

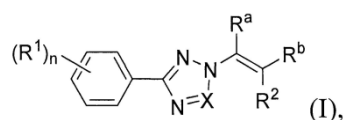


(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 249/08; A61K 31/497; A61P 35/00 (13) B



(21) 1-2016-00250 (22) 20/06/2014
(86) PCT/US2014/043479 20/06/2014 (87) WO2014/205389 24/12/2014
(30) 61/838,172 21/06/2013 US
(45) 25/05/2020 386 (43) 27/06/2016 339A
(73) KARYOPHARM THERAPEUTICS INC. (US)
85 Wells Avenue, Newton, Massachusetts 02459, United States of America
(72) BALOGLU, Erkan (US); SHACHAM, Sharon (IL); MCCAULEY, Dilara (US);
KASHYAP, Trinayan (IN); SENAPEDIS, William (US); LANDESMAN, Yosef (US);
GOLAN, Gali (IL); KALID, Ori (IL); SHECHTER, Sharon (IL)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT ĐIỀU BIẾN QUÁ TRÌNH VẬN CHUYỂN QUA NHÂN VÀ DƯỢC
PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY
(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I:



và muối được dụng của nó, được phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc muối được dụng của hợp chất này, hữu dụng trong việc điều trị các rối loạn khác nhau liên quan đến hoạt tính duy trì vùng nhiễm sắc thể 1 (Chromosomal Region Maintenance 1 - CRM1).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất, và muối dược dụng của chúng hữu dụng làm chất điều biến quá trình vận chuyển qua nhân; dược phẩm chứa các chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng hữu dụng trong điều trị các chứng rối loạn khác nhau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các tế bào từ các bệnh lý huyết học và thể rắn ác tính quan trọng nhất của người biểu thị sự định vị tế bào bất thường của nhiều loại protein gây ung thư, protein tiêu diệt khối u, và các chất điều hòa chu kỳ tế bào (Cronshaw et al, 2004, Falini et al 2006). Ví dụ, các đột biến p53 nhất định dẫn đến sự định vị trong bào tương thay vì trong nhân. Điều này dẫn đến sự mất điều hòa sinh trưởng bình thường, mặc dù chức năng tiêu diệt khối u vẫn nguyên vẹn. Ở các khối u khác, p53 kiểu dại bị cô lập trong bào tương hoặc thoái hóa nhanh chóng, cũng lại dẫn đến sự mất chức năng tiêu diệt của nó. Việc khôi phục sự định vị trong nhân thích hợp của protein chức năng p53 có thể làm mất hoạt tính một số đặc tính của các tế bào hình thành khối u (Cai et al, 2008; Hoshino et al 2008; Lain et al 1999a; Lain et al 1999b; Smart et al 1999), có thể khôi phục tính nhạy của các tế bào ung thư đối với các tác nhân phá hủy ADN (Cai et al, 2008), và có thể dẫn đến sự thoái lui của các khối u đã hình thành (Sharpless & DePinho 2007, Xue et al, 2007). Đã thu được các dữ liệu tương tự đối với các tiêu diệt khối u khác như protein forkhead (Turner and Sullivan 2008) và c-Abl (Vignari and Wang 2001). Ngoài ra, sự định vị bất thường của một vài protein tiêu diệt khối u và điều hòa sinh trưởng có thể tham gia vào quá trình phát sinh bệnh các bệnh tự miễn (Davis 2007, Nakahara 2009). Sự ức chế CRM1 có thể tạo ra ứng dụng đặc biệt thú vị ở các hội chứng bệnh ung thư gia đình (ví dụ, Hội chứng Li-Fraumeni do sự mất một alen p53, Các hội chứng bệnh ung thư BRCA1 hoặc 2), trong đó các protein tiêu diệt khối u đặc hiệu (TSP) bị loại bỏ hoặc rối loạn chức năng và trong đó việc làm tăng các mức TSP bởi việc dùng toàn thân (hoặc khu trú) các chất ức chế CRM1 có thể giúp khôi phục chức năng tiêu diệt khối u bình thường.

Các protein đặc hiệu và ARN được chuyển vào và ra khỏi nhân bởi các phân tử vận chuyển chuyên biệt, mà được phân loại là các importin nếu chúng vận chuyển các phân tử vào nhân, và exportin nếu chúng vận chuyển các phân tử ra khỏi nhân (Terry et al, 2007; Sorokin et al 2007). Các protein mà được vận chuyển vào hoặc ra khỏi nhân chứa các trình tự định vị/nhập nhân (NLS) hoặc xuất nhân (NES) mà cho phép chúng

tương tác với các chất vận chuyển thích hợp. Vùng duy trì của nhiễm sắc thể 1 (CRM1), mà còn được gọi là exportin-1 hoặc Xpo1, là exportin quan trọng.

Sự biểu hiện quá mức của CRM1 đã được thông báo ở một vài khối u, bao gồm ung thư buồng trứng ở người (Noske et al, 2008), bệnh ung thư cổ (van der Watt et al, 2009), ung thư tuyến tụy (Huang et al, 2009), ung thư biểu mô tế bào gan (Pascale et al, 2005) và sarcoma xương (Yao et al, 2009) và tương quan một cách độc lập với các hậu quả lâm sàng xấu ở các loại khối u này.

Sự ức chế CRM1 phong bế sự di chuyển của protein tiêu diệt khối u và/hoặc các chất điều hòa sinh trưởng như các protein p53, c-Abl, p21, p27, pRB, BRCA1, Ikb, ICp27, E2F4, KLF5, YAP1, ZAP, KLF5, HDAC4, HDAC5 hoặc forkhead (ví dụ FOXO3a) từ nhân mà liên quan đến sự biểu hiện gen, sự tăng sinh tế bào, sự tạo mạch và di truyền ngoài ADN. Các chất ức chế CRM1 đã cho thấy là gây ra sự chết tế bào theo chương trình ở các tế bào khối u ngay cả với sự có mặt của các tín hiệu phát sinh khối u hoạt hóa và kích thích sinh trưởng, trong khi bỏ qua các tế bào bình thường (không bị biến đổi). Hầu hết các nghiên cứu về sự ức chế CRM1 sử dụng sản phẩm tự nhiên là chất ức chế CRM1 Leptomycin B (LMB). Bản thân LMB có độc tính cao đối với các tế bào hình thành khối u, nhưng chống chịu kém với độc tính đường dạ dày ruột rõ rệt ở động vật (Roberts et al, 1986) và con người (Newlands et al, 1996). Sự tạo dẫn xuất LMB để cải thiện các đặc tính giống thuốc tạo ra các hợp chất mà giữ lại hoạt tính kháng khối u và chống chịu tốt hơn trong mô hình khối u ở động vật (Yang et al, 2007, Yang et al, 2008, Mutka et al, 2009). Do đó, các chất ức chế sự xuất nhân có thể có tác dụng có lợi ở các rối loạn sinh khối u và các rối loạn tăng sinh khác. Tuy nhiên cho đến nay các chất ức chế CRM1 phân tử nhỏ, giống thuốc để sử dụng in vitro và in vivo là không phổ biến.

Ngoài protein tiêu diệt khối u, CRM1 còn xuất ra vài protein then chốt mà tham gia vào nhiều quá trình gây viêm. Các protein này bao gồm Ikb, NF-kB, Cox-2, RXR α , Commd1, HIF1, HMGB1, FOXO, FOXF và các protein khác. Họ yếu tố nhân kappa B (NF-kB/rel) của các chất hoạt hóa phiên mã, được đặt tên cho việc phát hiện rằng nó điều chỉnh sự biểu hiện gen globulin miễn dịch kappa, điều hòa sự biểu hiện mRNA của các loại gen khác nhau tham gia vào quá trình gây viêm, sự tăng sinh, tính miễn dịch và sự sống sót của tế bào. Trong các điều kiện cơ bản, chất ức chế protein của NF-kB, gọi là Ikb, gắn với NF-kB trong nhân và phức Ikb-NF-kB này làm bất hoạt chức năng phiên mã của NF-kB. Khi đáp ứng với kích thích gây viêm, Ikb tách ra khỏi phức Ikb-NF-kB, mà giải phóng NF-kB và bộc lộ hoạt tính phiên mã tiềm năng của nó. Nhiều tín hiệu

mà hoạt hoá NF- κ B hoạt động bằng cách hướng đích I κ B đến quá trình phân giải protein (Quá trình phosphoryl hóa I κ B khiến cho nó “được đánh dấu” để ubiquitin hóa và sau đó phân giải protein). Phức I κ Ba-NF- κ B trong nhân có thể được xuất đến bào tương bởi CRM1 ở đó nó tách ra và NF- κ B có thể được bất hoạt. I κ B được ubiquitin hóa có thể còn tách ra từ phức NF- κ B, phục hồi hoạt tính phiên mã của NF- κ B. Sự xuất nhân do sự ức chế CRM1 gây ra ở các bạch cầu trung tính và các tế bào giống đại thực bào của người (U937) bởi LMB không chỉ dẫn đến sự tích tụ của phức I κ Ba-NF- κ B bất hoạt về mặt phiên mã ở nhân mà còn ngăn chặn sự hoạt hóa ban đầu của NF- κ B ngay ở bởi sự kích thích tế bào (Ghosh 2008, Huang 2000). Trong nghiên cứu khác, việc điều trị bằng IL-1 β ức chế bởi LMB gây ra sự liên kết ADN của NF- κ B (bước thứ nhất trong quá trình hoạt hóa phiên mã NF- κ B), sự biểu hiện IL-8 và sự biểu hiện của phân tử bám dính nội bào ở các tế bào nội mô mao mạch phổi (Walsh 2008). COMMD1 là một chất ức chế nhân khác của cả hoạt tính phiên mã của NF- κ B và yếu tố cảm ứng giảm oxy 1 (HIF1). Việc phong bế sự xuất nhân của COMMD1 bằng cách ức chế CRM1 dẫn đến tăng sự ức chế NF- κ B và hoạt tính phiên mã của HIF1 (Muller 2009).

CRM1 còn trung gian cho sự vận chuyển thụ thể Retinoid X α (RXR α). RXR α được biểu hiện cao ở gan và đóng vai trò trung tâm trong việc điều hòa sự chuyển hóa axit bile, cholesterol, axit béo, steroid và xenobiotic và sự cân bằng nội môi. Trong quá trình gây viêm gan, các mức RXR α trong nhân được làm giảm đáng kể, chủ yếu do sự xuất nhân do quá trình gây viêm của RXR α bởi CRM1. Lep B có thể ngăn chặn sự tăng các mức RXR α trong tế bào chất do IL-1 β gây ra ở các tế bào có nguồn gốc từ gan người (Zimmerman 2006).

Vai trò của sự xuất nhân do CRM1 ở NF- κ B, sự truyền tín hiệu của HIF-1 và RXR α đề xuất rằng việc phong bế sự xuất nhân có thể có lợi ích tiềm tàng trong nhiều quá trình gây viêm trên nhiều mô và cơ quan bao gồm hệ mạch máu (viêm mạch, viêm khớp, đau đa cơ do thấp khớp, xơ vữa động mạch), da (xem ở trên), khớp (bệnh thấp khớp và viêm khớp liên quan, viêm khớp vảy nến, viêm đốt sống, bệnh khớp do tinh thể, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh mô liên kết hỗn hợp, hội chứng viêm cơ, bệnh viêm bì cơ, bệnh viêm cơ thể vùi, bệnh mô liên kết không biệt hóa, Hội chứng Sjogren, bệnh xơ cứng bì và hội chứng chông lấp, v.v..).

Sự ức chế CRM1 ảnh hưởng đến sự biểu hiện gen bằng cách ức chế/hoạt hóa hàng loạt yếu tố phiên mã như ICp27, E2F4, KLF5, YAP1, ZAP

Sự ức chế CRM1 có tác dụng chữa bệnh tiềm ẩn trên nhiều hội chứng về da bao gồm bệnh viêm da do viêm (cơ địa, viêm da dị ứng, viêm da do hóa chất, bệnh vảy nến),

bỏng nắng (tổn thương do tia UV/cực tím), và nhiễm trùng. Sự ức chế CRM1, được nghiên cứu tốt nhất với LMB, thể hiện tác dụng rất nhỏ lên các tế bào sừng bình thường, và hoạt tính kháng viêm gợi ra trên các tế bào sừng tiếp xúc với UV, TNF α , hoặc các kích thích gây viêm khác (Kobayashi & Shinkai 2005, Kannan & Jaiswal 2006). Sự ức chế CRM1 còn đi kèm tăng hoạt tính NRF2 (yếu tố 2 liên quan đến yếu tố nhân hồng cầu), mà bảo vệ các tế bào sừng (Schafer et al, 2010, Kannan & Jaiswal 2006) và các loại tế bào khác (Wang et al, 2009) khỏi tổn thương oxi hóa. LMB cảm ứng sự chết tế bào theo chương trình ở các tế bào sừng bị nhiễm các chủng virus u nhú gây bệnh ung thư ở người (HPV) HPV16, chứ không phải ở các tế bào sừng không bị nhiễm (Jolly et al, 2009).

CRM1 còn trung gian sự vận chuyển các protein bảo vệ nhân chủ chốt mà có thể hữu dụng ở các bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm Bệnh Parkinson (PD), Bệnh Alzheimer, và Bệnh xơ cứng cột bên teo cơ. Ví dụ, (1) cường bức sự lưu lại ở nhân của các chất điều hòa bảo vệ thần kinh then chốt như NRF2 (Wang 2009), FOXA2 (Kittappa et al, 2007), khoanh vùng ở các tế bào thần kinh và/hoặc bằng cách (2) ức chế hoạt tính phiên mã NF κ B bằng cách cô lập I κ B ở nhân ở các tế bào đệm, sự ức chế CRM1 có thể làm chậm hoặc ngăn chặn sự chết tế bào thần kinh tìm thấy ở các rối loạn này. Còn có bằng chứng kết nối sự tăng sinh tế bào đệm bất thường với sự bất thường ở các mức CRM1 hoặc chức năng CR1 (Shen 2008).

Sự xuất nhân nguyên vẹn, chủ yếu qua trung gian CRM1, cũng cần thiết cho sự trưởng thành nguyên vẹn của nhiều virus. Các virus mà sự xuất nhân, và/hoặc chính CRM1, có liên quan đến vòng đời của chúng bao gồm virus suy giảm miễn dịch ở người (HIV), adenovirus, retrovirus ở khỉ typ 1, virus gây bệnh Borna, virus cúm (các chủng thông thường cũng như các chủng H1N1 và H5N1 ở chim), virus viêm gan B (HBV) và C (HCV), virus u nhú ở người (HPV), virus hợp bào hô hấp (RSV), Dungee, Coronavirus gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng, virus bệnh sốt vàng, Virus West Nile, virus gây bệnh herpes (HSV), virus cự bào (CMV), và virus polyoma tế bào Merkel (MCV). (Bhuvanakantham 2010, Cohen 2010, Whittaker 1998). Thấy trước rằng sự nhiễm virus khác dựa vào sự xuất nhân nguyên vẹn sẽ được phát hiện trong tương lai gần.

Protein HIV-1 Rev, mà đi qua nhân con và qua lại giữa nhân và tế bào chất, tạo điều kiện cho việc xuất ra các bản phiên mã của HIV được cắt nối từng cái một và không được cắt nối chứa Các phân tử đáp ứng Rev (RRE) ARN bởi con đường xuất CRM1. Sự ức chế sự vận chuyển ARN trung gian bởi Rev nhờ sử dụng các chất ức chế CRM1 như LepB hoặc PKF050-638 có thể chặn quá trình phiên mã HIV-1, ức chế việc sản

xuất các virion HIV-1 mới, và nhờ đó làm giảm các mức HIV-1 (Pollard 1998, Daelemans 2002).

Virut Dengue (DENV) là nguyên nhân của bệnh virus lây truyền qua động vật chân khớp, sốt xuất huyết (DF), và sốt xuất huyết Dengue nghiêm trọng hơn và dễ tử vong hơn của nó (DHF). DHF cho thấy là kết quả của đáp ứng viêm quá mạnh mẽ với DENV. NS5 là protein lớn nhất và được bảo tồn nhất của DENV. CRM1 điều hòa sự vận chuyển NS5 từ nhân đến bào tương, nơi hầu hết các chức năng của NS5 được tạo ra. Sự ức chế CRM1 trung gian cho sự xuất của NS5 dẫn đến động học của quá trình sản xuất virus thay đổi và làm giảm sự cảm ứng chemokine interleukin-8 (IL-8) gây viêm, thể hiện con đường mới để điều trị các bệnh do DENV và các flavivirus quan trọng về mặt y học khác bao gồm virus viêm gan C (Rawlinson 2009) gây ra.

Các protein gắn kết ARN được mã hóa của virus khác mà sử dụng CRM1 để ra khỏi nhân bao gồm protein vỏ của HSV typ 1 (VP13/14, hoặc hUL47), protein CMV pp65 của người, Protein Coronavirus ORF 3b của SARS, và protein khung (M) RSV (Williams 2008, Sanchez 2007, Freundt 2009, Ghildyal 2009).

Thứ vị là, nhiều virus này có liên quan đến các loại bệnh ung thư ở người cụ thể bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) do sự nhiễm HBV hoặc HCV mạn tính, bệnh ung thư cổ do HPV, và ung thư biểu mô tế bào Merkel liên quan đến MCV. Do đó, các chất ức chế Cmr1 có thể có tác dụng có lợi trên cả quá trình nhiễm virus cũng như trên quá trình biến đổi sinh khối u do các virus này.

CRM1 kiểm soát sự định vị nhân và do đó hoạt tính của đa enzyme chuyển hóa ADN bao gồm histon deacetylaza (HDAC), histon acetyltransferaza (HAT), và histon methyltransferaza (HMT). Sự kìm hãm bệnh phì đại tế bào cơ tim bằng các chất ức chế CRM1 không thuận nghịch đã được chứng minh và tin là có liên quan đến sự lưu lại (và hoạt hóa) ở nhân của HDAC 5, enzyme được biết là kìm hãm quá trình trương nở di truyền (Monovich et al, 2009). Do đó, sự ức chế CRM1 có thể có các tác dụng có lợi ở các hội chứng trương nở, bao gồm một số dạng suy tim sung huyết và bệnh cơ tim phì đại.

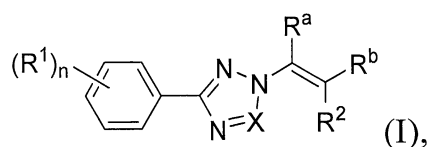
CRM1 còn liên quan đến các rối loạn khác. Rối loạn Leber, rối loạn di truyền đặc trưng bởi sự thoái hóa các tế bào hạch võng mạc và mất thị lực, liên quan đến sự mất hoạt động của bộ chuyển mạch CRM1 (Gupta N 2008). Còn có bằng chứng kết nối các rối loạn thoái hóa thần kinh với sự bất thường ở sự vận chuyển vào nhân.

Trên cơ sở các điều trên, mong muốn là phát hiện ra các hợp chất mà điều biến sự vận chuyển vào nhân.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

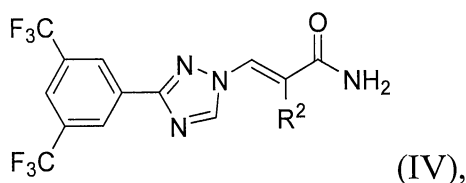
Mục đích của sáng chế là đề xuất các hợp chất hữu dụng trong việc điều trị các rối loạn khác nhau liên quan đến hoạt tính CRM1. Sáng chế đề xuất các hợp chất, và muối được dụng của chúng, hữu dụng làm các chất điều biến quá trình vận chuyển qua nhân; chế phẩm được dụng chứa các hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế có công thức chung I:



trong đó mỗi biến số là được định nghĩa và mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức cấu trúc IV:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R² được chọn từ heteroaryl có từ 5 đến 15 nguyên tử vòng tùy ý được thế và aryl có từ 6 đến 12 nguyên tử vòng tùy ý được thế.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất công thức cấu trúc IV, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.

Các hợp chất theo sáng chế và muối được dụng và chế phẩm của chúng là hữu ích để điều trị nhiều bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến đáp ứng tế bào bất thường gây ra bởi sự vận chuyển vào nhân không thích hợp. Do đó, bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, để điều trị nhiều bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến đáp ứng tế bào bất thường gây ra bởi sự vận chuyển vào nhân không thích hợp. Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị nhiều bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến hoạt tính CRM1 ở đối tượng có nhu cầu, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng có nhu cầu dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng hoặc chế phẩm

của nó. Các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý này bao gồm các loại được mô tả trong bản mô tả này.

Các hợp chất theo sáng chế, và muối được dụng của chúng, cũng hữu dụng trong việc sản xuất thuốc để điều trị nhiều bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến đáp ứng tế bào bất thường gây ra bởi quá trình vận chuyển qua nhân không thích hợp. Các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý này bao gồm các loại được mô tả trong bản mô tả này.

Các hợp chất đề xuất theo sáng chế cũng hữu dụng cho nghiên cứu về sự điều biến quá trình vận chuyển qua nhân theo hiện tượng sinh học và bệnh học; nghiên cứu về các quá trình truyền tín hiệu nội bào trung gian bởi, ví dụ, các kinaza; và việc đánh giá so sánh các chất điều biến quá trình vận chuyển qua nhân mới.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Nội dung trên sẽ rõ ràng hơn từ phần mô tả cụ thể hơn sau đối với các phương án ví dụ theo sáng chế.

Hình 1 là hình ảnh thẩm tách Western, và thể hiện rằng việc điều trị các tế bào HT1080 bằng Hợp chất 124 dẫn đến sự thoái hóa phụ thuộc liều của CRM1.

Hình 2 là biểu đồ điểm số lâm sàng trung bình đối với tất cả các chân ở mô hình chuột CAIA mắc bệnh viêm khớp dạng thấp mô tả trong Ví dụ 3 dưới dạng hàm theo ngày nghiên cứu, và thể hiện tác dụng của việc điều trị chỉ bằng chất dẫn thuốc và hợp chất 124 lên điểm số lâm sàng trung bình đối với tất cả các chân của các con chuột trong nghiên cứu.

Hình 3A là biểu đồ thể tích khối u trung bình dưới dạng hàm theo thời gian, và thể hiện các tác dụng của việc xử lý bằng hợp chất 124 hoặc Hợp chất 149 trên thể tích khối u trung bình ở các con chuột có mô ghép khác loài MDA-MB-468.

Hình 3B là biểu đồ thể tích khối u trung bình dưới dạng hàm theo thời gian, và thể hiện các tác dụng của việc xử lý bằng hợp chất 124 (5 mg/kg hoặc 15 mg/kg) hoặc xyclophosphamid lên thể tích khối u trung bình ở các con chuột có mô ghép khác loài Z-138.

Hình 3C là biểu đồ thể tích khối u trung bình dưới dạng hàm theo thời gian, và thể hiện các tác dụng của việc xử lý bằng hợp chất 124 (5 mg/kg hoặc 15 mg/kg) hoặc doxorubicin lên thể tích khối u trung bình ở các con chuột có mô ghép khác loài Hep 3B.

Hình 3D là biểu đồ thể tích khối u trung bình dưới dạng hàm theo thời gian, và thể hiện các tác dụng của việc xử lý bằng hợp chất 124 (5 mg/kg hoặc 15 mg/kg) hoặc 5-FU lên thể tích khối u trung bình ở các con chuột có mô ghép khác loài COLO 205.

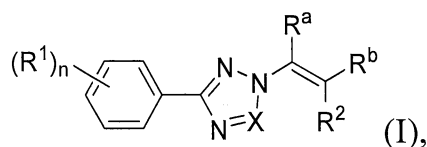
Hình 3E là biểu đồ thể tích khối u trung bình dưới dạng hàm theo thời gian, và thể hiện các tác dụng của việc xử lý bằng hợp chất 124 (5 mg/kg hoặc 15 mg/kg) hoặc doxorubixin lên thể tích khối u trung bình ở các con chuột có mô ghép khác loài MOLT 4.

Hình 4 là các hình ảnh của các dạng cầu đối chứng U87MG và U251MG và các dạng cầu U87MG và U251MG được điều trị bằng 1 μ M Hợp chất 124, và thể hiện các tác dụng của việc xử lý bằng hợp chất 124 lên hai dòng tế bào u nguyên bào thần kinh đệm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế

Phương án thứ nhất của sáng chế là hợp chất có công thức cấu trúc I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X là -C(H)- hoặc -N-;

mỗi R¹ độc lập được chọn từ halo; haloalkyl; -(CH₂)₁₋₄R^o; -(CH₂)₀₋₄OR^o; -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄CH(OR^o)₂; -(CH₂)₀₋₄SR^o; -(CH₂)₀₋₄-carboxycyl, mà có thể được thế bằng R^o; -(CH₂)₀₋₄-aryl, mà có thể được thế bằng R^o; -(CH₂)₀₋₄-heteroxycyl, mà có thể được thế bằng R^o; -(CH₂)₀₋₄-heteroaryl, mà có thể được thế bằng R^o; -CH=CH-carboxycyl, mà có thể được thế bằng R^o; -CH=CH-aryl, mà có thể được thế bằng R^o; -CH=CH-heteroxycyl, mà có thể được thế bằng R^o; -CH=CH-heteroaryl, mà có thể được thế bằng R^o; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(S)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(S)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)N(R^o)C(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)N(R^o)C(O)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄N(R^o)N(R^o)C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(S)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR^o; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄OC(O)(CH₂)₀₋₄SR^o; -(CH₂)₀₋₄SC(S)SR^o; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄C(S)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄C(S)SR^o; -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR^o₂; -(CH₂)₀₋₄C(O)N(OR^o)R^o; -(CH₂)₀₋₄C(O)C(O)R^o; -

$(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{ON}(\text{R}^\circ)_2$; và $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, trong đó:

mỗi R° độc lập là hydro, C_{1-6} aliphatic, $-\text{CH}_2$ -carboxyclyl, $-\text{CH}_2$ -aryl, $-\text{CH}_2$ -heteroxyclyl, $-\text{CH}_2$ -heteroaryl, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -carboxyclyl, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -aryl, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -heteroxyclyl, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -heteroaryl, carboxyclyl, aryl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl, hoặc hai lần xuất hiện độc lập của R° , cùng với (các) nguyên tử xen giữa của chúng, tạo ra carboxyclyl có 3 đến 12 cạnh, aryl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl; và

mỗi R° và mỗi vòng được tạo từ hai lần xuất hiện độc lập của R° , cùng với (các) nguyên tử xen giữa của chúng, tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, OH, C_1 - C_3 alkyl không được thế, halo- C_1 - C_3 alkyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_3 alkyl không được thế), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_3 alkyl không được thế) $_2$, $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 alkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1$ - C_3 alkyl không được thế), $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1$ - C_3 alkyl không được thế), $-\text{O}-(\text{C}_1$ - C_3 alkyl không được thế), và $-\text{S}-(\text{C}_1$ - C_3 alkyl không được thế);

R^2 được chọn từ heteroaryl tùy ý được thế và aryl tùy ý được thế;

một trong R^a và R^b là hydro, và nhóm còn lại được chọn từ $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{CN}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{S})-\text{O}-\text{R}^3$, $-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^7)-\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^6)$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^7)-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(\text{S})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^7)-\text{N}(\text{R}^7)-\text{C}(\text{S})-\text{R}^4$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^7)-\text{N}(\text{R}^7)-\text{S}(\text{O})_{1-2}-\text{R}^4$ và $-\text{C}(\text{S})-\text{N}(\text{R}^7)-\text{N}(\text{R}^7)-\text{S}(\text{O})_{1-2}-\text{R}^4$, trong đó:

R^3 được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroxyclyl và heteroaryl;

R^4 được chọn từ $-\text{N}(\text{H})(\text{C}_3$ - C_6 xycloalkyl), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 alkyl)(C_3 - C_6 xycloalkyl), $-\text{C}_1$ - C_6 alkyl, $-(\text{C}_0$ - C_4 alkylen)-carboxyclyl, $-(\text{C}_0$ - C_4 alkylen)-heteroxyclyl, $-(\text{C}_0$ - C_4 alkylen)-aryl, và $-(\text{C}_0$ - C_4 alkylen)-heteroaryl;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ hydro, C_1 - C_4 alkyl, C_2 - C_4 alkenyl, C_2 - C_4 alkynyl, carboxyclyl, aryl, heteroxyclyl và heteroaryl; hoặc

R^5 và R^6 kết hợp với nguyên tử nitơ mà chúng cùng được gắn vào để tạo ra heteroxyclyl hoặc heteroaryl;

mỗi R^7 độc lập là hydro hoặc C_1 - C_4 alkyl; và

n là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5; trong đó:

trừ khi được chỉ định khác, mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl, alkylen, carboxycyl, aryl, xycloalkyl, heteroxycyl và heteroaryl tùy ý và độc lập được thế.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ nhất, một trong R^a và R^b là hydro, và nhóm còn lại được chọn từ $-C(O)-O-R^3$, $-C(O)-N(R^5)(R^6)$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^5)(R^6)$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-C(O)-R^4$ và $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-S(O)_{1-2}-R^4$. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ nhất, một trong R^a và R^b là hydro, và nhóm còn lại được chọn từ $-C(O)-OH$, $-C(O)-NH_2$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^5)(R^6)$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-C(O)-R^4$ và $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-S(O)_{1-2}-R^4$. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh thứ nhất của nó.

Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ nhất, một trong R^a và R^b là hydro, và nhóm còn lại là $-C(O)-OH$; hoặc $-C(O)-NH_2$; hoặc $-C(O)-NH-NH(R^6)$, và R^6 là heteroaryl tùy ý được thế; hoặc $-C(O)-NH-NH-C(O)-R^4$ hoặc $-C(O)-NH-NH-S(O)_{1-2}-R^4$, và R^4 được chọn từ $-N(H)(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$ tùy ý được thế, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-(C_0-C_4 \text{ alkylen})$ -heteroxycyl và $-(C_0-C_4 \text{ alkylen})$ -heteroaryl. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ hai của nó.

Theo khía cạnh thứ tư của phương án thứ nhất, một trong R^a và R^b là hydro và nhóm còn lại là $-C(O)NH_2$. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ ba của nó.

Theo khía cạnh thứ năm của phương án thứ nhất, R^a là hydro. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ tư của nó.

Theo khía cạnh thứ sáu của phương án thứ nhất, R^2 là C_5-C_{15} heteroaryl tùy ý được thế. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ năm của nó.

Theo khía cạnh thứ bảy của phương án thứ nhất, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ sáu của nó.

Theo khía cạnh thứ tám của phương án thứ nhất, R^2 là heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế, có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ bảy của nó.

Theo khía cạnh thứ chín của phương án thứ nhất, R^2 là pyrolyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, hoặc oxadiazolyl tùy ý được thể. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ tám của nó.

Theo khía cạnh thứ mười của phương án thứ nhất, R^2 là heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thể, có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ chín của nó.

Theo khía cạnh thứ mười một của phương án thứ nhất, R^2 là pyridinyl tùy ý được thể, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl hoặc triazinyl. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ mười của nó.

Theo khía cạnh thứ mười hai của phương án thứ nhất, R^2 tùy ý được thể bằng halogen, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 thioalkoxy, hydroxyl, amino, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, sulfhydryl hoặc xyano. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ mười một của nó.

Theo khía cạnh thứ mười ba của phương án thứ nhất, R^2 tùy ý được thể bằng halogen, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 alkoxy. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ mười hai của nó.

Theo khía cạnh thứ mười bốn của phương án thứ nhất, X là $-C(H)-$. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ mười ba của nó.

Theo khía cạnh thứ mười lăm của phương án thứ nhất, n là 0, 1 hoặc 2. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ mười bốn của nó.

Theo khía cạnh thứ mười sáu của phương án thứ nhất, mỗi R^1 độc lập được chọn từ $-CF_3$, $-CN$, halo, $-OH$, C_1 - C_3 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, C_3 - C_{12} heteroxycloalkyl, halo- C_1 - C_3 alkyl, $-NH_2$, $-NO_2$, $-NH(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-N(C_1-C_3 \text{ alkyl})(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-C(O)OH$, $-C(O)O-(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, $-C(O)-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-O-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, $-O-(C_1-C_3 \text{ haloalkyl})$, và $-S-(C_1-C_3 \text{ alkyl})$, hoặc không có mặt. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ mười lăm của nó.

Theo khía cạnh thứ mười bảy của phương án thứ nhất, mỗi R^1 độc lập được chọn từ halo, $-C_1-C_4$ alkyl, $-C_1-C_4$ haloalkyl và $-O-C_1-C_4$ alkyl, hoặc không có mặt. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ mười sáu của nó.

Theo khía cạnh thứ mười tám của phương án thứ nhất, một trong R^a và R^b là hydro, và nhóm còn lại là $-C(O)OH$; hoặc $-C(O)NH_2$; hoặc $-C(O)-NH-NH(R^6)$, và R^6 là C_5-C_6 heteroaryl tùy ý được thế; hoặc $-C(O)-NH-NH-C(O)-R^4$ hoặc $-C(O)-NH-NH-S(O)_{1-2}-R^4$, và R^4 được chọn từ $-N(H)(C_3-C_6$ xycloalkyl), $-N(C_1-C_4$ alkyl)(C_3-C_6 xycloalkyl), $-C_1-C_6$ alkyl, $-(C_0-C_4$ alkylen)-(C_3-C_7)heteroxyclyl và $-(C_0-C_4$ alkylen)-(C_5-C_6)heteroaryl tùy ý được thế. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ mười bảy của nó.

Theo khía cạnh thứ mười chín của phương án thứ nhất, mỗi R^7 là hydro. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ mười tám của nó.

Theo khía cạnh thứ hai mươi của phương án thứ nhất, R^5 được chọn từ hydro và C_1-C_4 alkyl; và R^6 được chọn từ C_1-C_4 alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroxyclyl và heteroaryl. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ mười chín của nó.

Theo khía cạnh thứ hai mươi một của phương án thứ nhất, R^5 và R^6 kết hợp với nguyên tử nitơ mà chúng cùng được gắn vào để tạo ra heteroxyclyl hoặc heteroaryl. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ hai mươi của nó.

Theo khía cạnh thứ hai mươi hai của phương án thứ nhất, R^3 được chọn từ C_1-C_4 alkyl, carboxyclyl, aryl, heteroxyclyl và heteroaryl tùy ý được thế. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ hai mươi một của nó.

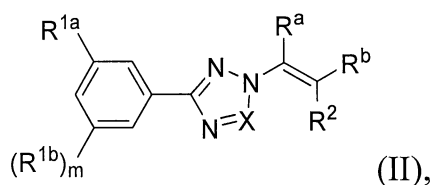
Theo khía cạnh thứ hai mươi ba của phương án thứ nhất, R^4 được chọn từ $-N(R^8)(C_3-C_6$ xycloalkyl), $-C_3-C_6$ alkyl, $-(C_0-C_1$ alkylen)-heteroxyclyl, và $-(C_0-C_1$ alkylen)-heteroaryl, trong đó R^8 là hydro hoặc $-C_1-C_4$ alkyl; phần alkyl hoặc alkylen bất kỳ của R^4 tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm oxo và $-N(R^9)_2$, trong đó mỗi R^9 độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_4 alkyl; phần heteroxyclyl bất kỳ của R^4 chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng, và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_4 alkyl và oxo; và phần heteroaryl bất kỳ của R^4 chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng và

tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C₁-C₄ alkyl. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ hai mươi hai của nó.

Theo khía cạnh thứ hai mươi bốn của phương án thứ nhất, R² tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁-C₄ alkyl, halo-C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₄ thioalkoxy, hydroxyl, amino, C₁-C₄ alkylamino, C₁-C₄ dialkylamino, sulfhydryl, xyano, C₆ aryl và C₅-C₆ heteroaryl. Các giá trị của các biến số này là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ hai mươi ba của nó.

Theo khía cạnh thứ hai mươi lăm của phương án thứ nhất, R² tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, C₁-C₄ alkyl, -CF₃, amino và xyano. Các giá trị của các biến số này là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc các khía cạnh từ thứ nhất đến thứ hai mươi bốn của nó.

Phương án thứ hai theo sáng chế là hợp chất có công thức cấu trúc II:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^{1a} và R^{1b} độc lập được chọn từ halo; haloalkyl; -(CH₂)₁₋₄R°; -(CH₂)₀₋₄OR°; -O-(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄CH(OR°)₂; -(CH₂)₀₋₄SR°; -(CH₂)₀₋₄-carboxyclyl, mà có thể được thế bằng R°; -(CH₂)₀₋₄-aryl, mà có thể được thế bằng R°; -(CH₂)₀₋₄-heteroxyclyl, mà có thể được thế bằng R°; -(CH₂)₀₋₄-heteroaryl, mà có thể được thế bằng R°; -CH=CH-carboxyclyl, mà có thể được thế bằng R°; -CH=CH-aryl, mà có thể được thế bằng R°; -CH=CH-heteroxyclyl, mà có thể được thế bằng R°; -CH=CH-heteroaryl, mà có thể được thế bằng R°; -NO₂; -CN; -N₃; -(CH₂)₀₋₄N(R°)₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)R°; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(S)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄N(R°)N(R°)C(O)R°; -(CH₂)₀₋₄N(R°)N(R°)C(O)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄N(R°)N(R°)C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)R°; -(CH₂)₀₋₄C(S)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)OR°; -(CH₂)₀₋₄C(O)SR°; -(CH₂)₀₋₄OC(O)R°; -(CH₂)₀₋₄OC(O)(CH₂)₀₋₄SR°, -(CH₂)₀₋₄SC(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄SC(O)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄C(S)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄C(S)SR°; -(CH₂)₀₋₄OC(O)NR°₂; -(CH₂)₀₋₄C(O)N(OR°)R°; -(CH₂)₀₋₄C(O)C(O)R°; -

$(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{NOR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{SSR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{R}^\circ)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{N}(\text{OR}^\circ)\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{NH})\text{NR}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{P}(\text{O})_2\text{R}^\circ$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{P}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OP}(\text{O})\text{R}^\circ_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^\circ)_2$; $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{ON}(\text{R}^\circ)_2$; và $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{N}(\text{R}^\circ)_2$, trong đó:

mỗi R° độc lập là hydro, C_{1-6} aliphatic, $-\text{CH}_2$ -carboxyclyl, $-\text{CH}_2$ -aryl, $-\text{CH}_2$ -heteroxyclyl, $-\text{CH}_2$ -heteroaryl, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -carboxyclyl, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -aryl, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -heteroxyclyl, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{0-1}$ -heteroaryl, carboxyclyl, aryl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl, hoặc hai lần xuất hiện độc lập của R° , cùng với (các) nguyên tử xen giữa của chúng, tạo ra carboxyclyl có 3 đến 12 cạnh, aryl, heteroxyclyl hoặc heteroaryl; và

mỗi R° và mỗi vòng được tạo từ hai lần xuất hiện độc lập của R° , cùng với (các) nguyên tử xen giữa của chúng, tùy ý và độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ nhóm bao gồm halo, CN, OH, C_1 - C_3 alkyl được thế, halo- C_1 - C_3 alkyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_3 alkyl không được thế), $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_3 alkyl không được thế) $_2$, $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_3 alkyl, $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1$ - C_3 alkyl không được thế), $-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1$ - C_3 alkyl không được thế), $-\text{O}-(\text{C}_1$ - C_3 alkyl không được thế), và $-\text{S}-(\text{C}_1$ - C_3 alkyl không được thế); và

m là 0 hoặc 1.

Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ hai, m là 1. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ hai.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ hai, R^{1a} là halo hoặc $-\text{C}_1$ - C_4 haloalkyl. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ hai, hoặc khía cạnh thứ nhất của nó.

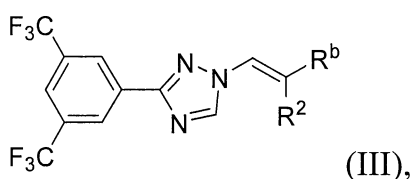
Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ hai, R^{1a} là $-\text{C}_1$ - C_4 haloalkyl. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ hai, hoặc khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của chúng.

Theo khía cạnh thứ tư của phương án thứ hai, R^{1b} là $-\text{C}_1$ - C_4 haloalkyl hoặc $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_4 alkyl. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ hai, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ ba của chúng.

Theo khía cạnh thứ năm của phương án thứ hai, R^{1b} là $-C_1-C_4$ haloalkyl. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ hai, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ tư của chúng.

Theo khía cạnh thứ sáu của phương án thứ hai, R^{1a} là $-CF_3$ và R^{1b} là $-CF_3$. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ hai, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ năm của chúng.

Phương án thứ ba theo sáng chế là hợp chất có công thức cấu trúc III:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^b được chọn từ $-C(O)OH$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^5)(R^6)$, $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-C(O)-R^4$ và $-C(O)-N(R^7)-N(R^7)-S(O)_{1-2}-R^4$; trong đó:

R^4 được chọn từ $-N(H)(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-(C_0-C_4 \text{ alkylen})\text{-carboxycycl}$, $-(C_0-C_4 \text{ alkylen})\text{-heteroxycycl}$, $-(C_0-C_4 \text{ alkylen})\text{-aryl}$, và $-(C_0-C_4 \text{ alkylen})\text{-heteroaryl}$;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ hydro, $C_1-C_4 \text{ alkyl}$, $C_2-C_4 \text{ alkenyl}$, $C_2-C_4 \text{ alkynyl}$, carboxycycl , aryl , heteroxycycl và heteroaryl ; hoặc

R^5 và R^6 kết hợp với nguyên tử nitơ mà chúng cùng được gắn vào để tạo ra heteroxycycl hoặc heteroaryl ; và

mỗi R^7 độc lập là hydro hoặc $C_1-C_4 \text{ alkyl}$; và

R^2 là $C_5-C_{15} \text{ heteroaryl}$ tùy ý được thế, trong đó:

trừ khi được chỉ định khác, mỗi alkyl , alkenyl , alkynyl , alkylen , carboxycycl , aryl , xycloalkyl , heteroxycycl và heteroaryl tùy ý và độc lập được thế.

Các giá trị thay thế cho các biến số trong công thức cấu trúc III là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ ba, R^b là $-C(O)OH$; hoặc $-C(O)NH_2$; hoặc $-C(O)-NH-NH(R^6)$, và R^6 là heteroaryl tùy ý được thế; hoặc $-C(O)-NH-NH-C(O)-R^4$ hoặc $-C(O)-NH-NH-S(O)_{1-2}-R^4$, và R^4 được chọn từ $-N(H)(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$ tùy ý được thế, $-N(C_1-C_4 \text{ alkyl})(C_3-C_6 \text{ xycloalkyl})$, $-C_1-C_6 \text{ alkyl}$, $-(C_0-C_4 \text{ alkylen})\text{-}$

heteroxyclyl và $-(C_0-C_4 \text{ alkylen})$ -heteroaryl. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ ba.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ ba, R^b là $-C(O)NH_2$. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ ba, hoặc khía cạnh thứ nhất của nó.

Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ ba, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thể, có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ ba, hoặc khía cạnh thứ nhất hoặc thứ hai của chúng.

Theo khía cạnh thứ tư của phương án thứ ba, R^2 là heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thể, có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ ba, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ ba của chúng.

Theo khía cạnh thứ năm của phương án thứ ba, R^2 là pyrolyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, hoặc oxadiazolyl tùy ý được thể. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ ba, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ tư của chúng.

Theo khía cạnh thứ sáu của phương án thứ ba, R^2 là heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thể, có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ ba, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ năm của chúng.

Theo khía cạnh thứ bảy của phương án thứ ba, R^2 là pyridinyl tùy ý được thể, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl hoặc triazinyl. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ ba, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ sáu của chúng.

Theo khía cạnh thứ tám của phương án thứ ba, R^2 tùy ý được thể bằng halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 thioalkoxy, hydroxyl, amino, C_1-C_4 alkylamino, C_1-C_4 dialkylamino, sulfhydryl hoặc xyano. Các giá trị của các biến số còn lại là như được

mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ ba, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ bảy của chúng.

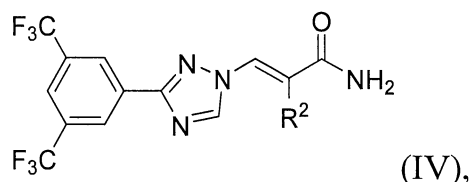
Theo khía cạnh thứ chín của phương án thứ ba, R^2 tùy ý được thế bằng halogen, C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 alkoxy. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ ba, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ tám của chúng.

Theo khía cạnh thứ mười của phương án thứ ba, R^b là $-C(O)OH$; hoặc $-C(O)NH_2$; hoặc $-C(O)-NH-NH(R^6)$, và R^6 là C_5 - C_6 heteroaryl tùy ý được thế; hoặc $-C(O)-NH-NH-C(O)-R^4$ hoặc $-C(O)-NH-NH-S(O)_{1-2}-R^4$, và R^4 được chọn từ $-N(H)(C_3-C_6$ xycloalkyl tùy ý được thế), $-N(C_1-C_4$ alkyl)(C_3-C_6 xycloalkyl), $-C_1-C_6$ alkyl, $-(C_0-C_4$ alkylen)-(C_3-C_7)heteroxycyl và $-(C_0-C_4$ alkylen)-(C_5-C_6)heteroaryl. Các giá trị của các biến số còn lại là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ ba, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ chín của chúng.

Theo khía cạnh thứ mười một của phương án thứ ba, R^2 tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_1 - C_4 alkyl, halo- C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 thioalkoxy, hydroxyl, amino, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, sulfhydryl, xyano, C_6 aryl và C_5 - C_6 heteroaryl. Các giá trị của các biến số này là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ ba, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ mười của chúng.

Khía cạnh thứ mười hai của phương án thứ ba, R^2 tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, C_1 - C_4 alkyl, $-CF_3$, amino và xyano. Các giá trị của các biến số này là như được mô tả trong phương án thứ nhất, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ ba, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ mười một của chúng.

Phương án thứ tư theo sáng chế là hợp chất có công thức cấu trúc IV:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 được chọn từ heteroaryl tùy ý được thế và aryl tùy ý được thế.

Theo khía cạnh thứ nhất của phương án thứ tư, R^2 tùy ý được thế C_5-C_{15} heteroaryl.

Theo khía cạnh thứ hai của phương án thứ tư, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Theo khía cạnh thứ ba của phương án thứ tư, R^2 là heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế, có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Theo khía cạnh thứ tư của phương án thứ tư, R^2 là pyrolyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, hoặc oxadiazolyl tùy ý được thế.

Theo khía cạnh thứ năm của phương án thứ tư, R^2 là heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thế, có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Theo khía cạnh thứ sáu của phương án thứ tư, R^2 là pyridinyl tùy ý được thế, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl hoặc triazinyl.

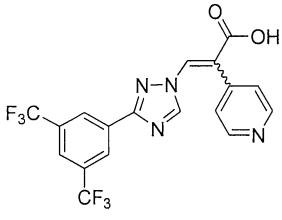
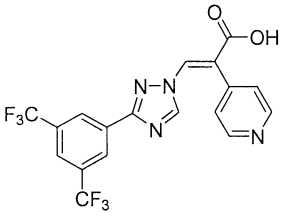
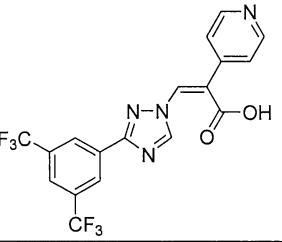
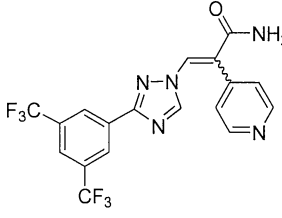
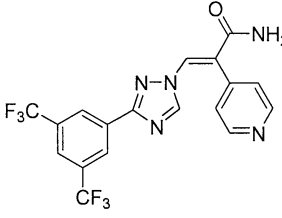
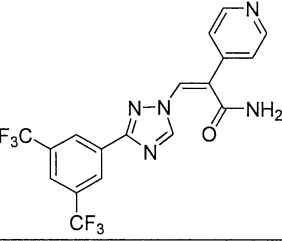
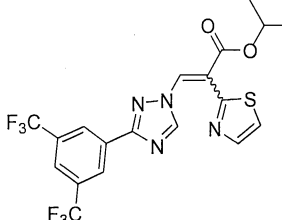
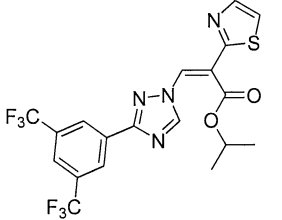
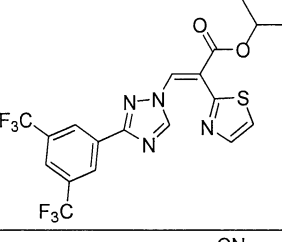
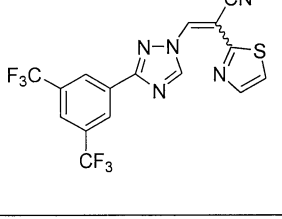
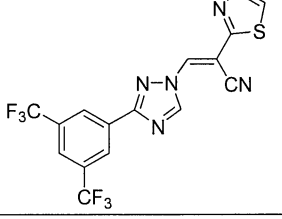
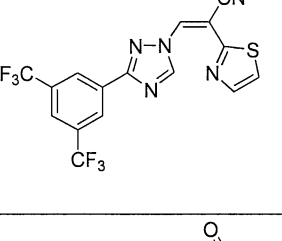
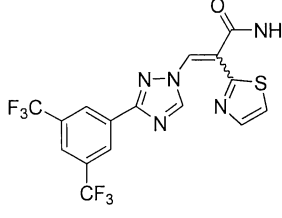
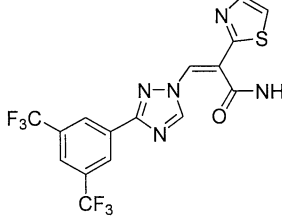
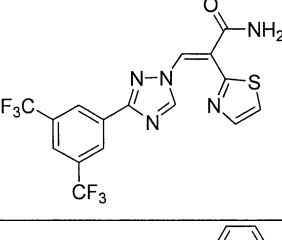
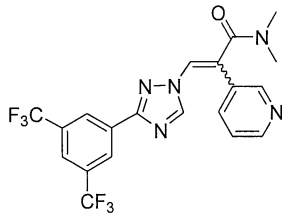
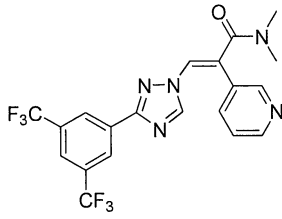
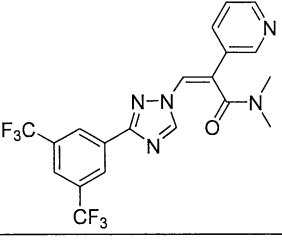
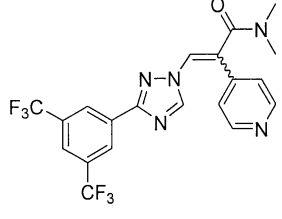
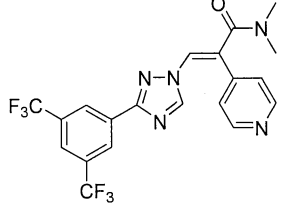
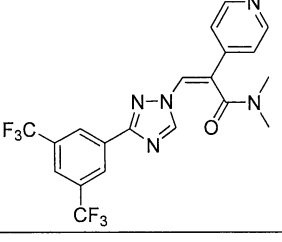
Theo khía cạnh thứ bảy của phương án thứ tư, R^2 tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_1-C_4 alkyl, halo- C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 thioalkoxy, hydroxyl, amino, C_1-C_4 alkylamino, C_1-C_4 dialkylamino, sulfhydryl, xyano, C_6 aryl và C_5-C_6 heteroaryl. Các giá trị và các giá trị thay thế cho R^2 là như được mô tả trong các phương án thứ nhất đến thứ ba, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ tư, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ sáu của chúng.

Theo khía cạnh thứ tám của phương án thứ tư, R^2 tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, C_1-C_4 alkyl, $-CF_3$, amino và xyano. Các giá trị và các giá trị thay thế cho R^2 là như được mô tả trong các phương án thứ nhất đến thứ ba, hoặc khía cạnh bất kỳ của chúng, hoặc phương án thứ tư, hoặc các khía cạnh thứ nhất đến thứ bảy của chúng.

Các hợp chất ví dụ được nêu trong bảng A và Bảng 1.

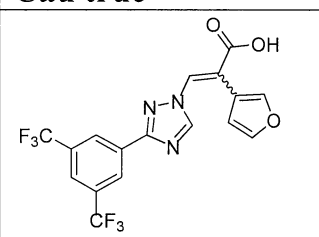
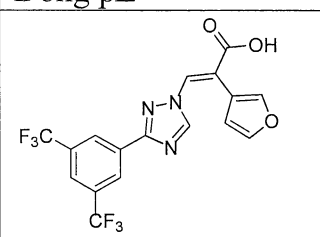
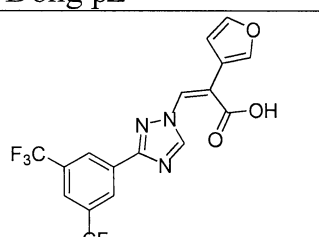
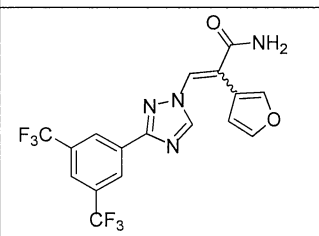
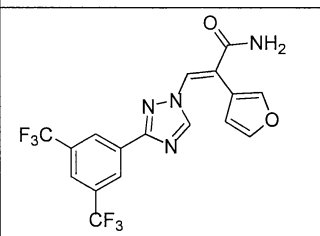
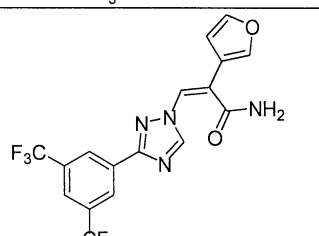
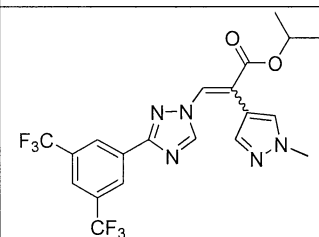
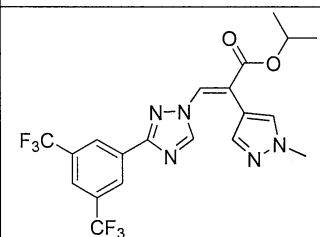
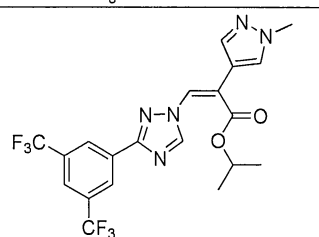
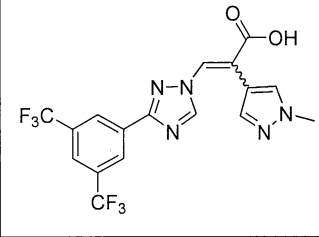
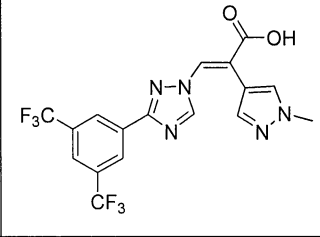
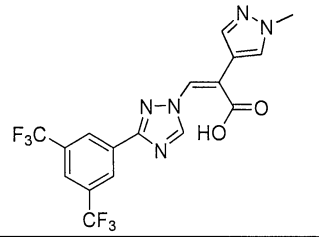
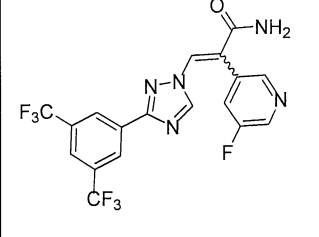
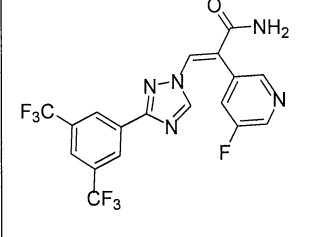
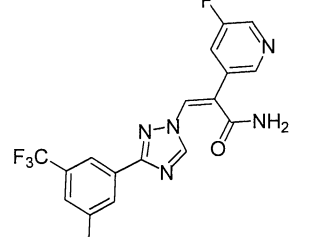
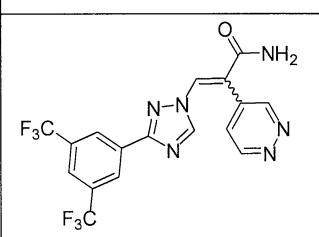
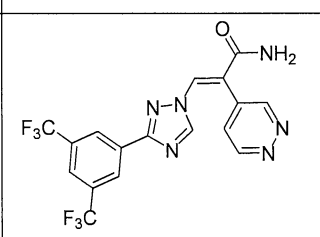
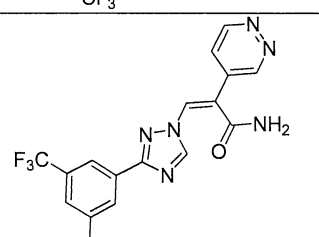
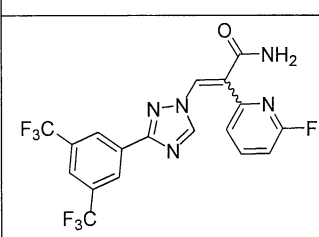
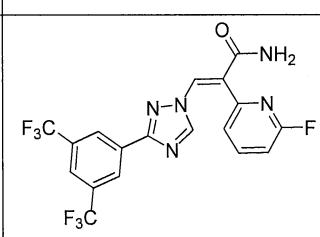
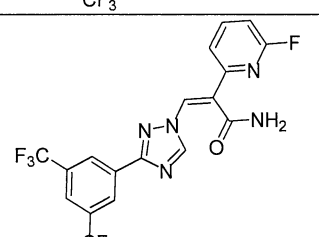
Bảng A.

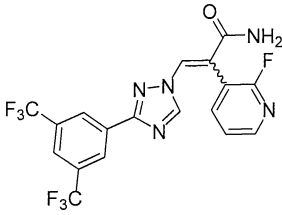
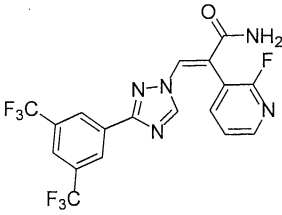
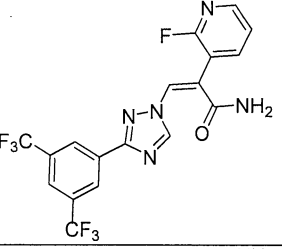
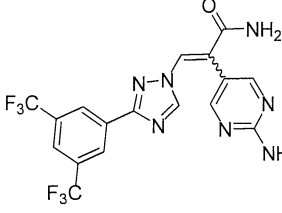
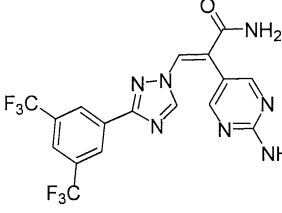
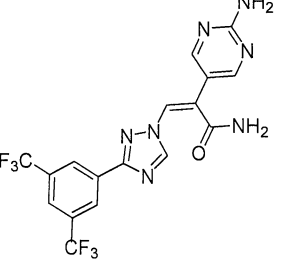
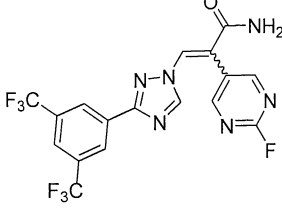
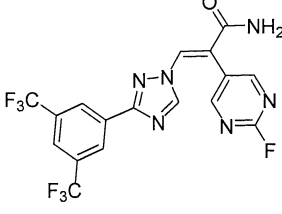
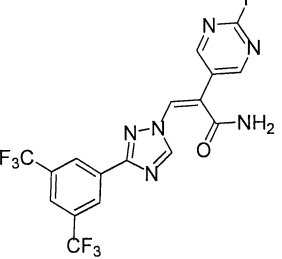
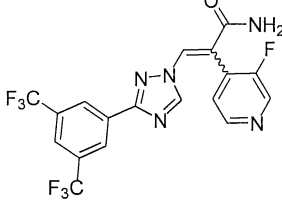
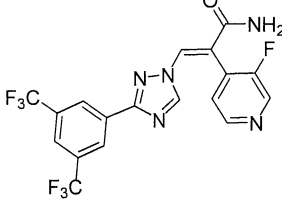
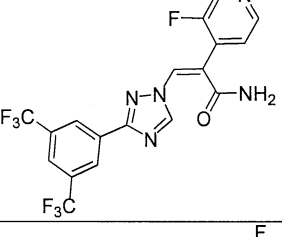
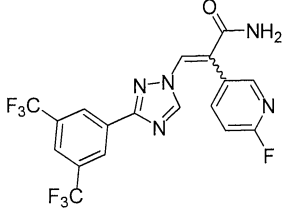
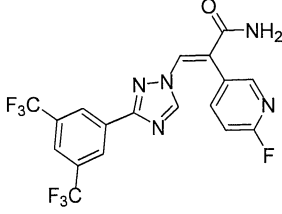
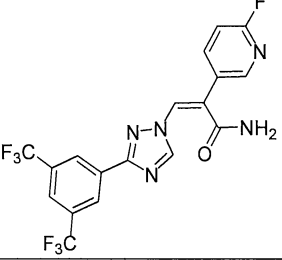
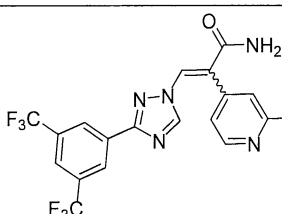
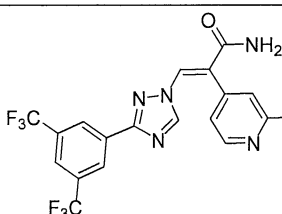
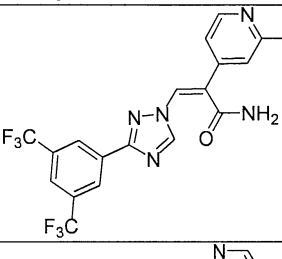
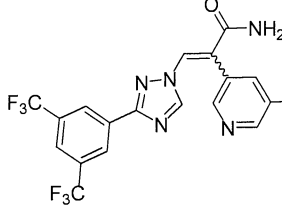
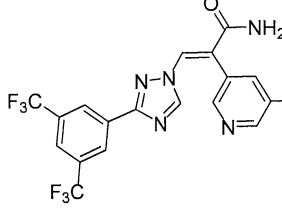
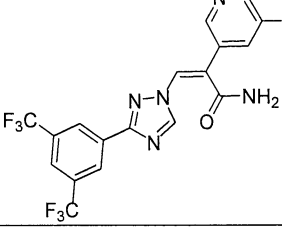
Cấu trúc	Đồng p <i>E</i>	Đồng p <i>Z</i>

Cấu trúc	Đồng p <i>E</i>	Đồng p <i>Z</i>
		
		
		
		
		
		
		

Cấu trúc	Đồng pE	Đồng pZ

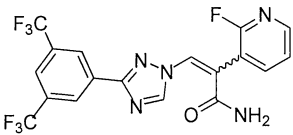
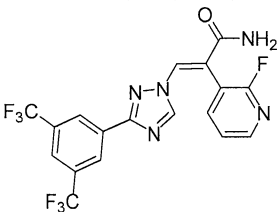
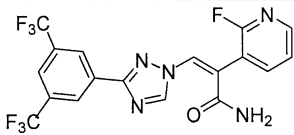
Cấu trúc	Đồng pE	Đồng pZ

Cấu trúc	Đồng pE	Đồng pZ
		
		
		
		
		
		
		

Cấu trúc	Đồng pE	Đồng pZ
		
		
		
		
		
		
		

Cấu trúc	Đồng pE	Đồng pZ

Cấu trúc	Đồng p <i>E</i>	Đồng p <i>Z</i>

Cấu trúc	Đồng pE	Đồng pZ
		

Các hợp chất và định nghĩa

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất được mô tả chung ở trên, và còn được minh họa bởi các lớp, các phân lớp, và các loài được bộc lộ ở đây. Như được sử dụng trong bản mô tả này, các định nghĩa sau sẽ được áp dụng trừ khi có chỉ định khác. Đối với mục đích của sáng chế, các nguyên tố hóa học được xác định theo bảng Tuần hoàn các nguyên tố, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Ngoài ra, các nguyên tắc chung của hóa học hữu cơ được mô tả trong “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, và “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, toàn bộ nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này, danh pháp được sử dụng trong bản mô tả này nhìn chung là tuân theo các ví dụ và quy tắc nêu trong tài liệu Danh pháp hóa học hữu cơ, Các phần A, B, C, D, E, F, và H, Pergamon Press, Oxford, 1979, mà được đưa bằng cách viện dẫn vào đây để lấy ví dụ về tên và quy tắc của các cấu trúc hóa học trong việc đặt tên các cấu trúc hóa học. Tùy ý là, tên của hợp chất có thể được tạo ra nhờ sử dụng chương trình đặt tên hóa học: ACD/ChemSketch, Phiên bản 5.09/Tháng 9/2001, Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Canada.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có các tâm bất đối xứng, các trục không đối xứng, và các mặt bất đối xứng (ví dụ, như mô tả trong: E. L. Eliel and S. H. Wilen, Stereo-chemistry of Carbon Compounds, John Wiley & Sons, New York, 1994, trang 1119-1190), và xuất hiện dưới dạng chất triệt quang, hỗn hợp triệt quang, và dưới dạng các chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ, với tất cả các chất đồng phân có thể có và các hỗn hợp của chúng, bao gồm các chất đồng phân quang học, được bao gồm trong sáng chế.

Thuật ngữ “gốc béo” hoặc “nhóm béo,” như được sử dụng trong bản mô tả này, bao hàm gốc hydrocarbon hóa trị một mà là mạch thẳng (tức là, không phân nhánh), phân nhánh, hoặc vòng (bao gồm đa vòng dung hợp, có cầu nối hoặc dung hợp spiro).

Nhóm béo có thể được no hoặc có thể chứa một hoặc nhiều đơn vị không no, nhưng không thơm. Trừ khi có quy định khác, các nhóm béo chứa 1–12 nguyên tử cacbon. Tuy nhiên, theo một số phương án, nhóm béo chứa 1-6 hoặc 2-8 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, các nhóm béo chứa 1–4 nguyên tử cacbon và, theo các phương án khác nữa, các nhóm béo chứa 1–3 nguyên tử cacbon. Các nhóm béo thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl thẳng hoặc phân nhánh, và các dạng lai của chúng, như (xycloalkyl)alkyl, (xycloalkenyl)alkyl hoặc (xycloalkyl)alkenyl.

Thuật ngữ "alkyl," như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ định khác, nghĩa là các gốc hydrocacbon hóa trị một no mạch thẳng hoặc phân nhánh, phổ biến là C₁-C₁₂, tốt hơn là C₁-C₆. Như vậy, "C₁-C₆ alkyl" nghĩa là gốc hydrocacbon hóa trị một no mạch thẳng hoặc phân nhánh có từ một đến sáu nguyên tử cacbon (ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6). Ví dụ về các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, và t-butyl.

Thuật ngữ "alkoxy," như được sử dụng trong bản mô tả này, nghĩa là nhóm "alkyl-O-," trong đó alkyl được định nghĩa ở trên. Ví dụ về các alkoxy bao gồm metoxy và etoxy.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkenyl" nghĩa là hydrocarbon không vòng phân nhánh hoặc mạch thẳng no có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Các nhóm alkenyl có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thế. Thuật ngữ "alkenyl" bao hàm các gốc có các liên kết đôi cacbon-cacbon ở cấu hình "cis" và "trans" hoặc, theo cách khác, cấu hình "E" và "Z". Nếu nhóm bao gồm nhiều hơn một liên kết đôi cacbon-cacbon, mỗi liên kết đôi cacbon-cacbon độc lập là liên kết đôi cis hoặc trans, hoặc hỗn hợp của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkynyl" nghĩa là hydrocarbon không vòng phân nhánh hoặc mạch thẳng no có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon và có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Các nhóm alkynyl có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thế.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkylen" chỉ nhóm alkynyl có từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon và hai điểm gắn với phần còn lại của hợp chất. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm alkylen bao gồm metylen (-CH₂-), etylen (-CH₂CH₂-), n-propylen (-CH₂CH₂CH₂-), isopropylen (-CH₂CH(CH₃)-), và các nhóm tương tự. Các nhóm alkylen có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thế.

Thuật ngữ “amino,” như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm chức hóa học có công thức $-N(R)_2$, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ hydro và C_1 - C_4 alkyl.

Thuật ngữ “aryl,” riêng lẻ hoặc kết hợp, như được sử dụng trong bản mô tả này, nghĩa là hệ carboxylic thơm chứa một hoặc nhiều vòng, mà có thể được gắn với nhau theo cách không hoàn chỉnh hoặc có thể được dung hợp. Theo các phương án cụ thể, aryl là một, hai hoặc ba vòng. Theo một khía cạnh, aryl này có sáu đến mười hai nguyên tử trên vòng. Thuật ngữ “aryl” bao hàm các gốc thơm như phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, biphenyl, phenanthryl, anthryl và axenaphthyl. Nhóm aryl có thể tùy ý được thể như được định nghĩa và được mô tả ở đây.

Các thuật ngữ “xycloaliphatic,” “carboxyclyl,” “carboxyclo,” và “carboxyclic,” được sử dụng riêng rẽ hoặc dưới dạng phần của nhóm chức lớn hơn, chỉ hệ vòng đơn hoặc hai vòng béo no hoặc không no một phần, như được mô tả ở đây, có từ 3 đến 12 cạnh, trong đó hệ vòng béo này tùy ý được thể như được định nghĩa và được mô tả ở đây. Các nhóm xycloaliphatic bao gồm, không bị giới hạn, xycloalkyl, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl và xycloalkenyl, ví dụ xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl và xyclooctadienyl. Các thuật ngữ “xycloaliphatic,” “carboxyclyl,” “carboxyclo,” và “carboxyclic” còn bao gồm các vòng béo mà được dung hợp với một hoặc nhiều vòng thơm hoặc không thơm, như decahydronaphthyl, tetrahydronaphthyl, decalin, hoặc bixyclo[2,2,2] octan.

Thuật ngữ “xycloalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, nghĩa là các hydrocacbon vòng no, tức là các hợp chất mà tất cả các nguyên tử trên vòng là cacbon. Ví dụ về các xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl. Theo một số phương án, xycloalkyl có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ -OH, -SH, halogen, amino, nitro, xyano, C_1 - C_{12} alkyl, C_2 - C_{12} alkenyl hoặc C_2 - C_{12} nhóm alkynyl, C_1 - C_{12} alkoxy, C_1 - C_{12} haloalkyl, và C_1 - C_{12} haloalkoxy.

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là halogen và bao gồm, ví dụ, và không chỉ giới hạn ở, flo, clo, bromo, iodo và các nhóm tương tự, ở cả dạng phóng xạ hoặc không phóng xạ. Theo phương án ưu tiên, halo được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo và bromo.

Thuật ngữ “haloalkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm alkyl được thể bằng một hoặc nhiều F, Cl, Br, hoặc I, trong đó alkyl được định nghĩa ở trên.

Thuật ngữ “heteroaryl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm thơm chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử khác loại

độc lập được chọn từ O, S và N). Nhóm heteroaryl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng, ví dụ vòng heteroaryl đơn vòng dung hợp với một hoặc nhiều nhóm carboxyclic thơm hoặc các nhóm heteroaryl đơn vòng khác. Các nhóm heteroaryl theo sáng chế có thể còn bao gồm các hệ vòng được thể bằng một hoặc nhiều nhóm chức oxo. Theo một khía cạnh, heteroaryl có năm đến mười lăm nguyên tử trên vòng và, tốt hơn là, 5 hoặc 6 nguyên tử trên vòng. Ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyridinyl, pyridazinyl, imidazolyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, triazolyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, tetrazolyl, furyl, thienyl, isoxazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, pyrrolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, indolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, xanolinyl, indazolyl, indoliziny, phthalazinyl, pyridazinyl, triazinyl, isoindolyl, purinyl, oxadiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, furazanyl, benzofurazanyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, dihydroquinolyl, tetrahydroquinolyl, dihydroisoquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, benzofuryl, furopyridinyl, pyrolopyrimidinyl, và azaindolyl. Các nhóm heteroaryl nêu trên có thể được gắn với C hoặc gắn với N (ở nơi có thể). Chẳng hạn, nhóm có nguồn gốc từ pyrol có thể là pyrol-1-yl (gắn với N) hoặc pyrol-3-yl (gắn với C).

“Heteroxyclyl” nghĩa là vòng béo no hoặc không no có 3 đến 12 cạnh chứa 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nguyên tử khác loại (ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ O, S và N). Nếu một nguyên tử khác loại là S, nó có thể được tùy ý được gắn oxy đơn hoặc kép (tức là -S(O)- hoặc -S(O)₂-). Heteroxyclyl có thể là đơn vòng hoặc đa vòng, trong trường hợp đó các vòng này có thể được gắn với nhau theo cách không hoàn chỉnh hoặc có thể được dung hợp hoặc là spiro. Theo một khía cạnh, heteroxyclyl là hệ vòng ba đến bảy cạnh. Các heteroxyclyl ví dụ bao gồm, ví dụ, và không chỉ giới hạn ở, piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, tetrahydrofuranyl và các nhóm tương tự.

“Hydroxyl” nghĩa là -OH.

“Oxo” nghĩa là =O.

“Thioalkoxy” nghĩa là -S-alkyl, trong đó alkyl được định nghĩa như trên.

Hiểu rằng phần tử thể và các kiểu thể trên các hợp chất theo sáng chế có thể được lựa chọn bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này để thu được các hợp chất mà ổn định về mặt hóa học và mà có thể được tổng hợp dễ dàng bởi các kỹ thuật được biết trong lĩnh vực này, cũng như các phương pháp nêu dưới đây. Nhìn chung, thuật ngữ “được thể,” có thuật ngữ “tùy ý” đi trước hay không, nghĩa là một hoặc nhiều hydro của nhóm chức được nói đến được thay thế bằng nhóm thể thích hợp. Trừ khi có chỉ định khác,

“nhóm tùy ý được thế” có thể có phần tử thế thích hợp ở mỗi vị trí thế được của nhóm và, nếu nhiều hơn một vị trí ở cấu trúc cho trước bất kỳ có thể được thế bằng nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ nhóm xác định, phần tử thế này có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi vị trí. Theo cách khác, “nhóm tùy ý được thế” có thể không được thế.

Các tổ hợp của phần tử thế được hình dung bởi sáng chế tốt hơn là các phần tử thế mà là kết quả của sự hình thành của các hợp chất ổn định hoặc có thể có về mặt hóa học. Nếu chính nhóm thế được thế bằng nhiều hơn một nhóm, hiểu rằng nhiều nhóm này có thể là trên cùng nguyên tử cacbon hoặc trên các nguyên tử cacbon khác nhau, miễn là thu được cấu trúc ổn định. Thuật ngữ “ổn định,” như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các hợp chất mà không được thay đổi đáng kể khi được đưa vào các điều kiện để cho phép việc sản xuất, phát hiện chúng, và, theo các phương án nhất định, việc thu hồi, tinh chế, và sử dụng chúng cho một hoặc nhiều mục đích được bộc lộ ở đây.

Phần tử thế hóa trị một thích hợp trên nguyên tử cacbon thế được của “nhóm tùy ý được thế” độc lập là halogen; $-(CH_2)_{0-4}R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OR^\circ$; $-O(CH_2)_{0-4}R^\circ$, $-O-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}CH(OR^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}Ph$, mà có thể được thế bằng R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$ mà có thể được thế bằng R° ; $-CH=CHPh$, mà có thể được thế bằng R° ; $-(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$ -pyridyl mà có thể được thế bằng R° ; $-NO_2$; $-CN$; $-N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)C(S)NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)N(R^\circ)C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)R^\circ$; $-C(S)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^\circ_3$; $-(CH_2)_{0-4}OC(O)R^\circ$; $-OC(O)(CH_2)_{0-4}SR-$, $SC(S)SR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SC(O)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)NR^\circ_2$; $-C(S)NR^\circ_2$; $-C(S)SR^\circ$; $-SC(S)SR^\circ$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^\circ_2$; $-C(O)N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(O)C(O)R^\circ$; $-C(O)CH_2C(O)R^\circ$; $-C(NOR^\circ)R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}SSR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^\circ$; $-(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^\circ$; $-S(O)_2NR^\circ_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R^\circ$; $-N(R^\circ)S(O)_2NR^\circ_2$; $-N(R^\circ)S(O)_2R^\circ$; $-N(OR^\circ)R^\circ$; $-C(NH)NR^\circ_2$; $-P(O)_2R^\circ$; $-P(O)R^\circ_2$; $-OP(O)R^\circ_2$; $-OP(O)(OR^\circ)_2$; SiR°_3 ; $-(C_{1-4}$ alkylen thẳng hoặc phân nhánh) $O-N(R^\circ)_2$; hoặc $-(C_{1-4}$ alkylen thẳng hoặc phân nhánh) $C(O)O-N(R^\circ)_2$, trong đó mỗi R° có thể được thế như được định nghĩa dưới đây và độc lập là hydro, C_{1-6} aliphatic, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$ -(vòng heteroaryl có 5 đến 6 cạnh), hoặc vòng aryl có 5 đến 6 cạnh no, không no một phần có 0–4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc, bất kể định nghĩa ở trên, hai lần xuất hiện độc lập của R° , cùng với (các) nguyên tử xen giữa của chúng, tạo ra vòng aryl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 12 cạnh no

hoặc không no một phần có 0–4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, mà có thể được thế như được định nghĩa dưới đây.

Phần tử thế hóa trị một thích hợp trên R° (hoặc vòng được tạo ra bằng hai lần xuất hiện độc lập của R° cùng với các nguyên tử xen giữa chúng), độc lập là halogen, $-(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-(CH_2)_{0-2}OH$, $-(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}CH(OR^\bullet)_2$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-N_3$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)R^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)OR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}SH$, $-(CH_2)_{0-2}NH_2$, $-(CH_2)_{0-2}NHR^\bullet$, $-(CH_2)_{0-2}NR^\bullet_2$, $-NO_2$, $-SiR^\bullet_3$, $-OSiR^\bullet_3$, $-C(O)SR^\bullet$, $-(C_{1-4} \text{ alkylen thẳng hoặc phân nhánh})C(O)OR^\bullet$, hoặc $-SSR^\bullet$ trong đó mỗi $R^\bullet$ không được thế hoặc khi có “halo” phía trước được thế chỉ bằng một hoặc nhiều halogen, và độc lập được chọn từ C_{1-4} aliphatic, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, hoặc vòng aryl có 5 đến 6 cạnh no, không no một phần có 0–4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Phần tử thế hóa trị hai thích hợp trên nguyên tử cacbon no của R° bao gồm $=O$ và $=S$.

Phần tử thế hóa trị hai thích hợp trên nguyên tử cacbon no của “nhóm tùy ý được thế” bao gồm các nhóm sau: $=O$, $=S$, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $-O(C(R^*_2))_{2-3}O-$, và $-S(C(R^*_2))_{2-3}S-$, trong đó mỗi lần xuất hiện độc lập của R^* được chọn từ hydro, C_{1-6} aliphatic mà có thể được thế như được định nghĩa dưới đây, hoặc vòng aryl 5 đến 6 cạnh không được thế no hoặc không nó một phần có 0–4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh. Phần tử thế hóa trị hai thích hợp mà được gắn với các cacbon thế được lân cận của nhóm “tùy ý được thế” bao gồm: $-O(CR^*_2)_{2-3}O-$, trong đó mỗi lần xuất hiện độc lập của R^* được chọn từ hydro, C_{1-6} aliphatic mà có thể được thế như được định nghĩa dưới đây, hoặc vòng aryl 5 đến 6 cạnh không được thế no hoặc không nó một phần có 0–4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Phần tử thế thích hợp trên nhóm béo của R^* bao gồm halogen, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, và $-NO_2$, trong đó mỗi $R^\bullet$ không được thế hoặc khi có “halo” phía trước được thế chỉ bằng một hoặc nhiều halogen, và độc lập là C_{1-4} aliphatic, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, hoặc vòng aryl có 5 đến 6 cạnh no, không no một phần có 0–4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Phần tử thế thích hợp trên nitơ thế được của “nhóm tùy ý được thế” bao gồm $-R^\dagger$, $-NR^\dagger_2$, $-C(O)R^\dagger$, $-C(O)OR^\dagger$, $-C(O)C(O)R^\dagger$, $-C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger_2$, $-C(S)NR^\dagger_2$, $-C(NH)NR^\dagger_2$, và $-N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; trong đó mỗi $R^\dagger$ độc lập là hydro, C_{1-6} aliphatic mà có thể được thế như được định nghĩa dưới đây, $-OPh$ không

được thế, hoặc vòng aryl 5 đến 6 cạnh không được thế no hoặc không nó một phần có 0–4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh, hoặc, bất kể định nghĩa ở trên, hai lần xuất hiện độc lập của $R^\dagger$, cùng với (các) nguyên tử xen giữa của chúng tạo ra vòng aryl một vòng hoặc hai vòng có 3 đến 12 cạnh không được thế no hoặc không nó một phần có 0–4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Phần tử thế thích hợp trên nhóm béo của $R^\dagger$ độc lập là halogen, $-R^\bullet$, $-(haloR^\bullet)$, $-OH$, $-OR^\bullet$, $-O(haloR^\bullet)$, $-CN$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR^\bullet$, $-NH_2$, $-NHR^\bullet$, $-NR^\bullet_2$, hoặc $-NO_2$, trong đó mỗi $R^\bullet$ không được thế hoặc khi có “halo” phía trước được thế chỉ bằng một hoặc nhiều halogen, và độc lập là C_{1-4} aliphatic, $-CH_2Ph$, $-O(CH_2)_{0-1}Ph$, hoặc vòng aryl có 5 đến 6 cạnh no, không nó một phần có 0–4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy, và lưu huỳnh.

Phần tử thế ưu tiên trên heteroaryl có thể được chọn từ nhóm bao gồm $-OH$, $-SH$, nitro, halogen, amino, xyano, C_1-C_{12} alkyl, C_2-C_{12} alkenyl, C_2-C_{12} alkynyl, C_1-C_{12} alkoxy, C_1-C_{12} haloalkyl, C_1-C_{12} haloalkoxy và C_1-C_{12} thioalkoxy. Phần tử thế ưu tiên trên alkyl, alkylen và heterocyclyl bao gồm phần tử thế ưu tiên trên heteroaryl và oxo. Theo một phương án, phần tử thế trên alkyl, alkylen, heterocyclyl hoặc heteroaryl là nhóm amino có công thức $-N(R)_2$, trong đó mỗi R độc lập được chọn từ hydro và C_1-C_4 alkyl.

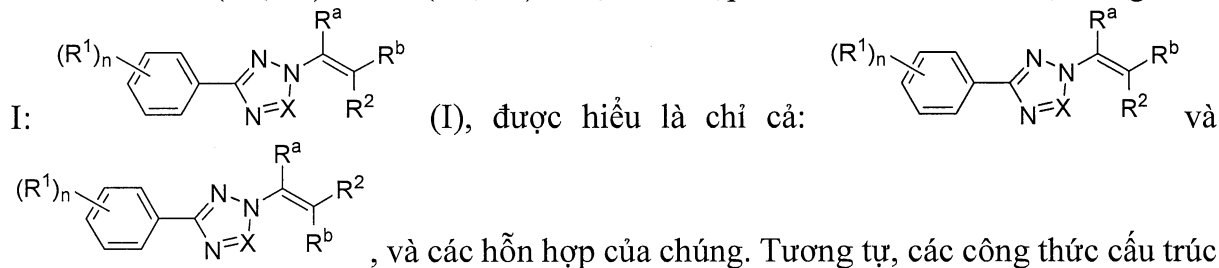
Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “muối được dụng” chỉ các muối mà, theo phạm vi đánh giá y học thành thạo, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và các động vật bậc thấp mà không có độc tính quá mức, kích thích, đáp ứng dị ứng và tương tự, và tương xứng với tỉ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý. Muối được dụng được biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ, S. M. Berge et al., mô tả muối được dụng chi tiết trong J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Các muối được dụng của các hợp chất này theo sáng chế bao gồm các muối có nguồn gốc từ các axit và bazơ vô cơ và hữu cơ. Ví dụ về các muối axit không độc, được dụng là các muối thuộc nhóm amino được tạo ra bởi các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric và axit perchloric hoặc bởi các axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic (axit 2,2,2-trifloaxetic), axit oxalic, axit maleic, axit tartaric, axit xitric, axit succinic hoặc axit malonic hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp khác được sử dụng trong lĩnh vực này như trao đổi ion. Các muối được dụng khác bao gồm muối adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, xitrat, xyclopentanpropionat, digluconat,

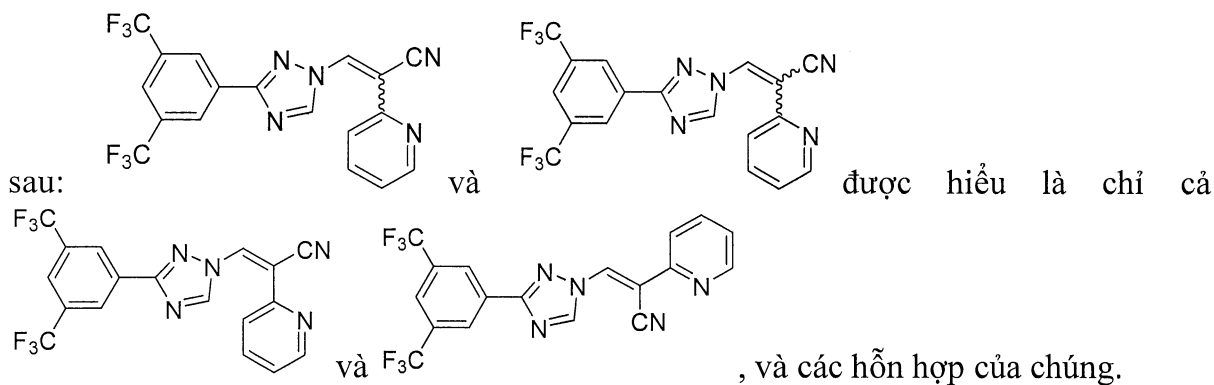
dodexylsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glucoheptonat, glyxerophosphat, gluconat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroiodua, 2-hydroxy-etansulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauryl sulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naphtalensulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, p-toluensulfonat, trifloaxetat (2,2,2-trifloaxetat), undecanoat, valerat, và các muối tương tự.

Các muối có nguồn gốc từ các bazơ thích hợp bao gồm muối kim loại kiềm, kim loại kiềm thổ, amoni và $N^+(C_{1-4}alkyl)_4$. Các muối kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ tiêu biểu bao gồm natri, lithi, kali, canxi, magie, và các muối tương tự. Các muối được dụng khác bao gồm, khi thích hợp, amoni không độc, amoni bậc bốn, và cation amin được tạo ra nhờ sử dụng các ion đối như halua, hydroxit, carboxylat, sulfat, phosphat, nitrat, alkyl sulfonat bậc thấp và aryl sulfonat.

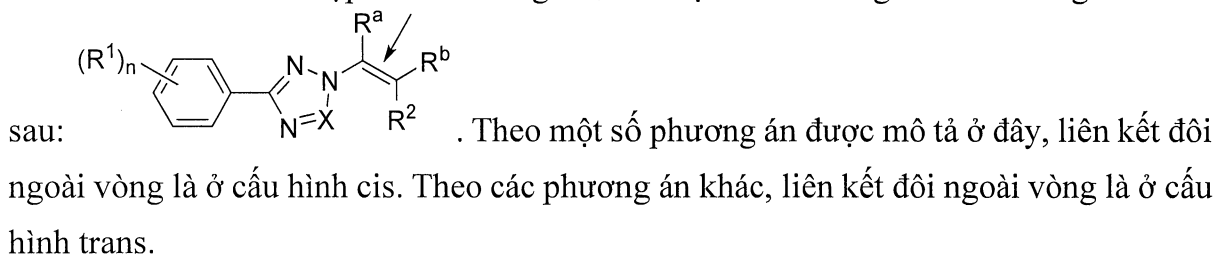
Trừ khi có quy định khác, các cấu trúc được minh họa ở đây còn được hiểu là bao gồm tất cả các dạng đồng phân (ví dụ, đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang, và đồng phân hình học (hoặc đồng phân cấu dạng)) của cấu trúc này; ví dụ, các cấu hình R và S đối với mỗi tâm không đối xứng, các chất đồng phân liên kết đôi Z và E, và các chất đồng phân cấu dạng Z và E. Do đó, các chất đồng phân lập thể đơn cũng như các hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang, và đồng phân hình học (hoặc đồng phân cấu dạng) của các hợp chất này là nằm trong phạm vi của sáng chế. Trừ khi có quy định khác, tất cả các dạng tautome của các hợp chất theo sáng chế là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Trừ khi được chỉ rõ cụ thể (bằng tên hóa học hoặc chỉ báo chỉ định hình học liên kết đôi khác, chẳng hạn), mỗi công thức cấu trúc được sử dụng ở đây được hiểu là bao gồm các hợp chất có liên kết đôi cacbon-cacbon (ví dụ, liên kết đôi ngoài vòng) với cấu hình mà là cis (hoặc Z), trans (hoặc E), hoặc hỗn hợp của cis và trans. Ví dụ, công thức





Như được sử dụng trong bản mô tả này, “liên kết đôi ngoài vòng” chỉ liên kết đôi cacbon-cacbon ở hợp chất có công thức I được chỉ ra bằng mũi tên trong cấu trúc



Cấu hình của liên kết đôi ngoài vòng ở các hợp chất 7, 104, 124 và 153 đã được thiết lập bằng tinh thể học tia X. Phần ví dụ phản ánh việc liệu liên kết đôi ngoài vòng ở các hợp chất 7, 104, 125 và 153 tồn tại ở cấu hình cis hay trans bằng cách chỉ rõ cấu hình của liên kết đôi ngoài vòng theo tên hóa học liên quan đến các hợp chất 7, 104, 124 và 153.

Hợp chất 7 và hợp chất 104 đóng vai trò làm chất trung gian trong quá trình tổng hợp các hợp chất khác mô tả trong phần ví dụ (ví dụ, Các hợp chất 115, 123, 124, v.v.). Mặc dù không mong muốn bị giới hạn bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, tin rằng (và được ủng hộ bằng tinh thể học tia X) các phản ứng sử dụng để biến đổi Hợp chất 7 hoặc Compound 104, chẳng hạn, thành các hợp chất sau đó (như Các hợp chất 115, 123 và 124, chẳng hạn) xảy ra theo kiểu đặc thù lập thể. Như vậy, có thể chỉ định cấu hình cho các liên kết đôi ngoài vòng ở nhiều hợp chất này mô tả trong phần ví dụ. Khi có thể, phần ví dụ phản ánh việc liệu liên kết đôi ngoài vòng ở hợp chất cụ thể tồn tại ở cấu hình cis hay trans bằng cách chỉ rõ cấu hình của liên kết đôi ngoài vòng theo tên hóa học liên quan đến hợp chất này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “cis” hoặc “cấu hình cis” chỉ liên kết đôi cacbon-cacbon, thường là liên kết đôi ngoài vòng, that is predominantly cis. Theo một số phương án, nhiều hơn khoảng 85% phân tử hợp chất trong hỗn hợp của hợp chất này có liên kết đôi cacbon-cacbon (ví dụ, liên kết đôi ngoài vòng) mà là cis. Theo một số phương án, nhiều hơn khoảng 90%, nhiều hơn khoảng 95%, nhiều hơn khoảng 98%,

nhiều hơn khoảng 99%, nhiều hơn khoảng 99,5% hoặc nhiều hơn khoảng 99,8% phân tử hợp chất trong hỗn hợp của hợp chất này có liên kết đôi cacbon-cacbon (ví dụ, liên kết đôi ngoài vòng) mà là cis.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “trans” hoặc “cấu hình trans” chỉ liên kết đôi cacbon-cacbon, thường là liên kết đôi ngoài vòng, mà chủ yếu là trans. Theo một số phương án, nhiều hơn khoảng 85% phân tử hợp chất trong hỗn hợp của hợp chất này có liên kết đôi cacbon-cacbon (ví dụ, liên kết đôi ngoài vòng) mà là cis. Theo một số phương án, nhiều hơn khoảng 90%, nhiều hơn khoảng 95%, nhiều hơn khoảng 98%, nhiều hơn khoảng 99%, nhiều hơn khoảng 99,5% hoặc nhiều hơn khoảng 99,8% phân tử hợp chất trong hỗn hợp của hợp chất này có liên kết đôi cacbon-cacbon (ví dụ, liên kết đôi ngoài vòng) mà là cis.

Ngoài ra, trừ khi có quy định khác, các cấu trúc được minh họa ở đây còn được hiểu là bao gồm các hợp chất mà chỉ khác nhau ở sự có mặt của một hoặc nhiều nguyên tử được làm giàu về mặt đồng phân. Ví dụ, các hợp chất có các cấu trúc này bao gồm sự thay thế hydro bằng đơteri hoặc tritium, hoặc sự thay thế của carbon bằng cacbon được làm giàu ^{13}C - hoặc ^{14}C là nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất như vậy là hữu dụng, ví dụ, làm các công cụ phân tích, làm chất dò trong các thử nghiệm sinh học, hoặc làm các tác nhân điều trị bệnh theo sáng chế.

Thuật ngữ “muối được dụng” nghĩa là muối axit hoặc muối bazơ mà tương thích với việc điều trị cho người bệnh.

Theo một số phương án, các axit vô cơ ví dụ mà tạo ra các muối thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axit clohydric, bromhydric, sulfuric và phosphoric và các muối axit kim loại như natri monohydro orthophosphat và kali hydro sulfat. Các axit hữu cơ minh họa mà tạo ra các muối thích hợp bao gồm các axit mono-, di- và tricarboxylic. Các ví dụ minh họa về các axit như vậy là, ví dụ, axit axetic, axit trifloaxetic (axit 2,2,2-trifloaxetic), glycolic, lactic, pyruvic, malonic, succinic, glutaric, fumaric, malic, tartaric, xitric, ascorbic, maleic, hydroxymaleic, benzoic, hydroxybenzoic, phenylaxetic, xinamic, salixylic, 2-phenoxybenzoic, p-toluensulfonic và các axit sulfonic khác như axit metansulfonic và axit 2-hydroxyetansulfonic. Các muối mono hoặc diaxit có thể được tạo ra, và các muối như vậy có thể tồn tại ở dạng hydrat hóa, solvat hóa hoặc gần như khan. Nhìn chung, các muối axit của các hợp chất này dễ tan hơn trong nước và các dung môi hữu cơ ưa nước khác nhau, và thường chứng tỏ các điểm nóng chảy cao hơn so với các dạng bazơ tự do của chúng. Các muối không được dụng khác, ví dụ, oxalat có thể được sử dụng, ví dụ, trong việc tách các hợp chất

được mô tả ở đây để sử dụng trong phòng thí nghiệm, hoặc để chuyển hóa sau đó thành muối axit được dụng.

“Muối bazơ được dụng” là muối bazơ hữu cơ hoặc vô cơ không độc bất kỳ của các hợp chất axit được mô tả ở đây hoặc bất kỳ chất trung gian nào của nó. Các bazơ vô cơ minh họa mà tạo ra các muối thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, lithi, natri, kali, canxi, magie hoặc bari hydroxit. Các bazơ hữu cơ minh họa mà tạo ra các muối thích hợp bao gồm aliphatic, alixyclic hoặc các amin hữu cơ thơm như metylamin, trimetyl amin và pixolin hoặc amoniac. Việc lựa chọn muối thích hợp có thể quan trọng sao cho nhóm chức este, nếu có, ở đâu đó trong phân tử này không bị thủy phân. Tiêu chuẩn lựa chọn đối với muối thích hợp sẽ được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các muối axit của các hợp chất này được mô tả ở đây được tạo ra theo cách thích hợp nhất từ các axit được dụng, và bao gồm, ví dụ, các muối được tạo ra bởi các axit vô cơ, ví dụ, axit clohydric, sulphuric hoặc axit phosphoric và các axit hữu cơ, ví dụ, axit succinic, maleic, axetic, trifloaxetic hoặc fumaric. Các muối không được dụng khác, ví dụ, oxalat có thể được sử dụng ví dụ trong việc tách các hợp chất được mô tả ở đây để sử dụng trong phòng thí nghiệm, hoặc để chuyển hóa sau đó thành muối axit được dụng. Còn được bao gồm trong phạm vi của sáng chế là các muối bazơ (như muối natri, kali và amoni), các solvat và hydrat của các hợp chất theo sáng chế. Việc chuyển hóa muối của hợp chất cho trước thành muối của hợp chất mong muốn đạt được bằng cách áp dụng các kỹ thuật chuẩn, được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Thuật ngữ “các chất đồng phân lập thể” là thuật ngữ chung cho tất cả các chất đồng phân của các phân tử riêng rẽ mà chỉ khác nhau ở sự định hướng của các nguyên tử của chúng trong không gian. Nó bao gồm các chất đồng phân đối xứng qua gương (các chất đồng phân đối ảnh), chất đồng phân hình học (cis/trans) và các chất đồng phân của các hợp chất có nhiều hơn một tâm bất đối xứng mà không phải là ảnh qua gương của nhau (các chất đồng phân đối quang).

Thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị” nghĩa là làm nhẹ bớt các triệu chứng, loại trừ nguyên nhân của các triệu chứng trên cơ sở tạm thời hoặc lâu dài, hoặc để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự xuất hiện của các triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý được nói đến.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “đẩy mạnh sự làm lạnh vết thương” nghĩa là điều trị cho đối tượng có vết thương và đạt được sự làm lạnh, một phần hoặc

toàn bộ, vết thương này. Việc đẩy mạnh sự làm lành vết thương có thể có nghĩa là, ví dụ, một hoặc nhiều việc sau: đẩy mạnh sự đóng kín biểu mô; đẩy mạnh sự di chuyển của hạ bì; đẩy mạnh sự đóng kín bì ở biểu bì; làm giảm biến chứng làm lành vết thương, ví dụ, sự tăng sản của biểu bì và sự kết dính; làm giảm sự nứt vết thương; và đẩy mạnh sự hình thành sẹo phù hợp.

Thuật ngữ “lượng có tác dụng điều trị bệnh” nghĩa là lượng hợp chất này mà có hiệu quả trong việc điều trị hoặc làm giảm bớt độ trầm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý. Trong trường hợp làm lành vết thương, lượng có tác dụng điều trị bệnh là lượng mà đẩy mạnh việc làm lành vết thương.

Thuật ngữ “chất mang dược dụng” nghĩa là dung môi không độc, chất phân tán, tá dược, chất bổ trợ hoặc vật liệu khác mà được trộn với thành phần hoạt tính để cho phép tạo radược phẩm, *tức là*, dạng liều có thể được dùng cho đối tượng. Một ví dụ về chất mang như vậy là dầu dược dụng thường dùng để dùng ngoài đường tiêu hóa. Các chất mang dược dụng được biết rõ trong lĩnh vực này.

Khi nói đến các phần tử được bộc lộ ở đây, các mạo từ được dự tính nghĩa là có một hoặc nhiều phần tử. Các thuật ngữ “chứa”, “có”, “bao gồm” được sự tính là có kết thúc mở và nghĩa là có thể có các phần tử bổ sung ngoài các phần tử được liệt kê.

Sử dụng, bào chế và cách dùng

Các chế phẩm dược dụng

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc dẫn xuất dược dụng của nó và chất mang dược dụng, chất bổ trợ, hoặc chất dẫn thuốc. Lượng hợp chất trong các chế phẩm theo sáng chế là sao cho có hiệu quả để ức chế ở mức đo được CRM1, ở mẫu sinh học hoặc ở người bệnh. Theo các phương án nhất định, chế phẩm theo sáng chế được bào chế để dùng cho người bệnh cần chế phẩm này. Thuật ngữ “người bệnh”, như được sử dụng trong bản mô tả này, nghĩa là động vật. Theo một số phương án, động vật là động vật có vú. Theo các phương án nhất định, người bệnh là người bệnh thú y (tức là, người bệnh là động vật có vú không phải người). Theo một số phương án, người bệnh là chó. Theo các phương án khác, người bệnh là người.

Thuật ngữ “chất mang dược dụng, chất bổ trợ, hoặc chất dẫn thuốc” chỉ chất mang không độc, chất bổ trợ, hoặc chất dẫn thuốc mà không phá hủy hoạt tính dược lý của hợp chất này mà nó được bào chế với chất mang này. Các chất mang dược dụng, chất bổ trợ hoặc chất dẫn thuốc mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ion trao đổi, alumina, nhôm stearat, lexithin,

protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit từng phần của axit béo của thực vật bão hòa, nước, muối hoặc các chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, oxit silic keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, các chất có thành phần chính là xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và chất béo len.

Các chế phẩm theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch và trong da), bằng cách xịt phun sương, khu trú, qua trực tràng, qua mũi, qua má, qua âm đạo hoặc qua bề chứa được cấy ghép. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất có thể dùng được trong tĩnh mạch và/hoặc trong màng bụng.

Thuật ngữ "ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong mắt, nội nhãn, trong khớp, trong bao hoạt dịch, trong xương ức, nội tủy mạc, trong gan, trong màng bụng trong thương tổn và trong hộp sọ hoặc các kỹ thuật truyền. Tốt hơn là, các chế phẩm này được dùng qua đường miệng, dưới da, trong màng bụng hoặc trong tĩnh mạch. Các dạng vô trùng tiêm được của các chế phẩm theo sáng chế có thể là huyền phù trong nước hoặc dầu. Các huyền phù này có thể được bào chế theo các kỹ thuật được biết trong lĩnh vực này nhờ sử dụng các tác nhân phân tán hoặc làm ướt thích hợp và các tác nhân tạo huyền phù. Các dạng bào chế vô trùng tiêm được cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù vô trùng tiêm được trong chất pha loãng hoặc dung môi tiêm được không độc, ví dụ dưới dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn thuốc hoặc dung môi được chấp nhận mà có thể được dùng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu vô trùng, được cố định thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù.

Chế phẩm được dụng theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng ở dạng liều được chấp nhận dùng qua đường miệng bất kỳ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nén, huyền phù hoặc dung dịch trong nước. Trong trường hợp viên nén để sử dụng qua miệng, các chất mang được sử dụng phổ biến bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Các tác nhân làm trơn, như magie stearat, cũng thường được thêm vào. Để dùng qua đường miệng ở dạng viên nang, các chất pha loãng hữu dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô khô. Nếu các huyền dịch trong nước cần được sử dụng qua miệng, thành phần hoạt tính được kết hợp với các tác nhân tạo nhũ tương và huyền phù. Nếu muốn,

các tác nhân làm ngọt, tạo hương vị hoặc tạo màu nhất định cũng có thể được thêm vào. Theo một số phương án, dạng bào chế dùng qua miệng đề xuất được bào chế để giải phóng ngay hoặc giải phóng duy trì/chậm. Theo một số phương án, chế phẩm là thích hợp để dùng trong má hoặc dưới lưỡi, bao gồm viên nén, viên ngậm và kẹo ngậm. Hợp chất đề xuất cũng có thể ở dạng được tạo vi nang.

Theo cách khác, chế phẩm được dụng theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng thuốc đạn để dùng qua trực tràng. Chế phẩm được dụng theo sáng chế cũng có thể được dùng cục bộ, đặc biệt là khi đích điều trị bao gồm các vùng hoặc cơ quan dễ tiếp cận bằng cách dùng khu trú, bao gồm các bệnh về mắt, da, hoặc ruột dưới. Các dạng bào chế dùng khu trú thích hợp được điều chế sẵn cho mỗi trong các vùng hoặc cơ quan.

Việc dùng khu trú cho ruột dưới có thể được thực hiện ở dạng bào chế thuốc đặt trực tràng (xem ở trên) hoặc ở dạng bào chế dạng thụt thích hợp. Miếng dán khu trú trên da cũng có thể được sử dụng.

Để dùng cho mắt, chế phẩm được dụng được đề xuất có thể được bào chế dưới dạng huyền dịch micron hóa hoặc dưới dạng thuốc mỡ như petrolatum.

Chế phẩm được dụng theo sáng chế cũng có thể được dùng bằng cách khí dung hoặc xông hít qua mũi.

Theo một số phương án, chế phẩm được dụng theo sáng chế được bào chế để dùng trong màng bụng.

Lượng các hợp chất theo sáng chế mà có thể được kết hợp với các vật liệu chất mang để tạo ra chế phẩm ở dạng liều đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị, chế độ dùng cụ thể. Theo một phương án, các chế phẩm được đề xuất nên được bào chế sao cho liều nằm giữa 0,01 - 100 mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày của chất ức chế có thể được dùng cho người bệnh nhận các chế phẩm này. Theo một phương án khác, liều nằm trong khoảng từ 0,5 đến khoảng 100 mg/kg trọng lượng cơ thể, hoặc giữa 1 mg và 1000 mg/liều, mỗi 4 đến 120 giờ, hoặc theo yêu cầu của dược chất cụ thể. Phổ biến là, dược phẩm theo sáng chế sẽ được dùng từ 1 đến khoảng 6 lần một ngày.

Cũng nên hiểu rằng liều cụ thể và chế độ điều trị cho người bệnh cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng, tuổi, trọng lượng cơ thể, sức khỏe tổng quát, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian dùng, tốc độ bài tiết, kết hợp dược chất, và đánh giá của bác sỹ điều trị và tính nghiêm trọng của bệnh cụ thể được điều trị. Lượng hợp chất theo sáng chế ở chế phẩm còn phụ thuộc vào hợp chất cụ thể trong chế phẩm này.

Khi cải thiện tình trạng bệnh lý của người bệnh, liều duy trì của hợp chất, chế phẩm hoặc tổ hợp theo sáng chế có thể được dùng, nếu cần. Do đó, liều dùng và tần suất dùng, hoặc cả hai, có thể được giảm, dưới dạng hàm của các triệu chứng, đến mức mà ở đó tình trạng bệnh lý được cải thiện này được giữ nguyên khi các triệu chứng đã được làm giảm bớt đến mức mong muốn. Tuy nhiên, người bệnh cần phép điều trị từng cơn trên cơ sở lâu dài khi tái phát các triệu chứng bệnh bất kỳ.

Sử dụng các hợp chất và chế phẩm được dụng

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây thường hữu dụng để ức chế CRM1 và do đó hữu dụng để điều trị một hoặc nhiều rối loạn liên quan đến hoạt tính của CRM1. Do đó, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn do CRM1 gây ra bao gồm bước cho người bệnh có nhu cầu dùng hợp chất theo sáng chế, hoặc chế phẩm được dụng của chúng. Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây cũng có thể được dùng cho các tế bào trong môi trường nuôi cấy, ví dụ *in vitro* hoặc *ex vivo*, hoặc cho đối tượng, ví dụ, *in vivo*, để điều trị, ngăn ngừa, và/hoặc chẩn đoán nhiều loại rối loạn, bao gồm các rối loạn được mô tả ở đây dưới đây.

Hoạt tính của hợp chất được dùng trong sáng chế làm chất ức chế CRM1 có thể được thử nghiệm *in vitro*, *in vivo* hoặc ở dòng tế bào. Các điều kiện chi tiết để thử nghiệm hợp chất được dùng trong sáng chế làm chất ức chế CRM1 được nêu trong các ví dụ dưới đây.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý “do CRM1 gây ra”, như được sử dụng trong bản mô tả này, nghĩa là bệnh bất kỳ hoặc các tình trạng bệnh lý có hại khác trong đó CRM1 được biết là đóng vai trò quan trọng. Do đó, một phương án khác của sáng chế đề cập đến việc điều trị hoặc làm giảm bớt độ trầm trọng của một hoặc nhiều bệnh trong đó CRM1 được biết là đóng vai trò quan trọng. Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của các protein p53, p73, p21, pRB, p27, I κ B, NF κ B, c-Abl, FOXO, COX-2, hoặc HDAC (histon deacetylaza) ở đối tượng bao gồm việc cho người bệnh dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất được mô tả ở đây. Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị hoặc làm giảm bớt độ trầm trọng của bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được chọn từ rối loạn tăng sinh (ví dụ, bệnh ung thư), rối loạn viêm, rối loạn tự miễn, nhiễm virus, rối loạn mất hoặc rối loạn thoái hóa thần kinh trong đó phương pháp này bao gồm việc cho người bệnh có nhu cầu dùng hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế. Cụ thể hơn, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị hoặc làm giảm bớt độ trầm trọng của bệnh ung thư. Các ví dụ cụ thể về các rối loạn nêu trên được nêu chi tiết dưới đây.

Bệnh ung thư có thể điều trị bởi các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh lý huyết học ác tính (bệnh bạch cầu cấp, u lympho, u tủy xương bao gồm đa u tủy xương, hội chứng loạn sản tủy và tăng sinh tủy mạn ác tính) và các khối u rắn (ung thư tế bào biểu mô như tuyến tiền liệt, vú, phổi, ruột kết, tuyến tụy, thận, buồng trứng cũng như mô mềm và sụn xương, và các khối u mô đệm). Bệnh ung thư vú (BC) có thể bao gồm bệnh ung thư vú dạng cơ sở (BLBC), bệnh ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC) và bệnh ung thư vú thuộc cả BLBC và TNBC. Ngoài ra, bệnh ung thư vú có thể bao gồm ung thư biểu mô ống dẫn sữa hoặc tiểu thùy xâm lấn hoặc không xâm lấn, ung thư biểu mô ống tuyến, thể tủy, tuyến nhầy, thể nhú, dạng rây của vú, bệnh ung thư vú ở nam, bệnh ung thư tái phát hoặc di căn, khối u dạng lá của vú và bệnh Paget núm vú.

Rối loạn viêm có thể điều trị bởi các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, bệnh thoái hóa khớp, bệnh lupus hệ thống, bệnh xơ cứng bì toàn thân, hội chứng viêm mạch (mạch nhỏ, trung bình và lớn), xơ vữa động mạch, bệnh viêm ruột, hội chứng ruột kích thích, bệnh Crohn, viêm kết tràng niêm dịch, viêm loét đại tràng, viêm dạ dày, nhiễm khuẩn huyết, bệnh vẩy nến và các rối loạn viêm ở da khác (như bệnh tổ đũa, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh mày đay, bệnh xơ cứng bì, và bệnh da với các thành phần viêm cấp tính, bệnh bong nước, bệnh pemphigoid, viêm da dị ứng), và các hội chứng mày đay.

Bệnh virus có thể điều trị bởi các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm họng sốt cấp tính, sốt viêm họng hạch, bệnh viêm kết giác mạc thành dịch, bệnh viêm dạ dày ruột ở trẻ nhỏ, bệnh nhiễm Cocksackie, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, u lympho Burkitt, bệnh viêm gan cấp tính, bệnh viêm gan mạn tính, bệnh xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh nhiễm HSV-1 sơ cấp (ví dụ, bệnh nướu miệng ở trẻ con, viêm amidan và viêm họng ở người lớn, bệnh viêm kết giác mạc), bệnh nhiễm HSV-1 âm ỉ (ví dụ, bệnh rộp môi và bệnh lở miệng), bệnh nhiễm HSV-2 sơ cấp, bệnh nhiễm HSV-2 âm ỉ, bệnh viêm màng não vô khuẩn, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, Bệnh thể vùi tế bào khổng lồ, sụn Kaposi, bệnh Castleman đa tâm, u lympho lan tỏa sơ cấp, AIDS, bệnh cúm, hội chứng Reye, bệnh sởi, bệnh viêm não sau nhiễm trùng, Bệnh quai bị, tổn thương biểu mô tăng sản (ví dụ, mụn cóc thông thường, hạt cơm phẳng, mụn cóc ở chân và bệnh sùi mào gà hậu môn, bệnh u nhú thanh quản, loạn sản thượng bì dạng hạt cơm), ung thư biểu mô cổ, ung thư tế bào biểu mô tế bào vảy, bệnh bạch hầu thanh quản, bệnh viêm phổi, bệnh viêm tiểu

phế quản, bệnh cảm thường, Bệnh bại liệt, Bệnh dại, hội chứng giống bệnh cúm, bệnh viêm tiểu phế quản nghiêm trọng với bệnh viêm phổi, Bệnh sởi Đức, bệnh rubella bẩm sinh, Bệnh thủy đậu, và bệnh zona thần kinh. Bệnh virus có thể điều trị bởi các hợp chất theo sáng chế còn bao gồm bệnh nhiễm virus mạn tính, bao gồm viêm gan B và viêm gan C.

Các rối loạn nhãn khoa ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh phù thũng điểm vàng (bệnh phù thũng điểm vàng đái tháo đường và không đái tháo đường), bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi tác loại ướt và loại khô, bệnh thoái hóa điểm vàng dạng đĩa do tuổi tác, bệnh phù thũng điểm vàng trong mắt, chứng phù mi mắt, chứng phù võng mạc, bệnh võng mạc đái tháo đường, bệnh màng mạch võng mạc, bệnh điểm vàng tạo mạch mới, bệnh tăng nhãn áp tạo mạch mới, bệnh viêm màng mạch nhỏ mắt, bệnh viêm mống mắt, bệnh viêm mạch võng mạc, viêm nội nhãn, viêm toàn nhãn, bệnh mắt di căn, viêm hắc mạc, bệnh viêm biểu mô sắc tố võng mạc, viêm kết mạc, viêm thể mi, viêm màng cứng mắt, viêm thượng cùng mạc, viêm dây thần kinh thị giác, viêm dây thần kinh thị giác sau cầu mắt, viêm loét giác mạc, bệnh sưng mí mắt, bệnh bong võng mạc rỉ dịch, bệnh loét giác mạc, bệnh loét kết mạc, viêm loét giác mạc hình đồng xu mạn tính, bệnh mắt liên quan đến sự giảm oxy huyết hoặc thiếu máu não cục bộ, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, bệnh võng mạc đái tháo đường tăng sinh, bệnh lý mạch máu dạng polyp ở hắc mạc, tăng sinh u mạch võng mạc, bệnh tắc động mạch võng mạc, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh Coat, bệnh dịch kính - võng mạc xuất tiết gia đình, bệnh vô mạch (Bệnh Takayasu), bệnh Eales, hội chứng kháng thể kháng phospholipid, bệnh võng mạc bạch cầu, hội chứng tăng độ nhớt máu, bệnh macroglobulin huyết, bệnh võng mạc liên quan đến interferon, bệnh võng mạc do tăng huyết áp, bệnh võng mạc do phóng xạ, suy giảm tế bào mầm biểu mô màng sàng hoặc bệnh đục thủy tinh thể.

Các bệnh thoái hóa thần kinh có thể điều trị bởi hợp chất có công thức I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Bệnh Parkinson, Alzheimer, và Huntington, và Bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (bệnh ALS/Lou Gehrig).

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn về sinh trưởng mô bất thường và bệnh xơ hóa bao gồm bệnh cơ tim giãn, bệnh cơ tim phì đại, bệnh cơ tim hạn chế, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa gan, bệnh viêm cầu thận, rối loạn thận đa nang (PKD) và các rối loạn thận khác.

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn liên quan đến sự hấp thụ thức ăn như bệnh béo phì và chứng háu ăn.

Theo một phương án khác, hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh dị ứng và rối loạn hô hấp, bao gồm bệnh suyễn, bệnh viêm phế quản, bệnh xơ hóa phổi, bệnh viêm mũi dị ứng, chứng nhiễm độc oxy, bệnh khí thũng, bệnh viêm phế quản mạn tính, hội chứng suy hô hấp cấp, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bất kỳ (COPD).

Theo một số phương án, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến hoạt tính CRM1 là bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh viêm khớp, ví dụ, bệnh viêm xương khớp và viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm cột sống dính khớp, chấn thương sọ não, tổn thương tủy sống, nhiễm khuẩn huyết, bệnh thấp, ung thư xơ vữa động mạch, đái tháo đường typ 1, đái tháo đường typ 2, bệnh thận do xoắn khuẩn, bệnh cườm nước, bệnh vồng mạc, lão hóa, đau đầu, chứng đau, hội chứng đau vùng phức hợp, bệnh phì đại tâm thất, bệnh teo cơ, rối loạn dị hóa, bệnh béo phì, chứng chậm sinh trưởng thai, bệnh tăng cholesterol máu, bệnh tim, bệnh suy tim mạn tính, thiếu máu não cục bộ/tái tưới máu, đột quy, bệnh phình mạch máu não, chứng đau thắt ngực, bệnh phổi, bệnh xơ hóa nang, tổn thương phổi do axit, bệnh tăng áp phổi, bệnh suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, Hội chứng Sjogren, bệnh màng trong, bệnh thận, bệnh cầu thận, bệnh gan do rượu, bệnh gút, bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh da, bệnh viêm xoang mũi, u trung biểu mô, hội chứng ma cà rồng-ID, bệnh behcet, bệnh nhiễm sắc tố da, bệnh lao, bệnh suyễn, bệnh Crohn, viêm ruột kết, dị ứng mắt, bệnh viêm ruột thừa, bệnh Paget, bệnh viêm tụy, bệnh nha chu, bệnh lạc nội mạc tử cung, bệnh viêm ruột, bệnh viêm phổi, bệnh do oxit silic, bệnh ngưng thở khi ngủ, AIDS, HIV-1, các bệnh tự miễn, hội chứng kháng phospholipid, bệnh lupus, bệnh viêm thận lupus, bệnh sốt Địa Trung Hải, hội chứng sốt định kỳ di truyền, bệnh căng thẳng tâm lý do xã hội, bệnh lý thần kinh, bệnh đa thần kinh dạng tinh bột gia đình, bệnh thần kinh do viêm, bệnh Parkinson, bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Huntington, bệnh đục thủy tinh thể, hoặc bệnh mất thính lực.

Theo các phương án khác, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến hoạt tính CRM1 là chấn thương đầu, bệnh viêm màng mạch nho mắt, chứng đau do viêm, bệnh suyễn do dị nguyên, bệnh suyễn không do dị nguyên, bệnh viêm cầu thận, viêm loét đại tràng, bệnh viêm ruột hoại tử, tăng globulin miễn dịch huyết D kèm sốt tái phát (HIDS), hội chứng định kỳ liên quan đến thụ thể TNF (TRAPS), hội chứng định kỳ liên quan đến cryopyrin, hội chứng Muckle-Wells (bệnh mày đay diéc thoái hóa tinh bột), bệnh mày đay vào mùa lạnh di truyền, bệnh viêm đa hệ thống khởi phát ở trẻ sơ sinh (NOMID), sốt chu kỳ, bệnh viêm lỗ miệng, viêm họng và viêm hạch (Hội chứng

PFAPA), hội chứng Blau, bệnh viêm khớp sinh mủ vô khuẩn, bệnh viêm da mủ hoại thư, bệnh trứng cá (PAPA), thiếu hụt chất đối kháng thụ thể interleukin-1 (DIRA), chứng xuất huyết dưới màng nhện, bệnh thận đa nang, cấy ghép, cấy ghép cơ quan, cấy ghép mô, hội chứng loạn sản tủy, quá trình viêm do kích thích, quá trình viêm do kích thích bởi thực vật, quá trình viêm do kích thích bởi dầu urushiol/cây thường xuân độc, quá trình viêm do kích thích bởi hóa chất, quá trình viêm do ong chích, quá trình viêm do côn trùng cắn, bỏng nắng, bỏng, bệnh viêm da, nhiễm nội độc tố huyết, tổn thương phổi, hội chứng suy hô hấp cấp, viêm gan do rượu, hoặc tổn thương thận do nhiễm ký sinh trùng gây ra.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất được mô tả ở đây để sản xuất thuốc để điều trị bệnh liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của protein p53, p73, p21, pRB, p27, I κ B, NF κ B, c-Abl, FOXO, COX-2 hoặc HDAC ở đối tượng. Bản mô tả này cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất được mô tả ở đây trong việc sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư bất kỳ và/hoặc rối loạn khối u, sự tạo mạch, rối loạn tự miễn, rối loạn và/hoặc bệnh viêm, di truyền ngoài ADN, rối loạn và/hoặc bệnh hormon, bệnh virus, rối loạn và/hoặc bệnh thoái hóa thần kinh, vết thương, và rối loạn nhãn khoa.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp ức chế CRM1 ở mẫu sinh học bao gồm việc cho mẫu sinh học tiếp xúc với, hoặc cho người bệnh dùng, muối được dùng của hợp chất theo sáng chế, hoặc chế phẩm được dùng của chúng.

Rối loạn khối u

Hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị rối loạn khối u. “Rối loạn khối u” là bệnh hoặc rối loạn đặc trưng bởi các tế bào có khả năng sinh trưởng hoặc sao chép tự sinh, ví dụ, trạng thái hoặc tình trạng bệnh lý bất thường đặc trưng bởi sự sinh trưởng tế bào tăng sinh. Rối loạn khối u ví dụ bao gồm: ung thư biểu mô, sarcoma, rối loạn di căn, ví dụ, các khối u sinh ra từ nguồn gốc là tuyến tiền liệt, não, xương, ruột kết, phổi, vú, buồng trứng, và gan, rối loạn khối u tạo máu, ví dụ, bệnh bạch cầu cấp, u lympho, u tủy xương và các rối loạn tế bào plasma ác tính khác, và các khối u di căn. Các bệnh ung thư thường gặp bao gồm: bệnh ung thư vú, tuyến tiền liệt, ruột kết, phổi, gan, và tuyến tụy. Phép điều trị bằng hợp chất này có thể là ở lượng có hiệu quả để làm thuyên giảm ít nhất một triệu chứng của rối loạn khối u, ví dụ, giảm sự tăng sinh, giảm khối lượng khối u, v.v..

Các phương pháp được bộc lộ là hữu dụng trong việc ngăn ngừa và điều trị bệnh ung thư, bao gồm ví dụ, các khối u rắn, các khối u mô mềm, và các dạng di căn của chúng, cũng như ở các hội chứng bệnh ung thư gia đình như hội chứng Li Fraumeni,

hội chứng ung thư vú-Buồng trứng gia đình (các đột biến BRCA1 hoặc BRAC2), và các hội chứng khác. Các phương pháp được bộc lộ cũng hữu dụng trong việc điều trị các bệnh ung thư không phải thể rắn. Các khối u rắn ví dụ bao gồm các bệnh ác tính (ví dụ, sacôm, ung thư biểu mô tuyến, và ung thư tế bào biểu mô) ở các hệ cơ quan khác nhau, như các bệnh về phổi, vú, bạch huyết, dạ dày ruột (ví dụ, ruột kết), và các đường niệu dục (ví dụ, các khối u thận, bàng quang, hoặc tinh hoàn), họng, tuyến tiền liệt, và buồng trứng. Bệnh ung thư biểu mô tuyến ví dụ bao gồm ung thư kết tràng, ung thư biểu mô tế bào thận, ung thư gan, ung thư biểu mô tế bào không nhỏ của phổi, và ung thư ruột non.

Các bệnh ung thư ví dụ mô tả bởi Viện nghiên cứu ung thư quốc gia bao gồm: Bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, người lớn; Bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, trẻ em; Bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, người lớn; Ung thư biểu mô vò tuyến thượng thận; Ung thư biểu mô vò tuyến thượng thận, trẻ em; U lympho liên quan đến AIDS; Các bệnh ác tính liên quan đến AIDS; Ung thư hậu môn; Bệnh u não tế bào hình sao, Tiểu não trẻ em; Bệnh u não tế bào hình sao, Não trẻ em; Bệnh ung thư ống mật, Ngoài gan; Bệnh ung thư bàng quang; Bệnh ung thư bàng quang, trẻ em; xương bệnh ung thư, Sacôm xương/U mô bào xơ ác tính; u thần kinh đệm thân não, trẻ em; khối u não, người lớn; khối u não, u thần kinh đệm thân não, trẻ em; khối u não, Bệnh u não tế bào hình sao ở tiểu não, trẻ em; khối u não, Bệnh u não tế bào hình sao/U thần kinh đệm ác tính ở não, trẻ em; khối u não, U màng não thất, trẻ em; khối u não, U nguyên bào tủy, trẻ em; khối u não, Các khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy trên lều, trẻ em; khối u não, U thần kinh đệm vùng dưới đồi và đường thị giác, trẻ em; khối u não, Trẻ em (khác); bệnh ung thư vú; bệnh ung thư vú và Mang thai; bệnh ung thư vú, trẻ em; bệnh ung thư vú, nam giới; U tuyến/ung thư biểu mô phế quản, trẻ em; Khối u thần kinh nội tiết, trẻ em; Khối u thần kinh nội tiết, Dạ dày ruột; Ung thư biểu mô, Vò tuyến thượng thận; Ung thư biểu mô, Tế bào tụy tạng; Ung thư biểu mô không rõ căn nguyên; U lympho hệ thần kinh trung ương, nguyên thủy; Bệnh u não tế bào hình sao ở tiểu não, trẻ em; Bệnh u não tế bào hình sao/U thần kinh đệm ác tính ở não, trẻ em; Bệnh ung thư cổ; Bệnh ung thư ở trẻ em; Bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính; Bệnh bạch cầu nguyên tủy bào mạn tính; Rối loạn tăng sinh tủy mạn tính; Sacôm tế bào sáng của màng bao gân; ung thư ruột kết; Ung thư kết tràng, trẻ em; U lympho tế bào T ở da; Ung thư nội mạc tử cung; U màng não thất, trẻ em; Bệnh ung thư biểu mô, Buồng trứng; Ung thư thực quản; Ung thư thực quản, trẻ em; Họ các khối u Ewing; Khối u tế bào mầm ngoài sọ, trẻ em; Khối u tế bào mầm ngoài tuyến sinh dục; Ung thư ống mật ngoài gan; Ung

thư mắt, U sắc tố mắt; Ung thư mắt, U nguyên bào võng mạc; Ung thư túi mật; Ung thư dạ dày; Ung thư dạ dày, trẻ em; Khối u thần kinh nội tiết ở đường dạ dày ruột; Khối u tế bào mầm, Ngoài sọ, trẻ em; Khối u tế bào mầm, Ngoài tuyến sinh dục; Khối u tế bào mầm, Buồng trứng; Khối u nguyên bào nuôi do thai nghén; U thần kinh đệm, Cuống não trẻ em; U thần kinh đệm, Vùng dưới đồi và đường thị giác trẻ em; Bệnh bạch cầu tế bào tóc; Ung thư đầu và cổ; Bệnh ung thư tế bào gan (gan), Người lớn (nguyên phát); Bệnh ung thư tế bào gan (gan), Trẻ em (nguyên phát); U lympho Hodgkin, người lớn; U lympho Hodgkin, trẻ em; U lympho Hodgkin khi mang thai; Ung thư hầu dưới; U thần kinh đệm vùng dưới đồi và đường thị giác, trẻ em; U sắc tố mắt; Ung thư biểu mô Tế bào tụy tạng (Tuyến tụy nội tiết); Sacôm Kaposi; Ung thư thận; Ung thư thanh quản; Ung thư thanh quản, trẻ em; Bệnh bạch cầu, Nguyên bào cấp tính, người lớn; Bệnh bạch cầu, Nguyên bào cấp tính, trẻ em; Bệnh bạch cầu, Tủy bào cấp tính, người lớn; Bệnh bạch cầu, Tủy bào cấp tính, trẻ em; Bệnh bạch cầu, Lympho bào mạn tính; Bệnh bạch cầu, Nguyên tủy bào mạn tính; Bệnh bạch cầu, Tế bào tóc; Ung thư môi và khoang miệng; ung thư gan, Người lớn (nguyên phát); ung thư gan, Trẻ em (nguyên phát); phổi bệnh ung thư, Tế bào không nhỏ; phổi bệnh ung thư, Tế bào nhỏ; Bệnh bạch cầu nguyên bào, Cấp tính ở người lớn; Bệnh bạch cầu nguyên bào, Cấp tính ở trẻ em; Bệnh bạch cầu lympho bào, Mạn tính; U lympho, Liên quan đến AIDS; U lympho, Hệ thần kinh trung ương (nguyên phát); U lympho, Tế bào T ở da; U lympho, Hodgkin, người lớn; U lympho, Hodgkin, trẻ em; U lympho, Hodgkin Khi mang thai; U lympho, Không phải Hodgkin, người lớn; U lympho, Non- Hodgkin, trẻ em; U lympho, Không phải Hodgkin Khi mang thai; U lympho, Primary Hệ thần kinh trung ương; Bệnh macroglobulin huyết, Waldenstrom; Bệnh ung thư vú ở nam giới; U trung biểu mô ác tính, người lớn; U trung biểu mô ác tính, trẻ em; U tuyến ức ác tính; U nguyên bào tủy, trẻ em; U sắc tố; U sắc tố, ở mắt; Ung thư biểu mô tế bào Merkel; U trung biểu mô, Ác tính; Ung thư cổ có vảy di căn với căn nguyên chưa rõ; Hội chứng đa u tuyến nội tiết, trẻ em; Đa u tủy xương/Khối u tế bào plasma; U sùi dạng nấm; Hội chứng loạn sản tủy; Bệnh bạch cầu nguyên tủy bào, Mạn tính; Bệnh bạch cầu tủy bào, Cấp tính ở trẻ em; U tủy xương, đa; Tồi loạn tăng sinh tủy, Mạn tính; Ung thư hốc mũi và xoang cạnh mũi; Ung thư mũi họng; Ung thư mũi họng, trẻ em; U nguyên bào thần kinh; U lympho không phải Hodgkin, người lớn; U lympho không phải Hodgkin, trẻ em; U lympho không phải Hodgkin Khi mang thai; Ung thư phổi tế bào không nhỏ; ung thư miệng, trẻ em; ung thư môi và khoang miệng; ung thư vòm họng; Sacôm xương/U mô bào xơ ác tính của xương; Buồng trứng bệnh ung thư, trẻ em; Ung thư biểu mô buồng trứng; Khối u tế bào

mầm buồng trứng; Khối u tiềm năng ác tính thấp ở buồng trứng; Ung thư tuyến tụy; Ung thư tuyến tụy, trẻ em; Ung thư tuyến tụy, Tế bào tụy tạng; Ung thư xoang quanh mũi và hốc mũi; Ung thư tuyến cận giáp; Ung thư dương vật; U tế bào ưa crom; Các khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy trên lều và tuyến tùng, trẻ em; Khối u tuyến yên; Khối u tế bào plasma/Đa u tủy xương; U nguyên bào màng phổi-phổi; Mang thai và bệnh ung thư vú; Mang thai và U lympho Hodgkin; Mang thai và U lympho không phải Hodgkin; U lympho hệ thần kinh trung ương nguyên phát; Ung thư gan nguyên phát, người lớn; Ung thư gan nguyên phát, trẻ em; ung thư tuyến tiền liệt; Ung thư trực tràng; Ung thư tế bào thận (thận); Ung thư tế bào thận, trẻ em; Bể thận và niệu quản, Ung thư tế bào chuyển tiếp; U nguyên bào võng mạc; Sacôm cơ vân, trẻ em; Ung thư tuyến nước bọt; Ung thư tuyến nước bọt, trẻ em; Sacôm, Họ các khối u Ewing; Sacôm, Kaposi; Sacôm (Sacôm xương)/U mô bào xơ ác tính của xương; Sacôm, Sacôm cơ vân, trẻ em; Sacôm, Mô mềm, người lớn; Sacôm, Mô mềm, trẻ em; Hội chứng Sezary; Ung thư da; Ung thư da, trẻ em; Ung thư da (U sắc tố); Ung thư biểu mô da, Tế bào Merkel; Ung thư phổi tế bào nhỏ; Ung thư ruột non; Sacôm mô mềm, người lớn; Sacôm mô mềm, trẻ em; Ung thư cổ có vảy với căn nguyên chưa rõ, Di căn; Ung thư dạ dày; Ung thư dạ dày, trẻ em; Các khối u ngoại bì thần kinh nguyên thủy trên lều, trẻ em; U lympho tế bào T, Da; Ung thư tinh hoàn; U tuyến ức, trẻ em; U tuyến ức, Ác tính; Ung thư tuyến giáp; Ung thư tuyến giáp, trẻ em; Ung thư tế bào chuyển tiếp của Bể thận và niệu quản; Khối u nguyên bào nuôi, Thai nghén; Vị trí khởi phát của ung thư chưa rõ, trẻ em; Ung thư bất thường ở Trẻ em; Niệu quản và bể thận, Ung thư tế bào chuyển tiếp; Ung thư niệu quản; Sacôm tử cung; Ung thư âm đạo; U thần kinh đệm vùng dưới đồi và đường thị giác, trẻ em; Ung thư âm hộ; Bệnh macroglobulin huyết Waldenstrom; và Khối u Wilms.

Các bệnh ung thư ví dụ khác bao gồm u lympho tế bào B lớn khuếch tán (DLBCL) và u lympho tế bào vỏ não (MCL). Các bệnh ung thư ví dụ khác nữa bao gồm ung thư nội cổ tử cung, B-cell ALL, T-cell ALL, B- hoặc T-cell u lympho, mast cell bệnh ung thư, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, u lympho có nang và hội chứng Richter.

Sacôm ví dụ bao gồm sacôm dạng sợi, sacôm phần mềm phế nang (ASPS), u mỡ ác tính, sacôm cơ trơn, sacôm sụn, sacôm bao hoạt dịch, u nguyên sống, sacôm tế bào hình thoi, u mô bào, sacôm cơ vân, sacôm Ewing, sacôm thần kinh ngoại bì, u phyllod/sacôm tạo xương và sacôm xương nguyên bào sụn.

Các u di căn của các bệnh ung thư nêu trên cũng có thể được điều trị hoặc ngăn ngừa theo các phương pháp được mô tả ở đây.

Liệu pháp kết hợp

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây được dùng cùng với tác nhân chữa bệnh hoặc phép điều trị “thứ hai” bổ sung. Việc lựa chọn tác nhân chữa bệnh thứ hai có thể được chọn từ tác nhân bất kỳ mà thường được dùng ở liệu pháp đơn để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý được chỉ định. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “được dùng cùng với” và các thuật ngữ liên quan chỉ việc dùng đồng thời hoặc lần lượt các tác nhân chữa bệnh theo sáng chế. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với một tác nhân chữa bệnh khác đồng thời hoặc lần lượt ở các dạng liều đơn vị riêng rẽ hoặc cùng nhau trong một dạng liều đơn vị duy nhất. Do đó, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị duy nhất chứa hợp chất theo sáng chế, tác nhân chữa bệnh bổ sung, và chất mang được dụng, chất hỗ trợ, hoặc chất dẫn thuốc.

Theo một phương án theo sáng chế, trong đó tác nhân chữa bệnh thứ hai được dùng cho đối tượng, lượng có hiệu quả của hợp chất này theo sáng chế là thấp hơn lượng có hiệu quả của nó sẽ cần khi tác nhân chữa bệnh thứ hai không được sử dụng. Theo một phương án khác, lượng có hiệu quả của tác nhân chữa bệnh thứ hai là thấp hơn lượng có hiệu quả của nó sẽ cần khi hợp chất theo sáng chế không được sử dụng. Theo cách này, các tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến liều cao của một trong các tác nhân này có thể được hạn chế đến mức thấp nhất. Các lợi ích tiềm ẩn khác (bao gồm, không bị giới hạn ở, cải thiện chế độ dùng liều và/hoặc giảm chi phí thuốc) sẽ là hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các tác nhân bổ sung có thể được dùng riêng rẽ, dưới dạng một phần của chế độ đa liều, với các hợp chất theo sáng chế. Theo cách khác, các tác nhân đó có thể là một phần của dạng liều đơn, trộn lẫn với các hợp chất theo sáng chế trong một chế phẩm đơn nhất.

Liệu pháp ung thư kết hợp

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây được dùng cùng với phép điều trị bệnh ung thư bổ sung. Các phép điều trị bệnh ung thư bổ sung ví dụ bao gồm, ví dụ: hóa trị, các liệu pháp hướng đích như liệu pháp kháng thể, chất ức chế kinaza, liệu pháp miễn dịch, và liệu pháp hormon, liệu pháp di truyền, chất ức chế proteasom, và liệu pháp chống tạo mạch. Ví dụ về mỗi trong các phép điều trị này được đưa ra dưới đây. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “kết hợp,” “được kết hợp,” và các thuật ngữ liên quan chỉ việc dùng đồng thời hoặc lần lượt các tác nhân chữa bệnh theo sáng chế. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với một tác nhân chữa

bệnh khác đồng thời hoặc lần lượt ở các dạng liều đơn vị riêng rẽ hoặc cùng nhau trong một dạng liều đơn vị duy nhất. Do đó, sáng chế đề xuất dạng liều đơn vị duy nhất chứa hợp chất theo sáng chế, tác nhân chữa bệnh bổ sung, và chất mang được dụng, chất hỗ trợ, hoặc chất dẫn thuốc.

Lượng của cả hợp chất theo sáng chế và tác nhân chữa bệnh bổ sung (ở các chế phẩm mà chứa tác nhân chữa bệnh bổ sung như mô tả ở trên) mà có thể được kết hợp với các vật liệu chất mang để tạo ra dạng liều đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị và chế độ dùng cụ thể. Tốt hơn là, các chế phẩm theo sáng chế nên được bào chế sao cho liều nằm giữa 0,01 - 100 mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày của hợp chất theo sáng chế có thể được dùng.

Hóa trị

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây được dùng với hóa trị liệu. Hóa trị là phép điều trị bệnh ung thư bằng thuốc mà có thể phá hủy các tế bào ung thư. “Hóa trị” thường chỉ các thuốc gây độc tế bào mà tác động nhanh chóng đến các tế bào đang phân chia chung chung, trái ngược với liệu pháp hướng đích. Các thuốc hóa trị cản trở sự phân chia tế bào theo các cách khác nhau, ví dụ, cản trở sự sao chép của ADN hoặc sự tách ra của các nhiễm sắc thể mới tạo. Hầu hết các dạng hóa trị hướng đích đến tất cả các tế bào phân chia nhanh và không đặc hiệu đối với tế bào ung thư, mặc dù mức độ đặc hiệu nào đó có thể đến từ sự bắt lực của nhiều tế bào ung thư trong việc sửa chữa hư hỏng ADN, trong khi các tế bào bình thường thường có thể.

Ví dụ về các tác nhân hóa trị liệu sử dụng trong liệu pháp ung thư bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (ví dụ, axit folic, purin, và các dẫn xuất của pyrimidin) và các tác nhân alkyl hóa (ví dụ, nitơ mù tạc, nitrosoure, platin, alkyl sulfonat, hydrazins, triazen, aziridin, chất độc thoi vô sắc, các tác nhân gây độc tế bào, chất ức chế topoisomeraza và các chất khác). Các tác nhân ví dụ bao gồm Aclarubixin, Actinomycin, Alitretinoin, Altretamin, Aminopterin, Axit aminolevulinic, Amrubixin, Amsacrin, Anagrelit, Asen trioxit, Asparaginaza, Atrasentan, Belotecan, Bexaroten, Bendamustin, Bleomycin, Bortezomib, Busulfan, Camptothecin, Capexitabin, Carboplatin, Carboquon, Carmofur, Carmustin, Xelecoxib, Clorambuxin, Clormetin, Cisplatin, Cladribin, Clofarabin, Crisantaspaza, Xyclophosphamit, Xytarabin, Dacarbazin, Dactinomycin, Daunorubixin, Dexitabin, Demecolxin, Doxetaxel, Doxorubixin, Efaproxiral, Elesclomol, Elsamitrucin, Enoxitabin, Epirubixin, Estramustin, Etofluxit, Etoposit, Floxuridin, Fludarabin, Floraxin (5FU), Fotemustin, Gemxitabin, Gliadel implants, Hydroxycarbamit, Hydroxyurea, Idarubixin, Ifosfamit,

Irinotecan, Irofulven, Ixabepilon, Larotaxel, Leucovorin, Liposomal doxorubixin, Liposomal daunorubixin, Lonidamin, Lomustin, Lucanton, Mannosulfan, Masoprocol, Melphalan, Mercaptopurin, Mesna, Methotrexat, Metyl aminolevulinat, Mitobronitol, Mitoguazon, Mitotan, Mitomycin, Mitoxantron, Nedaplatin, Nimustin, Oblimersen, Omaxetaxin, Ortataxel, Oxaliplatin, Paclitaxel, Pegaspargaza, Pemetrexed, Pentostatin, Pirarubixin, Pixantron, Plicamycin, Porfimer natri, Prednimustin, Procarbazin, Raltitrexed, Ranimustin, Rubitecan, Sapaxitabin, Semustin, Sitimagen xeradenovec, Strataplatin, Streptozoxin, Talaporfin, Tegafur-uraxin, Temoporfin, Temozolomit, Teniposit, Tesetaxel, Testolacton, Tetranitrat, Thiotepa, Tiazofurin, Tioguanin, Tipifarnib, Topotecan, Trabectedin, Triaziquon, Trietylenmelamin, Triplatin, Tretinoin, Treosulfan, Trofosfamid, Uramustin, Valrubixin, Verteporfin, Vinblastin, Vincristin, Vindesin, Vinflunin, Vinorelbin, Vorinostat, Zorubixin, và các tác nhân tìm tế bào hoặc gây độc tế bào khác được mô tả ở đây.

Vì một số được chất làm việc tốt hơn khi kết hợp so với riêng rẽ, hai hoặc nhiều được chất thường được dùng ở cùng thời điểm. Thường là, hai hoặc nhiều tác nhân hóa trị liệu được sử dụng làm liệu pháp hóa trị kết hợp. Theo một số phương án, các tác nhân hóa trị (bao gồm hóa trị liệu kết hợp) có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả ở đây.

Liệu pháp hướng đích

Liệu pháp hướng đích chỉ định việc sử dụng các tác nhân đặc hiệu cho các protein mất điều hòa của các tế bào ung thư. Được chất của liệu pháp hướng đích phân tử nhỏ thường là các chất ức chế các vùng enzym trên các protein đột biến, biểu hiện quá mức hoặc nếu không thì quan trọng trong tế bào ung thư. Các ví dụ nổi bật là các chất ức chế tyrosin kinaza như Axitinib, Bosutinib, Xediranib, dasatinib, erlotinib, imatinib, gefitinib, lapatinib, Lestaurtinib, Nilotinib, Semaxanib, Sorafenib, Sunitinib, và Vandetanib, và chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin như Alvocidib và Selixiclib. Liệu pháp kháng thể đơn dòng vô tính là một chiến lược khác trong đó tác nhân chữa bệnh là kháng thể mà gắn kết đặc hiệu với protein trên bề mặt các tế bào ung thư. Các ví dụ bao gồm kháng thể kháng HER2/neu trastuzumab (Herceptin®) thường dùng ở bệnh ung thư vú, và kháng thể kháng CD20 rituximab và Tositumomab thường dùng ở nhiều loại bệnh ác tính tế bào B. Các kháng thể ví dụ khác bao gồm Xetuximab, Panitumumab, Trastuzumab, Alemtuzumab, Bevacizumab, Edrecolomab, và Gemtuzumab. Các protein dung hợp ví dụ bao gồm Aflibercept và Denileukin diftitox. Theo một số phương

án, liệu pháp hướng đích có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả ở đây, ví dụ, Gleevec (Vignari and Wang 2001).

Liệu pháp hướng đích cũng có thể bao gồm các peptit nhỏ làm “thiết bị điều khiển” mà có thể gắn với các thụ thể bề mặt tế bào hoặc các chất nền ngoại bào bị ảnh hưởng xung quanh khối u. Các nuclit phóng xạ mà gắn vào các peptit này (ví dụ, các RGD) cuối cùng sẽ tiêu diệt tế bào ung thư nếu nuclit phân rã trong vùng lân cận của tế bào này. Ví dụ về liệu pháp như vậy bao gồm BEXXAR®.

Sự tạo mạch

Các hợp chất và phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự tạo mạch. Các bệnh liên quan đến sự tạo mạch bao gồm bệnh ung thư, bệnh tim mạch và thoái hóa điểm vàng.

Sự tạo mạch là quá trình sinh lý bao gồm sự sinh trưởng của các mạch máu mới từ các mạch máu đã có trước. Sự tạo mạch là quá trình bình thường và sống còn trong quá trình sinh trưởng và phát triển, cũng như trong làm lành vết thương và trong mô hạt. Tuy nhiên, nó cũng là bước cơ bản trong quá trình chuyển biến các khối u từ trạng thái không hoạt động thành khối u ác tính. Sự tạo mạch có thể là đích để chống lại bệnh đặc trưng bởi sự phân bố mạch kém hoặc hệ mạch bất thường.

Việc dùng các hợp chất đặc hiệu mà có thể ức chế hoặc gây ra sự tạo các mạch máu mới trong cơ thể có thể giúp chống lại các bệnh như vậy. Sự có mặt của các mạch máu ở nơi không nên có có thể ảnh hưởng đến các đặc tính cơ học của mô, làm tăng khả năng hư hỏng. Sự vắng mặt của các mạch máu ở các mô phục hồi hoặc nếu không thì có hoạt tính chuyển hóa có thể ức chế sự phục hồi hoặc các chức năng thiết yếu khác. Một vài bệnh, như tổn thương do thiếu máu cục bộ mạn tính, là kết quả của sự hư hỏng hoặc sự hình thành mạch máu không đủ và có thể được điều trị bằng sự mở rộng cục bộ các mạch máu, nhờ đó mang dinh dưỡng mới đến vị trí này, tạo điều kiện cho sự phục hồi. Các bệnh khác, như thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, có thể được điều trị bằng cách mở rộng cục bộ các mạch máu, can thiệp vào các quá trình sinh lý bình thường.

Yếu tố tăng trưởng nội mạch (Vascular endothelial growth factor - VEGF) đã được chứng minh là yếu tố quan trọng góp phần vào sự tạo mạch, làm tăng số lượng của các mao mạch trong mạng sẵn có. Sự điều hòa tăng VEGF là thành phần quan trọng của đáp ứng sinh lý với bài tập và vai trò của nó trong sự tạo mạch được cho là phép điều trị khả thi ở các tổn thương mạch. Các *ngین vitro* chứng minh một cách rõ ràng rằng VEGF là chất kích thích tiềm năng đối với sự tạo mạch vì, với sự có mặt của yếu

tổ tăng trưởng này, các tế bào nội mô được cấy trải sẽ tăng sinh và di cư, cuối cùng tạo ra các cấu trúc ống giống các mao mạch.

Các khối u gây ra sự sinh trưởng mạch máu (sự tạo mạch) bằng các tiết ra các yếu tố tăng trưởng khác nhau (ví dụ, VEGF). Các yếu tố tăng trưởng như bFGF và VEGF có thể gây ra sự phát triển mao mạch thành khối u, mà một nhà nghiên cứu nghi ngờ là nguồn cung cấp dinh dưỡng cần thiết, cho phép mở rộng khối u.

Sự tạo mạch tượng trưng cho đích điều trị tuyệt vời để điều trị bệnh tim mạch. Nó là quá trình sinh lý tiềm năng mà làm cơ sở cho cách tự nhiên trong đó cơ thể của chúng ta đáp ứng với sự giảm nguồn cung máu đến các cơ quan sống còn, cụ thể là việc tạo ra các mạch máu phụ mới để khắc phục chấn thương thiếu máu.

Sự biểu hiện quá mức của VEGF làm tăng tính thấm ở các mạch máu ngoài việc kích thích sự tạo mạch. ở bệnh thoái hóa điểm vàng dạng ướt, VEGF gây ra sự tăng sinh của các mao mạch vào võng mạc. Vì sự tăng sự tạo mạch còn gây ra chứng phù, máu và các dịch võng mạc khác rò rỉ vào võng mạc, gây mất thị lực.

Liệu pháp chống tạo mạch có thể bao gồm chất ức chế kinaza hướng đích yếu tố tăng trưởng nội mạch (VEGF) như sunitinib, sorafenib, hoặc các kháng thể đơn dòng hoặc thụ thể “bẫy” VEGF hoặc thụ thể VEGF bao gồm bevacizumab hoặc VEGF-Trap, hoặc thalidomit hoặc chất tương tự của nó (lenalidomit, pomalidomit), hoặc các tác nhân hướng đích các đích tạo mạch mới không phải VEGF như yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF), angiopoietin, hoặc angiostatin hoặc endostatin.

Di truyền ngoài ADN

Các hợp chất và phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến di truyền ngoài ADN. Di truyền ngoài ADN là nghiên cứu về các thay đổi di truyền ở kiểu hình hoặc sự biểu hiện gen gây ra bởi các cơ chế khác ngoài các thay đổi về trình tự ADN cơ sở. Một ví dụ về các thay đổi di truyền ngoài ADN trong sinh học của sinh vật nhân chuẩn là quá trình biệt hóa tế bào. Trong quá trình tạo hình thái, các tế bào mầm trở thành các dòng tế bào khác nhau của phôi mà sau đó trở thành các tế bào biệt hóa hoàn toàn. Nói cách khác, các thay đổi ở tế bào trứng được thụ tinh đơn thành nhiều loại tế bào bao gồm tế bào thần kinh, tế bào cơ, biểu mô, các mạch máu v.v. khi nó tiếp tục phân chia. Nó làm được như vậy bằng cách hoạt hóa một số gen trong khi ức chế các gen khác.

Các thay đổi di truyền ngoài ADN được bảo tồn khi các tế bào phân chia. Hầu hết các thay đổi di truyền ngoài ADN chỉ xuất hiện trong vòng đời của một sinh vật, nhưng, nếu đột biến ở ADN đã được tạo ra trong tế bào tinh dịch hoặc trứng mà sẽ thụ

tin, thì một số thay đổi di truyền ngoài ADN là không được di truyền từ đời này sang đời sau. Các quá trình di truyền ngoài ADN cụ thể bao gồm cận đột biến, đánh dấu sách, tạo dấu ấn di truyền, làm câm gen, bất hoạt nhiễm sắc thể X, ảnh hưởng vị trí, tái lập trình, chuyển vật truyền, các ảnh hưởng của thai nghén, sự tiến triển của quá trình sinh ung thư, nhiều ảnh hưởng của các tác nhân gây quái thai, điều hòa cải biến histon và dị nhiễm sắc, và các giới hạn kỹ thuật ảnh hưởng đến sinh bệnh học và dòng hóa.

Các bệnh liên quan đến di truyền ngoài ADN ví dụ bao gồm hội chứng ATR, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng ICF, hội chứng Angelman, hội chứng Prader-Wills, BWS, hội chứng Rett, bệnh thiếu máu bẩm sinh- α , bệnh ung thư, bệnh bạch cầu, hội chứng Rubinstein-Taybi và hội chứng Coffin-Lowry.

Bệnh ở người đầu tiên được liên hệ với di truyền ngoài ADN là bệnh ung thư. Các nhà nghiên cứu phát hiện rằng mô bị bệnh từ người bệnh mắc bệnh ung thư kết tràng có sự metyl hóa ADN ít hơn tế bào bình thường từ cùng người bệnh. Vì các gen được metyl hóa thường được bất hoạt, sự thiếu sự metyl hóa ADN có thể gây ra sự hoạt hóa gen cao bất thường bằng cách thay đổi sự sắp xếp của sợi nhiễm sắc. Mặt khác, quá nhiều sự metyl hóa có thể phá hủy hoạt động của các gen bảo vệ ức chế khối u.

Sự metyl hóa ADN xảy ra ở các vị trí CpG, và đa số xytosin CpG được metyl hóa ở các động vật có vú. Tuy nhiên, có sự duỗi ra của ADN gần các vùng khởi động mà có tỉ lệ của các vị trí CpG cao hơn (được gọi là các đảo CpG) mà không có sự metyl hóa ở các tế bào bình thường. Các đảo CpG sẽ được metyl hóa thừa ở các tế bào ung thư, nhờ đó khiến cho các gen không được làm câm để bất hoạt. Sự bất thường này là thay đổi di truyền ngoài ADN đặc trưng mà xảy ra ở các khối u và diễn ra sớm trong sự phát triển của bệnh ung thư. Sự metyl hóa tăng của các đảo CpG có thể tạo ra các khối u bằng cách khóa các gen ức chế khối u. Trong thực tế, các loại thay đổi này có thể phổ biến hơn ở bệnh ung thư ở người so với các đột biến trình tự ADN.

Hơn thế nữa, mặc dù các thay đổi di truyền ngoài ADN không làm thay đổi trình tự của ADN, chúng có thể gây ra các đột biến. Khoảng một nửa các gen mà gây ra các dạng bệnh ung thư gia đình hoặc di truyền được làm bất hoạt bởi sự metyl hóa. Hầu hết các gen này thường ức chế sự hình thành khối u và giúp sửa chữa ADN, bao gồm O6-methylguanin-ADN methyltransferaza (*MGMT*), chất ức chế kinaza phụ thuộc MLH1 cyclin 2B (*CDKN2B*), và *RASSF1A*. Ví dụ, sự metyl hóa cao của gen khởi động của *MGMT* làm tăng nhiều đột biến G-thành-A.

Sự metyl hóa cao cũng có thể dẫn đến sự mất ổn định của các vi vệ tinh, mà là các trình tự lặp lại của ADN. Các vi vệ tinh là phổ biến ở các cá thể bình thường, và

chúng thường bao gồm các lần lặp của dinucleotit CA. Sự methyl hóa quá nhiều của gen khởi động của gen sửa chữa ADN *MLH1* có thể làm cho vi vệ tinh mất ổn định và kéo dài hoặc làm ngắn nó. Tính ổn định vệ tinh đã được liên hệ với nhiều bệnh ung thư, bao gồm ung thư kết tràng, nội mạc tử cung, buồng trứng và dạ dày.

Hội chứng X dễ gãy là khuyết tật tâm thần di truyền thường xuyên nhất, đặc biệt là ở nam giới. Cả hai giới đều có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng bệnh lý này, nhưng vì nam giới chỉ có một nhiễm sắc thể X, một nhiễm sắc thể X dễ gãy sẽ làm cho chúng nghiêm trọng hơn. Thật vậy, hội chứng X dễ gãy xuất hiện ở khoảng 1 trên 4.000 nam và 1 trên 8.000 nữ. Những người có hội chứng này có các khuyết tật trí tuệ nghiêm trọng, chậm phát triển ngôn ngữ, và hành vi “giống tự kỷ”.

Hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy được đặt tên từ cách mà phần nhiễm sắc thể X mà sự bất thường gen khi nhìn dưới kính hiển vi; nó thường xuất hiện như thể nó được treo bởi một sợi chỉ và dễ gãy. Hội chứng này gây ra bởi sự bất thường ở gen *FMR1* (chậm phát triển tâm thần nhiễm sắc thể X dễ gãy 1). Những người không có hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy có 6 đến 50 lần lặp của trinucleotit CGG ở gen *FMR1* của chúng. Tuy nhiên, những cá thể có quá 200 lần lặp có đột biến hoàn chỉnh, và chúng thường thể hiện các triệu chứng của hội chứng này. Quá nhiều CGG khiến các đảo CpG ở vùng khởi động của gen *FMR1* bị methyl hóa; bình thường thì không. Sự methyl hóa này làm bất hoạt gen này, không cho gen *FMR1* sản xuất protein quan trọng gọi là protein chậm phát triển tâm thần nhiễm sắc thể X dễ gãy. Sự mất protein đặc hiệu này gây ra hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy. Mặc dù đã có nhiều sự quan tâm đến đột biến kéo dài CGG là nguyên nhân của nhiễm sắc thể X dễ gãy, sự thay đổi di truyền ngoài ADN liên quan đến sự methyl hóa *FMR1* là thủ phạm thực tế của hội chứng này.

Hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy không phải là rối loạn duy nhất liên quan đến chứng chậm phát triển tâm thần mà bao gồm các thay đổi di truyền ngoài ADN. Các tình trạng bệnh lý như vậy khác bao gồm hội chứng Rubenstein-Taybi, Coffin-Lowry, Prader-Willi, Angelman, Beckwith-Wiedemann, ATR-X, và Retts.

Các liệu pháp di truyền ngoài ADN bao gồm các chất ức chế các enzym kiểm soát các cải biến di truyền ngoài ADN, cụ thể là ADN methyltransferaza và histon deacetylaza, mà thể hiện các tác dụng chống tạo khối u hứa hẹn đối với một số bệnh ác tính, cũng như các oligonucleotit đối mã và siARN.

Liệu pháp miễn dịch

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây được dùng với liệu pháp miễn dịch. Liệu pháp miễn dịch điều trị bệnh ung thư chỉ tập hợp các chiến lược điều

trị bệnh đa dạng được thiết kế để làm cho hệ miễn dịch của chính người bệnh chống lại khối u. Các phương pháp hiện nay để tạo đáp ứng miễn dịch chống lại các khối u bao gồm liệu pháp miễn dịch BCG trong bàng quang đối với bệnh ung thư bề mặt bàng quang, vacxin Provenge ung thư tuyến tiền liệt, và việc sử dụng interferon và các xytokin khác để gây ra đáp ứng miễn dịch ở người bệnh bị ung thư biểu mô tế bào thận và u sắc tố.

Việc cấy ghép tế bào gốc tạo máu dị ghép có thể được xem là một dạng của liệu pháp miễn dịch, vì tế bào miễn dịch của người cho sẽ luôn tấn công khối u theo hiệu ứng thể ghép với khối u. Theo một số phương án, các tác nhân của liệu pháp miễn dịch có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả ở đây.

Liệu pháp hormon

Theo một số phương án, hợp chất được mô tả ở đây được dùng với liệu pháp hormon. Sự phát triển của một số bệnh ung thư có thể được ức chế bằng cách cung cấp hoặc ức chế các hormon nhất định. Các ví dụ phổ biến về các khối u nhạy với hormon bao gồm một số loại ung thư vú và tuyến tiền liệt, cũng như một số loại bệnh bạch cầu mà đáp ứng với một số retinoit/axit retinoic nhất định. Việc loại bỏ hoặc ức chế estrogen hoặc testosterone thường là phép điều trị bổ sung quan trọng. ở các bệnh ung thư nhất định, việc dùng chất chủ vận hormon, như các progestogen có thể có lợi ích điều trị. Theo một số phương án, các tác nhân của liệu pháp hormon có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất được mô tả ở đây.

Các tác nhân của liệu pháp hormon bao gồm việc dùng chất chủ vận hormon hoặc chất đối kháng hormon và bao gồm retinoit/axit retinoic, các hợp chất mà ức chế estrogen hoặc testosterone, cũng như việc sử dụng các progestogen.

Quá trình gây viêm và Bệnh tự miễn

Các hợp chất và phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến quá trình gây viêm, đặc biệt là ở người và các động vật có vú khác. Hợp chất được mô tả ở đây có thể được dùng trước khi khởi phát, tại thời điểm hoặc sau khi bắt đầu quá trình gây viêm. Khi được sử dụng để phòng bệnh, tốt hơn là các hợp chất này được dùng trước khi có đáp ứng hoặc triệu chứng viêm bất kỳ. Việc sử dụng các hợp chất này can ngăn ngừa hoặc làm giảm bớt các đáp ứng hoặc triệu chứng viêm. Các tình trạng viêm ví dụ bao gồm, ví dụ, bệnh đa xơ cứng, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp vảy nến, bệnh thoái hóa khớp, viêm cột sống dính khớp, bệnh viêm khớp thể huyết thanh âm tính khác, đau đa cơ do thấp khớp, các tình trạng viêm mạch khác nhau (ví dụ, viêm khớp tế bào khổng lồ, ANCA+ viêm mạch),

bệnh viêm khớp dạng gut, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh viêm khớp thiếu niên, viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh viêm xương khớp, loãng xương, đái tháo đường (ví dụ, đái tháo đường mellitus phụ thuộc insulin hoặc đái tháo đường khởi phát ở thiếu niên), đau bụng hành kinh, bệnh xơ hóa nang, bệnh viêm ruột, hội chứng ruột kích thích, bệnh Crohn, viêm kết tràng niêm dịch, viêm loét đại tràng, viêm dạ dày, viêm thực quản, bệnh viêm tụy, viêm phúc mạc, bệnh Alzheimer, sốt, viêm cột sống dính khớp, viêm dạ dày, viêm kết mạc, viêm tụy (cấp hoặc mạn tính), hội chứng tổn thương đa cơ quan (ví dụ, thứ phát sau nhiễm trùng huyết hoặc chấn thương tâm lý), nhồi máu cơ tim, xơ vữa động mạch, đột quỵ, tổn thương tái tưới máu (ví dụ, do thiết bị thay thế tim phổi nhân tạo hoặc lọc thận), bệnh viêm cầu thận cấp, tổn thương do nhiệt (tức là, bỏng nắng), bệnh viêm ruột hoại tử, hội chứng liên quan đến truyền bạch cầu hạt, và/hoặc hội chứng Sjogren. Các tình trạng viêm da ví dụ bao gồm, ví dụ, bệnh tổ đỉa, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc, bệnh mề đay, bệnh xơ cứng bì, bệnh vẩy nến, và bệnh da với các thành phần viêm cấp tính.

Theo một phương án khác, hợp chất hoặc phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh dị ứng và tình trạng bệnh lý về hô hấp, bao gồm bệnh suyễn, bệnh viêm phế quản, bệnh xơ hóa phổi, bệnh viêm mũi dị ứng, chứng nhiễm độc oxy, bệnh khí thũng, bệnh viêm phế quản mạn tính, hội chứng suy hô hấp cấp, và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính bất kỳ (COPD). Các hợp chất có thể được sử dụng để điều trị sự nhiễm bệnh viêm gan mạn tính, bao gồm viêm gan B và viêm gan C.

Ngoài ra, hợp chất hoặc phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị các bệnh tự miễn và/hoặc quá trình gây viêm liên quan đến các bệnh tự miễn, như các bệnh tự miễn cơ quan-mô (ví dụ, hội chứng Raynaud), bệnh xơ cứng bì, chứng nhược cơ, đào thải mảnh ghép, sốt nội độc tố, nhiễm khuẩn huyết, bệnh vẩy nến, bệnh tổ đỉa, bệnh viêm da, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh viêm màng mạch nho mắt, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, bệnh Addison, bệnh đa tuyến tự miễn (còn được gọi là hội chứng đa tuyến tự miễn), và bệnh Grave.

Theo một phương án cụ thể, các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị bệnh đa xơ cứng.

Liệu pháp kết hợp

Theo các phương án nhất định, hợp chất được mô tả ở đây có thể được dùng riêng lẻ hoặc kết hợp với các hợp chất khác hữu dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa quá trình gây viêm. Các tác nhân kháng viêm ví dụ bao gồm, ví dụ, steroid (ví dụ, Cortisol,

cortison, fludrocortison, prednison, 6[alpha] -methylprednison, triamxinolon, betametason hoặc dexametason), thuốc kháng viêm không phải steroid (NSAIDS (ví dụ, aspirin, axetaminophen, tolmetin, ibuprofen, axit mefenamic, piroxicam, nabumeton, rofecoxib, xelecoxib, etodolac hoặc nimesulit). Theo một phương án khác, tác nhân điều trị bệnh còn lại là kháng sinh (ví dụ, vancomycin, penixilin, amoxixilin, ampicilin, xefotaxim, xeftriaxon, xefixim, rifampinmetronidazol, doxyxycilin hoặc streptomycin). Theo một phương án khác, tác nhân điều trị bệnh còn lại là chất ức chế PDE4 (ví dụ, roflumilast hoặc rolipram). Theo một phương án khác, tác nhân điều trị bệnh còn lại là chất kháng histamin (ví dụ, xyclizin, hydroxyzin, prometazin hoặc diphenhydramin). Theo một phương án khác, tác nhân điều trị bệnh còn lại là chất chống sốt rét (ví dụ, artemisinin, artemete, artsunat, cloquin phosphat, mefloquin hydroclorua, doxyxycilin hyclat, proguanil hydroclorua, atovaquon hoặc halofantrin). Theo một phương án, hợp chất còn lại là drotrecogin alfa.

Các ví dụ khác về các tác nhân kháng viêm bao gồm, ví dụ, axeclofenac, axemetaxin, axit e-axetamidocaproic, axetaminophen, axetaminosalol, axetanilit, axit axetylsalixylic, S-adenosylmethionin, alclofenac, alclometason, alfentanil, algeston, alylprodin, alminoprofen, aloxiprin, alphaprodin, nhôm bis(axetylsalixylat), amxinonit, amfenac, aminoclotenoxazin, axit 3-amino-4- hydroxybutyric, 2-amino-4-pixolin, aminopropylon, aminopyrin, amixetrin, amoni salixylat, ampiroxicam, amtolmetin guaxil, anileridin, antipyrin, antrafenin, apazon, beclometason, bendazac, benorylat, benoxaprofen, benzpiperylon, benzydamin, benzylmorphin, bermoprofen, betametason, betametason- 17-valerat, bezitramit, [alpha] -bisabolol, bromfenac, p-bromoaxetanilit, 5-axetat axit bromosalixylic, bromosaligenin, buxetin, axit bucloxic, bucolom, budesonit, bufexamac, bumadizon, buprenorphin, butaxetin, butibufen, butorphanol, carbamazepin, carbiphen, caiprofen, carsalam, clobutanol, cloprednison, clotenoxazin, cholin salixylat, xinchophen, xinmetaxin, xiramadol, clidanac, clobetasol, clocortolon, clometaxin, clonitazen, clonixin, clopirac, cloprednol, clove, codein, codein methyl bromua, codein phosphat, codein sulfat, cortison, cortivazol, cropropamit, crotethamit, xyclazoxin, deflazacort, dehydrotestosteron, desomorphin, desonit, desoximetason, dexametason, dexametason-21- isonicotinat, dexoxadrol, dextromoramit, dextropropoxyphen, deoxycorticosteron, dezoxin, diampromit, diamorphon, diclofenac, difenamizol, difenpiramit, diflorason, diflucortolon, diflunisal, difluprednat, dihydrocodein, dihydrocodeinon enol axetat, dihydromorphin, nhôm dihydroxy axetylsalixylat, dimenoxadol, dimepheptanol, dimethylthiambuten,

dioxaphetyl butyrat, dipipanon, diproxetyl, dipyron, ditazol, droxicam, emorfazon, axit enfenamic, enoxolon, epirizol, eptazoxin, etersalat, etenzamit, etoheptazin, etoxazen, etylmetylthiambuten, etylmorphin, etodolac, etofenamat, etonitazen, eugenol, felbinac, fenbufen, axit fenclozic, fendosal, fenoprofen, fentanyl, fentiazac, fepradinol, feprazon, floctafenin, fluazacort, flucloronit, axit flufenamic, flumetason, flunisolit, flunixin, flunoxaprofen, fluoxinolon axetonit, fluoxinonit, fluoxinolon axetonit, fluocortin butyl, fluocoitolon, fluoreson, flometholon, fluperolon, flupirtin, flupredniden, fluprednisolon, fluproquazon, flurandrenolit, flurbiprofen, fluticason, formocortal, fosfosal, axit gentisic, glafenin, glucametaxin, glycol salixylat, guaiazulen, halxinonit, halobetasol, halometason, haloprednon, heroin, hydrocodon, hydro cortamat, hydrocortison, hydrocortison axetat, hydrocortison succinat, hydrocortison hemisuccinat, hydrocortison 21-lysinat, hydrocortison xypionat, hydromorphon, hydroxypethidin, ibufenac, ibuprofen, ibuproxam, imidazol salixylat, indometaxin, indoprofen, isofezolac, isoflupredon, isoflupredon axetat, isoladol, isometadon, isonixin, isoxepac, isoxicam, ketobemidon, ketoprofen, ketorolac, p- lactophenetit, lefetamin, levalorphan, levorphanol, levophenaxyl-morphan, lofentanil, lonazolac, lornoxicam, loxoprofen, lysin axetylsalixylat, mazipredon, axit meclofenamic, medryson, axit mefenamic, meloxicam, meperidin, meprednison, meptazinol, mesalamin, metazoxin, metadon, metotrimeprazin, metylprednisolon, metylprednisolon axetat, metylprednisolon natri succinat, metylprednisolon suleptnat, axit metiazinic, metofolin, metopon, mofebutazon, mofezolac, mometason, morazon, morphin, morphin hydroclorua, morphin sulfat, morpholin salixylat, myrophin, nabumeton, nalbuphin, nalorphin, 1-naphtyl salixylat, naproxen, narcein, nefopam, nicomorphin, nifenazon, axit niflumic, nimesulit, 5'-nitro-2'-propoxyaxetanilit, norlevorphanol, normetadon, normorphin, norpipanon, olsalazin, opium, oxaxeprol, oxametaxin, oxaprozin, oxycodon, oxymorphon, oxyphenbutazon, papaveretum, parametason, paranylin, parsalmit, pentazoxin, perisoxal, phenaxetin, phenadoxon, phenazoxin, phenazopyridin hydroclorua, phenocoll, phenoperidin, phenopyrazon, phenomorphan, phenyl axetylsalixylat, phenylbutazon, phenyl salixylat, phenyramidol, piketoprofen, piminodin, pipebuzon, piperylon, pirazolac, piritramit, piroxicam, pirprofen, pranoprofen, prednicarbat, prednisolon, prednison, prednival, prednyliden, proglumetaxin, proheptazin, promedol, propaxetamol, properidin, propiram, propoxyphen, propyphenazon, proquazon, axit protizinic, proxazol, ramifenazon, remifentanil, rimazoli metilsulfat, salaxetamit, salixin, salixilamit, axit

salixilamit o-axetic, axit salixylic, axit salixyl sulfuric, salsalat, salverin, simetrit, sufentanil, sulfasalazin, sulindac, superoxit dismutaza, suprofen, suxibuzon, talniflumat, tenidap, tenoxicam, terofenamat, tetrandrin, thiazolinobutazon, axit tiaprofenic, tiaramit, tilidin, tinoridin, tixocortol, axit tolfenamic, tolmetin, tramadol, triamxinolon, triamxinolon axetonit, tropesin, viminol, xenbuxin, ximoprofen, zaltoprofen và zomepirac.

Theo một phương án, hợp chất được mô tả ở đây có thể được dùng với chất ức chế COX-2 chọn lọc để điều trị hoặc ngăn ngừa quá trình gây viêm. Các chất ức chế COX-2 chọn lọc ví dụ bao gồm, ví dụ, deracoxib, parecoxib, xelecoxib, valdecoxib, rofecoxib, etoricoxib, và lumiracoxib.

Theo một số phương án, hợp chất đề xuất được dùng kết hợp với anthracyclin hoặc chất ức chế Topo II. Theo các phương án nhất định, hợp chất đề xuất được dùng kết hợp với Doxorubixin (Dox). Theo các phương án nhất định, hợp chất đề xuất được dùng kết hợp với bortezomib (và rộng hơn bao gồm carfilzomib). Ngạc nhiên khi phát hiện rằng hợp chất đề xuất kết hợp với Dox hoặc bortezomib tạo ra tác dụng hiệp đồng (*tức là*, hơn chất phụ gia).

Nhiễm virus

Các hợp chất và phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến nhiễm virus, đặc biệt là ở người và các động vật có vú khác. Hợp chất được mô tả ở đây có thể được dùng trước khi khởi phát, tại thời điểm hoặc sau khi bắt đầu nhiễm virus. Khi được sử dụng để phòng bệnh, các hợp chất tốt hơn là được dùng trước nhiễm virus hoặc triệu chứng bất kỳ của nó.

Các bệnh virus ví dụ bao gồm bệnh viêm họng sốt cấp tính, sốt viêm họng hạch, bệnh viêm kết giác mạc thành dịch, bệnh viêm dạ dày ruột ở trẻ nhỏ, bệnh nhiễm Coxsackie, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, u lympho Burkitt, bệnh viêm gan cấp tính, bệnh viêm gan mạn tính, bệnh xơ gan, ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh nhiễm HSV-1 sơ cấp (*ví dụ*, bệnh nướu miệng ở trẻ con, viêm amidan và viêm họng ở người lớn, bệnh viêm kết giác mạc), bệnh nhiễm HSV-1 âm ỉ (*ví dụ*, bệnh rộp môi và bệnh lở miệng), bệnh nhiễm HSV-2 sơ cấp, bệnh nhiễm HSV-2 âm ỉ, bệnh viêm màng não vô khuẩn, bệnh tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn, bệnh thể vùi tế bào khổng lồ, sacôm Kaposi, bệnh Castleman đa tâm, u lympho lan tỏa sơ cấp, AIDS, bệnh cúm, hội chứng Reye, bệnh sởi, bệnh viêm não sau nhiễm trùng, bệnh quai bị, tổn thương biểu mô tăng sản (*ví dụ*, mụn cóc thông thường, hạt cơm phẳng, mụn cóc ở chân và bệnh sùi mào gà hậu môn, bệnh u nhú thanh quản, loạn sản thượng bì dạng hạt cơm), ung thư

biểu mô cổ, ung thư tế bào biểu mô tế bào vảy, bệnh bạch hầu thanh quản, bệnh viêm phổi, bệnh viêm tiểu phế quản, bệnh cảm thường, bệnh bại liệt, bệnh dại, hội chứng giống bệnh cúm, bệnh viêm tiểu phế quản nghiêm trọng kèm bệnh viêm phổi, bệnh sởi Đức, bệnh rubella bẩm sinh, bệnh thủy đậu, và bệnh zona thần kinh.

Các chủng virus bệnh cúm A ví dụ bao gồm H1N1, H3N2, H5N1, H7N3, H7N9. Hợp chất được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh cúm B.

Các nguồn gây bệnh virus ví dụ bao gồm Adenovirus, Coxsackievirus, virus Dengue, virus viêm não, virus Epstein-Barr, virus viêm gan A, virus viêm gan B, virus viêm gan C, Virus gây bệnh herpes typ 1, Virus gây bệnh herpes typ 2, virus cự bào, virus herpes ở người typ 8, Virus suy giảm miễn dịch ở người, Virus cúm, virus sởi, Virus quai bị, Virus u nhú ở người, Virus parainfluenza, Virus bại liệt, Virus bệnh dại, Virus hợp bào hô hấp, Virus rubella, Virus bệnh thủy đậu, Virus West Nile, Dungee, và Virus bệnh sốt vàng. Các nguồn gây bệnh virus có thể còn bao gồm virus mà gây ra bệnh nhiễm virus kháng thuốc.

Các thuốc chống virus là nhóm thuốc sử dụng đặc hiệu để điều trị nhiễm virus. Hoạt động kháng thuốc thường rơi vào một trong ba cơ chế: can thiệp vào khả năng của virus thâm nhập qua tế bào đích (ví dụ, amantadin, rimantadin và pleconaril), sự ức chế sự tổng hợp virus (ví dụ, các chất tương tự nucleosit, ví dụ, axyclovir và zidovudin (AZT), và sự ức chế sự giải phóng virus (ví dụ, zanamivir và oseltamivir).

Bệnh nhãn khoa

Các hợp chất và phương pháp được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn nhãn khoa. Các rối loạn nhãn khoa ví dụ bao gồm bệnh phù thủyng điểm vàng (bệnh phù thủyng điểm vàng đái tháo đường và không đái tháo đường), thoái hóa điểm vàng do tuổi già dạng ướt và khô, bệnh thoái hóa điểm vàng dạng đĩa do tuổi tác, bệnh phù thủyng điểm vàng trong mắt, chứng phù mi mắt, chứng phù võng mạc, bệnh võng mạc đái tháo đường, bệnh màng mạch võng mạc, bệnh điểm vàng tạo mạch mới, bệnh tăng nhãn áp tạo mạch mới, bệnh viêm màng mạch nhỏ mắt, bệnh viêm mống mắt, bệnh viêm mạch võng mạc, viêm nội nhãn, viêm toàn nhãn, bệnh mắt di căn, viêm hắc mạc, retinal pigment epithelitis, viêm kết mạc, viêm thể mi, viêm màng cứng mắt, viêm thượng cùng mạc, viêm dây thần kinh thị giác, viêm dây thần kinh thị giác sau cầu mắt, viêm loét giác mạc, bệnh sung mí mắt, bệnh bong võng mạc rỉ dịch, bệnh loét giác mạc, bệnh loét kết mạc, viêm loét giác mạc hình đồng xu mạn tính, bệnh mắt liên quan đến sự giảm oxy huyết hoặc thiếu máu não cục bộ, bệnh võng mạc ở trẻ sinh non, bệnh

võng mạc đái tháo đường tăng sinh, bệnh lý mạch máu dạng polyp ở hắc mạc, tăng sinh u mạch võng mạc, bệnh tắc động mạch võng mạc, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh Coat, bệnh dịch kính - võng mạc xuất tiết gia đình, bệnh vô mạch (Bệnh Takayasu), bệnh Eales, hội chứng kháng thể kháng phospholipit, bệnh võng mạc bạch cầu, hội chứng tăng độ nhớt máu, bệnh macroglobulin huyết, bệnh võng mạc liên quan đến interferon, bệnh võng mạc do tăng huyết áp, bệnh võng mạc do phóng xạ, suy giảm tế bào mầm biểu mô màng sừng và bệnh đục thủy tinh thể.

Các rối loạn nhãn khoa khác có thể điều trị được nhờ sử dụng các hợp chất và phương pháp được mô tả ở đây bao gồm bệnh tăng sinh dịch kính võng mạc và bong võng mạc mạn tính.

Các bệnh viêm mắt cũng có thể được điều trị nhờ sử dụng các hợp chất và phương pháp được mô tả ở đây.

Bệnh thoái hóa thần kinh

Sự thoái hóa thần kinh là thuật ngữ bao quát đối với sự mất cấu trúc hoặc chức năng tiến triển của tế bào thần kinh, bao gồm sự chết tế bào thần kinh. Nhiều bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm Bệnh Parkinson, Alzheimer, và Huntington xuất hiện là kết quả của các quá trình thoái hóa thần kinh. Khi nghiên cứu tiến triển, nhiều sự tương tự xuất hiện mà liên hệ các bệnh này với nhau ở mức độ dưới tế bào. Việc phát hiện ra các sự tương tự này tạo ra hi vọng về các tiến bộ điều trị mà có thể làm thuyên giảm nhiều bệnh đồng thời. Có nhiều sự song song giữa các rối loạn thoái hóa thần kinh khác nhau bao gồm sự lắp ráp protein bất thường cũng như sự chết tế bào được cảm ứng.

Bệnh Alzheimer được đặc trưng bởi sự mất tế bào thần kinh và synap ở vỏ não và các vùng dưới vỏ não nhất định. Sự mất này dẫn đến sự teo toàn bộ các vùng bị ảnh hưởng, bao gồm sự suy thoái ở thùy thái dương và thùy đỉnh, và các phần của vỏ trước và hồi đai.

Bệnh Huntington gây ra sự mất tế bào hình sao và tế bào thần kinh có gai trung bình. Các vùng của não bị ảnh hưởng theo cấu trúc của chúng và các loại tế bào thần kinh mà chúng chứa, làm giảm về kích thước khi chúng mất tích lũy tế bào. Các vùng bị ảnh hưởng là chủ yếu ở thể vân, mà còn ở vỏ não trước và thái dương. Nhân dưới đồi của thể vân gửi các tín hiệu kiểm soát đến thể tròn nhạt, mà bắt đầu và điều chỉnh vận động. Các tín hiệu yếu hơn từ nhân dưới đồi do đó gây ra sự bắt đầu và điều chỉnh sự di chuyển giảm, dẫn đến sự di chuyển đặc trưng của rối loạn này. Các phép điều trị ví dụ đối với bệnh Huntington bao gồm tetraabenazin, thuốc an thần, benzodiazepin,

amantadin, remaxemit, axit valproic, các chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (SSRI), mirtazapin và chất chống loạn thần.

Cơ chế mà các tế bào não ở bệnh Parkinson bị mất có thể bao gồm sự tích tụ bất thường của protein alpha-synuclein gắn với ubiquitin ở các tế bào bị tổn thương. Tổ hợp alpha-synuclein-ubiquitin không thể được hướng đến proteosom. Sự tích tụ protein này tạo ra các thể vùi protein trong bào tương gọi là các thể Lewy. Nghiên cứu sâu cùng về sinh bệnh của bệnh đã được cho thấy là sự chết tế bào thần kinh tạo dopamin bởi alpha-synuclein là thiếu sót ở bộ máy vận chuyển protein giữa hai hạt cơ quan tế bào quan trọng — mạng lưới nội chất (ER) và bộ máy Golgi. Các protein nhất định giống Rab1 có thể đảo ngược khiếm khuyết gây ra bởi alpha-synuclein này ở các mô hình động vật. Các liệu pháp điều trị bệnh Parkinson ví dụ bao gồm các chất chủ vận levodopa, dopamin như bao gồm bromocriptin, pergolit, pramipexol, ropinirol, piribedil, cabergolin, apomorphin và lisurit, các chất ức chế dopa decarboxylat, các chất ức chế MAO-B như selegilen và rasagilen, chất chống tiết cholin và amantadin.

Bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (Bệnh ALS/Lou Gehrig) là bệnh trong đó tế bào thần kinh vận động được hướng đích chọn lọc đối với sự suy thoái. Các liệu pháp ALS ví dụ bao gồm riluzol, baclofen, diazepam, trihexyphenidyl và amitriptylin.

Các thuốc điều trị thoái hóa thần kinh ví dụ khác bao gồm các oligonucleotit đối mã và tế bào mầm.

Làm lành vết thương

Vết thương là loại tình trạng bệnh lý đặc trưng bởi các tổn thương tế bào hoặc mô. Làm lành vết thương là quá trình động học mà tối ưu là dẫn đến việc khôi phục sự nguyên vẹn và chức năng của mô. Quá trình làm lành vết thương gồm có ba pha chồng lấp. Pha thứ nhất là pha viêm, mà được đặc trưng bởi sự cân bằng nội môi, sự kết tụ và giải hạt tiêu cầu. Các tiêu cầu dưới dạng đáp ứng đầu tiên, giải phóng nhiều yếu tố tăng trưởng để huy động các tế bào miễn dịch, các tế bào biểu mô, và các tế bào nội mô. Pha viêm thường là diễn ra trong ngày 0-5. Giai đoạn làm lành vết thương thứ hai là pha tăng sinh trong quá trình đó các đại thực bào và bạch cầu hạt lan tỏa khắp vết thương. Các nguyên bào sợi thâm nhập bắt đầu tạo ra collagen. Đặc tính quan trọng của pha này là quá trình tái tạo da, sự tạo mạch, sự tạo mô hạt và sản xuất collagen. Pha tăng sinh thường là diễn ra trong ngày 3-14. Pha thứ ba là pha phục hồi trong đó diễn ra sự tạo khung. Các nguyên bào sợi, các tế bào biểu mô, và các tế bào nội mô tiếp tục tạo ra collagen và collagenaza cũng như các metaloproteaza khung (MMP) để phục hồi. Sự liên

kết ngang collagen diễn ra và vết thương trải qua quá trình co. Pha phục hồi thường xảy ra từ ngày 7 đến một năm.

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng để đẩy mạnh sự làm lành vết thương (ví dụ, đẩy mạnh hoặc đẩy nhanh sự đóng miệng vết thương và/hoặc làm lành vết thương, làm nhẹ bớt sự xơ hóa sẹo của mô của và/hoặc quanh vết thương, ức chế sự chết tế bào theo chương trình của các tế bào xung quanh hoặc gần với vết thương). Do đó, bản mô tả bộc lộ phương pháp cải thiện việc làm lành vết thương ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất (ví dụ, chất ức chế CRM1), hoặc muối được dụng hoặc chế phẩm của nó. Phương pháp này không cần đạt được việc làm lành hoặc đóng miệng vết thương hoàn toàn; phương pháp này chỉ cần thúc đẩy mức độ đóng miệng vết thương nào đó là đủ. Về mặt này, phương pháp này có thể được dùng riêng rẽ hoặc dưới dạng bổ trợ với các phương pháp khác để làm lành mô bị thương.

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị vết thương trong pha viêm (hoặc sớm), trong pha làm lành vết thương tăng sinh (hoặc giữa), và/hoặc trong pha làm lành vết thương phục hồi (hoặc muộn).

Theo một số phương án, đối tượng có nhu cầu làm lành vết thương là người hoặc động vật, ví dụ, chó, mèo, ngựa, lợn hoặc động vật gặm nhấm như chuột.

Theo một số phương án, các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây hữu dụng để làm lành vết thương được sử dụng khu trú, ví dụ, gần vị trí vết thương, hoặc toàn thân.

Cụ thể hơn là, lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây có thể được dùng (tùy ý được kết hợp với các tác nhân khác) cho vị trí vết thương bằng cách phủ lên vết thương hoặc quấn băng, vật liệu đắp, vải, v.v., mà được phủ hoặc được xử lý bằng hợp chất này hoặc chế phẩm được mô tả ở đây. Như vậy, các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được bào chế để dùng khu trú để điều trị vết thương ở bề mặt. Dạng bào chế dùng khu trú bao gồm các loại để phân phối qua miệng (má) và đến da sao cho lớp da (*tức là*, lớp biểu bì, bì và/hoặc dưới bì) được cho tiếp xúc với hợp chất này hoặc chế phẩm được mô tả ở đây. Hệ phân phối khu trú có thể được sử dụng để dùng dạng bào chế dùng khu trú của các hợp chất này và chế phẩm được mô tả ở đây.

Theo cách khác, các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được dùng ở hoặc gần vị trí vết thương bằng cách, ví dụ, tiêm dung dịch, tiêm dạng bào chế giải

phóng kéo dài, hoặc đưa vật ghép thoái biến sinh học chứa hợp chất này hoặc chế phẩm được mô tả ở đây.

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị vết thương cấp tính hoặc vết thương mạn tính. Vết thương mạn tính là khi quá trình bù đắp bình thường bị gián đoạn. Vết thương mạn tính có thể phát triển từ các tổn thương cấp tính là kết quả của sự nhiễm trùng dai dẳng không được nhận biết hoặc phép điều trị sơ cấp không đủ. Trong hầu hết các trường hợp tuy nhiên, các thương tổn mạn tính là giai đoạn cuối của sự vỡ mô tiến triển do bệnh về tĩnh mạch, động mạch, hoặc chuyển hóa mạch, vết loét do tì đè, tổn hại do phóng xạ, hoặc các khối u.

Ở vết thương mạn tính, việc làm lành không xảy ra do các lý do khác nhau, bao gồm sự lưu thông không phù hợp ở các vết loét do tiểu đường, chết hoại đáng kể, như ở bỏng và nhiễm trùng. Ở các vết thương mạn tính này, khả năng tồn tại hoặc pha phục hồi thường là bước giới hạn tốc độ. Các tế bào không còn sống được và, do đó, pha phục hồi ban đầu được kéo dài bởi môi trường nền vết thương không tốt.

Vết thương mạn tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các vết thương sau: tổn thương da mạn tính do chứng thiếu máu cục bộ; loét do xơ cứng bì; loét động mạch; loét chân do tiểu đường; loét do tì đè; loét tĩnh mạch; vết thương ở chi dưới không lành; loét do các tình trạng viêm; và/hoặc vết thương có từ lâu. Các ví dụ khác về các vết thương mạn tính bao gồm loét mạn tính, vết thương do tiểu đường, vết thương do bệnh thần kinh tiểu đường, suy tĩnh mạch, và suy động mạch, và vết thương do tì đè và bỏng lạnh và bỏng nóng. Các ví dụ khác nữa về các vết thương mạn tính bao gồm loét mạn tính, vết thương do tiểu đường, vết thương do bệnh thần kinh tiểu đường, suy tĩnh mạch, suy động mạch, và vết thương do tì đè.

Vết thương cấp tính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vết thương sau phẫu thuật, vết rách, trĩ và chỗ nứt.

Theo một phương án cụ thể, các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng để làm lành vết thương do tiểu đường hoặc đẩy nhanh việc làm lành vết loét ở chân và bàn chân xuất phát từ đái tháo đường hoặc thiếu máu não cục bộ ở đối tượng.

Theo một phương án, vết thương là vết thương ở bề mặt. Theo một phương án khác, vết thương là vết thương phẫu thuật (ví dụ, vết thương phẫu thuật bụng hoặc dạ dày ruột). Theo phương án khác, vết thương là vết bỏng. Theo một phương án khác nữa, vết thương là do tiếp xúc với phóng xạ.

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng để làm lành vết thương do tiêu đường, làm lành vết thương dạ dày ruột, hoặc làm lành sự dính do, ví dụ, phẫu thuật.

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng để làm lành vết thương mà xuất phát từ một bệnh khác. Ví dụ, ở bệnh viêm da, như bệnh vẩy nến và bệnh viêm da, có nhiều tình huống tổn thương da mà xuất phát từ bệnh này, và gây ra bởi sự nứt sâu da, hoặc xước da. Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng để làm lành vết thương mà xuất phát từ các bệnh này, ví dụ, bệnh viêm ở da, như bệnh vẩy nến và bệnh viêm da.

Theo phương án khác, vết thương là vết thương bên trong. Theo khía cạnh cụ thể, vết thương bên trong là vết thương mạn tính. Theo một khía cạnh cụ thể khác, vết thương là vết thương ở mạch. Theo một khía cạnh cụ thể khác nữa, vết thương bên trong là vết loét. Ví dụ về các vết thương bên trong bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vết rò và vết thương bên trong liên quan đến phẫu thuật thẩm mỹ, các dấu hiệu bên trong, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, vết khâu phẫu thuật bên trong và cố định xương. Các ví dụ khác về các vết thương bên trong bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vết rò và vết thương bên trong liên quan đến phẫu thuật thẩm mỹ, các dấu hiệu bên trong, vết khâu phẫu thuật bên trong và cố định xương.

Ví dụ về các vết thương bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trầy da, vết gãy, vết thương hở khoang màng phổi (tức là, tràn khí màng phổi hở), vết thương bỏng, vết đụng giập, vết thương do súng bắn, vết thương rạch, vết thương hở, vết thương xuyên, vết thương đục thủng, vết thương đâm thủng, vết thương xuyên, vết thương đâm, vết thương phẫu thuật, dưới da vết thương, tổn thương do tiêu đường, hoặc vết thương cạn. Các ví dụ khác về các vết thương mà có thể được điều trị bằng các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây bao gồm các tình trạng hoặc vết thương cấp tính, như bỏng do nhiệt, bỏng hóa chất, bỏng do phóng xạ, bỏng do tiếp xúc quá mức với bức xạ cực tím (ví dụ, bỏng nắng); tổn thương mô cơ thể, như đáy chậu là kết quả của lao động và sinh con; tổn thương còn lại trong quy trình y học, như thủ thuật cắt tầng sinh môn; các tổn thương do chấn thương bao gồm cắt, rạch, tuột da; tổn thương còn lại do tai nạn; tổn thương sau phẫu thuật, cũng như các tình trạng mạn tính, như vết loét do tì đè, loét do nằm lâu, các tình trạng bệnh lý liên quan đến đái tháo đường và tuần hoàn kém, và tất cả các loại mụn trứng cá. Ngoài ra, vết thương có thể bao gồm bệnh viêm da, như chốc lở, hăm da, viêm nang lông và bệnh tổ đỉa, vết thương sau khi phẫu thuật nha; bệnh nha chu; vết thương sau chấn thương; và vết thương do khối u. Các ví dụ khác nữa về các

vết thương bao gồm vết cắn của động vật, bệnh về động mạch, vết cắn và đốt của côn trùng, nhiễm trùng xương, ghép da/cơ bị tổn thương, hoại thư, xé hoặc rách da, lão hóa da, vết rạch phẫu thuật, bao gồm vết thương phẫu thuật chậm hoặc không lành, xuất huyết não, phình động mạch chủ, nhược bì, và nhiễm trùng sau phẫu thuật.

Theo các phương án ưu tiên, vết thương được chọn từ nhóm bao gồm vết thương do bỏng, vết thương rạch, vết thương hở, vết thương phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật, thương tổn do tiểu đường, bỏng nhiệt, bỏng do hóa chất, bỏng do phóng xạ, loét do tì đè, loét do nằm lâu, và tình trạng bệnh lý liên quan đến đái tháo đường hoặc tuần hoàn kém. Theo các phương án ưu tiên hơn, vết thương được chọn từ nhóm bao gồm vết thương rạch, vết thương hở, vết thương phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật, thương tổn do tiểu đường, loét do tì đè, loét do nằm lâu, và tình trạng hoặc vết thương liên quan đến đái tháo đường hoặc tuần hoàn kém.

Theo một số phương án, vết thương được chọn từ nhóm bao gồm vết thương bỏng không phải do phóng xạ, vết thương rạch, vết thương hở, vết thương phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật, thương tổn do tiểu đường, bỏng nhiệt, bỏng do hóa chất, loét do tì đè, loét do nằm lâu, và tình trạng bệnh lý liên quan đến đái tháo đường hoặc tuần hoàn kém. Theo một số phương án, vết thương được chọn từ nhóm bao gồm vết thương rạch, vết thương hở, vết thương phẫu thuật hoặc sau phẫu thuật, thương tổn do tiểu đường, loét do tì đè, loét do nằm lâu, và tình trạng bệnh lý liên quan đến đái tháo đường hoặc tuần hoàn kém.

Sáng chế còn đề cập đến các phương pháp và chế phẩm làm giảm sự tạo sẹo trong quá trình làm lành vết thương ở đối tượng. Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được dùng trực tiếp cho vết thương hoặc cho các tế bào gần vết thương với lượng có hiệu quả để làm giảm sự tạo sẹo ở và/hoặc quanh vết thương. Do đó, theo một số phương án, phương pháp làm giảm sự tạo sẹo trong quá trình làm lành vết thương ở đối tượng được đề xuất, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả chữa bệnh của hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, chất ức chế CRM1), hoặc muối được dùng của nó.

Vết thương có thể bao gồm tổn thương bất kỳ đến phần bất kỳ của cơ thể đối tượng. Các phương pháp được mô tả để cải thiện, làm giảm hoặc giảm bớt sự tạo sẹo ở đối tượng mà có tổn thương do bỏng. Các phương pháp được mô tả để điều trị, làm giảm sự xuất hiện của, hoặc làm giảm khả năng phát triển các vết sẹo phì đại ở đối tượng có vết thương hoặc tổn thương cấp hoặc mạn tính.

Các rối loạn khác

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây cũng có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn về sinh trưởng mô bất thường và bệnh xơ hóa bao gồm bệnh cơ tim giãn, bệnh cơ tim phì đại, bệnh cơ tim hạn chế, bệnh xơ hóa phổi, bệnh xơ hóa gan, bệnh viêm cầu thận, và các rối loạn thận khác.

Liệu pháp xạ trị kết hợp

Các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây là hữu dụng làm chất tăng độ nhạy với phóng xạ. Do đó, các hợp chất và chế phẩm được mô tả ở đây có thể được dùng kết hợp với liệu pháp xạ trị. Liệu pháp xạ trị là việc sử dụng phóng xạ năng lượng cao trong y học (ví dụ, tia X, tia gama, hạt tích điện) để làm co rút các khối u và tiêu diệt các tế bào ác tính, và thường được dùng làm một phần của phép điều trị bệnh ung thư. Liệu pháp xạ trị tiêu diệt các tế bào ác tính bằng cách phá hủy ADN của chúng.

Liệu pháp xạ trị có thể được phân phối cho người bệnh theo một vài cách. Ví dụ, phóng xạ có thể được phân phối từ nguồn bên ngoài, như máy bên ngoài cơ thể người bệnh, như xạ trị bằng chùm tia bức xạ bên ngoài. Liệu pháp xạ trị bằng chùm tia bức xạ bên ngoài để điều trị bệnh ung thư sử dụng nguồn phóng xạ ở bên ngoài người bệnh, thường là đồng vị phóng xạ, như ^{60}Co , ^{137}Cs , hoặc nguồn X quang năng lượng cao, như máy gia tốc tuyến tính. Nguồn bên ngoài này tạo ra chùm bức xạ chuẩn trực hướng vào người bệnh đến vị trí khối u. Liệu pháp xạ trị nguồn bên ngoài tránh được một số vấn đề của liệu pháp xạ trị nguồn bên trong, nhưng nó chiếu xạ theo cách không mong muốn và không cần thiết vào lượng đáng kể mô không phải khối u hoặc khỏe mạnh trên đường đi của chùm bức xạ cùng với mô khối u.

Tác dụng ngược chiếu xạ mô khỏe mạnh này có thể được làm giảm, trong khi duy trì liều phóng xạ chỉ định ở mô khối u, bằng cách chiếu chùm bức xạ bên ngoài vào người bệnh ở một loạt các góc “cần cầu” với chùm tia hội tụ vào vị trí khối u. Các đơn vị thể tích mô khỏe mạnh cụ thể, cùng với đường đi của chùm bức xạ, thay đổi, làm giảm liều tổng đối với mỗi đơn vị mô khỏe mạnh trong suốt toàn bộ phép điều trị.

Việc chiếu xạ mô khỏe mạnh cũng có thể được làm giảm bằng cách chuẩn trực chặt chẽ chùm bức xạ đến toàn bộ mặt cắt ngang của khối u vuông góc với trục của chùm bức xạ. Nhiều hệ thống có sẵn để tạo ra sự chuẩn trực chu vi như vậy, một số trong đó sử dụng nhiều màn trập trượt mà, mỗi cái, có thể tạo ra mặt nạ chắn phóng xạ có chu vi tùy ý.

Để sử dụng chùm bức xạ bên ngoài, lượng phóng xạ có thể là các phần ít nhất khoảng 1 Gray (Gy) ít nhất một lần cách ngày đối với thể tích điều trị. Theo một phương án cụ thể, phóng xạ được dùng trong các phần ít nhất khoảng 2 Gray (Gy) ít nhất một

lần mỗi ngày so với thể tích điều trị. Theo một phương án cụ thể khác, phóng xạ được dùng trong các phần ít nhất khoảng 2 Gray (Gy) ít nhất một lần mỗi ngày so với thể tích điều trị trong năm ngày liên tục mỗi tuần. Theo một phương án cụ thể khác, phóng xạ được dùng trong các phần 10 Gy cách ngày, ba lần mỗi tuần so với thể tích điều trị. Theo một phương án cụ thể khác, tổng cộng ít nhất khoảng 20 Gy được dùng cho người bệnh có nhu cầu. Theo một phương án cụ thể khác, ít nhất khoảng 30 Gy được dùng cho người bệnh có nhu cầu. Theo một phương án cụ thể khác, ít nhất khoảng 40 Gy được dùng cho người bệnh có nhu cầu.

Phổ biến là, người bệnh nhận liệu pháp chùm bức xạ bên ngoài bốn hoặc năm lần một tuần. Toàn bộ liệu trình điều trị thường kéo dài từ một đến bảy tuần tùy thuộc vào loại bệnh ung thư và đích điều trị. Ví dụ, người bệnh có thể nhận liều 2 Gy/ngày trong suốt 30 ngày.

Liệu pháp xạ trị bên trong là liệu pháp xạ trị khu trú, nghĩa là nguồn phóng xạ được đặt ở vị trí khối u hoặc vùng bị ảnh hưởng. Liệu pháp xạ trị bên trong có thể được phân phối bằng cách đặt nguồn phóng xạ bên trong hoặc cạnh khu vực cần điều trị. Liệu pháp xạ trị bên trong còn được gọi là liệu pháp xạ trị gần. Liệu pháp xạ trị gần bao gồm điều trị trong khoang và điều trị trong kẽ. Theo điều trị trong khoang, vật chứa nguồn phóng xạ được đặt ở hoặc gần khối u. Các nguồn này được đặt vào các khoang của cơ thể. Theo phép điều trị trong kẽ, chỉ có các nguồn phóng xạ được đặt vào khối u. Các nguồn phóng xạ này có thể ở trong người bệnh lâu dài. Phổ biến là, các nguồn phóng xạ có thể được lấy ra khỏi người bệnh sau vài ngày. Các nguồn phóng xạ là ở trong vật chứa.

Có nhiều phương pháp để sử dụng tác nhân được phóng xạ. Ví dụ, tác nhân được phóng xạ có thể được dùng bằng cách phân phối hướng đích hoặc bằng cách phân phối toàn thân các thể liên hợp phóng xạ hướng đích, như kháng thể đánh dấu phóng xạ, peptit đánh dấu phóng xạ và hệ phân phối liposom. Theo một phương án cụ thể về phân phối hướng đích, tác nhân được tính được đánh dấu phóng xạ có thể là kháng thể được đánh dấu phóng xạ. Xem, ví dụ, Ballangrud A. M., *et al. Cancer Res.*, 2001; 61:2008-2014 và Goldenber, D.M. *J. Nucl. Med.*, 2002; 43(5):693-713, nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án cụ thể khác về phân phối hướng đích, tác nhân được phóng xạ có thể được dùng dưới dạng các hệ phân phối liposom, như liposom đơn lớp nhỏ, liposom đơn lớp lớn và liposom đa lớp. Các liposom có thể được tạo ra từ các loại phospholipit, như cholesterol, stearylamin hoặc phosphatidylcholin. Xem, ví dụ,

Emfietzoglou D, Kostarelos K, Sgouros G. An analytical dosimetry study for the use of radionuclide-liposome conjugates in internal radiotherapy. J Nucl Med 2001; 42:499-504, nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một phương án cụ thể nữa về phân phối hướng đích, tác nhân được tính được đánh dấu phóng xạ có thể là peptit đánh dấu phóng xạ. Xem, ví dụ, Weiner RE, Thakur ML. Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases. Appl Radiat Isot 2002 Nov;57(5):749-63, nội dung của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Ngoài phân phối hướng đích, liệu pháp phóng xạ gần có thể được sử dụng để phân phối tác nhân được phóng xạ đến vị trí đích. Liệu pháp xạ trị gần là kỹ thuật mà đặt nguồn phóng xạ càng gần càng tốt với vị trí khối u. Thường là nguồn này được đưa thẳng vào khối u. Các nguồn phóng xạ có thể dưới dạng dây, hạt hoặc thanh. Thông thường, xesi, iridi hoặc iot được sử dụng.

Liệu pháp xạ trị toàn thân là một loại liệu pháp xạ trị khác và bao gồm việc sử dụng các chất phóng xạ trong máu. Liệu pháp xạ trị toàn thân là dạng liệu pháp hướng đích. Theo liệu pháp xạ trị toàn thân, người bệnh thường uống hoặc nhận liều tiêm chất phóng xạ, như iot phóng xạ hoặc chất phóng xạ gắn với kháng thể đơn dòng.

“Tác nhân được phóng xạ,” như được định nghĩa ở đây, chỉ tác nhân được mà chứa ít nhất một đồng vị phóng xạ phát xạ. Các tác nhân được phóng xạ được sử dụng phổ biến trong y học hạt nhân để chẩn đoán và/hoặc điều trị các bệnh khác nhau. Tác nhân được tính được đánh dấu phóng xạ, ví dụ, kháng thể đánh dấu phóng xạ, chứa đồng vị phóng xạ (RI) mà đóng vai trò làm nguồn phóng xạ. Như được dự tính ở đây, thuật ngữ “đồng vị phóng xạ” bao gồm bao gồm các đồng vị phóng xạ kim loại và phi kim loại. Đồng vị phóng xạ được chọn dựa trên ứng dụng y học của tác nhân được tính được đánh dấu phóng xạ. Nếu đồng vị phóng xạ là đồng vị phóng xạ kim loại, chất tạo chelat thường là được dùng để gắn đồng vị phóng xạ kim loại với phần còn lại của phân tử. Nếu đồng vị phóng xạ là đồng vị phóng xạ phi kim loại, đồng vị phóng xạ phi kim loại thường được liên kết trực tiếp hoặc qua một liên kết với phần còn lại của phân tử.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “đồng vị phóng xạ kim loại” là đồng vị phóng xạ kim loại thích hợp bất kỳ hữu dụng trong quy trình điều trị hoặc chẩn đoán *in vivo* hoặc *in vitro*. Các đồng vị phóng xạ kim loại thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: Actini-225, Antimon-124, Antimon-125, Asen-74, Bari-103, Bari-140, Beryli-7, Bitmut-206, Bitmut-207, Bitmut212, Bitmut213, Catmi-109, Catmi-115m, Canxi-45, Xeri-139, Xeri-141, Xeri-144, Xesi-137, Crom-51, Coban-55, Coban-56,

Coban-57, Coban-58, Coban-60, Coban-64, Đồng-60, Đồng-62, Đồng-64, Đồng-67, Ebiri-169, Europi-152, Gali-64, Gali-67, Gali-68, Gadoli-153, Gadoli-157 Vàng-195, Vàng-199, Hafini-175, Hafini-175-181, Honmi-166, Indi-110, Indi-111, Iridi-192, Sắt 55, Sắt-59, Krypton-85, Chì-203, Chì-210, Luteti-177, Mangan-54, Thủy ngân-197, Thủy ngân-203, Molipden-99, Neodim-147, Neptuni-237, Niken-63, Niobi-95, Osmi-185+191, Paladi-103, Paladi-109, Platin-195m, Prazeodim-143, Prometi-147, Prometi-149, Proactini-233, Radi-226, Reni-186, Reni-188, Rubidi-86, Ruteni-97, Ruteni-103, Ruteni-105, Ruteni-106, Samari-153, Scandi-44, Scandi-46, Scandi-47, Seleni-75, Bạc-110m, Bạc-111, Natri-22, Stronti-85, Stronti-89, Stronti-90, Lưu huỳnh-35, Tantal-182, Tecneti-99m, Telur-125, Telur-132, Tali-204, Thori-228, Thori-232, Tali-170, Thiếc-113, Thiếc-114, Thiếc-117m, Titan-44, Tungsten-185, Vanadi-48, Vanadi-49, Ytebi-169, Ytri-86, Ytri-88, Ytri-90, Ytri-91, Kẽm-65, Zircon-89, và Zircon-95.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “đồng vị phóng xạ phi kim loại” là đồng vị phóng xạ phi kim loại thích hợp bất kỳ (đồng vị phóng xạ phi kim loại) hữu dụng trong quy trình điều trị hoặc chẩn đoán *in vivo* hoặc *in vitro*. Các đồng vị phóng xạ phi kim loại thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: Iot-131, Iot-125, Iot-123, Photpho-32, Astatin-211, Flo-18, Cacbon-11, Oxy-15, Brom-76, và Nitơ-13.

Việc xác định chất đồng phân thích hợp nhất cho liệu pháp xạ trị đòi hỏi cân nhắc nhiều yếu tố khác nhau. Các yếu tố này bao gồm sự hấp thụ và giữ ở khối u, độ thanh lọc của máu, tốc độ phân bố phóng xạ, thời gian bán thải và hoạt tính đặc hiệu của đồng vị phóng xạ, và tính khả thi của việc sản xuất trên quy mô lớn đồng vị phóng xạ theo kiểu kinh tế. Điểm mấu chốt đối với thuốc có phóng xạ để điều trị bệnh là phải phân phối lượng cần thiết của liều phóng xạ đến các tế bào khối u và đạt được hiệu quả gây độc tế bào hoặc diệt tế bào ung thư trong khi không gây các tác dụng phụ không thể kiểm soát.

Ưu tiên là thời gian bán thải của tự nhiên của đồng vị phóng xạ điều trị bệnh là tương tự với thời gian bán thải sinh học của thuốc có phóng xạ ở vị trí khối u. Ví dụ, nếu thời gian bán thải của đồng vị phóng xạ quá ngắn, nhiều sự phân rã sẽ xuất hiện trước khi thuốc có phóng xạ này đạt tỉ lệ đích/nền tối đa. Mặt khác, thời gian bán thải quá dài có thể gây ra việc nhận phóng xạ không cần thiết cho mô bình thường. Lý tưởng là, đồng vị phóng xạ nên có thời gian bán thải đủ dài để đạt được tốc độ nhận phóng xạ nhỏ nhất và để chiếu xạ tất cả các tế bào trong suốt các giai đoạn nhạy với phóng xạ nhất của chu kỳ tế bào. Ngoài ra, thời gian bán thải của đồng vị phóng xạ phải dài đủ để cho phép thời gian sản xuất, chào bán và vận chuyển thích hợp.

Các cân nhắc thực tế khác trong việc lựa chọn đồng vị phóng xạ cho ứng dụng cụ thể ở liệu pháp điều trị khối u là tính khả dụng và chất lượng. Độ tinh khiết phải đủ và có thể sản xuất được, vì chỉ cần lượng vết tạp chất có thể ảnh hưởng đến việc đánh dấu phóng xạ và độ tinh khiết hóa học phóng xạ của thuốc có phóng xạ này.

Các vị trí thụ thể đích ở các khối u thường chỉ giới hạn ở một số. Như vậy, ưu tiên là đồng vị phóng xạ có hoạt tính đặc hiệu cao. Hoạt tính đặc hiệu phụ thuộc chủ yếu vào phương pháp sản xuất. Các tạp chất kim loại vết phải được hạn chế ở mức thấp nhất do chúng thường cạnh tranh với đồng vị phóng xạ về chất tạo chelat và phức kim loại của chúng cạnh tranh về thụ thể gắn kết với tác nhân chelat hóa được đánh dấu phóng xạ.

Loại phóng xạ mà thích hợp để sử dụng ở các phương pháp có thể thay đổi. Ví dụ, phóng xạ có thể có tính điện từ hoặc dạng hạt về bản chất. Phóng xạ điện từ hữu dụng trong thực tiễn theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, tia X và tia gama. Phóng xạ dạng hạt hữu dụng trong thực tiễn theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chùm electron (hạt beta), các chùm proton, các chùm neutron, các hạt alpha, và các hạt meson pi âm. Phóng xạ có thể được phân phối nhờ sử dụng thiết bị và phương pháp điều trị phóng xạ thông thường, và bằng các phương pháp xạ trị trong phẫu thuật và xạ phẫu. Thảo luận khác liên quan đến các phép điều trị phóng xạ thích hợp để sử dụng trong thực tiễn theo sáng chế có thể được tìm thấy trong suốt tài liệu Steven A. Leibel et al., *Textbook of Radiation Oncology* (1998) (publ. W. B. Saunders Company), và cụ thể là ở các Chương 13 và 14. Phóng xạ cũng có thể được phân phối bằng các phương pháp khác như phân phối hướng đích, ví dụ bằng các “hạt” phóng xạ hoặc bằng cách phân phối toàn thân các thể liên hợp phóng xạ hướng đích. J. Padawer *et al.*, *Combined Treatment with Radioestradiol lucanton in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol lucanton in an Estrogen Bioassay*, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 7:347-357 (1981). Các phương pháp phân phối phóng xạ khác có thể được sử dụng trong thực tiễn theo sáng chế.

Đối với liệu pháp điều trị khối u, cả chất phát xạ hạt α và β đã được nghiên cứu. Các hạt alpha là các tác nhân gây độc tế bào đặc biệt tốt vì chúng làm tiêu tán lượng lớn năng lượng trong khoảng đường kính của một hoặc hai tế bào. Các chất phát xạ hạt β có khoảng xuyên thấu tương đối dài (2-12 mm trong mô) tùy thuộc vào mức năng lượng. Khoảng xuyên thấu dài là đặc biệt quan trọng đối với các khối u rắn mà có sự biểu hiện dòng máu và/hoặc thụ thể không đồng nhất. Các chất phát xạ hạt β tạo ra sự phân bố liều đồng nhất hơn ngay cả khi chúng được phân bố không đồng nhất trong mô đích.

Theo một phương án cụ thể, các lượng có tác dụng điều trị bệnh của các hợp chất này và chế phẩm được mô tả ở đây được dùng kết hợp với lượng có hiệu quả chữa bệnh của liệu pháp xạ trị để điều trị bệnh ung thư (ví dụ, phổi bệnh ung thư, như ung thư phổi tế bào không nhỏ). Lượng phóng xạ cần thiết có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dựa trên các liều đã biết cho loại bệnh ung thư cụ thể. Xem, ví dụ, Cancer Medicine tái bản lần 5, biên tập bởi R.C. Bast et al., July 2000, BC Decker.

Phần bộc lộ nêu trên mô tả sáng chế một cách tổng quát. Có thể đạt được việc hiểu sáng chế toàn diện hơn bằng cách tham chiếu đến các ví dụ cụ thể sau. Các ví dụ này được mô tả chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các thay đổi về dạng và các thay thế tương đương được dự tính dưới dạng các tình huống có thể đề xuất hoặc render expedient. Mặc dù các thuật ngữ cụ thể đã được dùng trong bản mô tả này, các thuật ngữ này được dự tính để mô tả và không làm giới hạn sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các từ viết tắt

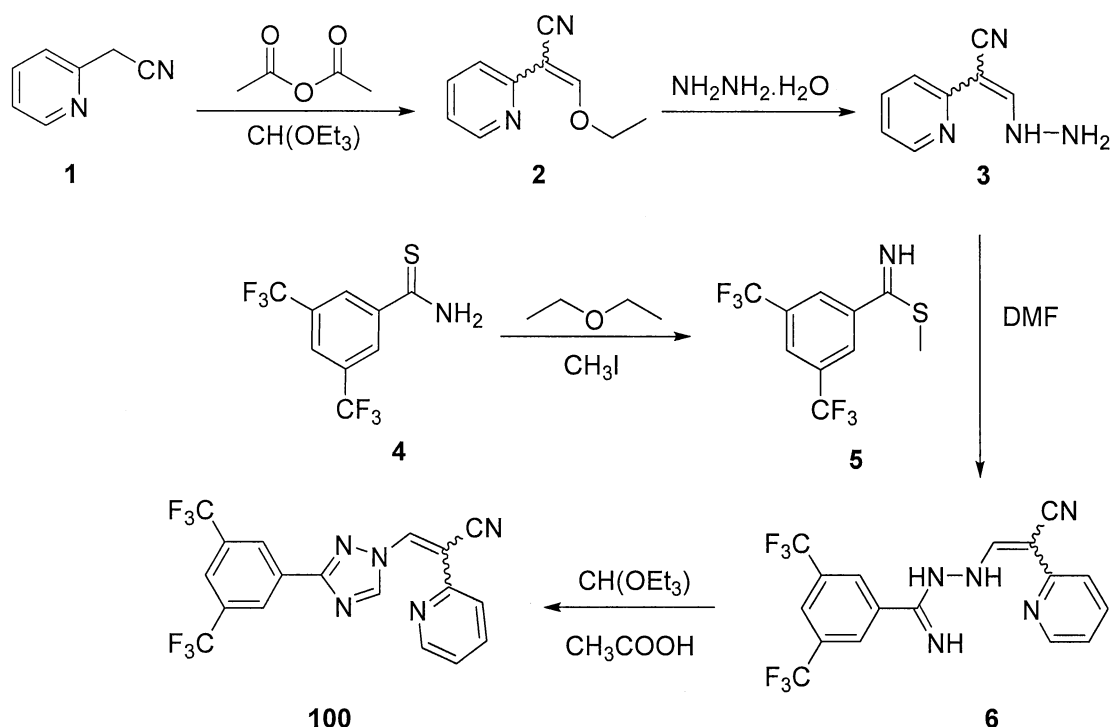
aq.	Trong nước
DMF	N,N-Dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulfoxit
eq.	(các) dạng tương đương
Et	Etyl
EtOAc	Etyl axetat
g	gam
h	giờ
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
LCMS	Phương pháp sắc ký lỏng ghép khối phổ
Me	metyl
mg	miligam
min	phút
mL	mililit
NMM	N-metyl morpholin
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
Ph	phenyl
THF	Tetrahydrofuran

t_R Thời gian lưu

Xuyên suốt phần mô tả sau của các quy trình này, cần phải hiểu rằng, khi thích hợp, nhóm bảo vệ thích hợp sẽ được đưa vào, và sau đó loại bỏ ra khỏi, các chất phản ứng và các chất trung gian khác nhau theo cách mà được hiểu dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các quy trình thông thường để sử dụng các nhóm bảo vệ này cũng như ví dụ về các nhóm bảo vệ thích hợp được mô tả, ví dụ, trong “Protective Groups in Organic Synthesis”, T.W. Green, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience, New York, (1999). Cũng cần hiểu rằng việc biến đổi nhóm hoặc phân tử thể thành nhóm hoặc phân tử thể khác bằng thao tác hóa học có thể được tiến hành trên sản phẩm trung gian hoặc cuối bất kỳ trong quá trình tổng hợp đến sản phẩm cuối, trong đó loại biến đổi có thể có chỉ bị giới hạn bởi tính không tương hợp vốn có của các chức khác được mang bởi phân tử ở giai đoạn đó với điều kiện hoặc chất phản ứng được dùng trong biến đổi này. Tính không tương hợp vốn có như vậy, và cách để phá vỡ chúng bằng cách thực hiện các biến đổi và các bước tổng hợp thích hợp theo thứ tự thích hợp, sẽ được hiểu dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Ví dụ về các biến đổi được đưa ra dưới đây, và cần phải hiểu rằng các biến đổi được mô tả không chỉ bị giới hạn ở các nhóm hoặc phân tử thể chung mà các biến đổi này được minh họa. Các nội dung tham khảo và mô tả về các biến đổi thích hợp khác được đưa ra trong “Comprehensive Organic Transformations – A Guide to Functional Group Preparations” R. C. Larock, VHC Publishers, Inc. (1989). Các nội dung tham khảo và mô tả về các phản ứng thích hợp khác được mô tả trong các sổ tay hóa học hữu cơ, ví dụ, “Advanced Organic Chemistry”, March, 4th ed. McGraw Hill (1992) hoặc, “Organic Synthesis”, Smith, McGraw Hill, (1994). Các kỹ thuật tinh chế các chất trung gian và các sản phẩm cuối bao gồm ví dụ, phép sắc ký pha xuôi và ngược trên cột hoặc đĩa quay, tái kết tinh, chưng cất và chiết lỏng-lỏng hoặc rắn-lỏng, mà sẽ được hiểu dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các định nghĩa về các phân tử thể và nhóm là như ở công thức I ngoại trừ khi được định nghĩa khác. Thuật ngữ “nhiệt độ trong phòng” và “nhiệt độ môi trường” nghĩa là, trừ khi có quy định khác, nhiệt độ giữa 16 và 25°C. Thuật ngữ “hồi lưu” nghĩa là, trừ khi có quy định khác, khi nói đến dung môi được dùng, nhiệt độ ở hoặc trên điểm sôi của dung môi được nói đến.

Ví dụ 1. Các quy trình tổng hợp

Tổng hợp 3-(3-(3, 5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-2-yl) acrylonitril (100):



Tổng hợp 3-etoxy-2-(pyridin-2-yl) acrylonitril (2):

2-Pyridyl axetonitril (1) (1,00 g, 8,46 mmol) và trietyl orthoformat (1,25 g, 8,46 mmol) được bổ sung vào axetic anhydrit (1,73 g, 16,93 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được làm nóng ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (500 mL), và chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô trong áp suất giảm để cho ra 800 mg chất thô 3-etoxy-2-(pyridin-2-yl) acrylonitril (2), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất (34%), LCMS: *m/z* 175,20 [M+H]⁺, *t_R*=1,52 phút.

Tổng hợp 3-hydrazinyl-2-(pyridin-2-yl) acrylonitril (3):

3-Etoxy-2-(pyridin-2-yl)acrylonitril (2) (800 mg, 4,59 mmol) và hydrazin hydrat (230 mg, 4,59 mmol) được bổ sung vào nước (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng bằng nước (500 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô trong áp suất giảm để cho ra 435 mg chất thô 3-hydrazinyl-2-(pyridin-2-yl) acrylonitril (3), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất (42%), LCMS: *m/z* 161,18 [M+H]⁺, *t_R*=0,24 phút.

Tổng hợp methyl 3, 5-bis(triflometyl)benzimidothioat (5):

3,5-Bis (triflometyl) benzoithioamit (4) (15,0 g, 54,91 mmol) và methyl iodua (38,97 g, 274,53 mmol, 17,1 mL) được bổ sung vào chế độ ăn uốngyl ete (120 mL)

ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sản phẩm rắn được lọc và làm khô để cho ra methyl 3,5-bis (triflometyl) benzimidothioat (**5**). Hiệu suất (8 g, 51%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,44 (s, 2H), 2,72 (s, 3H).

Tổng hợp methyl-*N'*-(2-xyano-2-(pyridin-2-yl)vinyl)-3,5-bis(triflometyl) benzimidohydrazit (6**):**

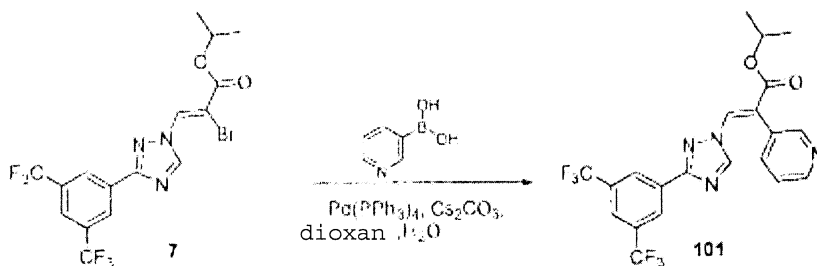
Methyl 3, 5-bis (triflometyl) benzimidothioat (**5**) (300 mg, 1,04 mmol) và 3-hydrazinyl-2-(pyridin-2-yl) acrylonitril (**3**) (184 mg, 1,15 mmol) được bổ sung vào dimetylformamit (1,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (500 mL) và chiết bằng etyl axetat (3x100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm để cho ra 400 mg chất thô *N'*-(2-xyano-2-(pyridin-2-yl)vinyl)-3,5-bis(triflometyl) benzimidohydrazit (**6**) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Hiệu suất (96%).

Tổng hợp 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)acrylonitril (100**):**

N'-(2-xyano-2-(pyridin-2-yl) vinyl)-3,5-bis (triflometyl) benzimidohydrazit (**6**) (400 mg, 1,00 mmol) và trietyl orthoformat (148 mg, 1,00 mmol) được bổ sung vào axit axetic (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ 100°C trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (500 mL) và chiết bằng etyl axetat (2 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được 3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-2-yl) acrylonitril (**100**). Hiệu suất (100 mg, 24 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,11 (s, 1H), 9,05-9,01 (m, 3H), 8,68-8,67 (m, 1H), 8,47-8,45 (m, 2H), 8,05-8,00 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H). LCMS: *m/z* 410,29 [M+H]⁺, *RT* = 2,71 phút.

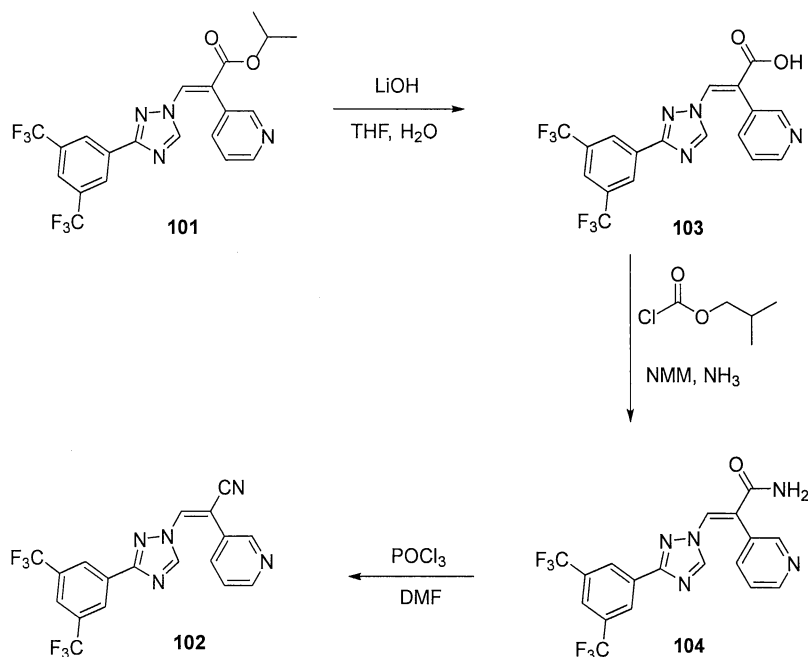
Tổng hợp (*E*)-isopropyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylat (101**):**

Quy trình tổng quát 1: Ghép đôi chéo Suzuki



(*Z*)-Isopropyl 3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylat (**7**) (1,0 g, 2,0 mmol), axit pyridin 3-boronic (0,39 g, 3,20 mmol) và dung dịch của xesi cacbonat (1,38 g, 4,0 mmol) trong nước (5 mL) được bổ sung vào dioxan (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng, khử khí và sục bằng khí N₂. Tetrakis(triphenylphosphin) paladi (0) (0,23 g, 0,2 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được khử khí, và sục bằng khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (150 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel nhờ sử dụng (EtOAc 10% trong hexan) để cho ra (*E*)-isopropyl 3-(3-(3, 5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl) acrylat (**101**). Hiệu suất (0,399 g, 40%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,16 (s, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,74 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 5,12-5,06 (m, 1H), 1,28-1,26 (m, 6H). LCMS: *m/z* 471,37 [M+H]⁺, *RT* = 2,73 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylonitril (102**), axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylic (**103**) và (*E*)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylamit (**104**):**



Tổng hợp axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylic (103).

Quy trình tổng quát 2: Thủy phân este

Isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl) acrylat (**101**) (1,1 g, 2,3 mmol) được hòa tan trong dung dịch của THF: H_2O (1:1) (11 mL) và $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (0,29 g, 7,0 mmol) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chuyển lên nước đá và trung hòa nhờ sử dụng dung dịch HCl 3M (10 mL) và chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 . Lớp hữu cơ được cô trong áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (6% MeOH trong CH_2Cl_2) để cho ra axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylic (**103**). Hiệu suất (0,42 g, 42%), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,33 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,59-8,56 (m, 2H), 8,46 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H). LCMS: m/z 429,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT = 2,17$ phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylamit (104).

Quy trình tổng quát 3: Chuyển hóa axit carboxylic thành amit bậc một

Axit (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl) acrylic (**103**) (1 g, 2,3 mmol) được hòa tan trong THF (10mL) và làm lạnh đến 0°C . Bổ sung isobutyl cloformat (0,49 g, 3,64mmol), *N*-metyl morpholin (0,33 g, 3,26 mmol) vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

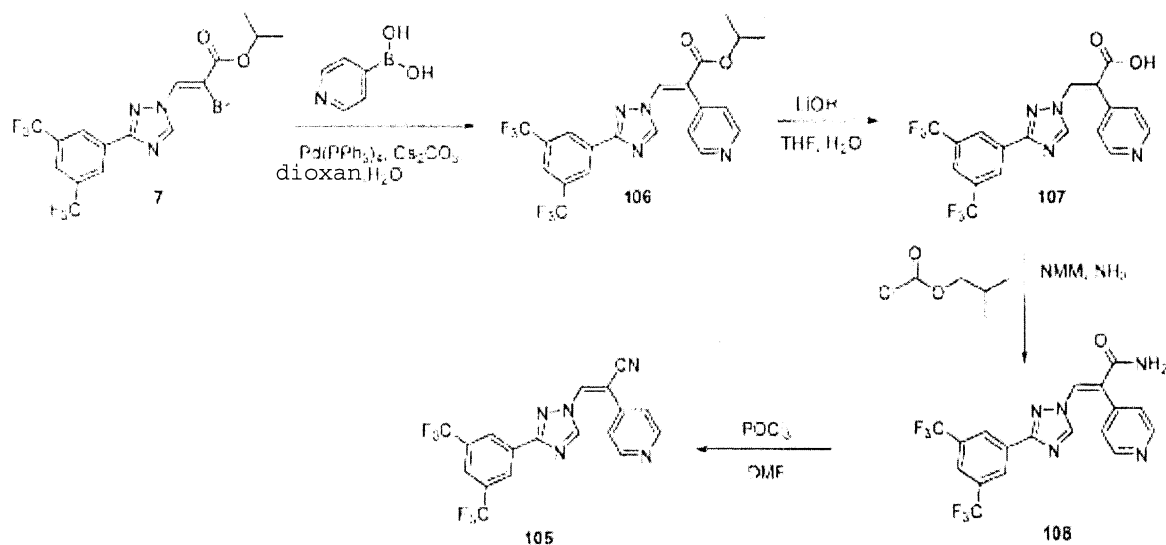
trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và sục khí amoniac qua dịch lọc trong 15 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được chuyển lên nước đá và hợp chất được chiết bằng ethyl axetat (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na₂SO₄ khan. Lớp hữu cơ được cô trong áp suất giảm và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel để cho ra 0,370 g (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl) acrylamit (**104**). Hiệu suất (0,370 g, 37%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,99 (s, 1H), 8,61-8,59 (m, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,23 (s, 1H). LCMS: *m/z* 428,30 [M+H]⁺, *RT*=2,31 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylonitril (102**).**

Quy trình tổng quát 4: Chuyển hóa amit bậc một thành nitril

(*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylamit (**104**) (260 mg, 0,60 mmol) được hòa tan trong dimetylformamit (5 mL) và làm lạnh đến 0 °C bổ sung oxyclorea photpho (110 mg, 1,21 mmol) vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, chuyển vào nước đá và chiết bằng ethyl axetat (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, cô trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel để cho ra (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)-acrylonitril (**102**). Hiệu suất (0,08 g, 32%), ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,04 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,68-8,67 (m, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,13 (s, 2H), 8,00-7,97 (m, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H). LCMS: *m/z* 410,0 [M+H]⁺, *RT*=2,37 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylonitril (105**), isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylat (**106**), axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylic (**107**), và (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylamit (**108**):**



Tổng hợp isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylat (106**):**

Isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylat (**106**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 1. Hiệu suất (9%), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,13 (s, 1H), 8,63-8,61 (m, 2H), 8,54 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,34-7,32 (m, 2H), 5,10-5,06 (m, 1H), 1,27-1,25 (m, 6H). LCMS: m/z 471,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT=2,73$ phút.

Tổng hợp axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylic (107**):**

Axit (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylic (**107**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 2. Hiệu suất (52%), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,38 (s, 1H), 9,12-9,08 (m, 1H), 8,63-8,53 (m, 3H), 8,25-8,22 (m, 1H), 8,10-8,06 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 2H). LCMS: m/z 429,11 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT=2,01$ phút.

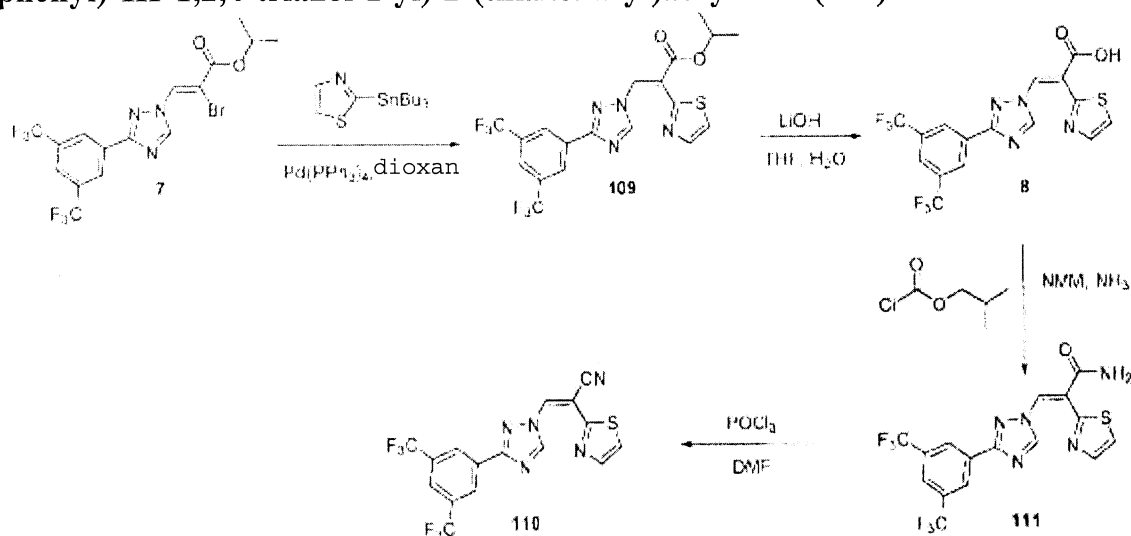
Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylamit (108**).**

(*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)-acrylamit(**108**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 3. Hiệu suất (33%), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,95 (s, 1H), 8,66-8,62 (m, 2H), 8,24-8,23 (m, 2H), 8,09 (s, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 7,18 (s, 1H). LCMS: m/z 428,16 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT=2,10$ phút.

Tổng hợp(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylonitril (105**):**

(*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylonitril(**105**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 4. Hiệu suất (58%), ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,16 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,77-8,75 (m, 2H), 8,61 (s, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,72-7,70 (m, 2H). LCMS: m/z 410,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT=2,64$ phút.

Tổng hợp isopropyl (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)acrylat (109**), (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)acrylonitril (**110**) và (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)acrylamit (**111**)**



Tổng hợp isopropyl (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)acrylat (109**):**

Isopropyl (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)acrylat (**109**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 5, được mô tả chi tiết đối với việc tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-*N,N*-dimetyl-2-(pyridin-4-yl)acrylamit(**113**). Hiệu suất (54%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,27 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 5,13-5,01 (m, 1H), 1,25 (d, $J = 6$ Hz, 6H). LCMS: m/z 477,18 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT = 2,94$ phút.

Tổng hợp axit (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)acrylic (8**):**

Axit (*Z*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)acrylic (**8**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 2 và sản phẩm thô được sử dụng trong bước kế tiếp mà không cần tinh chế.

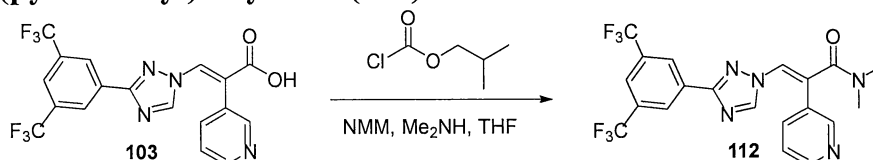
Tổng hợp (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)acrylamit (111**):**

(*Z*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)-acrylamit (**111**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 3. Hiệu suất (55%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,26-8,22 (m, 4H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 (s, 1H). LCMS: *m/z* 434,21 [M+H]⁺, *RT* = 2,28 phút.

Tổng hợp (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)acrylonitril (110**):**

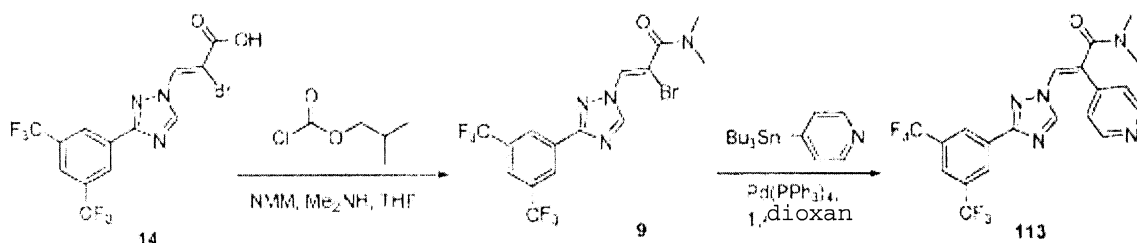
(*Z*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)acrylonitril(**110**)wastổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 4. Hiệu suất (30%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,36 (s, 1H), 9,36 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (s, 1H). LCMS: *m/z* 416,01 [M+H]⁺, *RT*: 2,69 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-*N,N*-dimetyl-2-(pyridin-3-yl)acrylamit (112**):**



Axit (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylic (**103**) (0,15 g, 0,35 mmol) được hòa tan trong THF (5 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và isobutyl cloformat (0,067 mL, 0,525 mmol) được bổ sung nhỏ giọt. 4-metyl morpholin (0,04 mL, 0,52 mmol) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được làm lạnh đến 0°C. Dimetylamin (2N trong THF, 2 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút, làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, chuyển vào nước đá, và chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, và cô trong áp suất giảm để cho ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký silica gel (MeOH 0-5%: CH₂Cl₂) để thu được (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl) phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-*N,N*-dimetyl-2-(pyridin-3-yl)acrylamit (**112**). (Hiệu suất: 0,040 g, 25%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,82 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,21 (s, 2H), 7,80 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). LCMS: *m/z* 456,61 [M+H]⁺, *RT* = 2,30 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-*N,N*-dimetyl-2-(pyridin-4-yl)acrylamit (113**):**



Tổng hợp (Z)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromo-N,N-dimetylacrylamit (9):

Axit (Z)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylic (7) (0,5 g, 1,16 mmol) được hòa tan trong THF (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và isobutyl cloformat (0,22 mL, 1,74 mmol) được bổ sung nhỏ giọt. N-metyl morpholin (0,19 mL, 1,74 mmol) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 30 phút và lọc. Dịch lọc được làm lạnh đến 0°C và dimetylamin (2N trong THF, 2 mL) được bổ sung nhỏ giọt và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, chuyển vào nước đá và chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm để cho ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký silica gel (MeOH 0-5%: CH₂Cl₂) để thu được (Z)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromo-N,N-dimetyl acrylamit (9). (Hiệu suất: 0,2 g, 37%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆) δ 9,41 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,88 (s, 3H). LCMS: *m/z* 457,17 [M+H]⁺, *RT* = 2,55 phút.

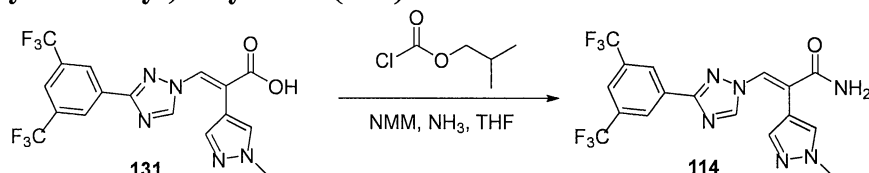
Tổng hợp (E)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-N,N-dimetyl-2-(pyridin-4-yl)acrylamit (113):

Quy trình tổng quát 5: Ghép nối Stille

(Z)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromo-N,N-dimetylacrylamit (9) (0,2 g, 0,437 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan khô (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng và khử khí nhờ sử dụng N₂ trong 30 phút. 4-(tributylstannyl)pyridin (0,19 g, 0,524 mmol) và tetrakis(triphenylphosphin) paladi (0) (0,05 g, 0,0437 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được chuyển lên nước đá và chiết bằng etyl axetat (3 x 25 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm để cho ra hợp chất thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel nhờ sử dụng (MeOH 0-5%

: CH₂Cl₂) để thu được (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-*N,N*-dimetyl-2-(pyridin-4-yl)acrylamit (**113**). (Hiệu suất: 0,05 g, 25%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 8,52 (s, 2H), 8,33 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,85 (s, 3H). LCMS: *m/z* 456,31 [M+H]⁺, *RT* = 2,20 phút.

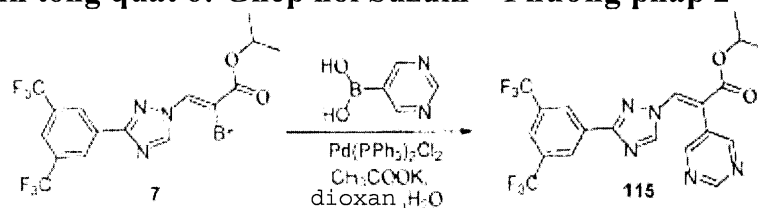
Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)acrylamit (114**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl) acrylamit(**114**)được tổng hợpnhờ sử dụng Quy trình tổng quát 3. (Hiệu suất: 0,01 g, 33%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,79 (s, 1H), 8,45 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 3,84 (s, 3H). LCMS: *m/z* 431,21 [M+H]⁺, *RT* = 2,22 phút.

Tổng hợp isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)acrylat (115**):**

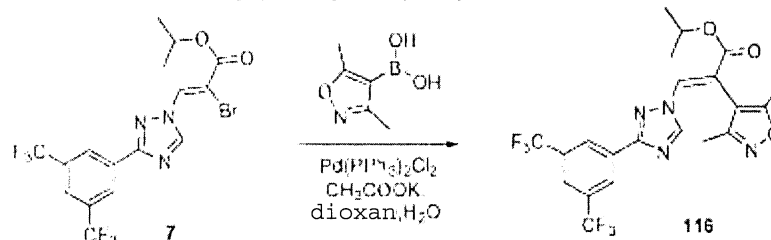
Quy trình tổng quát 6: Ghép nối Suzuki – Phương pháp 2



Isopropyl-(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylat (**7**) (0,7 g, 1,48 mmol), axit pyrimidin 5-boronic (0,22 g, 1,77 mmol) và dung dịch của kali axetat (0,43 g, 4,4 mmol) trong nước (3,0 mL) được bổ sung trong dioxan (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng, khử khí và sục bằng khí N₂. Bis(triphenylphosphin) paladi (II) diclorua (0,1 g, 0,14 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khử khí, và sục bằng khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ, pha loãng bằng nước (150 mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel (EtOAc 30% trong hexan) để cho ra isopropyl-(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)acrylat (**115**) (Hiệu suất: 0,2 g, 20%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,26 (s,

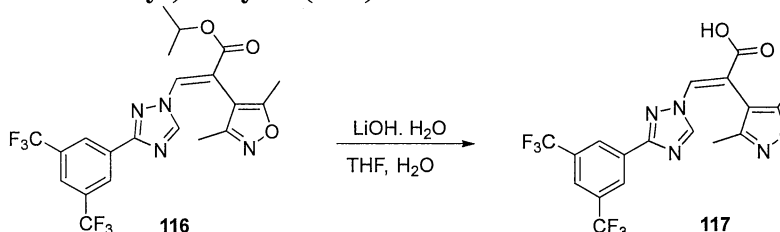
1H), 9,20 (s, 1H), 8,79 (s, 2H), 8,68 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 5,13-5,07 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 6$ Hz, 6H). LCMS: m/z 472,22 $[M+H]^+$, $RT = 2,73$ phút.

Tổng hợp isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl) acrylat (116):



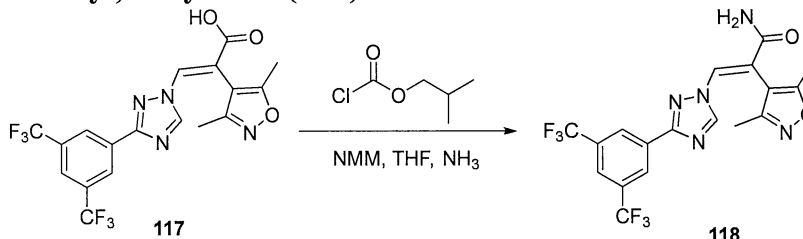
Isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(3, 5-dimethylisoxazol-4-yl) acrylat(116) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 6. (Hiệu suất: 0,2 g, 20 %). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,21 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 3H), 5,10-5,07 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 6$ Hz, 6H). LCMS: m/z 489,22 $[M+H]^+$, $RT = 2,95$ phút.

Tổng hợp axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(3,5-dimethyl isoxazol-4-yl) acrylic (117)



Axit (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(3, 5-dimethyl isoxazol-4-yl) acrylic (117) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 2. (Hiệu suất: 0,1 g, 50%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,37 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,98 (s, 3H). LCMS: m/z 447,23 $[M+H]^+$, $RT = 2,46$ phút.

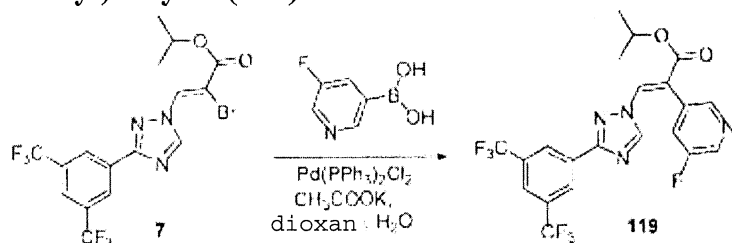
Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(3,5-dimethyl isoxazol-4-yl) acrylamit (118):



(*E*)-3-(3-(3, 5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(3, 5-dimethyl isoxazol-4-yl) acrylamit (118) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 3. (Hiệu

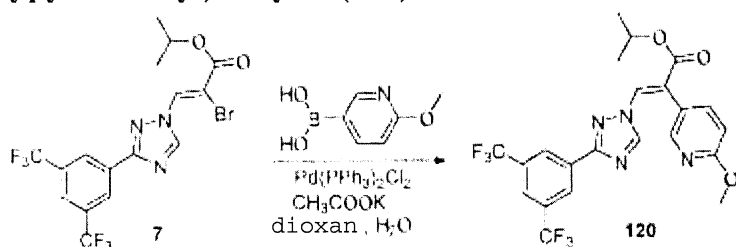
suất: 0,015 g, 15 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,09 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H) 2,33 (s, 3H), 2,17 (s, 3H). LCMS: m/z 490,27 $[\text{M}+45]^+$, $RT=2,37$ phút.

Tổng hợp isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)acrylat (119):



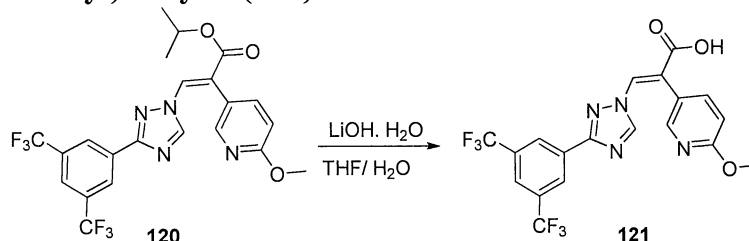
Isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)acrylat(119) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 6. (Hiệu suất: 0,2 g, 19 %). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,21 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,83-7,80 (m, 1H) 5,10-5,07 (m, 1H), 1,27 (d, $J = 6$ Hz, 6H). LCMS: m/z 489,32 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT=2,91$ phút.

Tổng hợp isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-bis (triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl) acrylat (120):



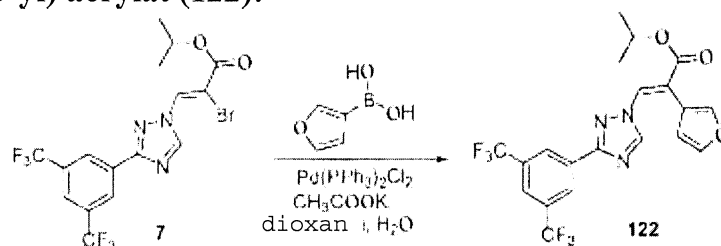
Isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl) acrylat(120) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 6. (Hiệu suất: 0,14 g, 20%). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,12 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,07 (s, 1H), 7,62 (dd, $J_1, J_2 = 2,4$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H). 3,89 (s, 3H), 1,27 (d, $J = 6$ Hz, 6H). LCMS: m/z 501,33 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT=3,06$ phút.

Tổng hợp axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl) acrylic (121):



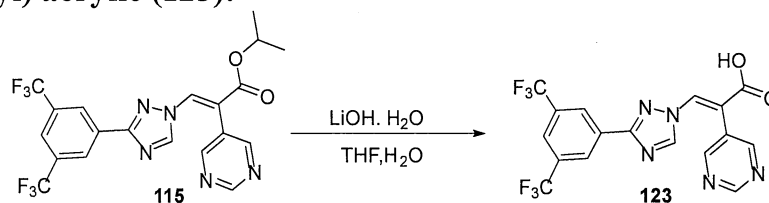
Axit (*E*)-3-(3-(3, 5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl) acrylic (**121**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 2. (Hiệu suất: 0,1 g, 71%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,14 (s, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,60 (dd, *J*₁, *J*₂ = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J*₁, *J*₂ = 0,8 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H). LCMS: *m/z* 459,21 [M+H]⁺, *RT* = 2,53 phút.

Tổng hợp isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(furan-3-yl) acrylat (122**):**



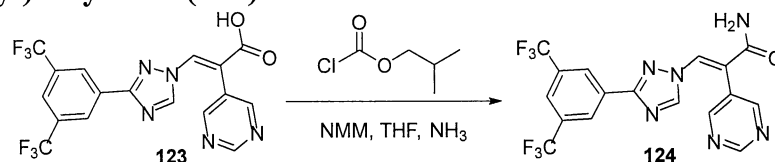
Isopropyl (*E*)-3-(3-(3, 5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(furan-3-yl) acrylat(**122**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 6. (Hiệu suất: 0,2 g, 21%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,93 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,26 (d, *J* = 10 Hz, 2H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 6,41 (dd, *J*₁, *J*₂ = 0,8 Hz, 1H), 5,10-5,07 (m, 1H), 1,30 (d, *J* = 6 Hz, 6H).

Tổng hợp axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyrimidin-5-yl) acrylic (123**):**



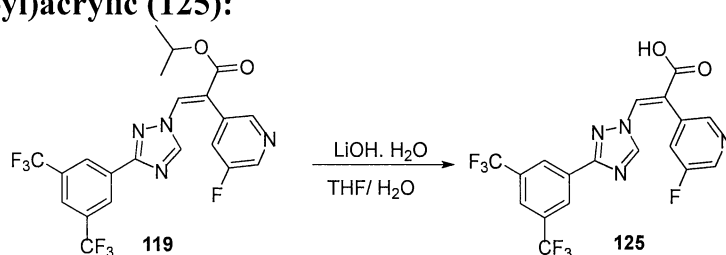
Axit (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyrimidin-5-yl) acrylic (**123**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 2. (Hiệu suất: 0,15 g, 19%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,52 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,77 (s, 2H), 8,69 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,07 (s, 2H). LCMS: *m/z* 430,0 [M+H]⁺, *RT* = 2,21 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)acrylamit (124**):**



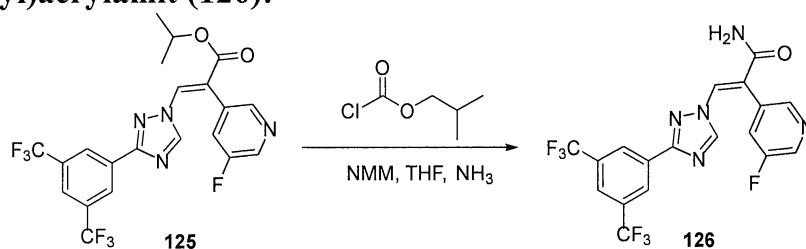
(*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)acrylamit (**124**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 3 (Hiệu suất: 0,03 g, 30%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,21 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,73 (s, 2H), 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,40 (s, 1H). LCMS: *m/z* 429,13 [M+H]⁺, *RT* = 2,14 phút.

Tổng hợp axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)acrylic (125**):**



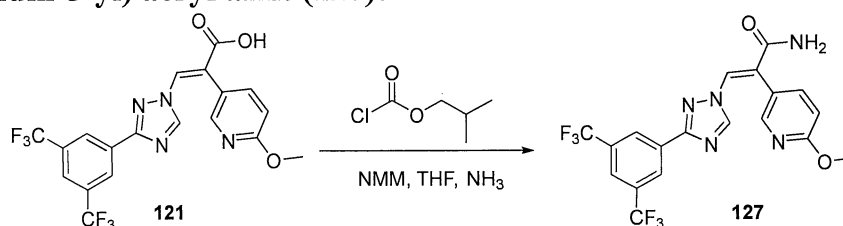
Axit (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)acrylic (**125**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 2 (Hiệu suất: 0,07 g, 64%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆) δ 13,46 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,35 (t, *J* = 3,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,81-7,77 (m, 1H). LCMS: *m/z* 447,3 [M+H]⁺, *RT* = 2,43 phút.

Tổng hợp 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)acrylamit (126**):**



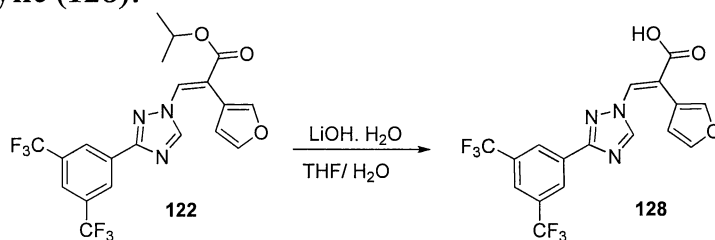
(*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)acrylamit (**126**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 3 (Hiệu suất: 0,04 g, 66%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO *d*₆) δ 9,08 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,43 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,78-7,74 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,24 (s, 1H). LCMS: *m/z* 446,3 [M+H]⁺, *RT* = 2,32 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)acrylamit (127**):**



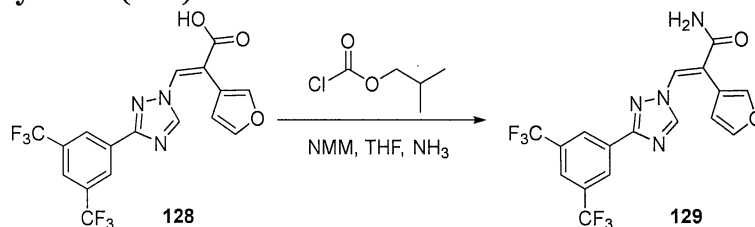
(*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl) acryl amit (**127**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 3 (Hiệu suất: 0,05 g, 36%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,97 (s, 1H), 8,23 (d, $J = 10$ Hz, 2H), 8,16 (s, 2H), 8,04 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J_1 = 2,4$ Hz, $J_2 = 2,4$ Hz, 2H), 7,17 (s, 1H), 6,88 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 3,90 (s, 3H). LCMS: m/z 458,36 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $RT = 2,44$ phút.

Tổng hợp axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(furan-3-yl) acrylic (128**):**



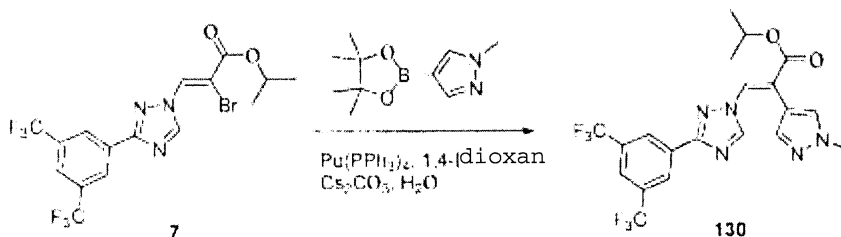
Axit (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(furan-3-yl) acrylic (**128**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 2 (Hiệu suất: 0,11 g, 81%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,31 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,42 (s, 2H), 8,27 (d, $J = 3,2$ Hz, 2H), 7,84 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,40 (s, 1H). LCMS: m/z 416,25 $[\text{M}-\text{H}]^-$, $RT = 2,57$ phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(furan-3-yl) acrylamit (129**):**



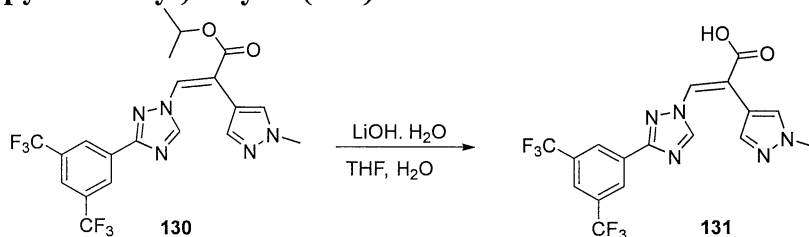
(*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(furan-3-yl) acrylamit (**129**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 3 (Hiệu suất: 0,05 g, 50%). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,27 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,29 (s, 1H).

Tổng hợp isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)acrylat (130**):**



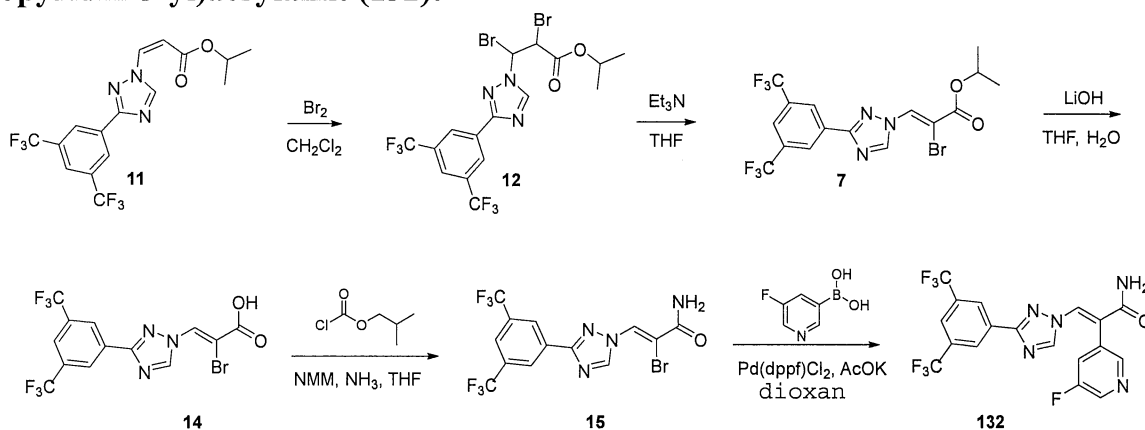
Isopropyl (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)acrylat (**130**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 1 (Hiệu suất: 0,32 g, 13 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,96 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,10-5,07 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,31-1,24 (m, 6H). LCMS: *m/z* 474,37 [M+H]⁺, *RT*=2,86 phút.

Tổng hợp axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)acrylic (131**):**



Axit (*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(1-metyl-1*H*-pyrazol-4-yl)acrylic (**131**) được tổng hợp nhờ sử dụng Quy trình tổng quát 2 (Hiệu suất: 0,08 mg, 88 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,25 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,28 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 3,86 (s, 3H). LCMS: *m/z* 432,29 [M+H]⁺, *RT*=2,32 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)acrylamit (132**):**



Tổng hợp isopropyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2,3-dibromopropanoat (12**):** (*Z*)-isopropyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)acrylat (**11**) (100 g, 254,4 mmol) được hòa tan trong diclometan (500 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Brom (80 g, 500 mmol) được bổ sung nhỏ giọt trong suốt 40 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chuyển lên nước đá và chiết bằng CH₂Cl₂ (500 mL X 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước của natri bisulphit bão hòa (500 mL) tiếp theo là nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm để cho

ra isopropyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2,3-dibromopropanoat (**12**), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. (130 g, hiệu suất 93%). LCMS: m/z 554,09 $[M+H]^+$, t_R = 1,95 phút.

Tổng hợp (Z)-isopropyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylat (13**):** Isopropyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2,3-dibromopropanoat (**12**) (120 g, 217 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (350 mL) và làm lạnh xuống đến 0 °C. Triethylamin (44 g, 434 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (120 mL) và chiết bằng etyl axetat (200 mL X 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng tái kết tinh từ 8% EtOAc trong ete dầu mỏ để thu được (Z)-isopropyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylat (**13**) dưới dạng chất rắn màu trắng (90 g, hiệu suất 88%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,46 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,32 (s, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 1,33 (d, J = 6 Hz, 6H). LCMS: m/z 472,0 $[M+H]^+$, RT = 2,10 phút.

Tổng hợp axit (Z)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylic (14**):** (Z)-isopropyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylat (**13**) (40 g, 85 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (350 mL) và nước (85 mL). Dung dịch lithi hydroxit trong nước (20 mL, 254 mmol, 12,7 N) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp này ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 1 giờ, và đổ vào nước (100 mL), axit hóa bằng HCl (3 N) cho đến khi pH = 3, chiết bằng etyl axetat (200 mL X 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng tái kết tinh từ EtOAc 20% trong ete dầu mỏ để thu được axit (Z)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylic (**14**) dưới dạng chất rắn màu trắng (27 g, hiệu suất 75%). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,43 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,31 (s, 1H). LCMS: m/z 431,9 $[M+H]^+$, RT = 1,85 phút.

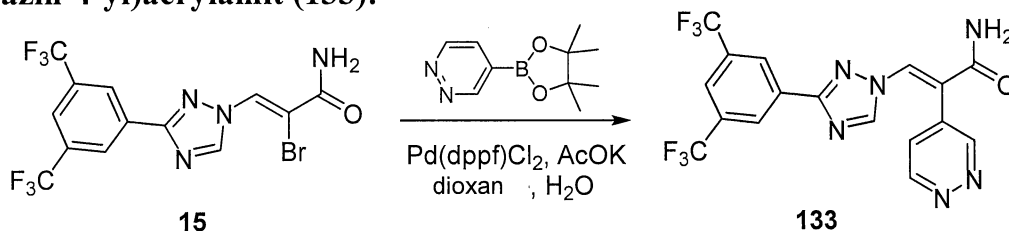
Tổng hợp (Z)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylamit (15**):** Axit (Z)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylic (**14**) (50 g, 34,9 mmol) được hòa tan trong THF (400 mL) và isobutyl cloformat (31,7 g, 224 mmol), *N*-metyl morpholin (17,8 g, 175,5 mmol) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sục khí amoniac trong 40 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được chuyển lên nước đá và chiết bằng etyl axetat (300 mL X 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên

anhydrous Na_2SO_4 and cô trong áp suất giảm để cho ra crudeproduct, mà được tinh chế bằng tái kết tinh từ EtOAc để cho ra 42 g (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylamit (**15**). Hiệu suất: 85%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,40 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,0-7,95 (m, 2H). LCMS: m/z 429,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT=1,78$ phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)acrylamit (132**):**

(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)acrylamit(**132**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 6%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,08 (s, 1H), 8,60 (d, $J=3$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,76 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,24 (s, 1H). LCMS: m/z 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT=1,70$ phút.

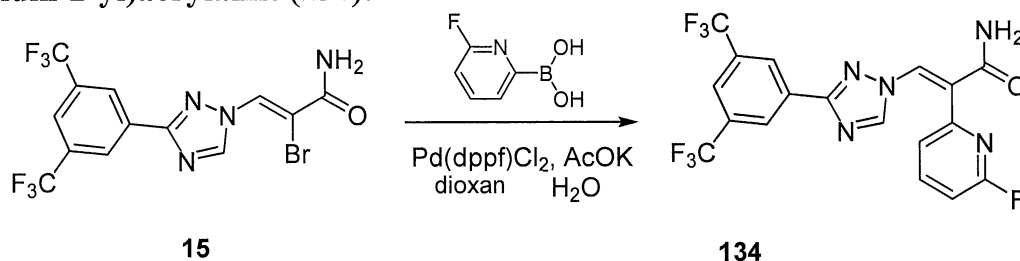
Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridazin-4-yl)acrylamit (133**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridazin-4-yl)acrylamit (**133**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 2%.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,28 (dd, $J_1=5$ Hz, $J_2=1$ Hz, 1H), 9,17-9,09 (m, 2H), 8,40 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,02 (s, 2H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,36 (s, 1H). LCMS: m/z 429,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT=1,54$ phút.

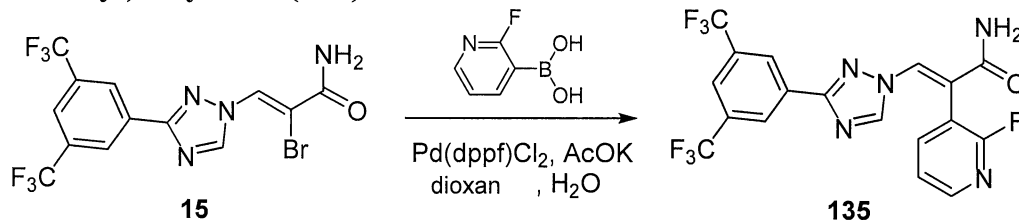
Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-flopyridin-2-yl)acrylamit (134**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-flopyridin-2-yl)acrylamit (**134**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 40%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,17 (s, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,32-8,23 (m, 2H), 8,14-8,00 (m,

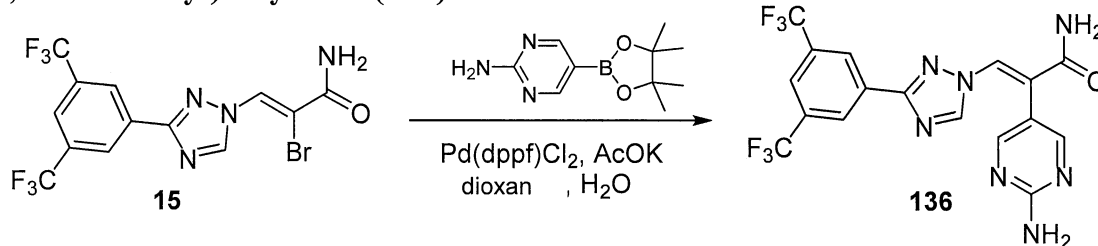
2H), 7,91 (s, 1H), 7,47-7,39 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H). LCMS: m/z 446,1 $[M+H]^+$, RT = 1,84 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflomotyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flopyridin-3-yl)acrylamit (135):



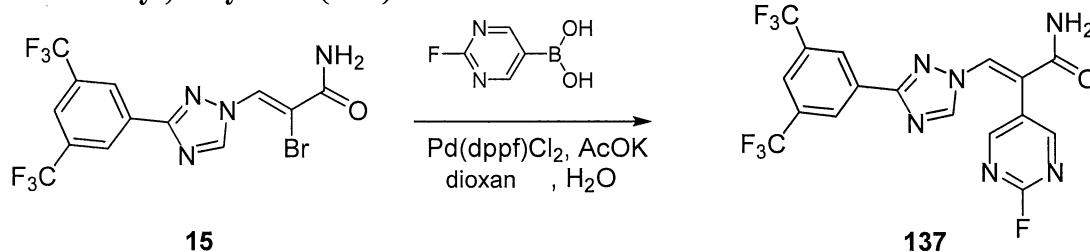
(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflomotyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flopyridin-3-yl)acrylamit (**135**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 14%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4 Hz, 1H), 8,19 (s, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,97-7,88 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H). LCMS: m/z 446,1 $[M+H]^+$, RT = 1,82 phút.

Tổng hợp (*E*)-2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-3-(3-(3,5-bis(triflomotyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)acrylamit (136).



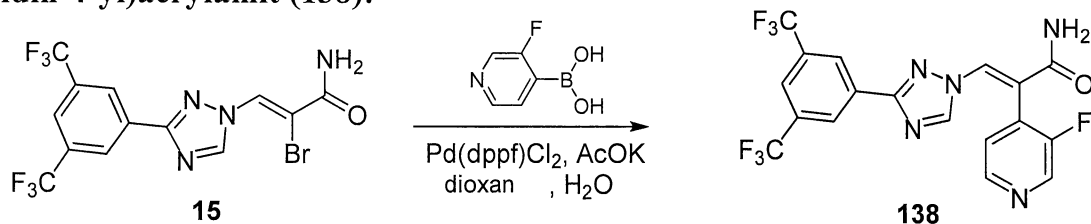
(*E*)-2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-3-(3-(3,5-bis(triflomotyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)acrylamit (**136**). Hiệu suất: 25%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,01 (s, 1H), 8,30 (s, 2H), 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 6,79 (s, 2H). LCMS: m/z 444,1 $[M+H]^+$, RT = 1,64 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflomotyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flopyrimidin-5-yl)acrylamit(137):



(*E*)-3-(3-(3,5-Bis(triflomotyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flopyrimidin-5-yl)acrylamit(**137**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 18%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,19 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,48 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,09 (s, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,36 (s, 1H). LCMS: m/z 447,1 $[M+H]^+$, RT = 1,81 phút.

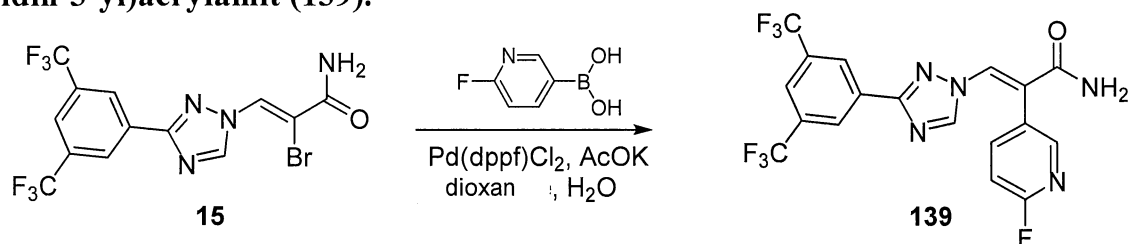
Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(3-flopyridin-4-yl)acrylamit (138**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(3-flopyridin-4-yl)acrylamit (**138**) được tổng hợp theo quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 3%.

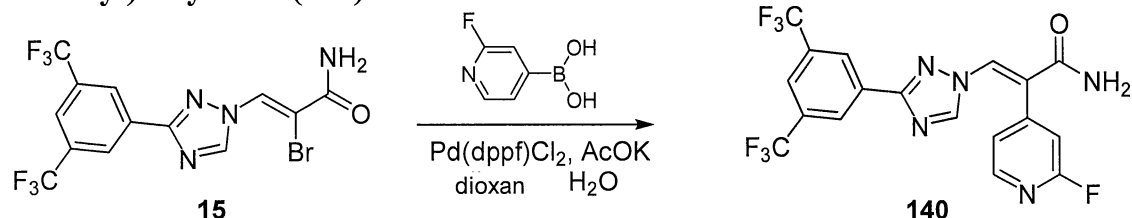
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,92 (s, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H). LCMS: m/z 446,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT = 1,69$ phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-flopyridin-3-yl)acrylamit (139**).**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-flopyridin-3-yl)acrylamit (**139**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 15%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,24 (s, 2H), 8,19 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 1H), 7,27-7,19 (m, 1H). LCMS: m/z 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT = 1,84$ phút.

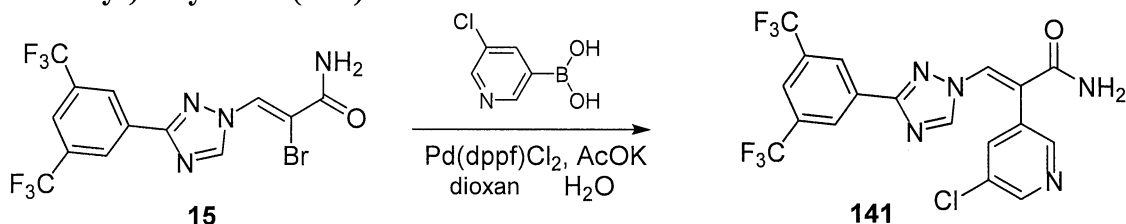
Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flopyridin-4-yl)acrylamit (140**).**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flopyridin-4-yl)acrylamit (**140**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 29%.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,36-8,30 (m, 2H), 8,23 (s, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 5$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H). LCMS: m/z 446,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT = 1,84$ phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-clopyridin-3-yl)acrylamit (141**).**

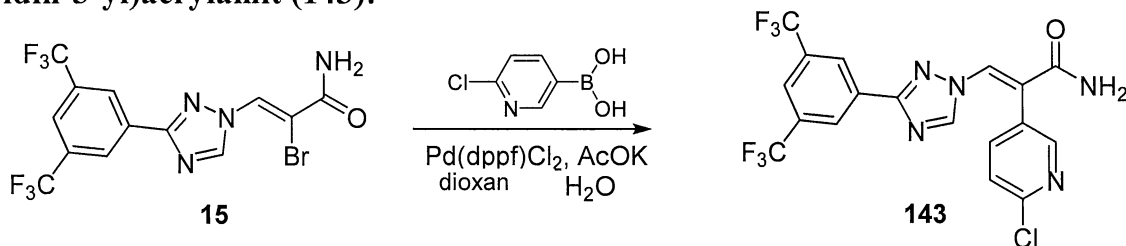


(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-clopyridin-3-yl)acrylamit (**141**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 31%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,10 (s, 1H), 8,65 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (s, 2H), 7,98-91 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,27 (s, 1H).

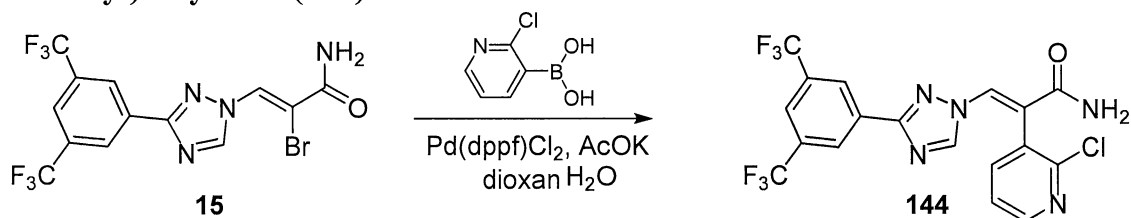
LCMS: m/z 462,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $t_R = 1,76$ phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-clopyridin-3-yl)acrylamit (143**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-clopyridin-3-yl)acrylamit (**143**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 24%. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,09 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (s, 2H), 7,80-7,74 (m, 1H), 7,65-7,55 (m, 2H), 7,24 (s, 1H). LCMS: m/z 462,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, $RT = 1,77$ phút.

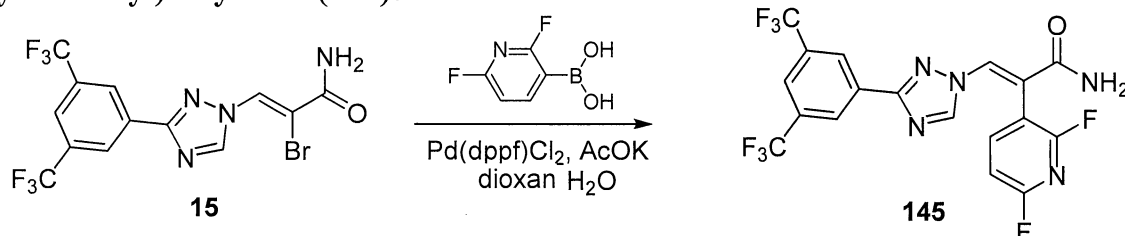
Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-clopyridin-3-yl)acrylamit (144**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-clopyridin-3-yl)acrylamit (**144**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 4%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (s, 1H), 8,54-8,49 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,17 (s, 2H), 8,03

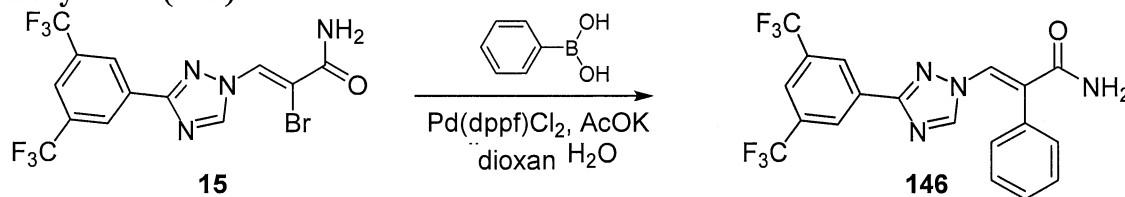
(s, 1H), 7,88-7,83 (m, 1H), 7,57-7,52 (m, 1H). LCMS: m/z 462,0 $[M+H]^+$, RT = 1,70 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2,6-diflopyridin-3-yl)acrylamit (145):



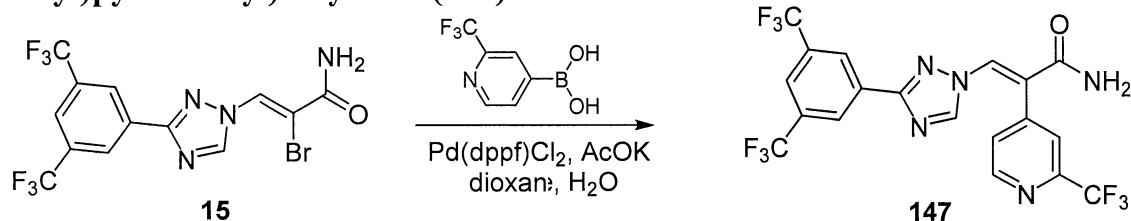
(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2,6-diflopyridin-3-yl)acrylamit (**145**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 5%. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,12 (s, 2H), 7,95-7,86 (m, 2H), 7,01 (dd, J_1 = 8 Hz, J_2 = 2 Hz, 1H). LCMS: m/z 464,0 $[M+H]^+$, RT = 1,74 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-phenylacrylamit (146):



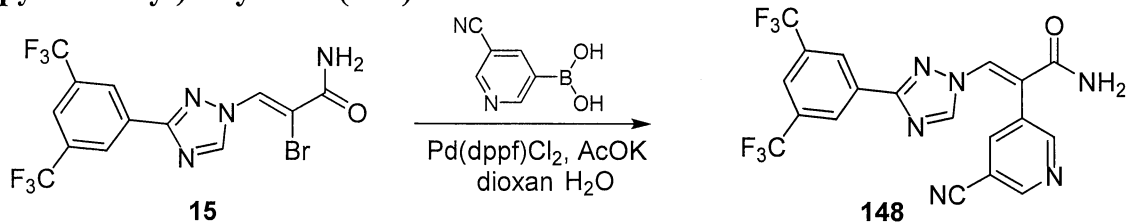
(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-phenylacrylamit (**146**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 32%. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 2H), 8,11 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49-7,40 (m, 3H), 7,30-7,21 (m, 2H). LCMS: m/z 427,1 $[M+H]^+$, RT = 2,10 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)acrylamit (147):



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-(triflometyl)pyridin-4-yl)acrylamit (**147**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 11%. 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9,13 (s, 1H), 8,81 (d, J = 5 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 2H), 7,88 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,61 (d, J = 5 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H). LCMS: m/z 496,0 $[M+H]^+$, RT = 1,79 phút.

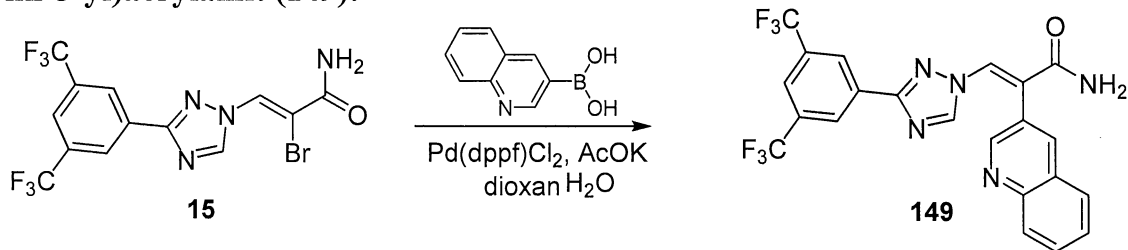
Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-xyanopyridin-3-yl)acrylamit (148**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-xyanopyridin-3-yl)acrylamit (**148**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 20%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,14 (s, 1H), 9,06 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,37-8,32 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,03 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,27 (s, 1H).

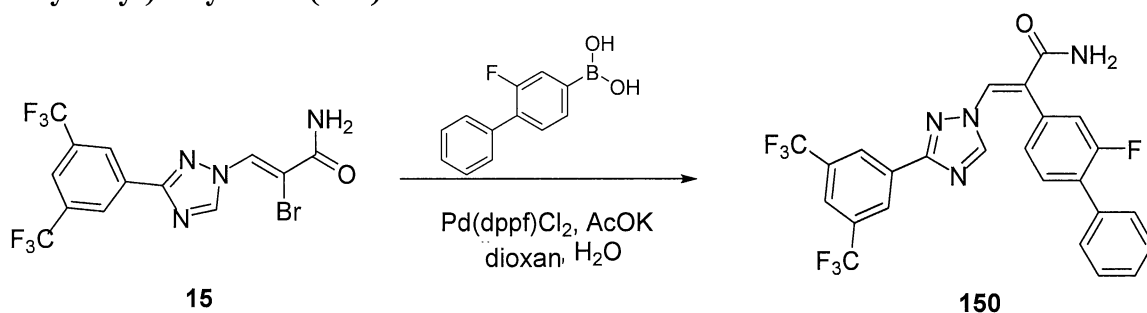
LCMS: *m/z* 453,1 [M+H]⁺, *t*_R = 1,79 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(quinolin-3-yl)acrylamit (149**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(quinolin-3-yl)acrylamit (**149**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 80%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,09 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,12-7,97 (m, 3H), 7,88 (s, 2H), 7,82 (t, *J* = 7 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 7,31 (s, 1H). LCMS: *m/z* 478,1 [M+H]⁺, *RT* = 1,64 phút.

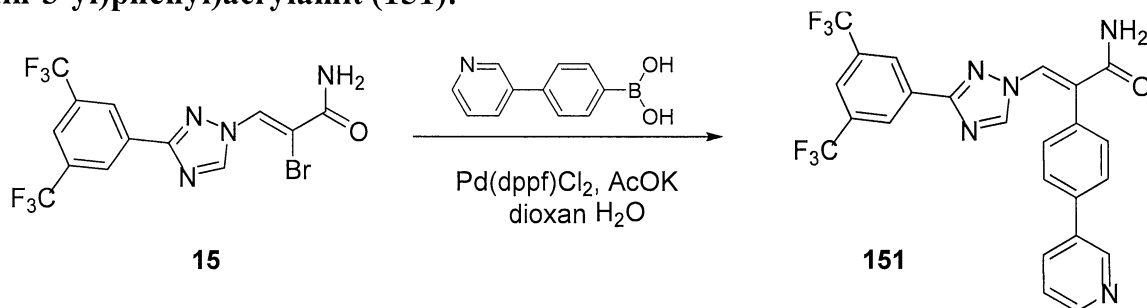
Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flobiphenyl-4-yl)acrylamit (150**):**



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flobiphenyl-4-yl)acrylamit (**150**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 30%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,89 (s, 1H), 8,23-8,18 (m, 4H), 7,63-7,56 (m, 4H), 7,54-7,48

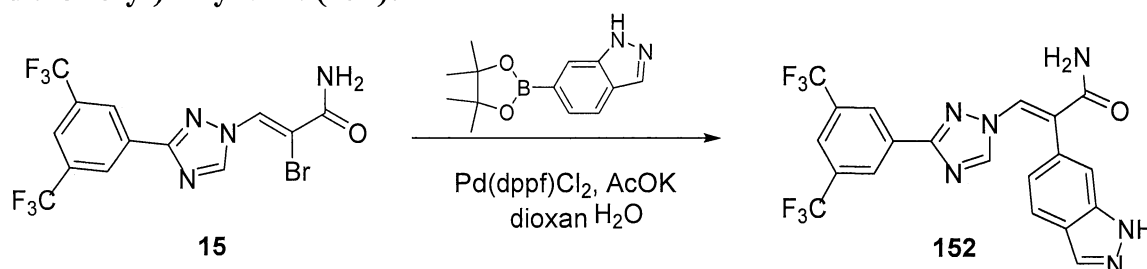
(m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 2H). LCMS: m/z 521,1 $[M+H]^+$, $RT=2,06$ phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)acrylamit (151):



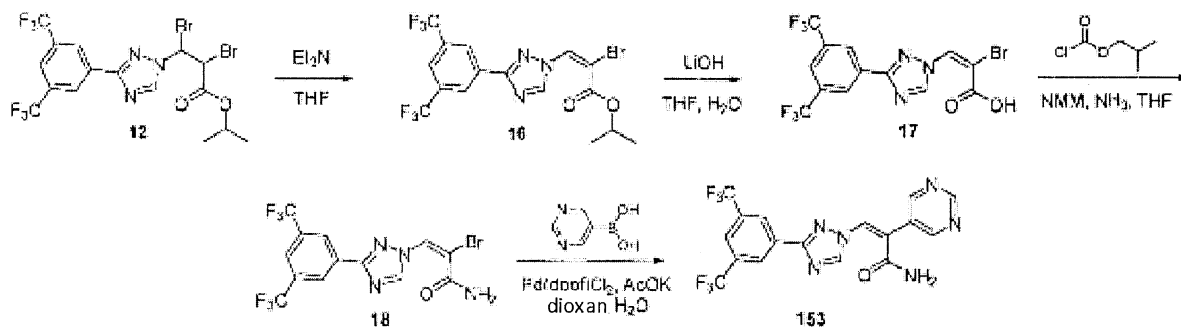
(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)acrylamit (**151**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 11%. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,84-8,74 (m, 2H), 8,52 (s, 1H), 8,31-8,26 (m, 3H), 8,07-7,95 (m, 4H), 7,59 (d, $J = 8$ Hz, 2H). LCMS: m/z 504,1 $[M+H]^+$, $RT = 1,55$ phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(1*H*-indazol-6-yl)acrylamit (152):



(*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(1*H*-indazol-6-yl)acrylamit (**152**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 46%. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,54 (s, 1H), 8,20-8,10 (m, 3H), 8,06 (s, 2H), 7,85 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H). LCMS: m/z 467,1 $[M+H]^+$, $RT = 1,67$ phút.

Tổng hợp (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)acrylamit (153):



Tổng hợp (*E*)-isopropyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylat (16): Isopropyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2,3-dibromopropanoat (**12**) (6,2 g, 11,3 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (40 mL) và làm lạnh xuống đến 0 °C. Trietylamin (2,3 g, 22,5 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (20 mL) và chiết bằng etyl axetat (30 mL X 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel để thu được (*E*)-isopropyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylat (**16**) dưới dạng chất rắn màu trắng (3,1 g, hiệu suất 59%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,95 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,09 (s, 1H), 5,13-5,07 (m, 1H), 1,26 (d, *J* = 6 Hz, 6H). LCMS: *m/z* 472,0 [M+H]⁺, *RT* = 2,02 phút.

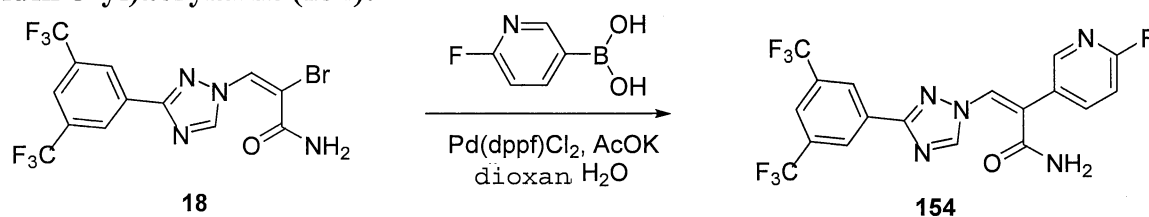
Tổng hợp axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylic (17): (*E*)-isopropyl 3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylat (**16**) (2,36 g, 5 mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (25 mL). Dung dịch của lithi hydroxit (1,05 g, 25 mmol) trong nước (25 mL) được bổ sung nhỏ giọt ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 3 giờ, và đổ vào nước (30 mL), axit hóa bằng HCl (3 N) cho đến khi pH = 5, chiết bằng etyl axetat (200 mL X 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, cô trong áp suất giảm, và tinh chế bằng tái kết tinh từ EtOAc 20% trong ete dầu mỏ để thu được axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylic (**17**) dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g, hiệu suất 56%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,00 (s, 1H). LCMS: *m/z* 433,0 [M+H]⁺, *RT* = 1,81 phút.

Tổng hợp (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylamit (18): Axit (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylic (**17**) (0,9 g, 2,1 mmol) được hòa tan trong THF (20 mL) và isobutyl

cloformat (0,57 g, 4,2 mmol), *N*-metyl morpholin (0,32 g, 3,1 mmol) được bổ sung ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sục khí amoniac trong 40 phút ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được chuyển lên nước đá và chiết bằng etyl axetat (20 mL X 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô trong áp suất giảm để cho ra sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng tái kết tinh từ EtOAc để cho ra 0,8 g (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylamit (**18**). Hiệu suất: 90%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,88 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,29 (s, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (s, 1H). LCMS: *m/z* 429,0 [M+H]⁺, *RT* = 1,80 phút.

Tổng hợp (Z)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)acrylamit (153**).** Hỗn hợp của (*E*)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-bromoacrylamit (**18**) (600 mg, 1,4 mmol), axit pyrimidin-5-ylboronic (261 mg, 2,1 mmol), kali axetat (277 mg, 2,8 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) clorua (91 mg, 0,11 mmol) trong dioxan (60 mL) và nước (5 mL) được làm nóng ở nhiệt độ 80 °C trong 45 phút trong bầu khí nitơ. Hỗn hợp được đổ vào 30 mL nước và chiết bằng etyl axetat (10 mL X 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄ khan, cô trong áp suất giảm và tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được (Z)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)acrylamit (**153**) (130 mg, hiệu suất 22%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,22 (s, 1H), 8,96 (s, 3H), 8,54 (s, 2H), 8,31 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,94 (s, 1H). LCMS: *m/z* 429,1 [M+H]⁺, *RT* = 1,67 phút.

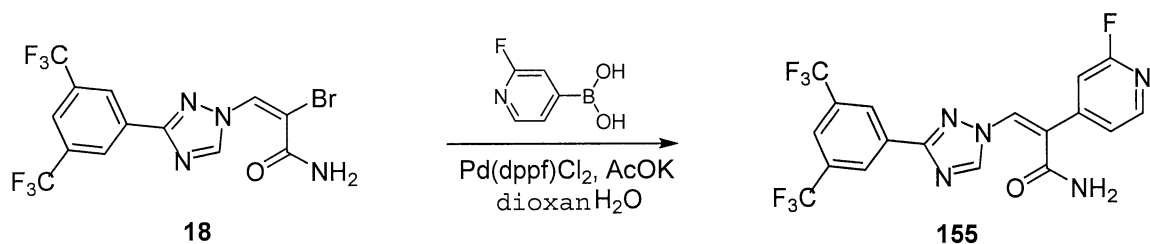
Tổng hợp (Z)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-flopyridin-3-yl)acrylamit (154**):**



(Z)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-flopyridin-3-yl)acrylamit (**154**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 7%.

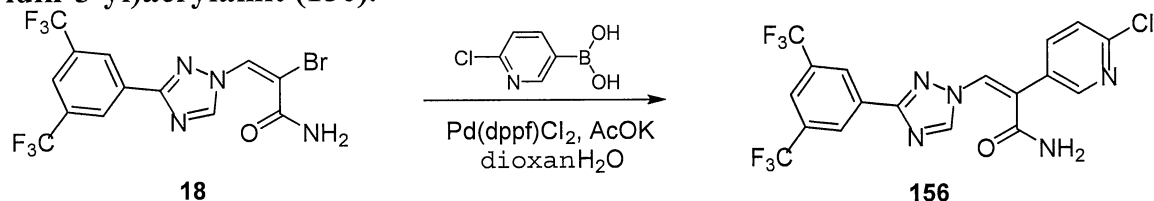
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 2H), 8,34 (d, *J* = 3 Hz, 1H), 8,11-8,03 (m, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,11-7,05 (m, 1H). LCMS: *m/z* 446,1 [M+H]⁺, *RT* = 1,68 phút.

Tổng hợp (Z)-3-(3-(3,5-bis(triflometyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flopyridin-4-yl)acrylamit (155**):**



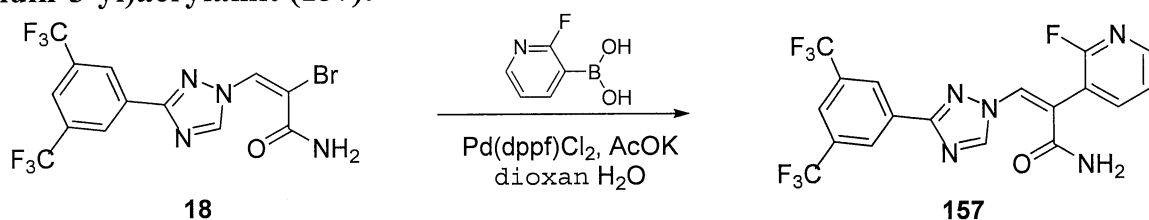
(*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-(2-flopyridin-4-yl)acrylamit (**155**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 30%. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,18 (d, *J* = 5 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,19 (s, 1H). LCMS: *m/z* 446,1 [M+H]⁺, *RT* = 1,79 phút.

Tổng hợp (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-clopyridin-3-yl)acrylamit (156**).**



(*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-clopyridin-3-yl)acrylamit (**156**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 7%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,94 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 8,54 (s, 2H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 8 Hz, 1H). LCMS: *m/z* 462,1 [M+H]⁺, *RT* = 1,82 phút.

Tổng hợp (*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flopyridin-3-yl)acrylamit (157**):**



(*Z*)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flopyridin-3-yl)acrylamit (**157**) được tổng hợp theo Quy trình tổng quát 6. Hiệu suất: 29%. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,06 (s, 1H), 8,60 (s, 2H), 8,38-8,33 (m, 2H), 8,20-8,11 (m, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,60-7,51 (m, 1H). LCMS: *m/z* 446,1 [M+H]⁺, *RT* = 1,69 phút.

Ví dụ 2. Các thử nghiệm

Một số hợp chất theo sáng chế được kiểm tra trong các thử nghiệm khác nhau.

Ước chế sự xuất nhân – Thử nghiệm Rev-GFP

Việc ức chế sự xuất nhân do CRM1 gây ra bởi các hợp chất theo sáng chế được xác định trong thử nghiệm RevGFP. Rev là protein từ virus suy giảm miễn dịch ở người typ 1 (HIV-1) và chứa tín hiệu xuất nhân (NES) trong vùng đầu tận cùng C của nó và tín hiệu định vị nhân (nuclear localization signal - NLS) ở vùng đầu tận cùng N của nó. Sự xuất nhân của protein Rev là phụ thuộc vào quá trình NES/CRM1 kinh điển (Neville et al, 1997, Kau et al, 2003). Sự tích tụ trong nhân và nhân con của Rev được quan sát ở các tế bào được điều trị bằng các chất ức chế đặc hiệu của CRM1, như LMB (Kau et al, 2003).

Trong thử nghiệm này, các tế bào U2OS-RevGFP được cấy lên các đĩa 384 giếng màu đen, đáy trong suốt vào ngày trước thử nghiệm. Các hợp chất được pha loãng theo tỉ lệ 1:2 theo thứ tự bắt đầu từ 40 μ M ở đĩa 384 giếng riêng biệt trong DMEM, và sau đó chuyển lên các tế bào. Các tế bào được ủ với hợp chất trong xấp xỉ 1 giờ trước khi cố định bằng formaldehyt 3,7% và nhuộm nhân bằng Hoechst 33258. Lượng GFP trong nhân tế bào được đo và IC₅₀ của hợp chất được xác định (Kau et al, 2003). Kết quả của thử nghiệm này được thể hiện trong bảng 1.

Trong một thử nghiệm riêng biệt, các tế bào U2OS Rev-GFP được xử lý bằng hợp chất 124 (mà được pha loãng theo thứ tự theo tỉ lệ 1:3 bắt đầu từ 10 μ M) hoặc DMSO trong 4 giờ. Sau 4 giờ, các tế bào được cố định bằng paraformaldehyt (PFA) và nhuộm tương phản bằng thuốc nhuộm nhân DAPI. Nhờ sử dụng các đường cong đáp ứng liều, IC₅₀ đối với hợp chất 124 được xác định là khoảng 40 nM trong thử nghiệm U2OS Rev-GFP. Do đó, Hợp chất 124 tạo ra sự ức chế CRM1 quan sát được nhờ sử dụng LMB, và việc xử lý bằng hợp chất 124 tạo ra Rev-GFP nhân.

Thử nghiệm tăng sinh tế bào MTT

Thử nghiệm tăng sinh tế bào MTT được sử dụng để nghiên cứu đặc tính gây độc tế bào của các hợp chất này. Thử nghiệm này được thực hiện theo phương pháp mô tả bởi Roche Molecular Biochemicals, với các cải biến nhỏ. Thử nghiệm này được dựa trên sự phân cắt muối tetrazolium, MTT, với sự có mặt của chất phản ứng nối electron. Muối formazan không tan trong nước được tạo ra phải được làm hòa tan trong bước bổ sung. Các tế bào được nuôi trong đĩa nuôi cấy mô 96 giếng được ủ với dung dịch MTT trong xấp xỉ 4 giờ. Sau giai đoạn ủ này, thuốc nhuộm formazan không tan trong nước được tạo ra. Sau khi làm hòa tan, thuốc nhuộm formazan được định lượng nhờ sử dụng máy quang phổ quét đa giếng (máy đọc ELISA). Độ hấp thụ thu được tương quan trực tiếp với số lượng tế bào. Các tế bào được cấy ở mức 5,000-10,000 tế bào trong mỗi giếng của đĩa 96 giếng trong 100 μ L môi trường nuôi cấy mới và được để gắn kết qua

đêm. Các dung dịch gốc của các hợp chất này được pha loãng trong 100 μL môi trường nuôi cấy tế bào để thu được tám nồng độ của mỗi hợp chất thử nghiệm, nằm trong khoảng 1 nM đến 30 μM . Sau khi ủ trong xấp xỉ 64–72 giờ, 20 μL Chất phản ứng CellTiter 96 Aqueous One Solution (Promega, G358B) được bổ sung vào mỗi giếng và đĩa được đưa trở lại tủ ấp (37°C ; 5% CO_2) cho đến khi đạt được OD tuyệt đối 1,5 đối với các tế bào đối chứng. Tất cả các mật độ quang được đo ở 490 nm nhờ sử dụng máy đọc vi đĩa Vmax Kintetic (Các thiết bị phân tử). Trong hầu hết các trường hợp, thử nghiệm này được thực hiện trong hai lần lặp và các kết quả được thể hiện dưới dạng phần trăm ức chế trung bình so với đối chứng $\pm\text{SE}$. Công thức sau được sử dụng để tính phần trăm ức chế: $\text{Ức chế (\%)} = (1 - (\text{OD}_o/\text{OD})) \times 100$.

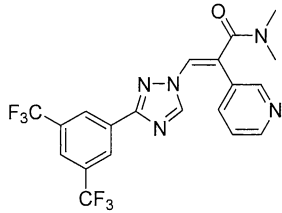
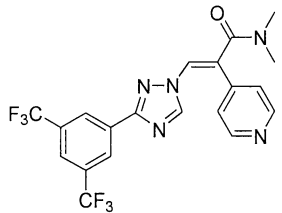
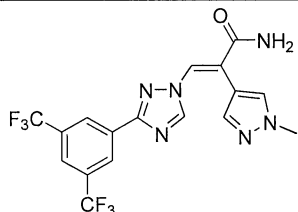
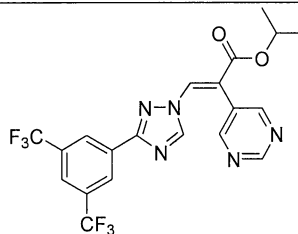
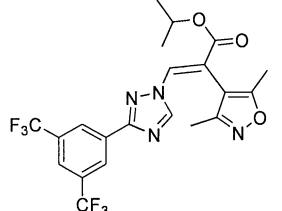
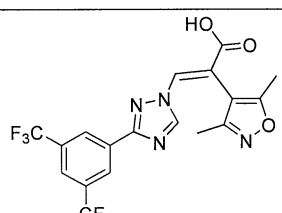
Các hợp chất được thử nghiệm trên các tế bào Z138, MM1S và 3T3. Dòng tế bào Z138 là dòng tế bào bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính tế bào B trưởng thành có nguồn gốc từ người bệnh mắc bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính. Dòng tế bào MM1S được thiết lập từ máu ngoại vi của người bệnh đa u tủy. các tế bào 3T3 là các tế bào nguyên bào sợi chuẩn; chúng được tách nguyên thủy từ mô phôi của chuột Thụy Sĩ.

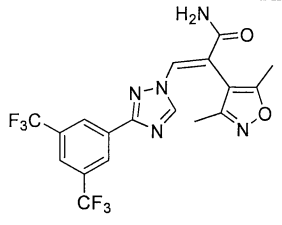
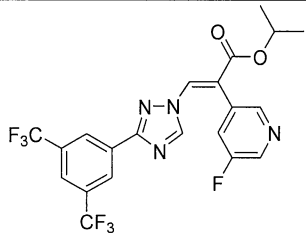
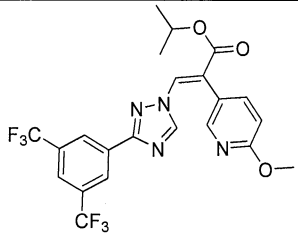
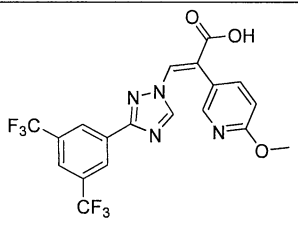
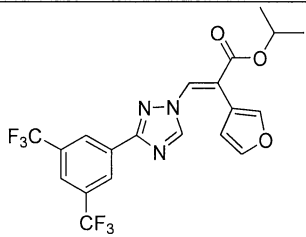
Kết quả của thử nghiệm MTT được thông báo trong bảng 1.

Bảng 1. Các kết quả thử nghiệm đối với các hợp chất ví dụ (A = $<100\text{ nM}$; B = 100 nM đến $<5\text{ }\mu\text{M}$; C = $5\text{ }\mu\text{M}$ đến $30\text{ }\mu\text{M}$; D = $>30\text{ }\mu\text{M}$; NT = Không được kiểm tra).

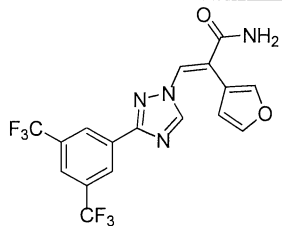
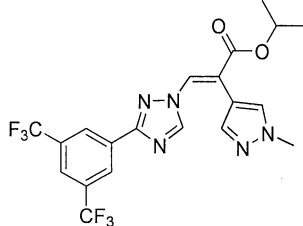
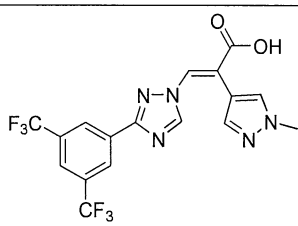
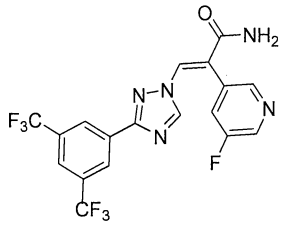
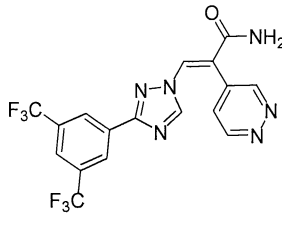
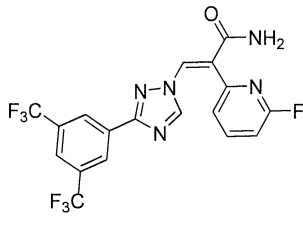
Hợp chất số	Cấu trúc	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Tên
100		D	D	D	D	3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-2-yl)acrylonitril
101		C	B	A	C	isopropyl (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylat
102		B	B	B	C	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylonitril
103		NT	D	D	D	Axit (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylic
104		B	A	A	B	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-3-yl)acrylamit
105		B	NT	B	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylonitril

Hợp chất số	Cấu trúc	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Tên
106		NT	NT	B	NT	isopropyl (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylat
107		NT	NT	C	NT	Axit (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylic
108		A	B	A	D	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridin-4-yl)acrylamit
109		NT	NT	B	NT	isopropyl (<i>Z</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)acrylat
110		NT	NT	B	NT	(<i>Z</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)acrylonitril
111		A	NT	A	D	(<i>Z</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(thiazol-2-yl)acrylamit

Hợp chất số	Cấu trúc	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Tên
112		NT	NT	D	NT	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-N,N-dimethyl-2-(pyridin-3-yl)acrylamit
113		C	NT	B	NT	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-N,N-dimethyl-2-(pyridin-4-yl)acrylamit
114		B	NT	A	NT	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylamit
115		B	NT	B	NT	isopropyl (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)acrylat
116		B	NT	B	NT	isopropyl (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)acrylat
117		NT	NT	D	NT	Axit (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-

Hợp chất số	Cấu trúc	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Tên
						2-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)acrylic
118		B	B	B	D	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(3,5-dimethylisoxazol-4-yl)acrylamit
119		B	B	B	D	isopropyl (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)acrylat
120		B	B	B	D	isopropyl (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)acrylat
121		NT	NT	D	NT	Axit (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-metoxypyridin-3-yl)acrylic
122		NT	NT	B	NT	isopropyl (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(furan-3-yl)acrylat

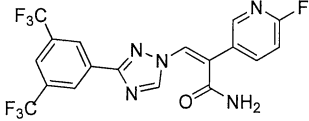
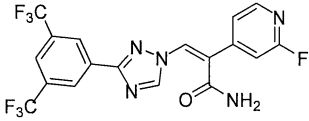
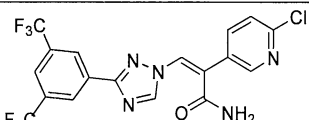
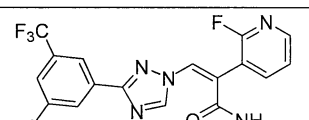
Hợp chất số	Cấu trúc	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Tên
123		NT	NT	D	NT	Axit (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)acrylic
124		A	A	A	C	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)acrylamit
125		NT	NT	D	NT	Axit (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)acrylic
126		NT	A	A	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-fluoropyridin-3-yl)acrylamit
127		NT	NT	B	NT	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-methoxypyridin-3-yl)acrylamit
128		NT	NT	D	NT	Axit (E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(furan-3-yl)acrylic

Hợp chất số	Cấu trúc	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Tên
129		NT	NT	B	NT	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(furan-3-yl)acrylamit
130		B	NT	A	NT	isopropyl (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylat
131		NT	NT	B	NT	Axit (<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)acrylic
132		A	A	A	D	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-flopyridin-3-yl)acrylamit
133		NT	A	A	C	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyridazin-4-yl)acrylamit
134		NT	B	A	B	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-flopyridin-2-yl)acrylamit

Hợp chất số	Cấu trúc	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Tên
135		NT	B	A	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flopyridin-3-yl)acrylamit
136		B	B	A	D	(E)-2-(2-aminopyrimidin-5-yl)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)acrylamit
137		A	B	A	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flopyrimidin-5-yl)acrylamit
138		A	A	A	B	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(3-flopyridin-4-yl)acrylamit
139		NT	B	B	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-flopyridin-3-yl)acrylamit
140		A	A	A	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flopyridin-4-yl)acrylamit

Hợp chất số	Cấu trúc	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Tên
141		B	B	A	D	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-chloropyridin-3-yl)acrylamit
143		B	B	A	D	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-chloropyridin-3-yl)acrylamit
144		NT	B	B	D	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-chloropyridin-3-yl)acrylamit
145		NT	B	A	D	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2,6-difluoropyridin-3-yl)acrylamit
146		NT	B	B	D	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-2-phenylacrylamit
147		A	B	A	B	(<i>E</i>)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-(trifluoromethyl)pyridin-4-yl)acrylamit

Hợp chất số	Cấu trúc	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Tên
148		A	A	A	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(5-xyanopyridin-3-yl)acrylamit
149		A	A	A	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(quinolin-3-yl)acrylamit
150		NT	C	C	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-flobiphenyl-4-yl)acrylamit
151		NT	C	B	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(4-(pyridin-3-yl)phenyl)acrylamit
152		NT	B	B	D	(E)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(1H-indazol-6-yl)acrylamit
153		NT	B	A	D	(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(pyrimidin-5-yl)acrylamit

Hợp chất số	Cấu trúc	RevGFP	MTT (Z138)	MTT (MM1S)	MTT (3T3)	Tên
154		NT	NT	B	NT	(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-fluoropyridin-3-yl)acrylamit
155		A	A	A	B	(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-fluoropyridin-4-yl)acrylamit
156		B	B	B	D	(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(6-chloropyridin-3-yl)acrylamit
157		NT	B	B	B	(Z)-3-(3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-2-(2-fluoropyridin-3-yl)acrylamit

Hợp chất 124 còn được thử nghiệm trên bảng các dòng tế bào ung thư huyết học và rắn chọn lọc và các dòng tế bào bình thường chọn lọc trong thử nghiệm MTT. Vấn đề là, các dòng tế bào khác nhau nêu trên được cấy trải ở mật độ khác nhau vào ngày 1. Sau 24 giờ sinh trưởng, các tế bào được xử lý bằng các đường cong liều (10 μ M bắt đầu với các độ pha loãng 1:3) của Hợp chất 124 trong hai hàng lặp. Các tế bào và hợp chất 124 được ủ trong tủ ấp 37°C trong 72 giờ. Cell Titer AQueous One được bổ sung vào mỗi giếng, và các đĩa được đọc trong máy đọc đĩa ở OD 495.

Các dòng tế bào ung thư huyết học được thử nghiệm bao gồm MOLT-4, Z-138, THP1, MO7E, OCIAML-5, AML-193, Daudi, Toledo, TF-1, Farage, Pfeiffer, MV-4-11, MINO, HEL, 92, 1, 7, KG-1, BL-2, MM1R, HS-Sultan, RL, U-937, DB, BL-40, U-

266 và ANBL-6. Các dòng tế bào ung thư rắn được thử nghiệm bao gồm PATU-8902, SK-CO-1, NCI-H2170, PL-45, NCI-H1650, TFK-1, NCI-H520, RKO, U118 MG, HeLa, HuCCT-1, CAPAN-1, NCI-H889, NCI-H187, L3,6pl, HEP 3B, MS751, NCI-H69, AU-565, SHSY5Y, Tera-1, SW-620, PC3, LS-180, SW-48, NCI-H1299, Colo-205, NCI-H28, HT1080, SHP-77, MSTO-211H, LoVo, HCT-15, NCI-H2030, Calu-6, Calu-3, SW-403, HPAC, NCI-H1563, PATU-8988T, PATU-8988S, HPAF-II, Colo-201, NCI-H747, SW-837, HCC-4006, NCI-H358, HCC-827, PANC-10,05, SW-948, SW-480, SW-1417, DLD-1, SW-1116, MDA-MB-231, NCI-H508, MCF7, LN-18, NCI-H820, HCC-2935, SNU-398, NCI-H2122, NCI-H226, LS-174T, HCT116, MDA-MB-361, SW-900, NCI-H1993, HCT116,1, C6, MHCC97H và SKOV3. Các dòng tế bào bình thường được thử nghiệm bao gồm IMR-90 và 3T3. Kết quả của việc thử nghiệm thêm của Hợp chất 124 được thông báo trong bảng 2.

Bảng 2.

Dòng tế bào	Hợp chất 124 (uM)	Dòng tế bào	Hợp chất 124 (uM)
Z-138 M TT	0,006	P fieffer M TT	0,14
M M 1R M TT	0,008	Tera-1 M TT	0,15
Daudi M TT	0,008	C6 M TT	0,15
M OLT4 M TT	0,01	HCT116,1 M TT	0,2
HCC-4006 M TT	0,02	ANBL-6 M TT	0,22
M INO M TT	0,02	U-266 M TT	0,23
M O7e M TT	0,02	HEL,92,1,7 M TT	0,23
RL M TT	0,02	U-937 M TT	0,25
CAP AN-1 M TT	0,02	HEP 3B M TT	0,3
NCI-H226 M TT	0,03	HT1080 M TT	0,31
BL-2 M TT	0,03	NCI-H28 M TT	0,34
OCIAM L5 M TT	0,04	U118M G M TT	0,37
SHSY5Y M TT	0,05	M S751 M TT	0,4
NCI-H1299 M TT	0,05	BL-40 M TT	0,4
HuCCT-1 M TT	0,05	SHP -77 M TT	0,41
DB M TT	0,06	SW-1116 M TT	0,41
HS- Sultan M TT	0,06	P ATU-8902 M TT	0,41
M STO-211H M TT	0,07	NCI-H358 M TT	0,42
Toledo M TT	0,07	SW-620 M TT	0,42
NCI-H747 M TT	0,07	SK-CO-1 M TT	0,43
KG-1 M TT	0,09	RKO M TT	0,45
M V-4-11 M TT	0,1	HCC-827 M TT	0,46

HCT116 M TT	0,11	Farage M TT	0,46
TF-1 M TT	0,11	HCT-15 M TT	0,46
M DA-M B-231 M TT	0,12	L3,6pl M TT	0,47
Colo-205 M TT	0,12	AU-565 M TT	0,49
SW-48 M TT	0,12	SW-837 M TT	0,5

Dòng tế bào	Hợp chất 124 (uM)		
NCI-H187 M TT	0,53		
M CF7 M TT	0,68		
LoVo M TT	0,68		
DLD-1 M TT	0,8		
NCI-H2122 M TT	0,84		
NCI-H508 M TT	0,86		
SW-403 M TT	0,91		
SNU-398 M TT	0,97		
P ANC-10,05 M TT	0,99		
NCI-H889 M TT	1,02	Dòng tế bào	Hợp chất 124 (uM)
HeLa M TT	1,05	SW-480 M TT	10
3T3 M TT	1,1	LS-174T M TT	10
Calu-6 M TT	1,27	P ATU-8988S M TT	10
NCI-H520 M TT	1,3	HP AC M TT	10
Calu-3 M TT	1,38	NCI-H1650 M TT	>10
NCI-H69 M TT	1,64	NCI-H1993 M TT	>10
SW-900 M TT	1,85	IM R-90 M TT	>10
AM L-193 M TT	1,93	M DA-M B-361 M TT	>10
NCI-H2030 M TT	2,05	M HCC97H M TT	>10
LN18 M TT	2,06	TFK-1 M TT	>10
NCI-H2170 M TT	2,14	SKOV3 M TT	>10
THP 1 M TT	3,38	Colo-201 M TT	>10
NCI-H820 M TT	3,4	SW-948 M TT	>10
HCC-2935 M TT	6,7	SW-1417 M TT	>10
P L-45 M TT	6,94	HTB-38 M TT	>10
P ATU-8988T M TT	7,17	LS-180 M TT	>10
NCI-H1563 M TT	7,82	HP AF-II M TT	>10

Thử nghiệm đột biến Cys 528

Các tế bào U2OS (sacôm xương) biểu hiện ổn định HIV-Rev được gắn GFP dung hợp với tín hiệu xuất nhân (Rev-GFP) của chất ức chế protein kinaza (protein kinase inhibitor - PKI) phụ thuộc cAMP được chuyển nhiễm nhanh bằng các cấu trúc biểu hiện CRM1 kiểu đại hoặc CRM1-Cys528Ser đột biến trong 36 giờ. Hiệu quả chuyển nhiễm nhanh trong thử nghiệm này được ước tính là 50%. Khi Rev-GFP và CRM1 kiểu đại được đồng biểu hiện ở các tế bào và các tế bào này được điều trị bằng 30 μ M Hợp chất 124 trong 4 giờ, Rev-GFP được định vị vào nhân và nhân con của các tế bào. Tuy nhiên, nếu Rev-GFP và CRM-Cys528Ser đột biến được đồng biểu hiện ở các tế bào, việc xử lý các tế bào bằng 30 μ M Hợp chất 124 không gây ra sự định vị trong nhân của Rev-GFP. Việc xử lý bằng 30 μ M Hợp chất 124 được chọn để tối đa hóa sự tiếp xúc của thuốc trên các tế bào được chuyển nhiễm. Các kết quả này chứng minh tầm quan trọng của Cys528 đối với sự ức chế CRM1 bởi Hợp chất 124.

Thử nghiệm rửa trôi

Các tế bào U2OS biểu hiện ổn định HIV-Rev được gắn đuôi protein phát huỳnh quang xanh lá dung hợp với tín hiệu xuất nhân (Rev-GFP) PKI phụ thuộc cAMP được sử dụng để đánh giá mức ức chế CRM1 và IC_{50} thu được của Hợp chất 124 có hoặc không có việc rửa hợp chất ra sau điều trị. Ba đĩa 96 giếng chứa các tế bào U2OS Rev-GFP được xử lý bằng hợp chất 124 (mà đã được pha loãng theo thứ tự 1:3 bắt đầu ở 10 μ M) hoặc DMSO trong 4 giờ. Sau 4 giờ, một trong các đĩa được cố định bằng PFA (không rửa trôi, **điều kiện A**). Môi trường được loại bỏ ra khỏi hai đĩa còn lại, và các tế bào được rửa hai lần bằng môi trường mới và ủ thêm trong môi trường không chứa Hợp chất 124. Đĩa thứ hai được cố định bằng PFA sau 4 giờ rửa trôi (4 giờ rửa trôi, **điều kiện B**) và đĩa thứ ba được cố định bằng PFA sau 24 giờ rửa trôi (24 giờ rửa trôi, **điều kiện C**). Các tế bào được nhuộm tương phản bằng thuốc nhuộm nhân DAPI. IC_{50} của Hợp chất 124 trong **điều kiện A**, **điều kiện B** và **điều kiện C** được xác định, và được thông báo trong bảng 3. Bảng 3 thể hiện rằng Hợp chất 124 vẫn rất hiệu quả sau 4 giờ rửa trôi, và chỉ giảm 6 lần sau 24 giờ rửa trôi. Các kết quả này xác nhận rằng Hợp chất 124 liên kết cộng hóa trị với XPO1.

Bảng 3.

	Điều kiện A	Điều kiện B	Điều kiện C
	4 giờ xử lý + không rửa trôi	4 giờ xử lý + 4 giờ rửa trôi	4 giờ xử lý + 24 giờ rửa trôi
Hợp chất 124 IC_{50}	51 nM	57 nM	310 nM

Thử nghiệm định vị XPO1 Cargo

Các tế bào U2OS được điều trị bằng 500 nM Hợp chất 124 trong 4 đến 24 giờ và cố định bằng metanol 100% được làm lạnh trong nước đá (MeOH) và thẩm thấu/chẹn bằng 0,1% Tween 20, 0,3 M glyxin, và 1% BSA trong PBS hoặc cố định bằng PFA (3% paraformaldehyt và 2% sucroza trong PBS) và thẩm thấu/chẹn bằng 0,1% Triton-X100 và 1% BSA trong PBS. Các tế bào được cố định được phân tích bằng miễn dịch huỳnh quang (IF) về sự định vị nhân của các protein XPO1 cargo sau: p53, IκB, Foxo1A, PP2A, p21 và p27. Nhân được nhuộm bằng DAPI. Ảnh được chụp ở độ phóng đại 20X. Ảnh của các tế bào được xử lý bằng hợp chất 124 cho thấy sự định vị nhân tăng hoặc hoàn toàn của các XPO1 cargo.

Thử nghiệm thoái hóa XPO1

Các tế bào HT1080 (sacôm dạng sợi) được điều trị bằng năm nồng độ khác nhau của Hợp chất 124 trong 24 giờ. Phân tích thẩm tách Western các dịch ly giải tế bào của các tế bào được xử lý được sử dụng để xác định sự biểu hiện protein của XPO1. Beta-actin được sử dụng làm đối chứng tải. HÌNH 1 là hình ảnh thẩm tách Western thu được từ thử nghiệm này, và thể hiện rằng Hợp chất 124 làm thoái hóa XPO1 theo cách phụ thuộc liều.

Ví dụ 3. Mô hình chuột viêm khớp do kháng thể Collagen gây ra (CAIA)

Hợp chất 124 được đánh giá ở mô hình chuột bị viêm khớp dạng thấp do kháng thể kháng collagen gây ra. Cụ thể là, hai mươi bốn (24) chuột Balb/c đực, 6 đến 7 tuần tuổi, được chia ngẫu nhiên vào 3 nhóm mà sẽ nhận chất dẫn thuốc, Hợp chất 124 ở liều 20 mg/kg hoặc Hợp chất 124 ở liều 40 mg/kg. Vào ngày nghiên cứu 0 (bắt đầu nghiên cứu), tất cả chuột được đưa vào tiêm trong tĩnh mạch 4 mg dung dịch kháng thể ArthritoMAbTM (MD Biosciences #51306001), tiếp theo là cách tiêm trong màng bụng LPS (50µg/chuột) vào ngày nghiên cứu 3. Các con chuột bắt đầu được điều trị vào ngày 6, khi điểm số lâm sàng trung bình đạt 2. Việc xử lý bằng hợp chất 124 được cho PO, hai lần một tuần (các ngày thứ Hai và thứ Tư) tăng lên đến ngày 17.

Các con vật được kiểm tra về các dấu hiệu viêm khớp vào ngày nghiên cứu 0 ở tất cả các chân (chân trước trái phải, chân sau phải trái). Các dấu hiệu viêm khớp vào ngày nghiên cứu 0 được xem là đường chuẩn cho thông số điểm lâm sàng của bệnh viêm khớp. Các đáp ứng viêm khớp được khảo sát hàng ngày từ ngày 3 đến ngày 8, và vào các ngày 10, 12, 15 và 18 (ngừng nghiên cứu). Các đáp ứng viêm khớp được báo cáo đối với mỗi chân theo thang điểm 0-4 theo thứ tự tăng dần của độ trầm trọng như được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4. Điểm số lâm sàng bệnh viêm khớp

Điểm số bệnh viêm khớp	Cấp độ
Không phản ứng, bình thường	0
Đỏ và sưng tấy mắc cá chân/cổ tay nhẹ, nhưng rõ ràng hoặc đỏ và sưng tấy thấy rõ giới hạn ở các ngón riêng rẽ, bất kể số lượng các ngón bị ảnh hưởng	1
Đỏ và sưng tấy mắc cá chân/cổ tay vừa phải đến nghiêm trọng	2
Đỏ và sưng tấy toàn bộ chân bao gồm các ngón	3
Chi bị sưng tấy toàn diện với sự liên quan của nhiều khớp	4

Dữ liệu dấu hiệu lâm sàng được thể hiện dưới dạng trung bình $\pm$ SEM (sai số chuẩn của giá trị trung bình). Các nhóm điều trị 2-3 được so sánh với nhóm chất dẫn thuốc 1 nhờ sử dụng kiểm định ANOVA một chiều tiếp theo là kiểm định sau Tukey. Giá trị $p < 0,05$ được xem là biểu thị chênh lệch đáng kể.

Vào ngày nghiên cứu 6, 88% các con vật được điều trị bằng chất dẫn thuốc thể hiện các dấu hiệu lâm sàng của bệnh viêm khớp. Vào cuối thử nghiệm, giá trị này giảm xuống 75%. Phần trăm các con vật mà thể hiện các dấu hiệu lâm sàng của bệnh viêm khớp và được điều trị bằng Hợp chất 124 ở liều 20 mg/kg được giảm từ 78% vào ngày nghiên cứu 6 xuống 22% vào ngày nghiên cứu 18. Phần trăm các con vật mà thể hiện các dấu hiệu lâm sàng của bệnh viêm khớp và được điều trị bằng Hợp chất 124 ở liều 40 mg/kg được giảm từ 88% vào ngày nghiên cứu 6 xuống 13% vào ngày nghiên cứu 18.

HÌNH 2 là biểu đồ điểm số lâm sàng trung bình đối với tất cả các chi ở mô hình chuột CAIA bị viêm khớp dạng thấp dưới dạng hàm theo ngày nghiên cứu. HÌNH 1 thể hiện rằng việc điều trị bằng hợp chất 124 làm giảm điểm số bệnh viêm khớp của các con chuột trong nghiên cứu so với việc điều trị bằng chất dẫn thuốc.

Kết luận, việc điều trị bằng 20 mg/kg hoặc 40 mg/kg Hợp chất 124 làm giảm số lượng các con vật biểu hiện bệnh, cũng như các điểm số bệnh viêm khớp của các con vật trong thử nghiệm này.

Ví dụ 4. Mô hình ghép khác loài

Hợp chất 124 và hợp chất 149 được đánh giá trong vài mô hình ghép khác loài ở các con chuột.

Ảnh hưởng đến bệnh ung thư của Hợp chất 124 và hợp chất 149 được đánh giá nhờ sử dụng mô hình ghép khác loài MDA-MB-468 (bệnh ung thư vú bộ ba âm tính) ở các con chuột CB-17 SCID. Các tế bào adenoung thư biểu mô vú MDA-MB-468 (ATCC # HTB-102) được lấy từ ATCC. Các tế bào này được nuôi trong môi trường DMEM glucoza cao được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò, 1% penixilin và streptomycin, và 2mM L-Glutamin. Các tế bào được cấy chuyển bằng cách pha loãng ở tỷ lệ 1:4. Các tế bào MDA-MB-468 được thu gom bằng cách trypsin hóa và đếm nhờ sử dụng máy đếm huyết cầu. Các tế bào được tạo huyền phù lại trong PBS ở nồng độ 4×10^8 tế bào mỗi mL. Các tế bào được đặt lên nước đá và trộn với thể tích tương đương của Matrigel (BD Biosciences CB-40234). Hai mươi hai (22) con chuột CB-17 SCID được tiêm dưới da ở sườn trái với 4×10^7 tế bào MDA-MB-468. Bắt đầu việc điều trị khi các khối u đạt thể tích trung bình là $\sim 100 \text{ mm}^3$. Các con chuột được chia thành ba (3) nhóm gồm tám (8) con chuột cho điều trị bằng chất dẫn thuốc và bảy (7) con chuột cho mỗi nhóm điều trị – Hợp chất 124 và hợp chất 149 – sao cho thể tích khối u trung bình là $\sim 100 \text{ mm}^3$ ở mỗi nhóm. Các con chuột được điều trị bằng chất dẫn thuốc, Hợp chất 124 hoặc Hợp chất 149. Hợp chất 124 (10 mg/kg) và hợp chất 149 (10 mg/kg) được cho dùng qua đường miệng (PO) một lần mỗi ngày vào mọi ngày trong tuần. Cân nặng và tình trạng của các con vật được ghi lại hàng ngày, và các khối u được đo vào các ngày thứ Hai, Tư và Sáu.

HÌNH 3A là biểu đồ thể tích khối u trung bình dưới dạng hàm theo thời gian, và thể hiện rằng thể tích khối u trung bình được làm giảm ở các con chuột có mô ghép khác loài MDA-MB-468 và được điều trị bằng Hợp chất 124 hoặc Hợp chất 149 so với các con chuột có mô ghép khác loài MDA-MB-468 và được điều trị bằng chất dẫn thuốc.

Theo một nghiên cứu khác, ảnh hưởng của Hợp chất 124 lên sự sinh trưởng của khối u được kiểm định nhờ sử dụng mô hình ghép khác loài ung thư u lympho tế bào vỏ não Z-138 ở các con chuột SCID. Các tế bào u lympho tế bào vỏ não Z-138 (ATCC # CRL-3001) được lấy từ ATCC. Các tế bào này được nuôi trong môi trường IMEM được bổ sung 10% huyết thanh ngựa, 1% penixilin và streptomycin, và 2mM L-glutamin. Các tế bào được cấy chuyển bằng cách pha loãng ở tỷ lệ 1:5 đến 1:10. Các tế bào Z-138 được thu gom bằng cách ly tâm và đếm nhờ sử dụng máy đếm huyết cầu. Các tế bào được tạo huyền phù lại trong PBS ở nồng độ 2×10^8 tế bào mỗi mL. Các tế bào được đặt lên nước đá và trộn với thể tích tương đương của Matrigel (BD Biosciences CB-40234). Hỗn hợp này được giữ trên đá và tiêm vào sườn trái của các con chuột với thể tích 0,2 mL, tương đương với 2×10^7 tế bào mỗi con chuột. Ba mươi hai (32) con

chuột CB-17 SCID được tiêm dưới da ở sườn trái với 2×10^7 tế bào Z-138. Bắt đầu việc điều trị khi các khối u đạt thể tích trung bình là $125,2 \text{ mm}^3$. Các con chuột được chia thành (4) nhóm gồm tám (8) con chuột sao cho thể tích khối u trung bình ở mỗi nhóm là nằm trong khoảng 106,5 đến $138,8 \text{ mm}^3$. Các con chuột được điều trị bằng chất dẫn thuốc, chuẩn của thuốc đối chứng dương tính/chăm sóc (xyclophosphamit) hoặc Hợp chất 124 (5 mg/kg hoặc 15 mg/kg). Hợp chất 124 (5 hoặc 15 mg/kg) được dùng qua đường miệng (PO) hàng ngày bắt đầu vào ngày 1. Cân nặng và tình trạng của các con vật được ghi lại hàng ngày, và các khối u được đo vào các ngày thứ Hai, Tư và Sáu.

HÌNH 3B là biểu đồ thể tích khối u trung bình dưới dạng hàm theo thời gian, và thể hiện rằng thể tích khối u trung bình được làm giảm ở các con chuột có mô ghép khác loài Z-138 và được điều trị bằng Hợp chất 124 so với các con chuột có mô ghép khác loài Z-138 và được điều trị bằng chất dẫn thuốc. Các kết quả thu được từ liều 15mg/kg của Hợp chất 124, cụ thể là, tốt hơn là so với các kết quả thu được nhờ sử dụng xyclophosphamit.

Theo một nghiên cứu khác nữa, các tác dụng của Hợp chất 124 lên sự sinh trưởng của khối u được đánh giá nhờ sử dụng mô hình mô ghép khác loài ung thư biểu mô tế bào gan Hep3B ở các con chuột SCID. Các tế bào Hep 3B (ATCC# HTB- 8064) các tế bào ung thư biểu mô tế bào gan được lấy từ ATCC. Các tế bào này được nuôi trong môi trường DMEM được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò, 1% penixilin và streptomycin. Các tế bào được cấy chuyển bằng cách pha loãng ở tỷ lệ 1:4. Hep3B các tế bào được thu gom bằng cách ly tâm và đếm nhờ sử dụng máy đếm huyết cầu. Các tế bào được tạo huyền phù lại trong PBS ở nồng độ 5×10^7 tế bào mỗi mL. Các tế bào được đặt trên đá, và sau đó trộn với thể tích tương đương của Matrigel™ (BD Biosciences CB-40234). Hỗn hợp này được giữ trên đá và tiêm vào sườn trái của các con chuột với thể tích 0,2 mL, tương đương với 5×10^6 tế bào mỗi con chuột. Ba mươi hai (32) con chuột SCID được tiêm dưới da ở sườn trái với 5×10^6 tế bào Hep 3B. Bắt đầu việc điều trị khi các khối u đạt thể tích trung bình là $103,7 \text{ mm}^3$ (độ lệch chuẩn $\pm 30 \text{ mm}^3$, khoảng 17-183 mm^3). Các con chuột được chia thành bốn (4) nhóm gồm tám (8) con chuột sao cho thể tích khối u trung bình ở mỗi nhóm là nằm trong khoảng 95 đến 104 mm^3 . Các con chuột được điều trị bằng chất dẫn thuốc, chuẩn của đối chứng chăm sóc (doxorubixin), hoặc Hợp chất 124 (5 mg/kg hoặc 15 mg/kg). Ngoại trừ doxorubixin (mà được dùng IP), tất cả các hợp chất được dùng bằng đường miệng. Hợp chất 124 (5 hoặc 15 mg/kg) được dùng qua đường miệng (PO) hàng ngày. Cân nặng và

tình trạng của các con vật được ghi lại hàng ngày, và các khối u được đo vào các ngày thứ Hai, Tư và Sáu.

HÌNH 3C là biểu đồ thể tích khối u trung bình dưới dạng hàm theo thời gian, và thể hiện rằng thể tích khối u trung bình được làm giảm ở các con chuột có mô ghép khác loài Hep 38 và được điều trị bằng Hợp chất 124 so với các con chuột có mô ghép khác loài Hep 38 và được điều trị bằng chất dẫn thuốc. Các kết quả thu được từ việc xử lý bằng hợp chất 124, cụ thể là liều 15mg/kg của Hợp chất 124, tốt hơn là so với các kết quả thu được nhờ sử dụng doxorubicin.

Theo một nghiên cứu khác, các tác dụng của Hợp chất 124 lên sự sinh trưởng của khối u được đánh giá nhờ sử dụng mô hình ghép khác loài ung thư biểu mô trực kết tràng COLO 205 ở các con chuột SCID. Các tế bào ung thư trực kết tràng COLO 205 (CCL-222) được lấy từ ATCC. Các tế bào này được nuôi trong môi trường RPMI-1640 được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò, 1% penixilin và streptomycin. Các tế bào được cấy chuyển bằng cách chuyển các tế bào nổi vào bình thót cổ mới và trypsin hóa các tế bào bám dính trước khi cấy chuyển ở tỷ lệ 1:4. Các tế bào COLO 205 được thu gom bằng cách ly tâm và đếm nhờ sử dụng máy đếm huyết cầu. Các tế bào được tạo huyền phù lại trong PBS ở nồng độ 5×10^7 tế bào mỗi mL. Các tế bào được đặt trên đá, và sau đó trộn với thể tích tương đương của Matrigel™ (BD Biosciences CB-40234). Hỗn hợp này được giữ trên đá và tiêm vào sườn trái của các con chuột với thể tích 0,2 mL, tương đương với 5×10^6 tế bào mỗi con chuột. Ba mươi hai (32) con chuột SCID được tiêm dưới da ở sườn trái với 5×10^6 COLO 205 cells. Bắt đầu việc điều trị khi các khối u đạt thể tích trung bình là $103,7 \text{ mm}^3$ (độ lệch chuẩn $\pm 30 \text{ mm}^3$, khoảng 17-183 mm^3). Các con chuột được chia thành bốn (4) nhóm gồm tám (8) con chuột sao cho thể tích khối u trung bình ở mỗi nhóm là nằm trong khoảng 95 đến 104 mm^3 . Các con chuột được điều trị bằng chất dẫn thuốc, chuẩn của đối chứng chăm sóc (5-FU, 5-floraxin) và hợp chất 124 (5 mg/kg hoặc 15 mg/kg). Ngoại trừ 5-FU (mà được dùng IP vào các ngày 1 và 3), tất cả các hợp chất được dùng bằng đường miệng. Hợp chất 124 (5 hoặc 15 mg/kg) được dùng qua đường miệng (PO) hàng ngày. Cân nặng và tình trạng của các con vật được ghi lại hàng ngày, và các khối u được đo vào các ngày thứ Hai, Tư và Sáu.

HÌNH 3D là biểu đồ thể tích khối u trung bình dưới dạng hàm theo thời gian, và thể hiện rằng thể tích khối u trung bình được làm giảm ở các con chuột có mô ghép khác loài COLO 205 và được điều trị bằng Hợp chất 124 so với các con chuột có mô ghép khác loài COLO 205 và được điều trị bằng chất dẫn thuốc. Các kết quả thu được từ việc

xử lý bằng hợp chất 124, cụ thể là liều 15mg/kg của Hợp chất 124, tốt hơn là so với các kết quả thu được nhờ sử dụng 5-FU.

Theo một nghiên cứu khác, các tác dụng của Hợp chất 124 lên sự sinh trưởng của khối u được đánh giá nhờ sử dụng mô hình ghép khác loài bệnh bạch cầu nguyên bào cấp tính MOLT 4 ở các con chuột SCID. Các tế bào bệnh bạch cầu nguyên bào cấp tính MOLT 4 (CRL-1582) được lấy từ ATCC. Các tế bào này được nuôi trong môi trường RPMI-1640 được bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò, 1% penixilin và streptomycin. Các tế bào được cấy chuyển bằng cách chuyển các tế bào nổi vào bình thót cổ mới và trypsin hóa các tế bào bám dính trước khi cấy chuyển ở tỷ lệ 1:4. MOLT 4 các tế bào được thu gom bằng cách ly tâm và đếm nhờ sử dụng máy đếm huyết cầu. Các tế bào được tạo huyền phù lại trong PBS ở nồng độ 5×10^7 tế bào mỗi mL. Các tế bào được đặt trên đá, và sau đó trộn với thể tích tương đương của Matrigel™ (BD Biosciences CB-40234). Hỗn hợp này được giữ trên đá và tiêm vào sườn trái của các con chuột với thể tích 0,2 mL, tương đương với 5×10^6 tế bào mỗi con chuột. Ba mươi hai (32) con chuột SCID được tiêm dưới da ở sườn trái với 5×10^6 các tế bào MOLT 4. Bắt đầu việc điều trị khi các khối u đạt thể tích trung bình là $106,5 \text{ mm}^3$ (độ lệch chuẩn $\pm 33,9 \text{ mm}^3$, CV 31,9%, khoảng $43\text{-}181 \text{ mm}^3$). Các con chuột được chia thành bốn (4) nhóm gồm tám (8) con chuột, một nhóm gồm 5 con chuột và một nhóm gồm bốn con chuột, sao cho thể tích khối u trung bình ở mỗi nhóm là nằm trong khoảng 102 đến 111 mm^3 . Các con chuột được điều trị bằng chất dẫn thuốc, chuẩn của đối chứng chăm sóc (doxorubixin 5 mg/kg IP Ngày 1 và 15) hoặc Hợp chất 124 (5 mg/kg hoặc 15 mg/kg). Ngoại trừ doxorubixin (mà được dùng IP), tất cả các hợp chất được dùng bằng đường miệng. Hợp chất 124 (5 hoặc 15 mg/kg) được dùng qua đường miệng (PO) hàng ngày. Cân nặng và tình trạng của các con vật được ghi lại hàng ngày, và các khối u được đo vào các ngày thứ Hai, Tư và Sáu.

HÌNH 3E là biểu đồ thể tích khối u trung bình dưới dạng hàm theo thời gian, và thể hiện rằng thể tích khối u trung bình được làm giảm ở các con chuột có mô ghép khác loài MOLT 4 và được điều trị bằng Hợp chất 124 so với các con chuột mô ghép khác loài MOLT 4 và được điều trị bằng chất dẫn thuốc.

Ví dụ 5. U nguyên bào thần kinh đệm

Các tế bào (U87MG và U251MG) được tách ra và huyền phù lại ở mức 1×10^5 tế bào/mL. 5.000 tế bào được được tải vào đĩa giọt treo (3D Biomatrix loại Số: HDP1096) và ủ trong 5 ngày (37°C ; 5% CO_2) để tạo ra các dạng cầu. 300 μL Matrix Gel (Corning Matrigel Cat# 354234; Lot# 3330622) được trải mỗi giếng trong đĩa 24 giếng và ủ trong

30 phút. Các dạng cầu được loại bỏ khỏi đĩa giọt treo và cấy vào MATRIGEL™ (1 dạng cầu mỗi giếng). Các dạng cầu được ủ trong 15 phút và sau đó 460 µL môi trường được bổ sung. Sau khi ủ qua đêm các dạng cầu, 1 µM Hợp chất 124 được bổ sung vào thể tích cuối là 1 mL/giếng. Các đĩa được phân tích ở vài thời điểm nhờ sử dụng kính hiển vi pha 40X và 20X, và chụp ảnh các dạng cầu này.

HÌNH 4 là các hình ảnh của các dạng cầu đối chứng U87MG và U251MG và các dạng cầu U87MG và U251MG được điều trị bằng 1 µM Hợp chất 124, và thể hiện các tác dụng của việc xử lý bằng hợp chất 124 trên hai dòng tế bào u nguyên bào thần kinh đệm. Các dạng cầu U87MG được điều trị bằng Hợp chất 124 (1 µM) chứng tỏ sự giảm đáng kể về sự sinh trưởng tế bào như so với đối chứng, mà không thể hiện sự lan rộng hoặc sinh trưởng bất kỳ của các tế bào bên ngoài hình cầu. Ở các dạng cầu U251 được điều trị bằng Hợp chất 124, tuy nhiên, ngoài sự giảm đáng kể về sự sinh trưởng tế bào như so với đối chứng, còn lưu ý thấy sự thu nhỏ dạng cầu với việc loại trừ hoàn toàn sự sinh trưởng tế bào bất kỳ ở ngoài hình cầu. Dựa trên phân tích kính hiển vi, quan sát thấy sự phá hủy hoàn toàn các tế bào này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Cronshaw JM and Matunis MJ. 2004. The nuclear pore complex: disease associations and functional correlations *TRENDS Endocrin Metab.* 15:34-39

Falini B et al. 2006. Both carboxy-terminus NES motif and mutated tryptophan(s) are crucial for aberrant nuclear export of nucleophosmin leukemic mutants in NPMc+ AML *Blood.* 107:4514-4523.

Cai X and Liu X. 2008. Inhibition of Thr-55 phosphorylation restores p53 nuclear localization and sensitizes cancer cells to DNA damage. *PNAS.* 105:16958-16963.

Daelemans D, Afonina E, Nilsson J 2002 A synthetic HIV-1 Rev inhibitor interfering with the CRM1-mediated nuclear export. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(22):14440-5.98052-2517.

Davis JR et al. 2007. Controlling protein compartmentalization to overcome disease *Pharmaceut Res.* 24:17-27.

Freundt E, Yu L, Park E, et al 2009 Molecular determinants for subcellular localization of the severe acute respiratory syndrome coronavirus open reading frame 3b protein. *J Virol* 83(13):6631-40.

Ghildyal R, Ho A, Dias M, et al 2009 The respiratory syncytial virus matrix protein possesses a CRM1-mediated nuclear export mechanism. *J Virol* 83(11):5353-62.

Ghosh CC et al 2008 Analysis of nucleocytoplasmic shuttling of NF kappa B proteins in human leukocytes. *Methods Mol Biol.* 457:279-92.

Gupta N et al 2008 Retinal tau pathology in human glaucomas. *Can J Ophthalmol.* 2008 Feb;43(1):53-60.

Hoshino L et al. 2008. Combined effects of p53 gene therapy and leptomycin B in human esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology.* 75:113-119.

Lain S et al. 1999a An inhibitor of nuclear export activates the p53 response and induces the localization of HDM2 and p53 to U1A-positive nuclear bodies associated with the PODs *Exp Cell Res.* 248:457-472.

Lain S et al. 1999b. Accumulating active p53 in the nucleus by inhibition of nuclear export: a novel strategy to promote the p53 tumor suppressor function *Exp Cell Res.* 253:315.

Muller PA et al. 2009 Nuclear-cytosolic transport of COMMD1 regulates NF-kappaB and HIF-1 activity. *Traffic* 10(5):514-27.

Mutka S 2007 Nuclear Export Inhibitors (NEIs) as novel cancer therapies AACR Annual Meeting. Poster 5609.

Mutka S, Yang W, Dong S, et al. 2009. Identification of nuclear export inhibitors with potent anticancer activity in vivo. *Cancer Res.* 69: 510-7.

Nakahara J et al. 2009. Abnormal expression of TIP30 and arrested nucleocytoplasmic transport within oligodendrocyte precursor cells in multiple sclerosis *J Clin Invest.* 119:169-181.

Noske A et al. 2008. Expression of the nuclear export protein chromosomal region maintenance/exportin 1/Xpo1 is a prognostic factor in human ovarian cancer. *Cancer.* 112:1733-1743.

Pollard V & Malim M. 1998 The HIV-1 Rev protein *Annu Rev Microbiol* 52:491-532.

Rawlinson S, Pryor M, Wright P, Jans D 2009 CRM1-mediated nuclear export of dengue virus RNA polymerase NS5 modulates interleukin-8 induction and virus production. *J Biol Chem* 284(23):15589-97.

Sanchez V, Mahr J, Orazio N, et al 2007 Nuclear export of the human cytomegalovirus tegument protein pp65 requires cyclin-dependent kinase activity and the CRM1 exporter. *J Virol* 81(21):11730-6..

Sorokin AV et al. 2007. Nucleocytoplasmic transport of proteins . *Biochemistry* 72:1439-1457.

Terry LJ et al. 2007. Crossing the nuclear envelope: hierarchical regulation of nucleocytoplasmic transport. *Science* 318:1412-1416.

Van der Watt PJ et al. 2008. The Karyopherin proteins, CRM1 and Karyopherin beta1, are overexpressed in cervical cancer and are critical for cancer cell survival and proliferation. *Int J Canc.* 124:1829-1840.

Walsh MD et al. 2008 Exportin 1 inhibition attenuates nuclear factor-kappaB-dependent gene expression. *Shock* 29:160-166.

Williams P, Verhagen J, Elliott G 2008 Characterization of a CRM1-dependent nuclear export signal in the C terminus of herpes simplex virus type 1 tegument protein UL47. *J Virol* 82(21):10946-52.

Yang W 2007 Anti-tumor activity of novel nuclear export inhibitors (NEIs) in multiple murine leukemia models. *AACR Annual Meeting*. Poster 5597.

Yao Y et al. 2009. The expression of CRM1 is associated with prognosis in human osteosarcoma. *Oncol Rep.* 21:229-35.

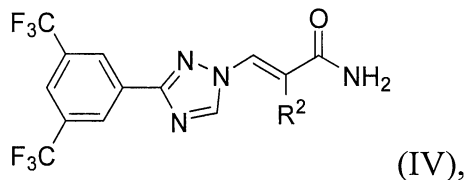
Zimmerman TL et al 2006 Nuclear export of retinoid X receptor alpha in response to interleukin-1beta-mediated cell signaling: roles for JNK and SER260. *J Biol Chem* 281:15434-15440.

Các giải pháp của tất cả các bằng sáng chế, đơn công bố và các tài liệu viện dẫn ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Mặc dù sáng chế được thể hiện và mô tả cụ thể với sự viện dẫn đến các phương án ví dụ của nó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các thay đổi khác nhau về dạng và chi tiết có thể được thực hiện ở đó mà không vượt ra khỏi phạm vi của sáng chế được bao hàm trong các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu trúc IV:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^2 được chọn từ heteroaryl có từ 5 đến 15 nguyên tử vòng tùy ý được thế và aryl có từ 6 đến 12 nguyên tử vòng tùy ý được thế.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 là heteroaryl có từ 5 đến 15 nguyên tử vòng tùy ý được thế.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế, có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^2 là heteroaryl có 5 cạnh tùy ý được thế, có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó R^2 là pyrrolyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, hoặc oxadiazolyl tùy ý được thế.

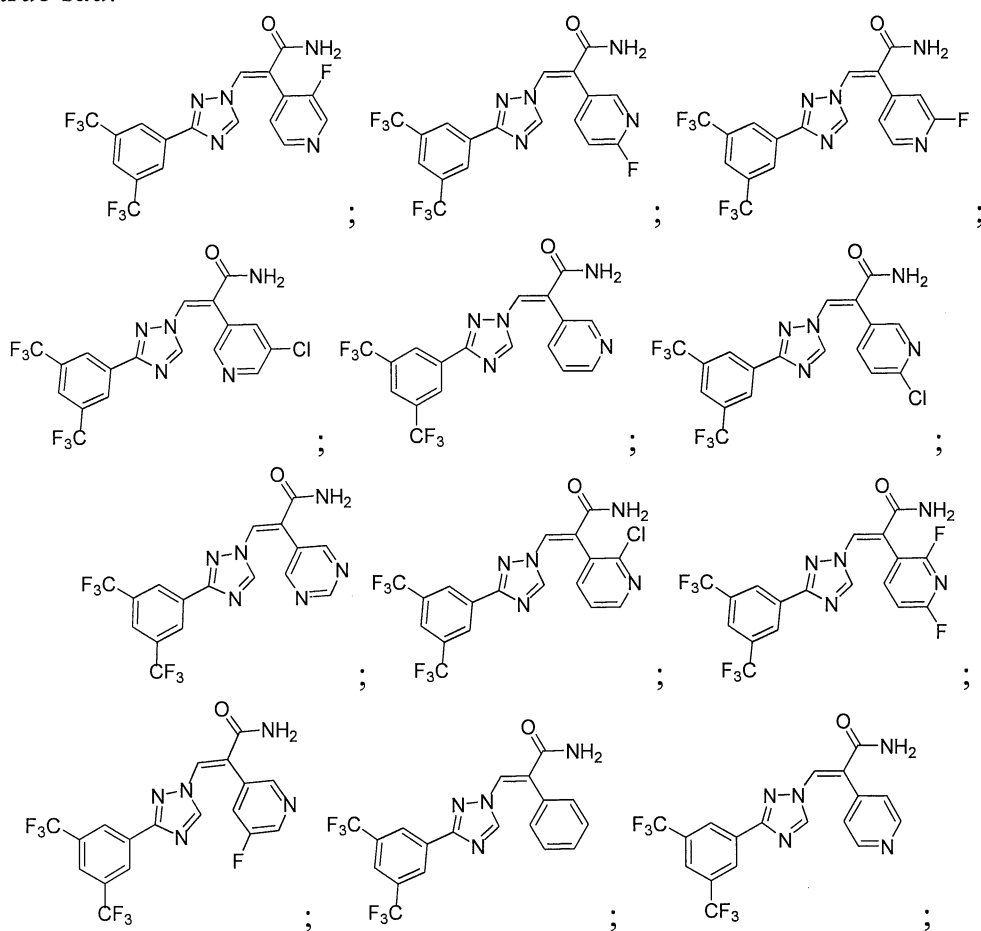
6. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^2 là heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thế, có 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm bao gồm nitơ, oxy và lưu huỳnh.

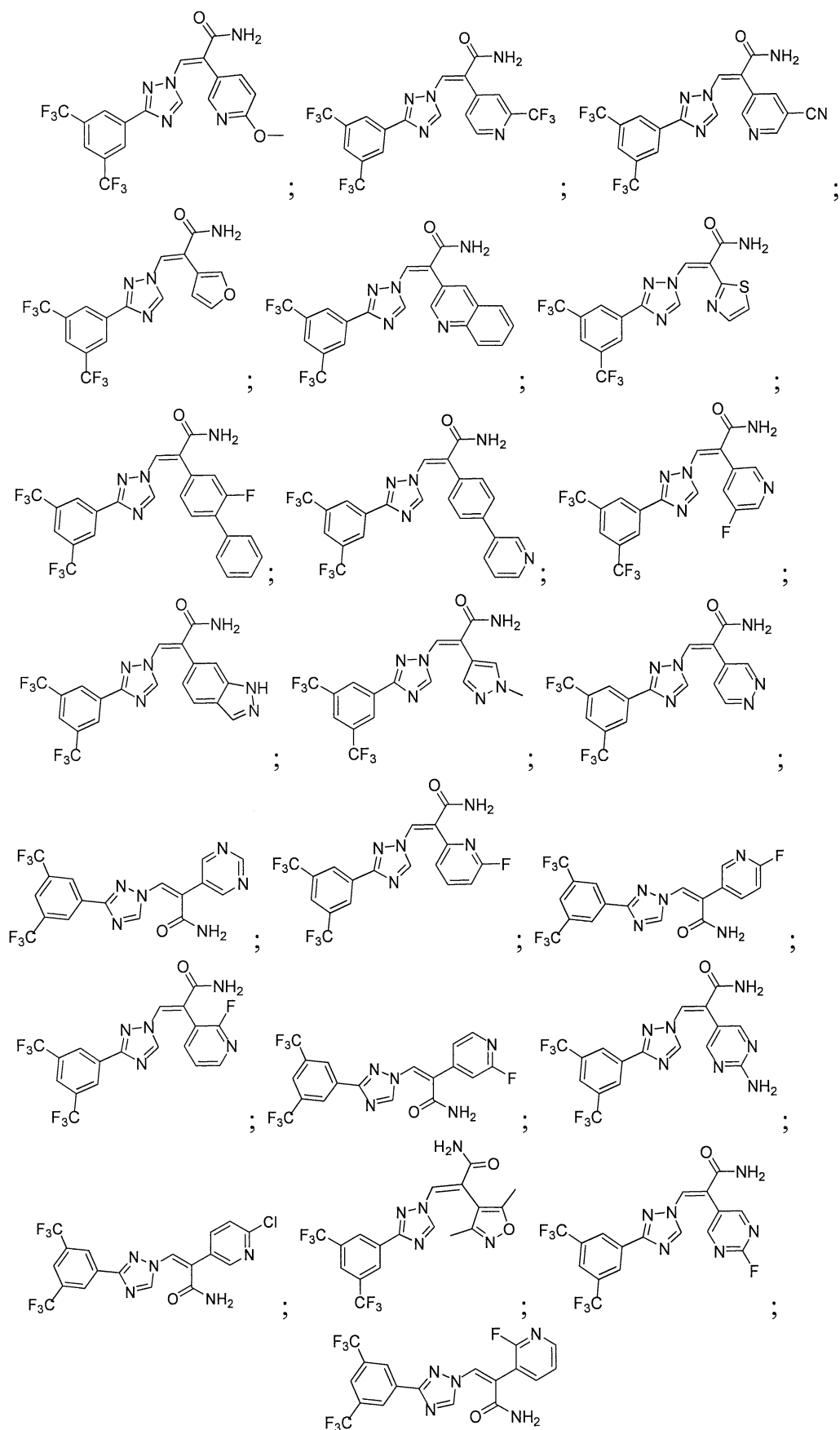
7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó R^2 là pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyridazinyl hoặc triazinyl tùy ý được thế.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^2 tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_1 - C_4 alkyl, halo- C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, C_1 - C_4 thioalkoxy, hydroxyl, amino, C_1 - C_4 alkylamino, C_1 - C_4 dialkylamino, sulfhydryl, xyano, C_6 aryl và heteroaryl có từ 5 đến 6 nguyên tử vòng.

9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó R^2 tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ flo, clo, C_1 - C_4 alkyl, $-CF_3$, amino và xyano.

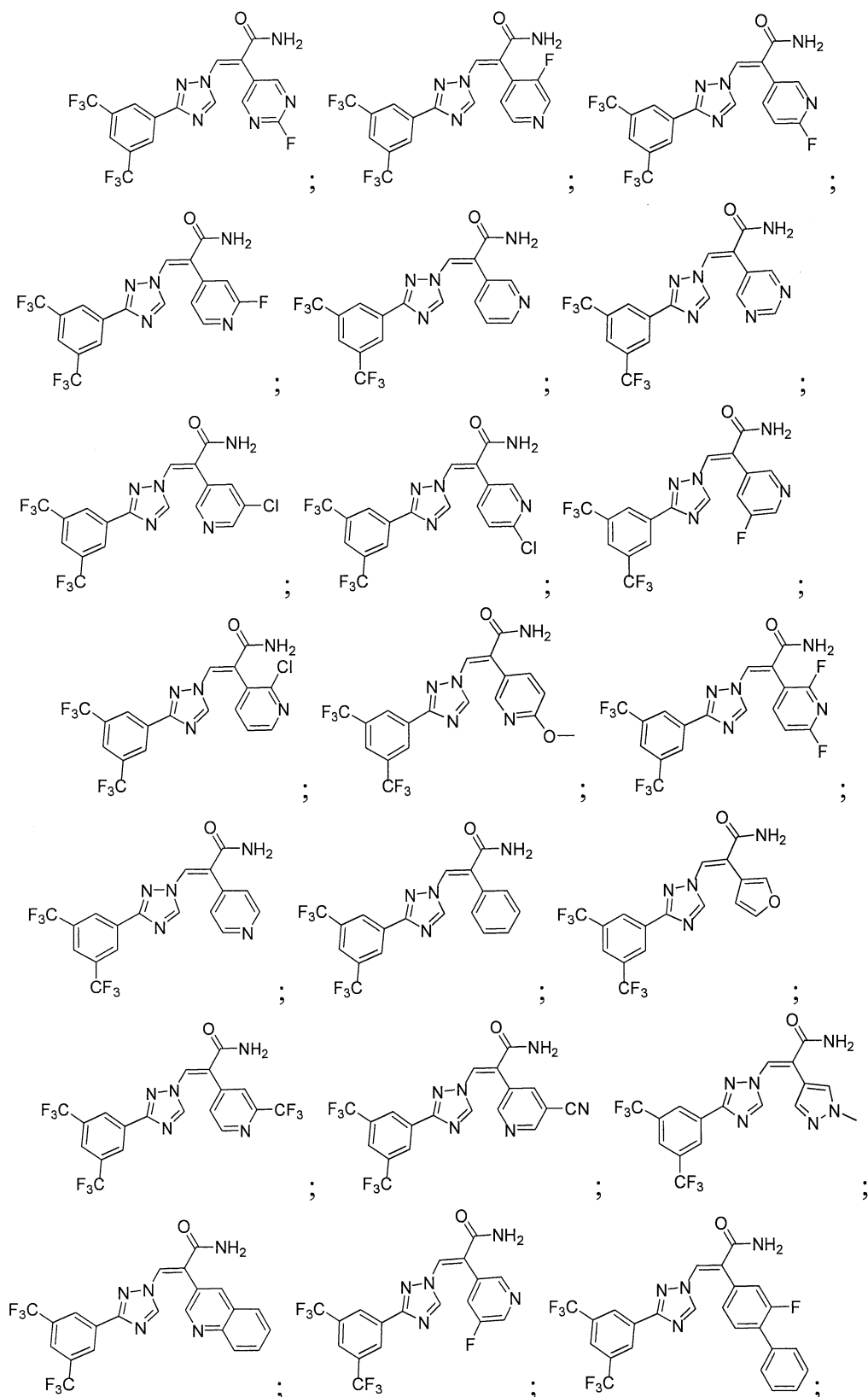
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức bất kỳ trong số các công thức cấu trúc sau:

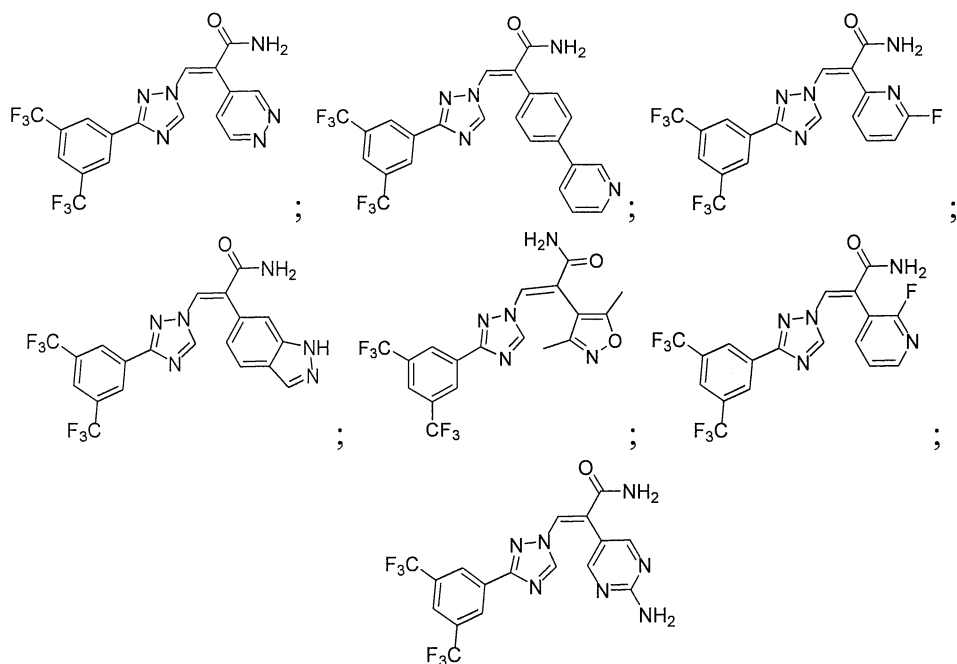




hoặc muối được dùng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên.

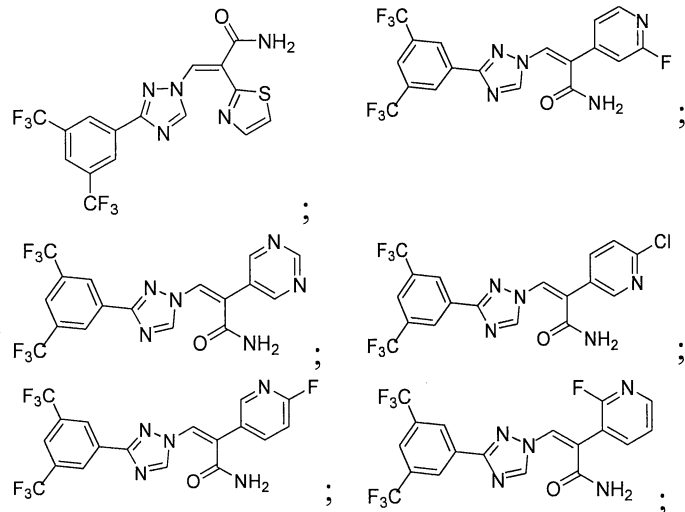
11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này được chọn từ:





hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó liên kết đôi ngoài vòng là ở cấu hình trans.

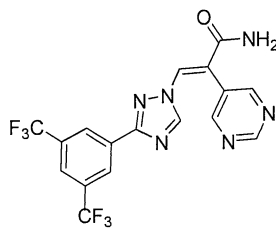
12. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này được chọn từ:



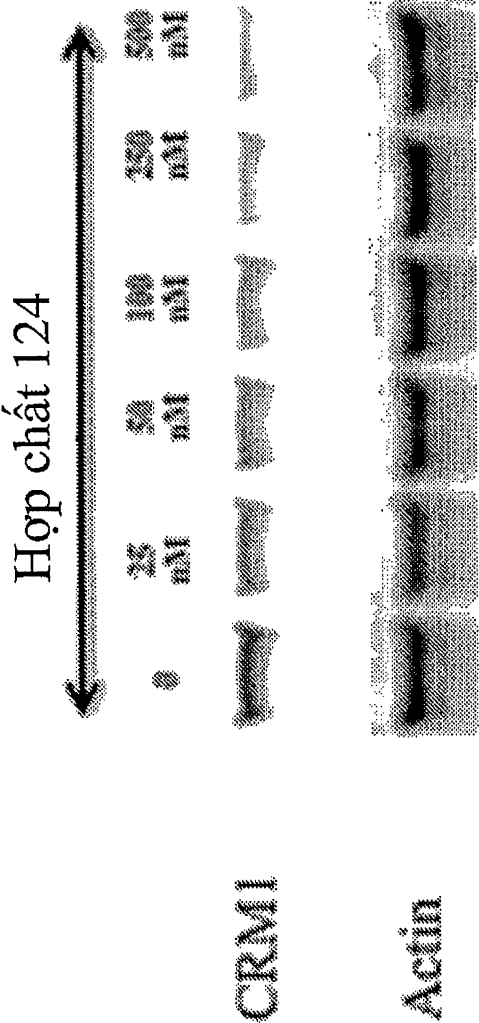
hoặc muối được dụng của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trên, trong đó liên kết đôi ngoài vòng là ở cấu hình cis.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.

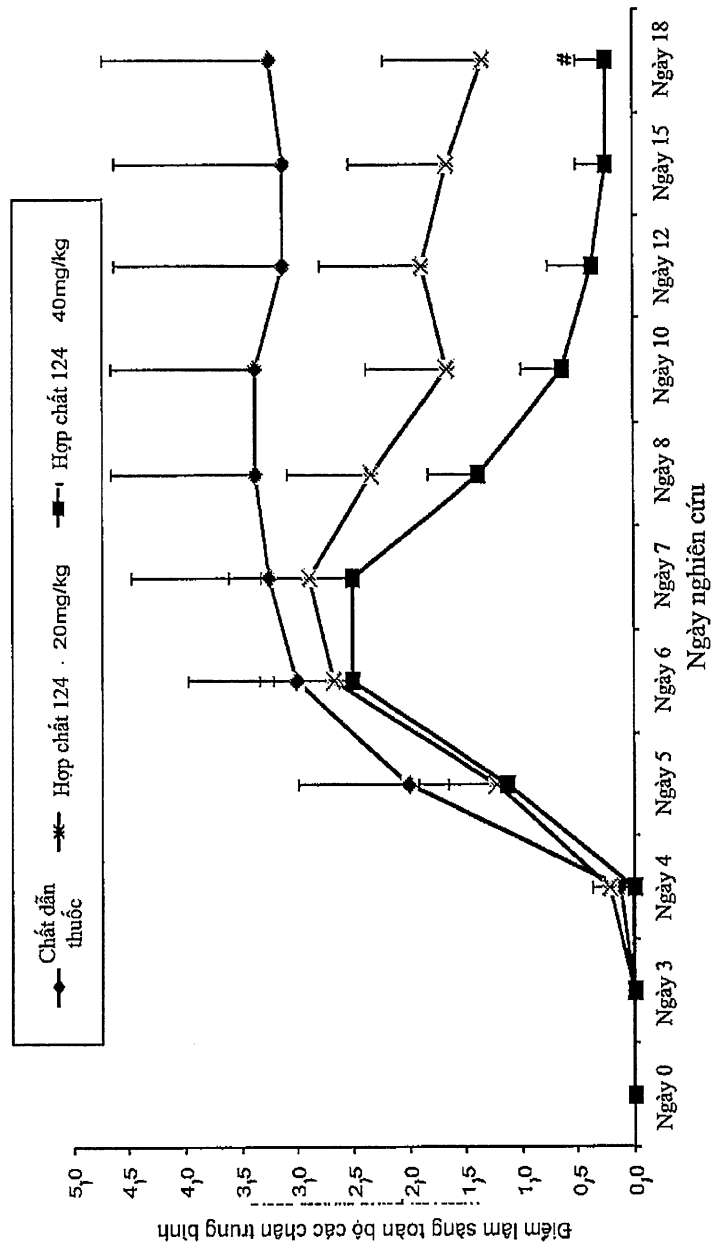
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức cấu trúc sau:



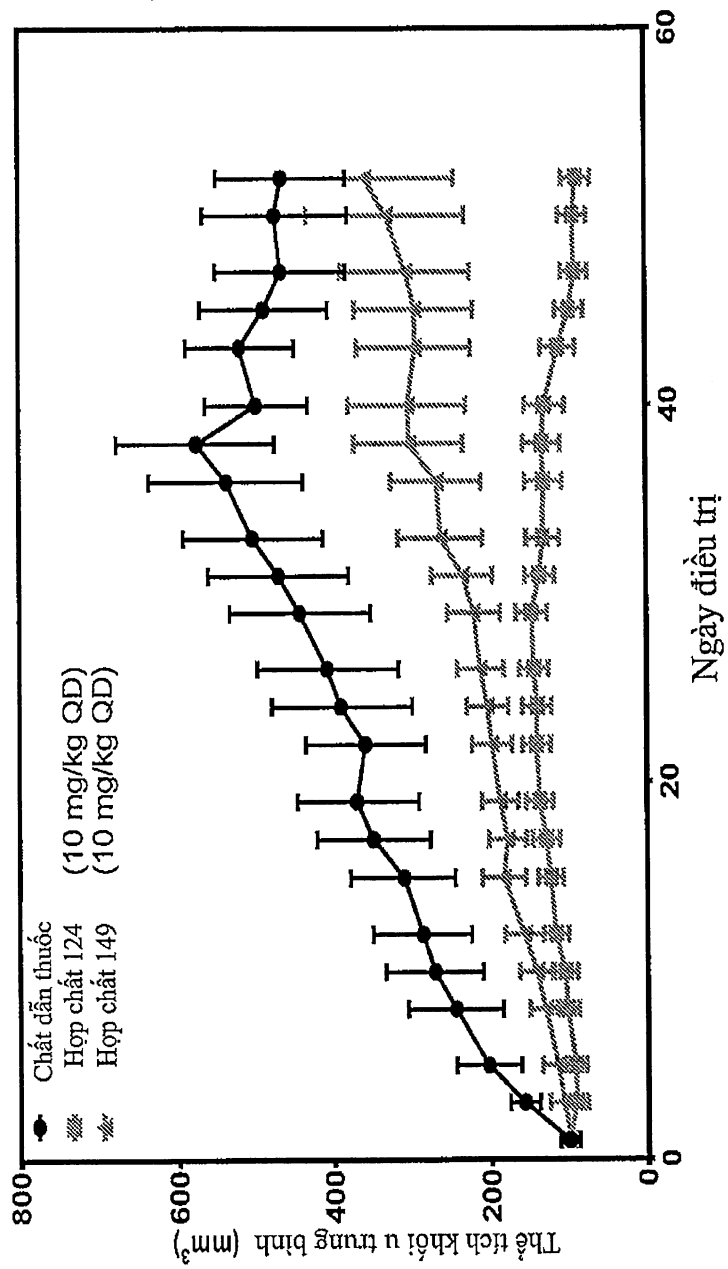
hoặc muối được dụng của nó.



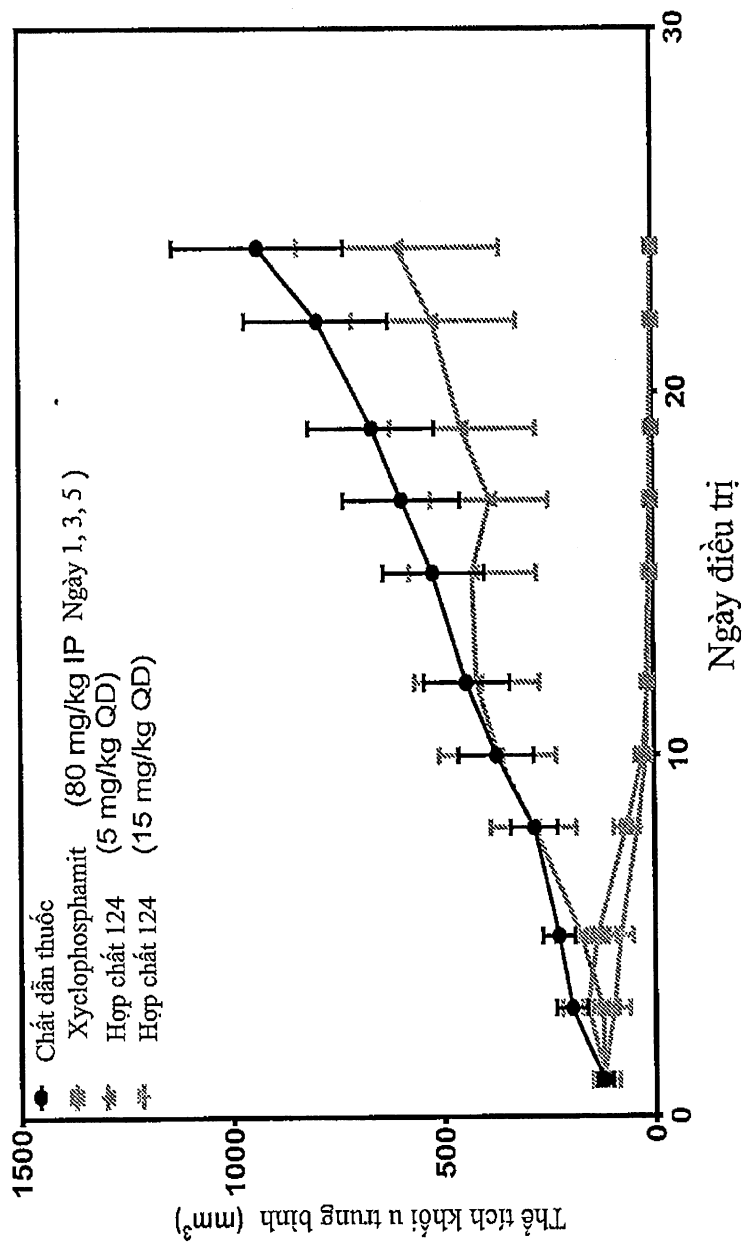
Hình 1



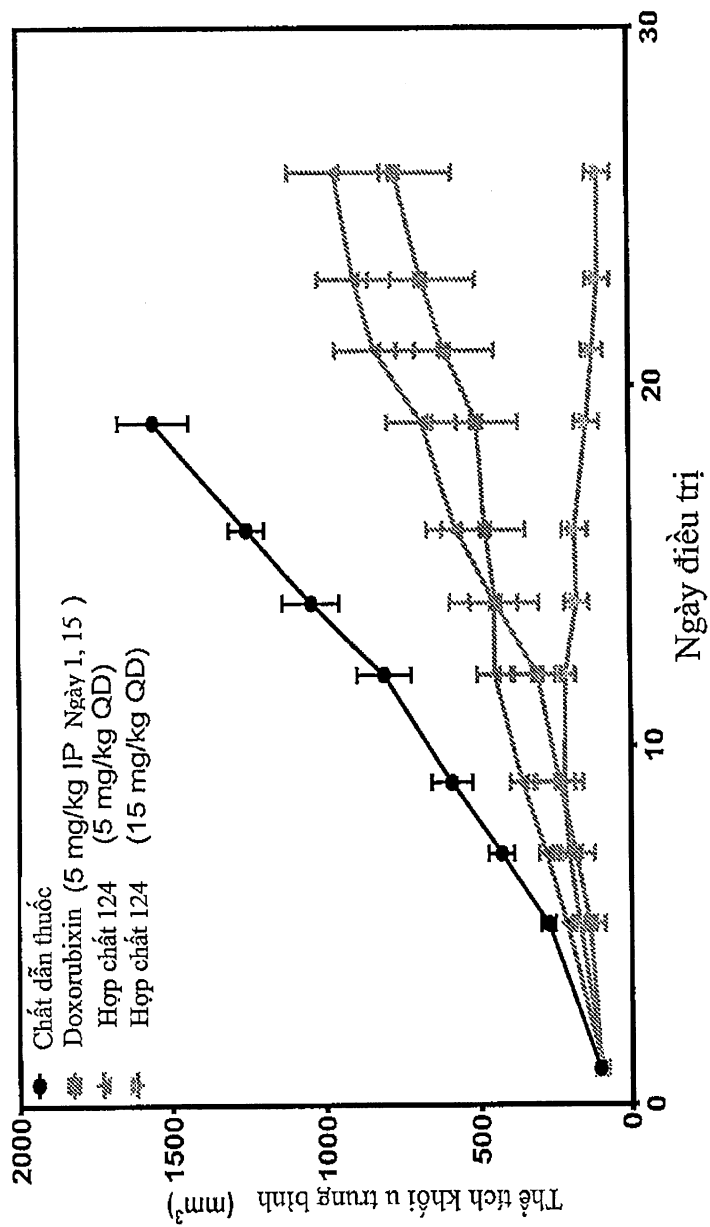
Hình 2



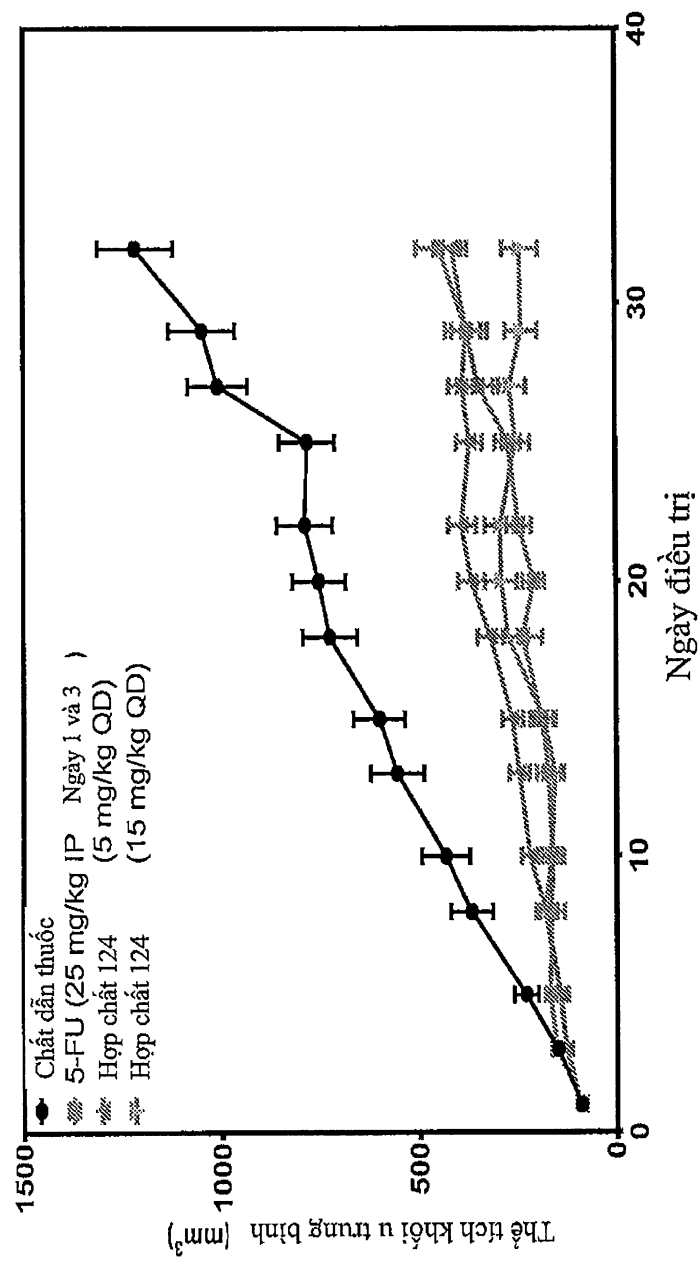
Hình 3A



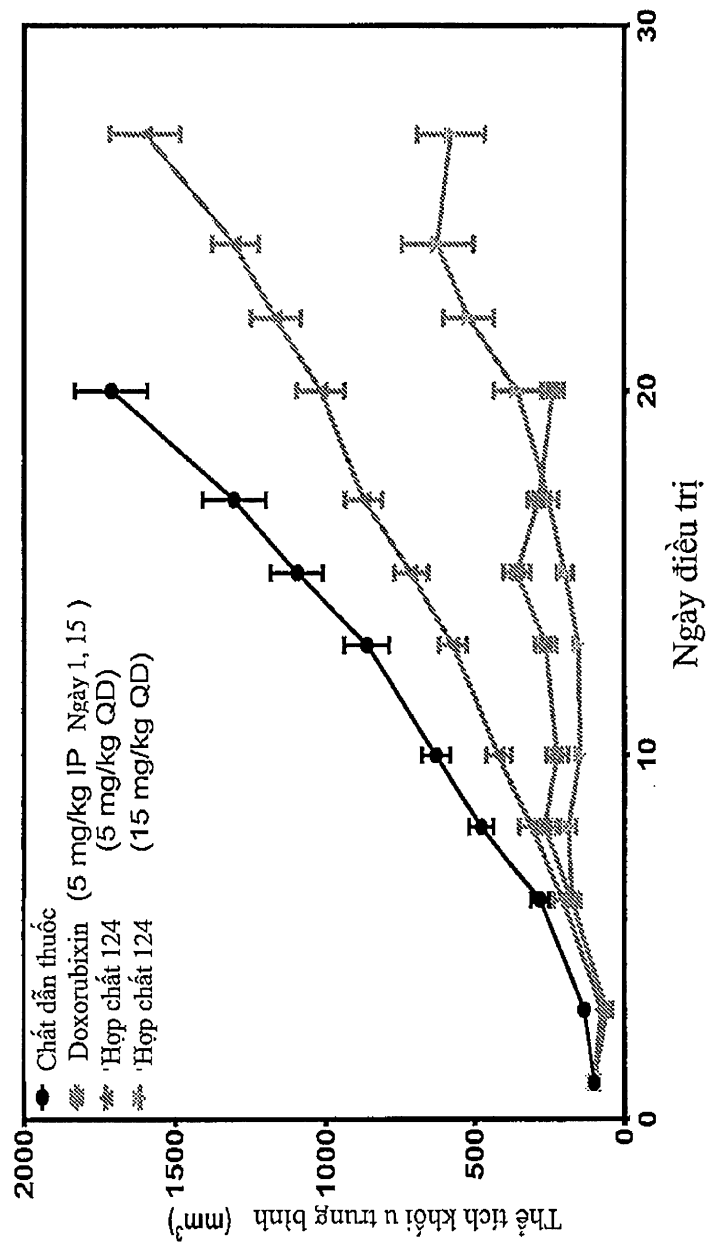
Hình 3B



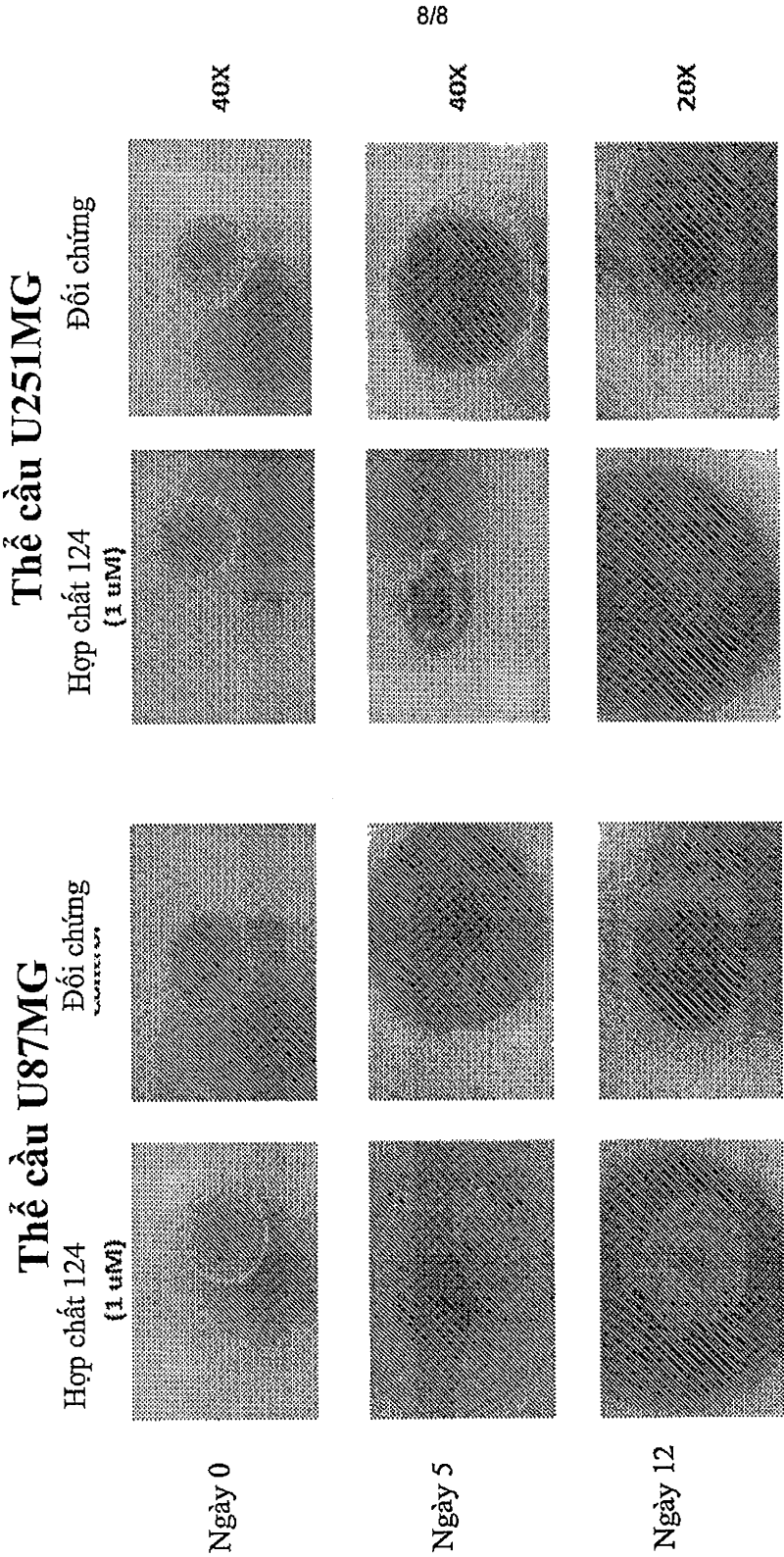
Hình 3C



Hình 3D



Hình 3E



Hình 4