho phản ứng với di-*tert*-butyl dicacbonat trong dung môi, ví dụ dung môi hữu cơ như metylen clorua. Chất xúc tác bazơ như là

triethylamin cũng được sử dụng nếu cần. Hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng cách trộn các chất phản ứng và dung môi được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa và lớp nước được chiết bằng dung môi hữu cơ. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và cô thu được S85.

S86 được điều chế từ S85 trong dung môi, ví dụ dung môi hữu cơ. S85 được xử lý bằng BBr_3 để tạo thành hỗn hợp phản ứng. Chất xúc tác bazơ, như là triethylamin, được sử dụng trong phản ứng nếu cần. Phản ứng được dập tắt (*chẳng hạn* trong trường hợp triethylamin, với metanol) và cô. Tinh chế, ví dụ bằng sắc ký cột, thu được S86.

S87 được điều chế bằng cách cho S86 phản ứng với triflometylsulfonyl anhydrit. Phản ứng được tiến hành trong dung môi, như là dung môi hữu cơ. Chất xúc tác bazơ như là triethylamin được thêm vào nếu cần. Trong trường hợp thêm triethylamin, hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng cách trộn các chất phản ứng và dung môi được dập tắt bằng nước, sau đó lớp nước được chiết bằng dung môi hữu cơ thích hợp. Nếu cần, lớp hữu cơ được làm khô (*chẳng hạn* bằng cách sử dụng magie sulfat), và lớp hữu cơ được cô. Tinh chế lớp hữu cơ đặc thu được S87.

S88 được điều chế từ S87 bằng phản ứng của morpholin, tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0),2-(di-*tert*-butylphosphino)-biphenyl, và kali phosphat. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng dung môi, như là metylen clorua hoặc dung môi hữu cơ thích hợp khác, và rửa bằng nước. Lớp nước tạo thành bằng cách rửa bằng nước được chiết bằng dung môi hữu cơ, như là metylen clorua. Sau đó lớp hữu cơ được làm khô (*chẳng hạn* qua magie sulfat) và cô. Cặn được tinh chế, ví dụ bằng sắc ký nhanh silicagel, thu được S88.

S89 được điều chế từ S87 bằng phản ứng với benzenthiol và *i*- Pr_2NEt trong dung môi, như là CH_3CN hoặc dung môi hữu cơ thích hợp khác. Sau phản ứng, dung môi hữu cơ như là etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Nếu cần, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng một hoặc nhiều dung dịch axit (*chẳng hạn* HCl), bazơ (*chẳng hạn* NaOH), và nước. Sau khi làm khô (*chẳng hạn* bằng Na_2SO_4), dung dịch được cô. Tinh chế, ví dụ bằng sắc ký, thu được S89. Theo cách khác, hồi lưu S87 với benzenthiol trong dung môi thích hợp như là dioxan với chất xúc tác như là *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}/\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{xantphos}$ thu được S89.

S90 được điều chế từ S87 bằng cách cho phản ứng với bazơ, axit phenylboronic, và chất xúc tác. Theo một phương án, bazơ là K_2CO_3 và chất xúc tác là $(Pd(Ph_3P)_4)$. Theo một phương án, phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ, như là dioxan. Hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng cách trộn các chất phản ứng và dung môi được pha loãng bằng một dung môi (chẳng hạn metylen clorua), và rửa bằng nước để loại sản phẩm ưa nước không mong muốn. Cô và tinh chế cặn thu được S90.

S92 được điều chế từ S87 phản ứng với kẽm xyanit. Theo một phương án, phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ như DMF. Chất xúc tác như là $Pd(Ph_3P)_4$ cũng được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi và thúc đẩy phản ứng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành bằng cách trộn các chất phản ứng và dung môi, nếu cần, được pha loãng bằng nước và dung dịch axit và được chiết bằng dung môi hữu cơ. Sau đó phân chiết hữu cơ được rửa bằng cách sử dụng dung dịch muối, làm khô, lọc và cô. Tinh chế cặn ví dụ bằng sắc ký cột silicagel.

S94 được điều chế từ S86 bằng phản ứng với anhydrit axetic. Theo một phương án, phản ứng xảy ra trong dung môi, như là dung môi hữu cơ như metylen clorua. Triethylamin hoặc chất xúc tác bazơ khác được thêm vào nếu cần. Rửa bằng nước, tiếp theo là làm khô (chẳng hạn bằng cách sử dụng natri sulfat), nếu cần. Tinh chế cặn thu được S94.

S95 được điều chế từ S94 bằng phản ứng với $AlCl_3$ khan trong dung môi nếu cần. Dung môi là dung môi hữu cơ như benzen. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu và làm lạnh trên đá. Chiết bằng dung môi hữu cơ, cô, và tinh chế cặn thu được S95.

S96 được điều chế từ S86 bằng cách iot hóa. Ví dụ, S86 được thêm vào dung môi như là dung môi hữu cơ như metanol, với NaI dư và Cloramin-T. Hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$. Cô và tinh chế cặn thu được S96 là hỗn hợp của các sản phẩm iot hóa một lần và iot hóa hai lần.

S97 được điều chế từ S86 bằng phản ứng với axit nitric. S86 được bảo vệ (chẳng hạn bằng cách sử dụng nhóm bảo vệ Boc) và thêm vào axit sulfuric đậm đặc. Axit nitric được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh và trung hòa (chẳng hạn bằng cách sử dụng Na_2CO_3) để dập tắt phản ứng. Chiết hữu cơ và cô sau đó được sử dụng để tách sản phẩm. Tinh chế thu được S97.

S98 được điều chế bằng cách hydro hóa S97. Ví dụ, S97 được thêm vào dung dịch, như là dung dịch hữu cơ như metanol. Khí H_2 được thổi qua dung dịch và chất xúc tác Pd/C hoặc chất xúc tác khác có thể sử dụng được thêm vào. Lọc để loại chất xúc tác và tinh chế thu được S97.

S100 được điều chế từ S98. S98 được hòa tan trong dung dịch axit, như là dung dịch nước HCl. Thêm vào dung dịch này natri nitrit, và sau đó là NaN_3 trong nước. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ. Nếu cần, phần chiết được rửa bằng dung dịch bazơ (*chẳng hạn* natri bicacbonat bão hòa) và nước. Lớp hữu cơ từ dung dịch rửa được làm khô bằng cách sử dụng, ví dụ, natri sulfat khan, và cô để tạo thành cặn. Cặn được tinh chế để thu được S100. Để điều chế S99, NaN_3 được thay bằng $NaBF_4$ theo cách tương tự.

Mỗi S101, S102, và S103 có thể được điều chế từ S68.

S101 có thể được điều chế từ S68 như sau. Triphosgen được cho phản ứng với S68 với sự có mặt của dung môi (như là dung môi hữu cơ diclometan, CH_2Cl_2) để tạo ra S68-phosgen. Tùy ý là, bazơ cũng có mặt hoặc thêm vào để tẩy axit tạo ra trong khi phản ứng. Có thể sử dụng bazơ thích hợp bất kỳ. Ví dụ, bazơ hữu cơ như là amin hữu cơ như triethylamin, di-isopropyletylamin hoặc pyridin có thể được sử dụng. Bazơ vô cơ như là natri bicacbonat cũng có thể được sử dụng. Sau đó, không cần tinh chế, hỗn hợp phản ứng chứa S68-phosgen được xử lý bằng 1-piperonylpiperazin. Nếu cần, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng một hoặc nhiều dung dịch axit (*chẳng hạn* HCl), bazơ (bazơ NaOH), và nước. Dung môi được loại đi, ví dụ dưới áp suất giảm. Sau đó sản phẩm S101 có thể được tinh chế ví dụ bằng cách sử dụng sắc ký cột SiO_2 .

S102 có thể được điều chế từ S68 bằng cách sử dụng sơ đồ giống như đối với S101, với ngoại lệ là piperidin được sử dụng thay cho piperonylpiperazin.

S103 có thể được điều chế từ S68 bằng cách sử dụng sơ đồ giống như đối với S101, với ngoại lệ là N-Boc 1-piperazin được sử dụng thay cho piperonylpiperazin. Tương tự, axit trifloaxetic (TFA) được thêm vào để loại nhóm bảo vệ Boc.

S104 có thể được điều chế bằng cách cho S36 phản ứng với hydro peroxit (H_2O_2) với sự có mặt của dung môi (như là MeOH). Dung môi được loại đi (ví dụ dưới áp suất giảm), và sau đó sản phẩm S104 có thể được tinh chế, ví dụ bằng cách kết tinh lại.

S105 có thể được điều chế từ S68 như sau. S68 được cho phản ứng với $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ với sự có mặt của dung môi (như là dung môi hữu cơ diclometan (CH_2Cl_2)) và tùy ý một chất xúc tác (như là pyridin). Tốt hơn là, $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ nên được thêm nhỏ giọt. Nếu cần, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng một hoặc nhiều dung dịch axit (ví dụ HCl), bazơ (ví dụ NaOH), và nước. Dung môi được loại đi và sản phẩm có thể được tinh chế thêm, ví dụ bằng cách sắc ký cột SiO_2 .

S107 có thể được điều chế từ S26 như sau. Thêm vào dung dịch của S26 trong dung môi (như là MeOH), formaldehyt (CH_2O) và natri xyanoborohydrua (NaBCNH_3) và cho phản ứng. Tốt hơn là, hỗn hợp phản ứng được duy trì ở độ pH nằm trong khoảng từ 4 đến 5, ví dụ bằng cách thêm vài giọt 1N HCl . Sau đó dung môi được loại đi, ví dụ dưới áp suất giảm. Nếu cần, cặn có thể được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng một hoặc nhiều dung dịch bazơ (ví dụ NaOH), và nước. Dung môi có thể được loại đi, và sản phẩm có thể được tinh chế thêm, ví dụ bằng cách sử dụng sắc ký cột SiO_2 .

S108 có thể được điều chế như sau. Hỗn hợp của N-benzyloxycarbonyl-glyxin (Cbz-Gly), Diisopropyl-carbodiimide (DIC), và N-hydroxysuccinimide (NHS), được cho phản ứng cùng nhau trong dung môi (như là dung môi hữu cơ diclometan (CH_2Cl_2)) trong thời gian thích hợp. Sau đó S26 được thêm vào hỗn hợp và phản ứng được xử lý thêm. Nếu cần, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng một hoặc nhiều dung dịch axit (ví dụ HCl), bazơ (ví dụ NaOH), và nước. Sau đó dung môi có thể được loại đi, ví dụ bằng cách làm bay hơi. Sản phẩm có thể được tinh chế thêm, ví dụ bằng cách sử dụng sắc ký cột SiO_2 .

S109 có thể được điều chế từ S108, như sau. S108 trong dung môi (như là dung môi hữu cơ diclometan (CH_2Cl_2)) được cho phản ứng với $\text{HBr}/\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$. Sau thời gian thích hợp, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi, ví dụ dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong dung môi thích hợp, như là MeOH , và được xử lý bằng propylen oxit. Sau đó dung môi có thể được loại đi, ví dụ dưới áp suất giảm, thu được S109 thô. S100 có thể được tinh chế thêm, ví dụ bằng cách hòa tan trong dung dịch axit (như là HCl), rửa bằng etyl axetat, và làm bay hơi.

S110 có thể được điều chế như sau. Hỗn hợp của S26, methyl 1-bromoaxetat và pyridin được cho phản ứng trong DMF trong thời gian thích hợp. Thêm vào hỗn hợp

này ethyl axetat và nếu cần, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch bazơ (ví dụ NaHCO_3), hoặc nước. Sản phẩm S110, dưới dạng dầu, có thể được tinh chế, ví dụ bằng sắc ký cột SiO_2 .

S111 có thể được điều chế như sau. Bazơ (như là 1N NaOH) được thêm vào S110 trong dung môi (như là MeOH), và hỗn hợp được để phản ứng trong thời gian thích hợp. Sau đó loại dung môi, ví dụ dưới áp suất giảm, và sau đó cặn có thể được hòa tan trong dung dịch chứa nước, như là nước. Pha nước có thể được rửa bằng ethyl axetat và axit hóa, ví dụ bằng 1N HCl, đến độ pH khoảng 4. Sau đó dung môi có thể được loại đi, ví dụ dưới áp suất giảm, để sản xuất S111 thô. NaCl có thể được loại đi bằng cách sử dụng rượu, như là etanol, thu được S111 tinh khiết dưới dạng chất rắn.

S112 có thể được điều chế như sau: Thêm nhỏ giọt SO_2Cl_2 vào hỗn hợp của S26 và pyridin trong dung môi (như là dung môi hữu cơ diclometan (CH_2Cl_2)), ở nhiệt độ khoảng 0°C và phản ứng trong thời gian thích hợp. Dung môi có thể được loại đi, ví dụ dưới áp suất giảm. Cặn có thể được hòa tan trong dung dịch bazơ thích hợp, như là NaOH. Sau đó dung dịch nước có thể được rửa bằng ethyl axetat, và axit hóa (ví dụ bằng 1N HCl) đến độ pH khoảng 4. Pha nước có thể được chiết lần nữa bằng ethyl axetat, và pha ethyl axetat được làm bay hơi, ví dụ dưới áp suất giảm, thu được S112 dưới dạng bột.

S113 có thể được điều chế như sau. S107 trong ethyl axetat được xử lý bằng CH_3I . Hỗn hợp được khuấy trong thời gian thích hợp, và sản phẩm S113 dưới dạng chất rắn màu trắng được thu gom bằng cách lọc.

S114 có thể được điều chế như sau. Hợp chất S26, trong dung môi như là dung môi hữu cơ CH_2Cl_2 được làm lạnh lý tưởng đến nhiệt độ khoảng 0°C . Thêm vào dung dịch này triphosgen. Tùy ý là, bazơ cũng có mặt hoặc thêm vào để tẩy axit tạo ra trong phản ứng. Có thể sử dụng bazơ bất kỳ. Ví dụ, bazơ hữu cơ như là amin hữu cơ như triethylamin, di-isopropyletylamin hoặc pyridin có thể được sử dụng. Bazơ vô cơ như là natri bicacbonat cũng có thể được sử dụng. Phản ứng được để tiến hành (lý tưởng là nhiệt độ khoảng 0°C) trong thời gian thích hợp (ví dụ khoảng 1 giờ). Không cần tinh chế thêm, S26-phosgen tạo thành trong hỗn hợp phản ứng sau đó có thể được xử lý bằng N-Boc 1-piperazin, lần nữa lý tưởng ở nhiệt độ khoảng 0°C , và phản ứng được để tiến hành (lý tưởng ở nhiệt độ khoảng 0°C) trong thời gian thích hợp (ví dụ khoảng 1

giờ). Nếu cần, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng một hoặc nhiều dung dịch axit (ví dụ HCl), bazơ (ví dụ NaOH), và nước. Dung môi được loại đi và sản phẩm có thể được tinh chế thêm, ví dụ bằng sắc ký cột SiO_2 .

S115 có thể được điều chế như sau. Hỗn hợp của S114 và thuốc thử Lawesson trong toluen được khuấy ở nhiệt độ khoảng 90°C trong vài giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rửa bằng bazơ thích hợp, như là NaHCO_3 bão hòa. Sản phẩm S115 có thể được tinh chế, ví dụ bằng sắc ký SiO_2 .

S116 có thể được điều chế như sau. Hỗn hợp của S115 và axit trifloaxetic (TFA) trong dung môi thích hợp (như là dung môi hữu cơ diclometan (CH_2Cl_2)) được khuấy ở nhiệt độ khoảng nhiệt độ trong phòng trong thời gian thích hợp (ví dụ, khoảng 2 giờ). Làm bay hơi dung môi, ví dụ dưới áp suất giảm, tạo ra S116.

S117 (S117) có thể được điều chế như sau. Dung dịch của S057 trong dung môi thích hợp (như là dung môi hữu cơ diclometan (CH_2Cl_2)) được làm lạnh đến -78°C . Thêm vào dung dịch này 1M BBR_3 dung môi thích hợp (như là dung môi hữu cơ diclometan (CH_2Cl_2)), và hỗn hợp được khuấy (ở nhiệt độ khoảng 78°C) trong thời gian thích hợp (ví dụ khoảng 3 giờ) và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Nếu cần, hỗn hợp được rửa bằng axit (như là 1N HCl) và/hoặc H_2O . Sau khi loại dung môi, sản phẩm S117 có thể được tinh chế, ví dụ bằng sắc ký cột SiO_2 .

S118 có thể được tổng hợp như sau. S26 trong dung môi thích hợp (như là dung môi hữu cơ diclometan (CH_2Cl_2)) được xử lý bằng BODIPY TMR-X, SE (Molecular Probes Inc.) trong thời gian thích hợp (ví dụ, khoảng 3 giờ). Nếu cần, hỗn hợp có thể được rửa bằng axit (như là 0,01N HCl) và/hoặc bazơ (như là NaHCO_3). Loại dung môi, ví dụ dưới áp suất giảm, thu được S118.

S119 có thể được tổng hợp như sau. Hỗn hợp S107, H_2O_2 (ví dụ khoảng 50%), và rượu (như là MeOH), được khuấy ở nhiệt độ khoảng nhiệt độ trong phòng trong thời gian thích hợp (thường là khoảng 2 ngày). Nếu cần, có thể sử dụng phổ khối để theo dõi sự biến mất S107 và sự tạo thành sản phẩm S119). Dung môi có thể được loại đi, ví dụ dưới áp suất giảm, thu được S119.

S120 có thể được tổng hợp như sau. Hỗn hợp S26, benzyl bromua và Na_2CO_3 trong dung môi (như là DMF), được cho phản ứng trong thời gian thích hợp, tốt hơn là qua đêm. Etyl axetat được thêm vào phản ứng, và sau đó nếu cần thì phản ứng được

rửa bằng dung môi thích hợp, ví dụ bằng H_2O (4x10 ml). Pha hữu cơ có thể được cô, ví dụ dưới áp suất giảm, và cặn có thể được tinh chế, ví dụ bằng sắc ký cột thu được S121.

S121 có thể được tổng hợp như đối với S120, nhưng bằng cách sử dụng 4-OH-benzyl bromua thay cho benzyl bromua.

S122 có thể được tổng hợp như sau. Dung dịch lạnh của hợp chất S26 trong dung môi, như là dung môi hữu cơ trong CH_2Cl_2 , DIEA được thêm vào, và sau đó thêm axetoxyaxetyl clorua. Phản ứng được để tiến hành trong thời gian thích hợp, và sau đó pha loãng, (ví dụ bằng dung dịch nước 1,0M HCl) và chiết (ví dụ bằng cách sử dụng CH_2Cl_2). Lớp hữu cơ kết hợp có thể được rửa nếu cần (ví dụ bằng H_2O , nước muối), làm khô (ví dụ bằng Na_2SO_4), lọc, và làm khô (ví dụ bằng cách làm bay hơi). Sản phẩm có thể được tinh chế thêm, ví dụ bằng cách sắc ký trên cột silicagel, và có thể giải hấp với gradien tăng dần về độ phân cực từ 0 đến 50% dầu hỏa trong etyl axetat. Sau đó các phân đoạn thích hợp được kết hợp thu được sản phẩm mong muốn.

S123 có thể được tổng hợp như sau. Bổ sung LiOH vào dung dịch của hợp chất S122 trong dung môi (như là MeOH) và THF, tốt hơn là ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng được để tiến hành trong khoảng thời gian thích hợp ở nhiệt độ thích hợp (lý tưởng là quanh nhiệt độ trong phòng, và sau đó có thể được pha loãng (ví dụ bằng dung dịch nước 1,0M HCl) và chiết (ví dụ bằng CH_2Cl_2). Lớp hữu cơ kết hợp có thể được rửa (ví dụ bằng H_2O , nước muối), làm khô (ví dụ bằng Na_2SO_4), lọc và làm khô (ví dụ bằng cách làm bay hơi). Sản phẩm thô có thể được tinh chế, ví dụ bằng sắc ký trên cột silicagel, giải hấp, ví dụ với gradien nồng độ tăng dần về độ phân cực từ 0 đến 70% dầu hỏa trong etyl axetat. Các phân đoạn thích hợp sau đó được kết hợp thu được S123.

Cần lưu ý rằng các hợp chất được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu, hoặc được tạo ra làm sản phẩm trung gian, cho quy trình tổng hợp hợp chất theo sáng chế, bản thân chúng có cấu trúc nằm trong công thức theo sáng chế, và/hoặc bản thân chúng có thể là hoạt chất hữu dụng trong các phương pháp và chế phẩm theo sáng chế. Nguyên liệu ban đầu và sản phẩm trung gian này có thể hữu dụng, không kể những cái khác, để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn và bệnh khác nhau có liên quan đến thụ thể RyR như là rối loạn cơ và tim, điều trị hoặc phòng ngừa sự rò ở thụ thể RyR2 ở đối tượng,

hoặc điều biến việc gắn RyR và FKBP ở đối tượng. Sáng chế bao gồm nguyên liệu ban đầu hoặc hợp chất trung gian bất kỳ được mô tả ở đây có cấu trúc nằm trong công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, và/hoặc các hợp chất này hữu dụng làm hoạt chất trong phương pháp và chế phẩm theo sáng chế. Ví dụ, theo một phương án, hợp chất S68, hữu dụng làm nguyên liệu ban đầu để tổng hợp hợp chất S69 – S75, có thể được sử dụng để, không kể những cái khác, điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn và bệnh có liên quan đến thụ thể RyR, điều trị hoặc phòng ngừa sự rò ở thụ thể RyR2, hoặc điều biến việc gắn RyR và FKBP ở đối tượng.

Theo phương án khác, hợp chất S26, hữu dụng trong tổng hợp nhiều hợp chất mô tả ở đây (bao gồm S3, S4, S5, S7, S9, S11, S12, S13, S14 và các hợp chất khác) có thể được sử dụng, *không kể những cái khác*, để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh và rối loạn khác nhau có liên quan đến thụ thể RyR, điều trị hoặc phòng ngừa sự rò ở thụ thể RyR2, hoặc điều biến việc gắn RyR và FKBP ở đối tượng.

Tương tự như vậy, theo phương án khác, hợp chất S25 (xem đơn Mỹ số 10/809,089) cũng có thể được sử dụng, *không kể những cái khác*, để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh và rối loạn khác nhau có liên quan đến thụ thể RyR, điều trị hoặc phòng ngừa sự rò ở thụ thể RyR2, hoặc điều biến việc gắn RyR và FKBP ở đối tượng.

Hợp chất theo sáng chế được điều chế ở các dạng khác nhau, như là muối, hydrat, solvat, phức chất, tiền dược chất hoặc muối của tiền dược chất và sáng chế bao gồm tất cả các dạng biến thể của hợp chất.

Thuật ngữ “(các) hợp chất theo sáng chế” như được sử dụng ở đây có nghĩa là hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, và muối, hydrat, tiền dược chất và solvat của chúng.

“Dược phẩm” dùng để chỉ hỗn hợp của một hoặc nhiều hợp chất mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng, hydrat hoặc tiền dược chất của chúng, với các thành phần hóa học khác, như là chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý và tá dược. Mục đích của dược phẩm là tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng hợp chất đến cơ quan.

“Tiền dược chất” dùng để chỉ chất được biến đổi thành dược chất gốc *in vivo*. Tiền dược chất thường là hữu dụng bởi vì trong một số trường hợp, chúng dễ sử dụng hơn dược chất gốc. Tiền dược chất có tính sinh khả dụng, ví dụ khi sử dụng qua đường miệng trong khi đó dược chất gốc thì không. Tiền dược chất có độ tan được cải thiện

trong dược phẩm so với dược chất gốc. Ví dụ, hợp chất mang các nhóm bảo vệ được tách ra bằng cách thủy phân trong thể dịch, *chẳng hạn* trong dòng máu, do đó giải phóng hoạt chất hoặc dược oxy hóa hoặc khử trong thể dịch để giải phóng hợp chất.

Hợp chất theo sáng chế cũng được đưa vào chế phẩm ở dạng muối dược dụng, *chẳng hạn* muối cộng axit, và phức chất của chúng. Việc điều chế các muối này có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng dược lý bằng cách thay đổi đặc điểm vật lý của dược chất mà không ngăn ngừa tác dụng sinh lý của nó. Ví dụ về các thay đổi hữu dụng về đặc tính vật lý bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, làm giảm điểm nóng chảy để tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng qua niêm mạc và làm tăng độ hòa tan để tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng nồng độ dược chất cao hơn.

Thuật ngữ “muối dược dụng” có nghĩa là muối cộng axit là thích hợp hoặc tương thích với việc điều trị bệnh nhân hoặc đối tượng như là bệnh nhân là người hoặc động vật như là chó.

Thuật ngữ “muối cộng axit dược dụng” như được sử dụng ở đây có nghĩa là muối không độc hữu cơ hoặc vô cơ của hợp chất bazơ bất kỳ có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, hoặc hợp chất trung gian bất kỳ của chúng. Axit vô cơ được lấy làm ví dụ mà tạo thành muối cộng axit thích hợp bao gồm axit clohydric, bromhydric, sulfuric và phosphoric, cũng như là muối kim loại như là natri monohydro ortophosphat và kali hydro sulfat. Axit hữu cơ được lấy làm ví dụ mà tạo thành muối cộng axit thích hợp bao gồm axit mono-, di-, và tricarboxylic như là axit glycolic, lactic, pyruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, malic, tartaric, citric, ascorbic, maleic, benzoic, phenylacetic, ximamic và salicylic, cũng như là axit sulfonic như là axit p-toluen sulfonic và metansulfonic. Muối mono hoặc di-axit có thể được tạo thành, và muối này tồn tại ở dạng hydrat hóa, solvat hóa hoặc gần như khan. Nói chung, muối cộng axit của hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l và I-m, tan trong nước và các dung môi hữu cơ ưa nước khác nhau nhiều hơn, và nói chung chứng tỏ điểm nóng chảy cao hơn so với dạng bazơ tự do của chúng. Việc chọn muối thích hợp là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các muối không dược dụng khác, *chẳng hạn* oxalat, được sử dụng, ví dụ, để tách hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong phòng thí nghiệm hoặc để biến đổi thành muối cộng axit dược dụng sau đó.

Hợp chất theo sáng chế tạo thành hydrat hoặc solvat, là nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ. Khi hợp chất theo sáng chế tồn tại ở dạng đồng phân vùng, đồng phân cấu hình, cấu hình riêng hoặc đồng phân không đối quang thì các dạng này và các hỗn hợp khác nhau của chúng đều nằm trong phạm vi của công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l và I-m. Có thể tách từng chất đồng phân bằng cách sử dụng phương pháp tách và tinh chế đã biết nếu cần. Ví dụ, khi hợp chất theo sáng chế là raxemat, raxemat có thể được tách thành hợp chất (S) và hợp chất (R) bằng cách phân giải quang học. Từng chất đồng phân quang học và hỗn hợp của chúng là nằm trong phạm vi của công thức I, Ia, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l và I-m.

Thuật ngữ “solvat” như được sử dụng ở đây có nghĩa là hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, hoặc muối được dung của chúng, trong đó các phân tử của dung môi thích hợp được kết hợp trong mạng lưới tinh thể. Một dung môi thích hợp là có thể dung nạp sinh lý ở liều được sử dụng. Ví dụ về dung môi thích hợp là etanol, nước và các dung môi tương tự. Khi nước là dung môi, phân tử được gọi là “hydrat”.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu”, “lượng đủ” hoặc “lượng hữu hiệu điều trị” của một chất như được sử dụng ở đây là lượng đủ để đem lại kết quả có lợi hoặc mong muốn, bao gồm các kết quả lâm sàng, và như vậy “lượng hữu hiệu” tùy thuộc vào ngữ cảnh nó được áp dụng. Đáp ứng là phòng ngừa và/hoặc điều trị. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” cũng bao gồm lượng của hợp chất có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l hoặc I-m, là “hữu hiệu điều trị” và tránh hoặc gần như giảm bớt các tác dụng phụ không mong muốn.

Như được sử dụng ở đây và cũng như được hiểu rõ trong lĩnh vực này, “điều trị” là phương pháp thu được kết quả có lợi hoặc mong muốn, kể cả kết quả lâm sàng. Kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, giảm nhẹ hoặc loại trừ một hoặc nhiều triệu chứng hoặc tình trạng bệnh lý, giảm bớt mức độ bệnh, làm ổn định (nghĩa là không làm xấu đi) tình trạng bệnh, ngăn ngừa lan truyền bệnh, làm chậm hoặc trì hoãn tiến triển bệnh, giảm bớt hoặc dịu bớt tình trạng bệnh và thuyên giảm (một phần hoặc toàn bộ), dù cho có thể phát hiện hoặc không thể phát hiện. “Điều trị” cũng có nghĩa là kéo dài sự sống so với sự sống mong đợi nếu không điều trị.

Thuật ngữ “động vật”, “đối tượng” và “bệnh nhân” như được sử dụng ở đây bao gồm tất cả các thành viên của giới động vật bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, động vật có vú, động vật (*chẳng hạn* mèo, chó, ngựa, v.v.) và người.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm, bao gồm hợp chất được đánh dấu phóng xạ có công thức I, I-a, I-b, I-c, I-d, I-e, I-f, I-g, I-h, I-i, I-j, I-k, I-l và I-m. Việc đánh dấu hợp chất được thực hiện bằng cách sử dụng một trong nhiều chất đánh dấu hoạt tính phóng xạ khác nhau đã biết trong lĩnh vực này. Chất đánh dấu hoạt tính phóng xạ theo sáng chế ví dụ là đồng vị phóng xạ. Đồng vị phóng xạ là đồng vị bất kỳ mà phát ra phóng xạ có thể phát hiện bao gồm, không giới hạn ở, ^{35}S , ^{125}I , ^3H , hoặc ^{14}C . Hoạt tính phóng xạ phát ra bởi đồng vị phóng xạ có thể được phát hiện bởi kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, phát xạ gamma từ đồng vị phóng xạ được phát hiện bằng cách sử dụng kỹ thuật hiện ảnh gamma, cụ thể là hiện ảnh xạ hình.

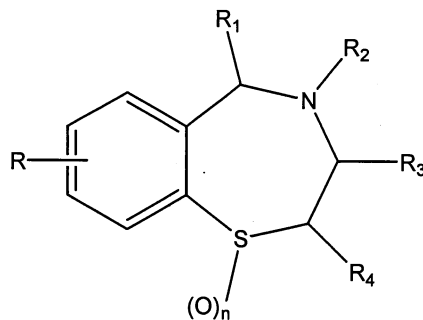
Theo cách ví dụ, hợp chất đánh dấu phóng xạ theo sáng chế được điều chế như sau. Hợp chất theo sáng chế có thể được loại metyl hóa ở vòng phenyl bằng cách sử dụng BBr_3 . Hợp chất phenol tạo thành sau đó được metyl hóa lại bằng cách sử dụng tác nhân metyl hóa đánh dấu phóng xạ (như là ^3H -dimetyl sulfat) với sự có mặt của bazơ (như là NaH) để tạo ra hợp chất đánh dấu ^3H .

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có thể được phân loại thành 1,4-benzothiazepin, bao gồm, theo cách ví dụ và không giới hạn, S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S9, S11, S12, S13, S14, S19, S20, S22, S23, S25, S26, S36, S37, S38, S40, S43, S44, S45, S46, S47, S48, S49, S50, S51, S52, S53, S54, S55, S56, S57, S58, S59, S60, S61, S62, S63, S64, S66, S67, S68, S69, S70, S71, S72, S73, S74, S75, S76, S77, S78, S79, S80, S81, S82, S83, S84, S85, S86, S87, S88, S89, S90, S91, S92, S93, S94, S95, S96, S97, S98, S99, S100, S101, S102, S103, S104, S105, S107, S108, S109, S110, S111, S112, S113, S114, S115, S116, S117, S118, S119, S120, S121, S122, và S123.

Các hợp chất này và hợp chất bất kỳ khác theo sáng chế được kết hợp với chất mang được dụng, như được mô tả ở trên, do đó để tạo thành được phẩm.

Theo các phần nêu trên, sáng chế còn đề xuất hợp chất 1,4-benzothiazepin, như mô tả ở đây, trong đó hợp chất này được dùng với lượng hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa chứng loạn nhịp tim do luyện tập ở đối tượng. Tương tự như vậy, sáng chế đề xuất hợp chất 1,4-benzothiazepin như mô tả ở đây, trong đó hợp chất này được

dùng với lượng hữu hiệu để phòng ngừa đột tử tim do luyện tập ở đối tượng. Thêm vào đó, sáng chế đề xuất hợp chất, như mô tả ở đây, trong đó hợp chất này được dùng với lượng hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa rung nhĩ hoặc suy tim ở đối tượng. Theo từng phương pháp trong số các phương pháp này, hợp chất được chọn từ nhóm hợp chất gồm có các hợp chất có công thức:



trong đó,

$n = 0, 1$, hoặc 2 ;

R nằm ở một hoặc nhiều vị trí trên vòng benzen;

mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -N₃, -SO₃H, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylmino; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylmino có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -CN, -N₃, -SH, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xycyl;

R₁ được chọn từ nhóm gồm có H, oxo, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, và heteroxycyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, và heteroxycyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -CN, -N₃, -SH, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xycyl;

R₂ được chọn từ nhóm gồm có H, -C=O(R₅), -C=S(R₆), -SO₂R₇, -POR₈R₉, -(CH₂)_m-R₁₀, alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycyl; trong đó mỗi alkyl, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, và heteroxycyl có thể được

thể bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -CN, -N₃, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xyclyl;

R₃ được chọn từ nhóm gồm có H, CO₂Y, CONY, axyl, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl có thể được thể bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -CN, -N₃, -SH, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xyclyl; và trong đó Y được chọn từ nhóm gồm có H, alkyl, aryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl;

R₄ được chọn từ nhóm gồm có H, alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl; trong đó mỗi alkyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, và heteroxyclyl có thể được thể bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -CN, -N₃, -SH, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xyclyl;

R₅ được chọn từ nhóm gồm có -NR₁₆, NHNR₁₆, NHOH, -OR₁₅, CONH₂NHR₁₆, CO₂R₁₅, CONR₁₆, CH₂X, axyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thể bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -CN, -N₃, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xyclyl;

R₆ được chọn từ nhóm gồm có -OR₁₅, NHNR₁₆, NHOH, -NR₁₆, CH₂X, axyl, alkenyl, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thể bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -CN, -N₃, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xyclyl;

R₇ được chọn từ nhóm gồm có -OR₁₅, -NR₁₆, NHNR₁₆, NHOH, CH₂X, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thể bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -

CN, $-N_3$, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xyclyl;

R_8 và R_9 độc lập được chọn từ nhóm gồm có OH, axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, $-S-$, $-CN$, $-N_3$, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xyclyl;

R_{10} được chọn từ nhóm gồm có NH_2 , OH, $-SO_2R_{11}$, $-NHSO_2R_{11}$, $C=O(R_{12})$, $NHC=O(R_{12})$, $-OC=O(R_{12})$, và $-POR_{13}R_{14}$;

R_{11} , R_{12} , R_{13} , và R_{14} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, OH, NH_2 , $NHNH_2$, $NHOH$, axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, $-N-$, $-O-$, $-S-$, $-CN$, $-N_3$, nitro, oxo, axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, amino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, và hydroxyl;

X được chọn từ nhóm gồm có halogen, CN, CO_2R_{15} , $CONR_{16}$, $-NR_{16}$, $-OR_{15}$, $-SO_2R_7$, và $-POR_8R_9$; và

R_{15} và R_{16} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, $-N-$, $-O-$, $-S-$, $-CN$, $-N_3$, nitro, oxo, axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, amino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, và hydroxyl, và trong đó mỗi gốc axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl được thế bản thân nó có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, $-N-$, $-O-$, $-S-$, $-CN$, $-N_3$, nitro, oxo, axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, amino, aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, và hydroxy;

và muối, hydrat, solvat, phức chất, và tiền dược chất của chúng.

Ví dụ về các hợp chất này bao gồm, không giới hạn ở, S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7, S9, S11, S12, S13, S14, S19, S20, S22, S23, S25, S26, S36, S37, S38, S40, S43, S44, S45, S46, S47, S48, S49, S50, S51, S52, S53, S54, S55, S56, S57, S58, S59, S60, S61, S62, S63, S64, S66, S67, S68, S69, S70, S71, S72, S73, S74, S75, S76, S77, S78, S79, S80, S81, S82, S83, S84, S85, S86, S87, S88, S89, S90, S91, S92, S93, S94, S95, S96, S97, S98, S99, S100, S101, S102, S103, S104, S105, S107, S108, S109, S110, S111, S112, S113, S114, S115, S116, S117, S118, S119, S120, S121, S122, và S123.

Theo một phương án theo sáng chế, nếu R_2 là $C=O(R_5)$ hoặc SO_2R_7 , thì R ở vị trí 2, 3, hoặc 5 trên vòng benzen.

Theo phương án khác theo sáng chế, nếu R_2 là $C=O(R_5)$ hoặc SO_2R_7 , thì mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -N₃, -SO₃H, axyl, alkyl, alkylamino, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -CN, -N₃, -SH, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xyclyl.

Theo phương án khác theo sáng chế, nếu R_2 là $C=O(R_5)$ hoặc SO_2R_7 , thì có ít nhất hai nhóm R được gắn vào vòng benzen. Hơn nữa, có ít nhất hai nhóm R được gắn vào vòng benzen, và cả hai nhóm R được gắn ở các vị trí 2, 3, hoặc 5 trên vòng benzen. Hơn nữa, mỗi R độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -N₃, -SO₃H, axyl, alkyl, alkylamino, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino; trong đó mỗi axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, heteroxyclyl, heteroxyclylalkyl, alkenyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylamino có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -CN, -N₃, -SH, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xyclyl.

Theo phương án khác theo sáng chế, nếu R_2 là $C=O(R_5)$, thì R_5 được chọn từ nhóm gồm có -NR₁₆, NHNHR₁₆, NHOH, -OR₁₅, CONH₂NHR₁₆, CONR₁₆, CH₂X, axyl,

aryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl; trong đó mỗi axyl, aaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroxyclyl, và heteroxyclylalkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều gốc độc lập được chọn từ nhóm gồm có halogen, N, O, -S-, -CN, -N₃, nitro, oxo, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkenyl, aaryl, (hetero-)xycloalkyl, và (hetero-)xyclyl.

Chứng minh hiệu quả

Như được chứng minh trong Hình 1, các phương án A, B, C, và D, S36 có hiệu lực hơn trong việc làm tăng khả năng gắn kết của FKBP12.6 và RyR2 so với JTV-519 và không phong bế kênh Ca²⁺ kiểu L (I_{Ca,L}) hoặc kênh HERG K⁺ (I_{Kr}). Trong phương án A, RyR2 được phosphoryl hóa bởi PKA được tạo ra như sau: chế phẩm màng SR tim (5μl, 50μg) được thêm vào tổng cộng 100μl dung dịch đệm kinaza (8mM MgCl₂, 10mM EGTA, 50mM Tris-PIPES, độ pH =6,8) chứa 100μM MgATP và 40 đơn vị PKA, và ủ ở nhiệt độ trong phòng. Các mẫu được ly tâm ở tốc độ 95000g trong 10 phút và các kết viên được rửa 3 lần trong 0,2ml dung dịch đệm imidazol. Các kết viên cuối cùng được thu gom và tái huyền phù trong dung dịch đệm imidazol (nồng độ cuối cùng khoảng 10μg/μl). Để kiểm tra hiệu quả gắn kết lại FKBP12.6 của JTV-519, SR tim được phosphoryl hóa bởi PKA (50mg) được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng với các hợp chất thử nghiệm và 250nM FKBP12.6 trong dung dịch đệm imidazol 10mM, độ pH =7,0. Sau đó, các mẫu được ly tâm ở tốc độ 100000g trong 10 phút và các kết viên được rửa ba lần bằng dung dịch đệm imidazol. Sau khi rửa, protein được phân đoạn theo kích thước trên 15% PAGE. Kỹ thuật thẩm tách miễn dịch được thực hiện bằng cách sử dụng kháng thể kháng FKBP (pha loãng theo tỷ lệ 1:3000). Lượng gắn lại được định lượng bằng cách sử dụng phép đo mật độ của kỹ thuật thẩm Western và được so sánh với lượng FKBP kết hợp với RyR trong SR không được phosphoryl hóa. EC₅₀ đối với các hợp chất được xác định bằng cách tạo ra số liệu gắn FKBP bằng cách sử dụng các nồng độ hợp chất nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1000nM. Trong phương án B, các dòng qua kênh Ca²⁺ kiểu L ở tế bào cơ tim chuột được phân lập được ghi lại bằng cách sử dụng điều kiện ghi kẹp rập nối toàn bộ tế bào với Ba²⁺ làm chất mang điện tích. Dung dịch ngoại bào chứa (theo mM): N-metyl-D-glucamin, 125; BaCl₂, 20; CsCl, 5; MgCl₂, 1; HEPES, 10; glucoza, 5; độ pH =7,4 (HCl). Dung dịch nội bào chứa (theo mM): CsCl, 60; CaCl₂, 1; EGTA, 11; MgCl₂, 1; K₂ATP, 5; HEPES, 10; axit aspartic, 50; độ pH =7,4 (CsOH). Dưới những

điều kiện này, mong đợi là dòng điện đo được được mang bởi Ba^{2+} chủ yếu qua kênh canxi kiểu L mà được gọi là $I_{Ca,L}$. Dược chất được cho sử dụng bởi thiết bị thay đổi dung dịch cục bộ và đến màng tế bào trong 1 giây. Tác dụng của nifedipin và S36 được thử nghiệm với các bước điện áp-kẹp dài 20 miligiây đến +10 hoặc +20mV (đỉnh tương quan dòng điện-điện áp đối với từng tế bào) từ điện thế giữ được bằng -80mV hoặc -40mV. Trong phương án C, sự phụ thuộc điện áp của dòng điện Ca^{2+} kiểu L bị phong bế bởi JTV-519 (1μM) và S36 (1μM) được đo và trình bày.

Như được thể hiện bởi Hình 2, các phương án A, B, C, và D, S36 phòng ngừa đột tử tim do luyện tập ở mức trong huyết tương thấp hơn so với JTV-519. Trong phương án A, ECG đại diện của chuột FKBP12.6^{+/-} không điều trị và chuột FKBP12.6^{+/-} điều trị bằng JTV519 và chuột FKBP12.6^{-/-}. Chuột được điều trị bằng 0,5mg JTV-519/mỗi kg thể trọng mỗi giờ trong 7 ngày với bơm mini thẩm thấu được cấy vào. JTV-519 không có tác dụng đối với tốc độ tim lúc nghỉ hoặc các thông số ECG khác như là tốc độ tim (heart rate-HR). Trong phương án B thể hiện nhịp nhanh thất đa hình kéo dài được ghi bởi phép đo từ xa ở chuột FKBP12.6^{+/-} không điều trị (hình vẽ ở trên) trải qua thử nghiệm luyện tập, ngay lập tức sau đó tiêm 0,5mg epinephrin mỗi kg thể trọng. Việc ghi ECG đo từ xa tiêu biểu của chuột FKBP12.6^{+/-} điều trị bằng JTV-519 theo phương pháp tương tự được ghi trong hình vẽ ở dưới. Trong phương án C trình bày số chuột bị chết tim (bên trái), VT kéo dài (>10 lần đập, ở giữa) và VT không kéo dài (3 đến 10 lần đập gây loạn nhịp, bên phải) ở nhóm chuột thử nghiệm phải thử nghiệm luyện tập và tiêm 0,5mg/kg epinephrin. Trong phương án D, sự phụ thuộc liều của các tác động dược lý của JTV-519 và S36 được trình bày. Lượng trong huyết tương của 1μM JTV519 ngăn ngừa chứng loạn nhịp tim và đột tử tim ở chuột FKBP12.6^{+/-}. Lượng trong huyết tương của 1μM và 0,02μM S36 cũng phòng ngừa chứng loạn nhịp tim và đột tử tim ở chuột FKBP12.6^{+/-}.

Hình 3 thể hiện kết quả của chuột được điều trị bị thất vĩnh viễn động mạch vành đi xuống trước bên trái dẫn đến nhồi máu cơ tim.

Như được thể hiện ở Hình 4, S36 cải thiện chức năng tim ở suy tim mạn tính sau nhồi máu cơ tim. Chuột kiểu đại bị thất vĩnh viễn động mạch vành xuống trước bên trái dẫn đến nhồi máu cơ tim. Bảy ngày sau khi bị nhồi máu cơ tim, chuột được điều trị bằng S36 (nồng độ trong huyết tương 200nM) hoặc giả dược. Tỷ lệ trọng lượng tim với trọng lượng cơ thể (HW/BW) và việc xác định số lượng các vòng áp

lực-thể tích (dP/dt , độ dốc của đạo hàm tối đa của sự thay đổi về áp suất tâm thu theo thời gian) cho thấy sự tái lập cấu trúc nghịch đảo và độ co tim được cải thiện ở chuột được điều trị bằng S36 so với giả dược.

Hình 5 là đồ thị tóm tắt thể hiện các giá trị EC_{50} của JTV-519 và các hợp chất S1-S67 mô tả ở đây. Thử nghiệm gắn kết lại FKBP12.6 mô tả ở trên được sử dụng để xác định lượng FKBP12.6 gắn kết với RyR2 được phosphoryl hóa bởi PKA ở các nồng độ khác nhau (0,5 – 1000 nM) của hợp chất trình bày. Các giá trị EC_{50} được tính bằng cách sử dụng việc khớp theo đường cong Michaelis-Menten.

Hình 6, các phương án A, B, và C, thể hiện chức năng và cấu trúc kênh RyR2-P2328S kết hợp với CPVT. Trong phương án A thể hiện các vết dòng một kênh đại diện của RyR2-P2328S và RyR2-WT, trong khi đó phương án B thể hiện RyR2-P2328S. Phương án C thể hiện phân tích thẩm tách miễn dịch của việc gắn calstabin-2 của RyR2-P2328S.

Như được chứng minh ở hình 7, các phương án A và B, điều trị bằng JTV-519 làm giảm sự phosphoryl hóa RyR2 bởi PKA ở chuột bị suy tim. Các lượng tương đương của RyR2 bị làm kết tủa miễn dịch bằng một kháng thể kháng RyR2 (vết ở trên). Hình ảnh thẩm tách miễn dịch đại diện (phương án A) và đồ thị cột (phương án B) cho thấy lượng RyR2 được phosphoryl hóa bởi PKA tại Ser-2808 gắn kết với RyR2 ở chuột kiểu dại và chuột $calstabin2(FKBP12.6)^{-/-}$. Điều trị bằng JTV-519 (0,5 mg/kg/giờ) trong 28 ngày sau nhồi máu cơ tim làm giảm sự phosphoryl PKA của RyR2, giả thiết là do sự tái lập cấu trúc tim nghịch đảo, ở chuột kiểu dại nhưng không ở chuột $calstabin-2$ (FKBP12.6) $^{-/-}$.

Như được chứng minh ở hình 8, các phương án A và B, chuột trong đó RyR2 tim không được phosphoryl hóa bởi PKA (chuột gắn gen RyR2-S2808A) có chức năng tim được cải thiện sau nhồi máu cơ tim. Thể hiện trong phương án A là sự xác định số lượng của siêu âm tim kiểu M thể hiện các phân suất tổng máu được cải thiện ở chuột gắn gen RyR2-S2808A so với kiểu dại 28 ngày sau khi thắt động mạch vành vĩnh viễn. Được thể hiện trong các phương án B và C là sự xác định số lượng vòng áp lực-thể tích (phương án B) thể hiện tính co tim được cải thiện và sự giãn tim giảm (phương án C) ở chuột gắn gen RyR2-S2808A so với kiểu dại sau nhồi máu cơ tim.

Hình 9, các phương án A, B, C, và D thể hiện tác dụng của JTV-519 đối với ái lực calstabin2 với RyR2 ở chuột đơn bội thiếu calstabin2 (FKBP12.6)^{+/-} sau luyện tập. Khả năng có thể trung bình là kênh RyR2 sẽ mở ở chuột calstabin2^{+/-} bị luyện tập là tăng lên đáng kể so với khả năng của các kênh này từ chuột kiểu đại luyện tập (đối chứng; calstabin2^{+/+}), các kênh này chủ yếu đóng dưới điều kiện kích thích sự trương ở tim. Như trình bày trong các phương án C và D, điều trị chuột calstabin2^{+/-} phải luyện tập bằng JTV-519 làm giảm đáng kể khả năng mở kênh (P_o) so với khả năng mở kênh của chuột bị luyện tập không được điều trị, phù hợp với lượng calstabin2 tăng ở phức hợp kênh RyR2. Do đó, JTV-519 làm tăng ái lực gắn của calstabin2 với RyR2. Trái lại, điều trị JTV-519 cho chuột thiếu Calstabin2^{-/-} bị luyện tập không dẫn đến các kênh có P_o thấp, chứng tỏ là sự có mặt của calstabin2 là cần thiết đối với tác dụng JTV-519 được ghi vào tài liệu là việc gắn kết của calstabin2 vào RyR2.

Hình 10, các phương án A, B, C, D, E, và F lần lượt chứng minh việc qua cổng kênh RyR2 đã bình thường hóa và calstabin2 gắn kết với kênh RyR2 tăng lên sau khi điều trị bằng JTV-519. Các hình ảnh thẩm tách miễn dịch trong các phương án A và B cho thấy lượng RyR2 và calstabin2 kết hợp với RyR2 được làm kết tủa miễn dịch sau khi ủ với các nồng độ chỉ định của JTV-519 lần lượt đối với kênh RyR2 kiểu đại (RyR2-WT) và RyR2-S2809D. Đường cong gắn kết trong phương án C chứng minh rằng JTV-519 làm tăng đáng kể ái lực của calstabin2 đối với kênh RyR2 được phosphoryl hóa bằng PKA. Kết quả cũng cho thấy rằng việc cạn kiệt calstabin2 từ phức hợp phân tử lớn RyR2 kết hợp với khả năng mở RyR2 tăng, chứng nhịp nhanh thất, và đột tử tim ở chuột đơn bội thiếu calstabin2^{+/-} bị đảo ngược bằng cách điều trị bằng JTV-519. Do đó, JTV-519 và các hợp chất liên quan phòng ngừa rối loạn và tình trạng bệnh lý có liên quan đến thụ thể RyR2.

Như trình bày trong Hình 11, các phương án A, B, C, D, và E, chức năng kênh RyR1 được làm tăng lên và làm bình thường hóa ở chuột *mdx* (thiếu hụt dystrophin) được điều trị bằng JTV-519. Ở hình 11, sự mở kênh được thể hiện bởi sự lệch hướng đi lên; 'c' thể hiện trạng thái đóng; và biên độ mở dòng điện 4pA được thể hiện bởi các nét nhanh. Các vết phía trên thể hiện 5 giây và vết phía dưới là 500mgây, các đường chấm thể hiện trạng thái dưới độ dẫn.

Phương án A của hình 11 thể hiện vết dòng điện một kênh của RyR1 từ cơ dếp của chuột đối chứng (kiểu đại) ở điều kiện nghỉ ngơi (Ca²⁺ trong bào tương 150nM).

Như đã thấy, RyR1 chủ yếu là đóng. Phương án C của Hình 11 thể hiện chức năng kênh RyR1 ở chuột *mdx* thể hiện khả năng mở tăng đáng kể, thời gian dừng mở trung bình tăng và thời gian dừng đóng trung bình giảm, lần lượt là T_o và T_c . Po tăng ở chuột *mdx* là phù hợp với sự rò Ca^{2+} nội bào. Biểu đồ biên độ trong các phương án B, D, và F thể hiện nhiều trạng thái dưới độ dẫn phù hợp với sự xả kiệt calstabin1 (FKBP12) ở RyR1 từ cơ dếp *mdx*. Phương án E của Hình 11 cho thấy chuột *mdx* được điều trị bằng $1,0\mu M$ JTV-519. Như đã thấy, kênh RyR1 ở chuột điều trị bằng JTV-519 thể hiện hoạt tính bình thường mà không khác biệt đáng kể với vết kiểu đại không điều trị, do đó cho thấy là JTV-519 có thể làm bình thường hóa chức năng kênh RyR1 ở chuột *mdx*.

Số liệu của Hình 11 là phù hợp với sự rò Ca^{2+} SR nội bào qua kênh RyR1 là nguyên nhân gây rò Ca^{2+} trong phần bào tan tăng ở cơ xương từ chuột *mdx* (thiếu hụt dystrophin).

Hình 12, các phương án A và B, chứng tỏ rằng cơ xương *mdx* có mức phosphoryl hóa RyR1 bởi PKA bình thường nhưng lượng calstabin1 bị xả kiệt. Hình ảnh thẩm tách miễn dịch trong phương án A cho thấy là chuột *mdx* có lượng calstabin1 bị xả kiệt so với chuột đối chứng (kiểu đại). Đồ thị cột tóm tắt của phương án B cho thấy là chuột *mdx*, tuy nhiên, có mức phosphoryl hóa bởi PKA tương đương. Do đó, kết luận là việc xả kiệt calstabin1 là một khuyết tật phù hợp với sự rò Ca^{2+} nội bào quan sát thấy ở tế bào cơ xương từ chuột *mdx* và các sợi cơ từ chất mang đột biến của người. Sự rò Ca^{2+} SR nội bào có vẻ như góp phần vào làm chết sợi cơ và hao mòn khối cơ do quá tải Ca^{2+} nội bào gây độc và hoạt hóa proteaza.

Hình 13, các phương án A, B, và C, chứng minh rằng rò Ca^{2+} SR ở mức dưới tế bào ở cơ xương động vật bị suy tim có thể phát hiện được. Chất lượng cuộc sống và tiên lượng bệnh ở bệnh nhân suy tim (heart failure-HF) bị giảm trầm trọng do rối loạn chức năng cơ xương (chẳng hạn thu ngắn hơi thở do yếu cơ hoành, và không chịu được luyện tập do mỏi cơ xương ở chi) ngoài chức năng tim bị ức chế. Rối loạn điều hòa giải phóng Ca^{2+} SR nội bào là cơ chế sinh bệnh do sự rối loạn chức năng cơ xương ở HF. HF ở động vật gây tăng nhanh đáng kể mỏi cơ xương bên trong.

Các phương án A và B của Hình 13 là hình ảnh quét đường huỳnh quang $\Delta F/F$ của các ví dụ đại diện của các tia Ca^{2+} ở sợi cơ từ chuột giả vờ và sau nhồi máu cơ tim

(postmyocardial infarction-PMI) và khoảng thời gian có tia Ca^{2+} tương ứng. Phương án C cho thấy sự phân bố tương đối của đặc tính của các tia Ca^{2+} về không gian-thời gian. Đồ thị thể hiện 25, 50, 75 phân vị, các đường nằm ngang thể hiện khoảng phân bố nằm trong khoảng từ 1 đến 99%. Các ký hiệu giả vờ, mở ($n = 137$, ba động vật); ký hiệu sau nhồi máu cơ tim (PMI), màu xám ($n = 82$, hai động vật). *, $P < 0,05$. FDHM, toàn bộ thời gian tại 50% biên độ đỉnh; FWHM, toàn bộ chiều rộng tại 50% biên độ đỉnh.

Hình 14, các phương án A và B, cho thấy rằng việc điều trị chuột kiểu đại bằng JTV-519 cải thiện thời gian mỗi cơ dếp (cơ rộng bằng ở bụng chân dưới cơ bắp chân) so với giả dược. Cơ dếp từ chuột kiểu đại được điều trị bằng JTV519 hoặc chuột *calstabin2^{-/-}* bị suy tim sau nhồi máu cơ tim là chịu được một mẻ hơn ($P < 0,05$) so với chuột điều trị giả dược. Sau khi hoàn tất điều trị, cơ dếp bị cắt ra thành từng mảnh và đặt lên bề mặt mô để đánh giá chức năng cơ xương phân lập. Đại diện 50% vết thời gian mỗi do lực co cứng cơ dạng uốn ván tối đa được thể hiện đối với chuột kiểu đại và *calstabin2^{-/-}*, được điều trị bằng JTV519 hoặc giả dược, trong phương án A. Trong phương án B thể hiện đồ thị cột tóm tắt thời gian trung bình bị mẻ.

Tóm lại, điều trị bằng JTV-519 cải thiện khả năng mỗi cơ xương ở động vật bị suy tim *in vivo*. Thú vị là, ở chuột bất hoạt gen *calstabin2^{-/-}*, thời gian mỗi cũng được cải thiện đáng kể ở chuột được điều trị bằng JTV519, đề xuất là tác dụng có lợi đối với chức năng cơ xương phân lập phụ thuộc vào *calstabin1* và không phụ thuộc vào *calstabin2* gắn kết với RyR1. Thực ra là, *calstabin1* có vẻ như là phân tử đồng dạng duy nhất có ý nghĩa về chức năng biểu hiện ở cơ xương.

Hình 15, các phương án A và B, chứng tỏ rằng ở mẫu chuột suy tim sau nhồi máu cơ tim, RyR1 ở cơ dếp cũng bị cường phosphoryl hóa bởi PKA. Cả ở chuột kiểu đại và *calstabin2^{-/-}*, JTV-519 làm tăng sự gắn kết *calstabin1* với RyR1 ở cơ dếp, đề xuất là JTV-519 cải thiện khả năng mỗi cơ xương bằng cách làm bình thường hóa việc *calstabin1* gắn lại vào phức hợp kênh. Các lượng tương đương của RyR1 bị làm kết tủa miễn dịch bằng kháng thể kháng RyR1. Phương án A thể hiện đồ thị hình cột cho thấy lượng phosphoryl hóa RyR1 bởi PKA tại Ser-2844 ở chuột (tương ứng với Ser-2843 người). Sự giảm đáng kể mức phosphoryl hóa RyR1 bởi PKA ở động vật kiểu đại điều trị bằng JTV519 có vẻ như là do các tác dụng tim có lợi và sự giảm thứ phát hoạt tính thần kinh giao cảm. Phương án B là đồ thị cột cho thấy lượng *calstabin1* gắn

kết với RyR1 từ chuột kiểu dại hoặc *calstabin2*^{-/-} được điều trị bằng JTV519 hoặc giả dược. Chuột được điều trị bằng JTV519 bằng bơm mini thẩm thấu có thể cấy vào bằng cách sử dụng một liều 0,5mg/kg/ngày. Tóm lại, điều trị bằng JTV-519 làm tăng rất đáng kể calstabin1 trong phức hợp RyR1 ở cơ dếp *in vivo*.

Hình 16, các phương án A, B, C, và D chứng minh rằng calstabin1 gắn kết lại vào RyR1 bởi JTV519 làm bình thường hóa chức năng kênh RyR1 bất thường hoặc rò *in vivo*. Trong các phương án A và C thể hiện các vết một kênh RyR1 ở Ca^{2+} bào tương ở nồng độ 150nM là điều kiện nghỉ ngơi ở cơ xương đối với chuột kiểu dại được điều trị bằng giả dược và JTV-519. Điều trị bằng JTV-519 cho chuột bị suy tim và mỗi cơ tăng làm bình thường hóa việc qua cổng kênh RyR1 ở cơ xương *in vivo*. Sự mở kênh là các vùng đi lên, các vùng được tô chỉ mức mở kênh hoàn toàn (4pA), đường chấm chỉ mức dưới độ dẫn, và 'c' chỉ trạng thái đóng của các kênh. Đối với biểu đồ biên độ trong phương án B và D, biên độ được trình bày trên trục x, và các giá trị chỉ số lần mở kênh. Các giá trị P_o , T_o và T_c tương ứng với các vết đại diện. Điều trị như chỉ ra trên phía trên vết. Biểu đồ cho thấy sự phân giải cao hơn của trạng thái mở.

Tóm lại, số liệu chỉ ra rằng điều trị bằng JTV519 *in vivo* làm bình thường hóa chức năng cơ xương và sự rối loạn chức năng kênh RyR1 phù hợp để phòng ngừa rò Ca^{2+} SR nội bào là nguyên nhân làm tăng mỏi cơ xương.

Hình 17 chứng minh rằng JTV-519 cũng làm tăng ái lực gắn của calstabin1 đối với RyR1 ở cơ xương *in vivo*. Điều này có thể giải thích tại sao chuột được điều trị bằng JTV519 bị suy tim có mức calstabin1 gắn kết với RyR1 tăng lên ở cơ dếp. Trong phương án A, các lượng tương đương của RyR1 xương hoặc RyR2 tìm lần lượt được kết tủa miễn dịch, được phosphoryl hóa bởi PKA và được ủ với calstabin1 hoặc calstabin2 tại các nồng độ tăng dần của JTV519. Cần chỉ cho biết calstabin gắn kết với RyR. Kỹ thuật thẩm tách miễn dịch cho thấy là $\geq 50nM$ JTV519 làm tăng ái lực gắn kết của calstabin đối với RyR. Đồ thị của phương án B còn chứng minh rằng sự phosphoryl hóa RyR1 bởi PKA làm giảm ái lực của calstabin1 đối với RyR1 (vòng tròn trống), trong khi đó điều trị bằng JTV519 (vòng tròn đầy) phục hồi ái lực gắn của calstabin1 đối với RyR1 đến ái lực của RyR1 không được phosphoryl hóa bởi PKA (hình vuông trống).

Hình 18, phương án A, B, C, và D chứng minh rằng Ser-2843 là vị trí phosphoryl hóa bởi PKA duy nhất ở các kênh RyR1 xương. (A) vết một kênh đại diện của RyR1 kiểu đại, (B) tác dụng của sự phosphoryl hóa RyR1 bởi PKA ngoại sinh (wt RyR1-P), (C) PKA không tác động đến RyR1-S2843A chứa một vị trí phosphoryl hóa PKA không chức năng. Bởi vì PKA không làm tăng hoạt tính RyR1-S2843A, Ser-2843 có vẻ như xây dựng nên vị trí phosphoryl hóa PKA duy nhất ở kênh RyR1 ở cơ xương. Do đó, (D) RyR1-S2843D phosphoryl hóa liên tục bất chước sự phosphoryl hóa PKA ngoại sinh trình bày ở (B) xác nhận rằng Ser-2843 là vị trí phosphoryl hóa PKA duy nhất ở kênh RyR1 của xương. Các số ghi một kênh RyR1 trong hai lớp lipid phẳng thể hiện hoạt tính của các kênh ở 150nM $[Ca^{2+}]_{cis}$ (bên phần bào tương) với 1mM ATP. Số ghi ở 0mV, trạng thái đóng của kênh được ký hiệu bởi 'c', và sự mở kênh có chiều hướng lên trên. Tất cả các biểu đồ điểm biên độ được trình bày bên phải. Khả năng mở (P_o) và thời gian dừng mở trung bình (T_o) và thời gian dừng đóng trung bình (T_c) được chỉ ra trên từng vết kênh ở trên.

Hình 19, các phương án A và B, chứng minh sự xả kiệt calstabin1 làm ổn định và cường phosphoryl hóa PKA của kênh RyR1 do luyện tập kéo dài. Luyện tập thể dục nhịp điệu có thể được xác định là một dạng luyện tập thể chất làm tăng tốc độ tim và tăng cường lượng oxy vào để cải thiện phong độ. Ví dụ về luyện tập thể dục nhịp điệu là chạy, đi xe đạp và bơi. Trong nghiên cứu thể hiện trên hình 19, chuột được cho thử luyện tập thể dục nhịp điệu (bắt bơi) trong 90 phút hai lần mỗi ngày. Chuột được tập cho quen với bơi trong bài tập luyện sơ bộ: ngày-3 hai lần 30 phút, ngày-2 hai lần 45 phút, ngày-1 hai lần 60 phút và ngày 0 và sau đó hai lần 90 phút. Sau đó chuột được cho luyện tập thêm 1, 7, hoặc 21 ngày liên tục với hai lần 90 phút mỗi ngày. Giữa các bài tập bơi là thời gian nghỉ 4 giờ, chuột được giữ ấm và được cho thức ăn và nước. Một bể có thể điều chỉnh dòng nước được sử dụng cho chuột tập bơi. Bể acrylic (90cm chiều dài x 45cm chiều rộng x 45cm chiều sâu) đổ nước đến chiều sâu 25cm được sử dụng. Tạo ra dòng nước trong bể bằng bơm. Tốc độ dòng nước trong bài tập bơi là tốc độ không đổi của lưu lượng 1l/phút. nhiệt độ nước được duy trì ở 34°C bằng máy gia nhiệt bằng điện. Chuột đáp ứng về tuổi và trọng lượng được sử dụng để loại trừ sự khác biệt về sức nổi so với chất béo cơ thể.

Bằng cách sử dụng việc bơi bắt buộc là phương pháp hiệu quả để làm tăng khả năng tập thể dục cơ xương ở chuột, chế phẩm và tình trạng phosphoryl hóa của phức

hợp kênh RyR1 xương được khảo sát. Bất ngờ là, sau ba tuần bơi hai lần 90 phút mỗi ngày, chuột C57Bl6 kiểu đại thể hiện sự tăng phosphoryl hóa RyR1 bởi PKA đáng kể trong khi sự phosphoryl hóa Ca^{2+} -calmodulin kinaza II (CaMKII) không thay đổi chứng tỏ tính đặc hiệu của con đường căng thẳng biểu hiện protein RyR1 là ổn định, tuy nhiên, các kênh RyR1 bị xả kiệt cấu trúc dưới phân tử calstabin1 (FKBP12) làm ổn định. Đã được chỉ ra rằng sự cường phosphoryl hóa RyR1 và xả kiệt calstabin1 là phù hợp với các kênh RyR1 dễ rò mà gây ra rò Ca^{2+} SR nội bào.

Các kênh RyR1 được cường phosphoryl hóa bởi PKA và xả kiệt cấu trúc dưới phân tử calstabin1 làm ổn định sau 3 tuần bơi hai lần 90 phút mỗi ngày. Như thấy trong phương án A, phức hợp kênh RyR1 phân tử lớn đã kết tủa miễn dịch cho thấy sự phosphoryl hóa PKA tăng lên ở Ser-2844 (tương ứng với RyR1-Ser-2843 người) trong đó phosphoryl hóa CaMKII tại Ser-2849 (tương ứng với RyR1-Ser-2848 người) không thay đổi. Đi kèm với cường phosphoryl hóa RyR1-Ser-2844 bởi PKA tăng lên, calstabin1 bị xả kiệt từ phức hợp kênh. Như thấy trong phương án B, việc làm bình thường hóa việc phosphoryl hóa và hàm lượng calstabin1 đến bốn cấu trúc dưới phân tử của phức hợp kênh tetrame cho thấy tăng đáng kể về phosphoryl hóa PKA và xả kiệt cấu trúc dưới phân tử calstabin1 làm ổn định. Chuột đối chứng, không luyện tập; chuột bơi được luyện tập hai lần 90 phút mỗi ngày trong 3 tuần (số liệu sơ bộ). $P < 0,05$.

Hình 20, các phương án A và B, chứng minh rằng sự phosphoryl hóa PKA tăng lên trong thời gian luyện tập kéo dài tăng. Để khảo sát ảnh hưởng của thời gian luyện tập kéo dài đối với khuyết tật kênh giải phóng Ca^{2+} RyR1, chuột được để cho bơi trong 1, 7, hoặc 21 ngày sau đó giết ngay lập tức. Luyện tập kéo dài lâu hơn dẫn đến sự tăng đáng kể cường phosphoryl hóa RyR1 bởi PKA bắt đầu vào ngày thứ 7 và bão hòa vào ngày 21.

Trong Hình 20, phương án A, phức hợp kênh RyR1 kết tủa miễn dịch cho thấy mức phosphoryl hóa bởi PKA tăng đáng kể và trên mức sinh lý ở Ser-2844 (tương ứng với RyR1-Ser-2843 người) sau 7 ngày luyện tập bơi. Trong Hình 20, phương án B, việc không làm bình thường hóa sự phosphoryl hóa RyR2-Ser-2844 trong phức hợp kênh tetrame chứng minh sự tăng đáng kể phosphoryl hóa bởi PKA. *, $P < 0,05$; **, $P < 0,005$.

Tóm lại, số liệu của hình 20 cho thấy rằng luyện tập kéo dài dẫn đến sự phosphoryl hóa RyR1 bởi protein kinaza A (PKA) tăng đáng kể góp phần vào việc xả kiệt cấu trúc dưới phân tử calstabin1 làm ổn định bởi phức hợp kênh là nguyên nhân gây khuyết tật chức năng.

Hình 21 trình bày số liệu thể hiện việc kích thích giao cảm cơ xương tăng lên mạn tính, dẫn đến sự rò Ca^{2+} nội bào phụ thuộc RyR1 và mỗi cơ tăng lên đáng kể. Đây là kết quả chức năng của sự cường phosphoryl hóa RyR1 bởi PKA tăng lên mạn tính? Như chỉ ra trong Hình 21 đối với chuột nhắt và chuột cống bị suy tim do nhồi máu cơ tim, cường phosphoryl hóa PKA RyR1 mạn tính dẫn đến mỗi cơ tăng lên.

Trong phương án A, có thể thấy rằng mỗi cơ xương ở bệnh suy tim sớm hơn đối chứng. Cơ dếp chuột cống ($n = 5$ đối chứng, $n = 8$ HF) được đặt lên bề mô để đánh giá chức năng cơ. Vết thời gian mệt mỗi đại diện được chỉ ra đối với cơ xương đối chứng và HF. Đồ thị cột cho thấy thời gian trung bình ($\pm$ S.D.) đến 40% mệt mỗi. *, $P < 0,05$. Trong phương án B, có thể thấy rằng cơ xương ở bệnh suy tim đạt được lực co cứng cơ dạng uốn ván tối đa chậm hơn cơ xương đối chứng. Lực co cứng cơ dạng uốn ván được gây ra bởi kích thích trường tần số cao. Đồ thị cột cho thấy thời gian co dạng uốn ván 50%. **, $P < 0,01$. Phương án C chứng minh sự tương quan giữa thời gian mệt mỗi và phosphoryl hóa RyR1 bởi PKA ($r = 0,88$) ở cơ xương chuột cống từ chuột cống giả vờ và chuột cống suy tim. Chức năng cơ và sự phosphoryl hóa PKA RyR1 được đánh giá bằng cách sử dụng cơ dếp đối bên từ mỗi con chuột.

Tóm lại, Hình 21 đưa ra số liệu cho thấy rằng luyện tập kéo dài gây cường phosphoryl hóa RyR1 bởi PKA và xả kiệt calstabin1, và hình 21 cho thấy rằng khuyết tật tương tự xuất hiện ở các dạng bệnh có hoạt tính giao cảm tăng lên gây ra rò Ca^{2+} SR nội bào và mỗi cơ xương tăng lên đáng kể.

Một vấn đề khác trong khi luyện tập kéo dài và căng thẳng là thoái hóa cơ xương góp phần làm giảm tính năng cơ xương. Để đánh giá sự thay đổi cấu trúc trong khi luyện tập kéo dài, sự thay đổi mô ở cơ co giật nhanh của chuột trải qua 3 tuần luyện tập bơi được xác định. Kết quả được trình bày trong hình 22. Vết cắt ngang của chuột *M. extensor digitorum longus* (EDL) cho thấy sự thay đổi về mô phù hợp với sự thoái hóa sợi cơ do sự quá tải Ca^{2+} nội bào từ kênh RyR1 khuyết tật. Do đó, luyện tập

kéo dài trong 90 phút hai lần mỗi ngày gây ra kiểu hình loạn dưỡng ở cơ EDL của chuột C57Bl6 bình thường.

Nhuộm màu Trichrome cho thấy các sợi cơ bị nén lại của chiều cắt ngang tương tự ở chuột đối chứng không luyện tập (WT) (bên trái). Bơi ba tuần dẫn đến thoái hóa sợi cơ và lắng đọng collagen kẽ với kích thước sợi không đều. Nhuộm màu hematoxylin-eosin (H&E) cho thấy sự thay đổi nhân và chết sợi cơ. Các thay đổi này phù hợp với sự tái lập cấu trúc loạn dưỡng.

Kênh kali chỉnh kiểu chậm (I(Kr)) là quan trọng đối với việc tái phân cực điện thế hoạt động ở tim. HERG là cấu trúc dưới phân tử tạo lỗ của kênh I(Kr). Sự ức chế chức năng I(Kr), ví dụ là tác dụng phụ của dược chất hoặc kết quả của đột biến ở hERG, có thể dẫn đến hội chứng QT dài (LQT), hội chứng này kết hợp với nguy cơ loạn nhịp tim đe dọa cuộc sống tăng lên. Hợp chất theo sáng chế thể hiện mức hoạt tính phong bế hERG thấp hơn so với JTV-519, như được chứng minh trong các hình 23- 43. Do đó, hợp chất theo sáng chế được cho là ít độc hơn và/hoặc có tác dụng phụ ít hơn so với JTV-519.

Hình 23 đến 26 minh họa tác dụng của hợp chất ARM036 (cũng được gọi là S36) và ARM036-Na (muối natri của ARM036) đối với dòng hERG.

Hình 23 cho thấy việc ghi lại dòng hERG điện áp-kẹp điển hình trước (đối chứng) và sau khi sử dụng ARM036 ở nồng độ 100 μ M. Phương pháp xung điện áp được sử dụng để hoạt hóa các dòng hERG được minh họa dưới đây dưới vết dòng. Có thể thấy rằng sau khi hoạt hóa bởi tiền xung có điều kiện (đến +20mV), sự tái phân cực từng phần (xung thử nghiệm -50mV) của màng gọi lên một dòng cuối bên ngoài lớn, suy yếu chậm. Việc sử dụng ARM036 làm giảm đến tối thiểu dòng cuối bên ngoài theo cách phụ thuộc nồng độ và thời gian.

Hình 24 thể hiện khoảng thời gian điển hình của tác dụng của ARM036 ở nồng độ 100mM đối với biên độ của dòng kênh hERG.

Hình 25 là đồ thị cho thấy sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM036 đối với dòng hERG. Bảng 1 thể hiện số liệu bằng số mà được minh họa bằng đồ thị ở hình 25. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM036 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC₅₀ của ARM036.

Bảng 1

Nồng độ (μM)	Giá trị trung bình	SD	SEM	N
10	0,7%	0,3%	0,2%	3
100	0,9%	0,7%	0,4%	3

Hình 26 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM036-Na đối với dòng hERG. Bảng 2 thể hiện số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 26. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM036-Na thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC_{50} của ARM036-NA.

Bảng 2

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Từng số liệu (% ức chế)
ARM036-Na	ND	0,01	0,2%	0,2%	0,2%	2	0,0%
							0,3%
		0,1	5,0%	7,1%	5,0%	2	10,0%
							0,0%
		1	5,5%	4,4%	3,1%	2	2,4%
							8,6%
		10	6,7%	2,2%	1,6%	2	5,1%
							8,2%

Hình 27 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM047 đối với dòng hERG. Bảng 3 thể hiện số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 27. Giá trị IC_{50} của ARM047 phong bế dòng hERG là $2,496\mu\text{M}$.

Bảng 3

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Từng số liệu (% ức chế)
--------------------	------------------------------------	---------------------------	---------------------	-----------------	----------------	---	-------------------------

			bình				
ARM047	2,496	0,01	2,7%	1,4%	1,0%	2	1,7%
							3,7%
		0,1	9,7%	4,5%	3,2%	2	6,5%
							12,9%
		1	29,6%	8,6%	5,0%	3	30,8%
							20,4%
							37,5%
		10	78,0%	3,6%	2,1%	3	82,1%
							75,9%
							75,9%

Hình 28 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM048 đối với dòng hERG. Bảng 4 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 28. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM048 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng ít hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC_{50} đối với ARM048.

Bảng 4

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Tổng số liệu (% ức chế)
ARM048	ND	0,01	1,3%	1,1%	0,8%	2	0,5%
							2,0%
		0,1	3,6%	0,9%	0,6%	2	4,2%
							2,9%
		1	4,1%	0,8%	0,6%	2	4,7%
							3,5%
		10	14,0%	1,7%	1,2%	2	15,2%

							12,8%
--	--	--	--	--	--	--	-------

Hình 29 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM050 đối với dòng hERG. Bảng 5 thể hiện số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 29. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM050 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC_{50} của ARM050.

Bảng 5

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Từng số liệu (% ức chế)
ARM050	ND	0,01	1,8%	0,9%	0,7%	2	1,1%
							2,4%
		0,1	3,7%	1,4%	1,0%	2	2,7%
							4,7%
		1	6,1%	1,4%	1,0%	2	7,1%
							5,1%
		10	24,2%	4,0%	2,9%	2	27,0%
							21,3%

Hình 30 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM057 đối với dòng hERG. Bảng 6 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 30. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM057 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC_{50} của ARM057.

Bảng 6

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Từng số liệu (% ức chế)
--------------------	-----------------------	---------------------	---------------------	-----------------	----------------	---	-------------------------

			bình				
ARM057*	ND	0,01	0,2%	0,2%	0,2%	2	0,3%
							0,0%
		0,1	7,3%	4,5%	3,2%	2	4,1%
							10,4%
		1	2,7%	3,7%	2,6%	2	5,3%
							0,1%
		10	13,6%	6,7%	4,8%	2	18,3%
							8,8%

Hình 31 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM064 đối với dòng hERG. Bảng 7 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 31. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM064 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC_{50} của ARM064.

Bảng 7

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Tổng số liệu (% ức chế)
ARM064	ND	0,01	0,2%	1,1%	0,8%	2	-0,6%
							1,0%
		0,1	9,0%	1,3%	0,9%	2	9,9%
							8,1%
		1	9,6%	5,1%	3,6%	2	13,2%
							6,0%
		10	30,3%	2,5%	1,7%	2	32,0%
							28,5%

Hình 32 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM074 đối với dòng hERG. Bảng 8 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 32. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM050 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC_{50} của ARM074.

Bảng 8

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Từng số liệu (% ức chế)
ARM074	ND	0,01	1,9%	1,6%	1,1%	2	0,8%
							3,0%
		0,1	4,8%	1,6%	1,1%	2	5,9%
							3,7%
		1	1,3%	1,6%	1,1%	2	0,2%
							2,4%
							5,6%
		10	9,5%	0,2%	0,2%	2	9,3%
							9,6%
							14,0%

Hình 33 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM075 đối với dòng hERG. Bảng 9 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 33. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM075 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC_{50} của ARM075.

Bảng 9

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Từng số liệu (% ức chế)
--------------------	-----------------------	---------------------	---------------------	-----------------	----------------	---	-------------------------

			bình				
ARM075	ND	0,01	1,4%	0,4%	0,3%	2	1,7%
							1,1%
		0,1	3,7%	1,6%	1,1%	2	2,6%
							4,8%
		1	3,9%	0,3%	0,2%	2	3,7%
							4,1%
		10	16,0%	1,8%	1,3%	2	14,7%
							17,2%

Hình 34 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM076 đối với dòng hERG. Bảng 10 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 34. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM076 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC_{50} của ARM076.

Bảng 10

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Từng số liệu (% ức chế)
ARM076	ND	0,01	0,4%	0,5%	0,4%	2	0,0%
							0,7%
		0,1	2,5%	2,2%	1,6%	2	4,0%
							0,9%
		1	3,1%	1,5%	1,1%	2	2,0%
							4,1%
		10	11,2%	1,6%	1,2%	2	10,0%
							12,3%

Hình 35 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM077 đối với dòng hERG. Bảng 11 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 35. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM077 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC_{50} của ARM077.

Bảng 11

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Từng số liệu (% ức chế)
ARM077	ND	0,01	1,3%	0,2%	0,2%	2	1,4%
							1,1%
		0,1	7,5%	5,5%	3,9%	2	11,4%
							3,6%
		1	3,6%	0,6%	0,4%	2	3,1%
							4,0%
		10	4,1%	4,5%	3,2%	2	0,9%
							7,2%

Hình 36 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM101 đối với dòng hERG. Bảng 12 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 36. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM101 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC_{50} của ARM101.

Bảng 12

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Từng số liệu (% ức chế)
ARM101	4,406	0,01	3,4%	1,3%	0,9%	2	4,3%
							2,5%

		0,1	6,4%	1,8%	1,3%	2	5,1%
							7,6%
		1	23,0%	5,7%	4,1%	2	18,9%
							27,0%
		10	65,8%	1,3%	0,9%	2	66,7%
							64,9%

Hình 37 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM102 đối với dòng hERG. Bảng 13 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 37. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM102 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC₅₀ của ARM102.

Bảng 13

ID chất thử nghiệm	IC ₅₀ (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Từng số liệu (% ức chế)
ARM102*	ND	0,01	2,5%	2,8%	2,0%	2	0,5%
							4,4%
		0,1	4,2%	3,3%	2,4%	2	1,8%
							6,5%
		1	5,7%	6,9%	4,9%	2	0,8%
							10,5%
		10	47,3%	1,5%	1,1%	2	46,2%
							48,3%

Hình 38 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM103 đối với dòng hERG. Bảng 14 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 38. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM103 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC₅₀ của ARM103.

Bảng 14

ID chất thử nghiệm	IC ₅₀ (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Tổng số liệu (% ức chế)
ARM103*	ND	0,01	6,8%	7,5%	5,3%	2	12,1%
							1,5%
		0,1	3,3%	1,3%	0,9%	2	4,2%
							2,4%
		1	7,3%	3,3%	2,3%	2	5,0%
							9,5%
		10	29,2%	1,1%	0,8%	2	28,4%
							29,9%

Hình 39 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM104 đối với dòng hERG. Bảng 15 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 39. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM104 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC₅₀ của ARM104.

Bảng 15

ID chất thử nghiệm	IC ₅₀ (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Tổng số liệu (% ức chế)
ARM104	ND	0,01	1,6%	0,5%	0,4%	2	1,2%
							1,9%
		0,1	2,5%	2,0%	1,4%	2	1,1%
							3,9%
		1	4,6%	2,1%	1,5%	2	3,1%

							6,0%
		10	7,4%	1,3%	0,9%	2	8,3%
							6,5%

Hình 40 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM106 đối với dòng hERG. Bảng 16 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 40. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM106 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC_{50} của ARM106.

Bảng 16

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Tổng số liệu (% ức chế)
ARM106	ND	0,01	1,3%	0,6%	0,4%	2	0,9%
							1,7%
		0,1	7,2%	3,5%	2,5%	2	9,6%
							4,7%
		1	6,1%	3,7%	2,7%	2	8,7%
							3,4%
		10	15,9%	4,0%	2,8%	2	18,7%
							13,1%

Hình 41 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của ARM107 đối với dòng hERG. Bảng 17 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 41. Bởi vì nồng độ cao nhất của ARM107 thử nghiệm dẫn đến ức chế dòng nhỏ hơn 50%, nên không thể xác định được giá trị IC_{50} của ARM107.

Bảng 17

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Tổng số liệu (% ức chế)
--------------------	-----------------------	---------------------	---------------------	-----------------	----------------	---	-------------------------

			bình				
ARM107	ND	0,01	2,9%	1,6%	1,2%	2	1,7%
							4,0%
		0,1	4,0%	1,2%	0,9%	2	3,1%
							4,8%
		1	6,2%	5,9%	4,2%	2	2,0%
							10,4%
		10	32,1%	11,1%	7,9%	2	24,2%
							39,9%

Hình 42 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của S26 đối với dòng hERG. Bảng 18 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 42. Giá trị IC_{50} của S26 là 7,029 μ M.

Bảng 18

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μ M)	Nồng độ (μ M)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Tổng số liệu (% ức chế)
S26	7,029	0,01	8,9%	0,3%	0,2%	2	9,1%
							8,7%
		0,1	10,5%	2,6%	1,9%	2	12,3%
							8,6%
		1	12,3%	1,3%	1,0%	2	11,3%
							13,2%
		10	58,3%	2,6%	1,8%	2	56,4%
							60,1%

Hình 43 là đồ thị thể hiện sự phụ thuộc nồng độ của tác dụng của JTV-519 (được đề cập trong hình là “ARM0XX”) đối với dòng hERG. Bảng 19 đưa ra số liệu bằng số được minh họa bằng đồ thị ở hình 43. Giá trị IC_{50} đối với JTV-519 là $0,463\mu M$.

Bảng 19

ID chất thử nghiệm	IC_{50} (μM)	Nồng độ (μM)	% ức chế hERG trung bình	% độ lệch chuẩn	% sai số chuẩn	n	Tổng số liệu (% ức chế)
ARM0XX	0,463	0,01	5,0%	0,3%	0,2%	2	5,2%
							4,8%
		0,1	18,1%	11,4%	8,1%	2	10,0%
							26,1%
		1	68,4%	19,1%	13,5%	2	81,9%
							54,9%
		10	92,8%	5,8%	4,1%	2	96,9%
							88,7%

Thuốc chống loạn nhịp tim E-4031, một chất phong bế đã biết của dòng hERG, được sử dụng làm đối chứng dương. E-4031 phong bế dòng hERG với IC_{50} bằng $0,5\mu M$ ($n = 6$).

Tóm lại, hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính phong bế hERG giảm so với JTV-519. Do đó, hợp chất theo sáng chế được cho là ít độc hơn và/hoặc thể hiện tác dụng phụ ít hơn JTV-519.

Bảng 20 dưới đây đưa ra các giá trị EC_{50} cho các hợp chất S1-S107. Các số liệu EC_{50} này có được bằng cách sử dụng thử nghiệm gắn lại FKBP12.6 mô tả ở trên để xác định lượng FKBP12.6 gắn kết với RyR2 được phosphoryl hóa bởi PKA tại các nồng độ khác nhau ($0,5 - 1000$ nM) của hợp chất trình bày trong Bảng 20. Các giá trị EC_{50} được tính bằng cách sử dụng việc khớp đường cong Michaelis-Menten.

Bảng 20

Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)	Hợp chất số	EC ₅₀ (nM)
1	150	48	100
2	211	49	81
3		50	40
4	102	51	175
5	208	52	143
6	252	53	200
7	55	54	77
9	205	55	111
11	181	56	95
12	197	57	73
13	174	58	55
14	182	59	102
19	265	60	68
20		61	95
22	355	62	45
23	268	63	52
25	40	64	44
26	40	66	110
27	ca. 50	67	89
36	15	68	ca. 100
37		74	220
38	44	75	150
40	100	76	25
43	80	77	60

44	121	101	105
45	80	102	135
46	150	104	111
47	20	107	190

Phương pháp sàng hiệu suất cao

Ngoài các hợp chất mô tả ở đây, các hợp chất khác có thể được khám phá là có khả năng điều hòa hoạt tính kênh ion canxi, cụ thể là các kênh có liên quan đến chuỗi kênh ion canxi RyR. Được đề xuất ở đây là thử nghiệm hiệu quả cao để sàng lọc công suất cao các hợp chất khác có khả năng điều biến hoạt tính kênh ion canxi.

Theo cách ví dụ, và như trình bày trong ví dụ 5 dưới đây, thử nghiệm hiệu quả cao để sàng hiệu suất cao đối với các phân tử nhỏ được tiến hành bằng cách làm cố định FKBP, FKBP12 hoặc FKBP12.6 (*chẳng hạn* FKBP12.6 kiểu đại hoặc protein dung hợp, như là GST-FKBP12.6) lên đĩa 96 lỗ được phủ glutathion, bằng cách sử dụng quy trình tiêu chuẩn. Thụ thể ryanodin (RyR) được phosphoryl hóa bởi PKA, cụ thể là RyR1 hoặc RyR3 trong trường hợp FKBP12 và RyR2 trong trường hợp FKBP12.6, được nạp lên đĩa đã phủ FKBP, và được ủ với các hợp chất tại các nồng độ khác nhau (10-100nM) trong 30 phút. Sau đó, rửa đĩa để loại RyR không liên kết, và sau đó ủ với kháng thể kháng RyR (*chẳng hạn* trong 30 phút). Rửa đĩa lần nữa để loại kháng thể kháng RyR không liên kết, và sau đó xử lý bằng kháng thể thứ hai có đánh dấu huỳnh quang. Đọc đĩa bằng máy đọc đĩa huỳnh quang tự động về hoạt tính liên kết.

Theo cách khác, RyR được phosphoryl hóa bởi PKA với sự có mặt của ^{32}P -ATP. RyR được phosphoryl hóa PKA có hoạt tính phóng xạ được nạp lên đĩa 96 lỗ đã phủ FKBP với sự có mặt của chất tương tự JTV-519 và các hợp chất khác ở các nồng độ khác nhau (10-100nM) trong 30 phút. Rửa đĩa để loại RyR đã đánh dấu phóng xạ không liên kết, và sau đó đọc bằng máy đọc đĩa tự động. RyR được phosphoryl hóa bởi PKA cũng được phủ lên đĩa, và ủ với FKBP được đánh dấu ^{32}S với sự có mặt của các hợp chất.

Sáng chế được mô tả trong các ví dụ sau, các ví dụ này được trình bày để giúp hiểu sáng chế và không làm giới hạn theo cách bất kỳ phạm vi sáng chế như được xác định bởi yêu cầu bảo hộ sau đó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: RyR2 được phosphoryl hóa bởi PKA và gắn kết với FKBP12.6

Màng SR tim được chuẩn bị, như mô tả trên đây (Marx, *et al.*, PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation in failing hearts. *Cell*, 101:365-76, 2000; Kaftan, *et al.*, Effects of rapamycin on ryanodine receptor/ $\text{Ca}^{(2+)}$ -release channels from cardiac muscle. *Circ. Res.*, 78:990-97, 1996). FKBP12.6 được đánh dấu ^{35}S được tạo ra bằng cách sử dụng hệ phiên mã/dịch mã nhanh TNT™ từ Promega (Madison, WI). Việc gắn kết [^3H] ryanodin được sử dụng để định lượng mức RyR2. 100 μg microsom được pha loãng trong 100 μl dung dịch đệm 10mM imidazol (độ pH =6,8), ủ với 250nM (nồng độ cuối cùng) [^{35}S]-FKBP12.6 ở 37°C trong 60 phút, sau đó dập tắt bằng 500 μl dung dịch đệm imidazol lạnh như nước đá. Các mẫu được ly tâm ở tốc độ 100.000g trong 10 phút và rửa ba lần trong dung dịch đệm imidazol. Lượng [^{35}S]-FKBP12.6 đã gắn được xác định bằng cách đếm nhấp nháy lỏng kết viên.

Ví dụ 2: Thẩm tách miễn dịch

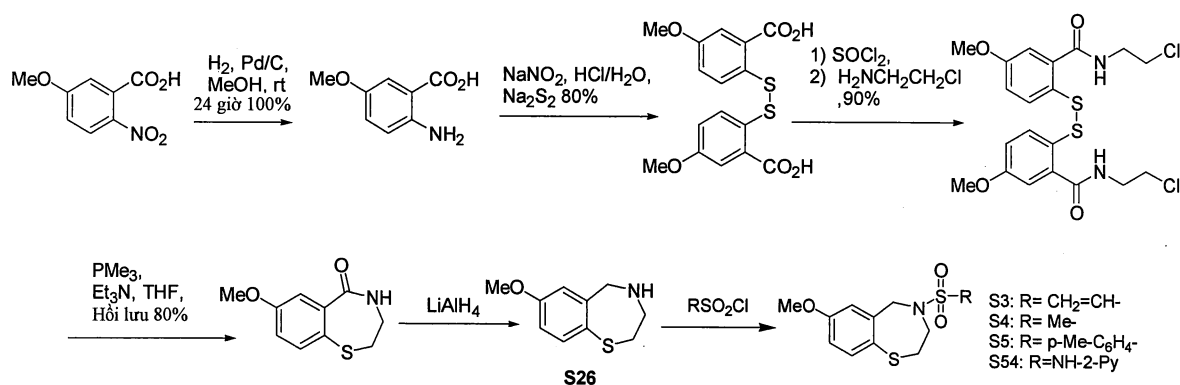
Việc thẩm tách miễn dịch các microsom (50 μg) được thực hiện như mô tả, với kháng FKBP12/12.6 (1:1000), kháng RyR-5029 (1:3000) (Jayaraman, *et al.*, FK506 binding protein associated with the canxi release channel (ryanodine receptor). *J. Biol. Chem.*, 267:9474-77, 1992), hoặc kháng phosphoRyR2-P2809 (1:5000) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng (Reiken, *et al.*, Beta-blockers restore calcium release channel function and improve cardiac muscle performance in human heart failure. *Circulation*, 107:2459-66, 2003). Kháng thể kháng RyR2 đặc hiệu P2809-phosphoepitop là một kháng thể đa dòng của thỏ được tinh chế ái lực, được sản xuất theo đặt hàng của Zymed Laboratories (San Francisco, CA) bằng cách sử dụng peptit, CRTRRI-(pS)-QTSQ, tương ứng với RyR2 được phosphoryl hóa bởi PKA tại Ser²⁸⁰⁹. Sau khi ủ với IgG kháng thỏ có đánh dấu HRP (pha loãng 1:5000; Transduction Laboratories, Lexington, KY), các vết thẩm được hiện ảnh bằng cách sử dụng ECL (Amersham Pharmacia, Piscataway, NJ).

Ví dụ 3: Phép ghi một kênh

Phép ghi một kênh của RyR2 tự nhiên từ tim chuột, hoặc RyR2 tái tổ hợp, được yêu cầu dưới điều kiện điện áp-kẹp ở 0mV, như đã mô tả ở trên (Marx, *et al.*, PKA phosphorylation dissociates FKBP12.6 from the calcium release channel (ryanodine receptor): defective regulation trong failing hearts. *Cell*, 101:365-76, 2000). Các dung dịch không đối xứng được sử dụng cho phép ghi một kênh là: bộ phận *trans* – HEPES, 250mmol/l; Ba(OH)₂, 53mmol/l (trong một số thử nghiệm, Ba(OH)₂ được thay bằng Ca(OH)₂); độ pH =7,35; và bộ phận *cis* – HEPES, 250mmol/l; Tris-bazơ, 125mmol/l; EGTA, 1,0mmol/l; và CaCl₂, 0,5mmol/l; độ pH =7,35. Trừ phi có chỉ dẫn gì khác, phép ghi một kênh được tiến hành với sự có mặt của 150nM [Ca²⁺] và 1,0mM [Mg²⁺] trong bộ phận *cis*. Ryanodin (5mM) được đưa vào bộ phận *cis* để xác nhận tính tương tự của tất cả các kênh. Số liệu được phân tích từ phép ghi dòng đã số hóa bằng cách sử dụng phần mềm Fetchan (Axon Instruments, Union City, CA). Tất cả số liệu được biểu diễn là giá trị trung bình ± SE. Kiểm định *t* student không cặp đôi được sử dụng để so sánh thông kê các giá trị trung bình giữa các thử nghiệm. Giá trị *p*<0,05 được coi là có ý nghĩa thống kê.

Ví dụ 4: hợp chất và phương pháp tổng hợp các hợp chất này

Sơ đồ 1: Tổng hợp S3, S4, S5 và S54



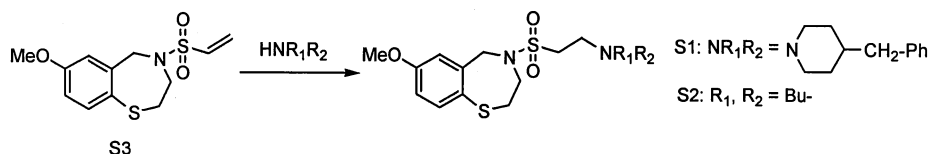
Synthon S26 được điều chế theo phương pháp mô tả trong đơn Mỹ số 10/680,988.

Tổng hợp S3 (sơ đồ 1): Dung dịch đã khuấy của axit vinylsulfonic (22mg, 0,2mmol) trong CH₂Cl₂ khan (5ml) được thêm thionyl clorua (2M trong CH₂Cl₂, 0,1ml, 0,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và làm bay hơi dưới chân không. Cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂ (5ml). Thêm nhỏ giọt

vào dung dịch này dung dịch của S26 (20mg, 0,1mmol) trong CH_2Cl_2 (3ml) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong một giờ và ở nhiệt độ trong phòng thêm một giờ nữa và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa và 1N HCl. Sau khi loại dung môi, sản phẩm S3 được tinh chế bằng sắc ký cột SiO_2 dưới dạng dầu không màu (18mg, 65%).

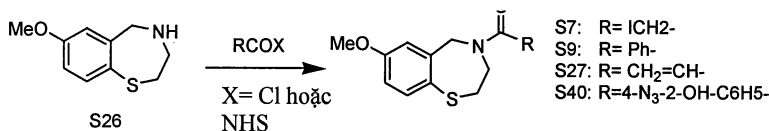
Tổng hợp S4 (sơ đồ 1): Dung dịch đã khuấy của S26 (20mg, 0,1mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml) được thêm metylsulfonyl clorua (26mg, 0,2mmol) và triethylamin (30mg, 0,3mmol) ở 0°C . Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong một giờ và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và làm khô qua natri sulfat. Sau khi lọc và làm bay hơi dung môi hữu cơ, sản phẩm S4 được tinh chế bằng sắc ký cột SiO_2 (25mg dầu, hiệu suất: 90%). Tương tự như vậy, S5 và S54 được tổng hợp với hiệu suất lần lượt là 95% và 91%.

Sơ đồ 2: Tổng hợp S1 và S2



Tổng hợp S1 và S2 (sơ đồ 2): Dung dịch của S3 (28mg, 0,1mmol) trong clorofom (5ml) được thêm 4-benzylpiperidin (18mg, 0,1mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một ngày. Sau khi loại dung môi hữu cơ, cặn được tinh chế trên cột silicagel. Sản phẩm S1 thu được là dầu không màu (34mg, hiệu suất 75%). S2 được tổng hợp theo cách tương tự từ S3 và dibutylamin với hiệu suất 78%.

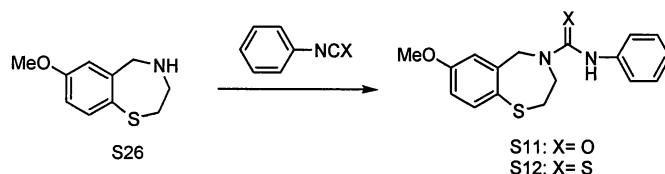
Sơ đồ 3: Tổng hợp S7, S9 và S40



Tổng hợp S7, S9, S27 và S40 (sơ đồ 3): Dung dịch đã khuấy của axit iodoaxetic (37mg, 0,2mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) được thêm thionyl clorua (dung dịch 2M trong CH_2Cl_2 , 0,1ml, 0,2mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong một giờ và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi loại dung môi, clorua axit thô được thêm vào dung dịch đã khuấy của S26 (20mg, 0,1mmol) và triethylamin (30mg, 0,3mmol) trong

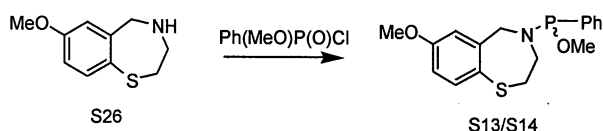
CH_2Cl_2 (10ml) ở 0°C . Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong một giờ và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa và 1N HCl. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột thu được S7 là dầu không màu (34mg, hiệu suất 95%). Tương tự như vậy, S9 được tổng hợp với hiệu suất 95%; synthon S27 được tổng hợp với hiệu suất 96%; và S40 được tổng hợp với hiệu suất 91% bằng cách sử dụng axit N-hydroxysuxinimidyl 4-azidosalixylic (NHS-ASA).

Sơ đồ 4: Tổng hợp S11 và S12



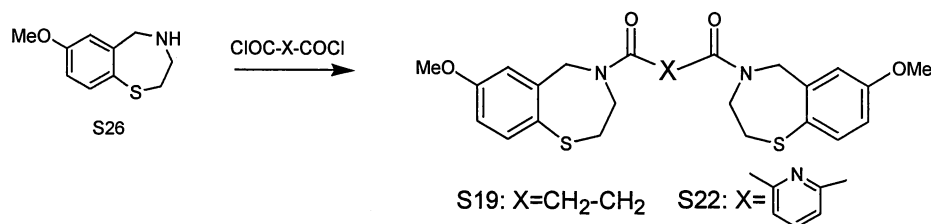
Tổng hợp S11 và S12 (sơ đồ 4): Dung dịch của S26 (20mg, 0,1mmol) trong pyridin (1ml) được thêm phenyl isoxyanat (18mg, 0,15mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau đó etyl axetat (10ml) được thêm vào và pha hữu cơ được rửa bằng 1N HCl và natri bicacbonat bão hòa. Sản phẩm S11 được tinh chế bằng sắc ký cột SiO_2 dưới dạng chất rắn màu trắng (27mg, hiệu suất: 86%). Tương tự như vậy, S12 được tổng hợp từ S26 và phenyl isothioxyanat với hiệu suất 85%.

Sơ đồ 5: Tổng hợp S13 và S14



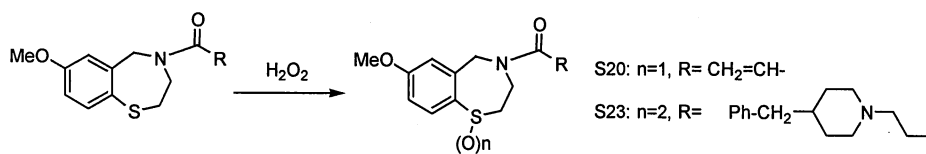
Tổng hợp S13 và S14 (Sơ đồ 5): S26 (20mg, 0,1mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml) được thêm triethylamin (30mg, 0,3mmol) và phenyl metoxyphosphonyl clorua (38mg, 0,2mmol) ở 0°C . Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa. Các chất đồng phân được tách ra và tinh chế bằng cột silicagel thu được S13 (14mg, hiệu suất: 40%) và S14 (16mg, hiệu suất: 45%).

Sơ đồ 6: Tổng hợp S19 và S22



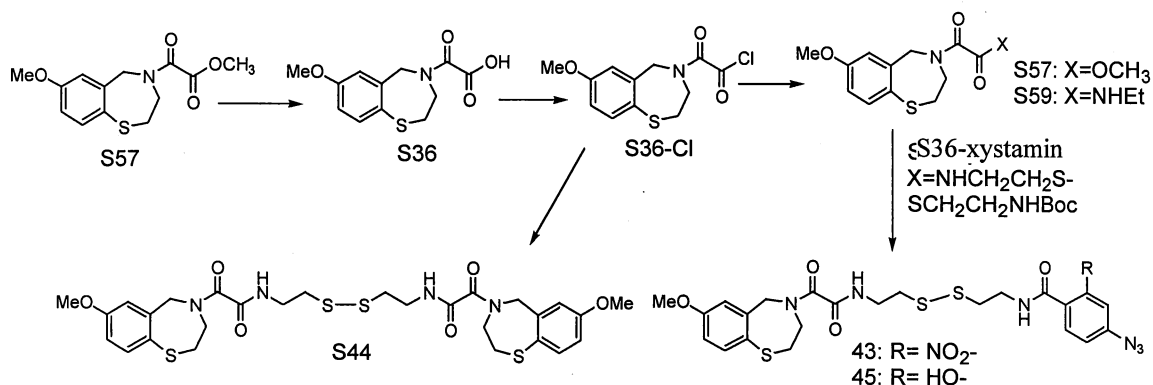
Tổng hợp S19 (Sơ đồ 6): Dung dịch đã khuấy của S26 (20mg, 0,1mmol) và triethylamin (30mg, 0,3mmol) trong CH₂Cl₂ (5ml) được thêm clorua 1,4-butyldiaxit (8mg, 0,05mmol) ở 0°C. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong một giờ và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Pha hữu cơ được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa và 1N HCl và nước. Sau khi loại dung môi, sản phẩm S19 được tinh chế bằng sắc ký cột (dầu, 19mg, hiệu suất 80%). Tương tự như vậy S22 được điều chế từ diclorua của axit 2,6 pyridyl dicarboxylic.

Sơ đồ 7: tổng hợp S20 và S23



Tổng hợp S20 và S23 (sơ đồ 7): S27 (25mg, 0,1mmol) trong MeOH (5ml) được xử lý bằng H₂O₂ (30%, 0,5ml) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Sau khi xử lý bằng dung dịch natri thiosulfat, metanol được loại đi bằng cách làm bay hơi. Cặn tạo thành được hòa tan trong etyl axetat (10ml) và rửa bằng natri cacbonat bão hòa. Sau khi làm khô qua natri sulfat, dung môi được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel thu được S20 dưới dạng dầu không màu (16mg, hiệu suất 60%). Tương tự như vậy, S23 được tổng hợp từ S10.

Sơ đồ 8: tổng hợp S36, S43, S44, S45, S57, S59

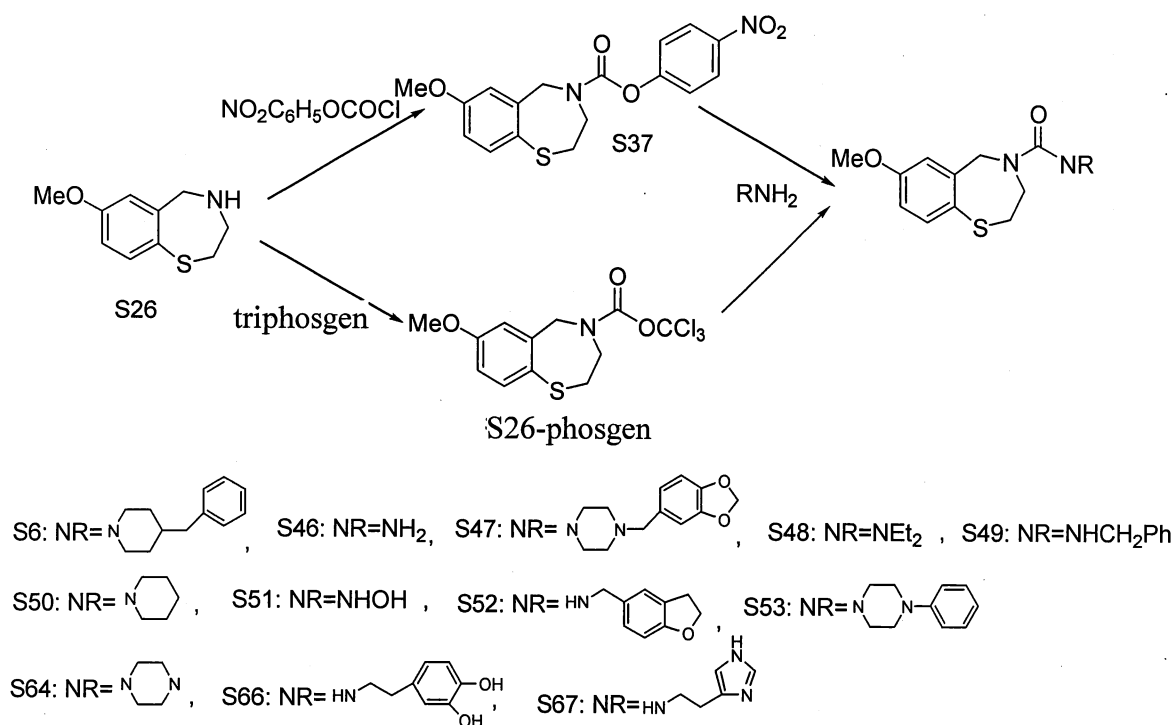


Tổng hợp S36 và S57 (Sơ đồ 8): Dung dịch đã khuấy của S26 (0,85g, 4,4mmol) và pyridin (0,70g, 8,8mmol) trong CH_2Cl_2 (50ml) ở 0°C được thêm nhỏ giọt methyl clooxoacetat (0,81g, 6,6mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ sau đó rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, 1N HCl, và nước. Sắc ký cột silicagel thu được S57 dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1g, hiệu suất 90%). S57 (1,1g, 3,9mmol) được hòa tan trong metanol (10ml) và sau đó dung dịch của natri hydroxit (0,3g, 7,5mmol) trong nước (10ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Sau khi dung môi được loại đi, cặn được hòa tan trong nước (10ml) và rửa bằng ete (2x10ml). Pha nước được axit hóa bằng 1N HCl đến độ pH=2. Sản phẩm được chiết bằng CH_2Cl_2 (2x10ml). Loại dung môi thu được sản phẩm S36 dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0g, hiệu suất 100%). Sản phẩm có thể được tinh chế thêm nữa bằng cách kết tinh lại. S38 được tổng hợp tương tự như vậy (xem danh sách cấu trúc).

Tổng hợp S43, S44, S45 và S59 (Sơ đồ 8): S36 (150mg, 0,56mmol) được xử lý bằng thionyl clorua (5ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi loại thionyl clorua dư, sản phẩm thô S36-Cl được hòa tan trong CH_2Cl_2 (10ml) và thêm vào dung dịch này xystamin được bảo vệ một lần Boc và pyridin (0,2ml, 196mg, 2,48mmol) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong một giờ và ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và dập tắt bằng natri bicacbonat bão hòa. Pha hữu cơ được tách ra và dung môi được loại đi thu được hợp chất trung gian S36-xystamin, hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột SiO_2 với hiệu suất 80%. Loại bảo vệ nhóm Boc bằng axit trifloaxetic trong CH_2Cl_2 , và S36-xystamin đã loại bảo vệ được sử dụng để tổng hợp S43 và S45 bằng phản ứng với este hoạt hóa bởi NHS của hợp chất azido. Hiệu suất là 75% đối với S43 và 80% đối với S45.

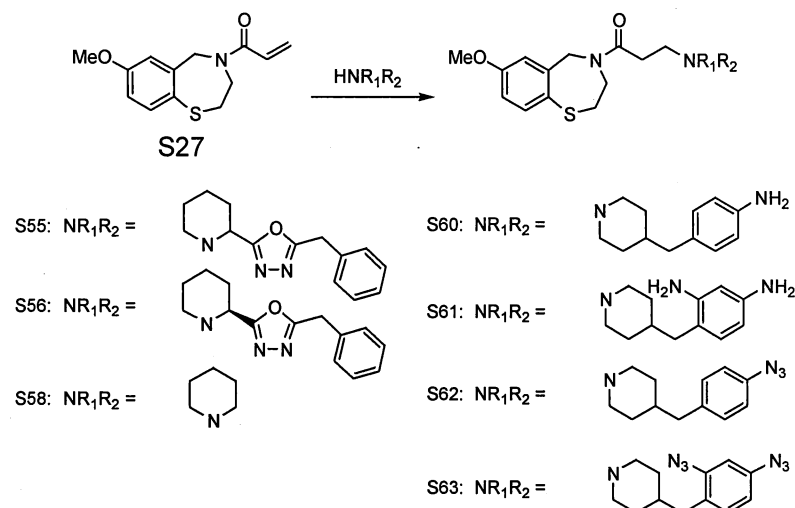
S44 được tổng hợp dưới dạng sản phẩm phụ của phản ứng sau: S36 (50mg, 0,19mmol) được xử lý bằng thionyl clorua (2ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi loại thionyl clorua dư, sản phẩm thô được hòa tan trong CH_2Cl_2 (5ml). Thêm vào dung dịch này xystamin (134mg, 0,88mmol) và pyridin (98mg, 1,23mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. S44 được tinh chế bằng sắc ký cột dưới dạng chất rắn màu trắng (20mg, 16%). Tương tự như vậy, S57 và S59 được tổng hợp bằng phản ứng của S36-Cl với metanol hoặc etylamin (Sơ đồ 8).

Sơ đồ 9: Tổng hợp chất tương tự dựa trên ure S6, S46-S53, S64, S66, S67



Tổng hợp các chất tương tự dựa vào ure S6, S46-S53, S64, S66, S67 (Sơ đồ 9). S26 (195mg, 1,0mmol) trong CH_2Cl_2 (20ml) được thêm 4-nitrophenyl clorofomat (220mg, 1,1mmol) và triethylamin (120mg, 1,2mmol) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng và rửa bằng nước. Loại dung môi, tiếp theo là tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột thu được hợp chất S37 (330mg, 91%). Phản ứng của S37 (36mg, 0,1mmol) với một đương lượng amin trong DMF (3ml) qua đêm thu được các hợp chất dựa trên ure với hiệu suất $>60\%$ sau khi tinh chế bằng sắc ký cột SiO_2 . Theo cách khác, hợp chất dựa trên ure có thể được tổng hợp qua sản phẩm trung gian S26-phosgen đa dụng và hoạt tính hơn trình bày trong Sơ đồ 9.

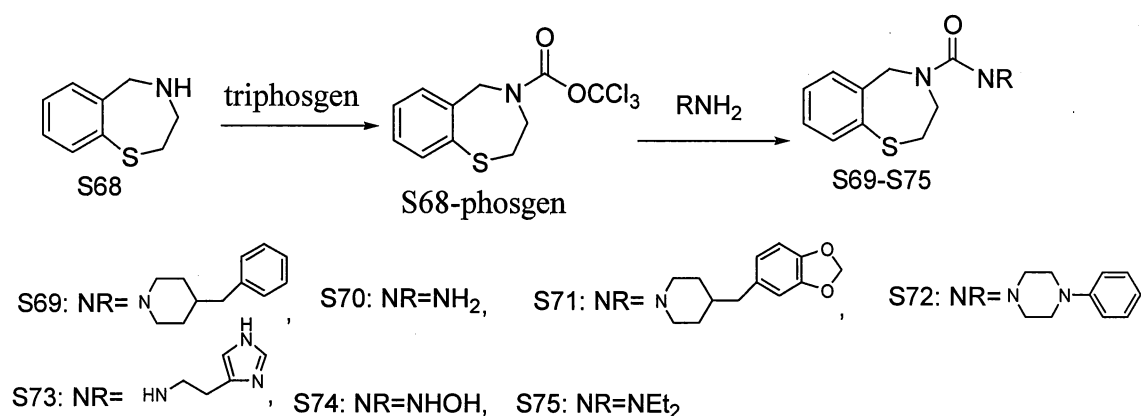
Sơ đồ 10: tổng hợp S55, S56, S58, S60-S63



Tổng hợp S55, S56, S58, S60-S63 (Sơ đồ 10): Hỗn hợp phản ứng của S27 (25mg, 0,1mmol) và 4-(4-aminobenzyl)piperidin (19mg, 0,1mmol) trong clorofom (5ml) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 ngày. Sau khi loại dung môi, sản phẩm S60 được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel dưới dạng chất rắn màu trắng (36mg, hiệu suất 90%). S55, S56, S58, và S61-S63 được tổng hợp tương tự như vậy theo phương pháp mô tả ở trên.

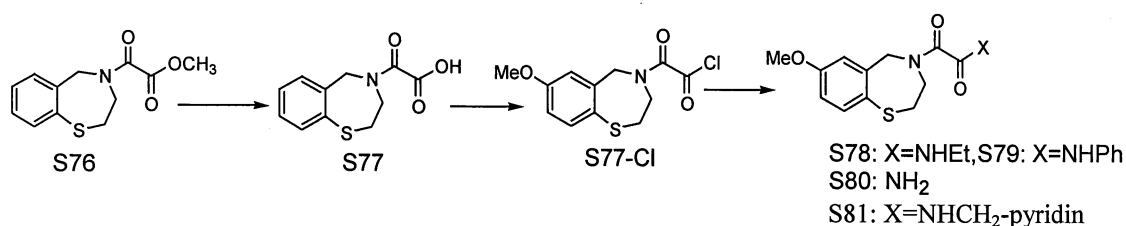
Thử nghiệm đối với hợp chất mới

Sơ đồ 11: tổng hợp chất tương tự dựa trên ure S69-S75

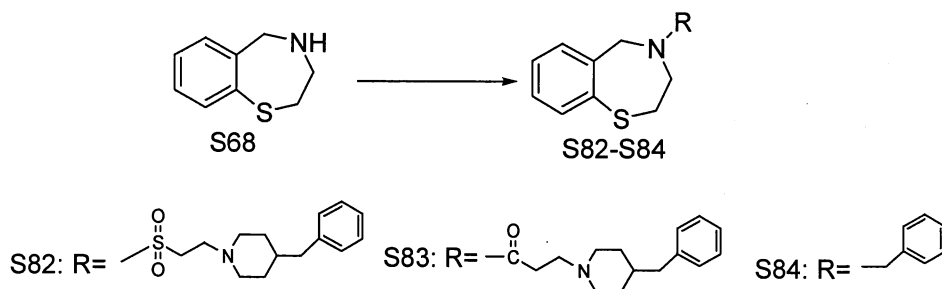


Các chất tương tự S69-S75, không có nhóm metoxyl trên vòng benzen ($R=H$ trong công thức I), được tổng hợp như trình bày trong sơ đồ 11 theo cách tương tự như sử dụng để tổng hợp S46-S53 (xem Sơ đồ 9). Việc tổng hợp bắt đầu với S68 có bán trên thị trường và liên quan đến hợp chất trung gian đa dụng, S68-phosgen, thu được S69-S75 với hiệu suất 60-95%.

Sơ đồ 12: tổng hợp S76-S81

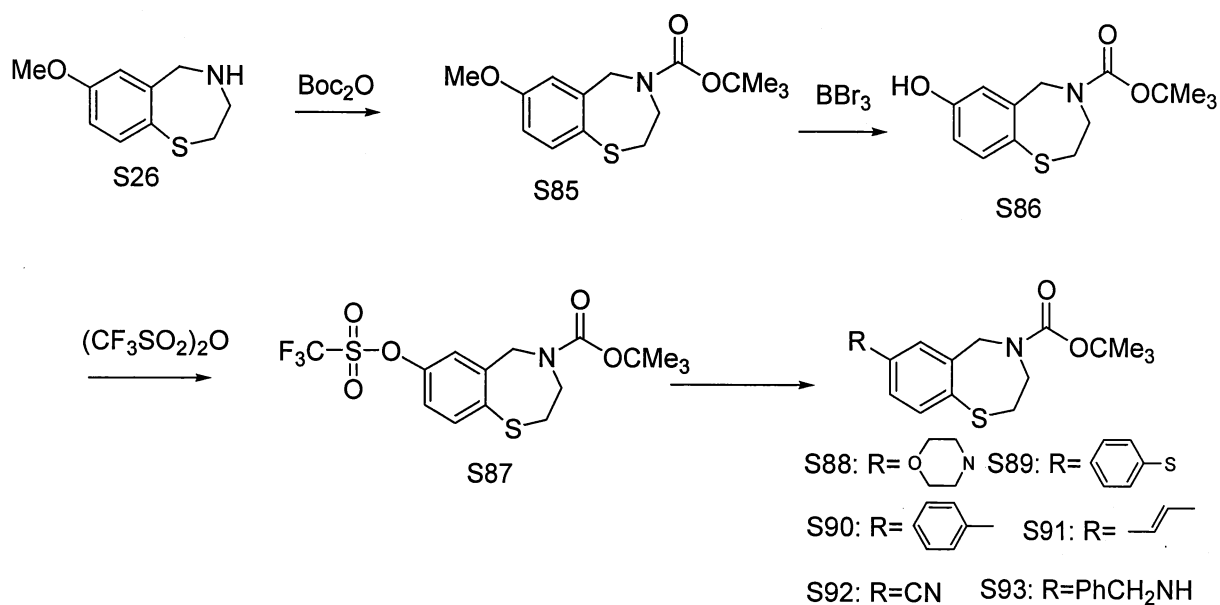


Sơ đồ 13: tổng hợp S82-S84



Theo cách tương tự như tổng hợp S36, S43-S45, S57, và S59 (Sơ đồ 8), S76-S81 được tổng hợp từ S68 có bán trên thị trường như trình bày trong sơ đồ 12 với hiệu suất 70-95%. Bằng cách sử dụng S68 làm nguyên liệu ban đầu, hợp chất S82, S83, và S84, như trình bày trong sơ đồ 13, cũng được tổng hợp tương tự với hợp chất có nhóm metoxy trên vòng benzen (R=4-OCH₃ trong công thức I).

Sơ đồ 14: tổng hợp S88-S93



Tổng hợp S85-S93 được thực hiện như trình bày trong sơ đồ 14. Sau đây là ví dụ tổng hợp.

Tổng hợp S85: Dung dịch của S26 (10mmol), di-*tert*-butyl dicacbonat (11mmol), và triethylamin (12mmol) trong diclometan (100ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10ml) và lớp nước được chiết bằng diclometan (2 x 15ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat và cô dưới chân không thu được S85 dưới dạng dầu không màu (2,90g, hiệu suất 98%).

Tổng hợp S86: Dung dịch của S85 (2,36g, 8mmol) trong diclometan (100ml) ở -78°C được thêm BBr₃ (dung dịch 1,0M trong diclometan) (18ml, 18mmol) nhỏ giọt. Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng metanol (100ml) và cô dưới chân không. Sản phẩm S86 được tinh chế bằng sắc ký cột.

Tổng hợp S87: Dung dịch của S86 (6mmol) trong diclometan (40ml) ở 0°C được thêm triethylamin (7mmol) tiếp theo là triflometylsulfonyl anhydrit (7mmol). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và hỗn hợp phản ứng được dập tắt bằng nước (10ml). Lớp nước được chiết bằng diclometan (2 x 15ml), và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat và cô dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh thu được S87 với hiệu suất 75%.

Tổng hợp S88: Hỗn hợp của S87 (1mmol), morpholin (8ml), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (5mol%), 2-(di-*tert*-butylphosphino)-biphenyl (20mol%), và kali phosphat (1,2mmol) được gia nhiệt ở 80°C trong ống hàn kín trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng diclometan (50ml), và rửa bằng nước (10ml). Lớp nước được chiết bằng diclometan (2 x 15ml), và lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua magie sulfat và cô dưới chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silicagel nhanh thu được S88 với hiệu suất 81%.

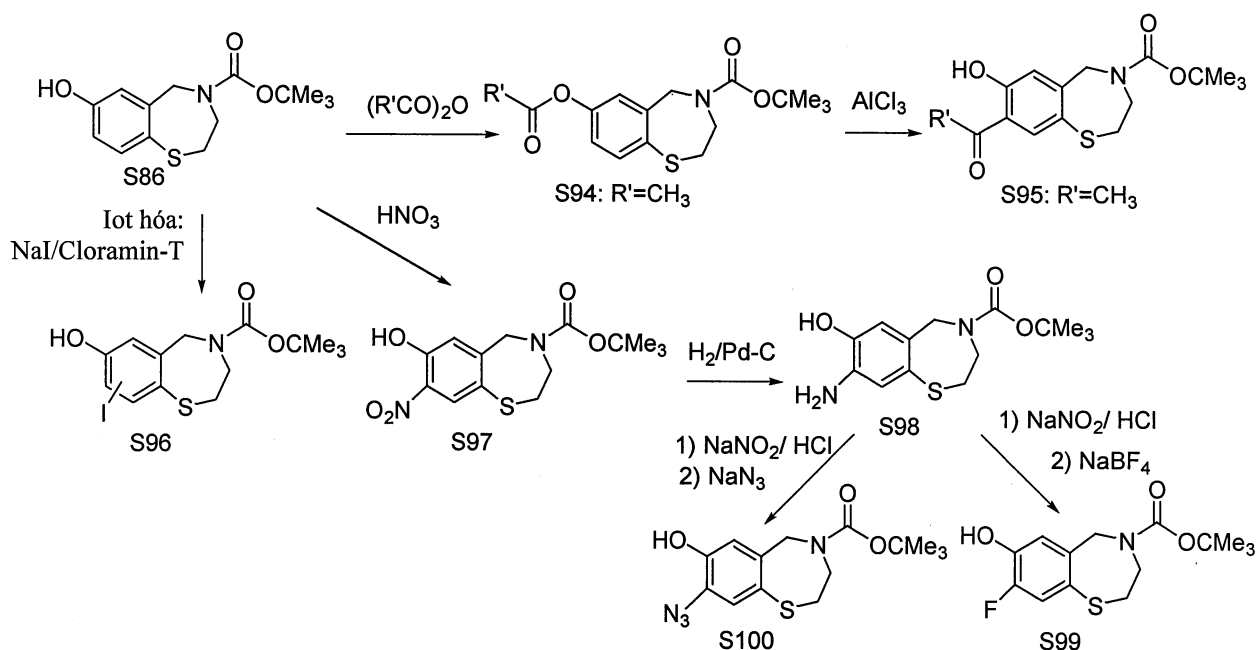
Tổng hợp S89: Dung dịch của S87 (1mmol), benzenthiol (2mmol) và *i*-Pr₂NEt (2mmol) trong CH₃CN (20ml) được gia nhiệt ở 80°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội, etyl axetat (30ml) được thêm vào và sau đó rửa bằng 1N HCl, nước, và sau đó là 1N NaOH. Sau khi làm khô bằng Na₂SO₄, dung dịch được cô. Sản phẩm S89 được tinh chế bằng sắc ký với hiệu suất 59%. Theo cách khác, S89 được tổng hợp bằng cách hồi

lưu S87 bằng benzenethiol trong dioxin trong 10 giờ bằng cách sử dụng *i*-Pr₂NEt/Pd₂(dba)₃/xantphos làm chất xúc tác.

Tổng hợp S90: Dung dịch của S87 (1,0mmol) trong dioxin (10ml) được thêm K₂CO₃ (2mmol), axit phenylboronic (1mmol), và (Pd(Ph₃P)₄) (0,11mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 25°C, pha loãng bằng CH₂Cl₂ (30ml), rửa bằng nước (10ml), và pha hữu cơ được làm bay hơi đến khô trong chân không. Tinh chế bằng sắc ký cột thu được S90 với hiệu suất 40%.

Tổng hợp S92: Dung dịch của S87 (1,0mmol) trong DMF (5ml) được thêm kẽm xyanua (1mmol) và Pd(Ph₃P)₄ (0,11mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy và gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ, tiếp theo là làm nguội, pha loãng bằng nước (50ml) và axit sulfuric 2M (5ml), và chiết bằng EtOAc (3x). Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (2x), làm khô qua magie sulfat, lọc, và làm bay hơi dưới chân không. Sản phẩm S92 được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hiệu suất 80%.

Sơ đồ 15: tổng hợp S94-S100



Tổng hợp S94: Dung dịch của S86 (1mmol) trong CH₂Cl₂ (10ml) được thêm anhydrit axetic (1,2mmol) và triethylamin (1,3mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó rửa bằng H₂O. Sau khi làm khô bằng Na₂SO₄, dung môi được làm bay hơi và sản phẩm S94 (hiệu suất 98% theo NMR) được sử dụng cho phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp S95: Dung dịch đã khuấy của S84 (0,5mmol) trong benzen (20ml) được thêm AlCl_3 khan (0,6mmol) nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 5 giờ và rót lên đá nghiền nhỏ (10g). Sau khi chiết và cô, sản phẩm S95 được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel với hiệu suất 83%.

Tổng hợp S96: Dung dịch của S86 (0,1mmol) trong metanol (5ml) được thêm NaI (10mg, dư) và Cloramin-T (0,3mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút và dập tắt bằng dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. Dung môi được làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel thành hỗn hợp của các sản phẩm iot hóa một lần hoặc iot hóa hai lần với hiệu suất kết hợp là 60%.

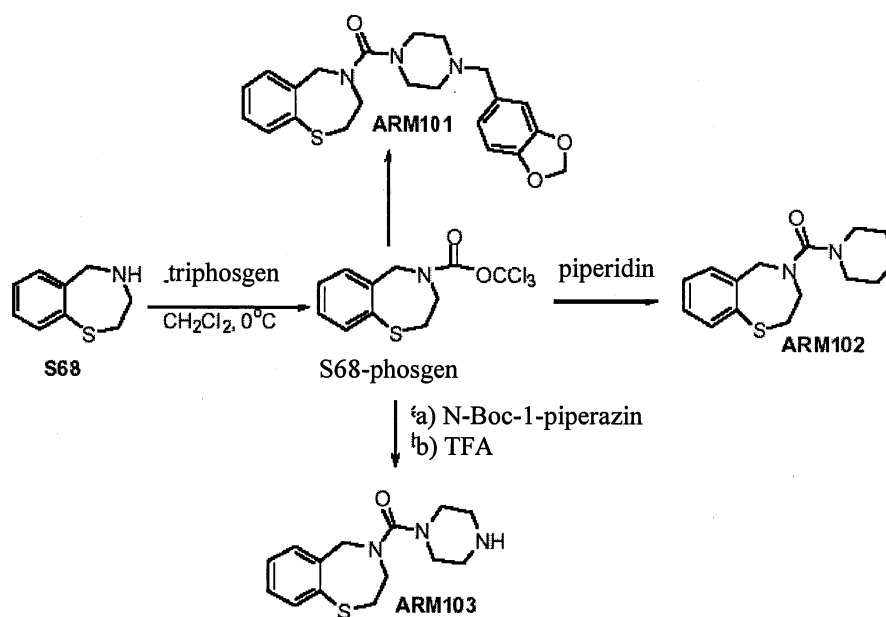
Tổng hợp S97: S86 (3mmol) được thêm vào H_2SO_4 đậm đặc (2ml). Thêm từ từ nhỏ giọt vào hỗn hợp đã khuấy HNO_3 (2ml) đậm đặc. Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng được rót lên đá đã nghiền nhỏ (5g) và trung hòa bằng Na_2CO_3 đến độ pH= 7. Hợp chất trung gian nitro được bảo vệ Boc được thu gom bằng cách chiết bằng EtOAc và chuyển hóa lại thành S97 bằng phản ứng với Boc_2O . Tinh chế bằng sắc ký cột silicagel thu được S97 với hiệu suất 78%.

Tổng hợp S98: hỗn hợp của S97 (2mmol) và 10% Pd/C (0,1g) trong metanol (20ml) được thổi khí H_2 trong 2 giờ. Sau khi lọc và cô, sản phẩm amin được sử dụng cho phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm.

Tổng hợp S99 và S100: S98 (1mmol) được hòa tan trong dung dịch nước HCl (2mmol HCl, 10ml H_2O). Thêm từ từ vào dung dịch này ở 0°C dung dịch của natri nitrit (1mmol) trong nước (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó NaN_3 (2mmol) trong nước (2ml) được thêm nhỏ giọt ở 0°C . Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sản phẩm được chiết bằng etyl axetat và rửa bằng natri bicacbonat bão hòa và nước. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat khan và cô thu được sản phẩm thô S98. Tinh chế trên cột silicagel thu được sản phẩm với hiệu suất 71%. Tương tự như vậy, S99 được tổng hợp với hiệu suất 60%.

Tổng hợp S101, S102, và S103 (cũng lần lượt được gọi là ARM101, ARM102, và ARM103) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 16. Sau đây là các ví dụ tổng hợp.

Sơ đồ 16: Tổng hợp ARM101, ARM102, và ARM103



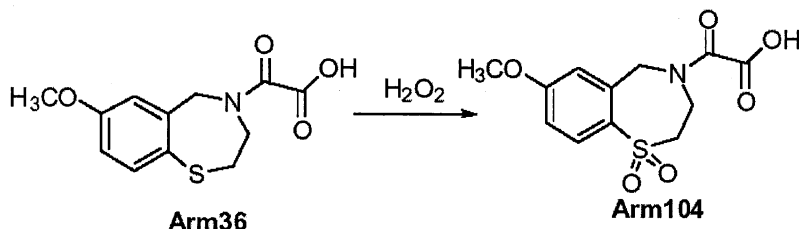
Tổng hợp S101: Dung dịch của S68 (165mg, 1mmol) trong CH_2Cl_2 (50ml) được làm lạnh đến 0°C . Thêm vào dung dịch này triphosgen (150mg, 0,5mmol) và pyridin (0,5ml, dư) và khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Không cần tinh chế, S68-phosgen tạo thành trong hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 1-piperonylpiperazin (233mg, 1,1mmol) ở 0°C . Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ; hỗn hợp phản ứng được rửa bằng H_2O (2 x 10ml), 1N HCl (2 x 10ml) và NaHCO_3 bão hòa (2 x 10ml), và dung môi được loại đi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột SiO_2 thu được ARM101 có hiệu suất 80%. Cấu trúc của sản phẩm được xác nhận bằng cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance-NMR), phổ khối (mass spectroscopy-MS) và/hoặc phân tích nguyên tố.

Tổng hợp S102: S102 được tổng hợp từ S68 bằng cách sử dụng phương pháp giống như phương pháp sử dụng để tổng hợp S101, ngoại trừ là piperidin được sử dụng thay cho 1-piperonylpiperazin. Cấu trúc của sản phẩm được xác nhận bằng cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), phổ khối (MS) và/hoặc bằng phân tích nguyên tố.

Tổng hợp S103: S103 được tổng hợp từ S68 bằng cách sử dụng phương pháp giống như phương pháp sử dụng để tổng hợp S101, ngoại trừ là N-Boc 1-piperazin được sử dụng thay cho 1-piperonylpiperazin, và trong bước tiếp theo, nhóm Boc được loại bỏ bằng cách sử dụng axit trifloaxetic (TFA). Cấu trúc của sản phẩm được xác

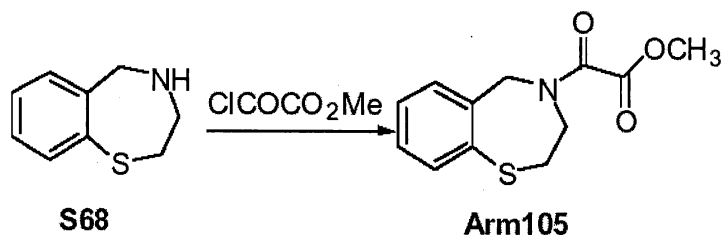
nhận bằng cộng hưởng từ hạt nhân (NMR), phổ khối (MS) và/hoặc bằng phân tích nguyên tố.

Sơ đồ 17: Tổng hợp ARM104



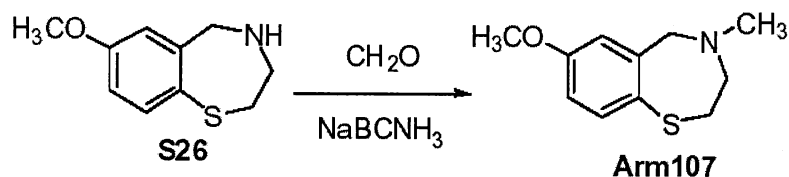
Tổng hợp S104 (ARM104) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 17. Sau đây là ví dụ tổng hợp. Hỗn hợp ARM036 (S36) (27mg, 0,1mmol), 50% H_2O_2 (1ml), và MeOH (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày để tạo ra sản phẩm ARM104. Phổ khối (MS) được sử dụng để kiểm tra sự biến mất của ARM036 và sự xuất hiện sản phẩm ARM104. Các dung môi được loại đi dưới áp suất giảm, và sản phẩm được tinh chế bằng cách kết tinh lại. Hiệu suất cuối cùng là 26mg ARM104 ở độ tinh khiết 85%. Cấu trúc của sản phẩm cuối cùng được xác định bằng cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và/hoặc MS.

Sơ đồ 18: Tổng hợp ARM105



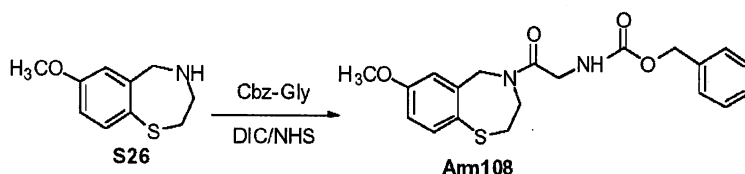
Tổng hợp S105 (ARM105) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 18. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: Thêm vào dung dịch đã khuấy của S68 (80mg, 0,48mmol) và pyridin (0,1ml, lượng dư) trong CH_2Cl_2 (50ml) ở 0°C , $\text{CH}_3\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ (70mg, 0,58mmol) nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và rửa bằng 1N HCl, natri bicacbonat bão hòa, và nước. Loại các dung môi và tinh chế bằng sắc ký cột SiO_2 để tạo ra sản phẩm ARM105 dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất: 95mg, 94%).

Sơ đồ 19: Tổng hợp ARM107



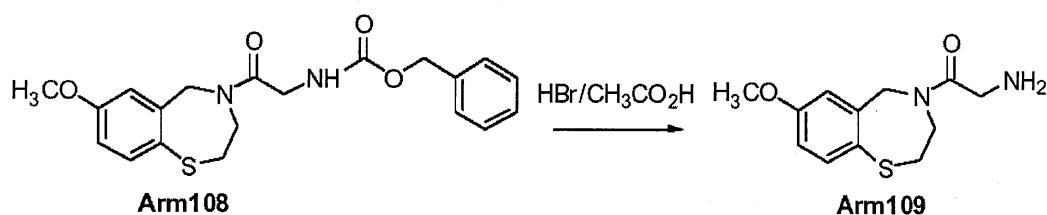
Tổng hợp S107 (ARM107) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 19. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: Thêm vào S26 (180mg, 0,92mmol) trong MeOH (20ml) dung dịch 30% CH_2O (1,5ml, lượng dư) và natri xyanoborohydrua (NaBCNH_3) (0,4g, lượng dư). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng, và độ pH của dung dịch được duy trì nằm trong khoảng từ 4 đến 5 bằng cách thêm vài giọt 1N HCl. Sau 3 giờ, dung môi được loại đi dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong 20ml etyl axetat và rửa bằng H_2O và NaHCO_3 bão hòa (2 x 10ml). Các dung môi được loại đi và ARM107 được tinh chế bằng sắc ký cột SiO_2 thu được hiệu suất: 170mg, 93%.

Sơ đồ 20: Tổng hợp ARM108



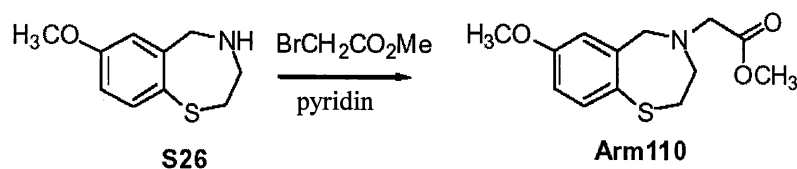
Tổng hợp S108 (ARM108) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 20. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: Hỗn hợp của N-benzyloxycarbonyl-glyxin (Cbz-Gly, 129mg, 0,61mmol), Diisopropyl-carbodiimide (DIC, 90mg, 0,71mmol), N-hydroxysuccinimide (NHS, 70,4mg, 0,71mmol) trong CH_2Cl_2 (50ml) được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm vào hỗn hợp này S26 (100mg, 0,51mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi rửa bằng 1N HCl (2x10ml) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2x10ml), các dung môi được loại đi bằng cách làm bay hơi. Sản phẩm ARM108 được tinh chế bằng sắc ký cột SiO_2 , thu được hiệu suất 120mg, 61%.

Sơ đồ 21: Tổng hợp ARM109



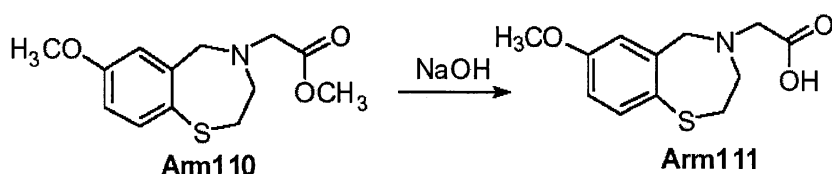
Tổng hợp S109 (ARM109) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 21. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: ARM108 (40mg, 0,1mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml) được xử lý bằng 1ml 30% HBr/ $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong MeOH (3ml) và xử lý bằng propylen oxit (1ml). Các dung môi được loại đi dưới áp suất giảm thu được ARM109 thô được tinh chế thêm bằng cách hòa tan trong dung dịch 0,15N HCl H_2O (3,5ml), tiếp theo là rửa bằng etyl axetat (3ml) và làm bay hơi. Hiệu suất của ARM109 là 28,3mg, 95% (bột màu trắng, muối HCl).

Sơ đồ 22: Tổng hợp ARM110



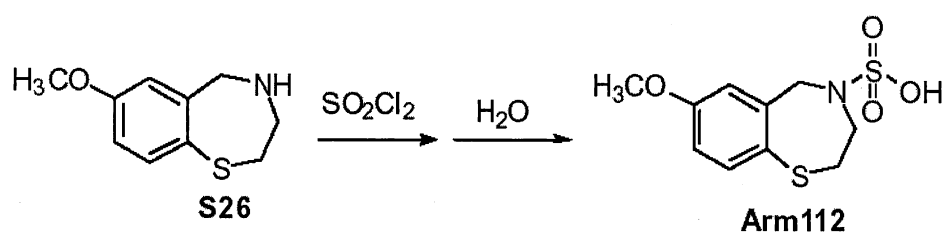
Tổng hợp S110 (ARM110) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 22. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: Hỗn hợp gồm S26 (100mg, 0,51mmol) và methyl 1-bromoacetat (100mg, 1,2 đương lượng) và pyridin (50mg) trong DMF (5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm vào hỗn hợp này etyl axetat (50ml) và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (2x10ml) và H_2O (2x10ml). Sản phẩm ARM110 là dầu được tinh chế bằng sắc ký cột SiO_2 , thu được hiệu suất 32mg, 23%.

Sơ đồ 23: Tổng hợp ARM111



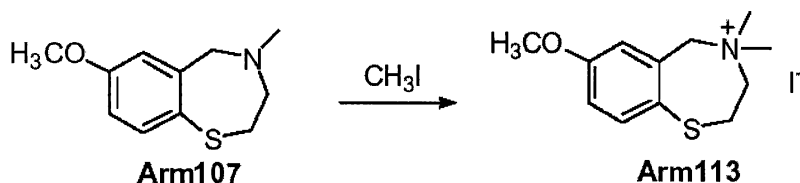
Tổng hợp S111 (ARM111) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 23. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: Hỗn hợp gồm ARM110 (16mg, 0,06mmol) trong MeOH (2ml) được thêm 1N NaOH (0,1ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các dung môi được loại đi dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong H₂O (10ml). Pha nước được rửa bằng etyl axetat (2x5ml) và axit hóa bằng 1N HCl đến độ pH=4. Loại các dung môi dưới áp suất giảm thu được ARM111 thô. NaCl được loại đi bằng cách sử dụng ethanol thu được ARM111 tinh khiết dưới dạng chất rắn, có hiệu suất 13mg, 87%.

Sơ đồ 24: Tổng hợp Arm112



Tổng hợp S112 (ARM112) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 24. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: Thêm vào hỗn hợp của S26 (100mg, 0,51mmol) và pyridin (100mg) trong CH₂Cl₂ (20ml), SO₂Cl₂ (89mg, 1,2 đương lượng) nhỏ giọt ở 0°C và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Các dung môi được loại đi dưới áp suất giảm và cặn được hòa tan trong 5,5ml dung dịch NaOH (5ml H₂O + 0,5ml 1N NaOH). Dung dịch nước được rửa bằng etyl axetat (2x5ml), và axit hóa bằng 1N HCl đến độ pH= 4. Pha nước được chiết bằng etyl axetat (3x5ml) và pha etyl axetat được làm bay hơi dưới áp suất giảm thu được ARM 112, dưới dạng bột, với hiệu suất bằng 9mg.

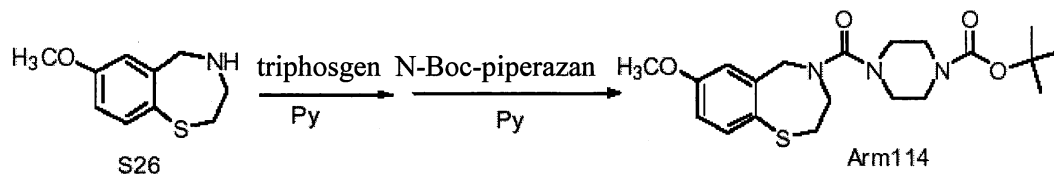
Sơ đồ 25: Tổng hợp ARM113



Tổng hợp S113 (ARM113) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 25. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: ARM107 (45mg, 0,21mmol) trong etyl axetat (2ml) được xử lý bằng CH₃I (200mg, lượng dư). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ

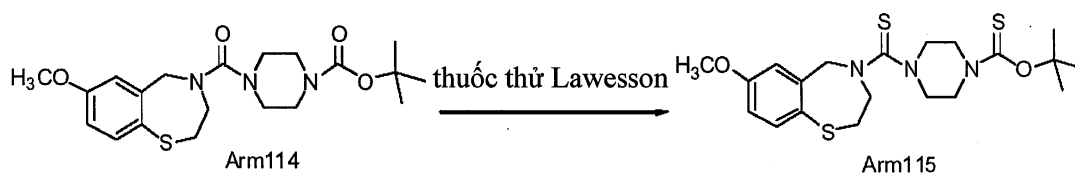
trong phòng qua đêm và sản phẩm ARM113, dưới dạng chất rắn màu trắng, được thu gom bằng cách lọc thu được hiệu suất bằng 69mg, 97%.

Sơ đồ 25A: Tổng hợp Arm114



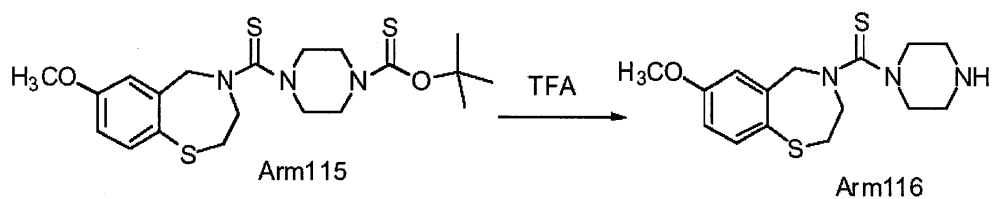
Tổng hợp S114 (ARM114) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 25A. Sau đây là một ví dụ tổng hợp. S26 (195mg, 1mmol) trong CH₂Cl₂ (50ml) được làm lạnh xuống 0°C. Thêm vào dung dịch này triphosgen (150mg, 0,5mmol) và pyridin (0,5ml, lượng dư) và khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Không cần tinh chế, S26-phosgen tạo thành trong hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng N-Boc 1-piperazin (200mg, 1,1mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được rửa bằng H₂O (2X10ml), 1N HCl (2X10ml), và NaHCO₃ bão hòa (2X10ml), và các dung môi được loại đi dưới áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột SiO₂ thu được ARM114 với hiệu suất bằng 80%.

Sơ đồ 26: Tổng hợp Arm115



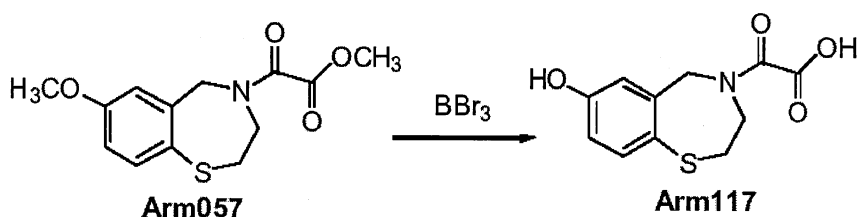
Tổng hợp S115 (ARM115) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 26. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: Hỗn hợp gồm ARM114 (200mg, 0,49mmol) và thuốc thử Lawesson (400mg) trong toluen (50ml) được khuấy ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (2x20ml). Sản phẩm ARM115 được tinh chế bằng sắc ký cột SiO₂ thu được hiệu suất bằng 160mg, 75%.

Sơ đồ 27: Tổng hợp Arm116



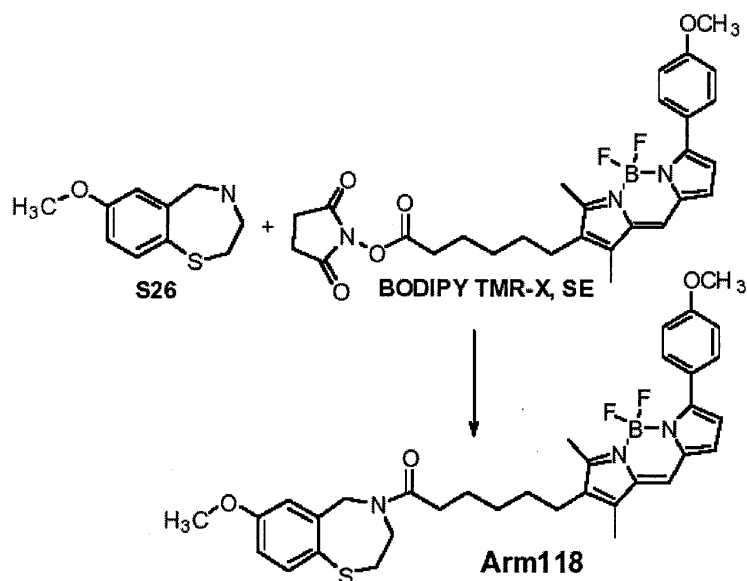
Tổng hợp S116 (ARM116) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 27. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: Hỗn hợp gồm ARM115 (10mg, 0,02mmol) và axit trifloaxetic (TFA, 0,5ml) trong CH_2Cl_2 (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm bay hơi các dung môi dưới áp suất giảm thu được ARM116 với hiệu suất bằng 6mg, 92%.

Sơ đồ 28: Tổng hợp Arm117



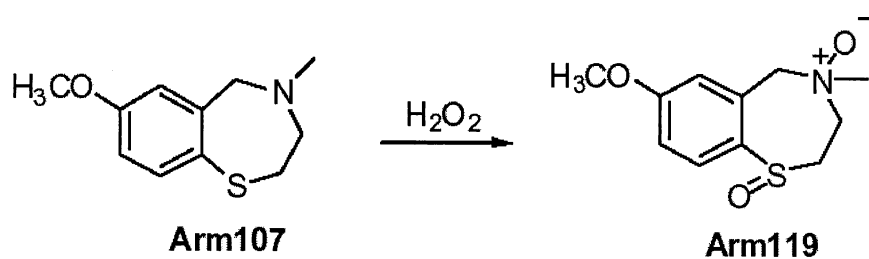
Tổng hợp S117 (ARM117) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 28. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: Dung dịch của ARM057 (200mg, 0,71mmol) trong CH_2Cl_2 (20ml) được làm lạnh xuống -78°C . Thêm vào dung dịch này 1M BBr_3 trong CH_2Cl_2 (1ml), và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 3 giờ và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rửa bằng 1N HCl (2x10ml) và H_2O (1x10ml). Sau khi loại các dung môi, sản phẩm ARM117 được tinh chế bằng sắc ký cột SiO_2 thu được hiệu suất bằng 60mg, 33%.

Sơ đồ 29 Tổng hợp Arm118



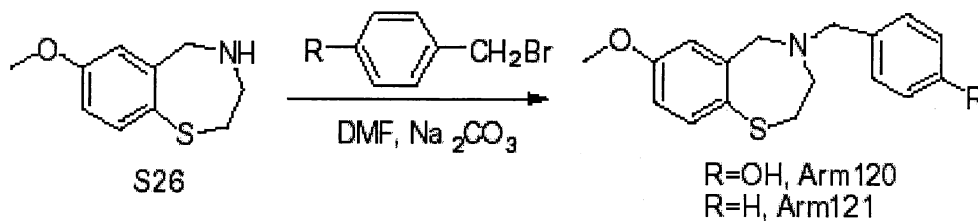
Tổng hợp S118 (ARM118) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 29. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: S26 (3,6mg, 0,018mmol) trong CH₂Cl₂ (3ml) được xử lý bằng BODIPY TMR-X, SE (Molecular Probes Inc.) (4mg, 0,006mmol) trong 3 giờ. Hỗn hợp được rửa bằng 0,01N HCl (2x1ml) và NaHCO₃ bão hòa (2x1ml). Loại các dung môi dưới áp suất giảm thu được ARM118 tinh khiết (98%).

Sơ đồ 30: Tổng hợp ARM119



Tổng hợp S119 (ARM119) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 30. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: Hỗn hợp ARM107 (50mg, 0,24mmol), 50% H₂O₂ (1ml), MeOH (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày (sử dụng phổ khối để kiểm tra sự biến mất của ARM107 và sự tạo thành sản phẩm). Các dung môi được loại đi dưới áp suất giảm thu được ARM110, có hiệu suất bằng 26mg, 45%.

Sơ đồ 31: Tổng hợp ARM120 và ARM 121



Tổng hợp S120 (ARM120) và S121 (ARM121) có thể được thực hiện như được trình bày trong sơ đồ 31. Sau đây là một ví dụ tổng hợp: Hỗn hợp gồm S26 (195mg, 1mmol), benzyl bromua (1,1mmol) và Na_2CO_3 (10mmol) trong DMF (10ml) được khuấy qua đêm. Etyl axetat (30ml) được thêm vào phản ứng, và sau đó phản ứng được rửa bằng H_2O (4x10ml). Pha hữu cơ được cô dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột thu được S121 dưới dạng bột màu trắng, với hiệu suất bằng 280mg, 98%. S120 được tổng hợp tương tự như vậy, nhưng bằng cách sử dụng 4-OH-benzyl bromua thay cho benzyl bromua.

Tổng hợp S122 (ARM122) (LB21300-30). Sau đây là một ví dụ tổng hợp: Dung dịch lạnh của hợp chất S26 (250mg, 1,28mmol, 1 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (50ml) ở 0°C được thêm DIEA (0,67ml, 3,8mmol, 3,0 đương lượng), tiếp theo là axetoxaxetyl clorua (0,17ml, 1,58mmol, 1,24 đương lượng). Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 20 phút, pha loãng bằng dung dịch nước 1,0M HCl (100ml) và chiết bằng CH_2Cl_2 (3x50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa (H_2O , nước muối), làm khô (Na_2SO_4), lọc, và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên cột silicagel, giải hấp bằng gradien tăng dần về độ phân cực từ 0 đến 50% dầu hỏa trong etyl axetat. Các phân đoạn thích hợp được kết hợp thu được hợp chất mong muốn (350mg, 93%).

Tổng hợp S123 (ARM123) (LB21300-34). Sau đây là một ví dụ tổng hợp: Dung dịch của hợp chất S122 (287mg, 0,97mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (5ml) và THF (8ml) ở 23°C được thêm LiOH (140mg, 3,33mmol, 3,44 đương lượng trong H_2O 5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 23°C trong 20 phút, pha loãng bằng dung dịch nước 1,0M HCl (100ml) và chiết bằng CH_2Cl_2 (3x50ml). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa (H_2O , nước muối), làm khô (Na_2SO_4), lọc và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên cột silicagel, giải hấp bằng gradien tăng dần về độ

phân cực từ 0 đến 70% dầu hỏa trong etyl axetat. Các phân đoạn tương ứng được thu gom thu được S123 (244mg, 100%).

Ví dụ 5: phương pháp sàng lọc hiệu suất cao

Thử nghiệm sàng lọc các phân tử nhỏ có hoạt tính sinh học được tiến hành. Các thử nghiệm này dựa trên việc liên kết lại của protein FKBP12 với RyR.

Một thử nghiệm hiệu quả cao để việc sàng lọc hiệu suất cao đối với các phân tử nhỏ được tiến hành bằng cách cố định FKBP12.6 (GST-protein dung hợp) lên đĩa 96 lỗ được phủ glutathion. Thụ thể ryanodin typ 2 (RyR2) được phosphoryl hóa bởi PKA được nạp lên đĩa đã phủ FKBP12.6, và ủ với các chất tương tự JTV-519 tại các nồng độ khác nhau (10-100nM) trong 30 phút. Sau đó, đĩa được rửa để loại RyR2 không liên kết, và sau đó ủ với kháng thể kháng RyR2 trong 30 phút. Đĩa được rửa lần nữa để loại kháng thể kháng RyR2 không liên kết, và sau đó xử lý bằng kháng thể thứ hai được đánh dấu huỳnh quang. Đĩa được đọc bằng máy đọc đĩa huỳnh quang tự động đối với hoạt tính liên kết.

Trong thử nghiệm khác, RyR2 được phosphoryl hóa bởi PKA với sự có mặt của ^{32}P -ATP. RyR2 được phosphoryl hóa bởi PKA có hoạt tính phóng xạ được nạp lên đĩa 96 lỗ đã phủ FKBP12.6 với sự có mặt của các chất tương tự JTV-519 ở các nồng độ khác nhau (10-100nM) trong 30 phút. Rửa đĩa để loại RyR2 đã đánh dấu phóng xạ không liên kết, và sau đó đọc bằng máy đọc đĩa tự động.

Ví dụ 6: Tác dụng của hợp chất ARM036 đối với dòng hERG

Tác dụng của các hợp chất theo sáng chế đối với dòng hERG được nghiên cứu bằng cách sử dụng tế bào phôi thận người đã nuôi cấy 293 (HEK 293) được chuyển nhiễm ổn định cADN hERG. Tế bào HEK 293 không biểu hiện hERG nội sinh. Tế bào HEK293 được chuyển nhiễm bằng plasmit chứa cADN hERG và gen kháng neomycin. Các tế bào chuyển nhiễm ổn định được chọn bằng cách nuôi cấy tế bào với sự có mặt của G418. Áp suất chọn được duy trì bằng cách nuôi cấy liên tục với sự có mặt của G418. Tế bào được nuôi cấy trong môi trường Eagle được cải biến của Dulbecco/Nutrient Mixture F-12 (D-MEM/F-12) có bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò, 199U/ml penicillin G natri, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ streptomycin sulfat và 500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ G418. Tế bào để sử dụng trong điện sinh lý học được nuôi cấy trong đĩa có kích thước 35mm.

Việc ghi điện sinh lý học (bằng cách sử dụng phương pháp kẹp ráp nối toàn bộ tế bào) được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng (18°C-24°C). Từng tế bào có tác dụng làm đối chứng của chính nó. Tác dụng của ARM0036 được đánh giá ở hai nồng độ: 10 và 100µM. Từng nồng độ thử nghiệm trong ít nhất ba tế bào ($n \geq 3$). 90nM cisapride (có bán trên thị trường từ TOCRIS Bioscience) được sử dụng làm đối chứng dương đối với việc phong bế hERG. Để ghi, các tế bào được chuyển sang khoang ghi và ngâm quá mức với dung dịch đối chứng chất dẫn. Dung dịch pipet ráp nối cho phép ghi toàn tế bào chứa 130mM kali aspartat, 5mM MgCl₂, 5mM EGTA, 4mM ATP và 10mM HEPES. Độ pH được điều chỉnh đến 7,2 bằng KOH. Dung dịch pipet được điều chế theo mẻ, phân ước và bảo quản đông lạnh. Một phần phân ước mới được rã đông và sử dụng mỗi ngày. Các pipet ráp nối được tạo ra từ ống mao dẫn thủy tinh bằng cách sử dụng máy kéo micropipet P-97 (Sutter Instruments, Novato, CA). Một máy khuếch đại kẹp ráp nối trên thị trường được sử dụng cho việc ghi toàn bộ tế bào. Trước khi số hóa, các số ghi hiện tại được lọc thông thấp ở một phần năm tần số lấy mẫu.

Trạng thái bắt đầu và sẵn sàng phong bế dòng hERG được đo bằng cách sử dụng mẫu xung với các biên độ cố định (tiền xung có điều kiện: +20mV trong 2 giây; xung thử nghiệm: -50mV trong 2 giây) lặp lại ở các khoảng 10 giây, từ điện thế duy trì là -80 mV. Dòng cuối đỉnh được đo bằng cách sử dụng bước 2 giây đến -50 mV. Trạng thái ổn định được duy trì ít nhất 30 giây trước khi sử dụng hợp chất thử nghiệm hoặc đối chứng dương. Dòng cuối đỉnh được kiểm tra đến khi đạt được trạng thái ổn định mới. Nồng độ hợp chất thử nghiệm được sử dụng một cách tích lũy theo thứ tự đi lên mà không cần rửa giữa mỗi lần sử dụng.

Tiến hành thu thập số liệu và phân tích bằng cách sử dụng bộ chương trình pCLAMP (Vre. 8.2) (Axon Instruments, Union City, CA). Trạng thái ổn định được xác định bởi tỷ lệ sự thay đổi giới hạn theo thời gian (sự phụ thuộc thời gian tuyến tính). Trạng thái ổn định trước và sau khi sử dụng hợp chất thử nghiệm hoặc đối chứng được sử dụng để tính tỷ lệ phần trăm dòng bị ức chế tại mỗi nồng độ. Số liệu nồng độ-đáp ứng được đưa vào phương trình có dạng:

$$\% \text{ phong bế} = \{1 - 1/[\text{thử nghiệm}/\text{IC}_{50}]^N\} \times 100$$

trong đó [thử nghiệm] là nồng độ của hợp chất thử nghiệm, IC₅₀ (nồng độ ức chế 50) là nồng độ của hợp chất thử nghiệm tạo ra ức chế nửa tối đa, n = hệ số Hill, và

% phong bế là tỷ lệ phần trăm của dòng hERG bị ức chế ở từng nồng độ của hợp chất thử nghiệm. Sự phù hợp bình phương không tuyến tính được giải quyết bởi phần mềm Solver add-in cho Excel 2000 (Microsoft, Redmond, WA). Đối với một số hợp chất, không thể xác định được IC_{50} bởi vì nồng độ cao nhất của hợp chất thử nghiệm được sử dụng không phong bế được kênh hERG đến 50% hoặc nhiều hơn.

Ví dụ 7: Tác dụng của các hợp chất khác nhau đối với dòng hERG

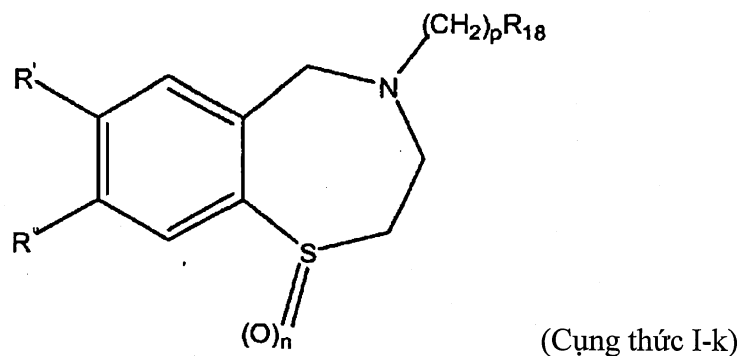
Nhiều hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm về tác dụng của chúng đối với dòng hERG. Các hợp chất được thử nghiệm là: ARM036-Na ARM047, ARM048, ARM050, ARM057, ARM064, ARM074, ARM075, ARM076, ARM077, ARM101, ARM102, ARM103, ARM104, ARM106, ARM107 và ARM26. Bằng cách so sánh, tác dụng của JTV-519 (được gọi trong các hình là ARM0XX) đối với dòng hERG cũng được thử nghiệm. Tiến hành việc ghi điện sinh lý học bằng cách sử dụng hệ cặp ráp nối song song tự động PatchXpress 7000A (Molecular Devices). Mỗi hợp chất được thử nghiệm ở nồng độ 0,01, 0,1, 1 và 10mM, với mỗi nồng độ thử nghiệm trong 2 tế bào ($n > 2$). Thời gian tiếp xúc với mỗi nồng độ thử nghiệm là 5 phút. Các khía cạnh khác của phương pháp thử nghiệm là gần như tương tự với các khía cạnh của phương pháp thử nghiệm được mô tả trong ví dụ 6. Đối với một số hợp chất, không thể xác định được IC_{50} bởi vì nồng độ cao nhất của hợp chất thử nghiệm được sử dụng không phong bế kênh hERG đến 50% hoặc nhiều hơn.

Tất cả các tài liệu công bố, tài liệu tham khảo, patent và công bố patent trích dẫn ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến mức độ như thể là từng đơn, patent hoặc đơn yêu cầu cấp patent được chỉ dẫn cụ thể và được kết hợp bằng cách viện dẫn nội dung.

Trong khi sáng chế mô tả chi tiết nhằm mục đích tạo ra sự rõ ràng, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này hiểu rằng khi đọc phần mô tả này có thể tiến hành các thay đổi khác nhau mà không nằm ngoài phạm vi sáng chế trong yêu cầu bảo hộ.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức I-k:



trong đó, R' và R'' độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, -OH, -NH₂, -NO₂, -CN, -CF₃, -OCF₃, -N₃, -SO₃H, -S(=O)₂alkyl, -S(=O)alkyl, -OS(=O)₂CF₃, axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio, và (hetero-)arylmino; và trong đó mỗi nhóm axyl, alkyl, alkoxy, alkylamino, xycloalkyl, aryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero-)aryl, (hetero-)arylthio có thể được thế;

n là 0, 1, hoặc 2; và

p là 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10;

trong đó:

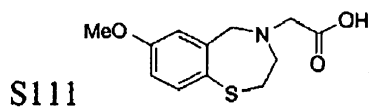
nếu p là 0, thì R₁₈ là C₁-C₄ alkyl; và

nếu p là 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10; thì R₁₈ được chọn từ nhóm bao gồm - (C=O)OR₁₅, -OR₁₅, alkyl, và aryl, trong đó mỗi nhóm alkyl và aryl có thể được thế; và

R₁₅ được chọn từ nhóm bao gồm H, axyl, alkenyl, alkoxy, OH, NH₂, alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl, trong đó mỗi nhóm axyl, alkenyl, alkoxy, alkyl, alkylamino, aryl, alkylaryl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroxycyl, và heteroxycylalkyl có thể được thế;

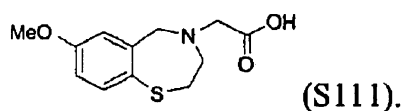
và chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, tautome, muối được dụng, hydrat, solvat, và phức hợp của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:

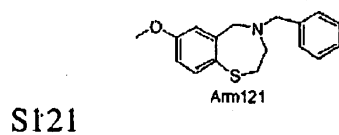
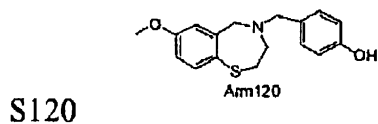
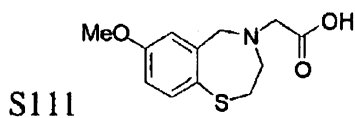
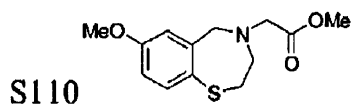
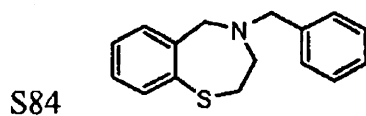


hoặc hydrat hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này là muối được dụng của hợp chất có công thức:



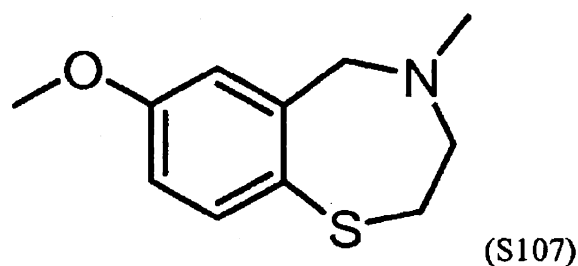
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối được dụng hoặc hydrat của chúng.

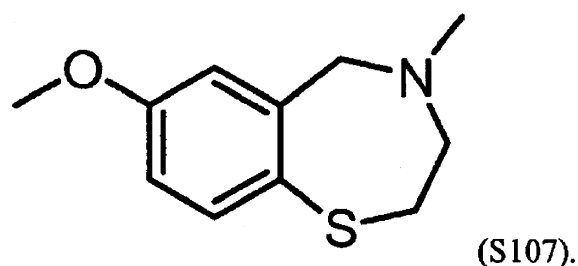
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó p là 0, và R₁₈ là C₁-C₄ alkyl.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó hợp chất này có công thức:



hoặc muối được dụng hoặc hydrat của nó.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này là muối được dụng của hợp chất có công thức:



8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó $R' = \text{OMe}$ và $R'' = \text{H}$.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R' được chọn từ nhóm bao gồm halogen, OH, NH_2 , NO_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , N_3 , SO_3H , $\text{S(=O)}_2\text{alkyl}$, S(=O)alkyl , $\text{OS(=O)}_2\text{CF}_3$, axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero)arylthio, và (hetero)arylamino; trong đó mỗi nhóm axyl, alkyl, alkoxyl, alkylamino, alkylthio, xycloalkyl, aryl, heteroaryl, heteroxycyl, heteroxycylalkyl, alkenyl, alkynyl, (hetero)arylthio, và (hetero)arylamino có thể được thế hoặc không được thế; và R'' là H.

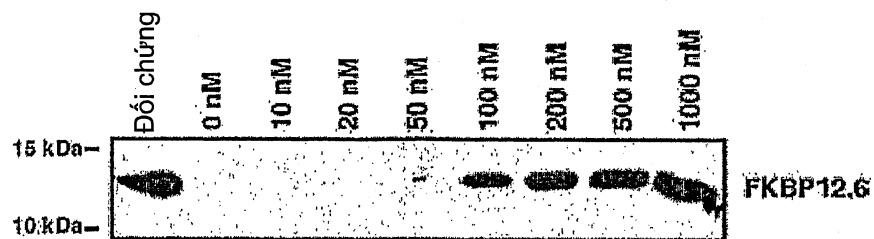
10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và ít nhất một chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất chống oxy hóa, chất thơm, chất đệm, chất kết dính, chất màu, chất gây rã, chất pha loãng, chất nhũ hóa, tá dược, chất độn, chất cải thiện hương vị, chất gây đông, chất gây trượt, chất bảo quản, chất làm tăng tính thấm qua da, chất làm hòa tan, chất làm ổn định, chất tạo hỗn dịch, chất làm ngọt, chất tạo đẳng trương, chất dẫn thuốc, và chất làm tăng độ nhớt.

11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nang, cốm, bột, dung dịch, hỗn dịch, hoặc viên nén và được bào chế để sử dụng qua đường miệng,

dưới lưỡi, trong má, ngoài đường tiêu hóa, trong tĩnh mạch, qua da, xông hít, trong mũi, trong âm đạo, trong cơ, hoặc đường trực tràng.

HÌNH 1

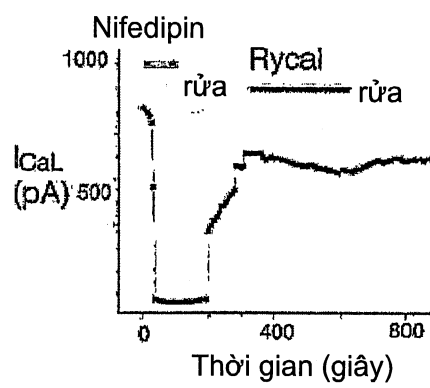
A

JTV-519

B

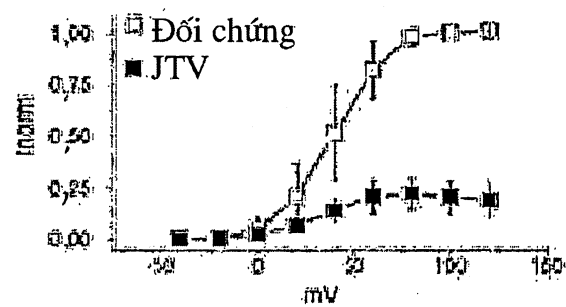
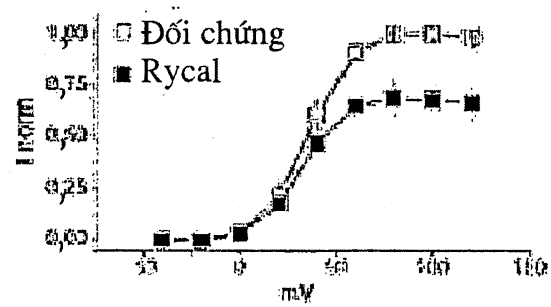
Rycal 0,5 nanomol

C



HÌNH 1

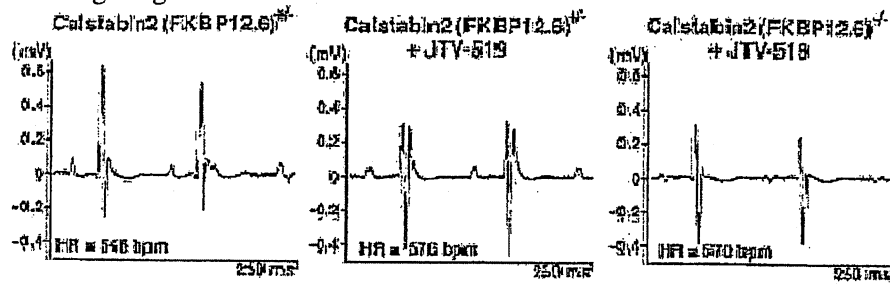
D

JTV (1 μ M) n=3Rycal (1 μ M) n=5

HÌNH 2

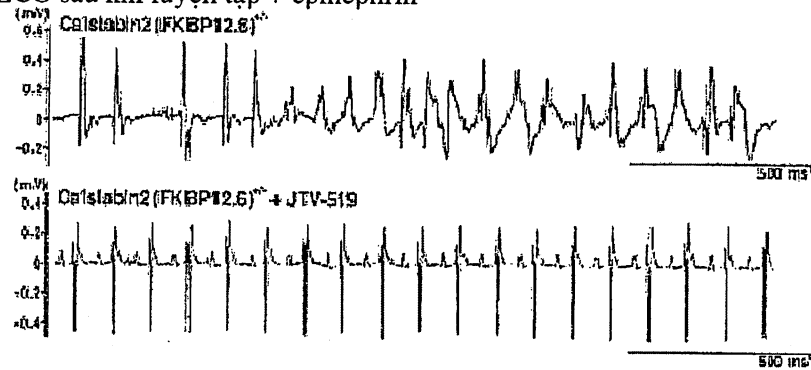
A

ECG lúc nghỉ ngơi

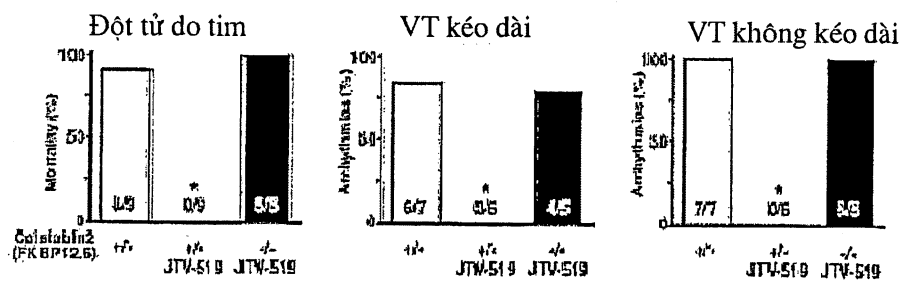


B

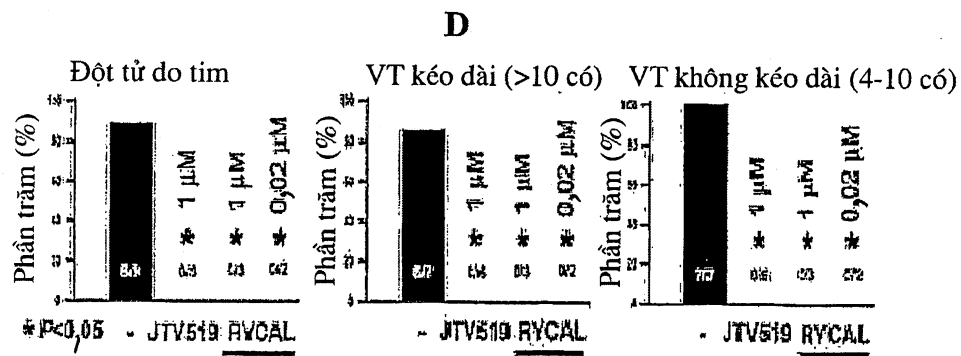
ECG sau khi luyện tập + epinephrin



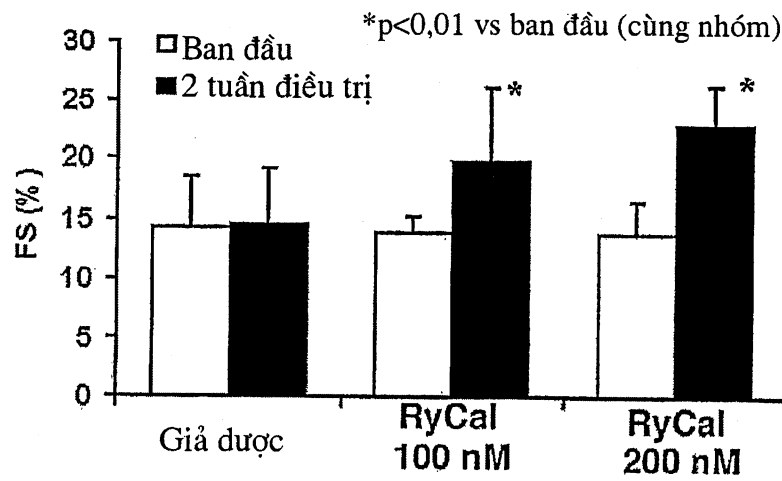
C



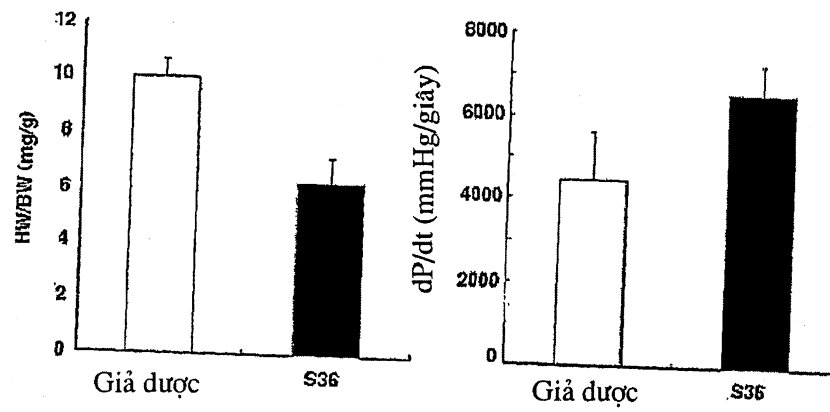
HÌNH 2



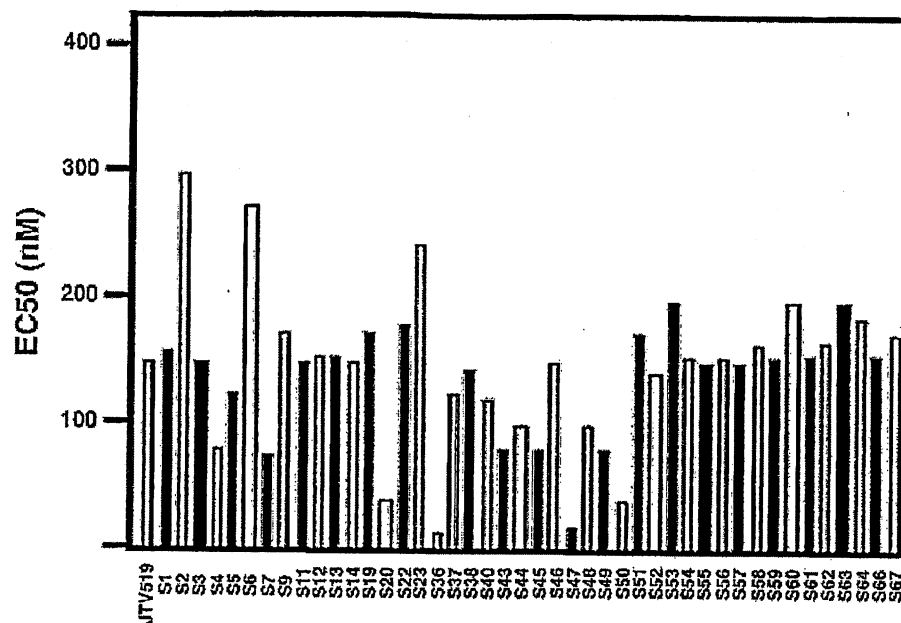
HÌNH 3



HÌNH 4

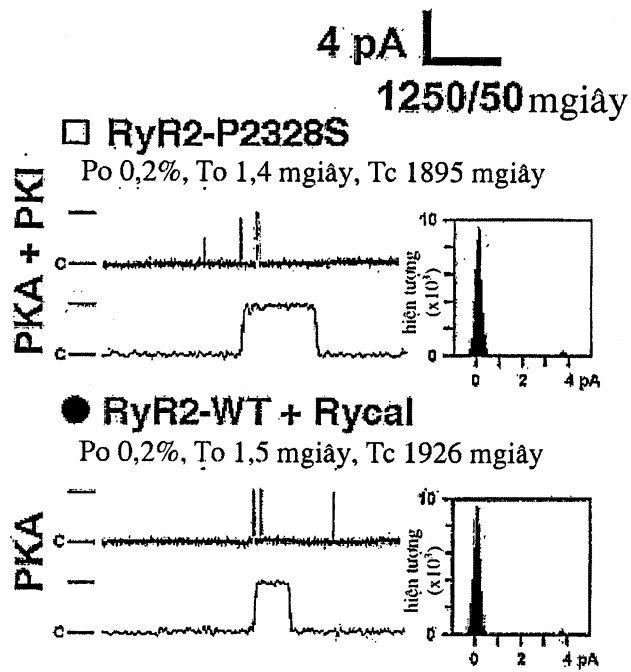


HÌNH 5

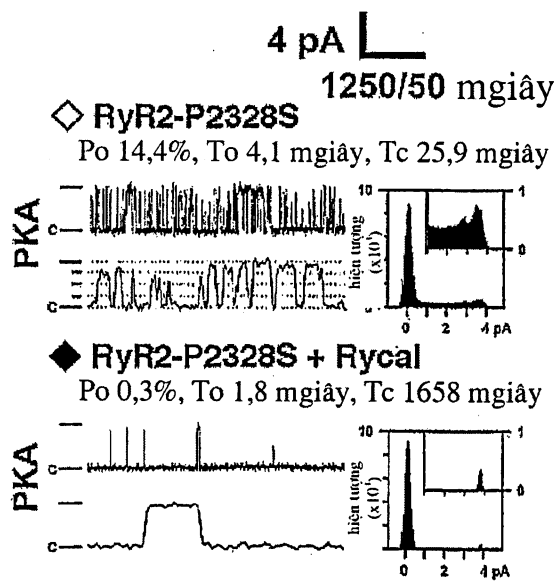


HÌNH 6

A

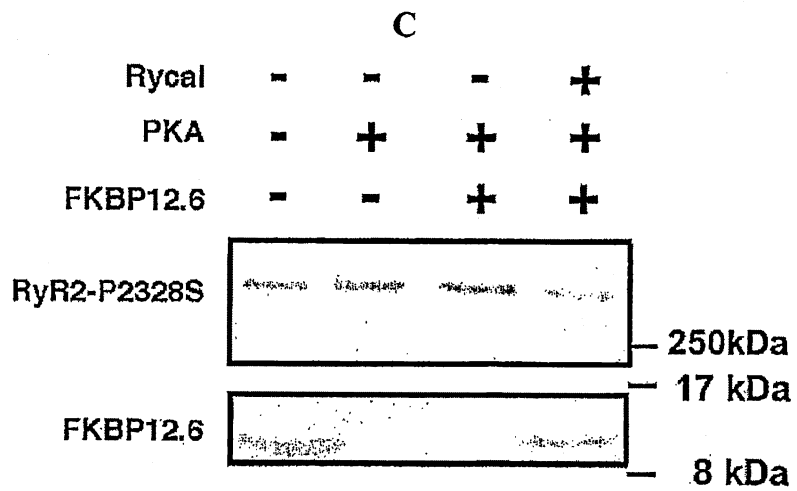


B

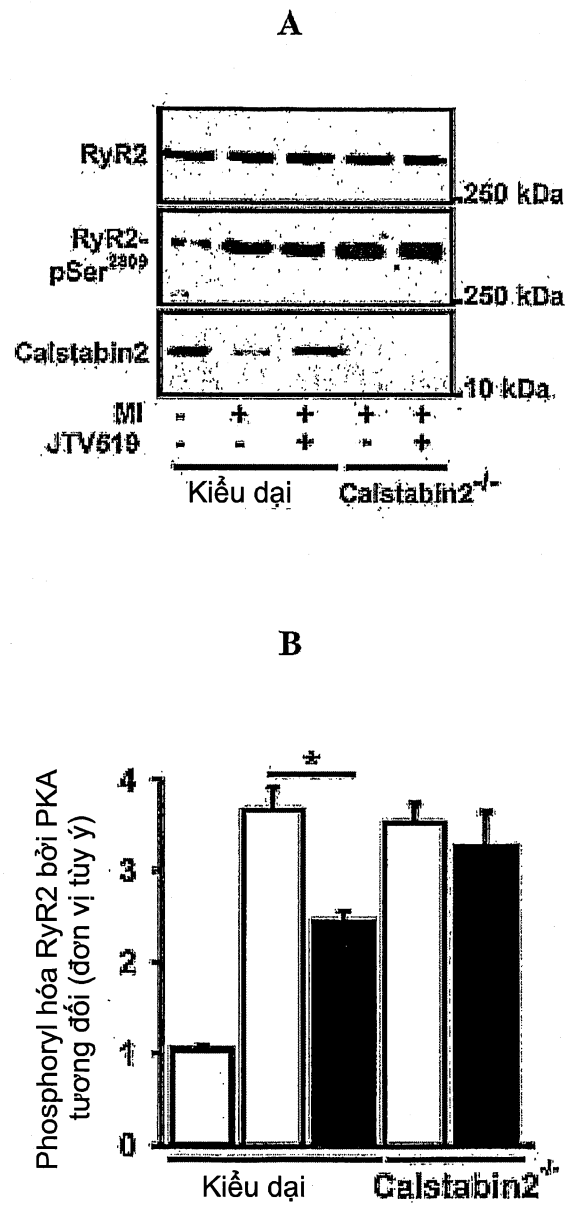


8/50

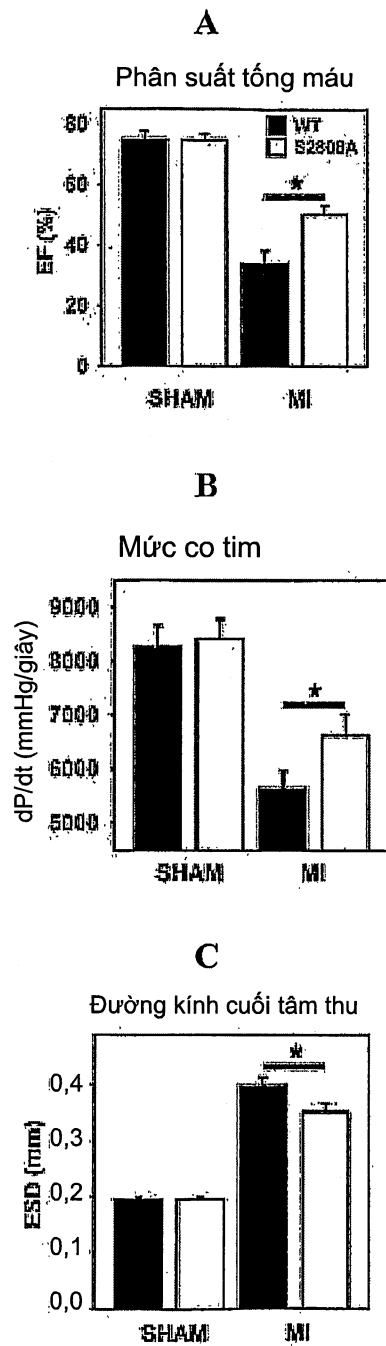
HÌNH 6



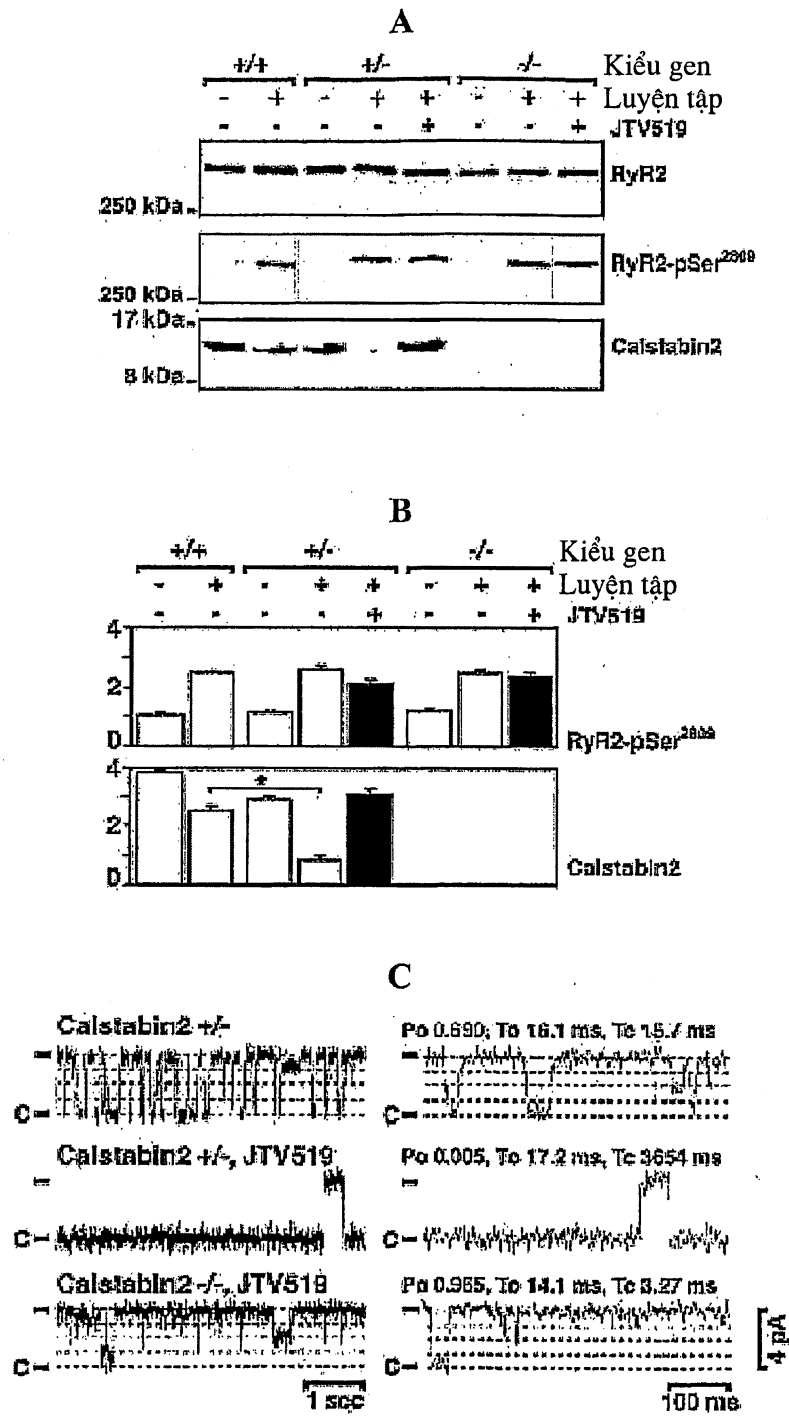
HÌNH 7



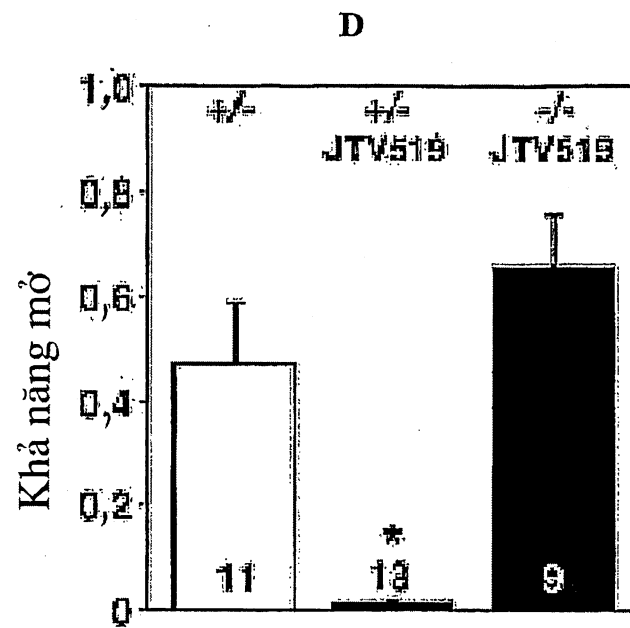
HÌNH 8



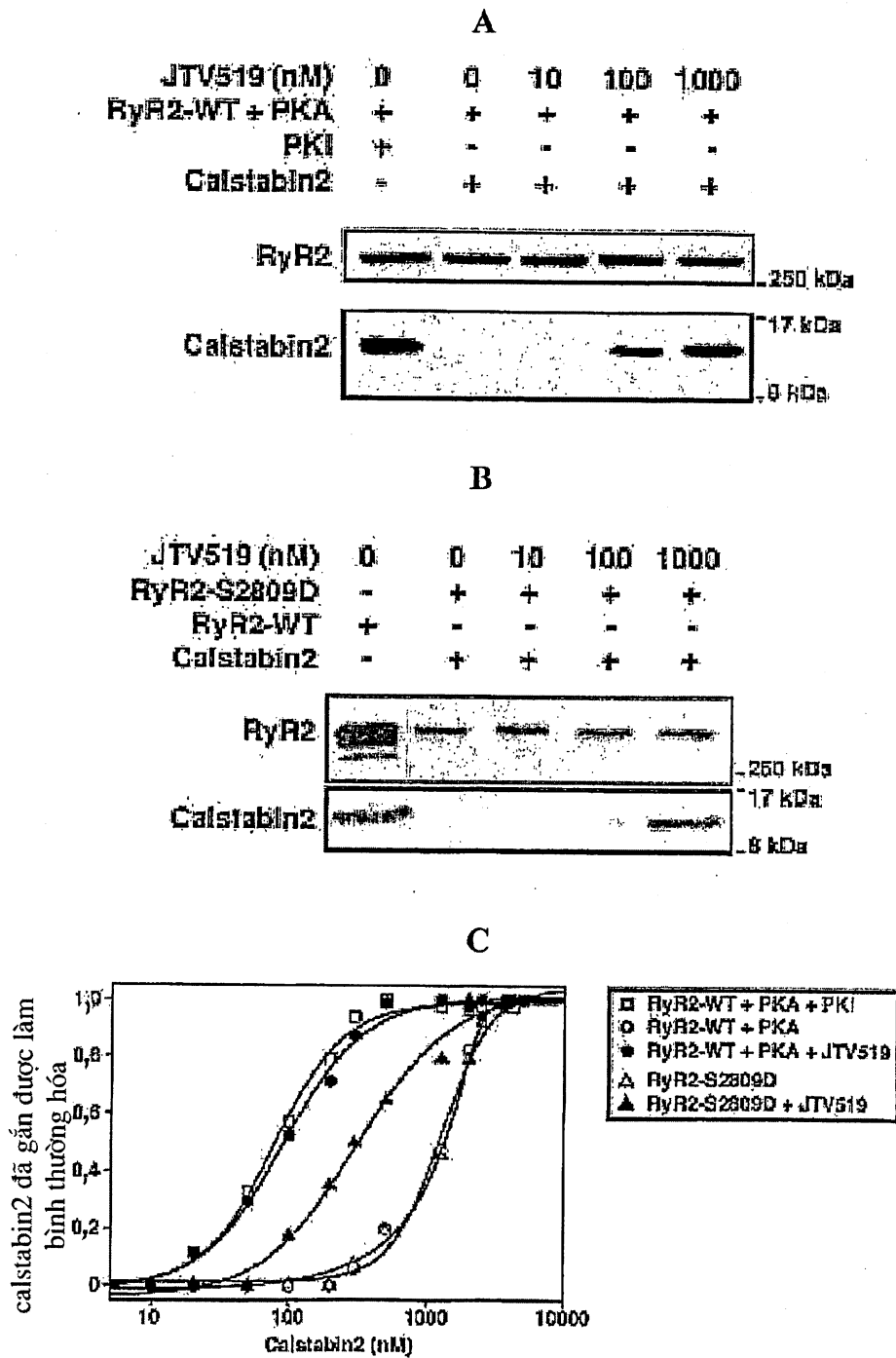
HÌNH 9



HÌNH 9

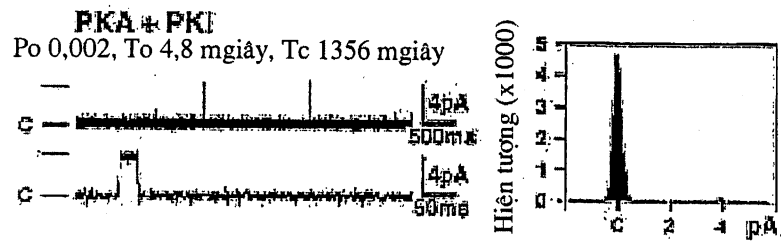


HÌNH 10

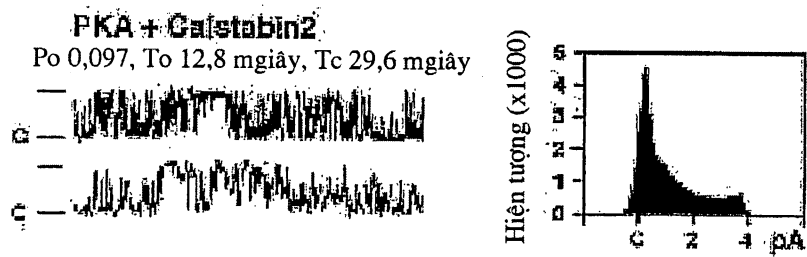


HÌNH 10

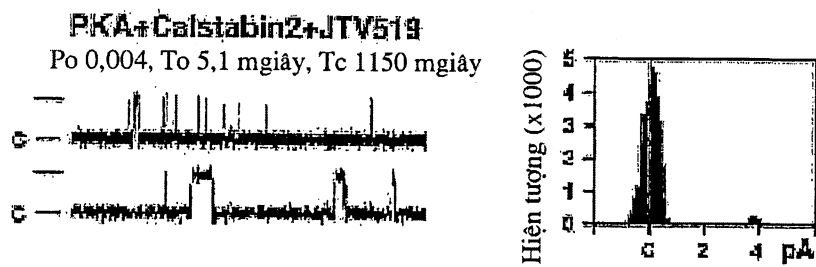
D



E



F

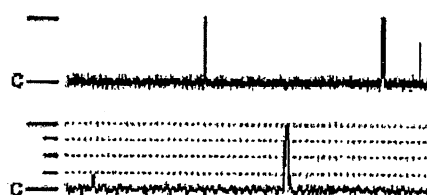


HÌNH 11

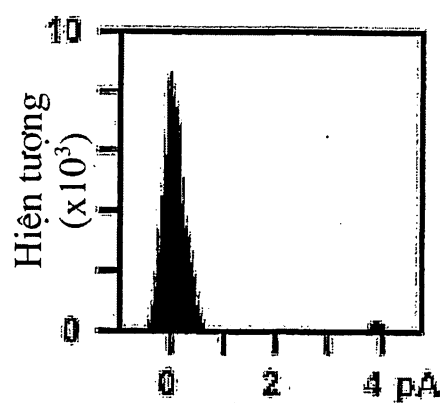
A

Đối chứng (kiểu đại)

Po 0,001, To 1,4 mgiây, Tc 1425,1 mgiây



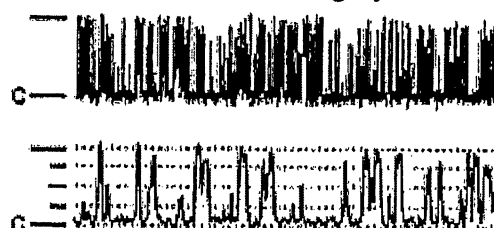
B



C

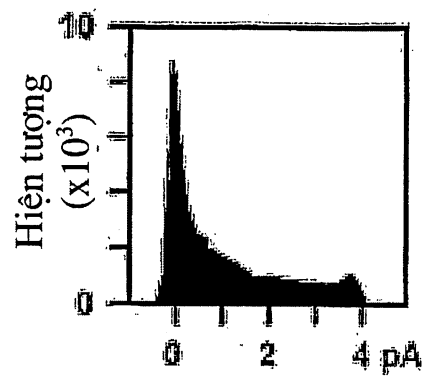
mdx (dystrophin^{-/-})

Po 0,107, To 2,9 mgiây, Tc 23,1 mgiây



HÌNH 11

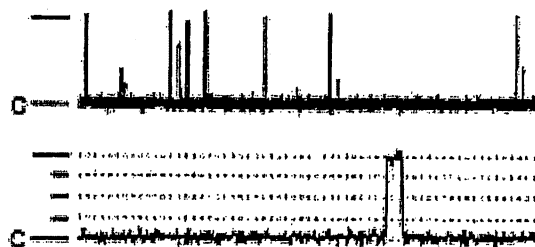
D



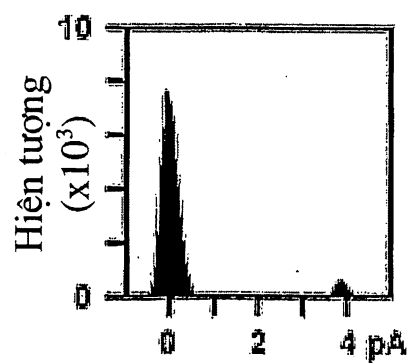
E

mdx + JTV519

Po 0,007, To 1,6 mgiây, Tc 1031,6 mgiây

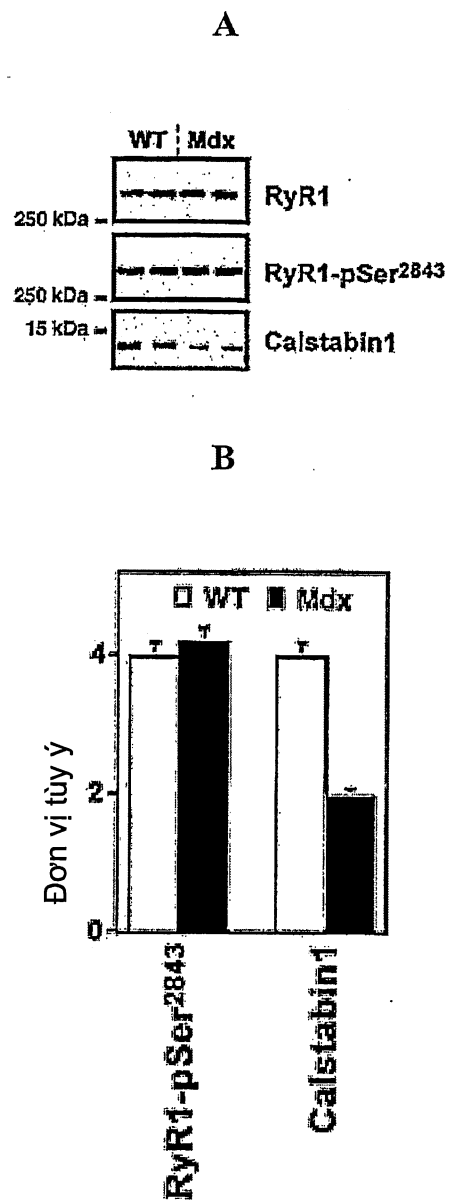


F

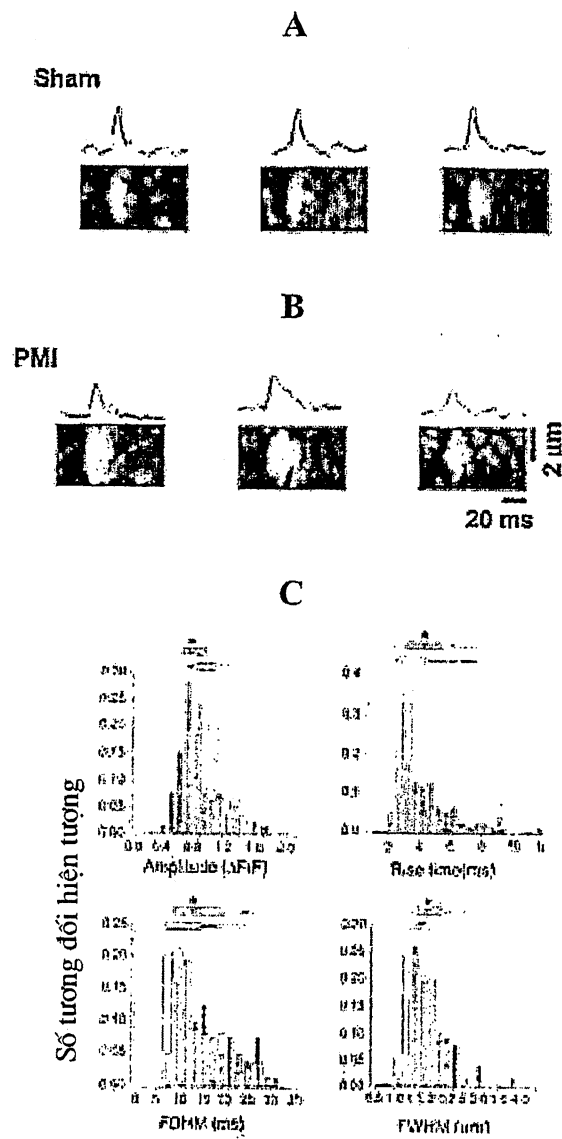


17/50

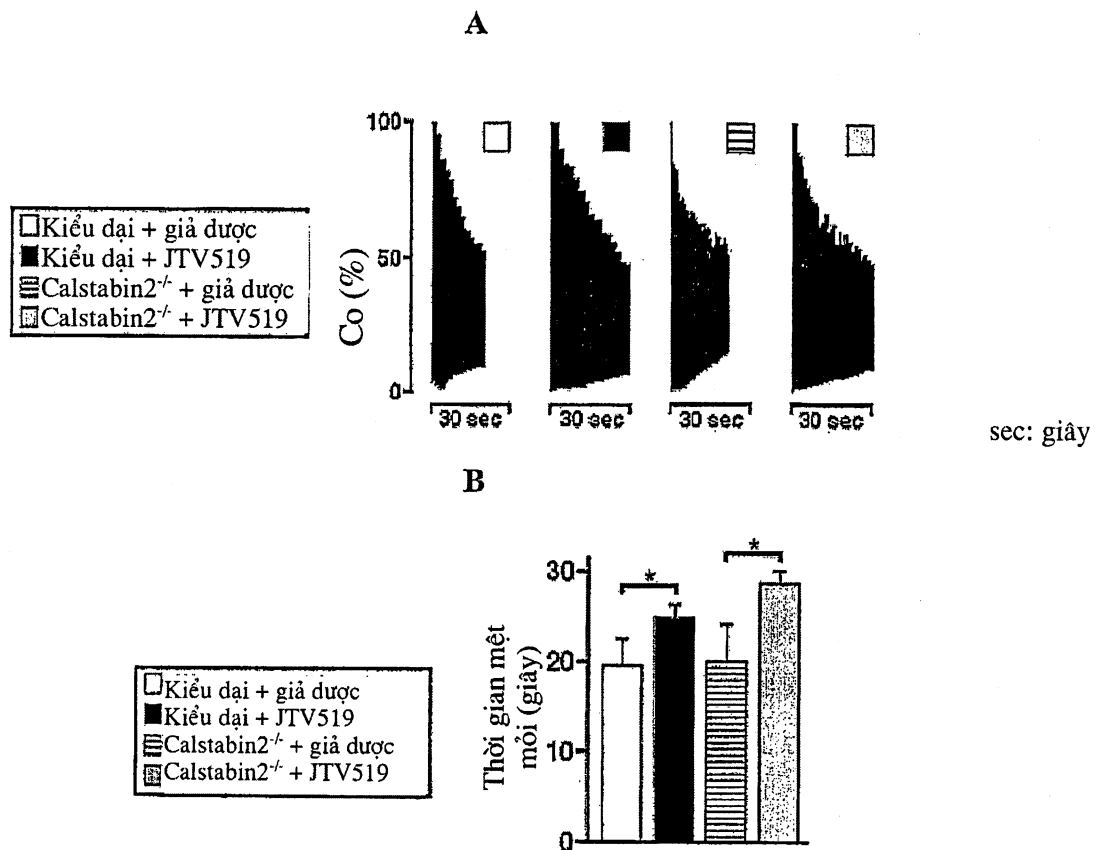
HÌNH 12



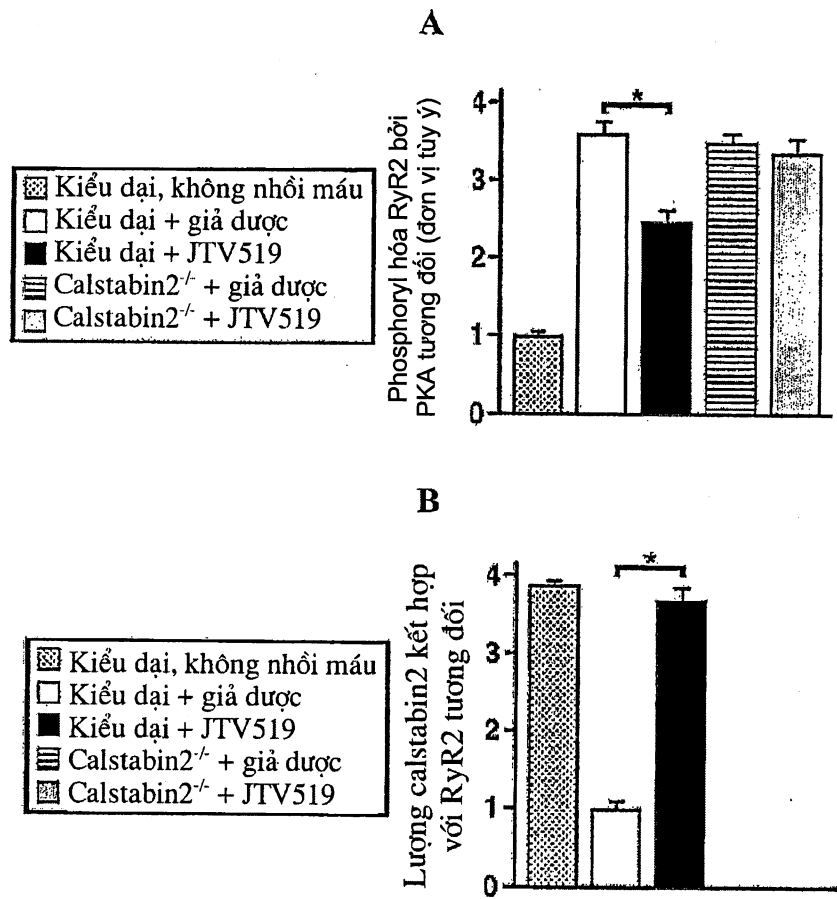
HÌNH 13



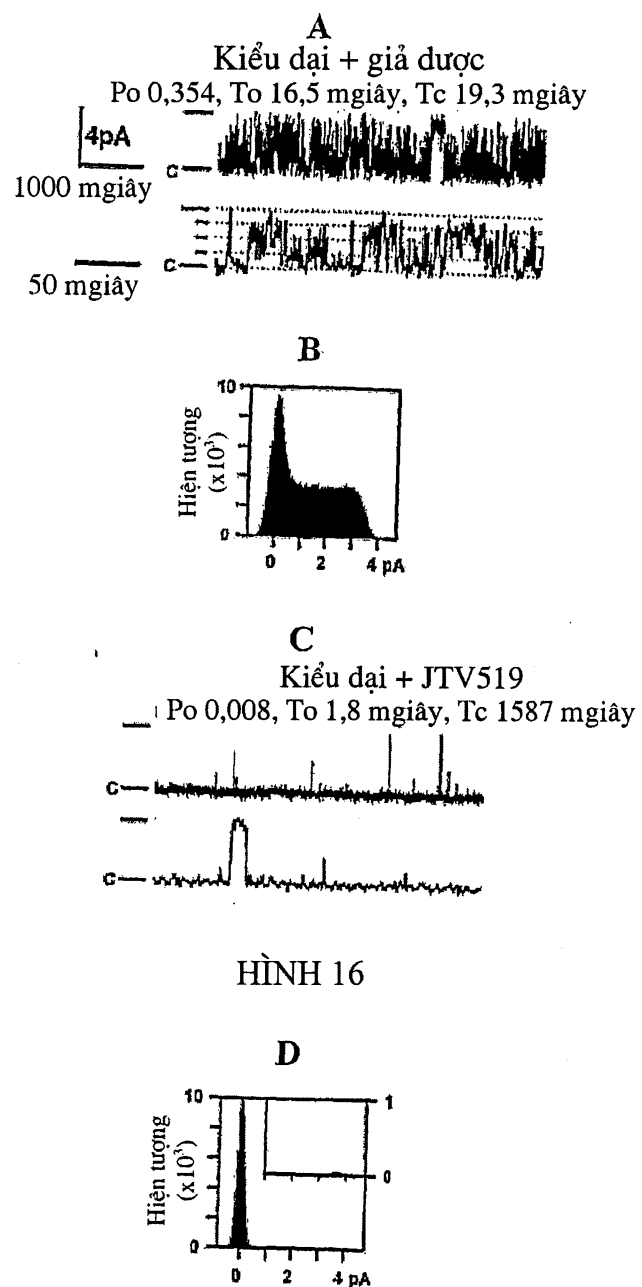
HÌNH 14



HÌNH 15



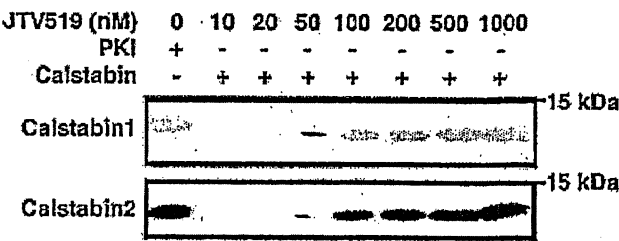
HÌNH 16



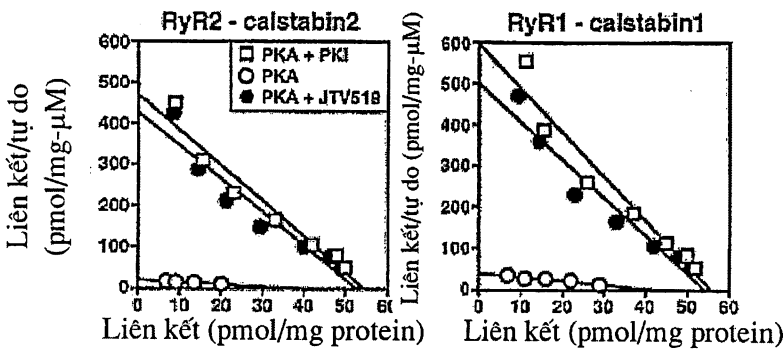
HÌNH 16

HÌNH 17

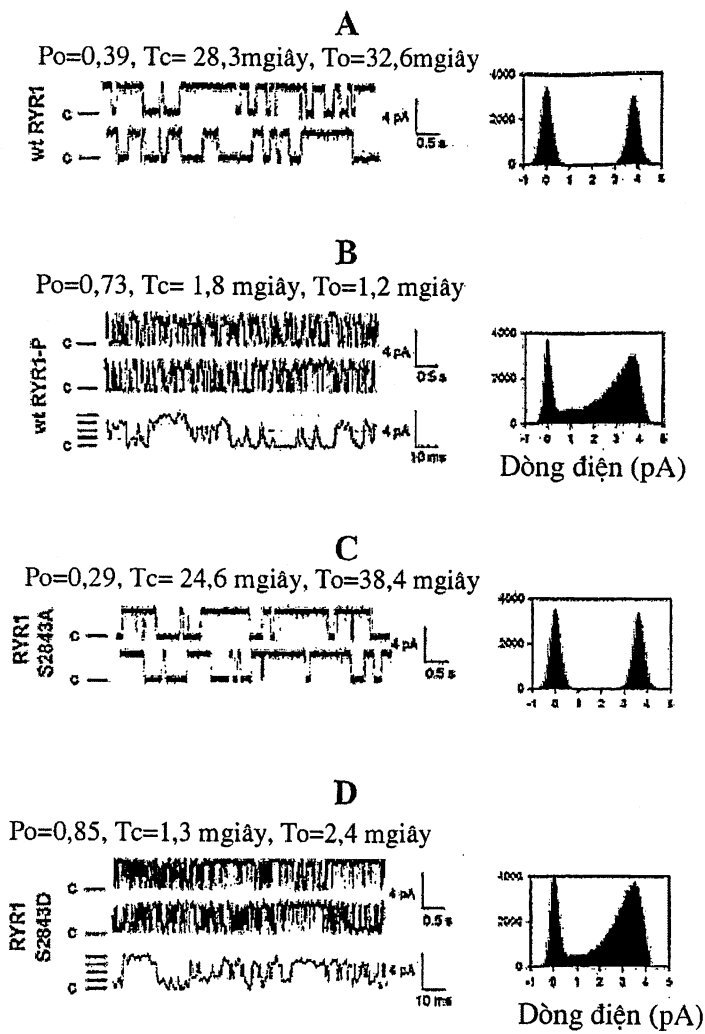
A



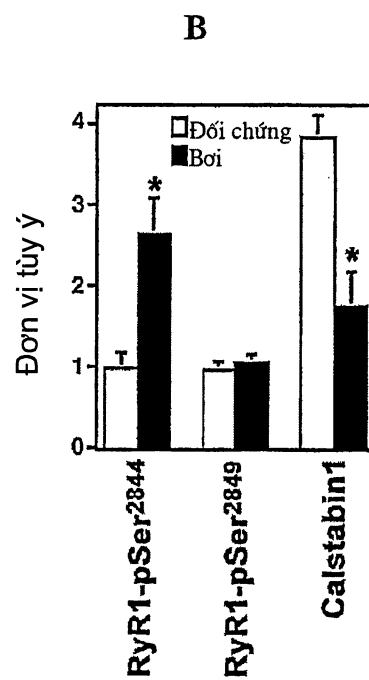
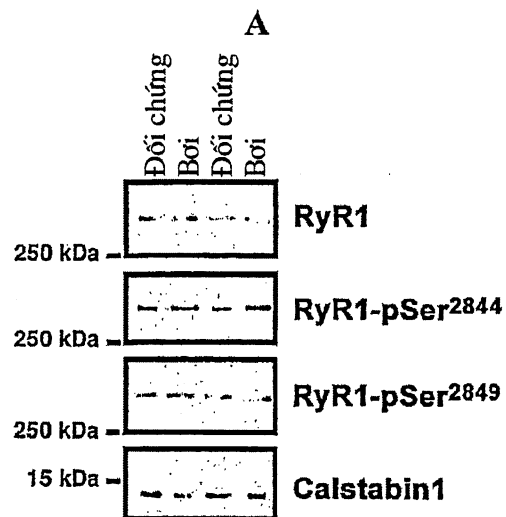
B



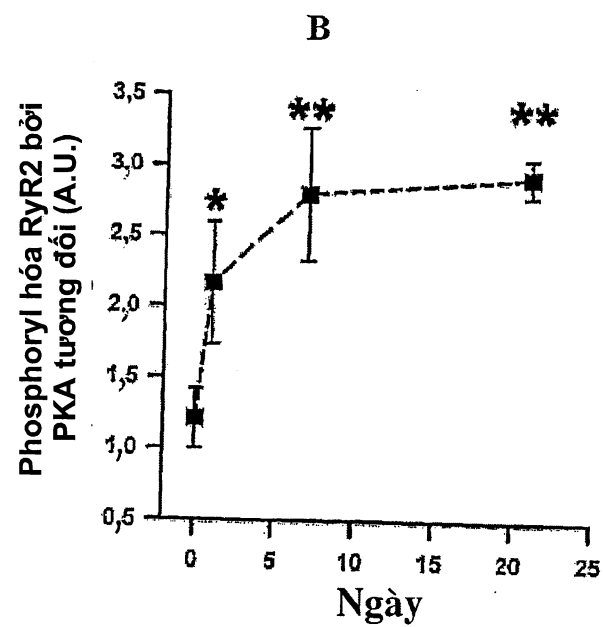
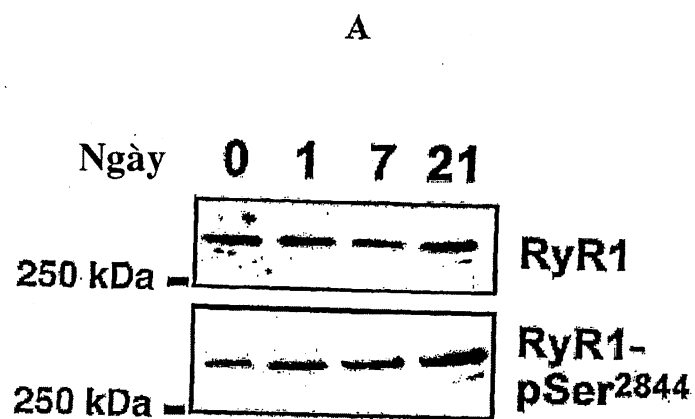
HÌNH 18



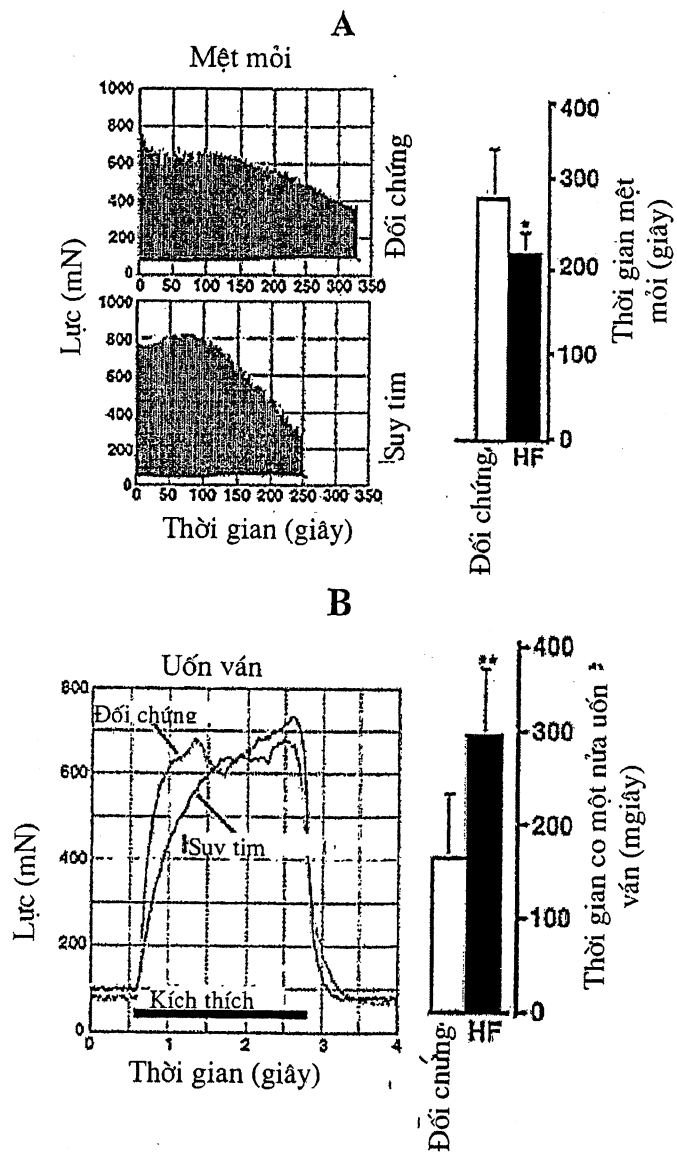
HÌNH 19



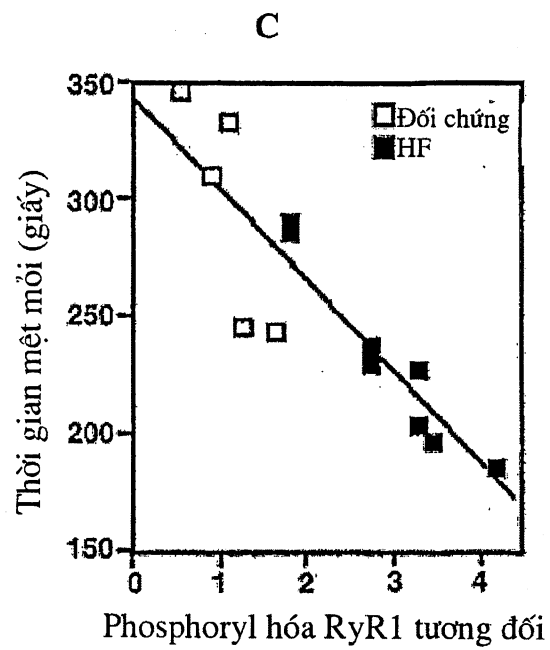
HÌNH 20



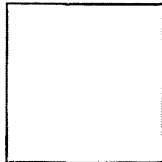
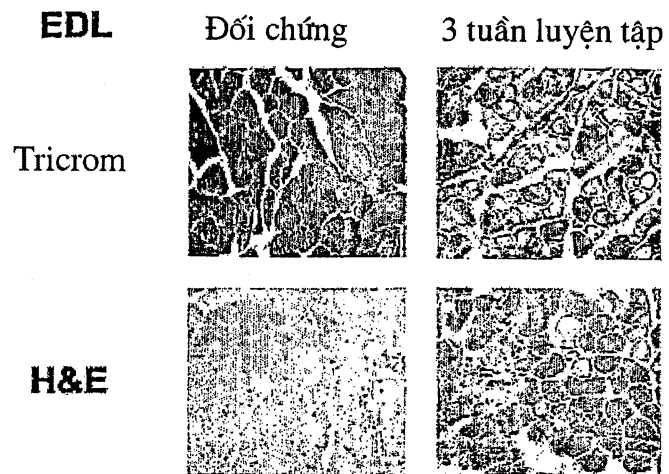
HÌNH 21



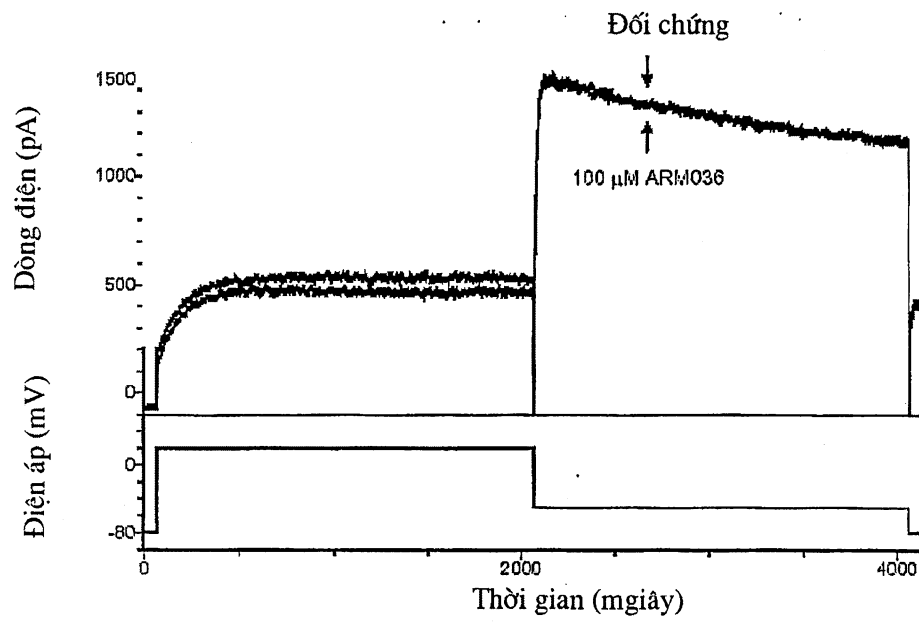
HÌNH 21



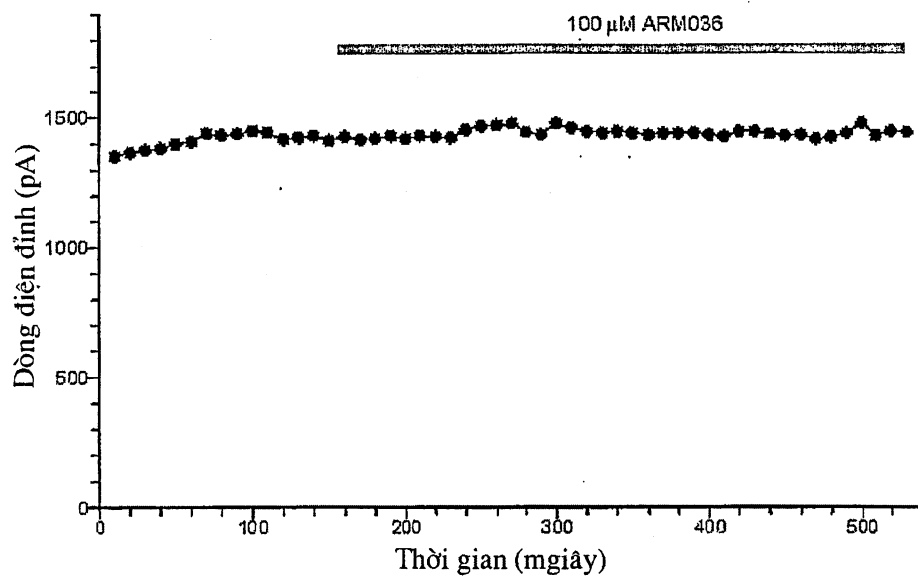
HÌNH 22



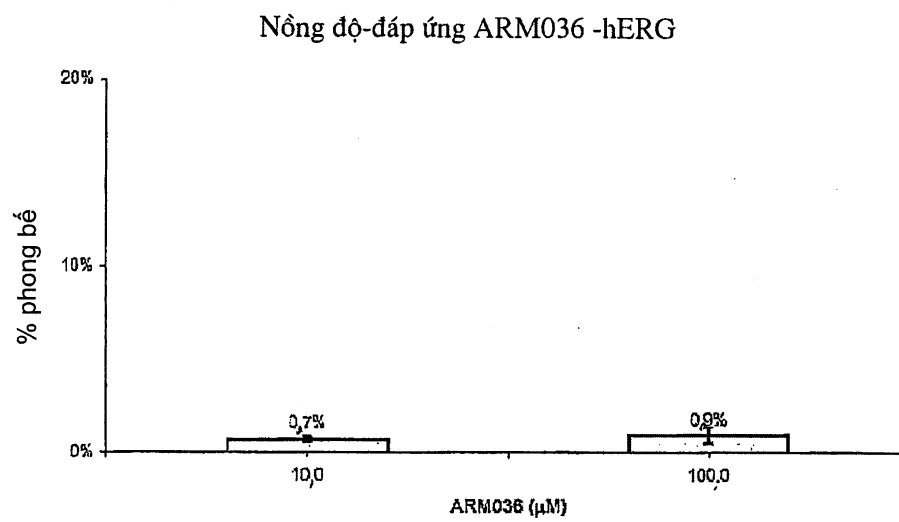
HÌNH 23



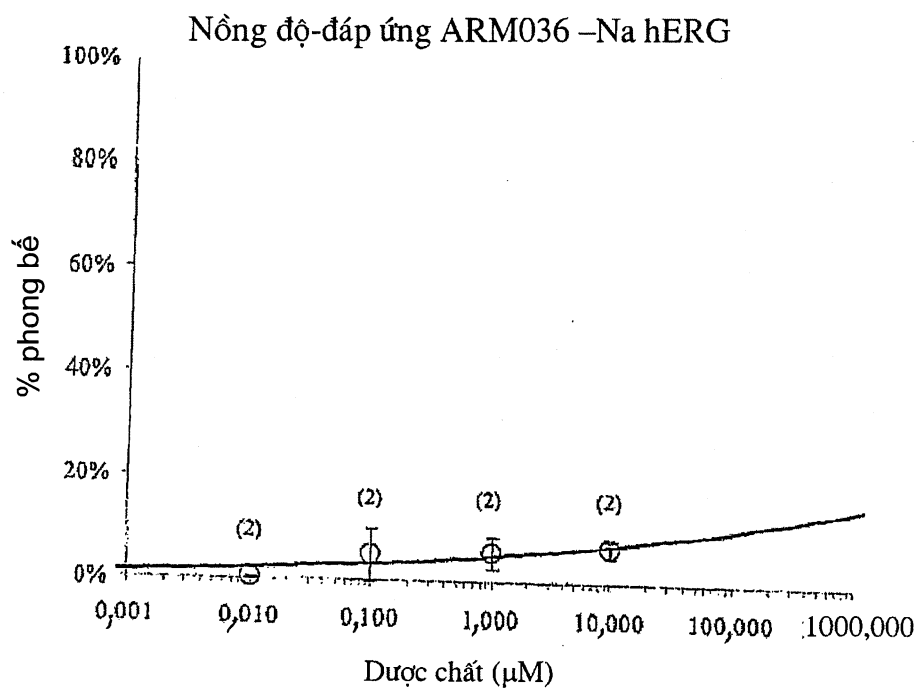
HÌNH 24



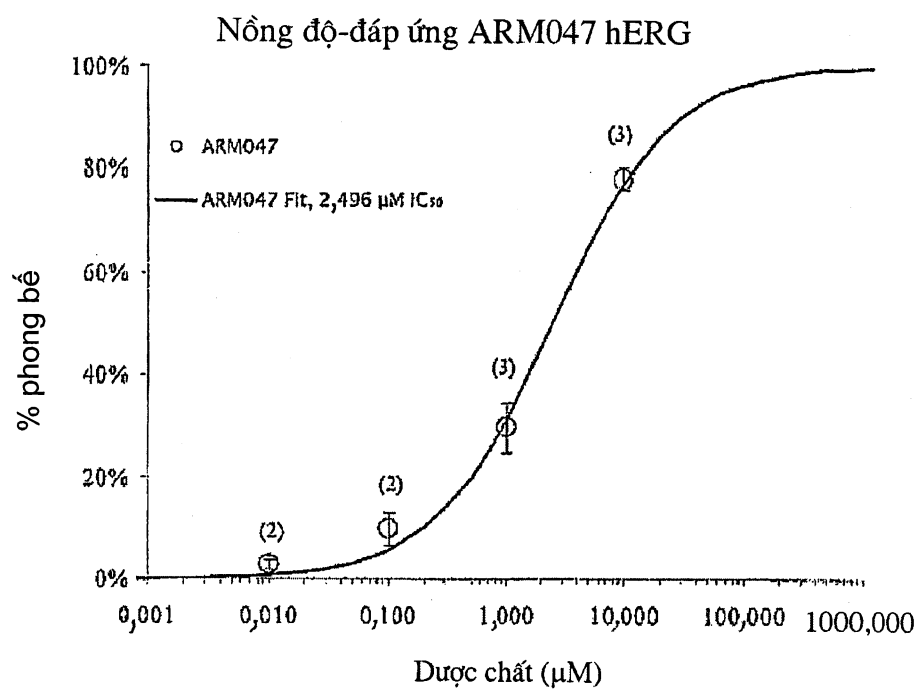
HÌNH 25



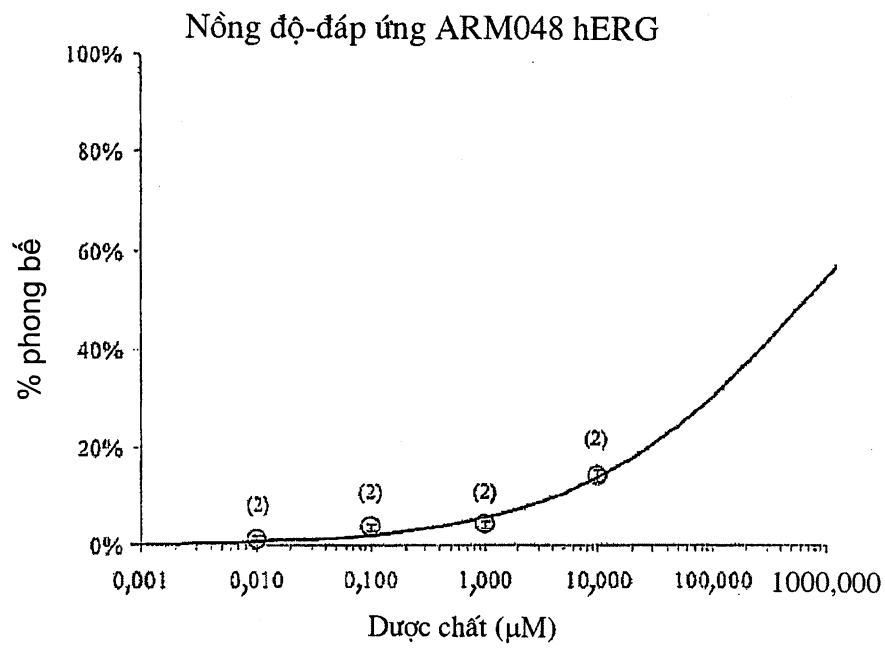
HÌNH 26



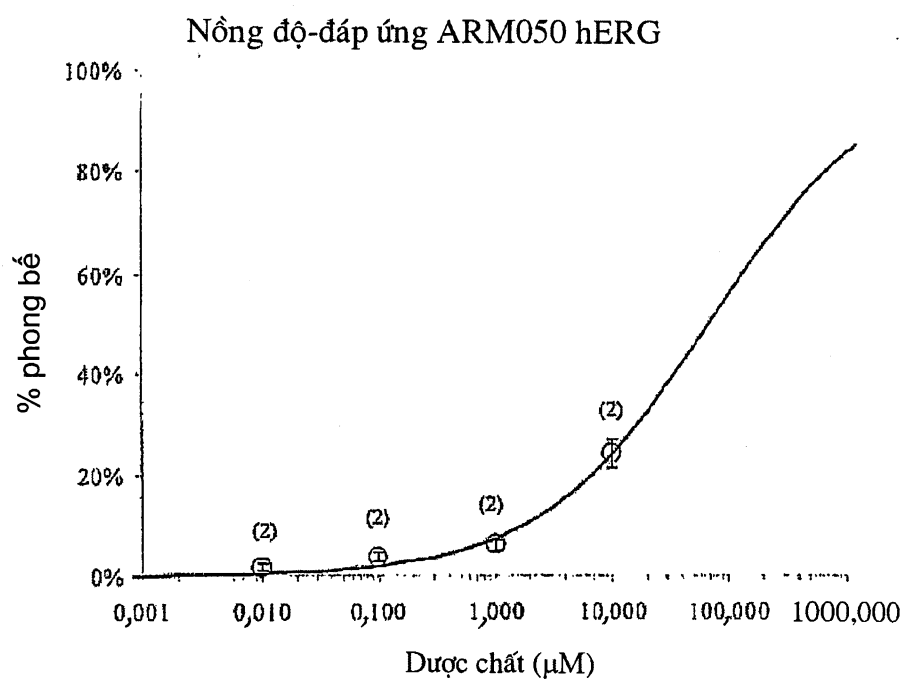
HÌNH 27



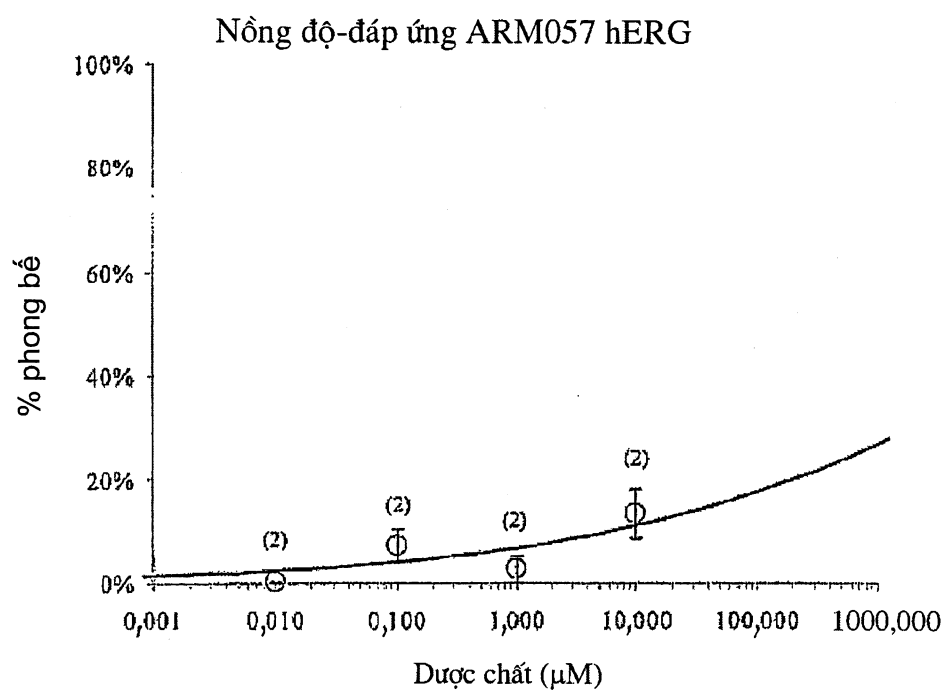
HÌNH 28



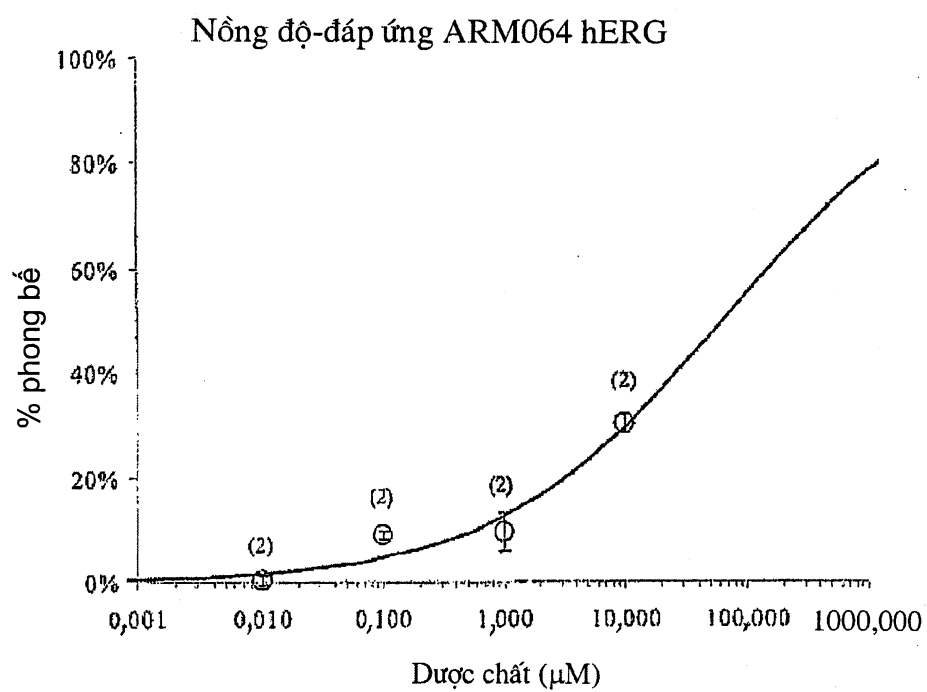
HÌNH 29



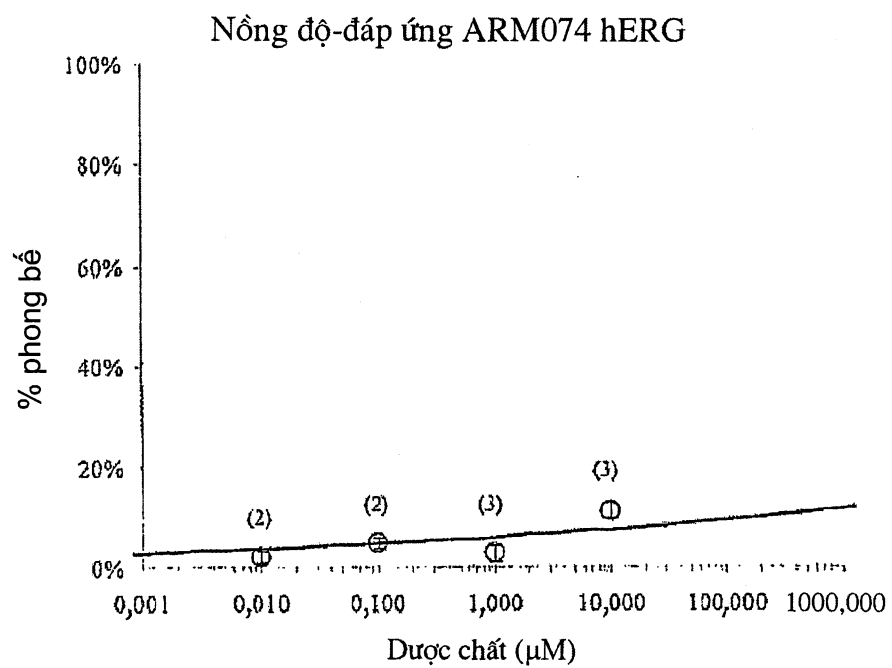
HÌNH 30



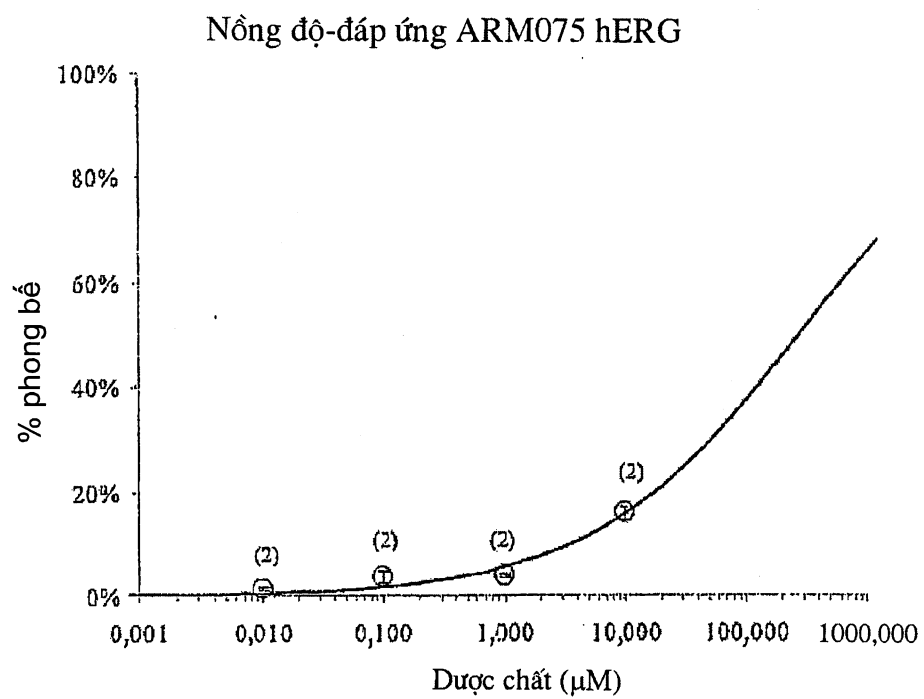
HÌNH 31



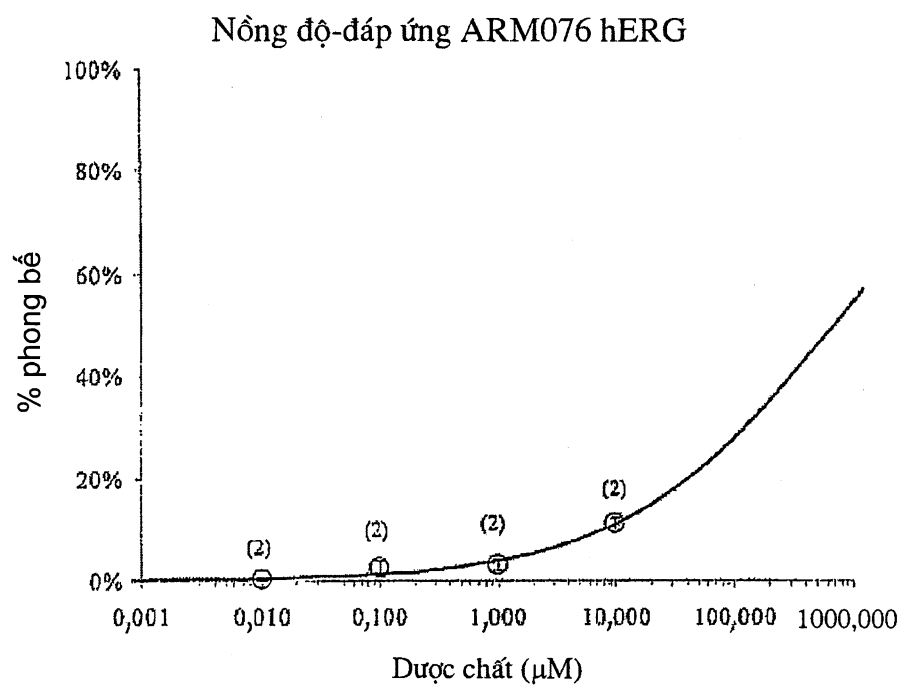
HÌNH 32



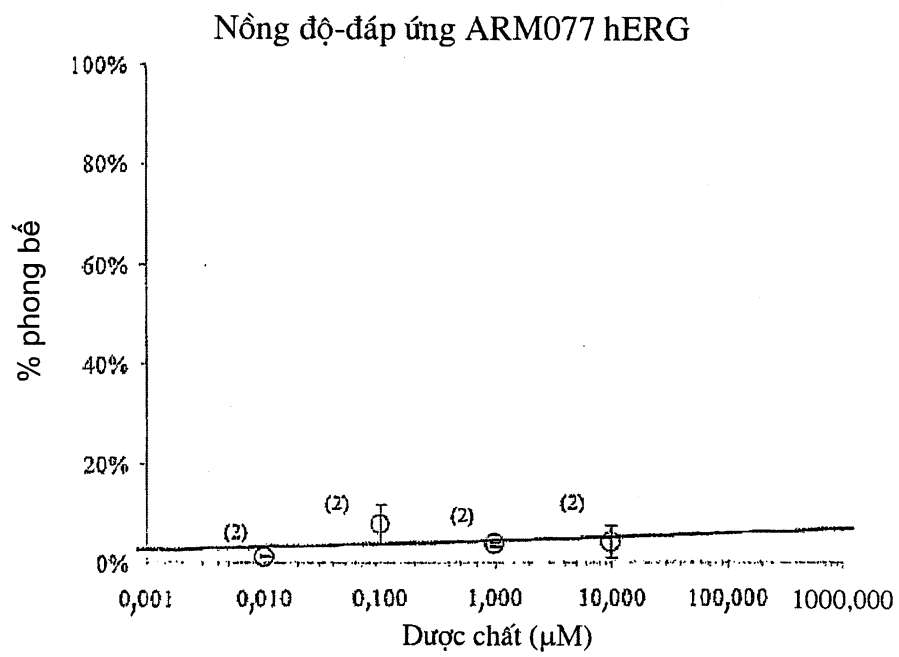
HÌNH 33



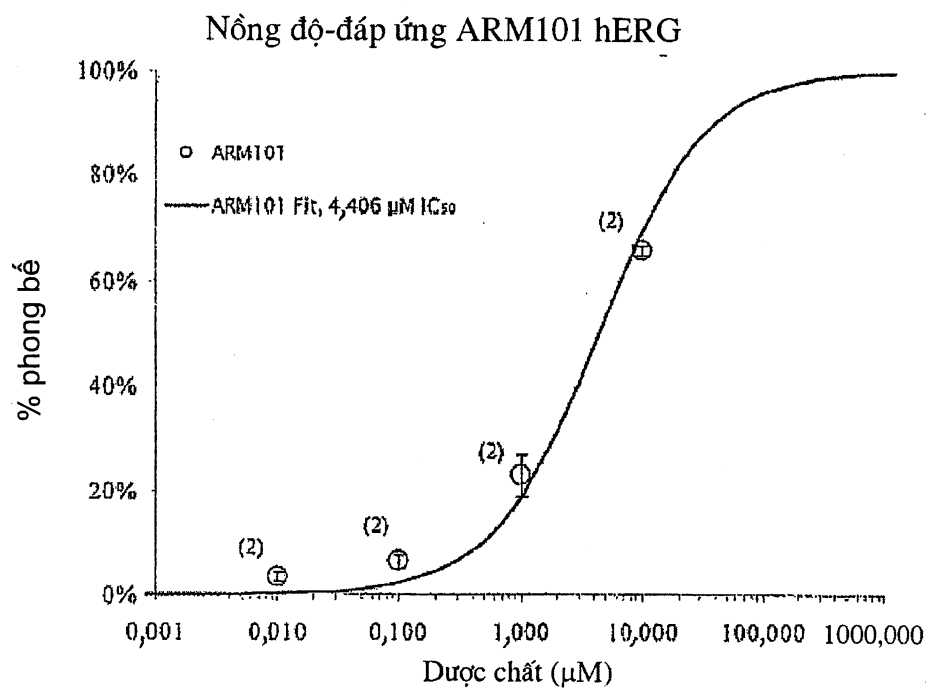
HÌNH 34



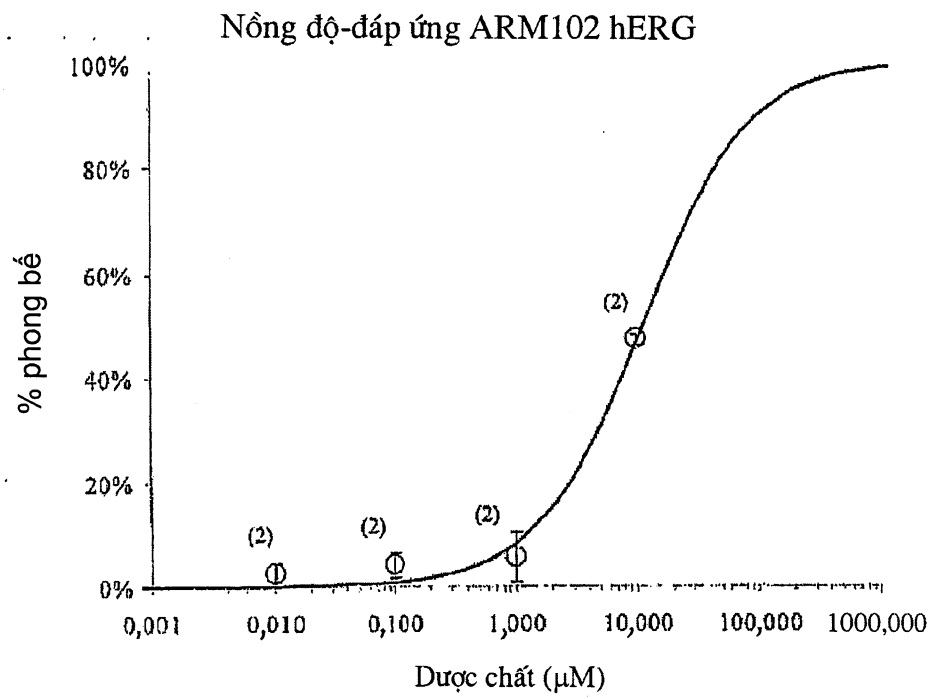
HÌNH 35



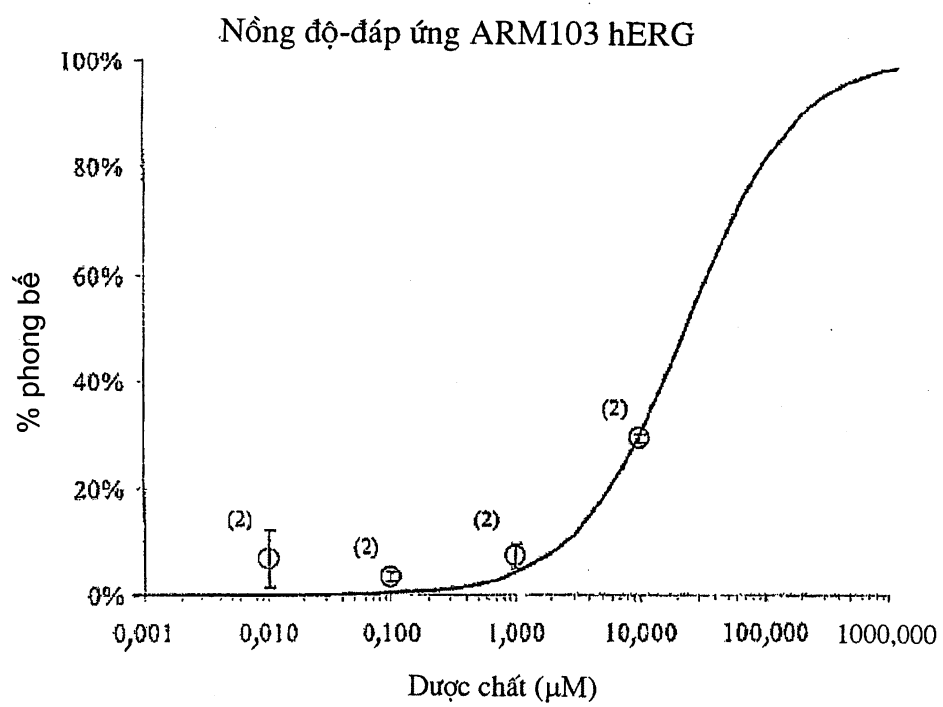
HÌNH 36



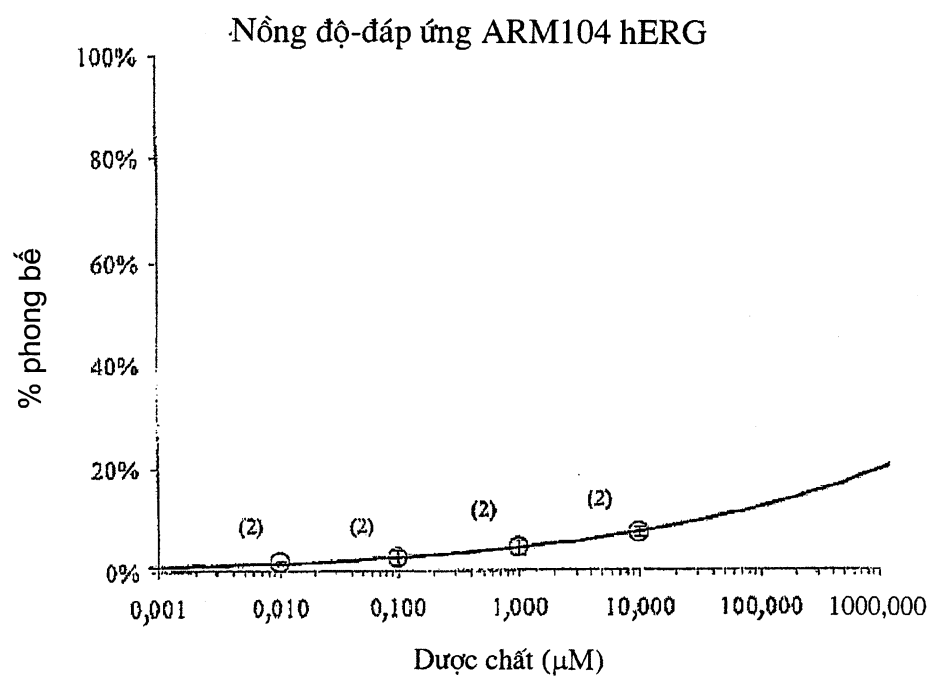
HÌNH 37



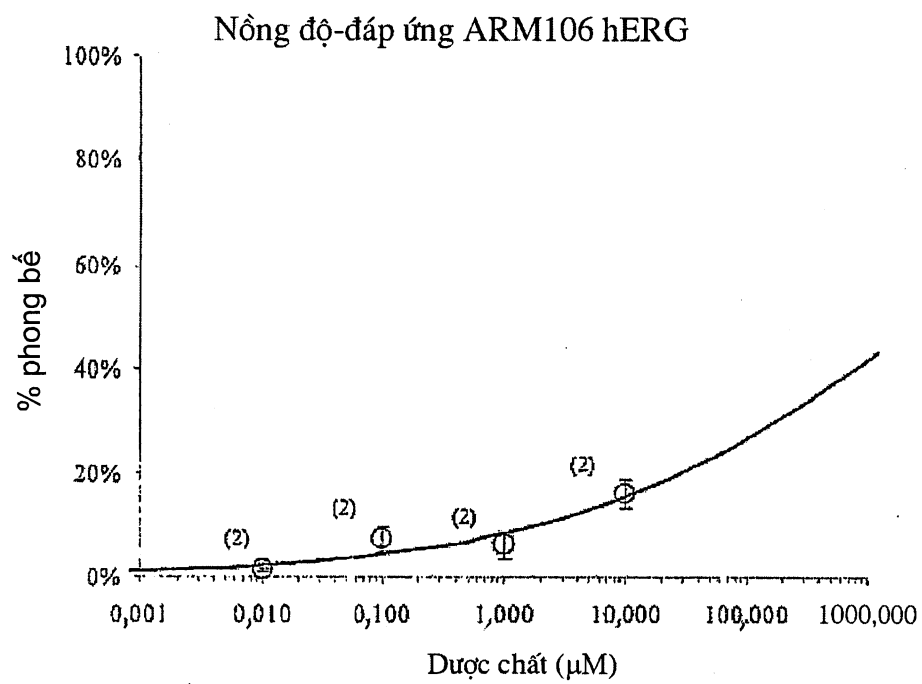
HÌNH 38



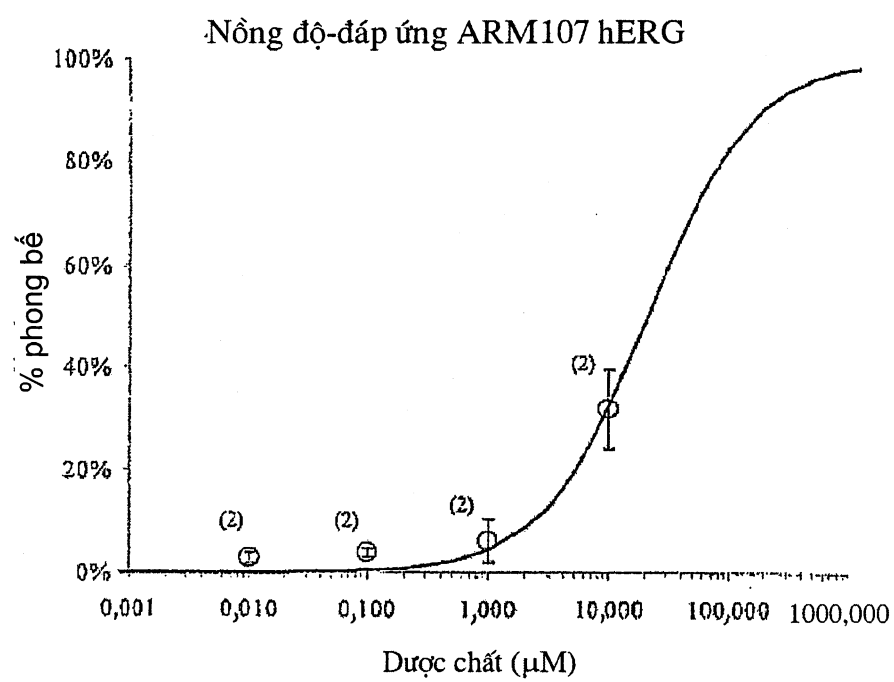
HÌNH 39



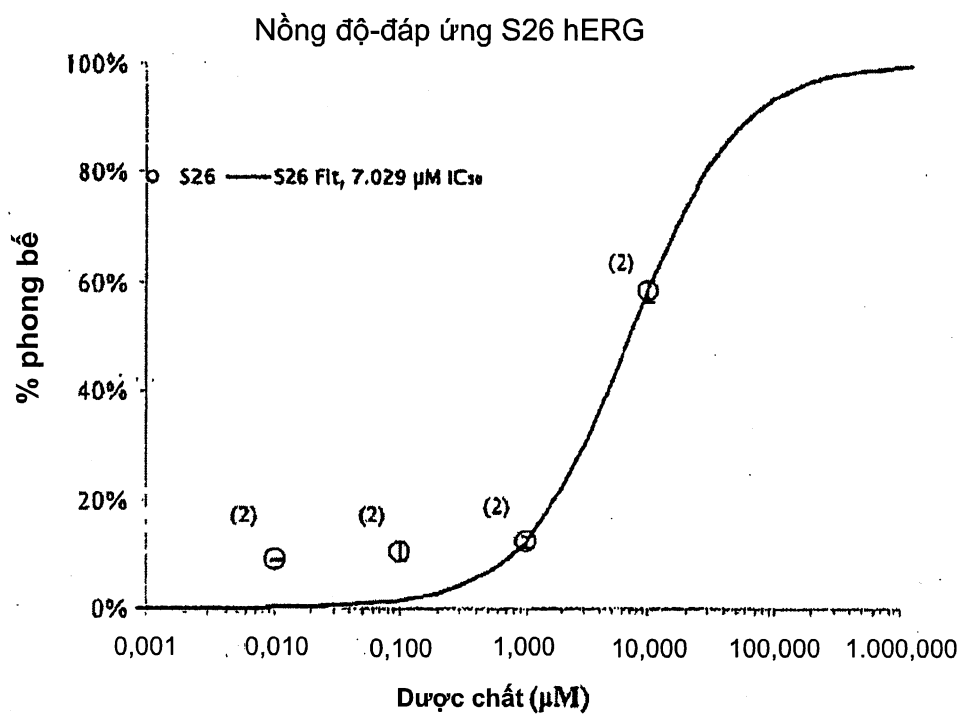
HÌNH 40



HÌNH 41



HÌNH 42



HÌNH 43

