



MD/EP 3452448 T2 2024.04.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3452448 (13) T2

- (51) Int. Cl: C07D 213/73 (2006.01.01)
C07D 317/64 (2006.01.01)
C07D 231/56 (2006.01.01)
C07D 401/04 (2006.01.01)
C07D 237/14 (2006.01.01)
C07D 237/16 (2006.01.01)
C07D 405/08 (2006.01.01)
C07D 241/18 (2006.01.01)
C07D 471/04 (2006.01.01)
C07D 261/08 (2006.01.01)
C07D 261/20 (2006.01.01)
C07C 235/00 (2006.01.01)
C07D 271/113 (2006.01.01)
C07D 213/30 (2006.01.01)
C07D 213/64 (2006.01.01)
C07D 213/66 (2006.01.01)
A61K 31/44 (2006.01.01)
A61P 35/00 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2019 0301 (22) Data de depozit: 2017.05.05 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 17723899.5, 2017.05.05 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3452448, 2019.03.13 (31) Numărul cererii prioritare: 201662332278 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2016.05.05 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 04/2024, 2024.04.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 51/2023, 2023.12.20 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 04/2019, 2019.04.30
(71) Solicitanți: CALICO Life Sciences LLC, US; ABBVIE Inc., US (72) Inventatori: SIDRAUSKI Carmela, US; PLIUSHCHEV Marina, US; FROST Jennifer M., US; BLACK Lawrence A., US; XU Xiangdong, US; SWEIS Ramzi Farath, US; SHI Lei, US; ZHANG Qingwei, US; TONG Yunsong, US; HUTCHINS Charles W., US; CHUNG Seungwon, US; DART Michael J., US (73) Titulari: CALICO Life Sciences LLC, US; ABBVIE Inc., US (74) Mandatar autorizat: CORCODEL Angela	

(54) Modulatori ai răspunsului integrat la stres

MD/EP 3452448 T2 2024.04.30

(57) Rezumat:

1

Sunt furnizate compuși, compoziții și metode utile pentru modularea răspunsului la stres integrat (ISR) și pentru tratarea bolilor asociate; tulburări și stări.

2

Revendicări: 3

(54) Modulators of the integrated stress pathway**(57) Abstract:**

1

Provided herein are compounds, compositions, and methods useful for modulating the integrated stress response (ISR)

2

and for treating related diseases; disorders and conditions.

Claims: 3

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de solicitant)****STADIUL TEHNICII**

La metazoare, diverse semnale de stres converg la un singur eveniment de fosforilare la serina 51 a unui efector comun, factorul de inițiere a translației eIF2 α . Această etapă este efectuată de patru kinaze eIF2 α din celulele de mamifere: PERK, care răspunde la o acumulare de proteine nepliate în reticulul endoplasmatic (ER), GCN2 la deficitul de aminoacizi și la lumina UV, PKR la infecția virală și stresul metabolic și HRI la deficitul de hem. Această colecție de căi de semnalizare a fost numită "răspuns integrat la stres" (ISR), deoarece converg către același eveniment molecular. Fosforilarea eIF2 α are ca rezultat o atenuare a translației cu consecințe care permit celulelor să facă față tensiunilor variate (Wek, R.C. și colab., Biochem Soc Trans (2006) 34(Pt 1):7-11).

eIF2 (care este format din trei subunități, α , β și γ) leagă GTP și inițiatorul Met-ARNt pentru a forma complexul ternar (eIF2-GTP-Met-ARNt), care, la rândul său, se asociază cu subunitatea ribozomală 40S care scanează 5'UTR al ARNm pentru a selecta codonul AUG de inițiere. La fosforilarea subunității sale α , eIF2 devine un inhibitor competitiv al factorului său de schimb GTP (GEF), eIF2B (Hinnebusch, A.G. și Lorsch, J.R. Cold Spring Harbor Perspect Biol (2012) 4(10)). Legarea strânsă și neproductivă a eIF2 fosforilat de eIF2B previne încărcarea complexului eIF2 cu GTP, blocând astfel formarea complexului ternar și reducând inițierea translației (Krishnamoorthy, T. și colab., Mol Cell Biol (2001) 21(15):5018-5030). Deoarece eIF2B este mai puțin abundent decât eIF2, fosforilarea doar a unei mici fracțiuni din totalul de eIF2 are un impact dramatic asupra activității eIF2B în celule.

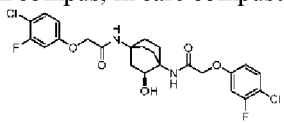
eIF2B este o mașină moleculară complexă, compusă din cinci subunități diferite, de la eIF2B1 la eIF2B5. eIF2B5 catalizează reacția de schimb GDP/GTP și, împreună cu o subunitate parțial omoloagă eIF2B3, constituie "nucleul catalitic" (Williams, D.D. și colab., J Biol Chem (2001) 276:24697-24703). Cele trei subunități rămase (eIF2B1, eIF2B2 și eIF2B4) sunt, de asemenea, foarte omoloage una cu cealaltă și formează un "sub-complex de reglare" care furnizează locuri de legare pentru substratul eIF2 al eIF2B (Dev, K. și colab., Mol Cell Biol (2010) 30:5218-5233). Schimbul de PIB cu GTP în eIF2 este catalizat de factorul său dedicat de schimb de nucleotide de guanină (GEF) eIF2B. eIF2B există ca decamer (B1₂ B2₂ B3₂ B4₂ B5₂) sau dimer a doi pentameri în celule (Gordiyenko, Y. și colab., Nat Commun (2014) 5:3902; Wortham, N.C. și colab., FASEB J (2014) 28:2225-2237). Molecule precum ISRIB interacționează cu și stabilizează conformația dimerului eIF2B, sporind astfel activitatea intrinsecă a GEF și făcând celulele mai puțin sensibile la efectele celulare ale fosforilării eIF2 α (Sidrauski, C. și colab., eLife (2015) e07314; Sekine, Y. și colab., Science (2015) 348:1027-1030). US 2016/096800 descrie compuși și metode utile pentru modularea efectelor translaționale ale fosforilării eIF2 α , răspunsului integrat la stres (ISR) și răspunsului proteic nepliat (UPR); pentru tratarea bolilor; pentru creșterea producției de proteine și pentru îmbunătățirea memoriei pe termen lung.

Terapiile cu molecule mici care pot modula activitatea eIF2B pot avea potențialul de a atenua ramura PERK a UPR și ISR general și, prin urmare, pot fi utilizate în prevenirea și/sau tratamentul diferitelor boli, cum ar fi o boală neurodegenerativă, o leucodistrofie, cancer, o boală inflamatorie, o boală musculo-scheletică sau o boală metabolică.

REZUMATUL INVENȚIEI

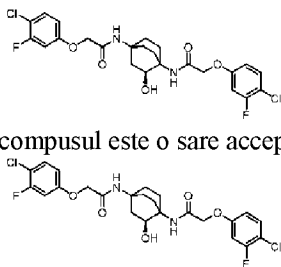
Prezenta invenție prezintă compuși, compoziții și compuși pentru utilizare în modularea eIF2B (de exemplu, activarea eIF2B) și atenuarea căii de semnalizare ISR. În unele variante de realizare, prezenta invenție prezintă un modulator eIF2B (de exemplu, un activator eIF2B) care cuprinde compuși descriși aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic ai acestora. În alte variante de realizare, prezenta invenție prezintă compuși descriși aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestora pentru utilizare în tratamentul unei boli sau tulburări, de exemplu, o boală neurodegenerativă, o leucodistrofie, cancer, o boală inflamatorie, o boală musculo-scheletică, o boală metabolică sau o boală sau tulburare asociată cu funcția afectată a eIF2B sau a componentelor din calea ISR (de exemplu, calea eIF2).

Prezenta invenție furnizează un compus, în care compusul este

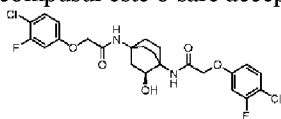


sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

În unele variante de realizare, compusul este



În unele variante de realizare, compusul este o sare acceptabilă farmaceutic a



Compusul descris aici sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia poate fi formulat ca o compoziție acceptabilă farmaceutic cuprinzând un compus descris aici și un purtător acceptabil farmaceutic.

Un compus sau o compoziție descrisă aici poate fi utilizat într-o metodă de tratare a unei boli neurodegenerative, a leucodistrofiei, a cancerului, a unei boli inflamatorii, a unei boli musculo-scheletale, a unei boli metabolice sau a unei boli sau tulburări asociate cu funcția afectată a eIF2B sau a componentelor din calea ISR (de exemplu, calea eIF2) la un subiect, în care metoda cuprinde administrarea unui compus descris aici sau a unei săruri acceptabile farmaceutic, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer al acestuia, sau a unei compoziții a acestuia, la un subiect.

Un compus sau o compoziție descrisă aici poate fi utilizat într-o metodă de tratare a unei boli sau tulburări legate de modulare (de exemplu, o scădere) a activității sau a nivelului eIF2B, modulare (de exemplu, o scădere) a activității sau nivelului eIF2a, modulare (de exemplu, o creștere) a fosforilării eIF2a, modularea (de exemplu, o creștere) a activității căii eIF2a fosforilate sau modularea (de exemplu, o creștere) a activității ISR la un subiect, în care metoda cuprinde administrarea compusului sau a unei săruri acceptabile farmaceutic, solvat hidrat, tautomer sau stereoisomer al acestuia, sau o compoziție a acestuia, la un subiect. Boala poate fi cauzată de o mutație a unei gene sau a unei secvențe de proteine legate de un membru al căii eIF2 (de exemplu, calea de semnalizare eIF2α sau calea ISR).

DESCRIEREA DETALIATĂ A INVENȚIEI

Prezenta invenție prezintă compușii descriși aici. O compoziție sau un compus descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia poate fi utilizat, de exemplu, în modularea (de exemplu, activarea) eIF2B și atenuarea căii de semnalizare ISR.

Definiții

Definiții chimice

Definițiile grupurilor funcționale specifice și ale termenilor chimici sunt descrise mai detaliat mai jos. Elementele chimice sunt identificate în conformitate cu Tabelul periodic al elementelor, versiunea CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, Ed., capacul interior și grupurile funcționale specifice sunt în general definite așa cum este descris aici. În plus, principiile generale ale chimiei organice, precum și fragmentele funcționale specifice și reactivitatea, sunt descrise în Thomas Sorrell, *Organic Chemistry*, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; and Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Abrevierile utilizate aici au semnificația lor convențională în domeniul chimiei și biologiei. Structurile chimice și formulele prezentate aici sunt construite conform regulilor standard de valență chimică cunoscute în domeniul chimiei.

Compușii descriși aici pot cuprinde unul sau mai multe centre asimetrice și astfel pot exista în diferite forme izomerice, de exemplu, enantiomeri și/sau diastereomeri. De exemplu, compușii descriși aici pot fi sub forma unui enantiomer individual, diastereomer sau izomer geometric sau pot fi sub forma unui amestec de stereoisomeri, incluzând amestecuri racemice și amestecuri îmbogățite în unul sau mai mulți stereoisomeri. Izomerii pot fi izolați din amestecuri prin metode cunoscute specialiștilor în domeniu, incluzând cromatografia lichidă chirală la presiune înaltă (HPLC) și formarea și cristalizarea sărurilor chirale; sau izomerii preferați pot fi preparați prin sinteze asimetrice. Vezi, de exemplu, Jacques și colab., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen și colab., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); și Wilen, *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). Invenția cuprinde în mod suplimentar, compușii descriși aici ca izomeri individuali în mod substanțial lipsiți de alți izomeri și, alternativ, ca amestecuri de diferiți izomeri.

Așa cum este utilizat aici, un compus enantiomeric pur este substanțial lipsit de alți enantiomeri sau stereoisomeri ai compusului (adică, în exces enantiomeric). Cu alte cuvinte, o formă "S" a compusului este în mod substanțial lipsită de forma "R" a compusului și este, astfel, în exces enantiomeric de forma "R". Termenul "enantiomeric pur" sau "enantiomer pur" denotă faptul că compusul cuprinde mai mult de 75% în greutate, mai mult de 80% în greutate, mai mult de 85% în greutate, mai mult de 90% în greutate, mai mult de 91% în greutate, mai mult de 92% în greutate, mai mult de 93% în greutate, mai mult de 94% în greutate, mai mult de 95% în greutate, mai mult de 96% în greutate, mai mult de 97% în greutate, mai mult de 98% în greutate, mai mult de 99% în greutate, mai mult de 99,5% în greutate, sau mai mult de 99,9% în greutate, din enantiomer. În anumite variante de realizare, greutatea se bazează pe greutatea totală a tuturor enantiomerilor sau stereoisomerilor compusului.

În compozițiile furnizate aici, un compus enantiomeric pur poate fi prezent cu alte ingrediente active sau inactive. De exemplu, o compoziție farmaceutică care cuprinde compusul R enantiomeric pur poate cuprinde, de exemplu, aproximativ 90% excipient și aproximativ 10% compus R enantiomeric pur. În anumite variante de realizare, compusul R enantiomeric pur din astfel de compoziții poate cuprinde, de exemplu, cel puțin aproximativ 95% în greutate compus R și cel mult aproximativ 5% în greutate compus S, din greutate totală a compusului. De exemplu, o compoziție farmaceutică care cuprinde compus S enantiomeric pur poate cuprinde, de exemplu, aproximativ 90% excipient și aproximativ 10% compus S enantiomeric pur. În anumite variante de realizare, compusul S enantiomeric pur din astfel de compoziții poate cuprinde, de exemplu, cel puțin aproximativ 95% în greutate compus S și cel mult aproximativ 5% în greutate compus R, din greutatea totală a compusului. În anumite variante de realizare, ingredientul activ poate fi formulat cu puțin sau fără excipient sau purtător.

Compusul descris aici poate cuprinde, de asemenea, una sau mai multe substituții izotopice. De exemplu, H poate fi în orice formă izotopică, inclusiv ^1H , ^2H (D sau deuteriu) și ^3H (T sau tritiu); C poate fi sub orice formă izotopică, inclusiv ^{12}C , ^{13}C și ^{14}C ; O poate fi sub orice formă izotopică, inclusiv ^{16}O și ^{18}O ; și altele asemenea.

Articolele "un" și "o" pot fi folosite aici pentru a se referi la unul sau la mai multe (adică cel puțin unul) dintre obiectele gramaticale ale articolului. Cu titlu de exemplu, "un analog" înseamnă un analog sau mai mult de un analog.

Când este listat un interval de valori, se intenționează să cuprindă fiecare valoare și subintervalul din interval. De exemplu, "C₁-C₆ alchil" este destinat să cuprindă, C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁-C₆, C₁-C₅, C₁-C₄, C₁-C₃, C₁-C₂, C₂-C₆, C₂-C₅, C₂-C₄, C₂-C₃, C₃-C₆, C₃-C₅, C₃-C₄, C₄-C₆, C₄-C₅, și C₅-C₆ alchil.

Următorii termeni se intenționează să aibă semnificațiile prezentate mai jos și sunt utili pentru înțelegerea descrierii și a scopului prevăzut al prezentei invenții.

Un "contraion" sau "contraion anionic" este o grupare încărcată negativ asociată cu o grupare amino cuaternară cationică pentru a menține neutralitatea electronică. Exemple de contraioni includ ioni de halogenură (de exemplu, F⁻, Cl⁻, Br⁻, I⁻), NO₃⁻, ClO₄⁻, OH⁻, H₂PO₄⁻, HSO₄⁻, ionii sulfonat (de exemplu, metansulfonat, trifluormetansulfonat, p-toluensulfonat, benzensulfonat, 10-camfor sulfonat, naftalen-2-sulfonat, 5-sulfonat-acid naftalen-1-sulfonic, 5-sulfonat-acid etan-1-sulfonic și alții asemenea) și ioni carboxilat (de exemplu, acetat, etanoat, propanoat, benzoat, glicerat, lactat, tartrat, glicolat și alții asemenea).

Termenul "săruri acceptabile farmaceutic" este menit să includă săruri ale compușilor activi care sunt preparați cu acizi sau baze relativ netoxice, în funcție de substituenții particulari găsiți pe compușii descriși aici. Când compușii prezentei invenții conțin funcționalități relativ acide, sărurile de adiție de bază pot fi obținute prin punerea în contact a formei neutre a unor astfel de compuși cu o cantitate suficientă de bază dorită, fie pură, fie într-un solvent inert adecvat. Exemple de săruri de adiție de bază acceptabile farmaceutic includ sare de sodiu, potasiu, calciu, amoniu, amino organic, sau sare de magneziu, sau o sare similară. Când compușii din prezenta invenție conțin funcționalități relativ bazice, sărurile de adiție acidă pot fi obținute prin punerea în contact a formei neutre a unor astfel de compuși cu o cantitate suficientă de acid dorit, fie pur, fie într-un solvent inert adecvat. Exemple de săruri de adiție acidă acceptabile farmaceutic le includ pe cele derivate din acizi anorganici cum ar fi acizi clorhidric, bromhidric, azotic, carbonic, monoacidcarbonic, fosforic, monoacidfosforic, diacidfosforic, sulfuric, monoacidsulfuric, hidrodic sau fosforic și alții, derivați de asemenea de la acizi ca și alți asemenea acizi organici relativ netoxici cum ar fi acetic, propionic, izobutiric, maleic, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, lactic, mandelic, ftalic, benzensulfonic, p-tolilsulfonic, citric, tartric, metansulfonic și alții asemenea. De asemenea, sunt incluse săruri ale aminoacizilor, cum ar fi arginat și alții asemenea, și săruri ale acizilor organici cum ar fi acizii glucuronic sau galactunoric și alții asemenea (vezi, de exemplu, Berge și colab., Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Anumiți compuși specifici

ai prezentei invenții conțin atât funcționalități bazice, cât și acide, care permit compușilor să fie transformați fie în săruri de aditie de bază, fie de acid. Alți purtători acceptabili farmaceutic cunoscuți specialiștilor în domeniu sunt adecvați pentru prezenta invenție. Sărurile tind să fie mai solubile în solvenți apoși sau alți solvenți protonici care sunt formele de bază liberă corespunzătoare. În alte cazuri, preparatul poate fi o pulbere liofilizată într-un prim tampon, de exemplu, în 1 mM-50 mM histidină, 0,1%-2% zaharoză, 2%-7% manitol la un interval de pH de 4,5 până la 5,5, care este combinat cu un al doilea tampon înainte de utilizare.

Astfel, compușii prezentei invenții pot exista ca săruri, cum ar fi cu acizi acceptabili farmaceutic. Prezenta invenție include astfel de săruri. Exemple de astfel de săruri includ clorhidrați, bromhidrați, sulfați, metansulfonați, nitrați, maleați, acetati, citrați, fumarati, tartrați (de exemplu, (+)-tartrați, (-)-tartrați sau amestecuri ale acestora, inclusiv amestecuri racemice), succinați, benzoați și săruri cu aminoacizi precum acidul glutamic. Aceste săruri pot fi preparate prin metode cunoscute specialiștilor în domeniu.

Formele neutre ale compușilor sunt de preferință regenerate prin punerea în contact a sării cu o bază sau acid și izolarea compusului de bază, în mod convențional. Forma de bază a compusului diferă de diferitele forme de sare în anumite condiții fizice, cum ar fi solubilitatea în solvenți polari.

Pe lângă formele de sare, prezenta descriere furnizează compuși care sunt într-o formă de precursor. Precursorul compușilor descriși aici sunt acei compuși care suferă ușor modificări chimice în condiții fiziologice pentru a furniza compușii prezentei invenții, în plus, precursorii pot fi convertiți în compușii prezentei invenții prin metode chimice sau biochimice într-un mediu ex vivo. De exemplu, precursorii pot fi convertiți lent în compușii prezentei invenții atunci când sunt plasați într-un rezervor de platură transdermic cu o enzimă sau un reactiv chimic adecvat.

Anumiți compuși ai prezentei invenții pot exista în forme nesolvate, precum și în forme solvate, inclusiv forme hidratate, în general, formele solvate sunt echivalente cu formele nesolvate și sunt cuprinse în scopul prezentei invenții. Anumiți compuși ai prezentei invenții pot exista în forme cristaline sau amorfe multiple, în general, toate formele fizice sunt echivalente pentru utilizările avute în vedere de prezenta invenție și sunt destinate a fi în scopul prezentei invenții.

Așa cum este utilizat aici, termenul "sare" se referă la sărurile acide sau bazice ale compușilor utilizați în metodele descrise aici. Exemple ilustrative de săruri acceptabile sunt săruri ale acizilor minerali (acid clorhidric, acid bromhidric, acid fosforic și altele asemenea), săruri ale acidului organic (acid acetic, acid propionic, acid glutamic, acid citric și altele asemenea), săruri cuaternare de amoniu (iodură de metil, iodură de etil și altele asemenea).

Anumiți compuși ai prezentei invenții posedă atomi de carbon asimetrici (centri optici sau chirali) sau duble legături; enantiomerii, racemații, diastereomerii, tautomerii, izomerii geometrice, formele stereoisometrice care pot fi definite, în termeni de stereochemie absolută, cum ar fi (R)- sau (S)- sau, cum ar fi (D)- sau (L)- pentru aminoacizi, iar izomerii individuali sunt incluși în scopul prezentei invenții. Compușii prezentei invenții nu îi includ pe cei care sunt cunoscuți în domeniu ca fiind prea instabili pentru a fi sintetizați și/sau izolați. Prezenta invenție este menită să includă compuși în forme racemice și optic pure. Izomerii optic activi (R)- și (S)-, sau (D)- și (L)- pot fi preparați utilizând sintoni chirali sau reactivi chirali, sau dizolvați utilizând tehnici convenționale. Când compușii descriși aici conțin legături olefinice sau alți centri de asimetrie geometrică, și dacă nu se specifică altfel, se intenționează ca compușii să includă atât izomeri geometrici E cât și Z.

Așa cum este utilizat aici, termenul "izomeri" se referă la compuși având același număr și fel de atomi și, prin urmare, aceeași greutate moleculară, dar care diferă în ceea ce privește aranjamentul structural sau configurația atomilor.

Termenul "tautomer", așa cum este utilizat aici, se referă la unul dintre doi sau mai mulți izomeri structurali care există în echilibru și care sunt ușor transformați dintr-o formă de izomer în alta.

Va fi evident pentru un specialist în domeniu că anumiți compuși ai acestei invenții pot exista în forme tautomerice, toate aceste forme tautomerice ale compușilor fiind în scopul invenției.

Termenii "tratare" sau "tratament" se referă la orice indiciu de succes în tratamentul sau ameliorarea unei răni, boli, patologii sau afecțiuni, inclusiv orice parametru obiectiv sau subiectiv, cum ar fi reducerea; remisia; diminuarea simptomelor sau facerea leziunii, patologiei sau stării mai tolerabile pentru pacient; încetinirea ratei de degenerare sau declin; făcând punctul final al degenerării mai puțin debilitant; îmbunătățirea bunăstării fizice sau psihice a pacientului. Tratamentul sau ameliorarea simptomelor se poate baza pe parametri obiectivi sau subiectivi; inclusiv rezultatele unui examen fizic, examene neuropsihiatrice și/sau o evaluare psihiatrică. De exemplu, anumite metode de aici tratează cancerul (de exemplu, cancerul pancreatic, cancerul de sân, mielomul multiplu, cancerul celulelor secretoare), bolile neurodegenerative (de exemplu, boala Alzheimer, boala Parkinson, demența frontotemporală), leucodistrofiile (de exemplu, boala substanței albe care dispare, ataxia copilăriei cu

hipomielinizare a SNC), disfuncție cognitivă postchirurgicală, leziuni cerebrale traumatice, sindroame de dizabilitate intelectuală, boli inflamatorii, boli musculo-scheletice, boli metabolice sau boli sau tulburări asociate cu funcția afectată a eIF2B sau a componentelor unei căi de transducție sau semnalizare a semnalului, inclusiv ISR și a scăzut activitatea căii eIF2). De exemplu, anumite metode de aici tratează cancerul prin scăderea sau reducerea sau prevenirea apariției, creșterii, metastazei sau progresiei cancerului sau scăderea unui simptom de cancer; tratează neurodegenerarea prin îmbunătățirea bunăstării mentale, creșterea funcției mentale, încetinirea scăderii funcției mentale, scăderea demenței, întârzierea apariției demenței, îmbunătățirea abilităților cognitive, scăderea pierderii abilităților cognitive, îmbunătățirea memoriei, scăderea degradării memoriei, scăderea unui simptom de neurodegenerare sau

extinderea supraviețuirii; tratarea bolii substanței albe care dispare prin reducerea unui simptom al bolii substanței albe care dispare sau prin reducerea pierderii de substanță albă sau prin reducerea pierderii de mielină sau prin creșterea cantității de mielină sau creșterea cantității de substanță albă; tratarea ataxiei infantile cu hipomielinizare a SNC prin scăderea unui simptom de ataxie în copilărie cu hipomielinizare a SNC sau creșterea nivelului de mielină sau scăderea pierderii de mielină; tratarea unui sindrom de dizabilitate intelectuală prin scăderea unui simptom al unui sindrom de dizabilitate intelectuală, tratarea unei boli inflamatorii prin tratarea unui simptom al bolii inflamatorii; tratarea unei boli musculo-scheletice prin tratarea unui simptom al bolii musculo-scheletice; sau tratarea unei boli metabolice prin tratarea unui simptom al bolii metabolice. Simptomele unei boli, tulburări sau afecțiuni descrise aici (de exemplu, cancer, o boală neurodegenerativă, o leucodistrofie, o boală inflamatorie, o boală musculo-scheletică, o boală metabolică sau o afecțiune sau boală asociată cu funcția afectată a eIF2B sau componentele într-o cale de transducție a unui semnal incluzând calea eIF2, fosforilarea eIF2 α sau calea ISR) ar fi cunoscută sau poate fi determinată de o persoană cu calificare obișnuită în domeniu. Termenul "tratare" și conjugările acestuia includ prevenirea unei răni, patologii, afecțiuni sau boli (de exemplu, prevenirea dezvoltării unuia sau mai multor simptome ale unei boli, tulburări sau afecțiuni descrise aici).

O "cantitate eficientă" este o cantitate suficientă pentru a îndeplini un scop declarat (de exemplu, atingerea efectului pentru care este administrată, tratarea unei boli, reducerea activității enzimatice, creșterea activității enzimatice sau reducerea unuia sau mai multor simptome ale unei boli sau afecțiuni). Un exemplu de "cantitate eficientă" este o cantitate suficientă pentru a contribui la tratamentul, prevenirea sau reducerea unui simptom sau simptome ale unei boli, care ar putea fi, de asemenea, denumită "cantitate eficientă terapeutică". O "cantitate eficientă profilactică" dintr-un medicament este o cantitate dintr-un medicament care, atunci când este administrată unui subiect, va avea efectul profilactic dorit, de exemplu, prevenirea sau întârzierea apariției (sau reapariției) unei leziuni, boli, patologii sau afecțiuni, sau reducerea probabilității de apariție (sau reapariție) a unei leziuni, boli, patologii sau afecțiuni sau a simptomelor acestora. Efectul profilactic complet nu apare neapărat prin administrarea unei doze și poate apărea numai după administrarea unei serii de doze. Astfel, o cantitate eficientă profilactică poate fi administrată în una sau mai multe administrări. Cantitățile exacte vor depinde de scopul tratamentului și vor fi verificate de un specialist în domeniu folosind tehnici cunoscute (vezi, de exemplu, Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding (1999); Pickar, Dosage Calculations (1999); and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, Williams & Wilkins).

O "reducere" a unui simptom sau a unor simptome (și echivalentele gramaticale ale acestei expresii) înseamnă scăderea severității sau frecvenței simptomului(lor) sau eliminarea simptomului(lor).

Termenul "asociat" sau "asociat cu" în contextul activității sau funcției unei substanțe sau substanțe asociate cu o boală (de exemplu, o boală sau tulburare descrisă aici, de exemplu, cancer, o boală neurodegenerativă, o leucodistrofie, o boală inflamatorie, o boală musculo-scheletică, o boală metabolică sau o boală sau tulburare asociată cu funcționarea afectată a eIF2B sau a componentelor unei căi de transducție a semnalului, inclusiv calea eIF2, fosforilarea eIF2 α sau calea ISR) înseamnă că boala este cauzată de (în totalitate sau în parțial), sau un simptom al bolii este cauzat (în întregime sau parțial) de substanță sau activitatea substanței sau funcția. De exemplu, un simptom al unei boli sau afecțiuni asociate cu o funcție afectată a eIF2B poate fi un simptom care rezultă (în întregime sau parțial) dintr-o scădere a activității eIF2B (de exemplu, scăderea activității sau a nivelurilor eIF2B, creșterea fosforilării sau activității eIF2 α a eIF2 α fosforilat sau a activității reduse a eIF2 sau creșterea activității transducției semnalului eIF2 α fosforilat sau a căii de semnalizare ISR). Așa cum este utilizat aici, ceea ce este descris ca fiind asociat cu o boală, dacă este un agent cauzal, ar putea fi o țintă pentru tratamentul bolii. De exemplu, o boală asociată cu scăderea activității eIF2 sau a activității căii eIF2, poate fi tratată cu un agent (de exemplu, compus așa cum este descris aici) eficient pentru creșterea nivelului sau activității căii eIF2 sau eIF2 sau o scădere a activității eIF2 α fosforilate sau calea ISR. De exemplu, o boală asociată cu eIF2 α fosforilat poate fi tratată cu un agent (de exemplu, compus așa cum este descris aici) eficient pentru

scăderea nivelului de activitate a eIF2a fosforilat sau un component din aval sau efector al eIF2a fosforilat. De exemplu, o boală asociată cu eIF2a, poate fi tratată cu un agent (de exemplu, compus așa cum este descris aici) eficient pentru creșterea nivelului de activitate a eIF2 sau o componentă în aval sau efector al eIF2.

"Martor" sau "experiment martor" este folosit în conformitate cu sensul său obișnuit și se referă la un experiment în care subiecții sau reactivii experimentului sunt tratați ca într-un experiment paralel, cu excepția omiterii unei proceduri, reactiv sau variabile din experiment. În unele cazuri, martorul este utilizat ca standard de comparație în evaluarea efectelor experimentale.

"Contact" este folosit în conformitate cu sensul său obișnuit simplu și se referă la procesul de a permite a cel puțin două specii distincte (de exemplu, compuși chimici, inclusiv biomolecule sau celule) să devină suficient de apropiate pentru a reacționa, interacționa sau atinge fizic. Trebuie apreciat, totuși, că produsul de reacție rezultat poate fi produs direct dintr-o reacție între reactivii adăugați sau dintr-un intermediar din unul sau mai mulți dintre reactivii adăugați care pot fi produse în amestecul de reacție. Termenul "contact" poate include permiterea a două specii să reacționeze, să interacționeze sau să se atingă fizic, în care cele două specii pot fi un compus așa cum este descris aici și o proteină sau o enzimă (de exemplu, eIF2B, eIF2α sau o componentă a căii eIF2 sau căii ISR). În unele variante de realizare, punerea în contact include permiterea unui compus descris aici să interacționeze cu o proteină sau enzimă care este implicată într-o cale de semnalizare (de exemplu, eIF2B, eIF2α sau o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR).

Așa cum este definit aici, termenul "inhibare", "a inhiba", "de inhibat" și altele asemenea cu referire la o interacțiune proteină-inhibitor (de exemplu, antagonist) înseamnă afectarea negativă (de exemplu, scăderea) activității sau funcției proteinei în raport cu activitatea sau funcția proteinei în absența inhibitorului, în unele variante de realizare, inhibarea se referă la reducerea unei boli sau a simptomelor bolii. În unele variante de realizare, inhibarea se referă la o reducere a activității unei căi de transducție a semnalului sau a căii de semnalizare. Astfel, inhibarea include, cel puțin parțial, blocarea parțială sau totală a stimulării, scăderea, prevenirea sau întârzierea activării, sau inactivarea, desensibilizarea sau reglarea în jos a transducției semnalului sau a activității enzimatice sau a cantității de proteină. În unele variante de realizare, inhibarea se referă la o scădere a activității unei căi de transducție a semnalului sau a unei căi de semnalizare (de exemplu, eIF2B, eIF2α sau o componentă a căii eIF2, cale activată de fosforilarea eIF2a sau calea ISR). Astfel, inhibarea poate include, cel puțin parțial, scăderea parțială sau totală a stimulării, scăderea sau reducerea activării, sau inactivarea, desensibilizarea sau reglarea în jos a transducției semnalului sau a activității enzimatice sau a cantității de proteină crescută într-o boală (de exemplu, eIF2B, eIF2α sau o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR, în care fiecare este asociat cu cancer, o boală neurodegenerativă, o leucodistrofie, o boală inflamatorie, o boală musculo-scheletică sau o boală metabolică). Inhibarea poate include, cel puțin parțial, scăderea parțială sau totală a stimulării, scăderea sau reducerea activării, sau dezactivarea, desensibilizarea sau reglarea în jos a transducției semnalului sau a activității enzimatice sau a cantității unei proteine (de exemplu, eIF2B, eIF2α sau componentă a căii eIF2 sau calea ISR) care poate modula nivelul unei alte proteine sau poate crește supraviețuirea celulară (de exemplu, scăderea activității căii eIF2α fosforilate poate crește supraviețuirea celulară în celulele care pot sau nu avea o creștere a activității căii eIF2α fosforilate în raport cu controlul non-bolii sau scăderea activității căii eIF2α poate crește supraviețuirea celulară în celulele care pot avea sau nu o creștere a activității căii eIF2α în comparație cu un martor non-boală).

Așa cum este definit aici, termenul "a activa", "activat", "de activat" și altele asemenea cu referire la o interacțiune proteină-activator (de exemplu, agonist) înseamnă afectarea pozitivă (de exemplu creșterea) a activității sau funcției proteinei (de exemplu, eIF2B, eIF2α, sau componenta căii eIF2 sau a căii ISR) în raport cu activitatea sau funcția proteinei în absența activatorului (de exemplu, compusul descris aici). În unele variante de realizare, activarea se referă la o creștere a activității unei căi de transducție a semnalului sau a unei căi de semnalizare (de exemplu, eIF2B, eIF2α sau componentă a căii eIF2 sau a căii ISR). Astfel, activarea poate include, cel puțin parțial, creșterea parțială sau totală a stimulării, creșterea sau facilitarea activării, sau activarea, sensibilizarea sau suprareglarea transducției semnalului sau a activității enzimatice sau a cantității de proteină scăzute într-o boală (de exemplu, nivelul de eIF2B, eIF2α sau componentă a căii eIF2 sau a căii ISR asociate cu cancer, o boală neurodegenerativă, o leucodistrofie, o boală inflamatorie, o boală musculo-scheletică sau o boală metabolică). Activarea poate include, cel puțin parțial, creșterea parțială sau totală a stimulării, creșterea sau dă posibilitatea activării sau activarea, sensibilizarea sau reglarea în sus a transducției semnalului sau a activității enzimatice sau a cantității unei proteine (de exemplu, eIF2B, eIF2α sau componentă a căii eIF2 sau calea ISR) care poate modula nivelul unei alte proteine sau poate crește supraviețuirea celulară (de exemplu, creșterea activității eIF2α poate crește supraviețuirea celulară în celulele care pot avea sau nu o reducere a activității eIF2α în raport cu un martor non-boală).

Termenul "modulație" se referă la o creștere sau reducere a nivelului unei molecule țintă sau la funcția unei molecule țintă. În unele variante de realizare, modularea eIF2B, eIF2 α sau o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR poate duce la reducerea severității unuia sau mai multor simptome ale unei boli asociate cu eIF2B, eIF2 α sau o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR (de exemplu, cancer, o boală neurodegenerativă, o leucodistrofie, o boală inflamatorie, o boală musculo-scheletică sau o boală metabolică) sau o boală care nu este cauzată de eIF2B, eIF2 α sau de o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR, dar care poate beneficia de modularea eIF2B, eIF2 α sau a unei componente a căii eIF2 sau a căii ISR (de exemplu, scăderea nivelului sau nivelul de activitate a eIF2B, eIF2 α sau a unei componente a căii eIF2).

Termenul "modulator" așa cum este utilizat aici se referă la modularea (de exemplu, o creștere sau reducere) a nivelului unei molecule țintă sau a funcției unei molecule țintă. În variante de realizare, un modulator al eIF2B, eIF2 α sau componentă a căii eIF2 sau a căii ISR este un agent anti-cancer. În variante de realizare, un modulator al eIF2B, eIF2 α sau o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR este un neuroprotector. În variante de realizare, un modulator al eIF2B, eIF2 α sau componentă a căii eIF2 sau a căii ISR este un agent de îmbunătățire a memoriei. În variante de realizare, un modulator al eIF2B, eIF2 α sau componentă a căii eIF2 sau a căii ISR este un agent de îmbunătățire a memoriei (de exemplu, un agent de îmbunătățire a memoriei pe termen lung). În variante de realizare, un modulator al eIF2B, eIF2 α sau componentă al căii eIF2 sau al căii ISR este un agent antiinflamator. În unele variante de realizare, un modulator al eIF2B, eIF2 α sau o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR este un agent de calmare a durerii.

"Pacient" sau "subiect" care are nevoie de acesta se referă la un organism viu care suferă sau este predispus la o boală sau afecțiune care poate fi tratată prin administrarea unui compus sau a unei compoziții farmaceutice, așa cum este descris aici. Exemplele nelimitative includ oameni, alte mamifere, bovine, șobolani, șoareci, câini, maimuțe, capre, oi, vaci, câprioare și alte animale non-mamifere. În unele variante de realizare, un pacient este om. În unele variante de realizare, un pacient este un animal domesticit. În unele variante de realizare, un pacient este un câine. În unele variante de realizare, un pacient este un papagal. În unele variante de realizare, un pacient este un animal de șeptel. În unele variante de realizare, un pacient este un mamifer. În unele variante de realizare, un pacient este o pisică. În unele variante de realizare, un pacient este un cal. În unele variante de realizare, un pacient este bovin. În unele variante de realizare, un pacient este un canin. În unele variante de realizare, un pacient este un felin. În unele variante de realizare, un pacient este o maimuță.

În unele variante de realizare, un pacient este o maimuță. În unele variante de realizare, un pacient este un șoarece. În unele variante de realizare, un pacient este un animal experimental. În unele variante de realizare, un pacient este un șobolan. În unele variante de realizare, un pacient este un hamster. În unele variante de realizare, un pacient este un animal de testare. În unele variante de realizare, un pacient este un animal nou-născut. În unele variante de realizare, un pacient este un nou-născut uman. În unele variante de realizare, un pacient este un mamifer nou-născut. În unele variante de realizare, un pacient este un animal în vârstă. În unele variante de realizare, un pacient este un om în vârstă. În unele variante de realizare, un pacient este un mamifer în vârstă. În unele variante de realizare, un pacient este un pacient geriatric.

"Boală", "tulburare" sau "afecțiune" se referă la o stare sau starea de sănătate a unui pacient sau subiect capabil să fie tratat cu un compus, compoziție farmaceutică sau metodă furnizată aici. În unele variante de realizare, compuşii și metodele descrise aici cuprind reducerea sau eliminarea unuia sau mai multor simptome ale bolii, tulburării sau stării, de exemplu, prin administrarea unui compus descris aici sau a unei săruri acceptabile farmaceutic a acestuia.

Termenul "cale de semnalizare" așa cum este utilizat aici se referă la o serie de interacțiuni între componente celulare și opțional extracelulare (de exemplu, proteine, acizi nucleici, molecule mici, ioni, lipide) care transmit o modificare a unei componente la una sau mai multe alte componente, care la rândul său poate transmite o modificare a componentelor suplimentare, care este opțional propagată către alte componente ale căii de semnalizare.

"Excipient acceptabil farmaceutic" și "purtător acceptabil farmaceutic" se referă la o substanță care ajută la administrarea unui agent activ și absorbția de către un subiect și poate fi inclusă în compozițiile prezentei invenții fără a provoca un efect toxicologic advers semnificativ asupra pacientului. Exemple nelimitative de excipienți acceptabili farmaceutic includ apă, NaCl, soluții saline normale, Ringer lactat, zaharoză normală, glucoză normală, lianți, materiale de umplutură, dezintegranți, lubrifianți, acoperiri, îndulcitori, arome, soluții sărate (cum ar fi soluția Ringer), alcoolii, uleiuri, gelatine, carbohidrați cum ar fi lactoză, amiloză sau amidon, esteri ai acizilor grași, hidroximetilceluloză, polivinil piroolidină și coloranți și alții asemenea. Astfel de preparate pot fi sterilizate și, dacă se dorește, amestecate cu agenți auxiliari, cum ar fi lubrifianți, conservanți, stabilizatori, agenți de umectare, emulgatori, săruri pentru influențarea presiunii osmotice, agenți de tamponare, substanțe colorante și/sau aromatice și altele

asemenea, care nu reacționează în mod dăunător cu compuşii invenției. Un specialist în domeniu va recunoaște că alți excipienți farmaceutici sunt utili în prezenta invenție.

Termenul "preparat" este destinat să includă formularea compusului activ cu material de încapsulare ca purtător care furnizează o capsulă în care componenta activă, cu sau fără alți purtători, este înconjurată de un purtător, care este astfel în asociere cu acesta. În mod similar, sunt incluse și cașetele și pastilele. Tabletele, pulberile, capsulele, pastilele, cașetele și tabletele pot fi utilizate ca forme de dozare solide adecvate pentru administrare orală.

Așa cum este utilizat aici, termenul "administrare" înseamnă administrare orală, administrare sub formă de supozitor, contact topic, intravenos, parenteral, intraperitoneal, intramuscular, intralezional, intratecal, intracranian, intranasal sau subcutanat sau implantarea unui dispozitiv cu eliberare lentă, de exemplu, o mini-pompă osmotică, la un subiect. Administrarea se face pe orice cale, inclusiv parenterală și transmucozală (de exemplu, bucală, sublinguală, palatinală, gingivală, nazală, vaginală, rectală sau transdermică). Administrarea parenterală include, de exemplu, intravenoasă, intramusculară, intraarterială, intradermică, subcutanată, intraperitoneală, intraventriculară și intracraniană. Alte moduri de administrare includ, dar nu se limitează la, utilizarea formulărilor lipozomale, perfuzie intravenoasă, plasturi transdermici etc. Prin "co-administrare" se înțelege că o compoziție descrisă aici este administrată în același timp, chiar înainte de, sau imediat după administrarea uneia sau mai multor terapii suplimentare (de exemplu, agent anti-cancer, chimioterapeutic sau tratament pentru o boală neurodegenerativă). Compusul conform invenției poate fi administrat singur sau poate fi coadministrat pacientului. Administrarea concomitentă este menită să includă administrarea simultană sau secvențială a compusului individual sau în combinație (mai mult de un compus sau agent). Astfel, preparatele pot fi combinate, atunci când se dorește, cu alte substanțe active (de exemplu, pentru a reduce degradarea metabolică).

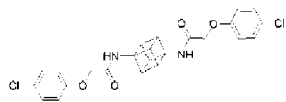
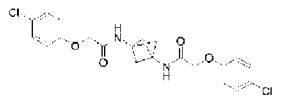
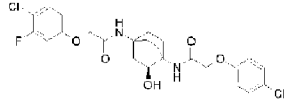
Termenul "eIF2B" așa cum este utilizat aici se referă la factorul de inițiere a translației eucariotice heteropentamerice 2B. eIF2B este compus din cinci subunități: eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4 și eIF2B5. eIF2B1 se referă la proteina asociată cu gena Entrez 1967, OMIM 606686, Uniprot Q14232 și/sau RefSeq (proteină) NP_001405. eIF2B2 se referă la proteina asociată cu gena Entrez 8892, OMIM 606454, Uniprot P49770 și/sau RefSeq (proteină) NP_055054. eIF2B3 se referă la proteina asociată cu gena Entrez 8891, OMIM 606273, Uniprot Q9NR50 și/sau RefSeq (proteină) NP_065098. eIF2B4 se referă la proteina asociată cu gena Entrez 8890, OMIM 606687, Uniprot Q9UI10 și/sau RefSeq (proteină) NP_751945. eIF2B5 se referă la proteina asociată cu gena Entrez 8893, OMIM 603945, Uniprot Q13144 și/sau RefSeq (proteină) NP_003898.

Termenii "eIF2alfa", "eIF2a" sau "eIF2α" sunt interschimbabili și se referă la proteina "subunitatea alfa 2 factor de inițiere a translației eucariote eIF2S1". În variantele de realizare, "eIF2alfa", "eIF2a" sau "eIF2α" se referă la proteina umană. Incluse în termenii "eIF2alpha", "eIF2a" sau "eIF2α" sunt formele de tip sălbatic și mutante ale proteinei. În variantele de realizare, "eIF2alpha", "eIF2a" sau "eIF2α" se referă la proteina asociată cu Entrez Gene 1965, OMIM 603907, UniProt P05198 și/sau RefSeq (proteină) NP_004085. În variantele de realizare, numerele de referință imediat de mai sus se referă la proteina și acizii nucleici asociați cunoscuți la data depunerii acestei cereri.

Compuși

Prezenta invenție furnizează compuși din Tabelul 1 sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestora. Compușii marcați cu un asterisc (*) sunt furnizați pentru referință.

Tabelul 1: Compuși exemplificatori ai invenției

Compusul nr.	Structura
103*	
112*	
297	

Compoziții farmaceutice

Aici sunt descrise compoziții farmaceutice care cuprind un compus așa cum este descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia. Compoziția farmaceutică mai poate cuprinde un excipient acceptabil farmaceutic. Compusul descris aici sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat, hidrat, tautomer, stereoisomer al acestuia poate fi furnizat într-o cantitate eficientă în compoziția farmaceutică. Cantitatea eficientă poate fi o cantitate eficientă terapeutic. Cantitatea eficientă poate fi o cantitate eficientă profilactic.

Compozițiile farmaceutice descrise aici pot fi preparate prin orice metodă cunoscută în domeniul farmacologiei. În general, astfel de metode de pregătire includ etapele de aducere a compusului descris aici ("ingredientul activ") în asociere cu un purtător și/sau unul sau mai multe alte ingrediente accesorii și apoi, dacă este necesar și/sau de dorit, modelarea și/sau sau ambalarea produsului într-o unitate de doză unică sau multi-doză dorită. Compozițiile farmaceutice pot fi preparate, ambalate și/sau vândute în vrac, ca o singură unitate de doză și/sau ca o multitudine de doze unice. Așa cum se utilizează aici, o "doză unitară" este o cantitate discretă din compoziția farmaceutică care cuprinde o cantitate predeterminată de ingredient activ. Cantitatea de ingredient activ este, în general, egală cu doza de ingredient activ care ar fi administrată unui subiect și/sau o fracțiune convenabilă a unei astfel de doze, cum ar fi, de exemplu, o jumătate sau o treime dintr-o astfel de doză.

Cantitățile relative dintr-un compus descris aici, excipientul acceptabil farmaceutic și/sau orice ingrediente adiționale dintr-o compoziție farmaceutică a invenției vor varia, în funcție de identitatea, dimensiunea și/sau starea subiectului tratat și, în plus, în funcție de calea prin care urmează a fi administrată compoziția. Cu titlu de exemplu, compoziția poate cuprinde între 0,1% și 100% (g/g) dintr-un compus descris aici.

Termenul "excipient acceptabil farmaceutic" se referă la un purtător, adjuvant, diluant sau vehicul netoxic care nu distruge activitatea farmacologică a compusului cu care este formulat. Excipienții acceptabili farmaceutic utili în fabricarea compozițiilor farmaceutice ale invenției sunt oricare dintre cei care sunt bine cunoscuți în domeniul formulării farmaceutice și includ diluanți inerti, agenți de dispersare și/sau granulare, agenți de suprafață activi și/sau emulgatori, agenți de dezintegrare, agenți de legare, conservanți, agenți de tamponare, agenți de lubrifiere și/sau uleiuri. Excipienții acceptabili farmaceutic utili în fabricarea compozițiilor farmaceutice ale invenției includ, dar nu se limitează la, schimbători de ioni, alumină, stearat de aluminiu, lecitină, proteine serice, cum ar fi albumina serică umană, substanțe tampon cum ar fi fosfați, glicină, acid sorbic, sorbat de potasiu, amestecuri parțiale de gliceride de acizi grași vegetali saturați, apă, săruri sau electroliți, cum ar fi sulfat de protamină, fosfat acid disodic, fosfat acid de potasiu, clorură de sodiu, săruri de zinc, silice coloidală, trisilicat de magneziu, polivinil pirolidonă, substanțe pe bază de celuloză, polietilenglicol, carboximetilceluloză de sodiu, poliacrilati, ceară, bloc polimerice de polietilen-polioxipropilenă, polietilenglicol și grăsime de lână.

Compozițiile prezentei invenții pot fi administrate pe cale orală, parenterală (inclusiv subcutanat, intramuscular, intravenos și intradermic), prin spray de inhalare, topic, rectal, nazal, bucal, vaginal sau printr-un rezervor implantat. În unele variante de realizare, compușii sau compozițiile furnizate sunt administrabile intravenos și/sau oral.

Termenul "parenteral" așa cum este utilizat aici include tehnici de injectare sau perfuzie subcutanată, intravenoasă, intramusculară, intraoculară, intravitreală, intraarticulară, intra-sinovială, intrasternală, intratecală, intrahepatică, intraperitoneală intralezională și intracraniană. De preferință, compozițiile sunt administrate oral, subcutanat, intraperitoneal sau intravenos. Formele injectabile sterile ale compozițiilor din această invenție pot fi suspensii apoase sau oleaginoase. Aceste suspensii pot fi formulate conform tehnicilor cunoscute în domeniu utilizând agenți de dispersie sau umectare și agenți de suspendare adecvați. Preparatul injectabil steril poate fi, de asemenea, o soluție sau suspensie injectabilă sterilă într-un diluant sau solvent netoxic acceptabil parenteral, de exemplu sub forma unei soluții în 1,3-butandiol. Printre purtătorii și solvenții acceptabili care pot fi folosiți sunt apa, soluția Ringer și soluția izotonică de clorură de sodiu. În plus, uleiurile sterile, fixe, sunt utilizate în mod convențional sub formă de solvent sau mediu de suspendare.

Compozițiile acceptabile farmaceutic ale acestei invenții pot fi administrate oral în orice formă de dozare acceptabilă oral incluzând, dar fără a se limita la, capsule, tablete, suspensii sau soluții apoase. În cazul tabletelor pentru uz oral, purtătorii utilizați în mod obișnuit includ lactoza și amidonul de porumb. Agenții de lubrifiere, cum ar fi stearat de magneziu, sunt de asemenea adăugați în mod obișnuit. Pentru administrarea orală sub formă de capsule, diluanții utili includ lactoză și amidon de porumb anhidru. Când sunt necesare suspensii apoase pentru utilizare orală, ingredientul activ este combinat cu agenți de emulsionare și de suspendare. Dacă se dorește, se pot adăuga și anumiți agenți de îndulcire, aromatizare sau colorare. În unele variante de realizare, o formulare orală furnizată este formulată pentru eliberare imediată sau eliberare susținută/întârziată. În unele variante de realizare, compoziția este

adecvată pentru administrare bucală sau sublinguală, incluzând tablete, pastile și comprimate. Un compus descris aici poate fi, de asemenea, sub formă micro-încapsulată.

Compozițiile prezentei invenții pot fi eliberate pe cale transdermică, pe cale locală, formulate sub formă de batoane aplicatoare, soluții, suspensii, emulsii, geluri, creme, unguente, paste, jeleuri, vopsele, pulberi și aerosoli. Preparatele orale includ tablete, pilule, pulbere, drajeuri, capsule, lichide, pastile, cașete, geluri, siropuri, suspensii, etc., adecvate pentru ingerare de către pacient. Preparatele sub formă solidă includ pulberi, tablete, pastile, capsule, cașete, supozitoare și granule dispersabile. Preparatele sub formă lichidă includ soluții, suspensii și emulsii, de exemplu, apă sau soluții de apă/propilenglicol. Compozițiile prezentei invenții pot include suplimentar componente pentru a asigura eliberare susținută și/sau confort. Astfel de componente includ polimeri mucomimetici anionici cu greutate moleculară mare, polizaharide gelificatoare și substraturi purtătoare de medicament fin divizate. Aceste componente sunt discutate mai detaliat în brevetele US Nr. 4.911.920; 5.403.841; 5.212.162 și 4.861.760. Compozițiile prezentei invenții pot fi, de asemenea, furnizate sub formă de microsferă pentru eliberare lentă în organism. De exemplu, microsfera pot fi administrate prin injectare intradermică de microsferă care conțin medicament, care se eliberează lent subcutanat (vezi Rao, J. Biomater. Sci. Polim. Ed. 7:623-645, 1995; ca formulări de gel biodegradabile și injectabile (vezi, de exemplu, Gao Pharm. Res. 12:857-863, 1995); sau, ca microsferă pentru administrare orală (vezi, de exemplu, Eyles, J. Pharm. Pharmacol. 49:669-674, 1997). Într-un alt exemplu de realizare, formulările compozițiilor prezentei invenții pot fi furnizate prin utilizarea de lipozomi care fuzionează cu membrana celulară sau sunt endocitozați, adică prin folosirea liganzilor receptori atașați la lipozom, care se leagă la receptorii proteici de suprafață ai membranei, celula rezultând endocitoză. Prin utilizarea lipozomilor, în special acolo unde suprafața lipozomului poartă liganzi receptori specifici pentru celulele țintă, sau sunt direcționați în mod preferențial către un organ specific, se poate concentra livrarea compozițiilor din prezenta invenție în celulele țintă in vivo. (Vezi, de exemplu, Al-Muhammed, J. Microencapsul. 13:293-306, 1996; Chonn, Curr. Opin. Biotechnol. 6:698-708, 1995; Ostro, J. Hosp. Pharm. 46: 1576-1587, 1989). Compozițiile prezentei invenții pot fi de asemenea livrate ca nanoparticule.

Alternativ, compozițiile acceptabile farmaceutic ale acestei invenții pot fi administrate sub formă de supozitoare pentru administrare rectală. Compozițiile acceptabile farmaceutic ale acestei invenții pot fi, de asemenea, administrate local, în special atunci când ținta tratamentului include zone sau organe ușor accesibile prin aplicare topică, inclusiv boli ale ochiului, pielii sau tractului intestinal inferior. Formulările topice adecvate sunt preparate cu ușurință pentru fiecare dintre aceste zone sau organe.

În unele variante de realizare, pentru a prelungi efectul unui medicament, este adesea de dorit să se încetinească absorbția medicamentului din injecția subcutanată sau intramusculară. Acest lucru poate fi realizat prin utilizarea unei suspensii lichide de material cristalin sau amorf cu solubilitate slabă în apă. Viteza de absorbție a medicamentului depinde apoi de viteza sa de dizolvare care, la rândul său, poate depinde de dimensiunea cristalului și de forma cristalină. Alternativ, absorbția întârziată a unei forme de medicament administrate parenteral este realizată prin dizolvarea sau suspendarea medicamentului într-un vehicul uleios.

Deși descrierile compozițiilor farmaceutice furnizate aici sunt direcționate în principal către compoziții farmaceutice care sunt adecvate pentru administrare la oameni, specialistul în domeniu va înțelege că astfel de compoziții sunt în general adecvate pentru administrare la animale de orice fel. Modificarea compozițiilor farmaceutice adecvate pentru administrare la oameni pentru a face compozițiile adecvate pentru administrare la diferite animale este bine înțeleasă, iar farmacistul veterinar de specialitate poate concepe și/sau efectua o astfel de modificare prin experimente obișnuite.

Compuși descriși aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic ai acestora sunt formulați în mod obișnuit sub formă de unitate de dozare, de exemplu, formă de dozare unică, pentru ușurința administrării și uniformitatea dozării. Se va înțelege, totuși, că utilizarea zilnică totală a compozițiilor prezentei invenții va fi decisă de medicul curant, în limita raționamentului medical sănătos. Nivelul de doză specific eficient din punct de vedere terapeutic pentru orice subiect sau organism particular va depinde de o varietate de factori, inclusiv de boala care este tratată și de severitatea tulburării; activitatea ingredientului activ specific folosit; compoziția specifică folosită; vârsta, greutatea corporală, starea generală de sănătate, sexul și dieta subiectului; timpul de administrare, calea de administrare și viteza de excreție a ingredientului activ specific folosit; durata tratamentului; medicamentele utilizate în combinație sau întâmplător cu ingredientul activ specific utilizat; și factori asemănători bine cunoscuți în domeniile medicale.

Cantitatea exactă de compus necesară pentru a obține o cantitate eficientă va varia de la subiect la subiect, în funcție, de exemplu, de specie, vârstă și starea generală a subiectului, severitatea efectelor secundare sau a tulburării, identitatea compusului(șilor) particular(i), modul de administrare și altele asemenea. Doza dorită poate fi administrată de trei ori pe zi, de două ori pe zi, o dată pe zi, o dată la două

zile, la fiecare a treia zi, în fiecare săptămână, la fiecare două săptămâni, la fiecare trei săptămâni sau la fiecare patru săptămâni. În anumite variante de realizare, doza dorită poate fi administrată folosind administrări multiple (*de exemplu*, două, trei, patru, cinci, șase, șapte, opt, nouă, zece, unsprezece, doisprezece, treisprezece, paisprezece sau mai multe administrări).

O cantitate eficientă dintr-un compus descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoizomer acceptabil farmaceutic al acestuia pentru administrare de una sau de mai multe ori pe zi poate cuprinde aproximativ 0,0001 mg până la aproximativ 5000 mg, de exemplu, de la aproximativ 0,0001 mg până la aproximativ 4000 mg, aproximativ 0,0001 mg până la aproximativ 2000 mg, aproximativ 0,0001 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 0,001 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 0,01 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 0,1 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 1000 mg, aproximativ 1 mg până la aproximativ 100 mg, aproximativ 10 mg până la aproximativ 1000 mg, sau aproximativ 100 mg până la aproximativ 1000 mg, dintr-un compus pe formă de dozare unitate.

Un compus descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoizomer acceptabil farmaceutic al acestuia poate fi la niveluri de dozare suficiente pentru a elibera de la aproximativ 0,001 mg/kg până la aproximativ 1000 mg/kg, de exemplu, aproximativ 0,001 mg/kg până la aproximativ 500 mg/kg, aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 250 mg/kg, aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 100 mg/kg, aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 50 mg/kg, aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 40 mg/kg, aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 25 mg/kg, aproximativ 0,01 mg/kg până la aproximativ 10 mg/kg, aproximativ 0,1 mg/kg până la aproximativ 10 mg/kg sau aproximativ 1 mg/kg până la aproximativ 50 mg/kg, din greutatea corporală a subiectului pe zi, o dată sau de mai multe ori pe zi, pentru a obține efectul terapeutic dorit.

Se va aprecia că intervalele de doze așa cum sunt descrise aici oferă îndrumări pentru administrarea compozițiilor farmaceutice furnizate la un adult. Cantitatea care trebuie administrată, de exemplu, unui copil sau unui adolescent poate fi determinată de un medic sau de o persoană de specialitate în domeniu și poate fi mai mică sau aceeași cu cea administrată unui adult.

Se va aprecia, de asemenea, că un compus sau o compoziție descrisă aici, sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoizomer acceptabil farmaceutic al acestuia, așa cum este descris aici, poate fi administrat în combinație cu unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari. Compușii sau compozițiile pot fi administrate în combinație cu agenți farmaceutici suplimentari care le îmbunătățesc biodisponibilitatea, le reduc și/sau le modifică metabolismul, le inhibă excreția și/sau le modifică distribuția în organism. Se va aprecia, de asemenea, că terapia utilizată poate obține un efect dorit pentru aceeași tulburare și/sau poate obține efecte diferite.

Compusul sau compoziția poate fi administrată concomitent cu, înainte sau după, unul sau mai mulți agenți farmaceutici suplimentari, care pot fi utili ca, *de exemplu*, terapii combinate. Agenții farmaceutici includ agenți activi terapeuți. Agenții farmaceutici includ, de asemenea, agenți activi profilactic. Fiecare agent farmaceutic suplimentar poate fi administrat la o doză și/sau la un interval de timp determinat pentru acel agent farmaceutic. Agenții farmaceutici suplimentari pot fi, de asemenea, administrați împreună unul cu altul și/sau cu compusul sau compoziția descrisă aici într-o singură doză sau administrați separat în doze diferite. Combinația particulară de utilizat într-un regim va ține cont de compatibilitatea compusului invenției cu agenții farmaceutici suplimentari și/sau efectul terapeutic și/sau profilactic dorit care trebuie obținut. În general, este de așteptat ca agenții farmaceutici suplimentari utilizați în combinație să fie utilizați la niveluri care nu depășesc nivelurile la care sunt utilizați individual. În unele variante de realizare, nivelurile utilizate în combinație vor fi mai mici decât cele utilizate individual.

Exemplele de agenți farmaceutici suplimentari includ, dar nu se limitează la, agenți antiproliferativi, agenți anti-cancer, agenți anti-diabetici, agenți anti-inflamatori, agenți imunosupresori și agenți de calmare a durerii. Agenții farmaceutici includ molecule organice mici, cum ar fi compuși de medicamente (de exemplu, compuși aprobați de U.S. Food and Drug Administration, așa cum este prevăzut în Codul Regulamentelor Federale (CFR)), peptide, proteine, carbohidrați, monozaharide, oligozaharide, polizaharide, nucleoproteine, mucoproteine, lipoproteine, polipeptide sau proteine sintetice, molecule mici legate la proteine, glicoproteine, steroizi, acizi nucleici, ADN, ARN, nucleotide, nucleozide, oligonucleotide, oligonucleotide antisens, lipide, hormoni, vitamine și celule.

Compozițiile farmaceutice furnizate de prezenta invenție includ compoziții în care ingredientul activ (de exemplu, compușii descriși aici, inclusiv variantele de realizare sau exemple) este conținut într-o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic, adică într-o cantitate eficientă pentru a-și atinge scopul propus. Cantitatea eficientă efectivă pentru o anumită aplicație va depinde, printre altele, de afecțiunea care este tratată. Atunci când sunt administrate în metode de tratare a unei boli, astfel de compoziții vor conține o cantitate de ingredient activ eficient pentru a obține rezultatul dorit, de exemplu, modularea

activității unei molecule țintă (de exemplu, eIF2B, eIF2 sau componenta căii de transducție a semnalului eIF2 α sau componenta căii eIF2 α fosforilată, sau calea ISR) și/sau reducerea, eliminarea sau încetinirea progresiei simptomelor bolii (de exemplu, simptome de cancer, o boală neurodegenerativă, o leucodistrofie, o boală inflamatorie, o boală musculo-scheletică, o boală metabolică sau o boală sau tulburare asociată cu funcționarea afectată a eIF2B, eIF2 α sau o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR). Determinarea unei cantități eficiente terapeutic dintr-un compus al invenției este în limitele capacităților specialiștilor în domeniu, în special în lumina dezvăluirii detaliate de aici.

Doza și frecvența (doze unice sau multiple) administrate unui mamifer pot varia în funcție de o varietate de factori, de exemplu, dacă mamiferul suferă de o altă boală și calea sa de administrare; dimensiunea, vârsta, sexul, starea de sănătate, greutatea corporală, indicele de masă corporală și dieta primitivului; natura și amploarea simptomelor bolii tratate (de exemplu, un simptom de cancer, o boală neurodegenerativă, o leucodistrofie, o boală inflamatorie, o boală musculo-scheletică, o boală metabolică sau o boală sau tulburare asociată cu funcția afectată a eIF2B, eIF2 α , sau o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR), un fel de tratament concomitent, complicații ale bolii care este tratată sau alte probleme legate de sănătate. Alte regimuri sau agenți terapeutici pot fi utilizați împreună cu metodele și compușii invenției solicitanților. Ajustarea și manipularea dozelor stabilite (de exemplu, frecvența și durata) sunt în limitele capacității celor de specialitate în domeniu.

Pentru orice compus descris aici, cantitatea eficientă terapeutic poate fi determinată inițial din testele culturii celulare. Concentrațiile țintă vor fi acele concentrații de compus(și) activ(i) care sunt capabile să realizeze metodele descrise aici, măsurate folosind metodele descrise aici sau cunoscute în domeniu.

După cum este bine cunoscut în domeniu, cantitățile eficiente terapeutic pentru utilizare la oameni pot fi de asemenea determinate din modele animale. De exemplu, o doză pentru oameni poate fi formulată pentru a atinge o concentrație care s-a dovedit a fi eficientă la animale. Doza la oameni poate fi ajustată prin monitorizarea eficacității compușilor și ajustarea dozei în sus sau în jos, așa cum este descris mai sus. Ajustarea dozei pentru a atinge eficacitatea maximă la oameni, pe baza metodelor descrise mai sus și a altor metode, este în limitele capacităților unui specialist în domeniu.

Dozele pot fi variate în funcție de cerințele pacientului și de compusul utilizat. Doza administrată unui pacient, în contextul prezentei invenții, ar trebui să fie suficientă pentru a afecta un răspuns terapeutic benefic la pacient în timp. Mărimea dozei va fi, de asemenea, determinată de existența, natura și amploarea oricăror efecte secundare adverse. Determinarea dozei adecvate pentru o anumită situație este în competența medicului. În general, tratamentul este inițiat cu doze mai mici care sunt mai mici decât doza optimă de compus. După aceea, doza este crescută cu mici trepte până când este atins efectul optim în circumstanțe. Cantitățile de dozare și intervalele pot fi ajustate individual pentru a furniza niveluri de compus administrat eficiente pentru indicația clinică particulară care este tratată. Aceasta va oferi un regim terapeutic care este proporțional cu severitatea stării de boală a individului.

Folosind învățăturile furnizate aici, poate fi planificat un regim eficient de tratament profilactic sau terapeutic care nu cauzează toxicitate substanțială și totuși este eficient pentru a trata simptomele clinice demonstrate de pacientul particular. Această planificare ar trebui să implice alegerea atentă a compusului activ, luând în considerare factori precum potența compusului, biodisponibilitatea relativă, greutatea corporală a pacientului, prezența și severitatea efectelor secundare adverse, modul preferat de administrare și profilul de toxicitate al agentului selectat.

De asemenea, în invenție sunt cuprinse trusele (de exemplu, pachete farmaceutice). Trusele inventive pot fi utile pentru prevenirea și/sau tratarea unei boli (de exemplu, cancer, o boală neurodegenerativă, o leucodistrofie, o boală inflamatorie, o boală musculo-scheletică, o boală metabolică sau altă boală sau afecțiune descrisă aici).

Trusele furnizate pot cuprinde o compoziție sau un compus farmaceutic conform invenției și un recipient (de exemplu, o fiolă, o flacon, o sticlă, o seringă și/sau un ambalaj dozator, sau alt recipient adecvat). În unele variante de realizare, trusele furnizate pot include, în mod opțional, un al doilea recipient care cuprinde un excipient farmaceutic pentru diluarea sau suspendarea unei compoziții sau compus farmaceutic conform invenției. În unele variante de realizare, compoziția farmaceutică sau compusul inventiv furnizat în recipient și al doilea recipient sunt combinate pentru a obține o formă de dozare unitară.

Astfel, într-un aspect, sunt furnizate truse care includ un prim recipient care cuprinde un compus descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia. În anumite variante de realizare, trusele sunt utile în prevenirea și/sau tratarea unei boli proliferative la un subiect. În anumite variante de realizare, trusele includ în plus instrucțiuni pentru administrarea unui compus descris aici sau a unei sări, solvat, hidrat, tautomer sau

stereoizomer acceptabil farmaceutic al acestuia, sau o compoziție farmaceutică a acestuia, la un subiect pentru a preveni și/sau trata o boală descrisă aici.

Metode de tratament

Compușii și compozițiile descrise aici pot fi utilizate în prevenirea sau tratamentul unei boli, tulburări sau afecțiuni. Exemple de boli, tulburări sau stări includ, dar nu se limitează la o boală neurodegenerativă, o leucodistrofie, cancer, o boală inflamatorie, o boală musculo-scheletică sau o boală metabolică.

Boala, tulburarea sau starea poate fi legată de (de exemplu, cauzată de) modularea (de exemplu, o scădere a) activității sau a nivelului de eIF2B, a activității sau a nivelului de eIF2α sau o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR. Boala, tulburarea sau starea pot fi legate de modularea unei căi de semnalizare legată de o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR (de exemplu, fosforilarea unei componente a căii eIF2 sau a căii ISR). Boala, tulburarea sau starea pot fi legate de (de exemplu, cauzate de) neurodegenerare. Boala, tulburarea sau starea pot fi legate (de exemplu, cauzate de) moartea sau disfuncția celulelor neuronale. Boala, tulburarea sau starea pot fi legate (de exemplu, cauzate de) moartea sau disfuncția celulelor gliale. Boala, tulburarea sau starea pot fi legate (de exemplu, cauzate de) o creștere a nivelului sau activității eIF2B, eIF2α sau o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR. În unele variante de realizare, boala, tulburarea sau starea este legată de (de exemplu, cauzată de) o scădere a nivelului sau activității eIF2B, eIF2α sau o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR.

Boala poate fi cauzată de o mutație a unei gene sau a unei secvențe de proteine legate de un membru al căii eIF2 (de exemplu, eIF2B, eIF2α sau altă componentă). Mutațiile exemplificative includ o mutație de aminoacid în subunitățile eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. O mutație de aminoacid (de exemplu, o substituție, aditie sau deleție a aminoacizilor) într-o anumită proteină poate avea ca rezultat o schimbare structurală, de exemplu, o schimbare conformațională sau sterică, care afectează funcția proteinei. De exemplu, aminoacizii din și în jurul situsului activ sau aproape de un situs de legare (de exemplu, un situs de fosforilare, un situs de legare a moleculelor mici sau un situs de legare a proteinei) pot fi mutați astfel încât activitatea proteinei este afectată. În unele cazuri, mutația aminoacidului (de exemplu, o substituție, aditie sau deleție a aminoacizilor) poate fi conservatoare și poate să nu afecteze în mod substanțial structura sau funcția unei proteine. De exemplu, în anumite cazuri, înlocuirea unui rest serină cu un rest treonină poate să nu afecteze semnificativ funcția unei proteine. În alte cazuri, mutația aminoacidului poate fi mai dramatică, cum ar fi înlocuirea unui aminoacid încărcat (de exemplu, acid aspartic sau lizină) cu un aminoacid mare, nepolar (de exemplu, fenilalanină sau triptofan) și, prin urmare, poate avea un impact substanțial asupra funcției proteinelor. Natura mutațiilor care afectează structura funcției unei gene sau a proteine poate fi identificată cu ușurință utilizând tehnici de secvențiere standard, de exemplu, tehnici de secvențiere profundă care sunt bine cunoscute în domeniu. În unele variante de realizare, o mutație într-un membru al căii eIF2 poate afecta legarea sau activitatea unui compus descris aici sau a unei săruri, solvat, hidrat, tautomer sau stereoizomer acceptabil farmaceutic al acestuia și, prin urmare, poate modula tratamentul unei anumite boli, tulburări sau starea sau un simptom al acesteia.

O proteină eIF2 poate cuprinde o mutație de aminoacid (de exemplu, o substituție, aditie sau deleție a aminoacizilor) la un rest de alanină, arginină, asparagină, acid aspartic, cisteină, acid glutamic, glutamină, glicină, histidină, izoleucină, leucină, lizină, reziduuri de metionină, fenilalanină, prolină, serină, treonină, triptofan, tirozină sau valină. O proteină eIF2 poate cuprinde o substituție de aminoacid la un rest de alanină, arginină, asparagină, acid aspartic, cisteină, acid glutamic, glutamină, glicină, histidină, izoleucină, leucină, lizină, metionină, fenilalanină, prolină, serină, treonină, triptofan sau reziduu de valină. O proteină eIF2 poate cuprinde o aditie de aminoacizi la alanină, arginină, asparagină, acid aspartic, cisteină, acid glutamic, glutamină, glicină, histidină, izoleucină, leucină, lizină, metionină, fenilalanină, prolină, serină, treonină, triptofan sau reziduu de valină. O proteină eIF2 poate cuprinde o deleție de aminoacid la un rest de alanină, arginină, asparagină, acid aspartic, cisteină, acid glutamic, glutamină, glicină, histidină, izoleucină, leucină, lizină, metionină, fenilalanină, prolină, serină, treonină, triptofan sau de valină.

Proteina eIF2 poate cuprinde o mutație de aminoacid (de exemplu, o substituție, aditie sau deleție a aminoacizilor) la un rest de alanină, arginină, asparagină, acid aspartic, cisteină, acid glutamic, glutamină, glicină, histidină, izoleucină, leucină, lizină, reziduuri de metionină, fenilalanină, prolină, serină, treonină, triptofan, tirozină sau valină în subunitățile eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Proteina eIF2 poate cuprinde o substituție de aminoacid la un rest de alanină, arginină, asparagină, acid aspartic, cisteină, acid glutamic, glutamină, glicină, histidină, izoleucină, leucină, lizină, metionină, fenilalanină, prolină, serină, treonină, triptofan sau valină în subunitățile eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Proteina eIF2 poate cuprinde o aditie de aminoacid la un rest de alanină, arginină,

asparagină, acid aspartic, cisteină, acid glutamic, glutamină, glicină, histidină, izoleucină, leucină, lizină, metionină, fenilalanină, prolină, serină, treonină, triptofan, sau reziduu de valină în subunitățile eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Proteina eIF2 poate cuprinde o deleție de aminoacid la un rest de alanină, arginină, asparagină, acid aspartic, cisteină, acid glutamic, glutamină, glicină, histidină, izoleucină, leucină, lizină, metionină, fenilalanină, prolină, serină, treonină, triptofanină, triptofanină sau de valină în subunitățile eIF2B1, eIF2B2, eIF2B3, eIF2B4, eIF2B5. Mutațiile exemplificative includ V183F (subunitate eIF2B1), H341Q (eIF2B3), I346T (eIF2B3), R483W (eIF2B4), R113H (eIF2B5) și R195H (eIF2B5).

O mutație de aminoacid (de exemplu, o substituție, adădire sau deleție a unui aminoacid) într-un membru al căii eIF2 (de exemplu, o subunitate a proteinei eIF2B) poate afecta legarea sau activitatea unui compus descris aici sau a unei săruri acceptabile farmaceutic, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer al acestuia și prin aceasta modulează tratamentul unei anumite boli, tulburări sau afecțiuni sau al unui simptom al acesteia.

Boala neurodegenerativă

Compusul descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia poate fi utilizat pentru a trata o boală neurodegenerativă. Așa cum este utilizat aici, termenul "boală neurodegenerativă" se referă la o boală sau afecțiune în care funcția sistemului nervos al unui subiect devine afectată. Exemple de boală neurodegenerativă care poate fi tratată cu un compus, compoziție farmaceutică sau metodă descrisă aici includ boala Alexander, boala Alper, boala Alzheimer, scleroza laterală amiotrofică, ataxie telangiectazie, boala Batten (cunoscută și ca boala Spielmeyer-Vogt-Sjogren-Batten), encefalopatie spongiformă bovină (ESB), boala Canavan, sindromul Cockayne, degenerescența corticobazală, boala Creutzfeldt-Jakob, demența frontotemporală, sindromul Gerstmann-Straussler-Scheinker, boala Huntington, demența asociată HIV, boala Kennedy, boala Krabbe, Kuru, demență cu corp Lewy, boala Machado-Joseph (ataxie spinocerebeloasă tip 3), atrofie multiplă a sistemelor, narcolepsie, neuroborelioza, boala Parkinson, boala Pelizaeus-Merzbacher, boala Pick, scleroza laterală primară, boli prionice, boala lui Refsum, boala lui Sandhoff, boala lui Schinder, degenerescența combinată subacută a măduvei spinării secundară anemiei pernicioase, schizofreniei, ataxiei spinocerebeloase (mai multe tipuri cu caracteristici diferite), atrofiei musculare spinale, bolii Steele-Richardson-Olszewski sau Tabes dorsalis.

Boala neurodegenerativă poate cuprinde boala substanței albe care dispare, ataxie în copilărie cu hipomielinizare a SNC, o leucodistrofie, o leucoencefalopatie, o boală hipomielinizantă sau demielinizantă, un sindrom de dizabilitate intelectuală, boala Alzheimer, scleroza laterală amiotrofică, boala Creutzfeldt, demielinizație temporală. Boala Gerstmann-Straussler-Scheinker, boala Huntington, demența (de exemplu, demența asociată cu HIV sau demența cu corp Lewy), Kuru, scleroza multiplă, boala Parkinson sau o boală prionică.

Boala neurodegenerativă poate cuprinde boala substanței albe care dispare, ataxie în copilărie cu hipomielinizare a SNC, o leucodistrofie, o leucoencefalopatie, o boală hipomielinizantă sau demielinizantă sau un sindrom de dizabilitate intelectuală.

Boala neurodegenerativă poate cuprinde o boală psihiatrică cum ar fi agorafobia, boala Alzheimer, anorexia nervoasă, amnezia, tulburarea de anxietate, tulburarea de deficit de atenție, tulburarea bipolară, tulburarea dismorfică corporală, bulimia nervoasă, claustrofobie, depresia, deziluzii, sindromul Diogenes, dispraxia, insomnia, sindromul Munchausen, narcolepsie, tulburare de personalitate narcisică, tulburare obsesiv-compulsivă, psihoză, tulburare fobică, schizofrenie, tulburare afectivă sezonieră, tulburare de personalitate schizoidă, somnambulism, fobie socială, abuz de substanțe, dischinezie tardivă, sindrom Tourette sau trichotilomania.

Aici este descris un compus sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer al acestuia pentru utilizare în tratarea bolii substanței albe care dispare. Metode exemplificative de tratare a bolii substanței albe care dispare includ, dar nu se limitează la, reducerea sau eliminarea unui simptom al bolii substanței albe care dispare, reducerea pierderii de substanță albă, reducerea pierderii de mielină, creșterea cantității de mielină sau creșterea cantității de substanță albă într-un subiect.

Aici este descris un compus sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia pentru utilizare în tratarea ataxiei copilăriei cu hipomielinizare a SNC. Exemple de metode de tratare a ataxiei infantile cu hipomielinizare a SNC includ, dar nu se limitează la, reducerea sau eliminarea unui simptom de ataxie infantilă cu hipomielinizare a SNC, creșterea nivelului de mielină sau scăderea pierderii de mielină la un subiect.

Aici este descris un compus sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia pentru utilizare în tratarea sindromului de dizabilitate intelectuală. Metodele

exemplificative de tratare a unui sindrom de dizabilitate intelectuală includ, dar nu se limitează la, reducerea sau eliminarea unui simptom al unui sindrom de dizabilitate intelectuală.

Aici este descris un compus sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia pentru utilizare în tratarea neurodegenerării. Metodele exemplificative de tratare a neurodegenerării includ, dar nu se limitează la, îmbunătățirea bunăstării mentale, creșterea funcției mentale, încetinirea scăderii funcției mentale, scăderea demenței, întârzierea apariției demenței, îmbunătățirea abilităților cognitive, scăderea pierderii abilităților cognitive, îmbunătățirea memoriei, scăderea degradării memoriei sau extinderea supraviețuirii.

Aici este descris un compus sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer al acestuia pentru utilizare în tratarea unei leucoencefalopatii sau boli demielinizante. Exemplele de leucoencefalopatii includ, dar nu se limitează la, leucoencefalopatie multifocală progresivă, leucoencefalopatie toxică, leucoencefalopatie cu substanță albă care dispare, leucoencefalopatie cu sferoizi neuroaxonal, sindrom de leucoencefalopatie posterioară reversibilă, leucoencefalopatie megaencefalopatică cu chist subcortical, tulburarea Charcot-Marie-Tooth și boala lui Devic. O leucoencefalopatie poate cuprinde o boală demielinizantă, care poate fi moștenită sau dobândită. O boală demielinizantă dobândită poate fi o boală demielinizantă inflamatorie (de exemplu, o boală demielinizantă inflamatorie infecțioasă sau o boală demielinizantă inflamatorie neinfecțioasă), o boală demielinizantă toxică, o boală demielinizantă metabolică, o boală demielinizantă hipoxică, o boală demielinizantă traumatică sau boala demielinizantă ischemică (de exemplu, boala Binswanger). Metode exemplificative de tratare a unei leucoencefalopatii sau boli demielinizante includ, dar nu se limitează la, reducerea sau eliminarea unui simptom al unei leucoencefalopatii sau boli demielinizante, reducerea pierderii de mielină, creșterea cantității de mielină, reducerea pierderii de substanță albă la un subiect sau creșterea cantității de substanță albă dintr-un subiect.

Aici este descris un compus sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia pentru utilizare în tratarea unei leziuni traumatice sau a unei leziuni induse de toxine la sistemul nervos (de exemplu, creierul). Leziunile traumatice ale creierului includ, dar nu se limitează la, un abces cerebral, comoție, ischemie, sângerare cerebrală, fractură craniană, leziune axonală difuză, sindrom de blocare sau leziune legată de o forță traumatică sau de o lovitură la nivelul sistemului nervos sau creier care provoacă leziuni ale unui organ sau țesut. Exemple de leziuni cerebrale induse de toxine includ, dar nu se limitează la, encefalopatie toxică, meningită (de exemplu, meningită bacteriană sau meningită virală), meningoencefalită, encefalită (de exemplu, encefalită japoneză, encefalită ecvină de est, encefalită West Nile), encefalită Guille-Bar, Coreea lui Sydenham, rabie, lepră, neurosifilis, o boală prionică sau expunerea la o substanță chimică (de exemplu, arsen, plumb, toluen, etanol, mangan, fluorură, diclorodifeniltricloretan (DDT), diclorodifenildicloretilenă (DDE), tetracloretilen, difenil eter polibrominat, un pesticid, un inhibitor al canalului de sodiu, un inhibitor de canal de potasiu, un inhibitor de canal de clorură, un inhibitor de canal de calciu sau un inhibitor de barieră hematoencefalică).

Aici este descris un compus sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia pentru utilizare într-o metodă de îmbunătățire a memoriei la un subiect. S-a demonstrat că inducerea memoriei este facilitată de scăderea și afectarea fosforilării crescute a eIF2 α . Regulatorii translației, cum ar fi compușii dezvăluiți aici, ar putea servi ca agenți terapeutici care îmbunătățesc memoria în tulburările umane asociate cu pierderea memoriei, cum ar fi boala Alzheimer și în alte tulburări neurologice care activează UPR sau ISR în neuroni și astfel ar putea avea efecte negative asupra consolidării memoriei precum boala Parkinson, schizofrenia, scleroza laterală amiotrofică și bolile prionice. În plus, o mutație în eIF2 γ care perturbă dizabilitatea intelectuală legată de integritatea complexă (sindromul dizabilității intelectuale sau ID) de inițiere afectată a translației la oameni. Prin urmare, două boli cu funcția eIF2 afectată, ID și VWM, prezintă fenotipuri distincte, dar ambele afectează în principal creierul și afectează învățarea. Boala sau starea poate fi memorie nesatisfăcătoare (de exemplu, memorie de lucru, memorie pe termen lung, memorie pe termen scurt sau memorie de consolidare).

De asemenea, aici este descris un compus sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia pentru utilizare într-o metodă de îmbunătățire a memoriei la un subiect (de exemplu, memoria de lucru, memoria pe termen lung, memoria pe termen scurt sau memorie de consolidare). Subiectul poate fi uman. Subiectul poate fi un mamifer non-uman. Subiectul poate fi un animal domesticit. Subiectul poate fi un câine. Subiectul poate fi o pasăre. Subiectul poate fi un cal. Pacientul poate fi un bovin. Subiectul poate fi un primat.

Cancer

Aici este descris un compus sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer al acestuia pentru utilizare în tratarea cancerului. Așa cum este utilizat aici, "cancer" se

referă la cancere și carcinoame umane, sarcoame, adenocarcinoame, limfoame, leucemii, melanoame etc., inclusiv cancere solide și limfoide, cancer de rinichi, sân, plămâni, vezică urinară, colon, ovar, prostată, pancreas, stomac, creier, cap și gât, piele, uterin, testicular, gliom, esofag, cancer de ficat, inclusiv hepatocarcinom, limfom, inclusiv limfoame limfoblastice acute B, limfoame non-Hodgkin (de exemplu, limfoame Burkitt, cu celule mici și cu celule mari), limfom Hodgkin, leucemie (inclusiv AML, LLA și LMC) și/sau mielom multiplu. În alte cazuri, "cancer" se referă la cancer pulmonar, cancer de sân, cancer ovarian, leucemie, limfom, melanom, cancer pancreatic, sarcom, cancer de vezică urinară, cancer osos, cancer cerebral, cancer de col uterin, cancer de colon, cancer esofagian, cancer gastric, cancer de ficat, cancer de cap și gât, cancer de rinichi, mielom, cancer tiroidian, cancer de prostată, cancer metastatic sau

carcinom. Așa cum este utilizat aici, termenul "cancer" se referă la toate tipurile de cancer, neoplasm sau tumori maligne găsite la mamifere, incluzând leucemie, limfom, carcinoame și sarcoame. Exemplele de cancer care pot fi tratate cu un compus, compoziție farmaceutică sau metodă descrisă aici includ limfom, sarcom, cancer de vezică urinară, cancer osos, tumoră cerebrală, cancer de col uterin, cancer de colon, cancer esofagian, cancer gastric, cancer de cap și gât, cancer de rinichi, mielom, cancer tiroidian, leucemie, cancer de prostată, cancer de sân (de exemplu, ER pozitiv, ER negativ, rezistent la chimioterapie, rezistent la herceptină, HER2 pozitiv, rezistent la doxorubicină, rezistent la tamoxifen, carcinom ductal, carcinom lobular, primar, metastatic), cancer ovarian, cancer pancreatic, cancer hepatic (de exemplu, carcinom hepatocelular), cancer pulmonar (de exemplu, carcinom pulmonar fără celule mici, carcinom pulmonar cu celule scuamoase, adenocarcinom, carcinom pulmonar cu celule mari, carcinom pulmonar cu celule mici, carcinoid, sarcom), glioblastom multiform, gliom sau melanom. Exemple suplimentare includ cancer de tiroidă, sistem endocrin, creier, sân, col uterin, colon, cap și gât, ficat, rinichi, plămân, plămân fără celule mici, melanom, mezoteliom, ovar, sarcom, stomac, uter sau meduloblastom, boala Hodgkin, limfom non-Hodgkin, mielom multiplu, neuroblastom, gliom, glioblastom multiform, cancer ovarian, rhabdomyosarcom, trombocitoză primară, macroglobulinemie primară, tumori cerebrale primare, cancer, insulanom pancreatic malign, carcinoid malignizant, cancer de vezică urinară, leziuni de piele premalignizante, cancer testicular, limfoame, cancer tiroidian, neuroblastom, cancer esofagian, cancer de tract genito-urinar, hipercalcemie malignă, cancer endometrial, cancer cortical suprarenal, neoplasme ale pancreasului endocrin sau exocrin, cancer tiroidian medular, carcinom medular tiroidian, melanom, cancer colorectal, cancer tiroidian papilar, carcinom hepatocelular, boala Paget a mamelonului, tumori filode, carcinom lobular, carcinom ductal, cancer al celulelor stelate pancreatice, cancer al celulelor stelate hepatice sau cancer de prostată.

Termenul "leucemie" se referă în linii mari la boli progresive, maligne ale organelor care formează sânge și se caracterizează în general printr-o proliferare și dezvoltare distorsionată a leucocitelor și a precursorilor acestora în sânge și măduva osoasă. Leucemia este în general clasificată clinic pe baza (1) duratei și caracterului bolii - acută sau cronică; (2) tipul de celulă implicată; mieloid (mielogen), limfoid (limfogen) sau monocitar; și (3) creșterea sau ne-creșterea numărului de celule anormale în sânge-leucemic sau aleucemic (subleucemic). Exemplele de leucemii care pot fi tratate cu un compus, compoziție farmaceutică sau metodă furnizată aici includ, de exemplu, leucemie acută nelimfocitară, leucemie limfocitară cronică, leucemie granulocitară acută, leucemie granulocitară cronică, leucemie promielocitară acută, leucemie cu celule T pentru adulți, leucemie aleucemică, o leucemie leucocitică, leucemie bazofilă, leucemie cu celule blastice, leucemie bovină, leucemie mielocitică cronică, leucemia cutis, leucemie embrionară, leucemie eozinofilă, leucemie Gross, leucemie cu celule păroase, leucemie hemoblastică, leucemie hemocitoblastică, leucemie histiocitică, leucemie cu celule stem, leucemie monocitică acută, leucemie leucopenică, leucemie limfatică, leucemie limfoblastică, leucemie limfocitică, leucemie limfogenă, leucemie limfoidă, leucemie cu celule limfosarcomice, leucemie cu celule mast, leucemie megacariocitară, leucemie micromieloblastică, leucemie monocitică, leucemie mieloblastică, leucemie mielocitică, leucemie mieloidă granulocită, leucemie mielomonocitică, leucemie Naegeli, leucemie cu celule plasmatică, mielom multiplu, leucemie plasmatică, leucemie promielocitică, leucemie cu celule Rieder, leucemie Schilling, leucemie cu celule stem, leucemie subleucemică sau leucemie cu celule nediferențiate.

Termenul "sarcom" se referă în general la o tumoare care este alcătuită dintr-o substanță precum țesutul conjunctiv embrionar și este în general compusă din celule strâns împachetate înglobate într-o substanță fibrilară sau omogenă. Sarcoamele care pot fi tratate cu un compus, compoziție farmaceutică sau metodă furnizată aici includ un condrosarcom, fibrosarcom, limfosarcom, melanosarcom, mixosarcom, osteosarcom, sarcom Abemethy, sarcom adipos, liposarcom, sarcom alveolar din partea moale, sarcom ameloatic, sarcom boblastic, sarcom cloroma, carcinom corio, sarcom embrionar, sarcom tumoral Wilms, sarcom endometrial, sarcom stromal, sarcom Ewing, sarcom fascial, sarcom fibroblastic, sarcom cu celule gigantice, sarcom granulocitar, sarcom Hodgkin, sarcom multiplu idiopatic al

sarcomului pigmentar biblastic, sarcom multiplu imun al pigmentului sarcom limfom, sarcom imunoblastic al celulelor B, sarcom imunoblastic al celulelor T, sarcom Jensen, sarcom Kaposi, sarcom cu celule Kupffer, angiosarcom, leucosarcom, sarcom mezenchimom malign, sarcom parosteal, sarcom reticulocitic, sarcom Rous, sarcom serocistic sau sarcom sinovial sau sarcom telangiectatic.

Termenul "melanom" înseamnă o tumoare care provine din sistemul melanocitar al pielii și al altor organe. Melanoamele care pot fi tratate cu un compus, compoziție farmaceutică sau metodă furnizată aici includ, de exemplu, melanomul acral-lentiginos, melanomul amelanotic, melanomul juvenil benign, melanomul Cloudman, melanomul S91, melanomul Harding-Passey, melanomul juvenil, melanomul lentigo maligna, melanom malign, melanom nodular, melanom subungal sau melanom cu răspândire superficială.

Termenul "carcinom" se referă la o nouă creștere malignă formată din celule epiteliale care tind să se infiltreze în țesuturile înconjurătoare și să dea naștere la metastaze. Exemplele de carcinoame care pot fi tratate cu un compus, compoziție farmaceutică sau metodă furnizată aici includ, de exemplu, carcinom medular tiroidian, carcinom medular tiroidian familial, carcinom acinar, carcinom acinos, carcinom adenochistic, carcinom adenoid chistic, carcinom adenomatos, carcinom adrenal de cortex, carcinom alveolar, carcinom de celule alveolare, carcinom de celule bazale, carcinom bazocelular, carcinom bazaloid, carcinom de celule bazoscoamoase, carcinom bronhioalveolar, carcinom bronhiolar, carcinom bronhogenic, carcinom cerebriiform, carcinom colangiocelular, carcinom, carcinom coloid, carcinom comedo, corpus carcinom, carcinom cribriform, carcinomul en cuirasse, carcinom cudaneum, carcinom cilindric, carcinomul cu celule cilindrice, carcinom duct, carcinomul ductal, carcinomul durum, carcinomul embrional, carcinomul encefaloid, carcinomul epidermoid, carcinom epitelial adenoid, carcinomexofitic, carcinom ex ulcer, carcinom fibrosus, carcinom gelatiniform, carcinom gelatinos, carcinom cu celule gigantice, carcinom gigantocelular, carcinom glandular, carcinom cu celule granuloase, carcinom cu matrice de păr, carcinom hematoid, carcinom hepatocelular, carcinom cu celule Hurthle, carcinom hialin, carcinom hipernefroid, carcinom intraembrionar infantil, carcinom in situ, carcinom intraepidermal, carcinom intraepitelial, carcinom Krompecher, carcinom cu celule Kulchitzky, carcinom cu celule mari, carcinom lenticular, carcinom lenticular, carcinom lipomatos, carcinom lobular, carcinom limfoepitelial, carcinom medular, carcinom medular, carcinom melanotic, carcinom, mole, carcinom mucinos, carcinom mucipar, carcinom mucocelular, carcinom mucoepidermoid, carcinom mucos, carcinom mucos, carcinom mixomatode, carcinom nazofaringian, carcinom cu celule de ovăz, carcinom osificant, carcinom osteoid, carcinom papilar, carcinom periportal, carcinom preinvaziv, carcinom cu celule prickle, carcime pultaceu, carcinom renal al rinichilor, carcinom cu celule de rezervă, carcinom sarcomatos, carcinom schneiderian, carcinom sciros, carcinom scrotic, carcinom cu celule cu inele cu sigiliu, carcinom simplex, carcinom cu celule mici, carcinom solanoid, carcinom cu celule sferoidale, carcinom cu celule fusiforme, carcinom spongios, carcinom scuamos, carcinom cu celule scuamoase, carcinom string, carcinom telangiectaticum, carcinom telangiectode, carcinom cu celule tranziționale, carcinom tuberosus, carcinom tubular, carcinom tuberos, carcinom verrucos sau carcinom villosus.

Aici este descris un compus sau o sare acceptabilă farmaceutic, solvat, hidrat, tautomer sau stereoizomer al acestuia pentru utilizare în tratarea cancerului pancreatic, cancerului de sân, mielomului multiplu, cancerului celulelor secretoare. De exemplu, anumite metode de aici tratează cancerul prin scăderea sau reducerea sau prevenirea apariției, creșterii, metastazelor sau progresiei cancerului. Compușii descriși aici pot fi utilizați în metode de tratare a cancerului prin scăderea sau eliminarea unui simptom de cancer. În unele variante de realizare, compusul descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoizomer acceptabil farmaceutic al acestuia poate fi utilizat ca agent unic într-o compoziție sau în combinație cu alt agent într-o compoziție pentru a trata un cancer descris aici (de exemplu, cancer pancreatic, cancer mamar, mielom multiplu, cancere ale celulelor secretoare).

Boala inflamatorie

Aici este descris un compus sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoizomer acceptabil farmaceutic al acestuia pentru utilizare în tratarea unei boli inflamatorii. Așa cum este utilizat aici, termenul "boală inflamatorie" se referă la o boală sau afecțiune caracterizată prin inflamație aberantă (de exemplu, un nivel crescut de inflamație în comparație cu un martor, cum ar fi o persoană sănătoasă care nu suferă de o boală). Exemple de boli inflamatorii includ disfuncția cognitivă postoperatorie, artrita (de exemplu, artrita reumatoidă, artrita psoriazică, artrita idiopatică juvenilă), lupusul eritematos sistemic (LES), miastenia gravis, diabetul zaharat cu debut juvenil, diabetul zaharat, sindromul de guilloză, diabet zaharat tip 1, sindrom Guillain-Barre, encefalita Hashimoto, tiroidita Hashimoto, spondilita anchilozantă, psoriazis, sindromul Sjogren, vasculita, glomerulonefrita, tiroidita autoimuna, boala Behcet, boala Crohn, colita ulcerativă, pemfigoid bulos, sarcoidoză, ihtioză, oftalmopatie Graves, boală inflamatorie intestinală,

boala Addison, vitiligo, astm (de exemplu, astm alergic), acnee vulgară, boala celiacă, prostatita cronică, boală inflamatorie intestinală, inflamație pelviană, leziune de reperfuzie, sarcoidoză, respingere a transplantului, cistita interstițială, ateroscleroză și dermatită atopică. Proteine asociate cu inflamație și boli inflamatorii (de exemplu, expresia aberantă fiind un simptom sau o cauză sau marker al bolii) includ interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), interleukina-18 (IL-18), TNF-a (factor-alfa de necroză tumorală) și proteina C reactivă (CRP).

Boala inflamatorie poate cuprinde disfuncție cognitivă postoperatorie, artrită (de exemplu, artrita reumatoidă, artrită psoriazică sau artrită idiopatică juvenilă), lupus eritematos sistemic (LES), miastenia gravis, diabet (de exemplu, diabet zaharat juvenil sau diabet zaharat tip 1), sindrom Guillain-Barre, encefalită Hashimoto, tiroidita Hashimoto, spondilita anchilozantă, psoriazis, sindromul Sjogren, vasculita, glomerulonefrita, tiroidita autoimună, boala Behcet, boala Crohn, colita ulcerativă, pemfigoid bulos, sarcoidoză, ihtioza, oftalmopatia Graves, boală inflamatorie intestinală, boala Addison, vitiligo, astm bronșic (de exemplu, astm alergic), acnee vulgară, boala celiacă, prostatita cronică, boală inflamatorie intestinală, boala inflamatorie pelvică, leziune de reperfuzie, sarcoidoză, respingere a transplantului, cistita interstițială, ateroscleroză și dermatită atopică. Proteine asociate cu inflamație și boli inflamatorii (de exemplu, expresia aberantă fiind un simptom sau o cauză sau marker al bolii) includ interleukina-6 (IL-6), interleukina-8 (IL-8), interleukina-18 (IL-18), TNF-a (factor-alfa de necroză tumorală) și proteina C reactivă (CRP).

Boala inflamatorie poate cuprinde disfuncții cognitive postoperatorii, artrită (de exemplu, artrita reumatoidă, artrită psoriazică sau artrită idiopatică juvenilă), lupus eritematos sistemic (LES), miastenia gravis, diabet (de exemplu, diabet zaharat juvenil sau diabet zaharat tip 1), sindrom Guillain-Barre, encefalită Hashimoto, tiroidita Hashimoto, spondilita anchilozantă, psoriazis, sindromul Sjogren, vasculita, glomerulonefrita, tiroidita autoimună, boala Behcet, boala Crohn, colita ulcerativă, pemfigoid bulos, sarcoidoză, ihtioza, oftalmopatia Graves, boală inflamatorie intestinală, boala Addison, vitiligo, astm bronșic (de exemplu, astm alergic), acnee vulgară, boala celiacă ușurință, prostatita cronică, boală inflamatorie pelvină, leziune de reperfuzie, sarcoidoză, respingere a transplantului, cistită interstițială, ateroscleroză sau dermatită atopică.

Aici este descris un compus pentru utilizare într-o metodă de tratament în care metoda de tratament este o metodă de prevenire. De exemplu, o metodă de tratare a disfuncției cognitive postchirurgicale poate include prevenirea disfuncției cognitive postchirurgicale sau a unui simptom de disfuncție cognitivă postchirurgicală sau reducerea severității unui simptom de disfuncție cognitivă postchirurgicală prin administrarea unui compus descris aici înainte de intervenția chirurgicală.

Aici este descris un compus sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia pentru utilizare în tratarea unei boli inflamatorii (de exemplu, o boală inflamatorie descrisă aici) prin scăderea sau eliminarea unui simptom al bolii. Compusul descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia poate fi utilizat ca agent unic într-o compoziție sau în combinație cu un alt agent într-o compoziție pentru a trata o boală inflamatorie (de exemplu, o boală inflamatorie descrisă aici).

Boli musculo-scheletale

Aici este descris un compus sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia pentru utilizare în tratarea unei boli musculo-scheletale. Așa cum este utilizat aici, termenul "boală musculo-scheletale" se referă la o boală sau afecțiune în care funcția sistemului musculo-scheletal al unui subiect (de exemplu, mușchi, ligamente, tendoane, cartilaj sau oase) devine afectată. Exemplele de boli musculo-scheletale care pot fi tratate cu un compus descris aici sau cu o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia includ distrofia musculară (de exemplu, distrofia musculară Duchenne, distrofia musculară Becker, distrofia musculară distală, distrofia musculară congenitală, distrofia musculară congenitală, distrofie musculară Dreifuss-Emery, distrofie musculară facioscapulohumerală sau distrofie musculară miotonică), scleroză multiplă, scleroză laterală amiotropă, scleroză laterală primară, atrofie musculară progresivă, paralizie bulbară progresivă, paralizie pseudobulbară, atrofie musculară spinală, atrofie musculară spinobulbară progresivă, spasticitate a mădăvii spinării, atrofie a mușchilor spinali, miastenia gravis, nevralgie, fibromialgie, boala Machado-Joseph, sindromul fasciculației crampelor, ataxia Freidrich, o tulburare de pierdere musculară (de exemplu, atrofie musculară, sarcopenie, cașexie), o miopatie a corpului de incluziune, boala neuronului motor sau paralizie.

Aici este descris un compus sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia pentru utilizare în tratarea unei boli musculo-scheletice (de exemplu, o boală musculo-scheletică descrisă aici) prin scăderea sau eliminarea unui simptom al bolii. Aici este descris un compus pentru utilizare în metoda de tratament care cuprinde tratamentul durerii musculare sau rigidității

musculare asociate cu o boală musculo-scheletică. Compusul descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia poate fi utilizat ca agent unic într-o compoziție sau în combinație cu alt agent într-o compoziție pentru a trata o boală musculo-scheletică (de exemplu, o boală musculo-scheletică descrisă aici).

5

Boli metabolice

Aici este descris un compus sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia sau utilizarea în tratarea bolii metabolice. Așa cum este utilizat aici, termenul "boală metabolică" se referă la o boală sau afecțiune care afectează un proces metabolic la un subiect.

10

Exemplele de boli metabolice care pot fi tratate cu un compus descris aici sau cu o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia includ steatohepatita nealcoolică (NASH), boala ficatului gras nealcoolic (NAFLD), fibroza hepatică, obezitatea, boli de inimă, ateroscleroză, artrită, cistinoză, diabet (de exemplu, diabet de tip I, diabet de tip II sau diabet gestațional), fenilcetonurie, retinopatie proliferativă sau boala Kearns-Sayre.

15

Aici este descris un compus sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia pentru utilizare în tratarea unei boli metabolice (de exemplu, o boală metabolică descrisă aici) prin scăderea sau eliminarea unui simptom al bolii. Metoda de tratament poate cuprinde scăderea sau eliminarea unui simptom care cuprinde tensiune arterială crescută, nivel crescut de zahăr din sânge, creștere în greutate, oboseală, vedere încețoșată, durere abdominală, flatulență, constipație, diaree, icter și altele asemenea. Compusul descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia poate fi utilizat ca agent unic într-o compoziție sau în combinație cu un alt agent într-o compoziție pentru a trata o boală metabolică (de exemplu, o boală musculo-scheletală descrisă aici).

20

25

Metode de creștere a producției de proteine

Compusul descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia poate fi util în aplicații în care este de dorit creșterea producției de proteine, cum ar fi sistemele in vitro fără celule pentru producerea de proteine.

30

Aici este descris un compus pentru utilizare într-o metodă de creștere a exprimării unei celule sau a unui sistem de exprimare in vitro, metoda incluzând administrarea unei cantități eficiente de compus la celulă sau la sistemul de expresie, în care compusul este compusul descris aici sau un sare acceptabilă farmaceutic, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer al acestuia. În unele variante de realizare, metoda este o metodă de creștere a expresiei proteinei de către o celulă și include administrarea unei cantități eficiente dintr-un compus descris aici (sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer al acestuia acceptabil farmaceutic) la celulă. În alte variante de realizare, metoda este o metodă de creștere a expresiei proteinei printr-un sistem de exprimare a proteinei in vitro și include administrarea unei cantități eficiente dintr-un compus descris aici (sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer al acestuia acceptabil farmaceutic) la sistemul de exprimare a proteinelor in vitro (de exemplu, fără celule).

35

40

Aici este descris un compus pentru utilizare într-o metodă de creștere a exprimării proteinei într-o boală, tulburare sau afecțiune caracterizată prin niveluri aberante sau scăzute a producției de proteine (de exemplu, o leucodistrofie, o leucoencefalopatie, o boală hipomielinizantă sau demielinizantă, o boală de pierdere musculară sau sarcopenie).

45

Compușii prezentați aici sunt furnizați sub formă de compoziții farmaceutice incluzând un compus descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia și un excipient acceptabil farmaceutic. În variantele de realizare ale metodei, un compus descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia, este co-administrat cu un al doilea agent (de exemplu, agent terapeutic). În alte variante de realizare ale metodei, un compus descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia, este co-administrat cu un al doilea agent (de exemplu, agent terapeutic), care este administrat într-o cantitate eficientă terapeutic. În variantele de realizare, al doilea agent este un agent pentru îmbunătățirea memoriei.

50

Terapia combinată

Aici este descrisă o compoziție farmaceutică care cuprinde un compus descris aici sau o sare, solvat, hidrat, tautomer sau stereoisomer acceptabil farmaceutic al acestuia, precum și un al doilea agent (de exemplu, un al doilea agent terapeutic). Compoziția farmaceutică poate include un al doilea agent (de exemplu, un al doilea agent terapeutic) într-o cantitate eficientă din punct de vedere terapeutic. Al doilea agent poate fi un agent pentru tratarea cancerului, a unei boli neurodegenerative, a leucodistrofiei, a unei

55

boli inflamatorii, a unei boli musculo-scheletale, a unei boli metabolice sau a unei boli sau tulburări asociate cu funcția afectată a eIF2B, eIF2 α sau o componentă a eIF2. cale sau cale ISR.

Compusul descris aici poate fi utilizat în combinație cu alți agenți activi cunoscuți a fi utili în tratarea cancerului, a unei boli neurodegenerative, a unei boli inflamatorii, a unei boli musculo-scheletice, a unei boli metabolice sau a unei boli sau tulburări asociate cu funcția afectată a eIF2B, eIF2 α , sau o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR sau cu agenți adjuvanți care pot să nu fie eficienți singuri, dar pot contribui la eficacitatea agentului activ.

Administrarea concomitentă poate include administrarea unui agent activ în 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 sau 24 de ore de la un al doilea agent activ. Administrarea concomitentă include administrarea a doi agenți activi simultan, aproximativ simultan (de exemplu, în aproximativ 1, 5, 10, 15, 20 sau 30 de minute unul față de celălalt), sau secvențial în orice ordine. În unele variante de realizare, co-administrarea poate fi realizată prin coformulare, adică, prepararea unei singure compoziții farmaceutice incluzând ambii agenți activi. În alte variante de realizare, agenții activi pot fi formulați separat. Într-o altă variantă de realizare, agenții activi și/sau adjuvanți pot fi legați sau conjugați unul cu altul. În unele variante de realizare, compușii descriși aici pot fi combinați cu tratamente pentru un cancer, o boală neurodegenerativă, o leucodistrofie, o boală inflamatorie, o boală musculo-scheletică, o boală metabolică sau o boală sau tulburare asociată cu funcția afectată a eIF2B, eIF2 α , sau o componentă a căii eIF2 sau a căii ISR.

Al doilea agent poate fi un agent anti-cancer. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent chimioterapeutic. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru îmbunătățirea memoriei. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea unei boli neurodegenerative. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea unei leucodistrofii. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea bolii substanței albe care dispare. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea ataxiei copilăriei cu hipomielinizare a SNC. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea unui sindrom de dizabilitate intelectuală. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea cancerului pancreatic. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea cancerului de sân. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea mielomului multiplu. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea mielomului. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea unui cancer al unei celule secretoare. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru reducerea fosforilării eIF2 α . În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru inhibarea unei căi activate prin fosforilarea eIF2 α . În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru inhibarea unei căi activate de eIF2 α . În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru inhibarea răspunsului integrat la stres. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent antiinflamator. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea disfuncției cognitive postoperatorii. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea leziunilor cerebrale traumatiche. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea unei boli musculo-scheletice. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent pentru tratarea unei boli metabolice. În unele variante de realizare, al doilea agent este un agent anti-diabetic.

Agenți anti-cancer

"Agent anti-cancer" este utilizat în conformitate cu sensul său obișnuit simplu și se referă la o compoziție (de exemplu, compus, medicament, antagonist, inhibitor, modulator) având proprietăți antineoplazice sau capacitatea de a inhiba creșterea sau proliferarea celulelor. În unele variante de realizare, un agent anti-cancer este un agent chimioterapeutic. În unele variante de realizare, un agent anti-cancer este un agent identificat aici având utilitate în metodele de tratare a cancerului. În unele variante de realizare, un agent anticancer este un agent aprobat de FDA sau de o agenție de reglementare similară a unei alte țări decât SUA, pentru tratarea cancerului. Exemple de agenți anti-cancer includ, dar nu se limitează la, inhibitori de MEK (de exemplu, MEK1, MEK2, or MEK1 and MEK2) inhibitori (de exemplu, XL518, CI- 1040, PD035901, selumetinib/ AZD6244, GSK1120212/ trametinib, GDC-0973, ARRY-162, ARRY-300, AZD8330, PD0325901, U0126, PD98059, TAK-733, PD318088, AS703026, BAY 869766), agenți de alchilare (de exemplu, ciclofosfamidă, busfantamidă, melafosfamidă, mefantamellorocifalfamidă, mefantamellarbufamidă, uramustina, tiotepa, nitrozouree, iperită de azot (de exemplu, mecloroetamină, ciclofosfamidă, clorambucil, meifalan), etilenimină și metilmelamine (de exemplu, hexametilmelamină, tiotiopa), alchil sulfonați (de exemplu, busulfan), nitrozouree (de exemplu, camustină, lomusitnă, semetină, (de exemplucarmustină, lomusitnă, semustină, streptozocin), triazeni (decarbazină), anti-metaboliți (de exemplu, 5-azatioprin, leucovorin, capecitabină, fludarabină, gemcitabină, pemetrexed, raltitrexed, analog de folic acid (de exemplu, metotrexat), sau analogi de

pirimidină (de exemplu, fluorouracil, floxouridină, citarabină), analogi de purine (de exemplu, mercaptopurină, tioguanină, pentostatină, etc.), alcaloizi de plante (de exemplu vincristină, vinblastină, vinorelbina, vindesină, podofilotoxină, paclitaxel, docetaxel, etc.), inhibitori de topoizomerase (de exemplu, irinotecan, topotecan, amsacrin, etoposid (VP 16), etoposid fosfat, teniposid, etc.), antibiotice antitumorale (de exemplu, doxorubicină, adriamicină, daunorubicină, epirubicină, actinomicină, bleomicină, mitomicină, mitoxantronă, plicamicină, etc.), compuși pe bază de platină (de exemplu, cisplatină, oxaloplatină, carboplatină), antracendione (de exemplu, mitoxantronă), uree substituită (de exemplu, hidroxiurea), derivați de metil hidrazină (de exemplu, procarbazine), supresori adrenocorticali (de exemplu, mitotan, aminoglutetimidă), epipodofilotoxine (de exemplu, etoposidă), antibiotice (de exemplu, daunorubicină, doxorubicină, bleomicină), enzime (de exemplu, L-asparaginaze), inhibitori de semnalizare a proteinei activate de mitogen (de exemplu, U0126, PD98059, PD184352, PD0325901, ARRY-142886, SB239063, SP600125, BAY 43-9006, wortmannin, sau LY294002, inhibitori Syk, inhibitori mTOR, anticorpi (de exemplu, rituxan), gosifol, genasense, polifenol E, Clorofuzină, toți acizii transretinoici (ATRA), briostatin, liganzi care induc apoptoza asociat factorului de necroză tumorală (TRAIL), 5-aza-2'-deoxicitidină, toți acizii retinoici trans, doxorubicină, vincristină, etoposid, gemcitabină, imatinib (Gleevec. RTM.), geldanamycină, 17-NAlilamino-17-Demetoxigeldanamycină (17-AAG), flavopiridol, LY294002, bortezomib, trastuzumab, BAY 1 1-7082, PKC412, PD184352, 20-epi-1, 25 dihidroxivitamina D3; 5-etiniluracil; abirateron; aclarubicin; acilfulvenă; adecipenol; adozelesin; aldesleukin; antagoniști ALL-TK; altretamină; ambamustină; amidox; amifostină; acid aminolevulinic; amrubicin; amsacrin; anagrelidă; anastrozol; andrografolidă; inhibitori angiogenează; antagonist D; antagonist G; antarelix; agenți anti-dorsalizare protein-1 morfogenetică; antiandrogen, carcinom prostatic; antiestrogen; antineoplaston; oligonucleotide antisense; afidicolin glicinat; modulatori de gene de apoptoză; regulatori de apoptoză; acid apurinic; ara-CDP-DL-PTBA; arginin deaminaza; asulacrin; atamestan; atrimustin; axinastatin 1; axinastatin 2; axinastatin 3; azasetron; azatoxin; azatirozin; derivați de baccatin III; balanol; batimastat; antagoniști de BCR/ABL; benzoclorine; benzoilstaurosporină; derivați de beta lactam; beta-aletin; betaclamicin B; acid betulinic; inhibitori bFGF; bicalutamidă; bisantren; bisaziridinilsperrmină; bisnafidă; bistraten A; bizelesin; breflat; bropirimină; budotitan; butionin sulfoximină; calcipotriol; calfostin C; derivați de camptotecină; canaripox IL-2; capecitabină; aminotriazol-carboxamidă; carboxiamidotriazol; CaRest M3; CARN 700; inhibitori de derivați de cartilaj; carzelesină; inhibitori de casein kinază (ICOS); castanospermină; cecropin B; cetorelix; clorine; cloroquinoxalin sulfonamida; cicaprost; cis-porfirină; cladribină; analogi de clomifen; clotrimazol; colismicina A; colismicina B; combretastatina A4; analogi de combretastatină; conagenină; crambescidin 816; crisnatol; criptoficina 8; derivați de criptoficina A; curacina A; ciclopentantrachinone; cicloplatam; cipemicin; ocfosfat de citarabin; factor citolitic; citostatină; dacliximab; decitabină; dehidrodidemnina B; deslorelină; dexametazonă; dexifosfamidă; dexrazoxană; dexverapamil; diaziquonă; didemnin B; didox; dietilnorspermină; dihidro-5-azacitidină; 9-dioxamicin; difenil spiromustina; docosanol; dolasetron; doxiluridin; droloxifen; dronabinol; duocarmicin SA; ebselen; ecomustin; edelfosin; edrecolomab; eflomitin; elemen; emitefur; epirubicin; epristeridă; analogi de estramustină; agoniști de estrogeni; antagoniști de estrogen; etanidazol; fosfat de etoposid; exemestan; fadrozol; fazarabină; fenretinidă; filgrastim; finasteridă; flavopiridol; flezelastină; fluasteronă; fludarabină; clorhidrat de fluorodaunorubicină; forfenimex; formestan; fostriecin; fotemustin; texahpirin gadolinium; nitrat gallium; galocitabină; ganirelix; inhibitori de gelatinază; gemcitabină; inhibitori de glutation; hepsulfam; heregulin; hexametilen bisacetamidă; hipericin; acid ibandronic; idarubicin; idoxifen; idramanton; ilmofosin; ilomastat; imidazoacridone; imiquimod; peptide imunostimulante; inhibitor de receptor al factorului-1 de creștere precum insulina; agoniști de interferon; interferoni; interleukine; iobenguană; iododoxorubicin; ipomeanol, 4-; iroplact; irsogladină; isobengazol; isohomohalicondrin B; itasetron; jasplakinolidă; kahalalida F; triacetat de lamellarin-N; lanreotidă; leinamicină; lenograstim; sulfat de lentinan; leptolstatin; letrozol; factor care inhibă leucemia; alfa leukocyte interfereon; leuprolidă+estrogen+progesteron; leuprorelină; levamisol; liarozol; analogi de poliamine lineare; peptide lipofile dizaharidice; compuși lipofilici cu platină; lisoclinamida 7; lobaplatin; lombricin; lometrexol; lonidamina; losoxantron; lovastatin; loxoribin; lurtotecan; lutetium texafirin; lizosofilin; peptide litice; maitansină; manostatina A; marimastat; masoprocol; maspin; inhibitori de matrilisină; inhibitori ai matricei metaloproteinază; menogaril; merbarone; meterelin; metioninază; metoclopramidă; inhibitori de MIF; mifepriston; miltefozin; mirimostim; ARN dublustratificat neîmperecheat, mitogazonă; mitolactol; analogi de mitomicină; mitonafidă; factor de creștere a mitotoxin fibroblaste; mitoxantronă; mofaroten; molgramostim; anticorp monoclonal, gonadotropin corionic uman; monofosforil lipida A+perete celular miobacterian sk; mopidamol; gene inhibitor al rezistenței multiple la medicamente; terapie pe bază de supresor tumoral multiplu-1; agent anticancer iperită; micaperoxid B; extract de perete celular micobacterial; miriaporon; N-acetildinalina; benzamida N-substituită; nafarelin; nagrestip;

naloxon+pentazocin; napavin; nafterpin; nartograstim; nedaplatin; nemorubicin; acid neridronic;
 endopeptidază neutrală; nilutamidă; nisamicină; modulatori de oxid nitric; antioxidant nitroxide; nitrulin;
 06-benzilguanină; octreotidă; okicenonă; oligonucleotide; onapriston; ondansetron; ondansetron; oracin;
 5 inductor oral de citokine; ormaplatin; osateron; oxaliplatin; oxaunomicin; palauamină; palmitoilrizoxin;
 acid pamidronic; panaxitriol; panomifen; parabactin; pazeliptin; pegaspargas; peldesin; pentosan
 polisulfat de sodiu; pentostatin; pentozol; perflubron; perfosfamidă; perilit alcool; fenazinomicin;
 fenilacetat; inhibitori de fosfatază; picibanil; clorhidrat de pilocarpină; pirarubicin; piritrexim; placetin A;
 placetin B; inhibitor de activator de plasminogen; complex de platină; compuși de platină; complex
 10 platină-triamină; porfimer de sodiu; porfiromicin; prednison; propil bis-acridonă; prostaglandin J2;
 inhibitori de proteazom; imuno modulatori de proteină A; inhibitor de protein kinaza C; inhibitori de
 protein kinaza C, microalgal; inhibitori de protein tirozin fosfataza; inhibitori de purin nucleozid
 fosforilaza; purpurine; pirazoloacridină; conjugat de polioxiptilen hemoglobină pridoxilată; antagoniști
 raf; raltitrexed; ramosetron; inhibitori de ras farnesil protein transferaza; inhibitori ras; inhibitori ras-
 15 GAP; retelliptin demetilați; rhenium Re 186 etidronat; rizoxin; ribozime; RII retinamida; rogletimida;
 rohitukina; romurtida; roquinimex; rubiginone BI; ruboxil; safingol; saintopin; SarCNU; sarcofitol A;
 sargramostim; mimetice Sdi 1; semustin; inhibitor 1 derivat din senescență; oligonucleotide sens;
 inhibitori ai semnalului de transcriere; modulatori ai semnalului de transcriere; proteine care leagă-
 antigen cu un singur lanț; sizofuran; sobuzoxan; borocaptat de sodiu; fenilacetat de sodiu; solverol;
 proteină de legare a somatomedinei; sonermină; acid sparfosic; spicamicin D; spiromustină;
 20 splenopentină; spongistatină I; squalamină; inhibitor de celule stem; inhibitori ai diviziunii celulei stem;
 stipiamidă; inhibitori stromelisină; sulfinozină; antagonist al peptidei intestinale vasoactive superactive;
 suradista; suramin; swainsonin; glicozaminoglicani sintetici; talimustină; tamoxifen metiodid;
 tauromustin; tazaroten; tecogalan de sodiu; tegafur; telurapirilium; inhibitori de telomerază; temoporfîn;
 temozolomidă; tenipozidă; tetracloredoacoxid; tetrazomină; taliblastină; tiocoralină; trombopoietină;
 25 trombopoietină mimetică; timalfasină; agonist de receptor de timopoietină; timotrinan; hormon de
 stimulare a tiroidei; etiopurpurin etil staniu; tirapazamină; biclorură de titanocene; topsentin; toremifen;
 factor de celule stem tuiptente; inhibitori de translație; tretinoin; triacetiluridin; triciribin; trimetrexat;
 triptorelin; tropisetron; turosteridă; inhibitori de tirozin kinază; tirfostine; inhibitori UBC; ubenimex;
 inhibitori ai factorului de creștere sinus urogenital; antagoniști ai receptorului urokinază; vaporetidă;
 30 variolin B; sistem vector, terapie cu gene eritrocite; velaresol; veramină; verdină; verteporfîn; vinorelbin;
 vinxaltin; vitaxin; vorozol; zanoteron; zeniplatin; zilascorb; zinostatin stimalamer, Adriamicin,
 Dactinomycin, Bleomicin, Vinblastin, Cisplatin, acivicin; aclarubicin; clorhidrat de acodazol; acronin;
 adozelezin; aldesleukin; altretamină; ambomicină; acetat de ametantronă; aminoglutetimidă; amsacrină;
 35 anastrozol; antramicin; asparaginază; asperlin; azacitidină; azetepa; azotomicin; batimastat; benzodepa;
 bicalutamidă; clorhidrat de bisantren; dimesilat de bisnafidă; bizelesin; sulfat de bleomicină; brequinar de
 sodiu; bropirimină; busulfan; cactinomycin; calusteron; caracemidă; carbetimer; carboplatin; carmustin;
 clorhidrat de carubicină; carzelesină; cedefingol; clorambucil; cirolemicin; cladribin; crisnatol mesilat;
 ciclofosfamidă; citarabină; dacarbazină; clorhidrat de daunorubicină; decitabină; dexormaplatin;
 40 dezaguanină; mesilat de dezaguanină; diaziqonă; doxorubicină; clorhidrat de doxorubicină; droloxifen;
 citrat de droloxifen; propionat de dromostanolon; duazomicină; edatrexat; clorhidrat de eflomitin;
 elsamitrucin; enloplatin; enpromat; epipropidină; clorhidrat de epirubicină; erbulozol; clorhidrat de
 ezorubicină; estramustină; estramustin fosfat de sodiu; etanidazol; etopozid; fosfat de etopozidă; etoprin;
 clorhidrat de fadrozol; fazarabină; fenretinidă; floxuridină; fosfat de fludarabină; fluorouracil;
 45 fluorocitabină; fosquidonă; fostriecin de sodiu; gemcitabină; clorhidrat de gemcitabină; hidroxiurea;
 clorhidrat de idarubicin; ifosfamidă; iimofosin; interleukină II (care include interleukină II recombinantă
 sau rIL.sub.2), interferon alfa-2a; interferon alfa-2b; interferon alfa-n1; interferon alfa-n3; interferon beta-
 la; interferon gama-lb; iprop latin; clorhidrat de irinotecan; acetat de lanreotidă; letrozol; acetat de
 leuprolidă; clorhidrat de liarozol; lometrexol de sodiu; lomustină; clorhidrat de losoxantron; masoprocol;
 maitansin; clorhidrat de mecloretamină; acetat de megestrol; acetat de melengestrol; melfalan; menogaril;
 50 mercaptopurină; metotrexat; metotrexat de sodiu; metoprin; meturedpa; mitindomidă; mitocarcin;
 mitocromin; mitogillin; mitomalcin; mitomicin; mitosper; mitotane; clorhidrat de mitoxantron; acid
 micofenolic; nocodazoie; nogalamycin; ormaplatin; oxisuran; pegaspargază; peliomicin; pentamustin;
 sulfat de peplomicin; perfosfamidă; pipobroman; piposulfan; clorhidrat de piroxantron; plicamicin;
 plomestan; porfimer de sodium; porfiromicin; prednimustin; clorhidrat de procarbazine; puromicin;
 55 clorhidrat de puromicin; pirazofurin; riboprin; rogletimidă; safingol; clorhidrat de safingol; semustin;
 simtrazen; sparfosat de sodiu; sparsomicin; clorhidrat de spirogermaniu; spiromustin; spiroplatin;
 streptonigrin; streptozocin; sulofenur; talisomicin; tecogalan de sodium; tegafur; clorhidrat de
 teloxantron; temoporfîn; tenipozid; teroxiron; testolacton; tiamiprin; tioguanină; tiotepa; tiazofurin;
 tirapazamina; citrat de toremifen; acetat de trestolon; fosfat de triciribină; trimetrexat; glucuronat de

trimetrexat; triptorelin; clorhidrat de tubulozol; uracil iperită; uredopa; vaporeotide; verteporfin; sulfat de vinblastină; sulfat de vincristină; vindezină; sulfat de vindezină; sulfat de vinepidină; sulfat de vinglicinat; sulfat de vinleurozin; tartrat de vinorelbin; sulfat de vinrosidin; sulfat de vinzolidin; vorozole; zeniplatin; zinostatin; clorhidrat de zorubicin, agenți care opresc celulele în faza G2-M și/sau modulează formarea sau stabilitatea de microtubuli, (de exemplu, Taxol (adică paclitaxel), Taxotere, compuși care cuprind rețele de taxan, Erbulozole (adică, R-55104), Dolastatin 10 (adică, DLS-10 și NSC-376128), isetionat de Mivobulin (adică, cum ar fi CI-980), Vincristin, NSC-639829, Discodermolidă (adică, cum ar fi NVP-XX-A-296), ABT-751 (Abbott, adică E-7010), Altorirtine (de exemplu, Altorirtina A și Altorirtina C), Spongistatine (de exemplu, Spongistatina 1, Spongistatina 2, Spongistatina 3, Spongistatina 4, Spongistatina 5, Spongistatina 6, Spongistatina 7, Spongistatina 8 și Spongistatina 9), clorhidrat de Cemadotină (adică LU-103793 și SC-D-669356), Epotilone (de exemplu, Epotilon A, Epotilon B, Epotilon C (adică, desoxiepotilon A sau dEpoA), Epotilon D (adică, KOS-862, dEpoB și dezoxiepotilon B), Epotilon E, Epotilon F, Epotilon B N-oxid, Epotilon A N-oxid, 16-aza-epotilon B, 21-aminoepotilon B (adică BMS-310705), 21-hidroxiopotilon D (adică Desoxiepotilon F și dEpoF), 26-fluoroepotilon, Auristatin PE (adică, NSC-654663), Soblidotină (adică, TZZ-1027), LS-4559-P (Pharmacia, adică LS-4577), LS-4578 (Pharmacia, adică LS-477-P), LS-4477 (Pharmacia), LS-4559 (Pharmacia), RPR-1 12378 (Aventis), sulfat de Vincristină, DZ-3358 (Daiichi), FR-182877 (Fujisawa, adică WS-9885B), GS-164 (Takeda), GS-198 (Takeda), KAR-2 (Hungarian Academy of Sciences), BSF-223651 (BASF, adică ILX-651 și LU-223651), SAH-49960 (Lilly/Novartis), SDZ-268970 (Lilly/Novartis), AM-97 (Armada/Kyowa Hakko), AM-132 (Armada), AM-138 (Armada/Kyowa Hakko), IDN-5005 (Indena), Cryptophycin 52 (adică LY-355703), AC-7739 (Ajinomoto, adică AVE-8063A și CS-39.HC1), AC-7700 (Ajinomoto, adică AVE-8062, AVE-8062A, CS-39-L-Ser.HCl și RPR-258062A), Vitilevuamide, Tubulysin A, Canadensol, Centaureidin (adică NSC-106969), T-138067 (Tularik, adică T-67, TL-138067 și TI-138067), COBRA-1 (Parker Hughes Institute, adică DDE-261 și WHI-261), H10 (Kansas State University), H16 (Kansas State University), Oncocidin A 1 (adică BTO-956 și DIME), DDE-313 (Parker Hughes Institute), Fijianolidă B, Laulimalidă, SPA-2 (Parker Hughes Institute), SPA-1 (Parker Hughes Institute, adică SPIKET-P), 3-IAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, adică MF-569), Narcozină (de asemenea cunoscut ca NSC-5366), Nascapină, D-24851 (Asta Medica), A-105972 (Abbott), Hemiasterlin, 3-BAABU (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine, adică MF-191), TMPN (Arizona State University), acetilacetat Vanadocen, T-138026 (Tularik), Monsatrol, Inanocine (adică NSC-698666), 3-IAABE (Cytoskeleton/Mt. Sinai School of Medicine), A-204197 (Abbott), T-607 (Tularik, adică T-900607), RPR-115781 (Aventis), Eleuterobine (cum ar fi Desmetileleuterobin, Desatleleuterobin, Izoeluterobin A și Z-Eleuterobin), Caribaeozidă, Caribaeolin, Halichondrin B, D-64131 (Asta Medica), D-68144 (Asta Medica), Diazonamidă A, A-293620 (Abbott), NPI-2350 (Nereus), Tacalonolidă A, TUB-245 (Aventis), A-259754 (Abbott), Diozostatin, (-)-Phenylahistin (adică, NSCL-96F037), D-68838 (Asta Medica), D-68836 (Asta Medica), Myoseverin B, D-43411 (Zentaris, adică D-81862), A-289099 (Abbott), A-318315 (Abbott), HTI-286 (adică SPA-110, sare trifluoroacetat) (Wyeth), D-82317 (Zentaris), D-82318 (Zentaris), SC-12983 (NCI), fosfat de Resverastatină sodiu, BPR-OY-007 (National Health Research Institutes) și SSR-25041 1 (Sanofi), steroizi (de exemplu, dexametazon), finasteridă, inhibitori de aromatază, agonști ai hormonului de eliberare a gonadotropinei (GnRH) cum ar fi goserelină sau leuprolidă, adrenocorticosteroizi (adică, prednison), progestine (de exemplu hidroxiprogesteron caproat, acetat de megestrol, acetat de medroxiprogesteron), estrogeni (de exemplu dietilstilbestrol, etinil estradiol), antiestrogen (de exemplu tamoxifen), androgeni (de exemplu propionat de testosteron, fluoximesteron), antiandrogen (de exemplu flutamidă), imunostimulanți (de exemplu, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisol, interleukina-2, alpha-interferon, etc.), anticorpi monoclonali (de exemplu, anticorpi monoclonali anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR și anti-VEGF), imunotoxine (de exemplu, conjugați anticorpi monoclonali anti-CD33-calicheamicină, conjugați anticorpi monoclonali anti-CD22-endotoxină pseudomonas, etc.), radioimunoterapie (de exemplu, anticorpi monoclonali anti-CD20 conjugați la U 11n, 90Y sau 131I, etc.), triptolidă, homoharingtonină, dactinomycin, doxorubicin, epirubicin, topotecan, itraconazol, vindesin, cerivastatin, vincristin, deoxiadenozin, sertralin, pitavastatin, irinotecan, clofazimină, 5-noniloxitriptamină, vemurafenib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, inhibitori de EGFR, terapie țintită - receptori ai factorului de creștere epidermic(EGFR) sau agent terapeutic (de exemplu, gefitinib (Iressa™), erlotinib (Tarceva™), cetuximab (Erbix™), lapatinib (Tykerb™), panitumumab (Vectibix™), vandetanib (Caprelsa™), afatinib/BIBW2992, CI-1033/canertinib, neratinib/HKI-272, CP-724714, TAK-285, AST-1306, ARRY334543, ARRY-380, AG-1478, dacomitinib/PF299804, OSI-420/desmetil erlotinib, AZD8931, AEE788, pelitinib/EKB-569, CUDC-101, WZ8040, WZ4002, WZ3146, AG-490, XL647, PD153035, BMS-599626), sorafenib, imatinib, sunitinib, dasatinib, sau alții asemenea.

"Chimioterapeutic" sau "agent chimioterapeutic" este utilizat în conformitate cu sensul său obișnuit simplu și se referă la o compoziție chimică sau un compus având proprietăți antineoplazice sau capacitatea de a inhiba creșterea sau proliferarea celulelor.

În plus, compușii descriși aici pot fi administrați concomitent cu agenți imunoterapeutici convenționali incluzând, dar fără a se limita la, imunostimulatori (de exemplu, Bacillus Calmette-Guerin (BCG), levamisol, interleukina-2, alfa-interferon etc.), anticorpi monoclonali (de exemplu, anticorpi monoclonali anti-CD20, anti-HER2, anti-CD52, anti-HLA-DR și anti-VEGF), imunotoxine (de exemplu, conjugat anticorp monoclonal anti-CD33-calcheamicină, conjugat anticorp monoclonal anti-CD22 - exotoxina pseudomonas etc.) și radioimunoterapie (de exemplu, anticorp monoclonal anti-CD20 conjugat cu ^{111}In , ^{90}Y , sau ^{131}I etc.).

Într-o formă de realizare suplimentară, compușii descriși aici pot fi co-administrați cu agenți radioterapeutici convenționali incluzând, dar fără a se limita la, radionuclizi cum ar fi ^{47}Sc , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{89}Sr , ^{86}Y , ^{87}Y , ^{90}Y , ^{105}Rh , ^{103}Pd , $^{117\text{m}}\text{Sn}$, ^{149}Pm , ^{153}Sm , ^{166}Ho , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{211}La și ^{212}Bi , opțional conjugat cu anticorpi direcționați împotriva antigenelor tumorale.

Agenți suplimentari

Un al doilea agent pentru utilizare în combinație cu un compus descris aici sau compoziția acestuia descrisă aici poate fi un agent pentru utilizare în tratarea unei boli neurodegenerative, a leucodistrofiei, a unei boli inflamatorii, a unei boli musculo-scheletice sau a unei boli metabolice. Un al doilea agent pentru utilizare în combinație cu un compus descris aici sau compoziția acestuia descrisă aici poate fi un agent aprobat de FDA sau o agenție de reglementare similară dintr-o altă țară decât SUA, pentru tratarea unei boli, tulburări sau afecțiuni descrise aici.

Un al doilea agent pentru utilizare în tratarea unei boli neurodegenerative, a unei leucodistrofii, a unei boli inflamatorii, a unei boli musculo-scheletice sau a unei boli metabolice poate include, dar nu este limitat la, un medicament antipsihotic, un medicament antidepresiv, un medicament anti-anxietate, analgezic, un stimulent, un sedativ, un analgezic, un agent antiinflamator, o benzodiazepină, un inhibitor de colinesterază, un medicament antiinflamator nesteroidian (AINS), un corticosteroid, un inhibitor MAO, un beta-blocant, un blocant al canalelor de calciu, un antiacid sau alt agent. Exemple de agenți secundari pot include donepezil, galantamină, rivastigină, memantină, levodopa, dopamină, pramipexol, ropinirol, rotigotină, doxapram, oxazepam, quetiapină, selegilină, rasagilină, entacaponă, benztropină, trihexifenidil, riluzol, diazepam, clordiazepoxid, lorazepam, alprazolam, buspironă, gepironă, ispapironă, hidroxizină, propranolol, hidroxizină, midazolam, trifluoperazină, metilfenidat, atomoxetină, metilfenidat, pemolină, perfenazină, divalproex, acid valproic, sertralină, fluoxetină, citalopram, escitalopram, paroxetină, fluvoxamină, trazodon, desvenlafaxină, duloxetină, venlafaxină, amitriptilină, amoxapină, clomipramină, desipramină, imipramină, nortriptilină, protriptilină, trimipramină, maprotilină, bupropion, nefazodonă, vortioxetină, litiu, clozapină, flufenazină, haloperidol, paliperidonă, loxapină, tiotixen, pimozidă, tioridazină, risperidonă, aspirină, ibuprofen, naproxen, acetaminofen, azatioprină, metotrexat, acid micofenolic, leflunomidă, dibenzoilmetan, cilostazol, pentoxifilină, duloxetină, un cannabinoid (de exemplu, nabilonă), simeticonă, magaldrat, săruri de aluminiu, săruri de calciu, săruri de sodiu, săruri de magneziu, acid alginic, acarboză, albiglutidă, alogliptin, metformin, insulină, lisinopril, atenolol, atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, simvastatin, rosuvastatin și alții asemenea.

Agenții sau suplimentele derivate în mod natural pot fi utilizați, de asemenea, împreună cu un compus descris aici sau o compoziție a acestuia pentru a trata o boală neurodegenerativă, o boală inflamatorie, o boală musculo-scheletică sau o boală metabolică. Exemple de agenți sau suplimente derivate în mod natural includ acizi grași omega-3, carnitină, citicolină, curcumină, ginkgo, vitamina E, vitamina B (de exemplu, vitamina B5, vitamina B6 sau vitamina B12), huperzină A, fosfatidilserina, rozmarin, cofeină, melatonină, mușetel, sunătoare, triptofan și altele asemenea.

EXEMPLE

Pentru ca invenția descrisă aici să poată fi înțeleasă mai complet, sunt prezentate următoarele exemple. Exemplele de sinteză și biologice descrise în această cerere sunt oferite pentru a ilustra compușii, compozițiile farmaceutice și metodele furnizate aici și nu trebuie interpretate în niciun fel ca limitând scopul lor.

Protocoale sintetice

Compușii furnizați aici pot fi preparați din materii prime ușor disponibile utilizând modificări la protocoalele de sinteză specifice prezentate mai jos, care ar fi bine cunoscute specialiștilor în domeniu. Se va aprecia că, acolo unde sunt date condiții tipice sau preferate de proces (adică temperaturi de reacție,

timi, rapoarte molare ale reactanților, solvenți, presiuni etc.), pot fi utilizate și alte condiții de proces, dacă nu se specifică altfel. Condițiile optime de reacție pot varia în funcție de reactanții sau solvenții particulari utilizați, dar astfel de condiții pot fi determinate de specialiștii în domeniu prin proceduri de optimizare de rutină.

- 5 În plus, după cum va fi evident pentru cei de specialitate în domeniu, pot fi necesare grupări protectoare convenționale pentru a preveni ca anumite grupări funcționale să sufere reacții nedorite. Alegerea unei grupări protectoare adecvate pentru o grupare funcțională particulară, precum și condițiile adecvate pentru protecție și deprotejare sunt bine cunoscute în domeniu. De exemplu, numeroase grupări protectoare și introducerea și îndepărtarea lor sunt descrise în Greene și colab., *Protecting Groups in*
- 10 *Organic Synthesis*, a doua ediție, Wiley, New York, 1991, și referințele citate acolo.

Abrevieri

- APCI pentru ionizare chimică la presiune atmosferică; DCI pentru ionizare chimică prin desorbție; DMSO pentru dimetil sulfoxid; ESI pentru ionizare prin electrospray; HPLC pentru cromatografie lichidă de înaltă performanță; LC/MS pentru cromatografie lichidă/spectrometrie de masă; MS pentru spectrul de masă; RMN pentru rezonanță magnetică nucleară; psi pentru lire pe inch pătrat; și TLC pentru cromatografie în strat subțire.
- 15

- 20 **Exemplul 4:** *N,N'*-(pentaciclo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,11}.0^{4,7}]octan-1,4-diil)bis[2-(4-clorfenoxi) -acetamidă] (Compusul 103) (furnizat ca referință)

Exemplul 4A: diclorhidrat de cuban-1,4-diamină

- Un balon cu fund rotund de 50 ml, echipat cu o bară de agitare magnetică, a fost încărcat cu acid cuban-1,4-dicarboxilic (Aldrich, CAS# 32846-66-5, 800 mg, 4,16 mmol), trietilamină (1,16 mL, 8,32 mmol), difenilfosforil azidă (1,8 mL, 8,35 mmol) și t-butanol (12,8 mL). Balonul a fost echipat cu un condensator de reflux echipat cu un tub de uscare cu sulfat de calciu, iar amestecul de reacție a fost agitat la reflux timp de 16 ore. Amestecul de reacție a fost lăsat să se răcească la temperatura ambiantă și apoi este turnat în soluție apoasă saturată cu bicarbonat de sodiu (50 ml). Precipitatul a fost colectat prin filtrare și spălat cu apă. Solidul a fost dizolvat într-un amestec fierbinte de diclormetan, tetrahidrofuran, acetat de etil și etanol. Această soluție caldă a fost uscată (MgSO₄) și filtrată. Filtratul a fost concentrat sub presiune redusă pentru a se obține un solid bej care a fost tratat cu eter și colectat prin filtrare. Intermediarul brut protejat de bis-(tert-butoxicarbonil) a fost suspendat în metanol (30 ml) și tratat cu HCl 4 M în dioxan (30 ml, 120 mmoli, 47,4 echivalenți). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 4 ore. Substanțele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă pentru a se obține un solid maro pal care a fost spălat cu dietil eter și apoi cu acetat de etil. Solidul a fost dizolvat în metanol fierbinte și tratat cu acetonă pentru a induce precipitarea. Solidul intermediar din titlu a fost colectat prin filtrare (125 mg, randament 14,5%). ¹H RMN (metanol-*d*₄) δ ppm 4,23 (s, 6H). MS (DCI-NH₃) *m/z* 135 (M+H)⁺, *m/z* 152 (M+NH₄)⁺, *m/z* 169 (M+NH₄+NH₃)⁺.
- 25
- 30
- 35

Exemplul 4B: *N,N'*-(pentaciclo[4.2.0.0^{2,5}.0^{3,8}.0^{4,7}]octan-1,4-diil)bis[2-(4-cloro fenoxi)acetamidă]

- Un balon cu fund rotund de 50 ml, echipat cu o bară de agitare magnetică, a fost încărcat cu diclorhidrat de cuban-1,4-diamină (Exemplul 4A, 77 mg, 0,372 mmol). Conținutul balonului a fost plasat sub atmosferă uscată de azot, apoi o soluție de clorură de 2-(4-clorfenoxi)acetil (Aldrich, CAS# 4122-68-3, 160 mg, 0,781 mmol) în diclormetan (4 mL) a fost introdusă prin seringă. Această suspensie agitată a fost tratată cu trietilamină (0,4 mL, 2,87 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă sub o atmosferă uscată de azot timp de 17 ore. Materialele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă, iar reziduul solid a fost împărțit între terț-butil metil eter și apă cu gheață. Materialul care a fost insolubil în oricare strat a fost suspectat a fi produs și a fost colectat prin filtrare. Acest solid brut, bej, a fost dizolvat într-un amestec cald de tetrahidrofuran și etanol. S-a adăugat silicagel (1,2 g) și solventul a fost îndepărtat în vid. Acest amestec adsorbit pe silicagel a fost plasat în partea superioară a unui cartuș de silicagel Practichem de 4 g căruia i s-au îndepărtat 1,6 g de silicagel. Cartușul a fost reasamblat și conectat la partea superioară a unui Isco RediSep[®] 24 g cartuș cu silicagel și ansamblul a fost eluat cu 100:0 până la 90:10 diclormetan/acetonă pe un Analogix[®] IntelliFlash[™]-310 (lungime de undă monitorizată: 220 nm) pentru a furniza compusul din titlu sub formă de solid alb (25,6 mg, randament 14,6%). ¹H RMN (DMSO-*d*₆) δ ppm 8,82 (s, 2H), 7,40-7,30 (m, 4H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 4H), 4,49 (s, 4H), 3,96 (s, 6H). MS (+ESI) *m/z* 471 (M+H)⁺. MS (-ESI) *m/z* 469 (L-H)⁻.
- 40
- 45
- 50
- 55

Exemplul 13: *N,N'*-(biciclo[1.1.1]pentan-1,3-diil)bis[2-(4-clorfenoxi)acetamidă] (Compusul 112) (furnizat pentru referință)

Diclorhidrat de biciclo[1.1.1]pentan-1,3-diamină (Pharmablock, 2,588 g, 15,13 mmol) în tetrahidrofuran/apă (1/1, 60 mL) a fost tratat cu carbonat de potasiu (10,45 g, 76 mmol), răcit la 0°C și

apoi tratat cu clorură de 2-(4-clorfenoxi)acetil (4,72 mL, 30,3 mmol). Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2 ore. Precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și hexan și uscat la aer pentru a furniza 5,635 g (86%) de compus din titlu. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,66 (s, 2H), 7,42 - 7,26 (m, 4H), 7,00 - 6,87 (m, 4H), 4,39 (s, 4H), 2,23 (s, 6H). MS (APCI) m/z 436 (M+H) $^+$.

Exemplul 198: N,N' -[(2S)-2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-clor-3-fluorfenoxi)acetamidă] (Compusul 297)

Exemplul 198A: 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxilat de etil

Un amestec de 4-oxociclohexancarboxilat de etil (11,70 mL, 73,4 mmol), etan-1,2-diol (12,29 mL, 220 mmol) și acid p-toluensulfonic monohidrat (1,397 g, 7,34 mmol) în toluen (200 mL) a fost agitat la 120°C cu un aparat de capcană Dean-Stark timp de 180 minute. Amestecul de reacție a fost neutralizat cu N-etil-N-izopropilpropan-2-amină și apoi concentrat. Reziduul a fost purificat pe silicagel (0-30% acetat de etil în heptan) pentru a se obține 12,77 g de compus din titlu sub formă de ulei limpede. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,01 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,81 (s, 4H), 2,32 (tt, $J = 10,4$, 3,8 Hz, 1 H), 1,83 - 1,71 (m, 2H), 1,66 - 1,57 (m, 1 H), 1,62 - 1,38 (m, 5H), 1,13 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Exemplul 198B: 8-acetil-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-carboxilat de etil

La o soluție de diizopropilamină (5,19 mL, 36,4 mmol) în tetrahidrofuran (25 mL) la 0°C s-a adăugat lent n-butil-litiu sub 5 °C. După agitare timp de 30 de minute, soluția a fost răcită la -78°C sub azot și s-a adăugat încet o soluție din Exemplul 198A (6,0 g, 28,0 mmol) în tetrahidrofuran (3 mL), iar amestecul rezultat a fost agitat timp de 30 de minute, la aceeași temperatură. Apoi s-a adăugat încet clorură de acetil (2,59 mL, 36,4 mmol) pentru a menține temperatura sub -60 °C, iar amestecul a fost agitat la -70°C timp de 2 ore. Reacția a fost stinsă cu soluție de NH_4Cl saturată, iar faza apoasă a fost extrasă cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de magneziu și filtrat. Filtratul a fost concentrat, iar reziduul a fost purificat pe silicagel (0-70% acetat de etil în heptan) pentru a se obține 6,78 g de compus din titlu sub formă de ulei limpede. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,19 - 4,11 (m, 2H), 3,85 (s, 4H), 2,13 (s, 3H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,90 (ddd, $J = 13,9$, 9,6, 4,6 Hz, 2H), 1,54 (th, $J = 13,6$, 4,7 Hz, 4H), 1,18 (dd, $J = 7,6$, 6,5 Hz, 3H).

Exemplul 198C: 1-acetil-4-oxociclohexan-1-carboxilat de etil

Un amestec de Exemplul 198B (6,5 g, 25,4 mmoli) și HCl (21,13 mL, 127 mmoli) în acetonă (60 mL) a fost agitat la temperatura ambiantă peste noapte. Materialele volatile au fost îndepărtate sub presiune redusă, iar reziduul a fost împărțit între apă și diclormetan. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de magneziu și filtrat. Filtratul a fost concentrat pentru a se obține 5,46 g de compus din titlu sub forma unui ulei limpede, utilizat fără purificare suplimentară. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,35 2,07 (m, 8H), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Exemplul 198D: 4-(benzilamino)-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilat de etil

Un amestec de Exemplul 198C (9,7 g, 45,7 mmol), benzilamină (14,98 mL, 137 mmol) și acidul p-toluensulfonic monohidrat (0,087 g, 0,457 mmol) în toluen (100 mL) a fost agitat la 130°C cu un aparat de capcană Dean-Stark peste noapte. Amestecul a fost concentrat și reziduul a fost agitat cu un amestec de acetat de etil (50 mL) și HCl 3 N (100 mL) timp de 30 de minute. Precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat cu un amestec de acetat de etil/heptan, uscat la aer pentru a se obține 11,3 g de compus din titlu sub formă de sare HCl. Filtratul a fost neutralizat cu NaOH 6 N și extras cu acetat de etil (100 mL x 2). Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de magneziu și filtrat. Reziduul a fost purificat pe silicagel (0-70% acetat de etil în heptan) pentru a se obține încă 0,77 g de compus din titlu sub formă de solid galben. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9,73 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 7,87 - 7,12 (m, 5H), 4,09 (m, 4H), 2,88 (s, 2H), 2,08 (dt, $J = 20,7$, 13,4 Hz, 6H), 1,16 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ESI $^+$) m/z 302.1 (M+H) $^+$.

Exemplul 198E: 4-amino-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilat de etil, acid clorhidric

La un amestec din Exemplul 198D (11,2 g, 33,2 mmol) în tetrahidrofuran (110 mL) într-o sticlă sub presiune de 50 mL s-a adăugat 20% Pd(OH) $_2$ /C, umed (2,2 g, 1,598 mmol) și reacția a fost agitată la 50°C sub 50 psi de hidrogen timp de 22 de ore. Amestecul de reacție a fost răcit la temperatura ambiantă, solidele au fost îndepărtate prin filtrare și spălate cu metanol (1 L). Filtratul și spălarea au fost concentrate pentru a se obține 7,9 g de compus din titlu sub formă de solid galben deschis. ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 8,46 (s, 3H), 4,07 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 2H), 2,04 - 1,78 (m, 6H), 1,14 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Exemplul 198F: 4-[2-(4-clor-3-fluorfenoxi)acetamido]-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilat de etil

La o suspensie din Exemplul 198E (7,8 g, 31,5 mmoli), N-etil-N-izopropilpropan-2-amină (22,00 mL, 126 mmoli) și acid 2-(4-clor-3-fluorfenoxi)acetic (7,41 g, 36,2 mmol) în N,N -dimetilformamidă (200 mL), s-au adăugat 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilzouroniu hexafluorofosfat (V) (14,97 g 39,4 mmol) și soluția maro rezultată a fost agitată la

temperatura ambiantă timp de 16 ore. S-a adăugat apă și amestecul a fost agitat timp de 15 minute. Precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat la aer pentru a se obține 12,1 g de compus din titlu sub formă de solid alb murdar. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,87 (s, 1 H), 7,45 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1 H), 6,79 (ddd, *J* = 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 1 H), 4,45 (s, 2H), 4,06 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,73 (s, 2H), 2,07 (m, 1 H), 2,01 - 1,84 (m, 6H), 1,14 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ESI⁺) *m/z* 398,0 (M+H)⁺.

Exemplul 198G: Acid 4-[2-(4-clor-3-fluorfenoxi)acetamido]-2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-carboxilic

O suspensie din Exemplul 198F (11,37 g, 28,6 mmol) și hidroxid de sodiu (7,15 mL, 57,2 mmol, soluție 8 M) în metanol (100 mL) a fost agitată la temperatura ambiantă timp de 16 ore. Materialele volatile au fost îndepărtate, iar reziduul a fost acidulat cu HCl 1 N. Precipitatul a fost colectat prin filtrare și uscat în cuptor cu vid pentru a se obține 9,9 g de compus din titlu sub formă de solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12,49 (s, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,45 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 11,4, 2,9 Hz, 1 H), 6,83 - 6,74 (m, 1 H), 4,45 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,01 - 1,81 (m, 7H); MS (ESI⁻) *m/z* 368,1 (L-H)⁻.

Exemplul 198H: N-(4-amino-3-oxobiciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(4-clor-3-fluor fenoxi)acetamidă

Un amestec din compusul din Exemplul 198G (3,24 g, 8,76 mmoli), difenilfosforil azidă (2,84 mL, 13,14 mmoli) și trietilamină (3,66 mL, 26,3 mmoli) în toluen (100 mL) a fost încălzit la 110°C timp de 122 ore. Soluția a fost răcită la temperatura ambiantă și turnată în 150 mL de soluție de HCl 3 N. Amestecul a fost agitat timp de 16 ore pentru a se obține o suspensie. Precipitatul s-a filtrat, s-a spălat cu acetat de etil și s-a uscat la aer pentru a se obține compusul din titlu (1,63 g) sub formă de sare HCl sub formă de solid alb. Filtratul a fost apoi alcalinizat cu bicarbonat de sodiu solid și extras cu acetat de etil. Stratul organic a fost spălat cu saramură, uscat pe sulfat de magneziu și filtrat. Filtratul a fost concentrat și purificat pe silicagel (0-10% metanol/diclorometan) pentru a se obține compusul din titlu (0,6 g) ca bază liberă. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8,49 (s, 3H), 8,08 (s, 1 H), 7,45 (t, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 7,01 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1 H), 6,79 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,2 Hz, 1 H), 4,48 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,12 - 1,79 (m, 8H).

Exemplul 198I: Clorhidrat de N-(4-amino-3-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1-il)-2-(4-clor-3-fluorfenoxi)acetamidă

Un amestec de compus din Exemplul 198H (2,5 g, 6,63 mmoli) și borohidru de sodiu (1,254 g, 33,1 mmoli) într-un amestec 1:1 de metanol/diclorometan (50 mL) a fost agitat timp de 24 de ore. Materialele volatile au fost îndepărtate, iar reziduul a fost împărțit între apă și diclorometan. Frația organică a fost separată, uscată (MgSO₄) și concentrată. Reziduul a fost apoi tratat cu HCl 4 N în dioxan. Suspensia a fost sonicată și concentrată. Reziduul a fost uscat sub vid pentru a se obține 2,82 g de compus din titlu sub formă de solid galben deschis. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,97 (s, 3H), 7,72 (s, 1 H), 7,40 (t, *J* = 8,9 Hz, 1 H), 6,95 (dd, *J* = 11,4, 2,8 Hz, 1 H), 6,74 (ddd, *J* = 9,0, 2,9, 1,1 Hz, 1 H), 5,64 (s, 1 H), 4,41 (s, 2H), 3,83 (d, *J* = 9,1 Hz, 1 H), 2,24 (td, *J* = 10,8, 9,9, 5,3 Hz, 1 H), 1,96 - 1,51 (m, 9H); MS (ESI⁺) *m/z* 343,0 (M+H)⁺.

Exemplul 198J: N,N'-(2-oxobiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil)bis[2-(4-clor-3-fluor fenoxi)acetamidă]

Un amestec de compus din Exemplul 198H (0,5 g, 1,325 mmol), acid 2-(4-clor-3-fluorfenoxi)acetic (0,339 g, 1,657 mmol) și N-etil-N-izopropilpropan-2-amină (1,157 mL, 6,63 mmol) în N,N-dimetilformamidă (20 mL) a fost tratată cu 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-il)-1,1,3,3-tetrametilzouronium hexafluorofosfat (V) (0,756 g, 1,988 mmol), iar amestecul de reacție a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 30 minute pentru a vedea o conversie completă. S-a adăugat apă și amestecul rezultat a fost agitat timp de 15 minute. Precipitatul a fost colectat prin filtrare, spălat cu apă și uscat în cuptor cu vid la 50°C timp de 2 ore pentru a se obține 0,64 g de compus din titlu sub formă de solid alb. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,88 (s, 1 H), 7,67 (s, 1 H), 7,45 (td, *J* = 8,9, 2,4 Hz, 2H), 7,03 (ddd, *J* = 15,0, 11,4, 2,8 Hz, 2H), 6,80 (dddd, *J* = 10,3, 8,9, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 4,53 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 2,83 (s, 2H), 2,45 - 2,33 (m, 2H), 2,10 - 1,90 (m, 4H), 1,81 (td, *J* = 11,6, 6,3 Hz, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 527,0 (M+H)⁺.

Exemplul 198K: N,N'-(2-hidroxibiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil)bis[2-(4-clor-3-fluor fenoxi)acetamidă]

La o soluție de compus din Exemplul 198J (0,63 g, 1,195 mmoli) în diclorometan (10 mL) și metanol (10 mL), s-a adăugat în porțiuni borohidru de sodiu (0,226 g, 5,97 mmoli) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 4 ore. Materialele volatile au fost îndepărtate, iar reziduul a fost triturat cu diclorometan/metanol pentru a se obține 0,32 g de compus din titlu sub formă de solid alb. Filtratul a fost concentrat, iar reziduul a fost purificat pe silicagel (10-100% acetat de etil în heptan) pentru a se obține 0,21 g de compus din titlu. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,22 (s, 1H), 7,00 (ddd, *J* = 12,4, 11,4, 2,8 Hz, 2H), 6,78 (tdd, *J* = 9,1, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 5,04 (s, 1 H), 4,41 (d, *J* = 13,3 Hz, 4H), 4,00 (dd, *J* = 9,6, 3,1 Hz, 1 H), 2,23 (ddd, *J* = 12,1, 9,4, 2,2 Hz, 1 H), 2,09 - 1,97 (m, 1 H), 1,93 - 1,80 (m, 2H), 1,84 - 1,68 (m, 6H); MS (ESI⁺) *m/z* 529,1 (M+H)⁺.

Exemplul 198L: *N,N'-[(2S)-2-hidroxiciclo[2.2.2]octan-1,4-diil]bis[2-(4-clor-3-fluorfenoxi)acetamidă]*

Compusul din titlu a fost izolat prin SFC preparativă chirală (Supercritical Fluid Chromatography) din Exemplul 198K, în timp ce al doilea vârf a fost eluat din coloană. SFC pregătitor a fost efectuat pe un sistem THAR/Waters SFC 80 care rulează sub SuperChrom™ control software. Sistemul SFC pregătitor a fost echipat cu un comutator de coloană preparativă cu 8 căi, CO₂ pompă, pompă modificatoare, regulator automat de contrapresiune (ABPR), detector UV și colector de fracțiuni cu 6 poziții. Faza mobilă a fost compusă din CO₂ supercritic furnizat de un Dewar of OS-uscăt necertificat CO₂ presurizat la 350 psi cu un modificador de metanol la un debit de 70 g/minut. Coloana a fost la temperatura ambiantă, iar regulatorul de contrapresiune a fost setat să mențină 100 bar. Proba a fost dizolvată într-un amestec de metanol/diclorometan (1:1) la o concentrație de 10 mg/mL. Proba a fost încărcată în fluxul modificador în injecții de 1 ml (10 mg). Faza mobilă a fost menținută izocratic la 30% metanol:CO₂. Colectarea fracțiilor a fost declanșată în timp. Instrumentul a fost echipat cu un Chiralpak® Coloana AD-H cu dimensiunile 21 mm i.d. × 250 mm lungime cu particule de 5 μm. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,49 - 7,39 (m, 3H), 7,23 (s, 1H), 7,00 (ddd, *J* = 12,4, 11,4, 2,9 Hz, 2H), 6,78 (dddd, *J* = 9,0, 8,0, 2,9, 1,2 Hz, 2H), 5,05 (s, 1 H), 4,41 (d, *J* = 13,5 Hz, 4H), 4,00 (dd, *J* = 9,4, 3,0 Hz, 1 H), 2,23 (ddd, *J* = 12,3, 9,4, 2,3 Hz, 1 H), 2,03 (ddd, *J* = 12,3, 10,5, 4,7 Hz, 1 H), 1,89 (d, *J* = 10,7 Hz, 2H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,74 (ddd, *J* = 12,6, 6,7, 2,4 Hz, 5H); MS (ESI⁺) *m/z* 529,1 (M+H)⁺.

Exemplul 452: Activitatea compușilor exemplificatori într-un model in vitro al bolii substanței albe a celulelor care dispar (VWMD)

Pentru a testa compușii exemplificatori descriși aici într-un context celular, a fost mai întâi construită o linie celulară stabilă de VWMD. Reporterul ATF4 a fost pregătit prin fuzionarea ATF4 5'-UTR umană de lungime întreagă (NCBI Accession No. BC022088.2) în fața secvenței de codificare a luciferazei de licurici (FLuc) fără metionina inițitoare așa cum este descris în Sidrauski și colab. (eLife 2013). Construcția a fost utilizată pentru a produce retrovirusuri recombinante folosind metode standard și supernatantul viral rezultat a fost utilizat pentru a transduce celule HEK293T, care au fost apoi selectate cu puromicină pentru a genera o linie celulară stabilă.

Celulele HEK293T care poartă reporterul luciferază ATF4 au fost placcate pe plăci cu 384 de godeuri acoperite cu polilizină (Greiner Bio-one) la 30.000 de celule per godeu. Celulele au fost tratate a doua zi cu 1 μg/mL tunicamicină și 200 nM dintr-un compus așa cum este descris aici timp de 7 ore. Luminescența a fost măsurată folosind One Glo (Promega), așa cum este specificat de producător. Celulele au fost menținute în DMEM cu L-glutamina suplimentată cu 10% FBS inactivat la căldură (Gibco) și soluție Antibiotic-Antimicotică (Gibco).

Tabelul 2 de mai jos rezumă CE₅₀ date obținute utilizând testul ATF4-Luc pentru compușii exemplificatori ai invenției. În acest tabel, "A" reprezintă un CE₅₀ de mai puțin de 10 nM; "B" și EC₅₀ între 10 nM și 50 nM; "C" și EC₅₀ între 50 nM și 250 nM; "D" și EC₅₀ între 250 nM și 500 μM; "E" și EC₅₀ între 500 nM și 2 μM; "F" și EC₅₀ mai mare de 2 μM; iar "G" indică faptul că datele nu sunt disponibile.

Tabelul 2: Valorile EC₅₀ a compușilor descriși aici în testul ATF4-Luc.

Compusul nr.	ATF4-Luc EC ₅₀
112*	A
297	A

Mutațiile VWMD au fost introduse în genomul liniilor celulare stabile HEK293T ATF4-Fluc prin utilizarea vectorului de nuclează Gene Art CRISPR cu trusa OFP Reporter (ThermoFisher; vezi Tabelul 3 de mai jos). ARN-urile de ghidare au fost proiectate folosind instrumentul de proiectare CRISPR (<http://crispr.mit.edu>) și liganți în vectorul CRISPR OFP Nuclease. Pentru a obține repararea direcționată la omologie (HDR) care încorporează mutații punctiforme VWMD în genom, s-a sintetizat oligo-ul ultramer ssDNA de 150 bp de către Integrated DNA Technologies care conține mutații specifice de interes. În plus față de mutațiile VWMD, șabloanele ssDNA HDR conțineau o mutație silențioasă la situsul PAM al secvenței gARN CRISPR (pentru a evita tăierea ulterioară a Cas9) și 75 bp de omologie pe fiecare parte a mutației.

Celulele HEK293T ATF4-Fluc au fost transfectate cu 500 ng de vector CRISPR OFP Nuclease și 1 μL de șablon HDR ssDNA 10 μM folosind lipofectamine 3000 (ThermoFisher) sau Kit SF Cell Line 4D-nucleofector X (Lonza) conform instrucțiunilor producătorului. După 2-3 zile de recuperare, celulele

individuale au fost sortate pentru expresia OFP pozitivă pe un FACS Aria II (BD Biosciences) în godeurile unei plăci cu 96 de godeuri și au fost lăsate să se recupereze timp de 1-2 săptămâni.

Clonele rezultate au fost cercetate pentru editarea CRISPR și HDR prin recoltarea ADN-ului genomic cu kitul PureLink Genomic DNA (ThermoFisher), amplificarea unui locus de -500 bp lângă locul de editare și secvențierea ampliconului. Clonele care au afișat un semnal de cromatogramă ambiguu în apropierea locului de editare CRISPR așteptat au fost examinate în continuare prin clonarea TA (Invitrogen) și secvențierea ampliconului, obținând secvența fiecărei alele din clonă. Clonele tipice obținute au fost hemizigote pentru mutația punctiformă VWMD, cu una sau două alele găzduind mutația dorită, iar alelele rămase eliminate (editate pentru a produce un codon stop prematur).

Tabelul 3 de mai jos rezumă date CE_{50} obținute utilizând testul ATF4-Luc pentru mutantul eIF2B VWMD cu compuși exemplificatori descriși aici. În acest tabel, "A" reprezintă un CE_{50} de mai puțin de 10 nM; "B" și EC_{50} între 10 nM și 50 nM; "C" și EC_{50} între 50 nM și 250 nM; "D" și EC_{50} între 250 nM și 500 μ M; "E" și EC_{50} între 500 nM și 2 μ M; și "F" un EC_{50} mai mare de 2 μ M.

Tabelul 3: Exemple de eIF2B mutant și date EC_{50} ATF4-Luc corespunzătoare.

Compusul nr.	ATF4-Luc EC_{50}						
	B1 V184	B3 H341Q	B3 I346T	B4 R357W	B4 R483W	B5 R113H	B5 R195H
112*	A	A	A	A	A	A	A

ECHIVALENȚI ȘI DOMENIUL DE APLICARE

În revendicări, articole precum "un", "o" și "-ul" pot însemna unul sau mai multe, dacă nu este indicat contrariul sau evident altfel din context. Revendicările sau descrierile care includ "sau" între unul sau mai mulți membri ai unui grup sunt considerate satisfăcute dacă unul, mai mulți membri sau toți membrii grupului sunt prezenți, sunt angajați într-un anumit produs sau proces sau sunt relevante în alt mod pentru un anumit produs sau proces, cu excepția cazului în care este indicat contrariul sau evident altfel din context. Invenția include variante de realizare în care exact un membru al grupului este prezent într-un anumit produs sau proces, este folosit sau relevant în alt mod pentru un anumit produs sau proces. Invenția include variante de realizare în care mai mult de unul sau toți membrii grupului sunt prezenți într-un anumit produs sau proces, sunt utilizați sau relevanți în alt mod pentru un anumit produs sau proces.

Mai mult, invenția cuprinde toate variațiile, combinațiile și permutările în care una sau mai multe limitări, elemente, clauze și termeni descriptivi din una sau mai multe dintre revendicările enumerate sunt introduse într-o altă revendicare. De exemplu, orice revendicare care depinde de o altă revendicare poate fi modificată pentru a include una sau mai multe limitări găsite în orice altă revendicare care este dependentă de aceeași revendicare de bază. Acolo unde elementele sunt prezentate ca liste, de exemplu, în formatul de grup Markush, fiecare subgrup de elemente este, de asemenea, dezvăluit și orice element(e) poate fi eliminat din grup. Ar trebui să se înțeleagă că, în general, atunci când invenția sau aspectele invenției sunt menționate ca cuprinzând elemente și/sau caracteristici particulare, anumite variante de realizare ale invenției sau aspecte ale invenției constau sau constau în principal din, astfel de elemente și/sau caracteristici. Din motive de simplitate, acele variante de realizare nu au fost prezentate în mod specific *in haec verba* aici. De asemenea, se remarcă faptul că termenii "cuprinzând" și "conținând" sunt menționați a fi deschiși și permit includerea unor elemente sau etape suplimentare. Acolo unde sunt date intervale, sunt incluse punctele finale. În plus, cu excepția cazului în care se indică altfel sau nu se evidențiază altfel din contextul și înțelegerea unei persoane cu calificare obișnuită în domeniu, valorile care sunt exprimate ca intervale pot lua orice valoare sau sub-intervale specifice în intervalele menționate în diferite variante de realizare ale invenției, până la zecime din unitatea limitei inferioare a intervalului, cu excepția cazului în care contextul dictează în mod clar altfel.

Această cerere se referă la diferite brevete emise, cereri de brevet publicate, articole de reviste și alte publicații. Dacă există un conflict între oricare dintre referințe și cererea prezentă, descrierea va fi definitorie. În plus, orice variantă de realizare particulară a prezentei invenții care se încadrează în stadiul tehnicii poate fi exclusă în mod explicit din oricare sau mai multe dintre revendicări. Deoarece astfel de variante de realizare sunt considerate a fi cunoscute unui specialist în domeniu, ele pot fi excluse chiar dacă excluderea nu este stabilită în mod explicit aici. Orice variantă de realizare particulară a invenției poate fi exclusă din orice revendicare, din orice motiv, indiferent dacă este legată sau nu de existența stadiului tehnicii.

Specialiștii în domeniu vor recunoaște sau vor fi capabili să stabilească, folosind nu mai mult decât experimente de rutină, mulți echivalenți la variantele de realizare specifice descrise aici. Scopul

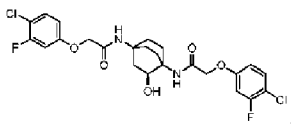
prezentelor variante de realizare descrise aici nu se intenționează să se limiteze la Descrierea de mai sus, ci mai degrabă este așa cum este prezentat în revendicările anexate. Cei cu calificare obișnuită în domeniu vor aprecia că pot fi făcute diferite modificări și schimbări la această descriere fără a se îndepărta de scopul prezentei invenții, așa cum este definit în revendicările următoare.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- DATABASE PubChem Compound [Online] 23 March 2015 (2015-03-23), XP002770920, retrieved from NCBI Database accession no. 91663862
- US-A1- 2007 185 079
- DATABASE PubChem Compound [Online] 15 November 2010 (2010-11-15), XP002770921, retrieved from NCBI Database accession no. 46939935
- US-A1- 2015 057 289
- DATABASE PubChem Compound [Online] 15 November 2010 (2010-11-15), XP002770922, retrieved from NCBI Database accession no. 46939936
- US-A1- 2016 096 800
- DATABASE PubChem Compound [Online] 3 May 2011 (2011-05-03), XP002770923, retrieved from NCBI Database accession no. 51064332
- US-B2- 7 994 211
- DATABASE PubChem Compound [Online] 30 November 2012 (2012-11-30), XP002770924, Database accession no. 68048074
- DATABASE PubChem Compound [Online] 23 February 2016 (2016-02-23), XP002770925, retrieved from NCBI Database accession no. 118417886
- Albrecht Berkessel ET AL: "Chemically Induced Cardiomyogenesis of Mouse Embryonic Stem Cells", CHEMBIOCHEM, vol. 11, no. 2, 25 January 2010 (2010-01-25), pages 208-217, XP055655243, ISSN: 1439-4227, DOI: 10.1002/cbic.200900345

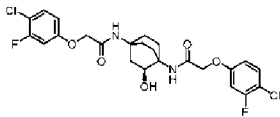
(57) Revendicări:

1. Compus, în care compusul este



sau o sare acceptabilă farmaceutică a acestuia.

2. Compus conform revendicării 1, în care compusul este



3. Compus conform revendicării 1, în care compusul este o sare acceptabilă farmaceutică a

