



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

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



1-0027709

(51)⁷ C07D 487/04; A61P 29/00; A61P 35/00; (13) B
A61P 37/00; A61K 31/519; A61P 31/12

(21) 1-2016-04434

(22) 29/04/2015

(86) PCT/US2015/028264 29/04/2015

(87) WO2015/168269 A1 05/11/2015

(30) 61/987,321 01/05/2014 US

(45) 25/03/2021 396

(43) 27/02/2017 347A

(73) NOVARTIS AG (CH)

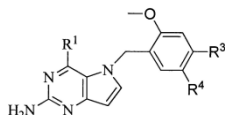
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland

(72) LI, Yongkai (US); MO, Tingting (CN); VA, Porino (US); WU, Tom Yao-Hsiang (US); ZHANG, Xiaoyue (CN).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) HỢP CHẤT VÀ DƯỢC PHẨM LÀM CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ GIỐNG TOLL 7 (TLR7)

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), chế phẩm sinh miễn dịch và dược phẩm chứa hợp chất này làm chất chủ vận thụ thể giống Toll 7.



công thức (I).

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất làm chất chủ vận thụ thể giống Toll 7 (Toll-Like Receptor 7 -TLR7), và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự phát hiện sớm các nhóm tác nhân gây bệnh cụ thể được thực hiện bởi hệ miễn dịch bẩm sinh với sự trợ giúp của các thụ thể nhận diện mô hình (PRR). Các yếu tố gây bệnh đã được phát hiện này bao gồm virus, vi khuẩn, động vật nguyên sinh và nấm, và mỗi yếu tố gây bệnh này biểu hiện cơ định một tập hợp các phân tử chống chịu đột biến, đặc hiệu nhóm được gọi là các mô hình phân tử đi kèm với tác nhân gây bệnh (PAMP). Các dấu chuẩn phân tử này có thể được cấu thành từ các protein, hydrat cacbon, lipid, axit nucleic hoặc kết hợp của chúng, và có thể ở bên trong hoặc bên ngoài. Ví dụ về các PAMP bao gồm các hydrat cacbon vi khuẩn (lipopolysaccharit hoặc LPS, mannoza), axit nucleic (ADN hoặc ARN vi khuẩn hoặc virus), peptidoglycan và các axit lipoteichoic (từ vi khuẩn Gram dương), N-formylmethionin, lipoprotein và các glucan nấm.

Các thụ thể nhận diện mô hình được tiến hóa để tận dụng ba đặc tính của PAMP. Thứ nhất, biểu hiện cơ định cho phép vật chủ phát hiện tác nhân gây bệnh bất kể giai đoạn vòng đời của nó. Thứ hai, các PAMP này đặc hiệu nhóm, cho phép vật chủ phân biệt các tác nhân gây bệnh với nhau và từ đó tạo ra phản ứng. Thứ ba, chống chịu với đột biến cho phép vật chủ nhận biết tác nhân gây bệnh bất kể chủng cụ thể của nó.

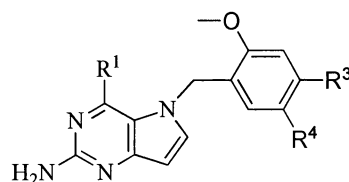
Các thụ thể nhận diện mô hình có liên quan đến không chỉ việc nhận diện các tác nhân gây bệnh qua các PAMP của chúng. Một khi được gắn vào, các thụ thể nhận diện mô hình có xu hướng kết cụm, thu hồi các protein nội bào và protein ngoại bào khác thành phức, và khởi đầu chuỗi truyền tín hiệu mà tác động sau cùng là phiên mã. Thêm vào đó, các thụ thể nhận diện mô hình liên quan đến các chức năng hoạt hóa bổ thể, đông tụ, thực bào, viêm, và gây chết theo chương trình trong phản ứng để phát hiện tác nhân gây bệnh.

Các thụ thể nhận diện mô hình (PRR) có thể được chia thành các PRR nhập bào hoặc PRR tín hiệu. Các PRR tín hiệu gồm các họ lớn của thụ thể giống Toll gắn màng (TLR) và thụ thể tương tự NOD, trong khi các PRR nhập bào thúc đẩy việc gắn vào, nuốt và phá hủy vi sinh vật bằng cách thực bào mà không tải truyền tải tín hiệu nội bào, được tìm thấy trong tất cả các thực bào và gây ra sự loại bỏ các tế bào chết theo chương trình. Thêm vào đó, các PRR nhập bào nhận biết các hydrat cacbon và gồm các thụ thể manosa của đại thực bào, các thụ thể glucan có ở tất cả các thực bào và các thụ thể dọn dẹp nhận diện các phối tử có điện tích. Tài liệu WO2014/056953 A1 mô tả dẫn xuất pyrolopyrimidin như là chất điều biến thụ thể giống Toll.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này, là chất chủ vận thụ thể giống Toll 7. Chất chủ vận TLR7 này là các chất tăng cường khả năng (potentiator) miễn dịch. Sáng chế cũng đề xuất các chế phẩm tạo phản ứng miễn dịch chứa các chất chủ vận TLR7 này.

Theo một khía cạnh, các hợp chất, và muối dược dụng, các chất đồng phân riêng lẻ và hỗn hợp các chất đồng phân của chúng, có công thức cấu trúc theo công thức (I):



công thức (I)

trong đó:

R^1 là $-NHR^6$ hoặc $-NHCHR^6R^9$;

R^3 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

R^4 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

L_1 là $-(CH_2)_m-$;

L_2 là $-(CH_2)_m-$;

L_7 là $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 là $-C_3-C_6\text{alkyl}$;

R^7 là $-C_1-C_3\text{alkyl}$;

R^9 là L_1OH ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ $-OH$;

R^{12} là:

a) tetrazolyl không được thế;

b) tetrazolyl được thế bằng $-L_1C(=O)OH$;

hoặc

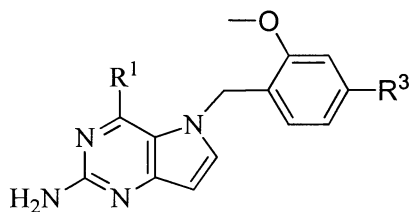
c) heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O được thế bằng $-C(=O)OH$;

mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

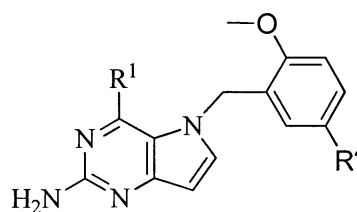
và

mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

Theo các phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (Ib):



công thức (Ia)



công thức (Ib).

Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I),

R^1 là $-NHR^6$ hoặc $-NHCHR^6R^9$;

R^3 là H, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

R^4 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

L_1 là $-(CH_2)_m-$;

L_2 là $-(CH_2)_m-$;

L_7 là $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 là $-C_3-C_6$ alkyl;

R^7 là $-C_1-C_3$ alkyl; methyl

R^9 là L_1OH ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ $-OH$;

R^{12} là:

a) tetrazolyl không được thế;

b) tetrazolyl được thế bằng $-L_1C(=O)OH$;

hoặc

c) heterocycloalkyl có 5-6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O được thế bằng $-C(=O)OH$;

mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

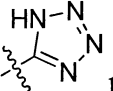
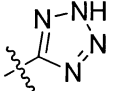
và

mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

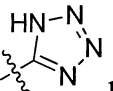
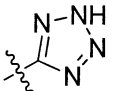
Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (Ib),

R^1 là $-NHR^6$ hoặc $-NHCHR^6R^9$;

R^3 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,

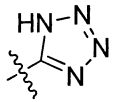
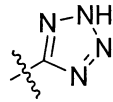
$-OL_2C(=O)OH$,  hoặc  ;

R^4 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,

$-OL_2C(=O)OH$,  hoặc  ;

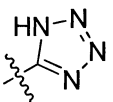
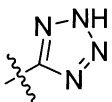
trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$,

$-\text{P}(=\text{O})\text{OH}(\text{OR}^7)$, $-\text{CF}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CF}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,

$-\text{L}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{L}_7\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{OL}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,  hoặc  ;

hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-\text{L}_2\text{R}^{12}$, $-\text{OL}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{R}^{12}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$,

$-\text{P}(=\text{O})\text{OH}(\text{OR}^7)$, $-\text{CF}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CF}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, -

$\text{L}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{L}_7\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{OL}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, ,  ;

L_1 là $-(\text{CH}_2)_m-$;

L_2 là $-(\text{CH}_2)_m-$;

L_7 là $-(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{11}\text{CH}_2)_m(\text{CH}_2)_n-$;

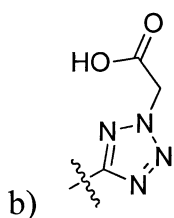
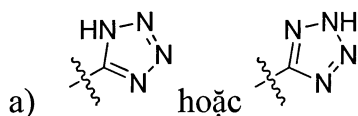
R^6 là $-\text{C}_3-\text{C}_6\text{alkyl}$;

R^7 là $-\text{C}_1-\text{C}_3\text{alkyl}$;

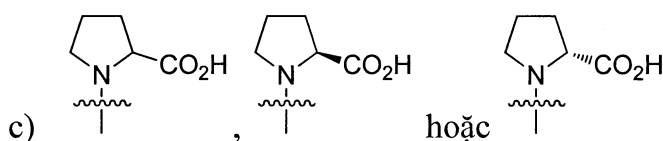
R^9 là L_1OH ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ $-\text{OH}$;

R^{12} là:



hoặc



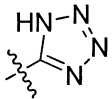
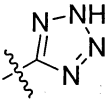
mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

và

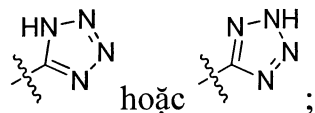
mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib),

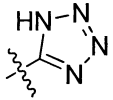
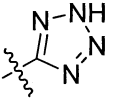
R^1 là $-\text{NHR}^6$ hoặc $-\text{NHCHR}^6\text{R}^9$;

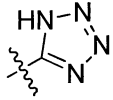
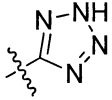
R^3 là H, $-\text{OL}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,  hoặc  ;

R^4 là H, $-\text{L}_2\text{R}^{12}$, $-\text{OL}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{R}^{12}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(=\text{O})\text{OH}(\text{OR}^7)$, $-\text{CF}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CF}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{L}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{L}_7\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,



trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-\text{L}_2\text{R}^{12}$, $-\text{OL}_2\text{R}^{12}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{R}^{12}$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$, $-\text{P}(=\text{O})\text{OH}(\text{OR}^7)$, $-\text{CF}_2\text{R}^{12}$, $-\text{CF}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}=\text{CHC}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,

$-\text{L}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, $-\text{L}_7\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,  hoặc  ;

hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-\text{OL}_2\text{C}(=\text{O})\text{OH}$, ,  ;

L_1 là $-(\text{CH}_2)_m-$;

L_2 là $-(\text{CH}_2)_m-$;

L_7 là $-(\text{CH}_2)_m(\text{CHR}^{11}\text{CH}_2)_m(\text{CH}_2)_n-$;

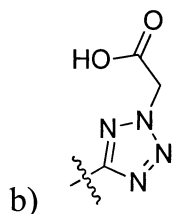
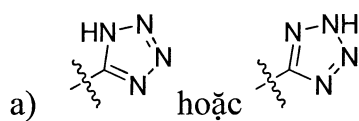
R^6 là $-\text{C}_3-\text{C}_6\text{alkyl}$;

R^7 là $-\text{C}_1-\text{C}_3\text{alkyl}$;

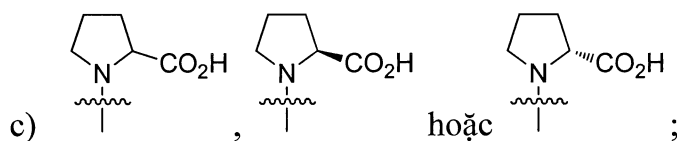
R^9 là L_1OH ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ $-\text{OH}$;

R^{12} là:



hoặc



mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

và

mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), L_1 là $-\text{CH}_2-$; L_2 là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; L_7 là $-(\text{CH}_2)_2(\text{CHR}^{11}\text{CH}_2)_2-$; R^6 là $-\text{C}_4\text{alkyl}$ hoặc $-\text{C}_5\text{alkyl}$; R^7 là metyl, etyl hoặc propyl, và R^{11} là OH.

Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), R^1 là $-\text{NHR}^6$; R^3 là H; R^4 là $-\text{L}_2\text{R}^{12}$; L_2 là $-(\text{CH}_2)_m-$; R^6 là $-\text{C}_3-\text{C}_6\text{alkyl}$; R^{12} là:

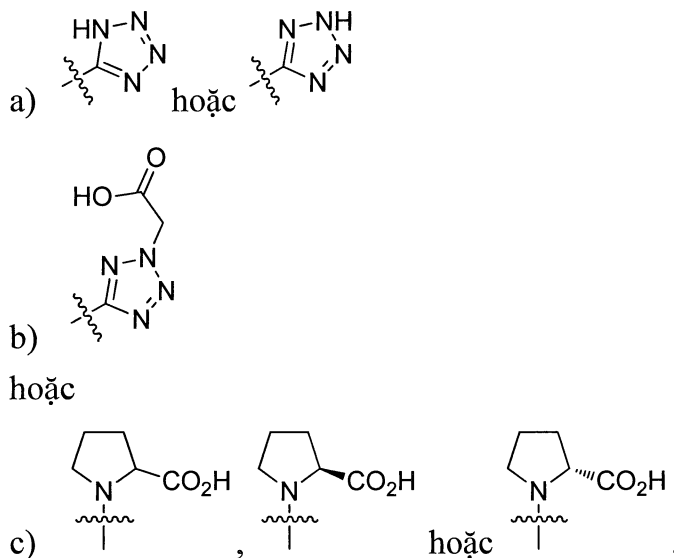
- a) tetrazolyl không được thế;
- b) tetrazolyl được thế bằng $-\text{L}_1\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;
- hoặc
- c) heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O được thế bằng $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,

và

mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4.

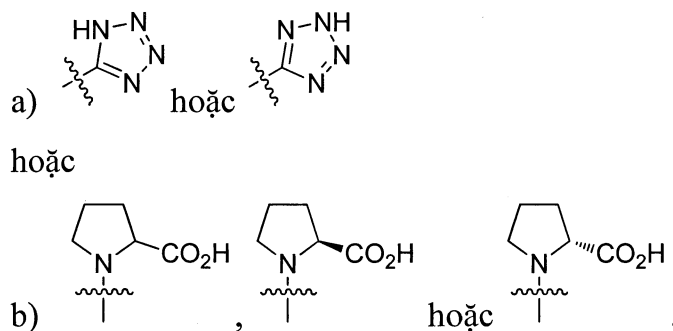
Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), R^1 là $-\text{NHR}^6$; R^3 là H; R^4 là $-\text{L}_2\text{R}^{12}$; L_2 là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R^6 là $-\text{C}_5\text{alkyl}$; và

R^{12} là:



Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), R^1 là $-\text{NHR}^6$; R^3 là H; R^4 là $-\text{L}_2\text{R}^{12}$; L_2 là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$; R^6 là $-\text{C}_5\text{alkyl}$; và

R^{12} là:



Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), R^1 là $-NHR^6$; R^3 là H; R^4 là $-L_2C(=O)OH$; L_2 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2-$; và R^6 là $-C_5alkyl$.

Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib) hợp chất này được chọn từ:

- 5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methoxy)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;
- 5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;
- (S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol;
- (S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)pentan-1-ol;
- 5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;
- N4-hexyl-5-(2-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;
- (S)-2-((2-amino-5-(2-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol;
- axit 2-(5-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzyl)-2H-tetrazol-2-yl)acetic;
- 5-(2-methoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;
- 5-(2-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;
- 5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)propan-2-yl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

(S)-2-((5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)propan-2-yl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol;
 5-(5-(difluoro(1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;
 axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)-2,2-difluoroacetic;
 axit (3R,5R)-7-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)-3,5-dihydroxyheptanoic;
 axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acetic;
 axit (S)-2-(3-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acetic;
 axit 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzoic;
 axit (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)phosphonic;
 methyl hydro (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)phosphonat;
 axit (E)-3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acrylic;
 axit 3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)propanoic;
 axit (S)-3-(3-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)propanoic;
 axit (S)-1-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)pyrrolidin-2-carboxylic;
 axit (R)-1-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzyl)pyrrolidin-2-carboxylic, và
 axit 2-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxyphenoxy)acetic.

Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib) hợp chất này được chọn từ:

axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acetic ;

axit 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzoic ;

5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

axit (S)- 1-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)pyrolidin-2-carboxylic , và

axit (R)- 1-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzyl)pyrolidin-2-carboxylic.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), và dược phẩm chứa các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib) để dùng trong điều trị.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), và chất mang dược dụng. Theo các phương án cụ thể về dược phẩm này, dược phẩm này được bào chế để sử dụng trong tĩnh mạch, sử dụng trong mắt, sử dụng trong cơ, sử dụng qua đường miệng, sử dụng qua đường tiêu hóa, sử dụng qua đường mũi, hút, sử dụng ngoài da, sử dụng cho mắt hoặc sử dụng cho tai. Theo các phương án khác, dược phẩm này ở dạng viên nén dài, viên nén tròn, viên nang, dung dịch, dạng hít, dung dịch phun dùng cho mũi, dạng thuốc đạn, dung dịch, nhũ tương, thuốc mỡ, dạng nhỏ mắt hoặc dạng nhỏ tai. Theo các phương án khác, dược phẩm này còn bao gồm một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất thuốc để dùng trong điều trị bệnh nhân mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính thụ thể TLR7, và các thuốc này chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất để dùng trong phương pháp điều trị y tế, trong đó phương pháp điều trị y tế này để điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính thụ thể TLR7, trong đó bệnh này được chọn từ bệnh do xâm nhiễm, bệnh

do nhiễm virus, bệnh do viêm, bệnh đường hô hấp, bệnh về da, bệnh tự miễn, bệnh do tăng sinh tế bào hoặc bệnh ung thư, và trong đó hợp chất là hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib). Theo các phương án cụ thể về các phương pháp này, bệnh hoặc tình trạng này là bệnh hen, bệnh viêm phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hội chứng suy hô hấp tiến triển ở người lớn (ARDS), bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm phế quản, bệnh viêm da, bệnh dày sừng quang hóa ở da, bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh vẩy nến, bệnh xơ cứng bì, bệnh mê đay, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, bệnh ung thư, bệnh ung thư vú, HIV, bệnh viêm gan, bệnh viêm gan C hoặc bệnh luput. Theo các phương án cụ thể về các phương pháp này bệnh này là bệnh viêm gan B, bệnh viêm gan C, bệnh ung thư đại trực tràng hoặc bệnh ung thư biểu mô tế bào gan.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Thuật ngữ “alkyl,” như được sử dụng ở đây, đề cập đến hydrocarbon mạch thẳng hoặc được phân nhánh no. Theo các phương án cụ thể, các nhóm alkyl tùy ý được thể. Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “C₁-C₃alkyl”, “C₁-C₄alkyl”, “C₁-C₅alkyl”, “C₁-C₆alkyl”, “C₁-C₇alkyl” và “C₁-C₈alkyl” đề cập đến nhóm alkyl chứa ít nhất 1, và nhiều nhất tương ứng là 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 nguyên tử cacbon. Nếu không được cụ thể hóa theo cách khác, nhóm alkyl thường là C₁-C₆ alkyl. Các ví dụ không giới hạn về các nhóm alkyl như được sử dụng ở đây bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, hexyl, heptyl, octyl, nonyl, dexyl và tương tự.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại,” như được sử dụng ở đây, đề cập đến các nguyên tử nitơ (N), oxy (O) hoặc lưu huỳnh (S).

Thuật ngữ “heteroxycloalkyl,” như được sử dụng ở đây đề cập đến cấu trúc vòng hydrocarbon một vòng có 3-6 cạnh no, cấu trúc vòng hydrocarbon một vòng có 5-6 cạnh no, cấu trúc vòng hydrocarbon hai vòng ngưng tụ có 6-9 cạnh no, hoặc cấu trúc vòng hydrocarbon ba vòng ngưng tụ có 10-14 cạnh no, trong đó một đến bốn nguyên tử vòng cacbon của cấu trúc vòng hydrocarbon này được thay thế bằng một đến bốn nhóm độc lập được chọn từ -O-, -NR-, hoặc -S-, trong đó R là hydro, C₁-C₄alkyl hoặc nhóm bảo vệ amino.

Các ví dụ không giới hạn về các nhóm heteroxycloalkyl, như được sử dụng ở đây, bao gồm aziridinyl, aziridin-1-yl, aziridin-2-yl, aziridin-3-yl, oxiranyl, oxiran-2-yl, oxiran-3-yl, thiiranyl, thiiran-2-yl, thiiran-3-yl, azetadinyl, azetadin-1-yl, azetadin-2-yl, azetadin-3-yl, oxetanyl, oxetan-2-yl, oxetan-3-yl, oxetan-4-yl, thietanyl, thietan-2-yl, thietan-3-yl, thietan-4-yl, pyrrolidinyl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, pyrrolidin-4-yl, pyrrolidin-5-yl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrofuran-4-yl, tetrahydrofuran-5-yl, tetrahydrothienyl, tetrahydrothien-2-yl, tetrahydrothien-3-yl, tetrahydrothien-4-yl, tetrahydrothien-5-yl, piperidinyl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperidin-5-yl, piperidin-6-yl, tetrahydropyranyl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, tetrahydropyran-5-yl, tetrahydropyran-6-yl, tetrahydrothiopyranyl, tetrahydrothiopyran-2-yl, tetrahydrothiopyran-3-yl, tetrahydrothiopyran-4-yl, tetrahydrothiopyran-5-yl, tetrahydrothiopyran-6-yl, piperazinyl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, piperazin-4-yl, piperazin-5-yl, piperazin-6-yl, morpholinyl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, morpholin-5-yl, morpholin-6-yl, thiomorpholinyl, thiomorpholin-2-yl, thiomorpholin-3-yl, thiomorpholin-4-yl, thiomorpholin-5-yl, thiomorpholin-6-yl, oxathianyl, oxathian-2-yl, oxathian-3-yl, oxathian-5-yl, oxathian-6-yl, dithianyl, dithian-2-yl, dithian-3-yl, dithian-5-yl, dithian-6-yl, azepanyl, azepan-1-yl, azepan-2-yl, azepan-3-yl, azepan-4-yl, azepan-5-yl, azepan-6-yl, azepan-7-yl, oxepanyl, oxepan-2-yl, oxepan-3-yl, oxepan-4-yl, oxepan-5-yl, oxepan-6-yl, oxepan-7-yl, thiepanyl, thiepan-2-yl, thiepan-3-yl, thiepan-4-yl, thiepan-5-yl, thiepan-6-yl, thiepan-7-yl, dioxolanyl, dioxolan-2-yl, dioxolan-4-yl, dioxolan-5-yl, thioxanyl, thioxan-2-yl, thioxan-3-yl, thioxan-4-yl, thioxan-5-yl, dithiolanyl, dithiolan-2-yl, dithiolan-4-yl, dithiolan-5-yl, pyrolinyl, pyrolin-1-yl, pyrolin-2-yl, pyrolin-3-yl, pyrolin-4-yl, pyrolin-5-yl, imidazoliny, imidazolin-1-yl, imidazolin-3-yl, imidazolin-4-yl, imidazolin-5-yl, imidazolidinyl, imidazolidin-1-yl, imidazolidin-2-yl, imidazolidin-3-yl, imidazolidin-4-yl, imidazolidin-5-yl, pyrazoliny, pyrazolin-1-yl, pyrazolin-3-yl, pyrazolin-4-yl, pyrazolin-5-yl, pyrazolidinyl, pyrazolidin-1-yl, pyrazolidin-2-yl, pyrazolidin-3-yl, pyrazolidin-4-yl, pyrazolidin-5-yl, hexahydro-1,4-diazepinyl, dihydrofuranyldihydropyranyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2H-pyranyl, 4H-pyranyl, dihydropyranyl, dihydrothienyl, dihydrofuranyl, 3-azabixyclo[3,1,0]hexanyl, 3-azabixyclo[4,1,0]heptanyl, pyrrolidinyl-2-on, piperidinyl-3-on piperidinyl-2-on,

piperidinyl-4-on, và 2H-pyrolyl.

Thuật ngữ “có khả năng được chấp nhận” đối với dạng bào chế, chế phẩm hoặc thành phần, như được sử dụng ở đây, nghĩa là không có ảnh hưởng bất lợi dai dẳng đến sức khỏe tổng quát của đối tượng được điều trị.

Thuật ngữ “sự áp dụng” hoặc “việc áp dụng” hợp chất theo sáng chế có nghĩa là cung cấp hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó đến đối tượng cần được điều trị.

Thuật ngữ “bệnh ung thư” như được sử dụng ở đây đề cập đến sự tăng trưởng bất thường của các tế bào mà có xu hướng dẫn đến việc tăng sinh một cách không kiểm soát và, trong một số trường hợp, dẫn đến di căn (lan rộng). Các loại bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các khối u rắn (chẳng hạn như các khối u ở bàng quang, ruột, não, vú, nội mạc tử cung, tim, thận, phổi, mô thuộc hệ bạch huyết (bệnh u lympho), buồng trứng, tuyến tụy hoặc cơ quan nội tiết khác (tuyến giáp), tuyến tiền liệt, da (bệnh u hắc tố) hoặc các khối u liên quan đến máu (chẳng hạn như các bệnh bạch cầu).

Thuật ngữ “chất mang” như được sử dụng ở đây, đề cập đến các chất hoặc hợp chất hóa học tạo điều kiện thuận lợi cho sự kết hợp hợp chất được mô tả ở đây vào tế bào hoặc mô.

Các thuật ngữ “đồng áp dụng” hoặc “áp dụng kết hợp” hoặc tương tự như được sử dụng ở đây có nghĩa là bao hàm việc áp dụng các chất điều trị được chọn cho một bệnh nhân, và được chủ định để bao gồm các phác đồ điều trị trong đó các chất này không nhất thiết được sử dụng theo đường dùng giống nhau hoặc cùng một thời điểm.

Thuật ngữ “rối loạn ngoài da”, như được sử dụng ở đây đề cập đến rối loạn về da. Các rối loạn ngoài da này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rối loạn gây viêm hoặc rối loạn tăng sinh ở da, như là, bệnh viêm da cơ địa, các rối loạn gây bong nước, bệnh tổ chức liên kết, bệnh viêm da tiếp xúc eczema, bệnh Kawasaki, chứng đỏ mặt (rosacea), hội chứng Sjogren-Larsson, bệnh dày sừng quang hóa ở da, bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy và bệnh mề đay.

Thuật ngữ “chất pha loãng”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến các hợp chất hóa học được sử dụng để pha loãng hợp chất được mô tả ở đây trước khi truyền. Các chất pha loãng cũng được sử dụng để ổn định các hợp chất được mô tả ở đây.

Các thuật ngữ “lượng có hiệu quả” hoặc “lượng có hiệu quả điều trị”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến lượng đủ của hợp chất được mô tả ở đây để khi được sử

dụng sẽ làm thuyên giảm đến một mức độ nào đó một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng được điều trị. Kết quả này có thể là việc giảm và/hoặc làm dịu các dấu hiệu, triệu chứng, hoặc nguyên nhân gây bệnh, hoặc sự thay đổi mong muốn khác của hệ thống sinh học. Ví dụ, “lượng có hiệu quả” cho các ứng dụng điều trị bệnh là lượng chế phẩm chứa hợp chất đã được bộc lộ ở đây được yêu cầu để mang lại sự giảm đáng kể về lâm sàng các triệu chứng của bệnh. “Lượng có hiệu quả” thích hợp trong trường hợp riêng lẻ bất kỳ có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật, như là nghiên cứu thang liều.

Các thuật ngữ “tăng cường” như được sử dụng ở đây, có nghĩa là tăng hoặc kéo dài hiệu lực hoặc khoảng thời gian của tác động mong muốn. Do đó, để tăng cường tác động của các chất điều trị, thuật ngữ “tăng cường” đề cập đến khả năng gia tăng hoặc kéo dài, hiệu lực hoặc khoảng thời gian, tác động của các chất điều trị khác lên hệ thống. “Lượng có hiệu quả để tăng cường”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến lượng đủ để tăng cường tác động của chất điều trị khác trong hệ thống mong muốn.

Thuật ngữ “tá dược” đề cập đến chất đi kèm cần thiết bất kỳ có thể có mặt trong dạng liều thành phẩm. Ví dụ, thuật ngữ “tá dược” bao gồm tá dược vận chuyển, tá dược dính, tá dược rã, tá dược độn (các chất pha loãng), tá dược trượt, chất tạo huyền phù/chất phân tán, và tương tự.

Các thuật ngữ “xơ” hoặc “rối loạn gây xơ” như được sử dụng ở đây, đề cập đến các tình trạng theo sau viêm cấp tính hoặc mạn tính và có liên quan đến sự tích tụ tế bào và/hoặc collagen bất thường và bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở xơ ở các cơ quan hoặc mô riêng lẻ chẳng hạn như tim, thận, khớp, phổi hoặc da, và bao gồm các rối loạn như xơ phổi vô căn và xơ phế nang vô căn.

Thuật ngữ “do khám và điều trị”, như được sử dụng ở đây, có nghĩa là tình trạng, rối loạn, hoặc bệnh được tạo ra bị xấu đi do điều trị y học hoặc điều trị phẫu thuật.

Thuật ngữ “lượng có hiệu quả về miễn dịch học”, như được sử dụng ở đây, có nghĩa là việc áp dụng lượng vừa đủ cho cá thể, ở liều đơn hoặc là bộ phận của một chuỗi, có hiệu quả để điều trị phòng hoặc điều trị bệnh hoặc rối loạn về miễn dịch. Lượng này thay đổi phụ thuộc vào sức khỏe và tình trạng thể chất của cá thể được điều trị, tuổi, nhóm trong phân loại học của cá thể được điều trị (ví dụ, linh trưởng không phải người, động vật linh trưởng, v.v). Khả năng của hệ miễn dịch của các thể để tổng hợp các kháng thể, mức độ bảo vệ mong đợi, đánh giá của bác sĩ điều trị về tình trạng

y tế, và các nhân tố có liên quan khác. Được mong đợi rằng lượng này sẽ nằm trong khoảng khá rộng có thể được xác định thông qua các thử nghiệm thông thường.

“Phản ứng về miễn dịch” hoặc “phản ứng miễn dịch” với kháng nguyên hoặc chế phẩm, như được sử dụng ở đây, đề cập đến sự phát triển các phản ứng miễn dịch tế bào và/hoặc phản ứng miễn dịch dịch thể trong đối tượng với kháng nguyên hoặc chế phẩm.

Phản ứng miễn dịch bao gồm phản ứng miễn dịch bẩm sinh và phản ứng miễn dịch thích ứng. Các phản ứng miễn dịch bẩm sinh là các phản ứng tác động nhanh tạo ra hàng phòng thủ thứ nhất của hệ miễn dịch. Ngược lại, tính sinh miễn dịch thích ứng sử dụng sự chọn lọc và mở rộng dòng vô tính của các tế bào miễn dịch có các gen thụ thể được tái sắp xếp thuộc soma (ví dụ, các thụ thể tế bào T và các thụ thể tế bào B) nhận biết các kháng nguyên từ tác nhân gây bệnh hoặc rối loạn đã nêu (ví dụ, khối u), từ đó tạo ra trí nhớ về miễn dịch và đặc hiệu. Các phản ứng miễn dịch thích ứng, trong số nhiều tác động của chúng, dẫn đến sự bùng phát nhanh chóng của các cytokin gây viêm và hoạt hóa các tế bào trình diện kháng nguyên (APC) chẳng hạn như đại thực bào và các tế bào tua. Để phân biệt các tác nhân gây bệnh với các thành phần của bản thân, hệ miễn dịch bẩm sinh sử dụng một loạt các thụ thể bất biến tương đối phát hiện các tín hiệu từ các tác nhân gây bệnh, còn được biết là các mô hình phân tử đi kèm với tác nhân gây bệnh, hay các PAMP. Cơ chế đằng sau tiềm lực của các phản ứng miễn dịch này đã được báo cáo là có liên quan đến các thụ thể nhận diện mô hình (PRR), được biểu hiện khác nhau trên nhiều loại tế bào miễn dịch, bao gồm các tế bào bạch cầu đơn nhân trung tính, đại thực bào, tế bào tua, tế bào tiêu diệt tự nhiên, tế bào B và một số tế bào không miễn dịch chẳng hạn như các tế bào biểu mô và các tế bào nội mô. Sự tham gia của các PRR dẫn đến sự hoạt hóa một số tế bào trong số các tế bào này và việc tiết cytokin và chemokin của chúng, cũng như việc trưởng thành và di trú của các tế bào khác. Song song với đó, điều này tạo ra môi trường gây viêm dẫn đến việc thiết lập các phản ứng miễn dịch thích ứng. Các PRR bao gồm các thụ thể của các tế bào không thực bào, chẳng hạn như các thụ thể giống Toll (TLR) và các protein miễn dịch oligome hóa gắn kết nucleotit (NOD), và các thụ thể cảm ứng quá trình đại thực bào, chẳng hạn như các thụ thể dọn dẹp (scavenger receptor), các thụ thể mannose và các thụ thể β -glucan. Các tế bào tua được ghi nhận là một trong số các loại tế bào quan trọng nhất để khởi đầu việc mời các tế bào T trợ giúp $CD4^+$ (T_H) non và để cảm ứng biệt hóa các tế bào T $CD8^+$ thành các tế bào tiêu diệt. Truyền tín hiệu TLR đã

được báo cáo là có vai trò quan trọng trong việc quyết định chất lượng của các phản ứng tế bào T trợ giúp này, ví dụ, bằng bản chất của tín hiệu TLR này quyết định kiểu cụ thể của phản ứng T_H được quan sát (ví dụ, phản ứng T_H1 với phản ứng T_H2). Sự kết hợp của kháng thể (dịch thể) và sinh miễn dịch tế bào được tạo ra như là bộ phận của phản ứng kiểu T_H1 , trong khi phản ứng kiểu T_H2 chủ yếu là phản ứng kháng thể.

“Phản ứng miễn dịch dịch thể” đề cập đến phản ứng miễn dịch do các phân tử kháng thể, trong khi “phản ứng miễn dịch tế bào” đề cập đến phản ứng miễn dịch do các tế bào lympho T và/hoặc các tế bào bạch cầu khác. Một khía cạnh quan trọng của việc sinh miễn dịch tế bào bao gồm phản ứng đặc hiệu kháng nguyên bằng các tế bào T ly giải tế bào ("CTL"). CTL có tính đặc hiệu với các kháng nguyên peptit được trình diện liên quan đến các protein được mã hóa bằng phức hợp tương hợp mô chính (MHC) và được biểu hiện trên các bề mặt của các tế bào này. Các CTL giúp cảm ứng và thúc đẩy phân hủy nội bào của các vi sinh vật nội bào, hoặc ly giải các tế bào đã bị các vi sinh vật nội bào này xâm nhiễm. Khía cạnh khác của việc sinh miễn dịch tế bào bao gồm phản ứng đặc hiệu kháng nguyên bằng các tế bào T trợ giúp. Các tế bào T trợ giúp hoạt động để giúp kích thích chức năng này, và tập trung hoạt động của, các tế bào kháng thể bào hiệu ứng (effector) không đặc hiệu trình diện các kháng nguyên peptit gắn với các phân tử MHC trên bề mặt của chúng. “Phản ứng miễn dịch tế bào” còn đề cập đến sự sản xuất xytokin, chemokin và các phân tử khác được tạo ra bằng các tế bào T và/hoặc các tế bào bạch cầu khác đã được hoạt hóa, bao gồm các tế bào có nguồn gốc từ các tế bào T CD4+ và tế bào T CD8+.

Thuật ngữ “rối loạn gây viêm”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến các bệnh hoặc tình trạng gây viêm có đặc điểm là có một hoặc nhiều dấu hiệu đau (dolor, từ việc tạo ra các chất có hại và kích thích thần kinh), nóng (calor, từ việc giãn mạch), tấy đỏ (rubor, từ việc giãn mạch và dòng máu gia tăng), sưng (khối u, từ việc dư thừa dịch chảy vào hoặc sự thoát dịch bị giới hạn), và mất chức năng (functio laesa, có thể là một phần hoặc hoàn toàn, tạm thời hoặc vĩnh viễn). Viêm có nhiều dạng và bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều dạng viêm sau: viêm cấp tính, viêm dính, viêm teo, viêm xuất tiết (catarrhal inflammation), viêm mạn tính, viêm xơ gan, viêm lan tỏa, viêm rải rác, viêm tiết dịch, viêm rỉ tơ huyết, viêm xơ hóa, viêm nang, viêm hạt, viêm tăng sản, viêm phổi đại, viêm kẽ, viêm hoại tử, viêm tắc nghẽn, viêm nhu mô, viêm tăng sản, viêm sản sinh, viêm tăng sinh, viêm màng giả, viêm mủ, viêm xơ cứng, viêm tăng sản huyết, viêm huyết, viêm đơn thuần, viêm đặc thù, viêm bán cấp tính,

viêm mủ, viêm nhiễm độc, viêm chấn thương, và/hoặc viêm loét. Rối loạn gây viêm còn bao gồm, không chỉ giới hạn ở các rối loạn gây viêm ảnh hưởng đến mạch máu (viêm đa động mạch, viêm khớp thái dương); khớp (viêm khớp: viêm khớp tinh thể, viêm sụn khớp, viêm khớp vảy nến, viêm khớp phản ứng, viêm khớp dạng thấp, viêm khớp Reiter); đường tiêu hóa (Bệnh); da (bệnh viêm da); hoặc nhiều cơ quan và mô (bệnh luput ban đỏ hệ thống).

Các thuật ngữ “bệnh về mắt” hoặc “bệnh liên quan đến mắt”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến các bệnh tác động đến một hoặc cả hai bên mắt và có tiềm năng là cả các mô xung quanh. Các bệnh về mắt hoặc các bệnh liên quan đến mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm kết mạc, bệnh viêm võng mạc, bệnh viêm màng cứng mắt, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh viêm kết mạc vào mùa xuân, bệnh viêm kết mạc nhú và bệnh viêm võng mạc do cytomegalovirut (CMV).

Thuật ngữ “dược dụng” như được sử dụng ở đây, đề cập đến các nguyên liệu, chẳng hạn như chất mang hoặc chất pha loãng, không loại bỏ các đặc tính hoặc hoạt tính sinh học của các hợp chất được mô tả ở đây. Những nguyên liệu này được dùng cho cá thể mà không gây ra tác dụng sinh học không mong muốn hoặc tương tác theo cách có hại với bất kỳ thành phần nào của chế phẩm chứa nó.

Thuật ngữ “muối dược dụng”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến dạng bào chế của hợp chất mà không gây kích ứng đáng kể cho sinh vật sử dụng nó mà không loại bỏ các đặc tính và hoạt tính sinh học của các hợp chất được mô tả ở đây.

Các thuật ngữ "chế phẩm hỗn hợp" hoặc "chế phẩm hỗn hợp dược" như được sử dụng ở đây có nghĩa là một sản phẩm là kết quả từ việc trộn hoặc kết hợp của nhiều hơn một thành phần có hoạt tính và bao gồm các chế phẩm có các thành phần hoạt tính cố định và chế phẩm có các thành phần hoạt tính không cố định. Thuật ngữ "chế phẩm hỗn hợp cố định" có nghĩa là các thành phần hoạt tính, ví dụ, hợp chất có công thức (I) và chất điều trị bổ sung, cùng được dùng đồng thời cho bệnh nhân ở dạng một thực thể hoặc liều đơn. Thuật ngữ "chế phẩm hỗn hợp không cố định" có nghĩa là các thành phần hoạt tính, ví dụ, hợp chất có công thức (I) và chất điều trị bổ sung, cùng được dùng cùng lúc, đồng thời hoặc tuần tự không có giới hạn thời gian cụ thể cho bệnh nhân ở dạng các thực thể riêng biệt, trong đó việc sử dụng này đem lại mức độ hiệu quả điều trị của hai của hai hợp chất trong cơ thể bệnh nhân. Chế phẩm hỗn hợp không cố định cũng áp dụng cho liệu pháp cocktail, ví dụ, sử dụng 3 hoặc nhiều hơn 3

thành phần hoạt tính.

Các thuật ngữ “chế phẩm” hoặc “dược phẩm” như được sử dụng ở đây, đề cập đến hỗn hợp của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, có ít nhất một và tùy ý nhiều hơn một thành phần hóa học được dụng khác, chẳng hạn như chất mang, chất ổn định, chất pha loãng, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất làm đặc, và/hoặc tá dược.

Thuật ngữ “bệnh hô hấp” như được sử dụng ở đây, đề cập đến bệnh ảnh hưởng đến các cơ quan liên quan đến hô hấp, chẳng hạn như mũi, họng, thanh quản, khí quản, phế quản, và phổi. Bệnh hô hấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh hen, hội chứng suy hô hấp tiến triển ở người lớn và bệnh hen do dị ứng (tác nhân bên ngoài), bệnh hen không do dị ứng (tác nhân bên trong), bệnh hen nghiêm trọng cấp tính, bệnh hen mạn tính, bệnh hen lâm sàng, bệnh hen ban đêm, bệnh hen do tác nhân dị ứng, bệnh hen do mẫn cảm với aspirin, bệnh hen do tập thể dục, tăng thông khí isocapnic, bệnh hen khởi phát ở trẻ nhỏ, bệnh hen khởi phát ở người lớn, bệnh hen biến thể từ ho, bệnh hen do nghề nghiệp, bệnh hen kháng steroid, bệnh hen theo mùa, bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa, bệnh viêm mũi dị ứng lâu năm, bệnh viêm phổi tắc nghẽn mạn tính, bao gồm bệnh viêm phế quản hoặc khí phế thũng, bệnh tăng áp phổi, xơ mô kẽ phổi và/hoặc viêm đường hô hấp và bệnh xơ nang, và giảm oxy.

Thuật ngữ “đối tượng” hoặc “bệnh nhân” như được sử dụng ở đây, bao gồm các động vật có vú và các động vật không phải động vật có vú. Các ví dụ về các động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, con người, tinh tinh, đười ươi, trâu, bò, ngựa, cừu, dê, lợn; thỏ, chó, mèo, chuột, chuột đồng, chuột lang, và tương tự. Các ví dụ về các động vật không phải động vật có vú bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chim, cá và tương tự. Đối tượng thường là người, và có thể là người đã được chẩn đoán là cần điều trị bệnh hoặc rối loạn đã được đề cập ở đây.

Thuật ngữ “chất chủ vận TLR7” như được sử dụng ở đây, đề cập đến hợp chất hoạt hóa thụ thể TLR7.

Thuật ngữ “bệnh TLR7” hoặc “bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính TLR7”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến trạng thái bệnh bất kỳ liên quan đến thụ thể giống Toll. Các bệnh hoặc rối loạn này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh do xâm nhiễm, bệnh do nhiễm virus, bệnh do viêm, bệnh đường hô hấp, bệnh về da, bệnh tự miễn, bệnh do tăng sinh tế bào và bệnh ung thư, chẳng hạn như, chỉ là ví dụ, bệnh hen, bệnh viêm phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hội chứng suy hô hấp tiến

triển ở người lớn (ARDS), bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm phế quản, bệnh viêm da, bệnh dày sừng quang hóa ở da, bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh vẩy nến, bệnh xơ cứng bì, bệnh mê đay, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, bệnh ung thư, bệnh ung thư vú, bệnh u lympho, bệnh u xương ác tính, bệnh u hắc tố, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư thần kinh, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư dạ dày-ruột, HIV, bệnh viêm gan, bệnh viêm gan B, bệnh viêm gan C, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan hoặc bệnh luput.

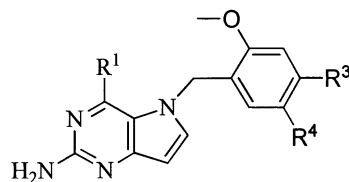
Thuật ngữ “lượng có hiệu quả điều trị”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến lượng bất kỳ của hợp chất, có tác dụng cải thiện kết quả điều trị, chữa lành, phòng ngừa, hoặc cải thiện bệnh, rối loạn, hoặc tác dụng phụ, hoặc giảm tốc độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn khi so sánh với đối tượng tương ứng không nhận lượng hợp chất này. Thuật ngữ này cũng bao gồm bên trong phạm vi của nó là lượng có hiệu quả để tăng cường chức năng sinh lý bình thường.

Các thuật ngữ “điều trị” hoặc “việc điều trị”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến các phương pháp giảm nhẹ, làm dịu hoặc cải thiện các triệu chứng bệnh hoặc tình trạng, ngăn ngừa các triệu chứng bổ sung, cải thiện hoặc phòng các nguyên nhân của triệu chứng do chuyển hóa, ức chế bệnh hoặc tình trạng này, làm dừng sự phát triển bệnh hoặc tình trạng, giảm nhẹ bệnh hoặc tình trạng, đẩy lùi bệnh hoặc tình trạng, làm giảm một tình trạng do tình trạng hoặc bệnh này gây ra, hoặc dừng các triệu chứng của tình trạng hoặc bệnh để phòng bệnh và/hoặc điều trị bệnh.

Các tên của các hợp chất thu được bằng cách sử dụng ChemDraw Ultra 10.0 (CambridgeSoft®) hoặc JChem bản 5.2.2 (ChemAxon).

Sáng chế đề xuất hợp chất và dược phẩm chứa nó, là chất chủ vận thụ thể giống Toll 7 (TLR7). Sáng chế cũng đề xuất hợp chất, dược phẩm và các phương pháp để điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính TLR7.

Chất chủ vận TLR7 theo sáng chế là các hợp chất có cấu trúc của công thức (I), và các muối được dung, các chất đồng phân riêng lẻ và hỗn hợp các chất đồng phân của chúng:



công thức (I)

trong đó:

R^1 là $-NHR^6$ hoặc $-NHCHR^6R^9$;

R^3 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

R^4 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$,

$-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

L_1 là $-(CH_2)_m$;

L_2 là $-(CH_2)_m$;

L_7 là $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n$;

R^6 là $-C_3-C_6alkyl$;

R^7 là $-C_1-C_3alkyl$;

R^9 là L_1OH ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ $-OH$;

R^{12} là:

a) tetrazolyl không được thế;

b) tetrazolyl được thế bằng $-L_1C(=O)OH$;

hoặc

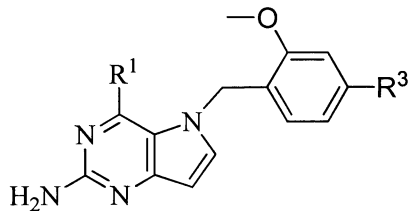
c) heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O được thế bằng $-C(=O)OH$;

mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

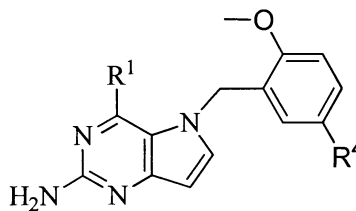
và

mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

Theo các phương án cụ thể, chất chủ vận TLR7 theo sáng chế là các hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (Ib):



công thức (Ia)



công thức (Ib),

trong đó R^1 , R^3 và R^4 là như được xác định ở đây.

Các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib) được đề xuất ở đây, và muối được dụng của nó, còn bao gồm tất cả các biến thể đồng vị thích hợp của các hợp chất, và các muối được dụng. Biến thể đồng vị của hợp chất hoặc muối được dụng của nó được xác định là một biến thể trong đó ít nhất một nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có cùng số khối nhưng có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử thường được tìm thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về các đồng vị có thể được kết hợp vào các hợp chất và các muối được dụng của nó bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các đồng vị của hydro, carbon, nitơ và oxy chẳng hạn như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl và ^{123}I . Các biến thể đồng vị cụ thể của các hợp chất và các muối được dụng của nó, ví dụ, các biến thể đồng vị có hoạt tính phóng xạ chẳng hạn như ^3H hoặc ^{14}C được kết hợp, hữu ích trong các nghiên cứu phân bố được chất và/hoặc cơ chất trong mô. Trong các ví dụ cụ thể, các đồng vị ^3H và ^{14}C có thể được sử dụng để dễ bào chế và dễ phát hiện. Trong các ví dụ khác, việc thế bằng các đồng vị chẳng hạn như ^2H có thể đạt được các ưu điểm điều trị cụ thể do ổn định chuyển hóa lớn hơn, chẳng hạn như thời gian bán rã in vivo gia tăng hoặc các yêu cầu về liều giảm. Các biến thể về đồng vị của các hợp chất, và các muối được dụng và các chất đồng phân của nó, được điều chế bằng các quy trình thông thường bằng cách sử dụng các biến thể đồng vị tương ứng của các chất phản ứng thích hợp.

Quy trình tạo ra các hợp chất có công thức (I)

Các quy trình chung để điều chế các hợp chất có công thức (I), và các công thức phụ của nó, được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Trong các phản ứng được mô tả này, các nhóm chức phản ứng, ví dụ, các nhóm hydroxy, amino,

imino, thio hoặc carboxy, trong đó các nhóm này được mong muốn trong sản phẩm cuối, có thể được bảo vệ để tránh sự tham gia không mong muốn của chúng vào các phản ứng. Các nhóm bảo vệ thông thường có thể được sử dụng theo thực hành tiêu chuẩn (xem, ví dụ, T.W. Greene và P. G. M. Wuts trong “Protective Groups in Organic Chemistry,” John Wiley và Sons, 1991).

Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I), và các công thức phụ của nó, được điều chế ở dạng muối cộng axit được dùng bằng cách cho dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) phản ứng với axit hữu cơ hoặc axit vô cơ được dùng. Theo các phương án khác, muối cộng bazơ được dùng của các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) được điều chế bằng cách cho dạng axit tự do của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) phản ứng với bazơ hữu cơ hoặc bazơ vô cơ được dùng. Theo cách khác, các dạng muối này của các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) được điều chế bằng cách sử dụng các muối của các nguyên liệu ban đầu hoặc các chất trung gian. Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) ở dạng các muối khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các oxalat và các trifloroaxetat. Theo các phương án cụ thể, các muối hemi của các axit và bazơ được tạo thành, ví dụ, muối hemisulphat và muối hemicanxi.

Các muối cộng axit được dùng này của các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối hydrobromua, muối hydroclorua, muối sulfat, muối nitrat, muối succinat, muối maleat, muối format, muối axetat, muối adipat, muối besylat, muối bicacbonat/cacbonat, muối propionat, muối fumarat, muối xitrat, muối tartrat, muối lactat, muối benzoat, muối salixylat, muối glutamat, muối aspartat, muối p-toluensulfonat, muối benzensulfonat, muối metansulfonat, muối etansulfonat, muối naphthalensulfonat (ví dụ, 2-naphthalensulfonat), muối hexanoat, muối bisulphat/sulphat, muối borat, muối camsylat, muối xyclamat, muối edisylat, muối esylat, muối gluceptat, muối gluconat, muối glucuronat, muối hexaflorophosphat, muối hibenzat, muối hydroclorua/clorua, muối hydrobromua/bromua, muối hydroiotua/iotua, muối isethionat, muối lactat, muối malat, muối malonat, muối mesylat, muối metylsulphat, muối naphtylat, muối 2-napsylat, muối nicotinat, muối orotat, muối oxalat, muối palmitat, muối pamoat, muối phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, muối pyroglutamat, muối xacarat, muối stearat, muối

tanat, muối tosylat, muối trifloaxetat và muối xinofat.

Các axit vô cơ hoặc axit hữu cơ được sử dụng để tạo ra các muối cộng axit được dùng của các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit hydrobromic, axit clo hydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, axit succinic, axit maleic, axit formic, axit axetic, axit propionic, axit fumaric, axit xitric, axit tartaric, axit lactic, axit benzoic, axit salixylic, axit glutamic, axit aspartic, axit p-toluensulfonic, axit benzensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit naphtalensulfonic chẳng hạn như axit 2-naphtalensulfonic, hoặc axit hexanoic.

Muối cộng bazơ được dùng này của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối nhôm, muối arginin, muối benzathin, muối canxi, muối cholin, muối diethylamin, muối diolamin, muối glyxin, muối lysin, muối magie, muối meglumin, muối olamin, muối kali, muối natri, muối trometamin và muối kẽm.

Theo các phương án cụ thể, các dạng axit tự do hoặc dạng bazơ tự do của các hợp chất có công thức (I) được điều chế tương ứng là từ muối cộng bazơ hoặc muối cộng axit. Ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) ở dạng muối cộng axit được chuyển hóa thành dạng bazơ tự do tương ứng bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp (chỉ là ví dụ, dung dịch amoni hydroxit, natri hydroxit, và tương tự). Ví dụ, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) ở dạng muối cộng bazơ được chuyển hóa thành dạng axit tự do tương ứng bằng cách xử lý bằng axit thích hợp (chỉ là ví dụ, axit clo hydric).

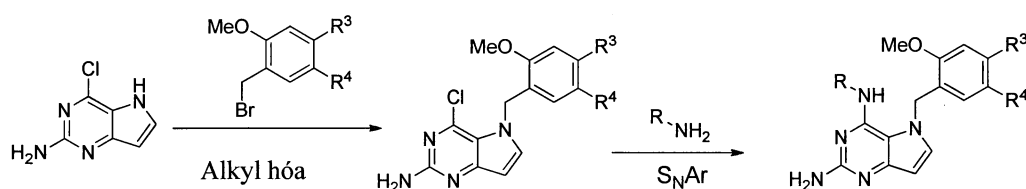
Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) được điều chế ở dạng các chất dẫn xuất được bảo vệ bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết với người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực này. Mô tả chi tiết kỹ thuật có thể áp dụng để tạo ra các nhóm bảo vệ và việc loại bỏ nó có thể được tìm thấy trong T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry," bản 3rd, John Wiley và Sons, Inc., 1999.

Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib) được điều chế ở dạng các chất đồng phân lập thể cá thể của chúng. Theo các phương án khác, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib) được điều chế ở dạng các chất đồng phân lập thể cá thể bằng cách cho hỗn hợp triệt quang của hợp chất phản ứng với chất hòa tan quang hoạt để tạo ra cặp hợp chất đồng phân

không đối quang, phân tách các chất đồng phân không đối quang này và thu các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang. Theo các phương án cụ thể, tái tạo dung dịch của các chất đồng phân đối ảnh được thực hiện bằng cách sử dụng các chất dẫn xuất chất đồng phân không đối quang của các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc bằng cách sử dụng các phức có thể được hòa tan (ví dụ, các muối đồng phân không đối quang dạng tinh thể). Các chất đồng phân không đối quang có các tính chất vật lý khác biệt (ví dụ, điểm nóng chảy, điểm sôi, độ tan, độ phản ứng, v.v) và được phân tách dễ dàng bằng cách tận dụng các điểm không tương đồng của chúng. Theo các phương án cụ thể, các chất đồng phân không đối quang này được phân tách bằng sắc ký, hoặc bằng các kỹ thuật phân tách/tách dựa trên sự khác nhau về độ tan. Sau đó, chất đồng phân đối ảnh tinh khiết quang được thu hồi, cùng với chất phân tách này, bằng phương thức thực tế bất kỳ mà không dẫn đến sự racemic hóa/sự triệt quang hóa. Mô tả chi tiết hơn về các kỹ thuật có khả năng áp dụng để tách các chất đồng phân lập thể của các hợp chất từ hỗn hợp chất triệt quang của chúng có thể được tìm thấy trong Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions," John Wiley và Sons, Inc., 1981.

Ví dụ không giới hạn về sơ đồ tổng hợp được sử dụng để tạo ra các hợp chất có công thức (I) được minh họa trong sơ đồ phản ứng (I) sau.

Sơ đồ (I)



Sơ đồ (I) minh họa việc tổng hợp các pyrolopyrimidin có công thức (I) bằng cách sử dụng sơ đồ hai bước bắt đầu bằng 4-clo-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2-amin có bán thương mại. Alkyl hóa ở vị trí N-5 bằng chất tương tự benzylbromua (hoặc benzylclorua) tạo ra các chất dẫn xuất 5-benzyl, trong đó R^3 và R^4 như được mô tả ở đây. Việc thế S_NAr nhóm cloro tiếp theo bằng chất dẫn xuất alkyl amin thu được pyrolopyrimidin được thế hai lần ở vị trí 4,5 tương ứng, trong đó R là R^6 hoặc $-CHR^6R^9$ và R^6 và R^9 như được mô tả ở đây.

Dược lý và tiện ích

Khi kháng nguyên ngoại lai thách thức hệ miễn dịch, nó phản ứng bằng cách khởi phát phản ứng bảo vệ đặc trưng bởi sự tương tác phối hợp của hệ miễn dịch bẩm

sinh và hệ miễn dịch đáp ứng. Hai hệ thống phụ thuộc lẫn nhau này đáp ứng hai yêu cầu mâu thuẫn với nhau: tốc độ (nhờ hệ miễn dịch bẩm sinh) và độ đặc hiệu (nhờ hệ miễn dịch đáp ứng).

Hệ miễn dịch bẩm sinh có vai trò là hàng phòng thủ thứ nhất chống các tác nhân gây bệnh xâm chiếm, giữ các tác nhân gây bệnh ở chốt kiểm tra trong khi các phản ứng đáp ứng được trưởng thành. Nó được khởi động chỉ trong vài phút xâm nhiễm theo phương thức độc lập kháng nguyên, đáp ứng với các mô hình được bảo toàn rộng rãi (mặc dù nó không đặc hiệu, và có thể phân biệt giữa các tác nhân gây bệnh và các phân tử của mình). Điều quan trọng là, nó cũng tạo ra phản ứng viêm và môi trường đồng kích thích (đôi lúc được đề cập đến là tín hiệu nguy hiểm) khiến hệ miễn dịch đáp ứng hoạt động và điều hướng (hoặc phân cực nó) về phía các phản ứng tế bào hoặc các phản ứng dịch thể thích hợp chất để chiến đấu với tác nhân xâm nhiễm. Việc phát triển các chất điều biến TLR để gắn đích điều trị của hệ miễn dịch bẩm sinh đã được xem xét (xem *Nature Medicine*, 2007, 13, 552-559; *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies*, 2006, 3, 343-352 và *Journal of Immunology*, 2005, 174, 1259-1268).

Phản ứng đáp ứng trở nên có hiệu quả sau vài ngày hoặc vài tuần, nhưng sau cùng là cung cấp tính đặc hiệu kháng nguyên chính xác được yêu cầu để loại trừ hoàn toàn tác nhân gây bệnh và để hình thành ghi nhớ miễn dịch. Nó được trung gian chủ yếu nhờ các tế bào B và các tế bào T đã trải qua việc tái sắp xếp gen dòng mầm và có đặc điểm là tính đặc hiệu và ghi nhớ kéo dài. Tuy nhiên, nó cũng đòi hỏi sự tăng lực của các yếu tố của hệ miễn dịch bẩm sinh, bao gồm các thực bào chuyên trách (đại thực bào, bạch cầu đơn nhân trung tính, v.v.) và các bạch cầu hạt (bạch cầu ưa bazơ, bạch cầu ưa axit, v.v.) nuốt vi khuẩn và thậm chí là các kí sinh vật nguyên sinh tương đối lớn. Một khi phản ứng miễn dịch đáp ứng đã trưởng thành, sự tiếp xúc lần sau với tác nhân gây bệnh dẫn đến sự loại trừ nhanh chóng của nó do các tế bào ghi nhớ đặc hiệu cao đã được tạo thành nhanh chóng được hoạt hóa khi tiếp xúc lần sau với kháng nguyên có cùng nguồn gốc với chúng.

Các bệnh tự miễn, được xác định bằng (i) phản ứng dịch thể hoặc phản ứng kháng thể tự động với kháng nguyên tự thân (chỉ là ví dụ, bệnh cường giáp nguyên phát Graves bằng các kháng thể với thụ thể TSH), hoặc (ii) phản ứng tế bào trong đó các tế bào miễn dịch phá hủy các tế bào không miễn dịch từ nguồn gốc của kháng nguyên tự thân này (chỉ là ví dụ, các tế bào tuyến giáp (thyrocyte) (bệnh viêm tuyến

giáp Hashimoto) hoặc tế bào đảo tụy (bệnh tiểu đường typ 1). Nhiều bệnh tự miễn dịch là sự kết hợp của cả hai hiện tượng, ví dụ, bệnh tiểu đường typ1 và bệnh tiểu đường Hashimoto đều có kháng thể tự động, peroxidaza kháng thyroit (TPO) hoặc decarboxylaza kháng axit glutamic (GAD)/Tế bào đảo tụy. Các bệnh tự miễn thường có thành phần gây viêm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, gia tăng các phân tử dính (chỉ là ví dụ, phân tử dính tế bào mạch máu -1 (VCAM-1), và kết dính tế bào bạch cầu đã biến đổi với hệ mạch, chẳng hạn như, chỉ là ví dụ, bệnh viêm đại tràng, bệnh luput hệ thống, chứng xơ cứng hệ thống, và các biến chứng mạch máu của bệnh tiểu đường.

Các thụ thể giống Tolls (TLR) là các protein xuyên màng typ-I có đặc điểm là miền lặp lại giàu lợ-xin (LRR) đầu N ngoại bào, sau đó được thêm vùng giàu xystein, miền TM, và đuôi nội bào (bào tương) chứa vùng được bảo toàn có tên là miền thụ thể /IL-1 Toll (TIR). Các LR là các thụ thể nhận diện mô hình (PRR) được biểu hiện chủ yếu trên các tế bào miễn dịch, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tế bào đuôi gai, tế bào lympho T, đại thực bào, tế bào đơn nhân và các tế bào giết tự nhiên. Miền LLR này quan trọng để gắn kết phối tử và truyền tín hiệu đi kèm và là đặc điểm chung của các PRR. Miền TIR quan trọng trong các tương tác protein-protein và đi kèm với miễn dịch bẩm sinh. Miền TIR này cũng hợp nhất siêu họ IL-1 R/TLR lớn hơn được cấu thành từ ba nhóm nhỏ. Các thành viên của nhóm thứ nhất này có miền globulin miễn dịch trong các vùng ngoại biên và bao gồm các thụ thể IL-1 và IL-18 và các protein đi kèm cũng như ST2. Nhóm thứ hai bao gồm các TLR. Nhóm thứ ba bao gồm các protein chuyển đổi nội bào quan trọng để truyền tín hiệu.

Các TLR là nhóm các thụ thể nhận diện mô hình gắn với mô hình phân tử đi kèm với tác nhân gây bệnh (PAMP) từ vi khuẩn, nấm, protozoa và virus, và hoạt động như hàng phòng thủ đầu tiên chống lại các tác nhân gây bệnh ngoại xâm. Các TLR thiết yếu để cảm ứng biểu hiện các gen có liên quan đến các phản ứng viêm, và các TLR và các hệ miễn dịch bẩm sinh là bước quyết định trong việc phát triển tính miễn dịch yêu cầu đặc hiệu kháng nguyên.

Miễn dịch đáp ứng (thể dịch hoặc do trung gian tế bào) liên quan đến cơ chế tín hiệu TLR của miễn dịch bẩm sinh. Miễn dịch bẩm sinh là phản ứng tế bào miễn dịch bảo vệ có chức năng là nhanh chóng kháng cự các yếu tố gây tổn thương từ môi trường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các tác nhân vi khuẩn hoặc tác nhân virus. Miễn dịch đáp ứng là phản ứng chậm hơn, gồm sự biệt hóa và hoạt hóa các tế

bào lympho T non thành các loại tế bào T trợ giúp 1 (Th1) hoặc tế bào T trợ giúp 2 (Th2). Các tế bào Th1 chủ yếu thúc đẩy miễn dịch tế bào, trong khi các tế bào Th2 chủ yếu thúc đẩy miễn dịch dịch thể. Mặc dù chủ yếu là hệ thống bảo vệ vật chủ, việc biểu hiện bệnh lý của các tín hiệu miễn dịch bẩm sinh phát ra từ con đường TLR này có liên quan đến việc khởi phát các bệnh tự miễn.

Tất cả các TLR xuất hiện với chức năng là đồng dime hoặc dị dime trong việc nhận biết một, hoặc một tập hợp yếu tố quyết định phân tử đặc hiệu trình diện trên các sinh vật gây bệnh bao gồm lipopolysaccharit bề mặt tế bào vi khuẩn, lipoprotein bề mặt tế bào vi khuẩn, flagellin vi khuẩn, ADN từ vi khuẩn và virus và ARN virus. Phản ứng tế bào với sự hoạt hóa TLR gồm hoạt hóa một hoặc nhiều yếu tố phiên mã, dẫn đến việc sản xuất và tiết các cytokin và các phân tử đồng kích thích chẳng hạn như interferon, TNF-, interleukin, MIP-1 và MCP-1 góp phần vào việc tiêu diệt và thanh thải sự xâm nhiễm của tác nhân gây bệnh.

Sự biểu hiện không gian TLR trùng với mặt trung gian môi trường của vật chủ. Trong khi chỉ có một vài protein tương tự Toll khác đã được phân lập ở ruồi giấm (*Drosophila*), họ TLR của người này gồm ít nhất 11 thành viên, TLR1 đến TLR11, gợi ra việc chồng chéo các phản ứng sinh học khác nhau do sự khác biệt trong biểu hiện tế bào và các con đường tín hiệu chúng khởi đầu. Mỗi thành viên trong số các TLR này được thể hiện trên một tập hợp con khác nhau của các tế bào bạch cầu và mỗi TLR trong số các TLR này đặc hiệu với mô hình biểu hiện của nó và các tập hợp con khác nhau về phát hiện và độ nhạy PAMP của các yếu tố gây bệnh cho phép hệ miễn dịch giám sát kỹ lưỡng.

Thụ thể giống Toll 7 (TLR7)

TLR7 ánh xạ đến nhiễm sắc thể Xp22 của người, và trình tự TLR7 mã hóa protein 1049 (aa) chứa 27 LRR ở đầu N với khối lượng phân tử được tính toán là 121kDa. TLR7 có liên quan mật thiết nhất với TLR8 và TLR9 với độ tương đồng trình tự tổng thể tương ứng là 43% (aa) và 36% (aa).

In vivo, mRNA TLR7 được biểu hiện ở phổi, nhau thai, lá lách, hạch bạch huyết, và amidan. Biểu hiện mRNA TLR7 cao nhất ở các tế bào bạch cầu đơn nhân, tế bào B, và các tế bào đuôi gai plasmacytoid. *In vitro*, biểu hiện mRNA TLR7 được điều hòa tăng trong các tế bào THP-1 theo sự biệt hóa do PMA cảm ứng. TLR7 được điều hòa tăng cao bằng việc tiếp xúc với IL-6 và với IFN- γ , IL-1 β tự tiết ở mức độ hơi thấp hơn. Biểu hiện mRNA TLR7 trong các tế bào THP-1 được tăng lên sau khi tiếp xúc

với vi khuẩn Gram âm và vi khuẩn Gram dương. *Ex vivo*, biểu hiện TLR7 được tăng lên sau khi tiếp xúc với vi khuẩn Gram âm và vi khuẩn Gram dương trong các tế bào bạch cầu đơn nhân và với mức độ cao hơn trong các tế bào bạch cầu hạt. TLR7 được biểu hiện trong thể tiêu hóa nội bào (endosome). Vai trò của TLR7, là để phát hiện sự có mặt của ARN mạch đơn “ngoại lai” bên trong tế bào, như là một phương thức để phản ứng với sự xâm chiếm của virus. TLR7 là protein được bảo toàn cao độ về cấu trúc nhận biết ARN mạch đơn giàu guanosin hoặc ARN mạch đơn giàu uridin (ssRNA) từ virus chẳng hạn như virus gây suy giảm miễn dịch ở người, virus gây bệnh mụn nước và virus cúm. Do đó, thông qua việc hoạt hóa các tế bào đuôi gai và các tế bào trình diện kháng nguyên khác, việc khớp nối TLR7 và việc dẫn đến sản xuất cytokin được mong đợi để hoạt hóa đa dạng cơ chế phản ứng miễn dịch đáp ứng và cơ chế phản ứng miễn dịch bẩm sinh dẫn đến việc phá hủy tác nhân gây bệnh, các tế bào bị xâm nhiễm hoặc các tế bào khối u.

Các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) và các muối được dụng của chúng, dược phẩm, và/hoặc chế phẩm hỗn hợp làm chất chủ vận hoạt tính thụ thể giống Toll 7, và được sử dụng trong điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến các thụ thể TLR7 này.

Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) và các muối được dụng của chúng, dược phẩm, và/hoặc chế phẩm hỗn hợp được sử dụng trong điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn về hô hấp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh hen, bệnh hen phế quản, bệnh hen dị ứng, bệnh hen do nguyên nhân bên trong, bệnh hen do nguyên nhân bên ngoài, bệnh hen do tập thể dục, bệnh hen do dùng thuốc (bao gồm do aspirin và do NSAID) và bệnh hen do bụi, bệnh viêm phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD); bệnh viêm phế quản, bao gồm bệnh viêm phế quản do bị xâm nhiễm và bệnh viêm phế quản bạch cầu ưa axit; khí thũng; giãn phế quản; xơ nang; bệnh u hạt (sarcoidosis); bệnh phổi ở nông dân và các bệnh có liên quan; viêm phổi quá mẫn; xơ hóa phổi, bao gồm xơ phế nang vô căn, viêm phổi kẽ tự phát, xơ hóa do biến chứng của điều trị chống ung thư điều trị và xâm nhiễm mạn tính, bao gồm bệnh lao và bệnh nấm phổi do aspergillus và nhiễm các loại nấm khác; biến chứng của cấy ghép phổi; các rối loạn viêm mạch máu và rối loạn huyết khối của hệ mạch phổi, và bệnh tăng áp phổi; hoạt động chống ho bao gồm cả điều trị ho mạn tính liên quan đến các tình trạng tiết và viêm đường hô hấp, và ho do khám hoặc điều trị; viêm mũi mạn tính và viêm mũi cấp tính bao gồm viêm mũi do dùng thuốc, viêm mũi

vận mạch và; viêm mũi dị ứng hằng năm và viêm mũi dị ứng theo mùa bao gồm viêm mũi thần kinh (cảm mạo); polyp mũi; nhiễm virus cấp tính bao gồm cảm lạnh thông thường, và xâm nhiễm do virus hợp bào hô hấp, cúm, coronavirut (bao gồm SARS) và adenovirut.

Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) và các muối được dụng của chúng, dược phẩm, và/hoặc chế phẩm hỗn hợp được sử dụng trong điều trị các rối loạn ngoài da bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh vẩy nến, bệnh viêm da cơ địa, bệnh viêm da tiếp xúc hoặc các bệnh về da eczema khác, và các phản ứng quá mẫn kiểu trì hoãn; viêm da do ánh sáng và viêm da do thực vật; bệnh viêm da gây mụn com, bệnh viêm da dạng mụn rộp, bệnh liken phẳng, bệnh liken xơ teo, bệnh viêm da mủ hoại thư, bệnh sarcoit da, bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh dày sừng quang hóa ở da, bệnh luput ban đỏ dạng đĩa, bệnh pemphigut, dạng pemphigut, bệnh bong biểu bì bong nước, bệnh mề đay, bệnh phù mạch, bệnh viêm mạch, ban đỏ do nhiễm độc, bệnh da tăng bạch cầu ưa axit, rụng tóc theo vùng, hói đầu mô hình nam giới, hội chứng Sweet, hội chứng Weber-Christian, hồng ban đa dạng; viêm mô tế bào, do xâm nhiễm và không do xâm nhiễm; viêm mô mỡ dưới da; bệnh u lympho da, bệnh ung thư da không phải u hắc tố và các tổn thương gây loạn sản khác; rối loạn do dùng thuốc gồm phát ban do thuốc cố định.

Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) và các muối được dụng của chúng, dược phẩm, và/hoặc chế phẩm hỗn hợp được sử dụng trong điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn về mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm bờ mi; viêm kết mạc, bao gồm viêm kết mạc hằng năm và viêm kết mạc dị ứng thường vào mùa xuân; viêm móng mắt; viêm màng bồ đào trước và viêm màng bồ đào sau; viêm màng mạch; tự miễn, thoái hóa hoặc rối loạn gây viêm ảnh hưởng đến võng mạc; các chứng viêm mắt bao gồm viêm mắt giao cảm; bệnh sachoit; các bệnh xâm nhiễm gồm bệnh do virus, nấm, và vi khuẩn.

Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib) và các muối được dụng của chúng, dược phẩm, và/hoặc chế phẩm hỗn hợp được sử dụng trong điều trị các rối loạn dị ứng và rối loạn tự miễn khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm khớp dạng thấp, hội chứng kích thích ruột, luput ban đỏ hệ thống, bệnh đa xơ cứng, viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột (IBD), bệnh Graves, bệnh Addison, bệnh đái tháo đường, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát, viêm bao cơ bạch cầu ưa axit, hội chứng tăng IgE, hội

chứng kháng phospholipit và hội chứng Sazary.

Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), các muối được dụng của chúng, và dược phẩm được sử dụng trong điều trị bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư ngực, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư biểu mô tế bào gan, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư dạ dày và ruột, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư da và bệnh ung thư não và các khối u ác tính ảnh hưởng tủy xương (bao gồm bệnh ung thư bạch cầu) và các hệ thống tăng sinh lympho, chẳng hạn như bệnh u lympho Hodgkin và bệnh u lympho không Hodgkin; bao gồm việc phòng và điều trị bệnh di căn và tái phát khối u, và các hội chứng phụ của bệnh ung thư. Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), các muối được dụng và của chúng, và dược phẩm hữu ích làm chất điều biến hoạt động thụ thể giống Toll, và được sử dụng trong điều trị các bệnh hình thành khối u bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh dày sừng quang hóa ở da, bệnh u hắc tố, các bệnh ung thư biểu mô, các bệnh u sacom, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư biểu mô Kaposi, bệnh bạch cầu dòng tủy, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính và chứng đa u tủy.

Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), các muối được dụng của chúng, dược phẩm, và/hoặc chế phẩm hỗn hợp được sử dụng trong điều trị các bệnh xâm nhiễm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh do nhiễm virus chẳng hạn như mụn cóc sinh dục, mụn cóc thông thường, mụn cóc plantar, virus hợp bào hô hấp (RSV), bệnh viêm gan B, bệnh viêm gan C, virus Dengue, virus ec-pec (chỉ là ví dụ, HSV-I, HSV-II, CMV, hoặc VZV), virus gây u mềm lây, virus gây bệnh đậu bò, virus gây bệnh đậu mùa, lentivirus, virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), virus papillom ở người (HPV), virus cự bào (cytomegalovirus - CMV), virus varicella zoster (VZV), virus rhino, virus gây bệnh đường ruột (enterovirus), virus adeno, virus corona (ví dụ, SARS), virus cúm, virus para-influenza, virus quai bị, virus sởi, virus papova, virus hepadna, virus flavi, virus retro, virus arena (chỉ là ví dụ, LCM, virus Junin, virus Machupo, virus Guanarito và virus sốt Lassa) và virus filo (chỉ là ví dụ, virus ebola hoặc virus marbug).

Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc

công thức (Ib), các muối được dụng và các chất đồng phân của chúng, dược phẩm, và/hoặc chế phẩm hỗn hợp được sử dụng trong điều trị bệnh xâm nhiễm do vi khuẩn, nấm, và động vật nguyên sinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh lao và vi khuẩn gây lao ở gia cầm, bệnh hủi; bệnh phổi do nhiễm trùng bào tử, bệnh ký sinh trùng đường tiêu hóa, bệnh do nhiễm nấm histoplasma, bệnh do nhiễm toxoplasma, xâm nhiễm trypanosom, bệnh do nhiễm leishmania, bệnh xâm nhiễm do vi khuẩn thuộc các chi *Escherichia*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, và *Chlamydia* gây ra, và bệnh xâm nhiễm do nấm chẳng hạn như *candidiasis*, *aspergillosis*, *histoplasmosis*, *cryptococcal meningitis*.

Sử dụng và dược phẩm

Nhằm sử dụng các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), hoặc các muối được dụng của chúng để điều trị, các hợp chất được dùng ở lượng có hiệu quả điều trị một mình hoặc như một phần của dược phẩm. Theo đó, dược phẩm này, chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng, hoặc tá dược được dụng. Ngoài ra, các hợp chất và chế phẩm được sử dụng đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung. Phương pháp sử dụng các hợp chất và chế phẩm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dùng qua đường miệng, dùng qua đường hậu môn, dùng qua đường ngoài tiêu hóa, dùng trong tĩnh mạch, dùng qua đường dịch kính, dùng trong bắp, dùng theo đường hít, dùng trong mũi, dùng tại chỗ, dùng cho mắt hoặc dùng cho tai.

Lượng có hiệu quả điều trị sẽ thay đổi phụ thuộc vào một hoặc nhiều yếu tố trong số các yếu tố sau, bệnh được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi và sức khỏe tương đối của đối tượng, hiệu lực của hợp chất được sử dụng, chế độ áp dụng và điều trị được mong muốn. Theo các phương án cụ thể, liều hằng ngày của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), được chỉ định để thu được các kết quả khả quan một cách hệ thống nằm trong khoảng từ 0,03 đến 2,5mg/kg trọng lượng cơ thể. Theo các phương án cụ thể, liều hằng ngày của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), được áp dụng qua đường hít, nằm trong khoảng từ 0,05 microgam/kg trọng lượng cơ thể ($\mu\text{g/kg}$) đến 100 microgam/kg trọng lượng cơ thể ($\mu\text{g/kg}$). Theo các phương án cụ thể, lượng hợp chất có công thức (I), công thức (Ia)

hoặc công thức (Ib)/liều được sử dụng theo đường hít, nằm trong khoảng từ 10ng đến 500ng. Theo các phương án khác, liều hằng ngày của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), được sử dụng qua đường miệng, nằm trong khoảng từ 0,01 microgam/kg trọng lượng cơ thể ($\mu\text{g/kg}$) đến 100 miligam/kg trọng lượng cơ thể (mg/kg). Liều hằng ngày được yêu cầu ở động vật có vú lớn hơn, ví dụ, con người, nằm trong khoảng từ khoảng 0,5mg đến khoảng 100mg hợp chất có công thức (I), được sử dụng thuận tiện, ví dụ, ở các liều được phân chia lên đến 4 lần/ngày hoặc ở dạng giải phóng kiểm soát. Theo phương án cụ thể, các dạng liều đơn vị để dùng qua đường miệng chứa từ khoảng 1 đến 50mg hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib).

Các khía cạnh khác được đề xuất ở đây là các quy trình bào chế dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó. Theo các phương án cụ thể, các quy trình này bao gồm việc trộn lẫn hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc các muối được dụng của nó, với một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng. Theo các phương án cụ thể, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng, kết hợp với ít nhất một chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng được sản xuất bằng các phương pháp trộn, tạo hạt và/hoặc bao phủ. Theo các phương án khác, các chế phẩm này tùy ý chứa tá dược, chẳng hạn như chất bảo quản, chất ổn định, chất thấm ướt hoặc chất nhũ hóa, các chất khởi đầu dung dịch, muối để điều hòa áp suất thẩm thấu và/hoặc dung dịch đệm. Theo các phương án khác, các chế phẩm này được khử trùng.

Dạng liều dùng qua đường miệng

Theo các phương án cụ thể, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được dùng qua đường miệng ở các dạng liều rời, trong đó các dạng liều này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viên nang, viên nang gelatin, viên nén trơn, viên nén dài, viên nén dùng để nhai, bột, hạt, siro, siro được tạo hương vị, dung dịch hoặc huyền phù trong dung dịch chứa nước hoặc trong dung dịch không chứa nước, dạng whip hoặc dạng bột ăn được, và nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu.

Viên nang, viên nang gelatin, viên nén trơn, viên nén dài, viên nén dùng để nhai, bột, hạt chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó được sử dụng để dùng qua đường miệng, được điều chế bằng

cách trộn lẫn hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, cùng với ít nhất một tá dược bằng cách sử dụng các kỹ thuật kết hợp dược thông thường. Các ví dụ không giới hạn về các tá dược được sử dụng trong các dạng liều dùng qua đường miệng được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tá dược kết dính, tá dược độn, tá dược phân tán, tá dược trượt, chất hấp thụ, chất tạo màu, chất tạo mùi, chất bảo quản và chất tạo ngọt.

Các ví dụ không giới hạn về các tá dược kết dính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, hồ tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hoặc các loại tinh bột khác, các loại đường, gelatin, gôm tự nhiên và gôm nhân tạo chẳng hạn như gôm acacia, natri alginat, axit alginic, các alginat khác, nhựa tragacanth, gôm guar, xenluloza và các dẫn xuất của nó (chỉ là ví dụ, etyl xenluloza, xenluloza axetat, carboxymetyl xenluloza canxi, natri carboxymetylxenluloza, methyl xenluloza, hydroxypropyl metyloxenluloza và xenluloza vi tinh thể), magie nhôm silicat, polyvinyl pyrrolidon và các tổ hợp của chúng.

Các ví dụ không giới hạn về các tá dược độn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bột đá talc, canxi cacbonat (ví dụ, dạng hạt hoặc dạng bột), xenluloza vi tinh thể, xenluloza dạng bột, dextrat, đất sét, manitol, axit silicic, sorbitol, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và các hỗn hợp của chúng. Theo các phương án cụ thể, tá dược kết dính hoặc tá dược độn trong dược phẩm có ở khoảng từ khoảng 50 đến khoảng 99% khối lượng của dược phẩm hoặc dạng liều này.

Các ví dụ không giới hạn về các tá dược phân tán bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aga-aga, axit alginic, natri alginat, canxi cacbonat, natri cacbonat, xenluloza vi tinh thể, croscarmelloza natri, crospovidon, kali polacrilin, natri tinh bột glycolat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, các loại tinh bột khác, đất sét, các algin khác, xenluloza khác, gôm, và các tổ hợp của chúng. Theo các phương án cụ thể, lượng tá dược phân tán được sử dụng trong dược phẩm là từ khoảng 0,5 đến khoảng 15% khối lượng tá dược phân tán, trong khi theo các phương án khác lượng này là từ khoảng 1 đến khoảng 5% khối lượng tá dược phân tán.

Các ví dụ không giới hạn về các tá dược trượt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri stearat, canxi stearat, magie stearat, axit stearic, dầu khoáng, dầu khoáng nhẹ, glyxerin, sorbitol, manitol, polyetylen glycol, các glycol khác, natri lauryl sulfat, bột đá talc, dầu thực vật được hydrat hóa (chỉ là ví dụ, dầu lạc, dầu hạt bông, dầu

hướng dương, dầu mè, dầu ô liu, dầu bắp, và dầu đậu tương), kẽm stearat, natri oleat, etyl oleat, etyl laureat, aga, silic oxit, gel silic oxit syloit (AEROSIL 200, được sản xuất bởi W.R. Grace Co. of Baltimore, Md.), sol khí đông tụ của silic oxit tổng hợp (có bán bởi Degussa Co. of Plano, Tex.), CAB-O-SIL (sản phẩm silicon dioxit gây sốt được bán bởi Cabot Co. of Boston, Mass.) và các tổ hợp của chúng. Theo các phương án cụ thể, lượng tá dược trượt được sử dụng trong dược phẩm ở lượng nhỏ hơn khoảng 1% khối lượng dược phẩm hoặc dạng liều.

Các ví dụ không giới hạn về các chất pha loãng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza, glyxin hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo các phương án cụ thể, viên nén và viên nang được bào chế bằng cách trộn lẫn đồng nhất hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, với các chất mang lỏng, các chất mang rắn được tán mịn, hoặc cả hai, và sau đó tạo hình sản phẩm ở hình thức mong muốn nếu cần thiết. Theo các phương án cụ thể, viên nén được bào chế bằng cách ép. Theo các phương án khác, viên nén được bào chế bằng cách rập khuôn.

Theo các phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được dùng qua đường miệng ở dạng liều giải phóng kiểm soát. Các dạng liều này được sử dụng để mang lại sự giải phóng chậm hoặc bị kiểm soát của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó. giải phóng kiểm soát thu được bằng cách sử dụng, ví dụ, hydroxypropylmetyl xenluloza, các chất nền polyme khác, gel, màng thấm, hệ thống thấm thấu, bao phủ đa lớp, vi hạt, liposom, vi cầu, hoặc tổ hợp của chúng. Theo các phương án cụ thể, các dạng liều giải phóng kiểm soát được sử dụng để kéo dài hoạt tính của hợp chất có công thức (I), giảm tần suất liều dùng, và tăng dung nạp ở bệnh nhân.

Sử dụng các hợp chất có công thức (I) ở dạng lỏng qua đường miệng chẳng hạn như dung dịch, sirô, và cồn ngọt được bào chế ở các dạng liều đơn vị sao cho lượng dung dịch, sirô, và cồn ngọt cụ thể chứa lượng định trước của hợp chất có công thức (I). Sirô được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất trong dung dịch chứa nước được tạo hương vị thích hợp, trong khi cồn ngọt được bào chế thông qua việc sử dụng chất dẫn thuốc rượu không gây độc. Huyền phù được bào chế bằng cách phân tán hợp chất trong chất dẫn thuốc không gây độc. Các ví dụ không giới hạn về các tá dược được sử

dùng trong dạng lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất hòa tan, chất tạo nhũ tương, chất tạo hương vị, chất bảo quản, và chất tạo màu. Các ví dụ không giới hạn về chất hòa tan và chất tạo nhũ tương bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước, glycol, dầu, rượu, rượu isostearyl etoxylat hóa và các ete polyoxy etylen sorbitol. Các ví dụ không giới hạn về chất bảo quản bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri benzoat. Các ví dụ không giới hạn về chất tạo mùi vị bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu bạc hà hoặc chất tạo ngọt tự nhiên hoặc saccharin hoặc các chất tạo ngọt nhân tạo khác.

Dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa

Theo các phương án cụ thể được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dùng của nó, được dùng ngoài đường tiêu hóa bằng nhiều đường dùng khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dưới da, trong tĩnh mạch (bao gồm tiêm nhanh bolus), trong cơ, và trong động mạch.

Các dạng liều ngoài đường tiêu hóa này được sử dụng ở dạng các dung dịch dùng cho tiêm tĩnh mạch hoặc dung dịch dùng cho tiêm khử trùng được, huyền phù, các sản phẩm khô và/hoặc đông khô sẵn sàng để hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất dẫn thuốc được dùng dùng cho tiêm (bột tái hoàn nguyên) và các nhũ tương. Các chất dẫn thuốc được sử dụng trong các dạng liều này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước dùng cho tiêm USP; chất dẫn thuốc chứa nước chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri clorua dùng cho tiêm, Ringer dùng cho tiêm, Dextroza dùng cho tiêm, Dextroza và Natri Clorua dùng cho tiêm, và Ringer bị Lactat hóa dùng cho tiêm; chất dẫn thuốc có thể trộn lẫn với nước chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu etyl, polyetylen glycol, và polypropylen glycol; và các chất dẫn thuốc không chứa nước chẳng hạn như, nhưng không chỉ giới hạn ở, dầu bắp, dầu hạt bông, dầu đậu phộng, dầu mè, etyl oleat, isopropyl myristat, và benzyl benzoat.

Dạng liều qua da

Theo các phương án cụ thể, được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dùng của nó, được dùng qua da. Các dạng liều qua da này bao gồm miếng dán "kiểu có lớp chứa" hoặc miếng dán "kiểu chất nền", được đắp lên da và bị bào mòn trong khoảng thời gian cụ thể để cho phép sự thâm nhập lượng mong muốn của hợp chất có công thức (I). Chỉ là ví dụ, các thiết bị qua da này ở dạng băng keo gồm thành phần phía sau, lớp chứa chứa hợp chất tùy ý

với chất mang, tùy ý lớp chắn kiểm soát tốc độ để vận chuyển hợp chất này đến da của vật chủ ở tốc độ định trước có kiểm soát qua khoảng thời gian kéo dài, và các phương tiện để bảo vệ thiết bị này với da của vật chủ. Theo các phương án khác, dạng bào chế qua da kiểu chất nền được sử dụng.

Dạng bào chế để vận chuyển hợp chất có công thức (I) qua da chứa lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I), chất mang và tùy ý chất pha loãng. Chất mang bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dung môi được dung hấp thụ được để hỗ trợ qua da của vật chủ, chẳng hạn như nước, axeton, etanol, etylen glycol, propylen glycol, butan-1,3-diol, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, dầu khoáng, và các tổ hợp của chúng.

Theo các phương án cụ thể, các hệ thống vận chuyển qua da này bao gồm các chất tăng cường thâm nhập để hỗ trợ vận chuyển một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) đến mô. Các chất tăng cường thâm nhập này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axeton; nhiều loại rượu khác nhau chẳng hạn như etanol, oleyl, và tetrahydrofuryl; alkyl sulfoxit chẳng hạn như dimetyl sulfoxit; dimetyl axetamit; dimetyl formamit; polyetylen glycol; pyrrolidon chẳng hạn như polyvinylpyrrolidon; các độ Kollidon (Povidon, Polyvidon); ure; và nhiều loại este đường không tan hoặc este đường tan trong nước chẳng hạn như Tween 80 (polysorbat 80) và Span 60 (sorbitan monostearat).

Theo các phương án khác, pH của dược phẩm hoặc dạng liều qua da, hoặc của cơ quan mà dược phẩm hoặc dạng liều được áp dụng, được điều chỉnh để cải thiện vận chuyển một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I). Theo các phương án khác, tính phân cực của chất mang dung môi, độ mạnh ion của nó, hoặc tính ưu trương được điều chỉnh để cải thiện vận chuyển. Theo các phương án khác, các hợp chất chẳng hạn như các stearat được thêm để biến đổi có lợi tính ưa nước hoặc tính ưa mỡ của một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) từ đó cải thiện vận chuyển. Theo các phương án cụ thể, các stearat này có vai trò là chất dẫn thuốc lipit để bào chế, như chất tạo nhũ tương hoặc chất hoạt động bề mặt, và làm chất tăng cường vận chuyển hoặc chất tăng cường thâm nhập. Theo các phương án khác, các muối, các hydrat khác về các hợp chất có công thức (I) được sử dụng để điều chỉnh tiếp các tính chất của chế phẩm thu được.

Dạng liều thoa trên bề mặt

Theo các phương án cụ thể hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được sử dụng bằng cách thoa được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó ở dạng lotion, gel, dung dịch thuốc mỡ, nhũ tương, huyền phù hoặc kem trên bề mặt. Dạng bào chế thích hợp để thoa trên bề mặt da là các dung dịch, thuốc mỡ, kem hoặc gel chứa nước, trong khi các dạng bào chế để áp dụng cho mắt là các dung dịch chứa nước. Các dạng bào chế này tùy ý chứa chất hòa tan, chất ổn định, chất tăng cường ưu trương, chất đệm và chất bảo quản.

Các chế phẩm dùng để thoa trên bề mặt này chứa ít nhất một chất mang, và tùy ý ít nhất một chất pha loãng. Các chất mang và chất pha loãng này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước, axeton, etanol, etylen glycol, propylen glycol, butan-1,3-diol, isopropyl myristat, isopropyl palmitat, dầu khoáng, và các tổ hợp của chúng.

Theo các phương án cụ thể, các chế phẩm dùng để thoa trên bề mặt này bao gồm các chất tăng cường thâm nhập để hỗ trợ vận chuyển một hoặc nhiều hợp chất có công thức (I) đến mô. Các chất tăng cường thâm nhập này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axeton; nhiều loại rượu khác nhau chẳng hạn như etanol, oleyl, và tetrahydrofuryl; alkyl sulfoxit chẳng hạn như dimetyl sulfoxit; dimetyl axetamit; dimetyl formamit; polyetylen glycol; pyrrolidon chẳng hạn như polyvinylpyrrolidon; các độ Kollidon (Povidon, Polyvidon); ure; và nhiều loại este đường không tan hoặc este đường tan trong nước chẳng hạn như Tween 80 (polysorbat 80) và Span 60 (sorbitan monostearat).

Theo các phương án cụ thể được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được dùng qua đường hít. Các dạng liều dùng qua đường hít được bào chế ở dạng sol khí hoặc bột khô. Dạng bào chế sol khí dùng qua đường hít chứa dung dịch hoặc huyền phù mịn của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, trong dung môi chứa nước hoặc dung môi không chứa nước được dụng. Ngoài ra, được phẩm này tùy ý chứa bazơ dạng bột chẳng hạn như lactoza, glucoza, trehaloza, manitol hoặc tinh bột, và tùy ý chất điều biến hiệu suất chẳng hạn như L-loxin hoặc các axit amin khác, và/hoặc các muối kim loại của axit stearic chẳng hạn như magie hoặc canxi stearat.

Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I) được sử dụng trực tiếp cho phổi bằng cách hít sử dụng dụng cụ hít dạng liều được đo lường (Metered

Dose Inhaler-"MDI"), sử dụng các hộp kim loại chứa chất đẩy nhiệt độ sôi thấp thích hợp, ví dụ, diclodiđometan, tricloflometan, diclotetrafloetan, carbon dioxit hoặc các khí thích hợp khác, hoặc dụng cụ hít chứa bột khô (Dry Powder Inhaler -DPI) sử dụng một vụ nổ khí để tạo ra một đám mây bột khô bên trong dụng cụ chứa, mà sau đó được bệnh nhân hít vào. Theo các phương án cụ thể, viên nang và dụng cụ chứa (cartridge) gelatin để dùng trong dụng cụ hít hoặc ống bơm thuốc được bào chế chứa hỗn hợp bột của hợp chất có công thức (I) và bazơ dạng bột chẳng hạn như lactoza hoặc tinh bột. Theo các phương án cụ thể, các hợp chất có công thức (I) được vận chuyển đến phổi bằng cách sử dụng dụng cụ phun dung dịch, trong đó các dụng cụ này sử dụng các lỗ phun vô cùng nhỏ để tạo sol khí các dạng bào chế được chất lỏng mà sau đó có thể được hít trực tiếp vào phổi. Theo các phương án khác, các hợp chất có công thức (I) được vận chuyển đến phổi bằng cách sử dụng thiết bị phun sương, trong đó thiết bị phun sương tạo ra sol khí của các dạng bào chế được chất lỏng bằng cách sử dụng năng lượng siêu âm để tạo thành các hạt nhỏ có thể được hít dễ dàng. Theo các phương án khác, các hợp chất có công thức (I) được vận chuyển đến phổi bằng cách sử dụng thiết bị điện thủy động lực học ("EHD") trong đó thiết bị sol khí EHD này sử dụng năng lượng điện để tạo sol khí huyền phù hoặc dung dịch được chất lỏng.

Theo các phương án cụ thể, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc các muối được dùng của nó, được mô tả ở đây, còn chứa một hoặc nhiều chất tăng cường hấp thụ. Theo các phương án cụ thể, các chất tăng cường hấp thụ này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri glycocholat, natri caprat, N-lauryl- β -D-maltopyranosit, EDTA, và các mixen hỗn hợp.

Theo các phương án cụ thể dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dùng của nó, được dùng cho mũi. Các dạng liều dùng cho mũi này được bào chế ở dạng sol khí, dung dịch, thuốc nhỏ, gel hoặc bột khô.

Theo các phương án cụ thể dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dùng của nó, được dùng qua đường hậu môn ở dạng thuốc đạn, thuốc thụt, thuốc mỡ, kem, dạng bột cho hậu môn hoặc gel dùng cho hậu môn. Theo các phương án cụ thể, dạng thuốc đạn này được bào chế từ các nhũ tương hoặc huyền phù béo, bơ cacao hoặc các glyxerit khác.

Theo các phương án cụ thể dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công

thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được dùng cho mắt ở dạng thuốc nhỏ mắt. Các dạng bào chế này là dung dịch chứa nước tùy ý chứa chất hòa tan, chất ổn định, chất tăng cường ưu trương, chất đệm và chất bảo quản.

Theo các phương án cụ thể được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được dùng cho tai ở dạng thuốc nhỏ tai. Các dạng bào chế này là dung dịch chứa nước tùy ý chứa chất hòa tan, chất ổn định, chất tăng cường ưu trương, chất đệm và chất bảo quản.

Theo các phương án cụ thể được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được bào chế ở dạng chế phẩm đựng. Dạng bào chế này được dùng bằng cách cấy (ví dụ, dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ. Theo các phương án cụ thể, dạng bào chế này gồm các vật liệu kỵ nước hoặc vật liệu polyme (ví dụ, nhũ tương trong dầu khả dụng) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc các chất dẫn xuất ít tan, ví dụ, ở dạng muối ít tan.

Theo phương án khác nữa, được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp để dùng qua đường miệng để điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn do virus xâm nhiễm liên quan đến hoạt tính TLR7.

Theo phương án khác nữa, được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp để dùng trong cơ để điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn xâm nhiễm liên quan đến TLR7.

Theo phương án khác nữa, được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp để dùng qua đường miệng để điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn do xâm nhiễm liên quan đến TLR7.

Theo phương án khác nữa, được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp để dùng qua đường miệng để điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn do vi khuẩn liên quan đến TLR7.

Theo phương án khác nữa, được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp để dùng qua đường miệng để điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn do nấm liên quan đến TLR7.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp để dùng qua đường miệng để điều trị bệnh ung thư liên quan đến TLR7.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp để dùng trong tĩnh mạch để điều trị bệnh ung thư liên quan đến TLR7.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp để dùng làm thuốc nhỏ mắt để điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn về mắt liên quan đến TLR7.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp để thoa trên bề mặt để điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn da liễu liên quan đến TLR7.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp để thoa trên bề mặt để điều trị bệnh dày sừng quang hóa ở da. Theo phương án khác nữa, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp ở dạng kem để thoa trên bề mặt để điều trị bệnh dày sừng quang hóa ở da.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp để thoa trên bề mặt để điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy. Theo phương án khác nữa, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp ở dạng kem để thoa trên bề mặt để điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, được điều chỉnh thích hợp để áp dụng bằng cách hít để điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn về hô hấp liên quan đến TLR7. Theo các phương án cụ thể, bệnh hô hấp này là bệnh hen dị ứng.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), và các muối dược dụng của nó, và dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, và/hoặc các muối dược dụng của chúng, dùng để hoạt hóa hoạt tính TLR7, và từ đó được sử dụng trong

phòng và điều trị các bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính TLR7. Các hợp chất có công thức (I) và các muối được dụng của nó, và được phẩm là chất chủ vận TLR7.

Điều trị kết hợp

Theo các phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được sử dụng một mình (không có chất điều trị bổ sung) để dùng trong điều trị một hoặc nhiều bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính TLR7 được mô tả ở đây.

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, để dùng trong điều trị một hoặc nhiều bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính TLR7 được mô tả ở đây.

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được bào chế kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung và được dùng để dùng trong điều trị một hoặc nhiều bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính TLR7 được mô tả ở đây.

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được sử dụng tuần tự với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, để dùng trong điều trị một hoặc nhiều bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính TLR7 được mô tả ở đây.

Theo các phương án khác, điều trị kết hợp gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), trước khi sử dụng một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, để dùng trong điều trị một hoặc nhiều bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính TLR7 được mô tả ở đây.

Theo các phương án khác, điều trị kết hợp gồm việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), sau khi sử dụng một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, để dùng trong điều trị một hoặc nhiều bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính TLR7 được mô tả ở đây.

Theo các phương án cụ thể, điều trị kết hợp gồm việc sử dụng của hợp chất có

công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), đồng thời với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, để điều trị một hoặc nhiều bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính TLR7 được mô tả ở đây.

Theo các phương án cụ thể, điều trị kết hợp gồm việc sử dụng của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) được bào chế với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung, để điều trị một hoặc nhiều bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính TLR7 được mô tả ở đây.

Theo các phương án cụ thể về các liệu pháp kết hợp được mô tả ở đây, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, và chất điều trị bổ sung hoạt động cộng hợp. Theo các phương án cụ thể về các liệu pháp kết hợp được mô tả ở đây, các hợp chất có công thức (I), hoặc các muối được dụng của nó, và chất điều trị bổ sung hoạt động hiệp đồng.

Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được dùng với bệnh nhân trước đó chưa được điều trị hoặc hiện không được điều trị bằng chất điều trị khác.

Chất điều trị bổ sung được sử dụng kết hợp với hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất kháng sinh hoặc chất kháng khuẩn, chất chống nôn, chất kháng nấm, chất kháng viêm, chất kháng virus, chất ức chế enzyme của virus hoặc chất chống ung thư.

Theo các phương án cụ thể, được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, là các chế phẩm tạo phản ứng miễn dịch.

Theo các phương án khác, các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó, là các chất tăng cường khả năng miễn dịch và chuyển tải tác động kích thích miễn dịch khi được áp dụng khi so sánh với các chế phẩm không chứa hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), hoặc muối được dụng của nó.

Tác động kích thích miễn dịch được đề cập đến ở đây thường là sự tăng cường tác động của chế phẩm sinh miễn dịch. Theo các phương án cụ thể, việc tăng cường hiệu quả của chế phẩm sinh miễn dịch ít nhất là tăng 10% so với tác động của chế

phẩm sinh miễn dịch mà không có chất tăng cường khả năng miễn dịch này. Theo các phương án cụ thể, việc tăng cường hiệu quả của chế phẩm sinh miễn dịch ít nhất là tăng 20% so với tác động của chế phẩm sinh miễn dịch mà không có chất tăng cường khả năng miễn dịch này. Theo các phương án cụ thể, việc tăng cường hiệu quả của chế phẩm sinh miễn dịch ít nhất là tăng 30% so với tác động của chế phẩm sinh miễn dịch mà không có chất tăng cường khả năng miễn dịch này. Theo các phương án cụ thể, việc tăng cường hiệu quả của chế phẩm sinh miễn dịch ít nhất là tăng 40% so với tác động của chế phẩm sinh miễn dịch mà không có chất tăng cường khả năng miễn dịch này. Theo các phương án cụ thể, việc tăng cường hiệu quả của chế phẩm sinh miễn dịch ít nhất là tăng 50% so với tác động của chế phẩm sinh miễn dịch mà không có chất tăng cường khả năng miễn dịch này. Theo các phương án cụ thể, việc tăng cường hiệu quả của chế phẩm sinh miễn dịch ít nhất là tăng 60% so với tác động của chế phẩm sinh miễn dịch mà không có chất tăng cường khả năng miễn dịch này. Theo các phương án cụ thể, việc tăng cường hiệu quả của chế phẩm sinh miễn dịch ít nhất là tăng 70% so với tác động của chế phẩm sinh miễn dịch mà không có chất tăng cường khả năng miễn dịch này. Theo các phương án cụ thể, việc tăng cường hiệu quả của chế phẩm sinh miễn dịch ít nhất là tăng 80% so với tác động của chế phẩm sinh miễn dịch mà không có chất tăng cường khả năng miễn dịch này. Theo các phương án cụ thể, việc tăng cường hiệu quả của chế phẩm sinh miễn dịch ít nhất là tăng 90% so với tác động của chế phẩm sinh miễn dịch mà không có chất tăng cường khả năng miễn dịch này. Theo các phương án cụ thể, việc tăng cường hiệu quả của chế phẩm sinh miễn dịch ít nhất là tăng 100% so với tác động của chế phẩm sinh miễn dịch mà không có chất tăng cường khả năng miễn dịch này.

Các chế phẩm tạo phản ứng miễn dịch như được bộc lộ ở đây có thể được dùng trong phương pháp làm tăng hoặc tăng cường phản ứng miễn dịch ở động vật có vú bao gồm bước sử dụng lượng có hiệu quả của chế phẩm sinh miễn dịch như được bộc lộ ở đây. Phản ứng miễn dịch tốt hơn nếu là phản ứng bảo vệ và tốt hơn nếu bao gồm kháng thể và/hoặc miễn dịch do trung gian tế bào.

Theo các phương án cụ thể, các chế phẩm tạo phản ứng miễn dịch được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng làm thuốc điều trị, ví dụ, dùng để tăng hoặc tăng cường phản ứng miễn dịch ở động vật có vú.

Theo các phương án cụ thể, các chế phẩm tạo phản ứng miễn dịch được bộc lộ ở đây có thể được dùng trong sản xuất thuốc điều trị để tăng phản ứng miễn dịch ở

động vật có vú. Động vật có vú này tốt hơn nếu là người, nhưng có thể là, *ví dụ*, bò, lợn, gà, mèo hoặc chó.

Một cách để kiểm tra hiệu quả của liệu pháp điều trị bao gồm việc giám sát sự xâm nhiễm của yếu tố gây bệnh sau khi dùng các chế phẩm tạo phản ứng miễn dịch được bộc lộ ở đây. Một cách để kiểm tra hiệu quả của điều trị để phòng bệnh gồm giám sát các phản ứng miễn dịch hệ thống (chẳng hạn như giám sát mức độ sản xuất IgG1 và IgG2a) và/hoặc các phản ứng miễn dịch dịch thể (chẳng hạn như giám sát mức độ sản xuất IgA), kháng các kháng nguyên được bao gồm hoặc được áp dụng kết hợp với các chế phẩm tạo phản ứng miễn dịch được bộc lộ ở đây sau khi dùng chế phẩm tạo phản ứng miễn dịch này (và kháng nguyên này nếu được áp dụng tách riêng). Điển hình là, các phản ứng kháng thể huyết thanh đặc hiệu kháng nguyên được xác định sau khi tiêm chủng nhưng trước thách thức trong khi phản ứng kháng thể dịch thể đặc hiệu kháng nguyên được xác định sau khi tiêm chủng và sau thách thức.

Cách khác để đánh giá tính sinh miễn dịch của các chế phẩm tạo phản ứng miễn dịch được bộc lộ ở đây trong đó kháng nguyên là protein để biểu hiện các protein tái tổ hợp để sàng lọc huyết thanh hoặc sản phẩm bài tiết niêm mạc của bệnh nhân bằng phương pháp vi mạng và/hoặc miễn dịch chấm – thấm (immunoblot). Phản ứng dương tính giữa protein và mẫu bệnh phẩm biểu thị rằng bệnh nhân đã bắt đầu phản ứng miễn dịch với protein nghi vấn. Phương pháp này cũng có thể được sử dụng để nhận diện các kháng nguyên và/hoặc epitop có tính trội miễn dịch trong các kháng nguyên protein.

Hiệu quả của các chế phẩm tạo phản ứng miễn dịch cũng có thể được xác định *in vivo* bằng cách thử thách các mô hình động vật thích hợp với xác tác nhân gây bệnh xâm nhiễm quan tâm.

Các chế phẩm tạo phản ứng miễn dịch được bộc lộ ở đây thường sẽ được áp dụng trực tiếp cho đối tượng. Truyền tải trực tiếp có thể được thực hiện bằng cách tiêm ngoài đường tiêu hóa (*ví dụ*, dưới da, trong màng bụng, trong tĩnh mạch, trong cơ, hoặc với không gian kẽ của mô), hoặc dùng qua niêm mạc, chẳng hạn như qua trực tràng, qua đường miệng (*ví dụ*, viên nén, dạng phun), âm đạo, thoa trên bề mặt, thẩm thấu qua da hoặc xuyên qua da, trong mũi, mắt, tai, phổi hoặc áp dụng qua niêm mạc khác.

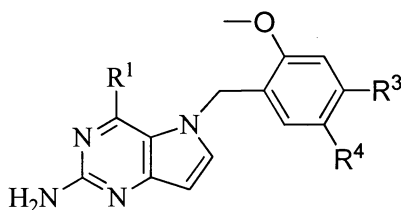
Các chế phẩm tạo phản ứng miễn dịch có thể được sử dụng để tạo ra miễn dịch hệ thống và/hoặc miễn dịch dịch thể, tốt hơn nếu tạo ra miễn dịch hệ thống và/hoặc

miễn dịch thể được tăng cường.

Tốt hơn nếu miễn dịch hệ thống và/hoặc miễn dịch thể được tăng cường này được phản chiếu bằng phản ứng miễn dịch TH1 và/hoặc TH2 được tăng cường. Tốt hơn nếu, phản ứng miễn dịch được tăng cường này bao gồm tăng sản xuất IgG1 và/hoặc IgG2a và/hoặc IgA.

Các khía cạnh và ví dụ theo sáng chế cụ thể được đề xuất trong danh sách các phương án được đánh số sau.

1. Hợp chất, và muối được dụng, có cấu trúc theo công thức (I):



công thức (I)

R^1 là $-NHR^6$ hoặc $-NHCHR^6R^9$;

R^3 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

R^4 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

L_1 là $-(CH_2)_m-$;

L_2 là $-(CH_2)_m-$;

L_7 là $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 là $-C_3-C_6$ alkyl;

R^7 là $-C_1-C_3$ alkyl;

R^9 là L_1OH ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ -OH;

R^{12} là:

a) tetrazolyl không được thế;

b) tetrazolyl được thế bằng $-L_1C(=O)OH$;

hoặc

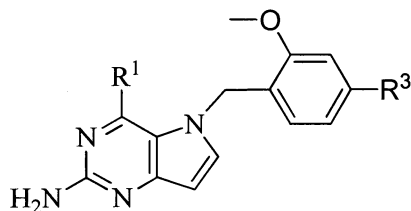
c) heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O được thế bằng $-C(=O)OH$;

mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

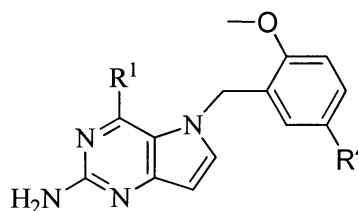
và

mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

2. Theo các phương án cụ thể, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ia) hoặc công thức (Ib):



công thức (Ia)



công thức (Ib).

3. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I),

R^1 là $-NHR^6$ hoặc $-NHCHR^6R^9$;

R^3 là H, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

R^4 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$,

$-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$,

$-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$,

$-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

L_1 là $-(CH_2)_m-$;

L_2 là $-(CH_2)_m-$;

L_7 là $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 là $-C_3-C_6$ alkyl;

R^7 là $-C_1-C_3$ alkyl; metyl

R^9 là L_1OH ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ $-OH$;

R^{12} là:

a) tetrazolyl không được thế;

b) tetrazolyl được thế bằng $-L_1C(=O)OH$;

hoặc

c) heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O được thế bằng $-C(=O)OH$;

mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

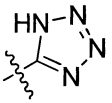
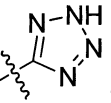
và

mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

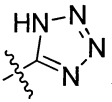
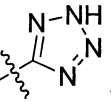
4. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có Công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib),

R^1 là $-NHR^6$ hoặc $-NHCHR^6R^9$;

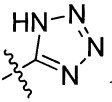
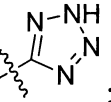
R^3 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,

$-OL_2C(=O)OH$,  hoặc  ;

R^4 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,

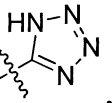
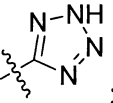
$-OL_2C(=O)OH$,  hoặc  ;

trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$,

$-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,  hoặc  ;

hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$,

$-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, -

$L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$,  ,  ;

L_1 là $-(CH_2)_m-$;

L_2 là $-(CH_2)_m-$;

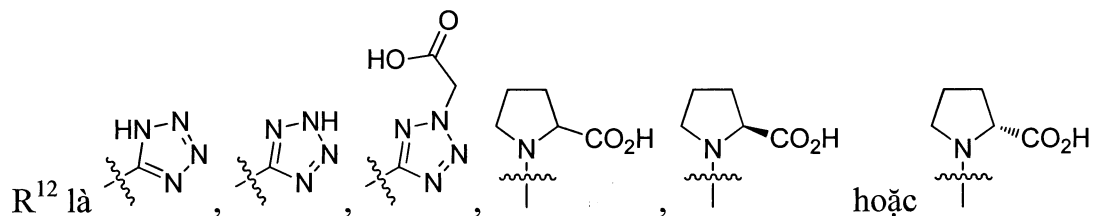
L_7 là $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 là $-C_3-C_6alkyl$;

R^7 là $-C_1-C_3alkyl$;

R^9 là L_1OH ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ $-OH$;



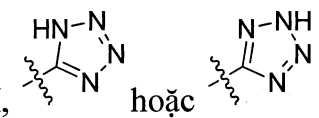
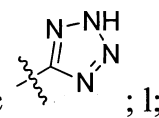
mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

và

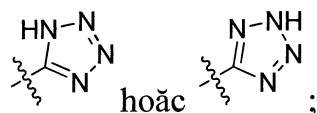
mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

5. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib),

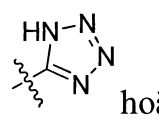
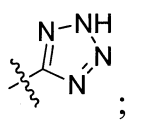
R^1 là $-NHR^6$ hoặc $-NHCHR^6R^9$;

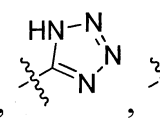
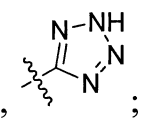
R^3 là H, $-OL_2C(=O)OH$,  hoặc ; 1;

R^4 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,



trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$,

$-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,  hoặc ;

hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-OL_2C(=O)OH$,  , ;

L_1 là $-(CH_2)_m-$;

L_2 là $-(CH_2)_m-$;

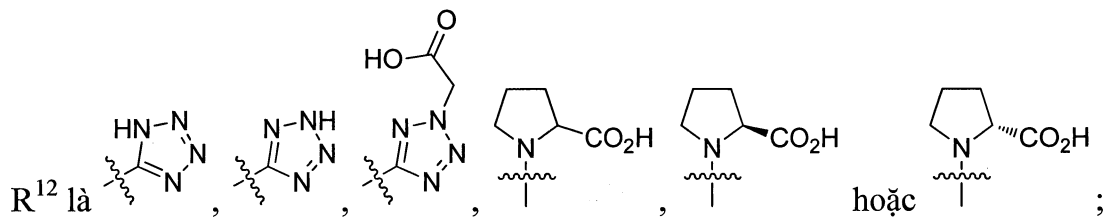
L_7 là $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 là $-C_3-C_6alkyl$;

R^7 là $-C_1-C_3alkyl$;

R^9 là L_1OH ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ $-OH$;



mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

và

mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

6. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), L_1 là $-CH_2-$; L_2 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2-$; L_7 là $-(CH_2)_2(CHR^{11}CH_2)_2-$; R^6 là $-C_4alkyl$ hoặc $-C_5alkyl$; R^7 là metyl, etyl hoặc propyl, và R^{11} là OH .

7. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), R^1 là $-NHR^6$; R^3 là H ; R^4 là $-L_2R^{12}$; L_2 là $-(CH_2)_m-$; R^6 là $-C_3-C_6alkyl$;

R^{12} là:

a) tetrazolyl không được thế;

b) tetrazolyl được thế bằng $-L_1C(=O)OH$;

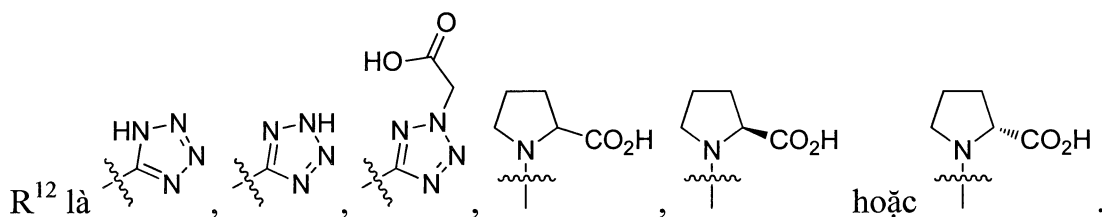
hoặc

c) heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O được thế bằng $-C(=O)OH$,

và

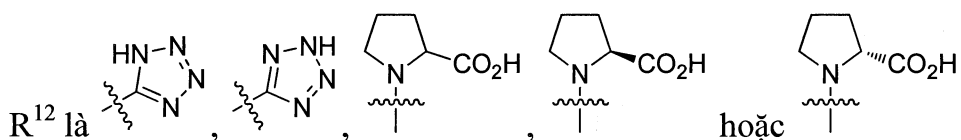
mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4.

8. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có Công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), R^1 là $-NHR^6$; R^3 là H ; R^4 là $-L_2R^{12}$; L_2 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2-$; R^6 là $-C_5alkyl$; và

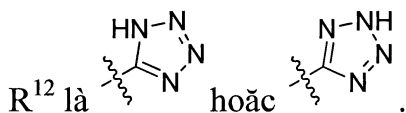


9. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có Công thức (I), công thức (Ia) và

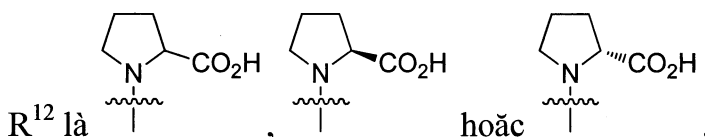
công thức (Ib), R^1 là $-NHR^6$; R^3 là H; R^4 là $-L_2R^{12}$; L_2 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2-$; R^6 là $-C_5alkyl$; và



10. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có Công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), R^1 là $-NHR^6$; R^3 là H; R^4 là $-L_2R^{12}$; L_2 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2-$; R^6 là $-C_5alkyl$; và

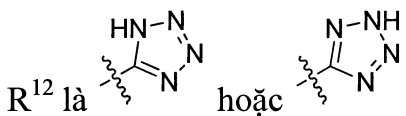


11. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), R^1 là $-NHR^6$; R^3 là H; R^4 là $-L_2R^{12}$; L_2 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2-$; R^6 là $-C_5alkyl$; và

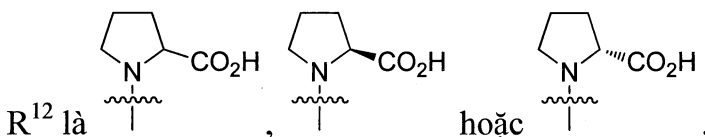


12. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), R^1 là $-NHR^6$; R^3 là H; R^4 là $-L_2C(=O)OH$; L_2 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2-$; và R^6 là $-C_5alkyl$.

13. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib),



14. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib),



15. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có Công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib) hợp chất này được chọn từ:

5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methoxy)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol;

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)pentan-1-ol;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

N4-hexyl-5-(2-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

(S)-2-((2-amino-5-(2-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol;

axit 2-(5-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzyl)-2H-tetrazol-2-yl)acetic;

5-(2-methoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

5-(2-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)propan-2-yl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

(S)-2-((5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)propan-2-yl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol;

5-(5-(difluoro(1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)-2,2-difluoroacetic;

axit (3R,5R)-7-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)-3,5-dihydroxyheptanoic;

axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acetic;

axit (S)-2-(3-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acetic;

axit 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxybenzoic;
 axit 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphenyl)phosphonic;
 metyl hydro 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphenyl)phosphonat;
 axit (E)- 3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphenyl)acrylic;
 axit 3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphenyl)propanoic;
 axit (S)- 3-(3-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphenyl)propanoic;
 axit (S)- 1-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxybenzyl)pyrolidin-2-carboxylic ;
 axit (R)- 1-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxybenzyl)pyrolidin-2-carboxylic, và
 axit 2-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxyphenoxy)axetic.

16. Theo các phương án cụ thể về các hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) và công thức (Ib), hợp chất này được chọn từ:

axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphenyl)axetic ;
 axit 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxybenzoic ;
 5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-2-metoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;
 5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)etyl)-2-metoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;
 axit (S)-1-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxybenzyl)pyrolidin-2-carboxylic , và
 axit (R)-1-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxybenzyl)pyrolidin-2-carboxylic.

17. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị

bệnh của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib), và chất mang dược dụng. Theo các phương án cụ thể về dược phẩm này, dược phẩm này được bào chế để dùng trong tĩnh mạch, dùng trực tiếp với mắt, dùng trong cơ, dùng qua đường miệng, dùng qua trực tràng, hít, dùng trong mũi, thoa trên bề mặt, dùng cho mắt hoặc dùng cho tai. Theo các phương án khác, dược phẩm này ở dạng viên nén dài, viên nén tròn, viên nang, dung dịch, thuốc hít, dung dịch phun dùng cho mũi, thuốc đạn, dung dịch, nhũ tương, thuốc mỡ mắt, thuốc nhỏ mắt hoặc thuốc nhỏ tai. Theo các phương án khác, dược phẩm này còn chứa một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung.

18. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc để dùng trong điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính thụ thể TLR7, và thuốc điều trị bệnh này chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib).
19. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất để dùng trong phương pháp điều trị y tế, trong đó phương pháp điều trị y tế này để điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính thụ thể TLR7, trong đó bệnh này được chọn từ bệnh do xâm nhiễm, bệnh do nhiễm virus, bệnh do viêm, bệnh đường hô hấp, bệnh về da, bệnh tự miễn, bệnh do tăng sinh tế bào hoặc bệnh ung thư, và trong đó hợp chất là hợp chất có công thức (I), công thức (Ia) hoặc công thức (Ib).
20. Theo các phương án cụ thể về việc sử dụng này trong phương pháp điều trị y tế, bệnh hoặc tình trạng này là bệnh hen, bệnh viêm phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hội chứng suy hô hấp tiến triển ở người lớn (ARDS), bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm phế quản, bệnh viêm da, bệnh dày sừng quang hóa ở da, bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh vẩy nến, bệnh xơ cứng bì, bệnh mê đay, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, bệnh ung thư, bệnh ung thư vú, HIV, bệnh viêm gan, bệnh viêm gan C hoặc bệnh luput.
21. Theo các phương án cụ thể về việc sử dụng này trong phương pháp điều trị y tế, bệnh này là bệnh viêm gan B, bệnh viêm gan C, bệnh ung thư đại trực tràng hoặc bệnh ung thư biểu mô tế bào gan.

Ví dụ thực hiện sáng chế

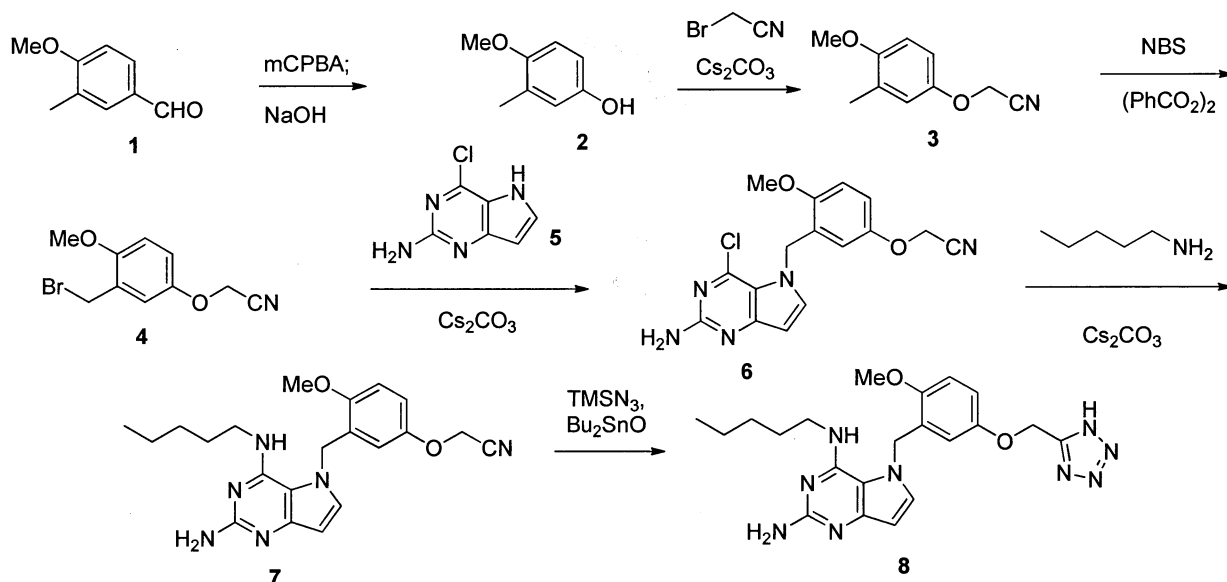
Các ví dụ sau minh họa việc điều chế các hợp chất có công thức (I) điển hình

cụ thể. Bảng 1 đưa ra các giá trị EC_{50} (nM) TLR7 của người thu được bằng cách sử dụng các hợp chất này.

Tổng hợp các hợp chất minh họa

Ví dụ 1

5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methoxy)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin



Bước 1: Điều chế 4-methoxy-3-metylphenol (2)

Thêm m-CPBA (1,2 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (0,2M) vào bình phản ứng đáy tròn chứa 4-methoxy-3-metylbenzaldehyt (1 đương lượng) trong CH_2Cl_2 (0,3M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, làm ngừng bằng natri thiosulfat bão hòa dư (aq) và xử lý bằng NaOH 2N dư (aq). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, điều chỉnh độ pH đến 7 bằng $NaHCO_3$ và chiết lớp nước bằng CH_2Cl_2 . Sấy các lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Hợp chất tiêu đề (2) được sử dụng ở dạng thô trong bước tiếp theo.

Bước 2: Điều chế 2-(4-methoxy-3-metylphenoxy)axetonitril (3)

Thêm bromoaxetonitril (2 đương lượng) vào bình phản ứng đáy tròn chứa 4-methoxy-3-metylphenol ((2), 1 đương lượng) từ bước trước, Cs_2CO_3 (2,5 đương lượng) và DMF (0,25M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, làm ngừng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Sấy các lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế phân thu được bằng sắc ký silicagel để thu sản phẩm nitril 3.

Bước 3: Điều chế 2-(3-(bromometyl)-4-metoxypheoxy)axetonitril (4)

Thêm NBS (1 đương lượng) vào bình phản ứng đáy tròn chứa 2-(4-methoxy-3-

methylphenoxy)axetonitril (3, 1 đương lượng) từ bước trước, $(\text{PhCO}_2)_2$ (0,01 đương lượng) và CCl_4 (0,25M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 75°C trong 1 giờ, cô đặc trong chân không, và tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu bromua 4.

Bước 4: Điều chế 2-(3-((2-amino-4-clo-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxypheoxy)axetonitril (6)

Thêm 2-(3-(bromometyl)-4-metoxypheoxy)axetonitril (4, 1 đương lượng) từ bước trước vào bình phản ứng đáy tròn chứa 4-clo-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2-amin 5 (1 đương lượng) có bán thương mại, DMF (0,25M), và Cs_2CO_3 (1,2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, làm ngừng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Sấy các lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Hợp chất tiêu đề (6) được sử dụng ở dạng thô trong bước tiếp theo.

Bước 5: Điều chế 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxypheoxy)axetonitril (7)

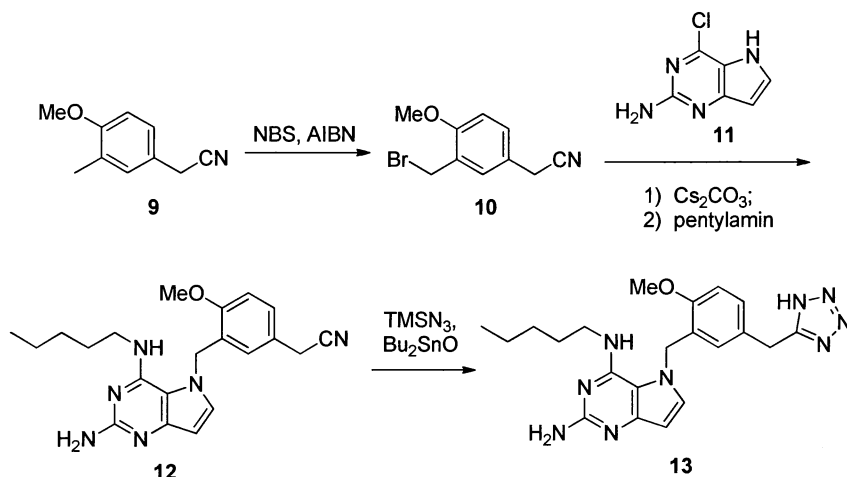
Thêm pentyl amin (2 đương lượng) vào bình phản ứng đáy tròn chứa 2-(3-((2-amino-4-clo-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxypheoxy)axetonitril (6, 1 đương lượng) từ bước trước, Cs_2CO_3 (2 đương lượng) và DMF (0,25M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 90°C trong 16 giờ, làm ngừng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Sấy các lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế phân thu được bằng sắc ký silicagel để thu hợp chất tiêu đề 7.

Bước 6: Điều chế 5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)metoxy)-2-metoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (8)

Thêm TMSN_3 (10 đương lượng) vào bình phản ứng đáy tròn chứa 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxypheoxy)axetonitril (7, 1 đương lượng) từ bước trước, Bu_2SnO (2 đương lượng) và NMP (0,25M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 125°C trong 16 giờ, làm ngừng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Sấy các lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế phân thu được bằng HPLC pha đảo để thu sản phẩm tetrazol 8. ^1H NMR (d-DMSO): δ 7,39 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,47-3,42 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,26 - 1,21 (m, 2H), 1,15-1,09 (m, 2H), 0,82 (t, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 438,2$.

Ví dụ 2

5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-metoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin



Bước 1: Điều chế 2-(3-(bromometyl)-4-metoxyphenyl)axetonitril (10)

Thêm NBS (1,1 đương lượng) vào bình phản ứng đáy tròn chứa 2-(4-metoxy-3-metylphenyl)axetonitril 9 (1 đương lượng), AIBN (0,07 đương lượng) và CCl_4 (0,25M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 75°C trong 1 giờ, cô đặc trong chân không, và tinh chế bằng sắc ký silicagel để thu được sản phẩm 10.

Bước 2: Điều chế 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphenyl)axetonitril (12)

Thêm 2-(3-(bromometyl)-4-metoxyphenyl)axetonitril (10) từ bước trước (1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 2,4-diclo-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin 11 (1 đương lượng) có bán thương mại, Cs_2CO_3 (4 đương lượng) trong DMF (0,3M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, sau đó xử lý bằng pentylamin (3 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C trong 16 giờ, làm nguội bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế phân thu được qua sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm 12.

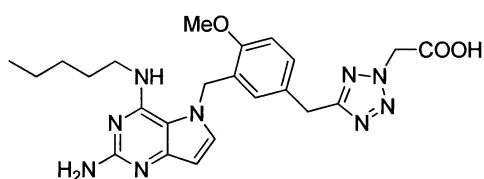
Bước 3: Điều chế 5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)-2-metoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (13)

Thêm TMSN_3 (10 đương lượng) vào bình phản ứng đáy tròn chứa 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphenyl)axetonitril (12) từ bước trước (1 đương lượng), Bu_2SnO (2 đương lượng) và NMP (0,25M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 125°C trong 16 giờ, làm nguội bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Sấy các lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 và cô đặc trong

chân không. Tinh chế phân thu được bằng HPLC pha đảo để thu sản phẩm tetrazol 13.
 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,25 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (br s, 1H), 6,62 (br s, 2H), 6,04 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,42 (s, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,42-3,36 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,29-1,20 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 2H), 0,83 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS $[\text{M}+\text{H}]=422,3$.

Ví dụ 3

axit 2-(5-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzyl)-2H-tetrazol-2-yl)axetic



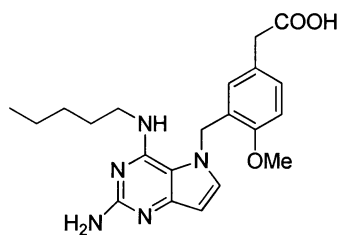
Điều chế axit 2-(5-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzyl)-2H-tetrazol-2-yl)axetic

Thêm etyl 2-bromoaxetat (0,95 đương lượng) và K_2CO_3 (4,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-(5-((2H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (13) (Ví dụ 2) trong DMSO (0,15M). Khuấy huyền phù này ở nhiệt độ phòng trong 90 phút và sau đó tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được chất rắn màu trắng.

Thêm NaOH 2,0N (2,0 đương lượng) vào dung dịch của chất rắn màu trắng nêu trên trong EtOH/THF (1:1, thể tích/thể tích 0,02M). Khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó, tinh chế bằng phương pháp HPLC thu sản phẩm để thu được hợp chất tiêu đề. Muối TFA = ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,38-7,37 (m, 3H), 7,27 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 5,50 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,44-3,39 (m, 2H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,26-1,16 (m, 2H), 1,09-1,02 (m, 2H), 0,80 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 480,2$.

Ví dụ 4

axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)axetic

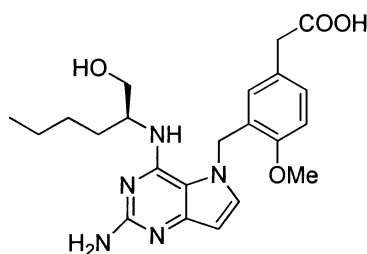


Điều chế axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acetic

Tạo huyền phù 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)axetonitril (12) (Ví dụ 2, Bước 2) trong EtOH: NaOH 4N (thể tích/thể tích=1:2, 0,1M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C qua đêm. Sau khi trung hòa bằng HCl 1N, thu được hợp chất tiêu đề ở dạng chất rắn màu trắng bằng cách lọc. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ (d-DMSO): δ 7,38 (d, 1H), 7,25 (br s, 2H), 7,19 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,50 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,52-3,42 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,29-1,20 (m, 2H), 1,16-1,07 (m, 2H), 0,82 (t, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 398,2$.

Ví dụ 5

axit (S)-2-(3-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acetic

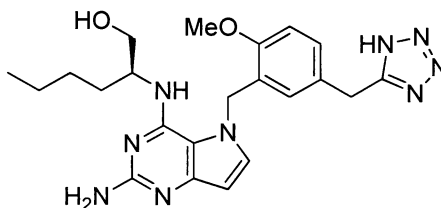


Điều chế axit (S)-2-(3-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acetic

Điều chế axit (S)-2-(3-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acetic sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ 4. Sử dụng (S)-2-amino-1-hydroxyhexan-1-ol thay vì pentylamin. ^1H NMR (d-DMSO): δ 12,23 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,36 (br, 2H), 7,21 (d, 1H), 7,04 (d, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,23 (d, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,61 (d, 1H), 5,45 (d, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,38 (s, 2H), 3,38-3,33 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,24-1,08 (m, 3H), 1,00-0,85 (m, 2H), 0,76 (t, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 428,2$.

Ví dụ 6

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol

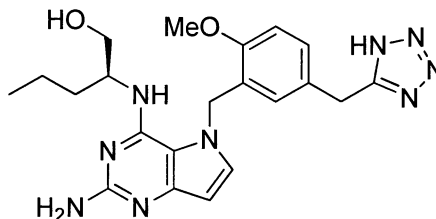


Điều chế (S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol

Điều chế (S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol theo quy trình tương tự như Ví dụ 2. Sử dụng (S)-2-aminohexan-1-ol thay vì N-pentylamin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,36 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,14 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 6,97 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,69 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,34 (br s, 2H), 6,07 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,46 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,34 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,88 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,83 (d, $J = 15,2$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,42-3,31 (m, 2H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,27-1,12 (m, 3H), 1,05-0,95 (m, 2H), 0,78 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H); LRMS $[\text{M}+\text{H}]=452,3$.

Ví dụ 7

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)pentan-1-ol



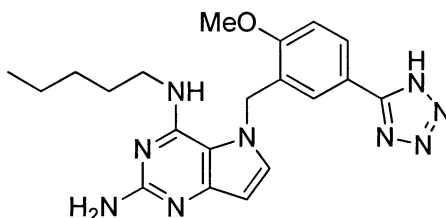
Điều chế (S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)pentan-1-ol

Điều chế (S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)pentan-1-ol theo quy trình tương tự như Ví dụ 2. Sử dụng (S)-2-aminopentan-1-ol thay vì pentylamin. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,45 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 6,34 (br s, 2H), 7,03 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,18 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 6,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,55 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 5,41 (d, $J = 16,8$ Hz, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,99 (s,

2H), 3,81 (s, 3H), 3,41-3,34 (m, 2H), 1,44-1,36 (m, 1H), 1,23-1,13 (m, 1H), 1,01-0,89 (m, 2H), 0,73 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS [M+H]=438,2.

Ví dụ 8

5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin

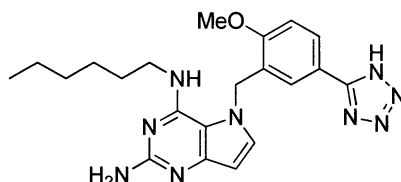


Điều chế 5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin

Điều chế 5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin theo quy trình tương tự như các bước 2-3 của Ví dụ 2. Sử dụng 3-(clometyl)-4-metoxibenzonitril (McKillop, A. et al. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1933-36) thay vì 2-(3-(bromometyl)-4-metoxyphenyl)axetonitril (10) trong bước 2. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,87 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,61 (br s, 1H), 5,48 (br s, 2H), 5,42 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,30-3,26 (m, 2H), 1,42-1,34 (m, 2H), 1,24-1,15 (m, 2H), 1,11-1,04 (m, 2H), 0,79 (t, J = 7,6 Hz, 3H); LRMS [M+H]=408,2.

Ví dụ 9

N4-hexyl-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin



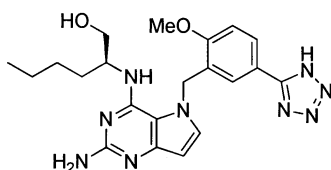
Điều chế N4-hexyl-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin

Điều chế N4-hexyl-5-(2-metoxi-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin theo quy trình tương tự như các bước 2-3 của Ví dụ 2. Sử dụng 3-(clometyl)-4-metoxibenzonitril (McKillop, A. et al. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1933-36) thay vì 2-(3-(bromometyl)-4-metoxyphenyl)axetonitril (10), và sử dụng

N-hexylamin thay vì N-pentylamin trong bước 2. Muối TFA = ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,3 (br s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (br s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,3 (dd, 2H), 6,27 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,51-3,40 (m, 2H), 1,42-1,31 (m, 2H), 1,10-0,94 (m, 6H), 0,74 (t, 3H); LRMS $[\text{M}+\text{H}]=422,3$.

Ví dụ 10

(S)-2-((2-amino-5-(2-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol

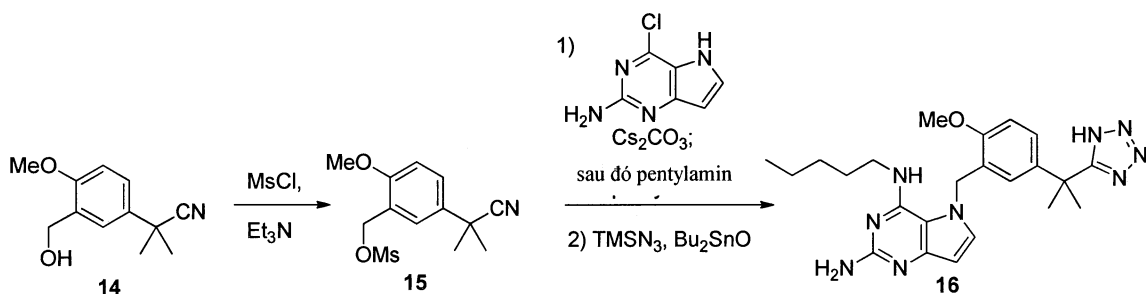


Điều chế (S)-2-((2-amino-5-(2-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol

Điều chế (S)-2-((2-amino-5-(2-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol theo quy trình tương tự như bước 2-3, ví dụ 2. Sử dụng 3-(clometyl)-4-metoxibenzonitril (McKillop, A. et al. Tetrahedron Lett., 1983, 24, 1933-36) thay vì 2-(3-(bromometyl)-4-metoxiphenyl)axetonitril (10), và sử dụng (S)-2-aminohehexan-1-ol thay vì N-pentylamin trong bước 2. LRMS $[\text{M}+\text{H}]=438,2$.

Ví dụ 11

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)propan-2-yl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin



Bước 1: Điều chế 5-(2-xyanopropan-2-yl)-2-methoxybenzyl metansulfonat (15)

Thêm Et_3N (3 đương lượng) và MsCl (1,2 đương lượng) vào dung dịch của 2-(3-(hydroxymetyl)-4-metoxiphenyl)-2-metylpropanenitril (14, 1 đương lượng) ở 0°C (Shetty, R.; Moffett, K. K. Tetrahedron Lett. 2006, 47, 8021) trong CH_2Cl_2 . Khuấy

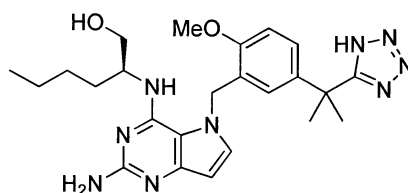
hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ, làm ngừng bằng nước, và chiết bằng CH_2Cl_2 . Sấy các lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Phần thu được được sử dụng ở dạng thô trong phản ứng tiếp theo.

Bước 2-3: Điều chế 5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)propan-2-yl)-2-metoxibenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (16)

Điều chế hợp chất tiêu đề sử dụng quy trình tương tự như các bước 2-3 của ví dụ 2. Sử dụng 5-(2-xyanopropan-2-yl)-2-metoxibenzyl metansulfonat (15) từ bước trước thay vì 2-(3-(bromometyl)-4-metoxyphenyl)axetonitril (10). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,22 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,01 (br s, 1H), 6,96 (br s, 2H), 6,95 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,53 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,03 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,43-3,36 (m, 2H), 1,56 (s, 6H), 1,48-1,41 (m, 2H), 1,28-1,18 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 2H), 0,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); LRMS $[\text{M}+\text{H}]=450,3$.

Ví dụ 12

(S)-2-((5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)propan-2-yl)-2-metoxibenzyl)-2-amino-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol

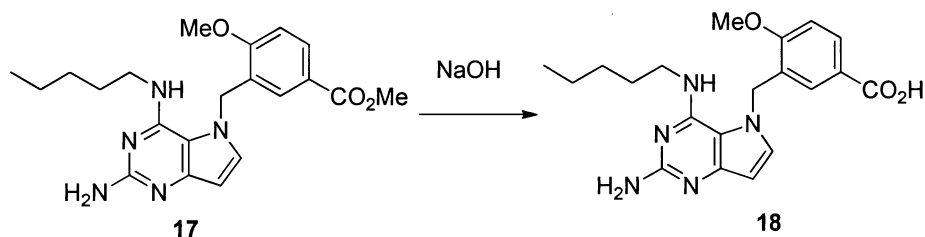


Điều chế (S)-2-((5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)propan-2-yl)-2-metoxibenzyl)-2-amino-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol

Điều chế (S)-2-((5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)propan-2-yl)-2-metoxibenzyl)-2-amino-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol theo quy trình tương tự như Ví dụ 11. Sử dụng (S)-2-aminohehexan-1-ol thay vì N-pentylamin. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,37 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,12 (br s, 2H), 7,01 (d, 1H), 6,25 (d, 1H), 6,15 (d, 1H), 6,07 (d, 1H), 5,56 (d, 1H), 5,44 (d, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,35 (d, 2H), 1,58 (s, 3H), 1,53 (s, 3H), 1,39-1,24 (m, 1H), 1,24-1,08 (m, 3H), 1,00-0,84 (m, 2H), 0,75 (t, 3H); LRMS $[\text{M}+\text{H}]=480,3$.

Ví dụ 13

axit 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-metoxibenzoic



Bước 1: Điều chế methyl 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-metoxibenzoat (17)

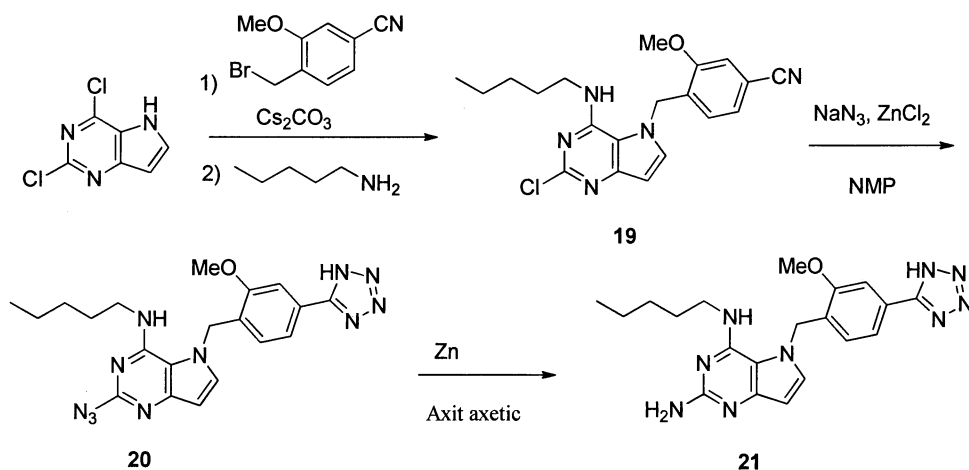
Điều chế methyl 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-metoxibenzoat (17) theo quy trình tương tự như các bước 2-3 của Ví dụ 2. Sử dụng methyl 3-(clometyl)-4-metoxibenzoat thay thế 2-(3-(bromometyl)-4-metoxiphenyl)axetonitril (10).

Bước 2: Điều chế axit 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-metoxibenzoic (18)

Thêm NaOH 2N (2 đương lượng) vào dung dịch chứa methyl 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-metoxibenzoat (17 từ bước trước, 1 đương lượng) trong EtOH (0,1M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C qua đêm và tinh sạch toàn bộ phản ứng qua HPLC pha đảo để thu được sản phẩm. Muối TFA = ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,90 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,37 (t, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,44 (q, 2H), 1,46-1,38 (m, 2H), 1,20-1,10 (m, 2H), 1,03-0,95 (m, 2H), 0,76 (t, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 384,2$.

Ví dụ 14

5-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin



Bước 1: Điều chế 4-((2-clo-4-(pentylamino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxibenzonitril (19)

Thêm 4-(bromometyl)-3-metoxibenzonitril (1,1 đương lượng) có bán thương mại vào dung dịch chứa 2,4-diclo-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin (1 đương lượng) có bán thương mại, Cs_2CO_3 (4 đương lượng) trong DMF (0,3M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, sau đó xử lý bằng pentylamin (3 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C trong 16 giờ, làm nguội bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần thu được qua sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm 19.

Bước 2: Điều chế 2-azido-5-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-N-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin (20)

Gia nhiệt huyền phù đặc của 4-((2-clo-4-(pentylamino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxibenzonitril (19) từ bước trước (1 đương lượng), ZnCl_2 (10 đương lượng) và NaN_3 (15 đương lượng) trong NMP (0,3M) đến 150°C trong 4 giờ sau đó giảm nhiệt xuống nhiệt độ phòng và pha loãng bằng nước cho đến khi sản phẩm 20 kết tủa. Phân tách sản phẩm 20 bằng cách lọc chân không và sử dụng sản phẩm ở dạng thô trong bước tiếp theo.

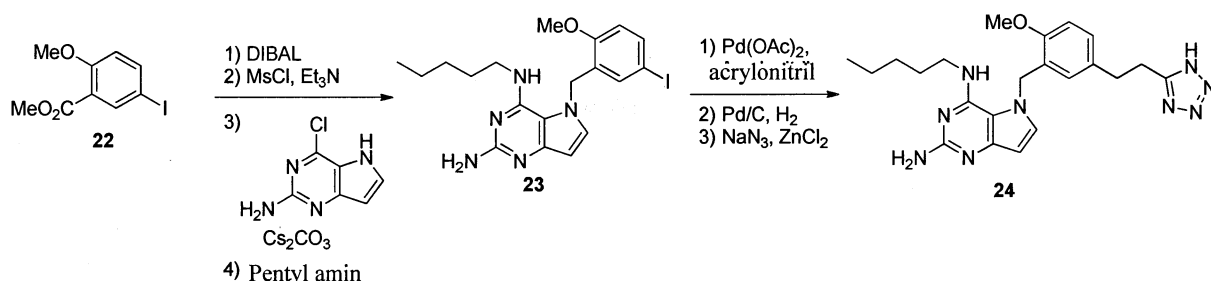
Bước 3: Điều chế 5-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (21)

Gia nhiệt huyền phù đặc của 2-azido-5-(2-metoxi-4-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-N-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-amin ở dạng thô (20, từ bước trước, 1 đương lượng) và bụi Zn (30 đương lượng) trong AcOH (0,3M) đến 80°C trong 15 giờ sau đó giảm nhiệt xuống nhiệt độ phòng, pha loãng bằng MeOH/ CH_2Cl_2 10% và lọc qua tấm xelit. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu được

sản phẩm 21. Muối TFA = ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,4 (br s, 1H), 7,71 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,51 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,45 (br s, 2H), 7,35 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 5,66 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,43 (q, $J = 6,4$ Hz, 2H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,17-1,08 (m, 2H), 1,02-0,95 (m, 2H), 0,67 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); LRMS $[M+H]=408,2$.

Ví dụ 15

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl)-2-metoxibenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin



Các bước 1-3: Điều chế 5-(5-iodo-2-metoxibenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (23)

Thêm DIBAL (2,1 đương lượng) vào dung dịch chứa methyl 5-iodo-2-metoxibenzoat 22 (1 đương lượng) trong THF (0,3M) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó giảm nhiệt xuống 0°C và làm ngừng bằng Na₂SO₄ bão hòa (aq) cho đến khi chất rắn mịn màu trắng được tạo thành. Thêm lượng dư Na₂SO₄ và lọc hỗn hợp phản ứng qua tấm Xelit và rửa bằng ete. Cô đặc dịch lọc trong chân không để thu được chất rắn màu trắng. Hòa tan chất rắn màu trắng trong CH₂Cl₂ (0,3M), giảm nhiệt xuống 0°C và xử lý bằng Et₃N (2 đương lượng) và MsCl (1,2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ, làm ngừng bằng nước và chiết bằng CH₂Cl₂. Sấy các lớp hữu cơ qua Na₂SO₄ và cô đặc trong chân không. Phần thu được được sử dụng ở dạng thô trong phản ứng tiếp theo.

Thêm phần thu được từ bước trên (1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 2,4-dicloro-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin (1 đương lượng) có bán thương mại, Cs₂CO₃ (4 đương lượng) trong DMF (0,3M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 5

giờ, sau đó xử lý bằng pentylamin (3 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C trong 16 giờ, làm ngừng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy qua Na₂SO₄ và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần thu được qua sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm 23.

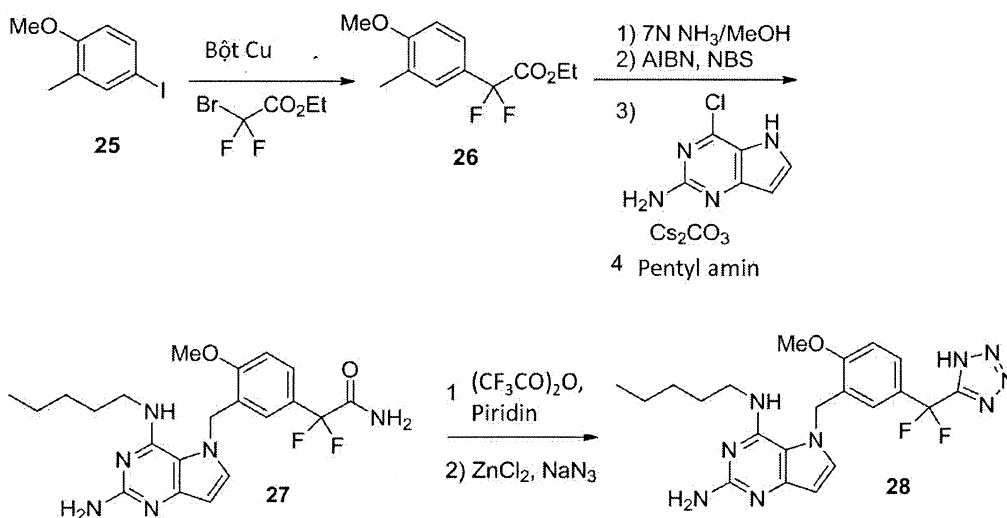
Các bước 4-6: Điều chế 5-(5-(2-(2H-tetrazol-5-yl)etyl)-2-metoxibenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (24)

Thêm paladi axetat (0,3 đương lượng), trietylamin (1,3 đương lượng) và acrylonitril (1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-(5-iodo-2-metoxibenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (23) từ bước trước trong DMF (1,0M). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong 40 phút bằng vi sóng. Giảm nhiệt xuống nhiệt độ phòng và tinh chế bằng HPLC pha đảo để thu sản phẩm cho phản ứng tiếp theo.

Thêm paladi trên cacbon (10% trọng lượng, 0,3 đương lượng) vào dung dịch chứa sản phẩm nêu trên trong MeOH (0,1M) và khuấy huyền phù dưới áp suất hydro trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Lọc bỏ chất xúc tác và cô đặc dịch lọc cho sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm. Thêm kẽm clorua (7,0 đương lượng) và natri azit (7,0 đương lượng) vào dung dịch chứa sản phẩm nêu trên trong NMP (0,1M). Gia nhiệt huyền phù đến 150°C trong 20 giờ và giảm nhiệt xuống để tinh sạch bằng HPLC pha đảo để thu được 5-(5-(2-(2H-tetrazol-5-yl)etyl)-2-metoxibenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (24). Muối TFA = ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,16, (s, 1H), 7,36 (s, 2H), 7,31 (d, J = 2,8, 1H), 7,28 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 2,0, 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 5,47 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,48-3,43 (m, 2H), 3,04 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H), 1,13-1,07 (m, 2H), 0,81 (t, J = 7,2 Hz, 3H); LRMS [M+H] = 436,3.

Ví dụ 16

5-(5-(diflo(1H-tetrazol-5-yl)metyl)-2-metoxibenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin



Bước 1: Điều chế ethyl 2,2-diflo-2-(4-metoxi-3-metylphenyl)axetat (26)

Thêm bột Cu (3 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-iodo-1-metoxi-2-metylbenzen (1 đương lượng) và ethyl 2-bromo-2,2-difloaxetat (2 đương lượng) trong DMF (0,3M). Gia nhiệt huyền phù đặc từ phản ứng đến 80°C trong 1,5 ngày, làm ngừng bằng NaH_2PO_4 bão hòa (aq) và chiết bằng ethyl axetat. Sấy các lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần thu được qua sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm 26.

Các bước 2-4: 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxi-phenyl)-2,2-difloroaxetamid (27)

Xử lý ethyl 2,2-diflo-2-(4-metoxi-3-metylphenyl)axetat (26) từ bước trước bằng amoniac 7N trong metanol (5 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó cô đặc trong chân không để thu được chất rắn màu trắng. Hòa tan chất rắn màu trắng trong CCl_4 (0,3M) và xử lý bằng AIBN (0,08 đương lượng) và NBS (1,2 đương lượng). Khuấy huyền phù đặc của phản ứng ở 70°C trong 15 giờ. Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc chân không. Cô đặc dịch lọc trong chân không và phần thu được được sử dụng ở dạng thô trong phản ứng tiếp theo.

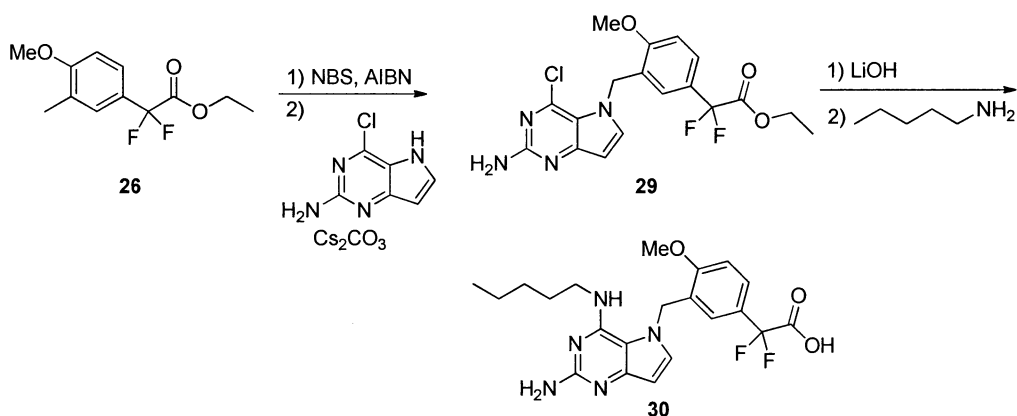
Thêm phần thu được từ bước trên (1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 2,4-dicloro-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin (1 đương lượng) có bán thương mại, Cs_2CO_3 (4 đương lượng) trong DMF (0,3M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, sau đó xử lý bằng pentylamin (3 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C trong 16 giờ, làm ngừng bằng nước và chiết bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần thu được qua sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm 27.

Các bước 5-6: Điều chế 5-(5-(diflo(1H-tetrazol-5-yl)metyl)-2-metoxymetyl)-N4-pentyl-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (28)

Thêm pyridin (10 đương lượng), sau đó thêm trifloroaxetic anhydrit (1,3 đương lượng) vào 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxymetyl)-2,2-difloroaxetamid (27) từ bước trước trong CH₂Cl₂ (0,1M) ở 0°C. Sau 3 giờ, bổ sung thêm trifloroaxetic anhydrit (1,3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng thêm 3 giờ, làm ngừng bằng NaHCO₃ bão hòa (aq) và chiết bằng CH₂Cl₂. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy qua Na₂SO₄ và cô đặc trong chân không. Hòa tan phần thu được trong NMP (0,3M) và xử lý bằng NaN₃ (7 đương lượng) và ZnCl₂ (7 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C trong 16 giờ. Tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng HPLC pha đảo để thu được 5-(5-(diflo(1H-tetrazol-5-yl)metyl)-2-metoxymetyl)-N4-pentyl-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (28). Muối TFA = ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,22 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,42-7,35 (m, 3H), 7,20 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,45-3,35 (m, 2H), 1,44-1,31 (m, 2H), 1,24-1,11 (m, 2H), 1,08-0,93 (m, 2H), 0,77 (t, 3H); LRMS [M+H]=458,2.

Ví dụ 17

axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxymetyl)-2,2-difloaxetic



Các bước 1-2: Điều chế etyl 2-(3-((2-amino-4-cloro-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxymetyl)-2,2-difloaxetat (29)

Hòa tan etyl 2,2-diflo-2-(4-metoxi-3-metylphenyl)axetat (26) (từ bước 1, ví dụ 16) trong CCl₄ (0,3M). Thêm NBS (1,0 đương lượng) và AIBN (0,05 đương lượng), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 2 giờ. Giảm nhiệt xuống nhiệt độ phòng và cô đặc. Tinh chế phần thu được bằng sắc ký cột silicagel để thu được chất dầu không

màu.

Thêm chất đầu từ bước trên (1,0 đương lượng) vào dung dịch chứa 4-clo-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2-amin (1,0 đương lượng) có bán thương mại và Cs_2CO_3 (1,3 đương lượng) trong DMF. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Làm ngừng bằng nước và chiết bằng MeOH/DCM 10% (thể tích/thể tích). Cô đặc dịch chiết hữu cơ kết hợp và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất (29) ở dạng chất rắn màu trắng.

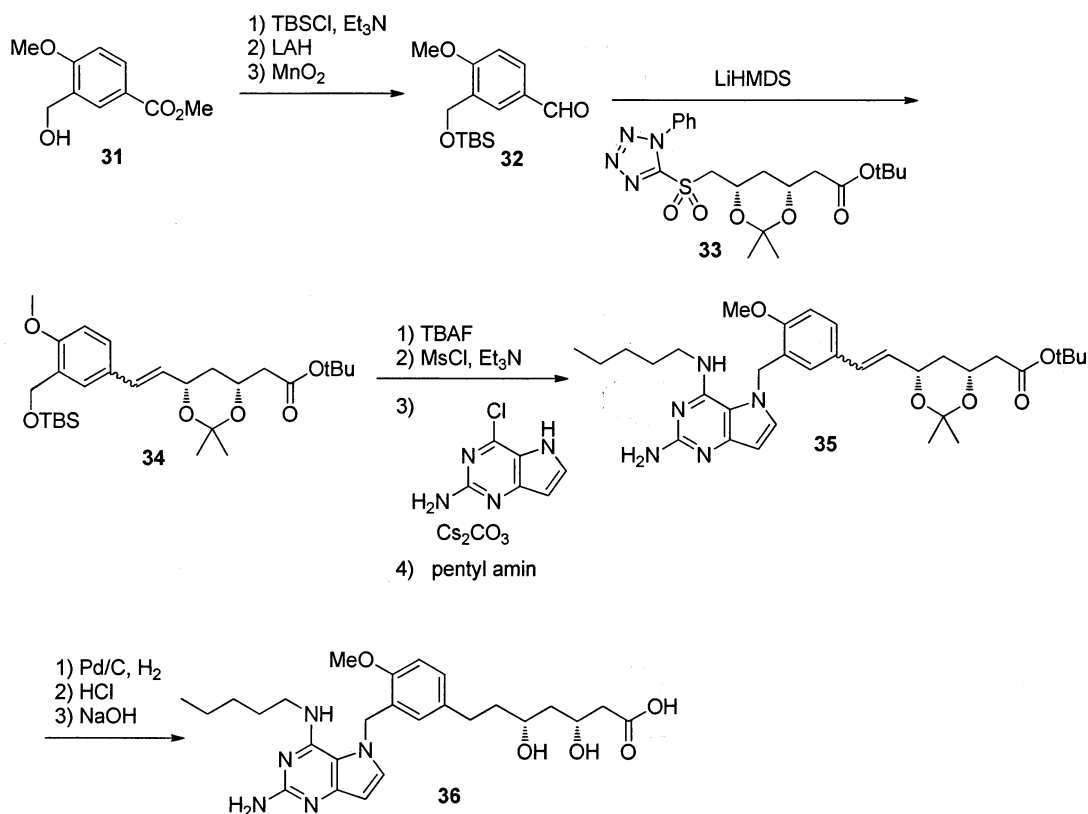
Các bước 3-4: Điều chế axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-metoxypheyl)-2,2-difloaxetic (30)

Thêm LiOH (1,4 đương lượng) vào dung dịch chứa etyl 2-(3-((2-amino-4-cloro-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-metoxypheyl)-2,2-difloaxetat (29) trong nước/MeOH (1:1 thể tích/thể tích, 0,3M) từ bước trước và khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng. Làm ngừng bằng HCl 1N (1,0 đương lượng). Cô đặc dung dịch và phần thu được được sử dụng ở dạng thô cho bước tiếp theo.

Thêm pentyl amin (3,0 đương lượng) vào dung dịch chứa phần thu được từ bước trên trong NMP (0,1M). Gia nhiệt dung dịch ở 100°C trong 2 giờ và giảm nhiệt xuống nhiệt độ phòng để tinh sạch bằng HPLC pha đảo để thu được axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-metoxypheyl)-2,2-difloaxetic (30) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7,47-7,44 (m, 3H), 7,41 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,10 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 5,54 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,47-3,41 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,27-1,20 (m, 2H), 1,15-1,10 (m, 2H), 0,82 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 434,1$.

Ví dụ 18

axit (3R,5R)-7-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-metoxypheyl)-3,5-dihydroxyheptanoic



Các bước 1-3: Điều chế 3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-metoxystyryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)axetat (34)

Thêm Et₃N (3 đương lượng) và TBSCl (1,4 đương lượng) vào dung dịch DMF (0,3M) của metyl 3-(hydroxymethyl)-4-metoxystyryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)axetat (31) có bán thương mại (1 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, làm ngừng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy qua Na₂SO₄ và cô đặc trong chân không. Hòa tan phần thu được trong THF (0,3M) và thêm hỗn hợp này vào huyền phù đặc THF (0,3M) ở 0°C của LAH (1 đương lượng). Làm ấm phản ứng này đến nhiệt độ phòng trong 1 giờ, giảm nhiệt xuống 0°C và làm ngừng bằng Na₂SO₄ bão hòa (aq) cho đến khi chất rắn mịn màu trắng được tạo thành. Thêm lượng dư Na₂SO₄ ở dạng rắn và lọc hỗn hợp phản ứng qua tấm Xelit và rửa bằng ete. Cô đặc dịch lọc trong chân không để thu được chất dầu trong. Hòa tan chất dầu trong này trong 1,4-dioxan (0,6M) và xử lý bằng MnO₂ (2,1 đương lượng). Hồi lưu hóa hỗn hợp phản ứng trong 1 giờ, pha loãng bằng etyl axetat và lọc qua tấm xelit. Cô đặc dịch lọc và tinh chế phần thu được qua sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm aldehyt 32.

Bước 4: Điều chế tert-butyl 2-((4R,6S)-6-(3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-4-metoxystyryl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)axetat (34)

Thêm LHMDs (2,6 đương lượng) vào dung dịch THF (0,3M) của aldehyt 32 từ bước trước (1 đương lượng) ở -78°C và sulfon 33 có bán thương mại (1,3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở -78°C trong 1 giờ, làm ngừng bằng NaHCO_3 bão hòa (aq) và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần thu được qua sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm alken 34.

Các bước 5-7: Điều chế tert-butyl 2-((4R,6S)-6-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-metoxystyryl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)axetat (35)

Thêm TBAF 1M/THF (1,5 đương lượng) vào dung dịch THF (0,3M) của alken 34 từ bước trước (1 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, làm ngừng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Hòa tan phần thu được trong CH_2Cl_2 (0,3M), giảm nhiệt xuống 0°C và xử lý bằng Et_3N (2 đương lượng) và MsCl (1,2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 3 giờ, làm ngừng bằng nước và chiết bằng CH_2Cl_2 . Sấy các lớp hữu cơ qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Phần thu được được sử dụng ở dạng thô trong phản ứng tiếp theo.

Thêm phần thu được từ bước trên (1,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 2,4-diclo-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin có bán thương mại (1 đương lượng), Cs_2CO_3 (4 đương lượng) trong DMF (0,3M). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, sau đó xử lý bằng pentylamin (3 đương lượng). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 100°C trong 16 giờ, làm ngừng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy qua Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần thu được qua sắc ký cột silicagel để thu được sản phẩm 35.

Các bước 8-10: Điều chế axit (3R,5R)-7-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-metoxyphenyl)-3,5-dihydroxyheptanoic (36)

Sục rửa huyền phù đặc etyl axetat (0,3M) của tert-butyl 2-((4R,6S)-6-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-metoxystyryl)-2,2-dimethyl-1,3-dioxan-4-yl)axetat (35) từ bước trước (1 đương lượng) và 10% Pd trên cacbon (1 đương lượng) qua việc tạo bóng khí bằng bóng hydro trong 15 phút. Khuấy hỗn hợp phản ứng dưới áp suất khí hydro trong 3 giờ, pha loãng bằng etyl axetat và lọc qua tấm xelit. Cô đặc dịch lọc và hòa tan phần thu được trong MeCN (0,03M) và xử lý bằng HCl 0,1M (3 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng

trong 15 giờ và xử lý bằng NaOH 1M (11 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 15 giờ, điều chỉnh độ pH đến 7-8 và tinh sạch toàn bộ phản ứng qua HPLC pha đảo để thu được sản phẩm 36. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,41 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,24 (d, 1H), 5,54-5,45 (m, 2H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,66-3,58 (m, 1H), 3,55-3,42 (m, 2H), 2,64-2,54 (m, 1H), 2,54-2,45 (m, 1H), 2,33-2,22 (m, 2H), 1,62-1,40 (m, 6H), 1,33-1,21 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H), 0,87 (t, 3H); LRMS $[\text{M}+\text{H}]=500,3$.

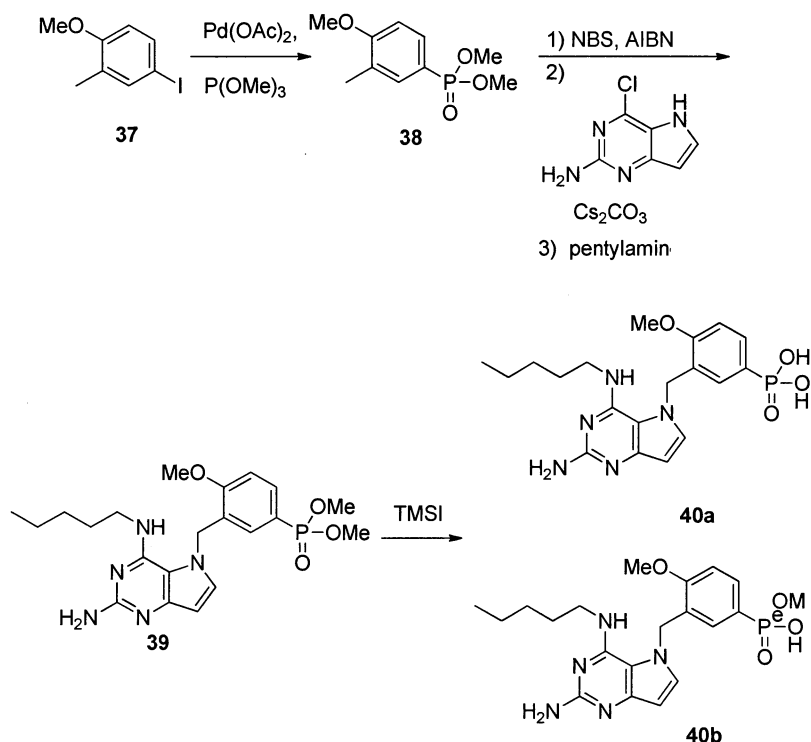
Ví dụ 19

Axit (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxypheyl)phosphonic

và

Ví dụ 20

Metyl hydro (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxypheyl)phosphonat



Bước 1: Điều chế dimetyl (4-metoxi-3-metylphenyl)phosphonat (38)

Thêm 4-iodo-1-metoxi-2-metylbenzen 37 (1 đương lượng, có bán thương mại), trimetyl phosphit (1,1 đương lượng), và paladi axetat (0,1 đương lượng) vào axetonitril (0,4M) trong ống vi sóng, và chiếu xạ ở 160°C trong 1 giờ cùng với khuấy.

Tinh sạch ISCO (cột silic đioxit) thu được hợp chất tiêu đề 38 ở dạng dầu không màu.

Các bước 2-3: Điều chế dimetyl (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphe-nyl)phosphonat (39)

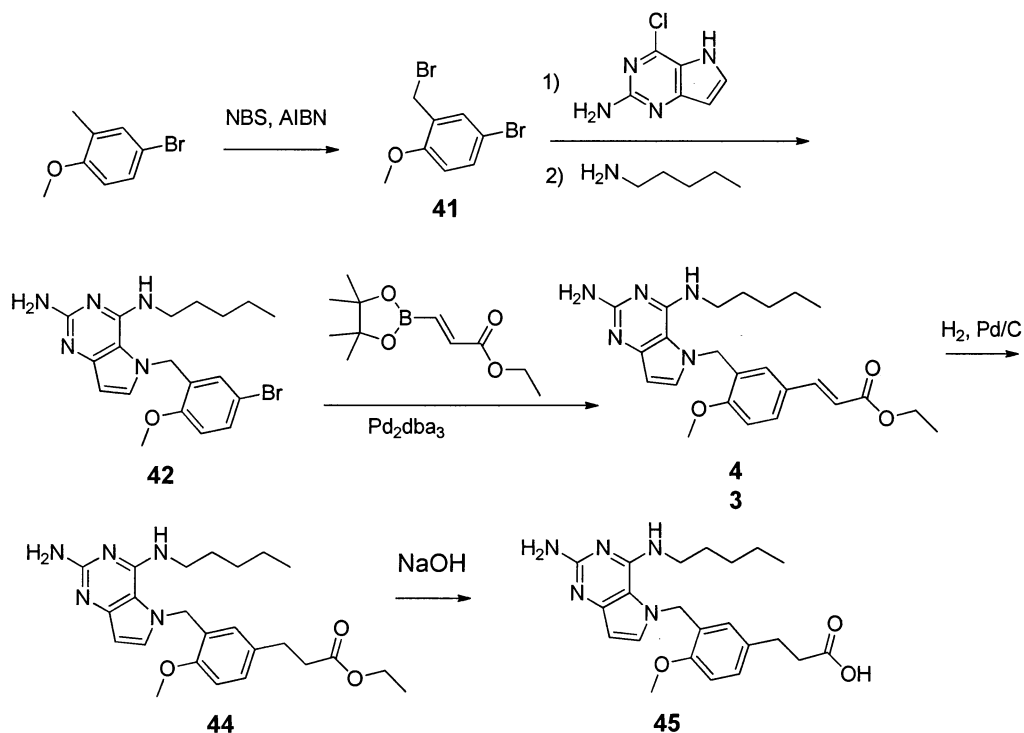
Điều chế dimetyl (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphe-nyl)phosphonat (39) theo quy trình tương tự như Ví dụ 2, Các bước 1-2, sử dụng dimetyl (4-metoxi-3-metylphenyl)phosphonat (38) thay cho 2-(4-metoxi-3-metylphenyl)axetonitril (9) trong bước 1.

Điều chế axit (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphe-nyl)phosphonic (40a) và metyl hydro (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphe-nyl)phosphonat (40b)

Xử lý dimetyl (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxi-phenyl)phosphonat (39) từ bước trước bằng TMSI để thu được axit (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphe-nyl)phosphonic (40a) LRMS [M+H] = 420,2, và metyl hydro (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphe-nyl)phosphonat (40b) ¹H NMR (DMSO-d₆): δ 12,38 (s, 1H), 7,62 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 (t, 1H), 7,18 (dd, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,23 (d, 1H), 5,60 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,43 (q, 2H), 3,35 (d, 3H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,24-1,16 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 2H), 0,80 (t, 3H). LRMS [M+H] = 434,2

Ví dụ 21

axit 3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxyphe-nyl)propanoic



Bước 1: Điều chế 4-bromo-2-(bromometyl)-1-metoxibenzen (41)

Hòa tan 4-bromo-1-metoxi-2-metylbenzen (có bán thương mại, 1,0 đương lượng) trong cloroform (0,1M), và xử lý bằng N-bromosuccinimide (1,1 đương lượng) và azobisisobutyronitril (AIBN, lượng có tác dụng xúc tác). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Sau khi giảm nhiệt xuống nhiệt độ phòng, tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng ISCO (cột silicagel, EtOAc/các hexan) để thu được 4-bromo-2-(bromometyl)-1-metoxibenzen ở dạng chất rắn màu trắng (41).

Bước 2: Điều chế 5-(5-bromo-2-metoxibenzy)-N⁴-pentyl-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (42)

Hòa tan 4-clo-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2-amin (có bán thương mại, 1 đương lượng) trong NMP (0,1M) và khuấy ở nhiệt độ phòng dưới áp suất N_2 . Thêm kali cacbonat (1 đương lượng), sau đó bổ sung thêm 4-bromo-2-(bromometyl)-1-metoxibenzen 41 (từ bước trước, 1 đương lượng) để tạo thành huyền phù. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ và LCMS thể hiện sự chuyển hóa hoàn toàn. Thêm N-pentyl amin (2 đương lượng), sau đó thêm kali cacbonat (1 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C qua đêm. Sau khi giảm nhiệt xuống nhiệt độ phòng, cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, và tinh chế bằng sắc ký ISCO (0 – 100% EtOAc trong các hexan) để thu được sản phẩm 5-(5-bromo-2-metoxibenzy)-N⁴-pentyl-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin 42 ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Điều chế (E)-ethyl 3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acrylat (43)

Hòa tan 5-(5-bromo-2-methoxybenzyl)-N⁴-pentyl-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin 42 (từ bước trước, 1 đương lượng), (E)-ethyl 3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)acrylat (1,5 đương lượng), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,1 đương lượng), 2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl (Sphos, 0,2 đương lượng) và K₃PO₄ (2 đương lượng) trong hỗn hợp n-butanol:nước tỷ lệ 4:1 (0,1M). Sau khi loại khí N₂, hàn kín mạch và gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Sau khi giảm nhiệt xuống nhiệt độ phòng, làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng thể tích tương đương của dung dịch natri bicacbonat chứa nước bão hòa, và chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ và sấy qua natri sulfat khan, và cô đặc trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng phương pháp HPLC điều chế pha đảo để thu được hợp chất tiêu đề (43) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Điều chế ethyl 3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)propanoat (44)

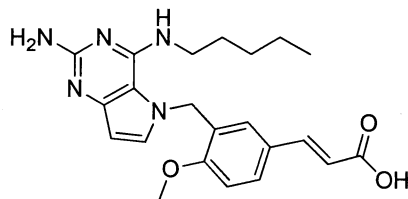
Tạo huyền phù (E)-ethyl 3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acrylat (43) (từ bước trước, 1 đương lượng) và 10% paladi trên cacbon (0,1 đương lượng) trong etanol (0,1M). Khuấy hỗn hợp dưới áp suất khí H₂ qua đêm cùng với khuấy. Loại bỏ dung môi trong chân không, và tinh chế sản phẩm thô bằng ISCO (DCM-EtOAc, silicagel) để thu được sản phẩm (44) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5: Điều chế axit 3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)propanoic (45)

Hòa tan ethyl 3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrido[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)-propanoat (44) (từ bước trước, 1 đương lượng) hòa tan trong EtOH và thêm NaOH 2N (2 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C qua đêm. tinh sạch toàn bộ phản ứng qua HPLC pha đảo để thu được sản phẩm 45. ¹H NMR (MeOD) δ 7,37 (d, 1H), 7,22 (1H), 7,01 (d, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,22 (d, 1H), 5,49 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,53 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 2,46 (t, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 1,18 - 1,10 (m, 2H), 0,88 (t, J = 7,3, 3H). LRMS [M+H] = 412,2

Ví dụ 22

Axit (E)-3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acrylic

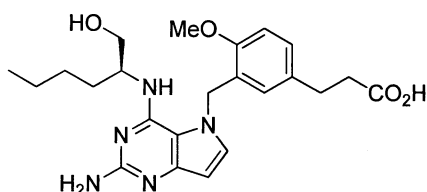


Điều chế axit (E)-3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acrylic

Điều chế axit (E)-3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acrylic sử dụng quy trình tương tự như bước 5, ví dụ 21. Sử dụng (E)-etyl 3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acrylat (43, từ Ví dụ 20, Bước 3) thay vì etyl 3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)propanoat (44). ^1H NMR (MeOD): δ 7,61 (d, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,26 (d, 1H), 6,18 (d, 1H), 5,56 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 1,52-1,44 (m, 2H), 1,30-1,21 (m, 2H), 1,14 - 1,07 (m, 2H), 0,84 (t, J = 7,3, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 410,2$

Ví dụ 23

Axit (S)-3-(3-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)propanoic



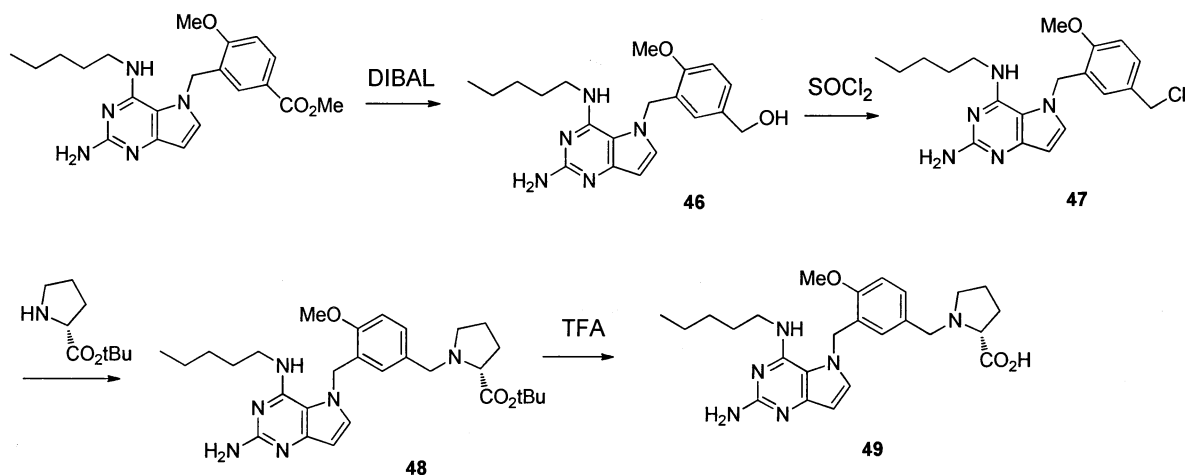
Điều chế axit (S)-3-(3-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)propanoic

Điều chế axit (S)-3-(3-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)propanoic sử dụng quy trình tương tự như Ví dụ 21. Sử dụng (S)-2-aminohexan-1-ol thay vì N-pentylamin trong bước 2. ^1H NMR (d-DMSO): δ 7,31 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,01 (d, 1H), 5,70 (br, 2H), 5,47 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,18-4,12 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,36-3,25 (m, 2H), 2,60 (t, 2H), 2,32 (t, 2H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,17-

1,08(m, 3H), 0,95-0,88 (m, 2H), 0,75 (t, 3H). LRMS [M+H] = 442,2.

Ví dụ 24

Axit (R)-1-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxibenzy)pyrrolidin-2-carboxylic



Bước 1: Điều chế (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxiphenyl)metanol (46)

Thêm DIBAL (4 đương lượng) vào dung dịch chứa metyl 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxibenzoat (từ bước 1, ví dụ 13) trong THF (0,1M) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng trong 1 giờ, giảm nhiệt xuống 0°C và làm ngừng bằng Na₂SO₄ bão hòa (aq) cho đến khi chất rắn mịn màu trắng được tạo thành. Thêm lượng dư Na₂SO₄ và lọc hỗn hợp phản ứng qua tấm Xelit. Cô đặc dịch lọc trong chân không và tinh chế bằng ISCO (cột silicagel, MeOH/DCM) để thu được chất rắn màu trắng.

Bước 2: Điều chế 5-(5-(clometyl)-2-metoxibenzy)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (47)

Thêm SOCl₂ (6 đương lượng) vào dung dịch chứa (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxiphenyl)metanol (46) (từ bước trước, 1 đương lượng) trong Cloroform (0,1M) ở 0°C. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau đó giảm nhiệt xuống 0°C, làm ngừng bằng NaHCO₃ bão hòa (aq), và chiết bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy qua Na₂SO₄ và cô đặc trong chân không. Sử dụng phần thu được trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3: Điều chế (R)-tert-butyl 1-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzyl)pyrrolidin-2-carboxylat (48)

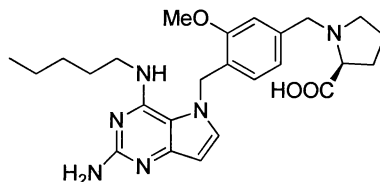
Thêm (R)-tert-butyl pyrrolidin-2-carboxylat (4 đương lượng) vào dung dịch chứa 5-(5-(clometyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin (47, từ bước trước, 1 đương lượng) trong DCM (0,1M) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng qua đêm. Cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC thu sản phẩm pha đảo để thu hợp chất này ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Điều chế axit (R)-1-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzyl)pyrrolidin-2-carboxylic (49)

Thêm TFA (10 đương lượng) vào dung dịch chứa (R)-tert-butyl 1-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzyl)pyrrolidin-2-carboxylat (48, từ bước trước, 1 đương lượng) trong DCM (0,5M) ở nhiệt độ phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Sau khi cô đặc hỗn hợp phản ứng trong chân không, tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC thu sản phẩm pha đảo để thu được hợp chất tiêu đề 49 ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (d-DMSO): δ 12,58 (s, 1H), 7,48 (br, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,36 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,16 (d, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,21 (d, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,19-4,13 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,46-3,41 (m, 2H), 3,31-3,25 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,41-2,32 (m, 2H), 2,02-1,93 (m, 2H), 1,88-1,75 (m, 1H), 1,50-1,42 (m, 2H), 1,29-1,20 (m, 2H), 1,15-1,07 (m, 2H), 0,81 (t, 3H). LRMS $[\text{M}+\text{H}] = 467,3$

Ví dụ 25

Axit (S)- 1-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)pyrrolidin-2-carboxylic



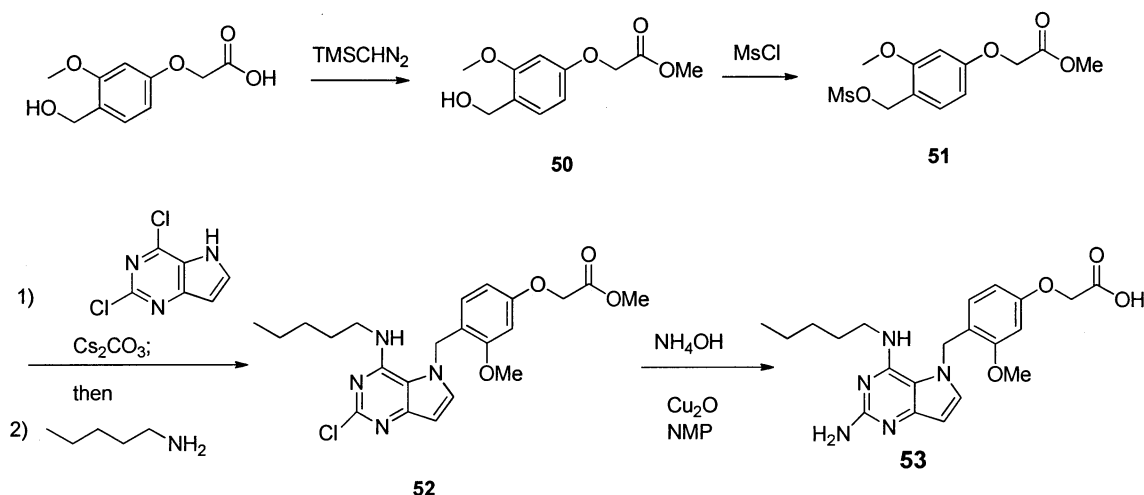
Điều chế axit (S)-1-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)pyrrolidin-2-carboxylic

Điều chế axit (S)-1-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)pyrrolidin-2-carboxylic sử dụng quy trình tương tự như các ví dụ 13 và 24. Sử dụng methyl 4-(clometyl)-3-methoxybenzoat thay vì methyl 3-

(clometyl)-4-metoxibenzoat trong ví dụ 13, bước 1. Sử dụng (S)-tert-butyl pyrrolidin-2-carboxylat thay vì (R)-tert-butyl pyrrolidin-2-carboxylat trong bước 3, ví dụ 24. ^1H NMR (d-DMSO): δ 12,76 (s, 1H), 7,54 (br, 2H), 7,40-7,36 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 6,58 (d, 1H), 6,20 (d, 1H), 5,56 (s, 2H), 4,14-4,37 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,14-3,08 (m, 1H), 2,39-2,32 (m, 1H), 2,04-1,95 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 2H), 1,26-1,18 (m, 2H), 1,12-1,05 (m, 2H), 0,81 (t, 3H). LRMS $[M+H] = 467,3$.

Ví dụ 26

Axit 2-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxyphenoxy)axetic



Bước 1: Điều chế methyl 2-(4-(hydroxymetyl)-3-metoxyphenoxy)axetat (50)

Khuấy axit 2-(4-(hydroxymetyl)-3-metoxyphenoxy)axetic (có bán thương mại, 1 đương lượng) trong metanol (0,5M) ở 0°C. Thêm từng giọt trimetylsilyldiazometan (1,2 đương lượng). Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, giảm nhiệt xuống 0°C, làm ngừng bằng nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, sấy qua Na₂SO₄ và cô đặc trong chân không. Sử dụng phần thu được trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2: Điều chế methyl 2-(3-metoxy-4-(((metylsulfonyl)oxy)metyl)phenoxy)axetat (51)

Khuấy methyl 2-(4-(hydroxymetyl)-3-metoxyphenoxy)axetat (50, 1 đương lượng) từ bước trước trong diclorometan (1M) ở 0°C. Thêm từng giọt triethylamin (2,4 đương lượng) và metansulfonyl clorua (1,2 đương lượng). Khuấy thêm hỗn hợp phản

ứng trong 1 giờ ở 0°C, trước khi làm ngừng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Kết hợp các pha hữu cơ, sấy bằng (Na₂SO₄), và cô đặc. Dùng trực tiếp sản phẩm thô trong bước tiếp theo.

Bước 3: Điều chế methyl 2-(4-((2-clo-4-(pentylamino)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-3-metoxypenoxy)axetat (52)

Điều chế methyl 2-(4-((2-clo-4-(pentylamino)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-3-metoxypenoxy)axetat (52) theo quy trình tương tự như Bước 1, ví dụ 14, sử dụng methyl 2-(3-metoxi-4-(((metylsulfonyl)oxy)methyl)phenoxy)axetat (51, từ bước trước) thay thế 4-(bromomethyl)-3-metoxibenzonitril.

Bước 4: Điều chế axit 2-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-3-metoxypenoxy)axetic (53)

Thêm NH₄OH (bằng thể tích với NMP) sau đó thêm đồng(I) oxit (0,1 đương lượng) vào dung dịch chứa methyl 2-(4-((2-cloro-4-(pentylamino)-5H-pyrololo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-3-metoxypenoxy)axetat (52, 1 đương lượng, từ bước trước) trong NMP (1M) trong ống vi sóng. Đậy nắp ống này, và gia nhiệt huyền phù này ở 110°C qua đêm. Sau khi giảm nhiệt xuống nhiệt độ phòng, tinh chế hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp HPLC thu sản phẩm pha đảo để thu hợp chất này ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (CDCl₃-CD₃OD): δ 7,22 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,45 (d, 1H), 6,16 (d, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,46 (t, 2H), 1,50-1,43 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,19-1,13 (m, 2H), 0,86 (t, 3H). LRMS [M+H] = 414,2.

Các thử nghiệm

Các hợp chất có công thức (I) được thử nghiệm để đánh giá khả năng của chúng như là chất chủ vận thụ thể giống Toll 7.

Thử nghiệm tế bào đơn nhân máu ngoại vi của người

Hoạt tính sinh học của các hợp chất có công thức (I) được kiểm tra trong thử nghiệm máu ngoại vi của người (PBMC của người) với sự tham gia của một tập hợp các tình nguyện viên độc lập theo các đường dẫn được chấp thuận bởi hội đồng thẩm định. PBMC của người được phân lập từ mẫu máu ngoại vi mới sử dụng gradien mật độ Ficoll (GE healthcare 17-1440-03). 30-35mL máu ngoại vi của người được phân tách lớp trong 15mL Ficoll trong các ống đáy hình nón (conical tube) dung tích 50ml, sau đó lý tâm thêm ở tốc độ 1800 (vòng/phút-rpm) (Eppendorf Centrifuge 5810R có nắp ngăn nguy cơ sinh học trên bộ phận đựng các ống ly tâm) ở nhiệt độ phòng trong

30 phút không gia tốc và không giảm tốc. Sau đó, thu các lớp đệm (buffy layer) và chuyển sang các ống đáy hình nón dung tích 50ml mới và rửa hai lần trong môi trường toàn phần gồm RPMI 1640 (11875085 từ Invitrogen Corporation, Carlsbad, California) được bổ sung huyết thanh nhau thai bò bất hoạt do nhiệt nồng độ 10% (Gibco 10099-141), Pen-Strep 1% (Gibco#15140-122), axit amin không thiết yếu 1 mM (Gibco#11140-050), natri pyruvat 1mM (Gibco#11360-070), L-Glutamin 2mM (Gibco#25030-081) và HEPES 1mM (Gibco#15630-080). Sau đó, đếm các tế bào sống sót bằng cách sử dụng thuốc nhuộm xanh trypan, trải lên các đĩa đáy phẳng 96 giếng (Becton Dickinson #353070) ở nồng độ 2×10^5 tế bào/giếng trong tổng thể tích môi trường toàn phần là 200 μ l. Sau đó thêm các hợp chất vào dạng thức đáp ứng liều 10 điểm ở nồng độ khởi đầu là 100 μ M, pha loãng gấp 3 lần. Các giếng đối chứng âm nhận DMSO với nồng độ tương đương. Thu dịch nuôi cấy sau 18-24 giờ ủ ở 37°C, 5% CO₂, giữ mẫu ở -20°C cho đến khi sử dụng tiếp.

Nồng độ IL-6 trong dịch nuôi cấy được đo bằng cách sử dụng kit Luminex (Biorad). Thực hiện phân tích dữ liệu bằng cách sử dụng phần mềm Prism từ GraphPad (San Diego, CA). Đường cong đáp ứng liều được tạo ra với mỗi hợp chất và các giá trị EC₅₀ được xác định khi nồng độ này tạo ra 50% tín hiệu tối đa.

Thử nghiệm gen báo cáo

Chuyển nhiễm bền TLR7 của người và vector báo cáo luciferaza được điều khiển bằng kB- NF (pNifty-Luciferaza) vào các tế bào thận từ phôi của người 293 (HEK 293). Để làm thử nghiệm đối chứng, Hek293 bình thường được chuyển nhiễm pNifty-Luc được sử dụng. Các tế bào được nuôi cấy trong DMEM được bổ sung L-glutamin 2mM, FBS bị bất hoạt do nhiệt 10%, penixilin 1% và streptomycin 1%, puromyxin 2 μ g/ml (InvivoGen #ant-pr-5) và blastixidin 5 μ g/ml (Invitrogen #46-1120). Dung dịch đệm thử nghiệm Luciferaza Bright-Glo™ và cơ chất cho thử nghiệm Luciferaza Bright-Glo™ do Promega #E263B và #E264B cung cấp (trương ứng là cơ chất và dung dịch đệm thử nghiệm). Các đĩa đáy trong 384 giếng do Greiner bio-on cung cấp (#789163-G) và là các đĩa được mã hóa vạch tùy chỉnh.

Các tế bào được trải ở nồng độ 25.000 tế bào/giếng trong các đĩa 384 giếng với tổng thể tích môi trường là 50 μ l. Nuôi cấy qua đêm (18 giờ) ở 37°C và 5% CO₂ để các tế bào bám dính vào các đĩa. Sau đó, các hợp chất đối chứng dương và các hợp chất thử nghiệm đã được pha loãng theo dãy được phân tán vào mỗi giếng và được ủ

trong 7 giờ ở 37°C và 5% CO₂. Các tế bào chỉ được kích thích bằng DMSO đóng vai trò làm đối chứng âm. Sau khi ủ, 30µl dung dịch đệm thử nghiệm được trộn trước và dung dịch đệm cơ chất được thêm vào mỗi giếng theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tín hiệu phát quang được đọc trên máy CLIPR với thời gian tích hợp là 20 giây/đĩa.

Các đường cong đáp ứng liều được tạo ra cho mỗi hợp chất và các giá trị EC₅₀ được xác định khi nồng độ này tạo ra 50% tín hiệu tối đa.

Kết quả thử nghiệm cụ thể

Nhiều hợp chất có công thức (I) khác nhau ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, thể hiện các đặc tính dược lý, ví dụ, như được biểu thị bởi các phép đánh giá in vitro được mô tả trong đơn sáng chế này. Giá trị EC₅₀ trong các thử nghiệm này được đưa ra là nồng độ của hợp chất thử nghiệm quan tâm bị kích thích đáp ứng một nửa giữa đáp ứng nền và đáp ứng tối đa. Trong các ví dụ khác, các hợp chất có công thức (I) có giá trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 1nM đến 2µM. Trong các ví dụ khác, các hợp chất có công thức (I) có giá trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 1nM đến 1µM. Trong các ví dụ khác, các hợp chất có công thức (I) có giá trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 1nM đến 500nM. Trong các ví dụ khác, các hợp chất có công thức (I) có giá trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 1nM đến 250nM. Trong các ví dụ khác, các hợp chất có công thức (I) có giá trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 1nM đến 100nM. Trong các ví dụ khác, các hợp chất có công thức (I) có giá trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 1nM đến 50nM. Trong các ví dụ khác, các hợp chất có công thức (I) có giá trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 1nM đến 25nM. Trong các ví dụ khác, các hợp chất có công thức (I) có giá trị EC₅₀ nằm trong khoảng từ 1nM đến 10nM. Các giá trị EC₅₀ này thu được tương quan tỷ lệ với hoạt tính của resiquimod được đặt là 100%.

Ví dụ, EC₅₀ với việc kích thích TLR-7 bằng các hợp chất có công thức (I) cụ thể được liệt kê trong bảng 1.

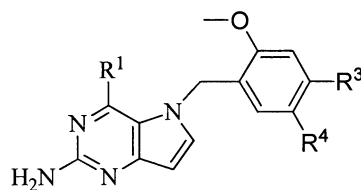
Bảng 1

Ví dụ số	EC ₅₀ TLR7 của người (µM) HEK293	Ví dụ số	EC ₅₀ TLR7 của người (µM) HEK293
1	0,1	14	1,4
2	0,05	15	0,06
3	0,2	16	0,2
4	0,05	17	0,5

Ví dụ số	EC ₅₀ TLR7 của người (μ M) HEK293	Ví dụ số	EC ₅₀ TLR7 của người (μ M) HEK293
5	0,4	18	0,6
6	0,1	19	0,08
7	0,8	20	0,3
8	0,3	21	0,4
9	0,8	22	0,7
10	0,2	23	0,4
11	0,1	24	0,08
12	0,2	25	0,008
13	0,1	26	0,4

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó:



công thức (I)

trong đó:

R^1 là $-NHR^6$ hoặc $-NHCHR^6R^9$;

R^3 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

R^4 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

L_1 là $-(CH_2)_m-$;

L_2 là $-(CH_2)_m-$;

L_7 là $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 là $-C_3-C_6$ alkyl;

R^7 là $-C_1-C_3$ alkyl;

R^9 là L_1OH ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ $-OH$;

R^{12} là:

a) tetrazolyl không được thế;

b) tetrazolyl được thế bằng $-L_1C(=O)OH$;

hoặc

c) heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O được thế bằng $-C(=O)OH$;

mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

và

mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là $-NHR^6$ hoặc $-NHCHR^6R^9$;

R^3 là H, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

R^4 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

L_1 là $-(CH_2)_m-$;

L_2 là $-(CH_2)_m-$;

L_7 là $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 là $-C_3-C_6$ alkyl;

R^7 là $-C_1-C_3$ alkyl;

R^9 là L_1OH ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ $-OH$;

R^{12} là:

a) tetrazolyl không được thế;

b) tetrazolyl được thế bằng $-L_1C(=O)OH$;

hoặc

c) heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O được thế bằng $-C(=O)OH$;

mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

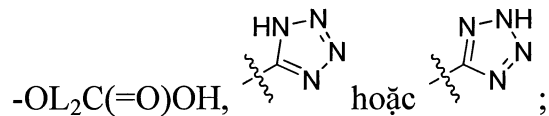
và

mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

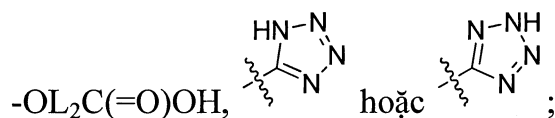
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là $-NHR^6$ hoặc $-NHCHR^6R^9$;

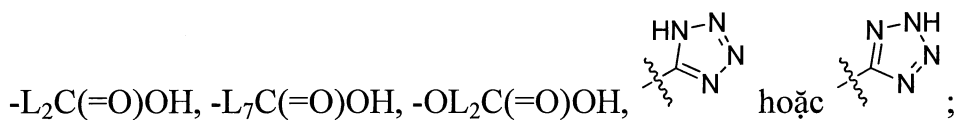
R^3 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,



R^4 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,

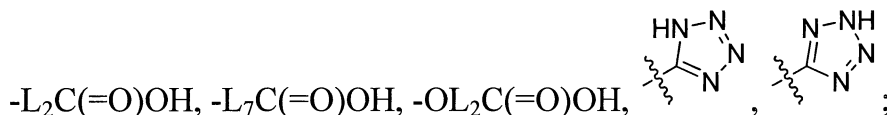


trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$,



hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$,

$-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$,



L_1 là $-(CH_2)_m-$;

L_2 là $-(CH_2)_m-$;

L_7 là $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

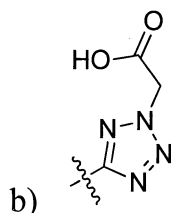
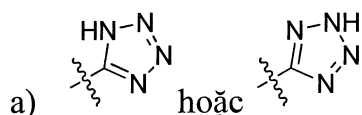
R^6 là $-C_3-C_6$ alkyl;

R^7 là $-C_1-C_3$ alkyl;

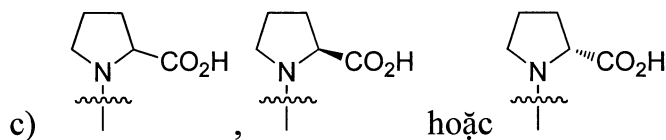
R^9 là L_1OH ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ $-OH$;

R^{12} là:



hoặc



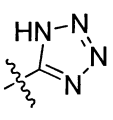
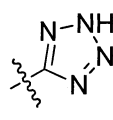
mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

và

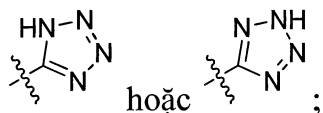
mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

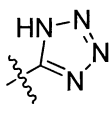
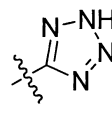
R^1 là $-NHR^6$ hoặc $-NHCHR^6R^9$;

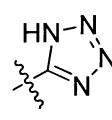
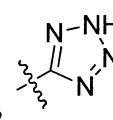
R^3 là H, $-OL_2C(=O)OH$,  hoặc  ;

R^4 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,



trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$,

$-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$,  hoặc  ;

hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-OL_2C(=O)OH$, ,  ;

L_1 là $-(CH_2)_m-$;

L_2 là $-(CH_2)_m-$;

L_7 là $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

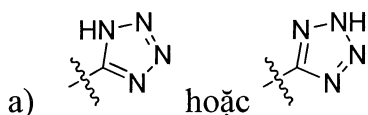
R^6 là $-C_3-C_6alkyl$;

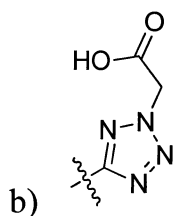
R^7 là $-C_1-C_3alkyl$;

R^9 là L_1OH ;

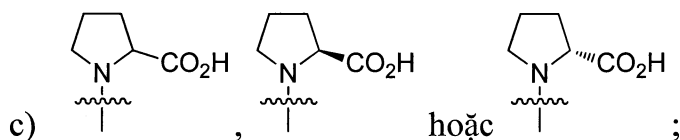
mỗi R^{11} độc lập được chọn từ $-OH$;

R^{12} là:





hoặc



mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

và

mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4, trong đó:

L_1 là $-\text{CH}_2-$;

L_2 là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

$L_7 = -(\text{CH}_2)_2(\text{CHR}^{11}\text{CH}_2)_2-$;

R^6 là $-\text{C}_4\text{alkyl}$ hoặc $-\text{C}_5\text{alkyl}$;

R^7 là methyl, ethyl hoặc propyl,

và

R^{11} là OH.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là $-\text{NHR}^6$;

R^3 là H;

R^4 là $-\text{L}_2\text{R}^{12}$;

L_2 là $-(\text{CH}_2)_m-$;

R^6 là $-\text{C}_3-\text{C}_6\text{alkyl}$;

R^{12} là:

a) tetrazolyl không được thế;

b) tetrazolyl được thế bằng $-\text{L}_1\text{C}(=\text{O})\text{OH}$;

hoặc

c) heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O được thế bằng $-\text{C}(=\text{O})\text{OH}$,

và

mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là $-NHR^6$;

R^3 là H;

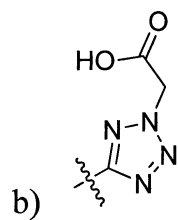
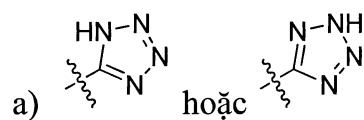
R^4 là $-L_2R^{12}$;

L_2 là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

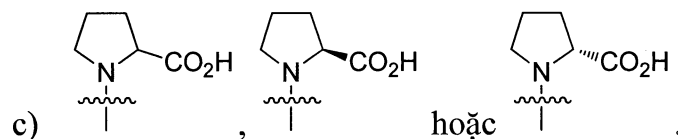
R^6 là $-\text{C}_5\text{alkyl}$;

và

R^{12} là:



hoặc



8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là $-NHR^6$;

R^3 là H;

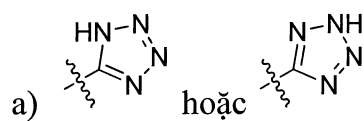
R^4 là $-L_2R^{12}$;

L_2 là $-\text{CH}_2-$ hoặc $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

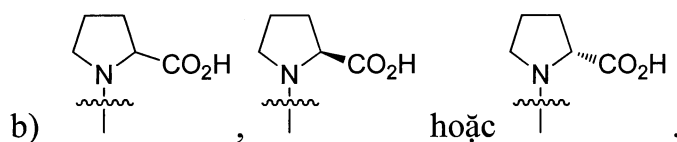
R^6 là $-\text{C}_5\text{alkyl}$;

và

R^{12} là



hoặc:



9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là $-NHR^6$;

R^3 là H;

R^4 là $-L_2C(=O)OH$;

L_2 là $-CH_2-$ hoặc $-CH_2CH_2-$;

và

R^6 là $-C_5alkyl$.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methoxy)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol;

(S)-2-((5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-2-amino-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)pentan-1-ol;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

N4-hexyl-5-(2-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

(S)-2-((2-amino-5-(2-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol;

axit 2-(5-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzyl)-2H-tetrazol-2-yl)axetic;

5-(2-methoxy-4-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

5-(2-methoxy-5-(1H-tetrazol-5-yl)benzyl)-N4-pentyl-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)propan-2-yl)-2-metoxibenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

(S)-2-((5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)propan-2-yl)-2-metoxibenzyl)-2-amino-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-4-yl)amino)hexan-1-ol;

5-(5-(diflo(1H-tetrazol-5-yl)metyl)-2-metoxibenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxiphenyl)-2,2-difloaxetic;

axit (3R,5R)-7-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxiphenyl)-3,5-dihydroxyheptanoic;

axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxiphenyl)axetic;

axit (S)-2-(3-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxiphenyl)axetic;

axit 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxybenzoic;

axit (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxiphenyl)phosphonic;

metyl hydro (3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxiphenyl)phosphonat;

axit (E)-3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxiphenyl)acrylic;

axit 3-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxiphenyl)propanoic;

axit (S)-3-(3-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-2-yl)amino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxiphenyl)propanoic;

axit (S)-1-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxibenzyl)pyrolidin-2-carboxylic;

axit (R)-1-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-4-metoxibenzyl)pyrolidin-2-carboxylic, và

axit 2-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)metyl)-3-metoxiphenoxy)axetic.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

axit 2-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxyphenyl)acetic;

axit 3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzoic;

5-(5-((1H-tetrazol-5-yl)methyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

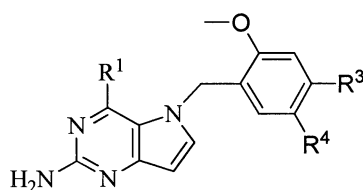
5-(5-(2-(1H-tetrazol-5-yl)ethyl)-2-methoxybenzyl)-N4-pentyl-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-2,4-diamin;

axit (S)-1-(4-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzyl)pyrolidin-2-carboxylic, và

axit (R)-1-(3-((2-amino-4-(pentylamino)-5H-pyrolo[3,2-d]pyrimidin-5-yl)methyl)-4-methoxybenzyl)pyrolidin-2-carboxylic.

12. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và chất mang dược dụng.

13. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, để dùng trong phương pháp điều trị y tế, trong đó phương pháp điều trị y tế này để điều trị bệnh liên quan đến hoạt tính thụ thể TLR7:



công thức (I)

trong đó:

R^1 là $-NHR^6$ hoặc $-NHCHR^6R^9$;

R^3 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

R^4 là H, $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

trong đó, nếu R^3 là H, thì R^4 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

hoặc nếu R^4 là H, thì R^3 là $-L_2R^{12}$, $-OL_2R^{12}$, $-C(CH_3)_2R^{12}$, $-P(=O)(OH)_2$, $-P(=O)OH(OR^7)$, $-CF_2R^{12}$, $-CF_2C(=O)OH$, $-CH=CHC(=O)OH$, $-C(=O)OH$, $-L_2C(=O)OH$, $-L_7C(=O)OH$, $-OL_2C(=O)OH$ hoặc tetrazolyl;

L_1 là $-(CH_2)_m-$;

L_2 là $-(CH_2)_m-$;

L_7 là $-(CH_2)_m(CHR^{11}CH_2)_m(CH_2)_n-$;

R^6 là $-C_3-C_6$ alkyl;

R^7 là $-C_1-C_3$ alkyl;

R^9 là L_1OH ;

mỗi R^{11} độc lập được chọn từ $-OH$;

R^{12} là:

a) tetrazolyl không được thế;

b) tetrazolyl được thế bằng $-L_1C(=O)OH$;

hoặc

c) heteroxycloalkyl có 5-6 cạnh có 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N và O được thế bằng $-C(=O)OH$;

mỗi m độc lập được chọn từ 1, 2, 3, và 4,

và

mỗi n độc lập được chọn từ 0, 1, 2, 3, và 4;

trong đó bệnh là bệnh hen, bệnh viêm phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), hội chứng suy hô hấp tiến triển ở người lớn (ARDS), bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm phế quản, bệnh viêm da, bệnh dày sừng quang hóa ở da, bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh ung thư bàng quang, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh vẩy nến, bệnh xơ cứng bì, bệnh mê đay, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, bệnh ung thư, bệnh ung thư vú, HIV, bệnh viêm gan B, bệnh viêm gan C, bệnh luput hoặc bệnh ung thư biểu mô tế bào gan.