



(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



1-0034343

(51)⁸ C07D 239/49; A61P 37/04; A61K 39/00; (13) B
A61K 39/39

(21) 1-2018-01906

(22) 06/10/2016

(86) PCT/JP2016/079756 06/10/2016

(87) WO 2017/061532 A1 13/04/2017

(30) 2015-199750 07/10/2015 JP

(45) 26/12/2022 417

(43) 26/11/2018 368A

(73) Sumitomo Pharma Co., Ltd. (JP)

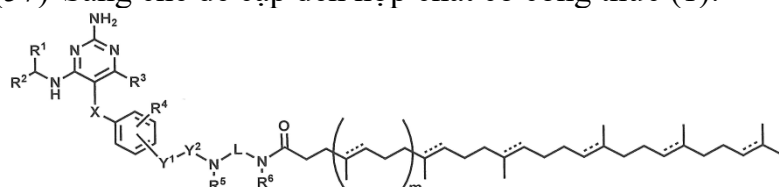
6-8, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045 Japan

(72) KIMURA, Hidenori (JP); BAN, Hitoshi (JP); ISOBE, Yoshiaki (JP); WATANABE, Hitoshi (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PYRIMIDIN, DƯỢC PHẨM VÀ KIT CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (1):



trong đó X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹, Y², L, và m là như được xác định trong bản mô tả, và muối dược dụng của nó, hợp chất này có thể dùng làm tá dược của vaccin. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và kit chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có thể dùng làm tá dược của vaccin, phương pháp điều chế hợp chất này, dược phẩm chứa hợp chất này, và sử dụng hợp chất này làm tá dược của vaccin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vaccin chứa protein hoặc mảnh peptit có nguồn gốc từ protein hoặc mảnh peptit tạo bởi vi sinh vật có thể được sản xuất bằng công nghệ tổng hợp hóa học hoặc tái tổ hợp di truyền và có lợi về độ an toàn và quy trình sản xuất. Tuy nhiên, về mặt khác, vaccin dưới đơn vị chứa mảnh peptit (epitop) có xu hướng có khả năng kích thích miễn dịch thấp hơn so với khả năng kích thích miễn dịch của vaccin sống và vaccin bất hoạt. Do đó, để làm tăng tính sinh miễn dịch của epitop và để cải thiện hoạt tính kích thích miễn dịch của vaccin, phương pháp phòng hoặc điều trị sử dụng tá dược và kháng nguyên kết hợp đã được nghiên cứu.

Tá dược là chất phụ gia để làm tăng phản ứng miễn dịch thể dịch và/hoặc tế bào đối với kháng nguyên, và Alum, saponin, v.v. đã được sử dụng làm tá dược của vaccin.

Gần đây, đã phát hiện được rằng thụ thể giống Toll (Toll-like Receptor: TLR) đóng vai trò quan trọng trong việc hoạt hóa hệ miễn dịch bẩm sinh, đây là cơ chế phòng vệ ở sinh vật sống để chống lại vi sinh vật, và phát hiện được rằng monophosphoryl lipit A (MPL), CPG ODN, v.v., có tác dụng kích thích miễn dịch thông qua TLR.

Trong số 13 TLR đã biết được xác định ở người, 5 TLR (các TLR 1, 2, 4, 5 và 6) có liên quan đến sự nhận biết các thành phần của vi khuẩn, và 4 TLR (các TLR 3, 7, 8 và 9) được khu trú trong khoang chất tế bào và có liên quan đến sự nhận biết ARN (TLR 3, 7, 8) và ADN không được metyl hóa (TLR 9) của virus (xem tài liệu phi sáng chế 1).

Các phân tử nhỏ bắt chước ARN sợi đơn của virus, đây là phối tử tự nhiên, đã được biết đến là chất chủ vận (chất hoạt hóa) TLR7 và TLR8. Ví dụ, hợp chất tổng hợp, như hợp chất pyrimidin (các tài liệu sáng chế 1 và 2) và hợp chất imidazoquinolin (tài liệu sáng chế 3) đã được thông báo.

Sự hoạt hóa TLR7 và/hoặc TLR8 bằng chất chủ vận của nó gây cảm ứng tế bào Th1 và hoạt hóa tế bào đuôi gai (dendritic cell: DC) thông qua con đường truyền tín hiệu phụ thuộc TLR/MyD88. Do đó, sự biểu hiện của các phân tử đồng kích thích tế bào T (CD80, CD86, CD40) tăng lên, và các cytokin viêm bao gồm interferon typ I (đặc biệt là IFN α), TNF α , IL-6 hoặc IL-12 được tạo ra.

Ngoài tác dụng hoạt hóa tế bào DC, chất chủ vận (chất hoạt hóa) TLR7 và/hoặc TLR8 được biết là hoạt hóa tế bào B và còn kích thích tế bào NK để thúc đẩy quá trình sản sinh IFN γ , và do đó nó được cho là có hoạt tính của tá dược vaccin. Thực vậy, hoạt tính phụ trợ của chất chủ vận TLR7/TLR8 như Resiquimod và Imiquimod đã được thông báo (tài liệu phi sáng chế 2).

Từ những điều nêu trên, cần phát triển tá dược của vaccin mới có tác dụng hoạt hóa TLR7 và/hoặc TLR8.

Mặt khác, squalen là chất dạng dầu được sử dụng làm thành phần dầu của chế phẩm dạng nhũ trong dầu trong nước và nước trong dầu, và tá dược chứa squalen như MF59 đã được sử dụng làm tá dược của vaccin cúm (tài liệu phi sáng chế 3, 4 và 5).

Đối với thể liên hợp của chất chủ vận TLR7/8 và chất khác, tá dược của vaccin trong đó hợp chất imidazoquinolin được liên kết cộng hóa trị với axit béo (các tài liệu sáng chế 4, 5, 6 và tài liệu phi sáng chế 6), thể liên hợp của hợp chất imidazoquinolin và glyxerit axit béo (tài liệu sáng chế 7), thể liên hợp của hợp chất adenin và glyxerit axit béo (tài liệu sáng chế 8), và thể liên hợp của hợp chất adenin và phospholipit (tài liệu sáng chế 9) là đã biết. Ngoài ra, thể liên hợp trong đó hợp chất adenin được liên hợp với glyxerit axit béo thông qua polyetylen glycol là đã biết (tài liệu sáng chế 10).

Tuy nhiên, thể liên hợp của chất chủ vận TLR7/8 và squalen là chưa được biết

đến.

Các tài liệu liên quan trong lĩnh vực kỹ thuật

Các tài liệu sáng chế

[Tài liệu sáng chế 1] WO00/12487

[Tài liệu sáng chế 2] WO2009/067081

[Tài liệu sáng chế 3] Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 4689338

[Tài liệu sáng chế 4] WO2005/001022

[Tài liệu sáng chế 5] WO2005/018555

[Tài liệu sáng chế 6] WO2012/024284

[Tài liệu sáng chế 7] WO2010/048520

[Tài liệu sáng chế 8] WO2011/017611

[Tài liệu sáng chế 9] WO2011/139348

[Tài liệu sáng chế 10] WO2010/093436

Tài liệu phi sáng chế

[Tài liệu phi sáng chế 1] Iwasaki, A., Nat. Immunol. 2004, 5, 987

[Tài liệu phi sáng chế 2] Vaccine 2011, 29, 3341•M. A. Tomai et al, Exp. Rev. Vaccine, 6, 835

[Tài liệu phi sáng chế 3] G. Ott et al. Methods in Molecular Medicine, 2000, 42, 211-228

[Tài liệu phi sáng chế 4] D. T. O'Hagan et al. Vaccine 2012, 4341-4348

[Tài liệu phi sáng chế 5] C.B. Fox, molecules 2009, 14, 3286

[Tài liệu phi sáng chế 6] Vaccine 2011, 29, 5434

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

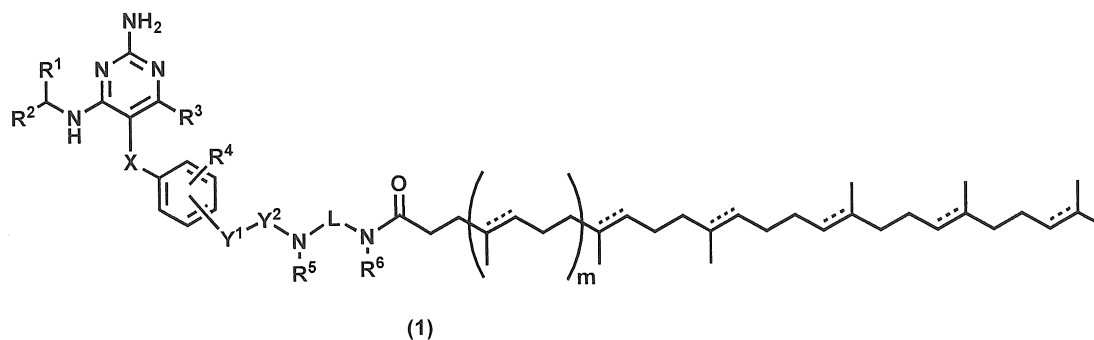
Sáng chế đề xuất hợp chất có thể dùng làm tá dược của vacxin, phương pháp điều chế hợp chất này, và dược phẩm chứa chúng.

Nhờ các nghiên cứu chuyên sâu, tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng hợp

chất được liên hợp, trong đó hợp chất pyrimidin có tác dụng làm tăng hoạt tính sinh lý (chức năng) của thụ thể giống Toll 7 (TLR7) được liên hợp hóa học với chất dạng dầu thông qua nhóm đệm, có hoạt tính phụ trợ tốt hơn so với hoạt tính phụ trợ của riêng hợp chất pyrimidin hoặc chất dạng dầu và đã hoàn thành sáng chế dựa trên phát hiện này.

Sáng chế bao gồm các đối tượng được nêu dưới đây.

[1] Hợp chất có công thức (1) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó

X là metylen, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, nhóm SO, SO₂ hoặc NR⁷ trong đó R⁷ là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

R¹ và R² độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, với điều kiện nếu nhóm alkyl được thế, nhóm này được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nguyên tử halogen, và nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R³ là nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkylthio có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R⁴ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm xiano;

Y¹ là liên kết đơn, nhóm -(CR⁹R¹⁰)_p-, -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-, -C≡C-(CR⁹R¹⁰)_q- hoặc -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_r- trong đó R⁹, R¹⁰, R^{9'}, và R^{10'} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon;

Y² là liên kết đơn hoặc -C(O)-;

L là nhóm alkylen mạch thẳng được thế hoặc không được thế có 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm hóa trị hai thu được từ xycloalkan có 4 đến 8 cạnh, với điều kiện nếu nhóm alkylen mạch thẳng hoặc nhóm xycloalkan được thế, nhóm này được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon, nhóm hydroxy và nguyên tử halogen, và nhóm metylen bất kỳ trong nhóm alkylen mạch thẳng của L tùy ý được thay bằng nhóm cacbonyl;

R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc mỗi nhóm R^5 hoặc R^6 được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ của nhóm L để tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh, hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế; với điều kiện nếu nhóm alkyl được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nguyên tử halogen; nếu dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh hoặc dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm hydroxymetyl, nhóm hydroxyetyl, nhóm cacbonyl, nhóm hydroxy và nguyên tử halogen;

m bằng 0 hoặc 1;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

q và q' độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

r là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5, và r' là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5, với điều kiện r' là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 2 nếu tổng của r và r' nhỏ hơn hoặc bằng 5 và Y^2 là liên kết đơn; và

----- độc lập là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

[2] Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục [1], trong đó X là metylen, nguyên tử oxy hoặc NR^7 trong đó R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3

nguyên tử cacbon; R^1 và R^2 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, với điều kiện nếu nhóm alkyl được thế, nhóm này được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nguyên tử halogen; R^3 là nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; và R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkoxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

[3] Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục [1] hoặc [2], trong đó ----- đều là liên kết đơn hoặc đều là liên kết đôi.

[4] Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó Y^1 là liên kết đơn hoặc nhóm $-(CR^9R^{10})_p-$ trong đó R^9 và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon; và Y^2 là liên kết đơn hoặc nhóm $-C(O)-$.

[5] Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục [4], trong đó Y^1 là liên kết đơn; và Y^2 là nhóm $-C(O)-$.

[6] Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục [4], trong đó Y^1 là nhóm $-(CR^9R^{10})_p-$ trong đó R^9 và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon; p là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3; và Y^2 là liên kết đơn.

[7] Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục [3], trong đó Y^1 là nhóm $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10'})_{r'}-$ trong đó R^9 , R^{10} , R^9' và $R^{10'}$ độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon; và r và r' độc lập bằng 0, 1 hoặc 2.

[8] Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], trong đó L là nhóm alkylene mạch thẳng có 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon.

[9] Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục [1], trong đó

X là metylen;

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl;

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R^3 là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkoxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

Y^1 là liên kết đơn hoặc nhóm metylen;

Y^2 là liên kết đơn hoặc $-C(O)-$;

L là nhóm alkylen mạch thẳng có 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon;

R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế, với điều kiện nếu dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nguyên tử halogen;

m bằng 0 hoặc 1; và

----- đều là liên kết đôi.

[10] Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9].

[11] Dược phẩm theo mục [10], trong đó dược phẩm này còn chứa kháng nguyên.

[12] Dược phẩm theo mục [11], trong đó kháng nguyên là kháng nguyên có nguồn gốc từ tác nhân gây bệnh hoặc kháng nguyên khối u.

[13] Dược phẩm theo mục [11] hoặc [12], trong đó kháng nguyên là peptit hoặc protein.

[14] Tá dược của vacxin bao gồm hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9].

[15] Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9] để dùng làm tá dược của vacxin.

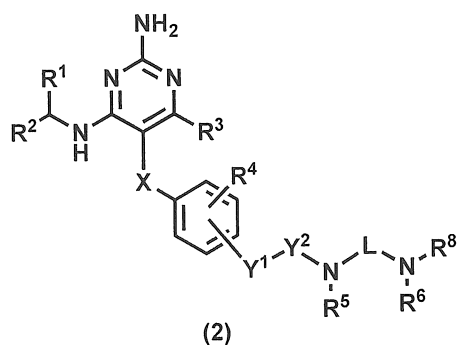
[16] Phương pháp làm tăng phản ứng miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên ở động vật có vú bao gồm bước cho động vật có vú này sử dụng hợp chất hoặc muối dược dụng của

nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9].

[17] Phương pháp làm tăng khả năng phản ứng miễn dịch của động vật có vú bao gồm bước cho động vật có vú này sử dụng hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9].

[18] Sử dụng hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9] để sản xuất tá dược của vaccin.

[19] Hợp chất có công thức (2) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó

X là metylen, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, nhóm SO, SO₂ hoặc NR⁷ trong đó R⁷ là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

R¹ và R² độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, với điều kiện nếu nhóm alkyl được thế, nhóm này được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nguyên tử halogen, và nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R³ là nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkylthio có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R⁴ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm xiano;

Y¹ là liên kết đơn, -(CR⁹R¹⁰)_p-, -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-, -C≡C-(CR⁹R¹⁰)_q- hoặc -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_r- trong đó R⁹, R¹⁰, R^{9'} và R^{10'} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon;

Y² là liên kết đơn hoặc -C(O)-;

L là nhóm alkylen mạch thẳng được thế hoặc không được thế có 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm hóa trị hai thu được từ xycloalkan có 4 đến 8 cạnh, với điều kiện nếu nhóm alkylen mạch thẳng hoặc nhóm xycloalkan được thế, nhóm này được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon, nhóm hydroxy và nguyên tử halogen, và nhóm metylen bất kỳ trong nhóm alkylen mạch thẳng của L tùy ý được thay bằng nhóm cacbonyl;

R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc mỗi nhóm R^5 hoặc R^6 được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ của nhóm L để tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh, hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế; với điều kiện nếu nhóm alkyl được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nguyên tử halogen; nếu dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh hoặc dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm hydroxymetyl, nhóm hydroxyetyl, nhóm cacbonyl, nhóm hydroxy và nguyên tử halogen;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

q và q' độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

r là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5, và r' là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5, với điều kiện r' là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 2 nếu tổng của r và r' nhỏ hơn hoặc bằng 5 và Y^2 là liên kết đơn; và

R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm bảo vệ cho nhóm amino.

[20] Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục [19], trong đó

X là metylen;

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon tùy ý được

thể bằng nhóm hydroxy;

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R^3 là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkoxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

Y^1 là liên kết đơn hoặc nhóm metylen;

Y^2 là liên kết đơn hoặc $-C(O)-$;

L là nhóm alkylen mạch thẳng có 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon;

R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế; với điều kiện nếu dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nguyên tử halogen.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế có thể tạo ra tá dược có tác dụng làm tăng phản ứng miễn dịch đặc hiệu đối với kháng nguyên có thể dùng làm vacxin.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện lượng IgG đặc hiệu OVA tạo ra sau khi gây miễn dịch bằng OVA ở chuột được sử dụng hợp chất nêu trong ví dụ 1 đến 5 theo đường trong cơ.

Fig.2 thể hiện kết quả phân tích ELISA về lượng IgG và IgG2c đặc hiệu OVA1 trong huyết tương của chuột được gây miễn dịch, chuột này được sử dụng hợp chất nêu trong ví dụ 1 và ví dụ 4 qua đường trong cơ. Trục thẳng đứng thể hiện tỷ lệ IgG2c/IgG1 đặc hiệu OVA trong huyết tương.

Fig.3 thể hiện tỷ lệ phần trăm của lympho bào T dương tính với CD4 đa chức năng đặc hiệu OVA trong tế bào lách của chuột, chuột này được sử dụng hợp chất nêu trong ví dụ 1 và ví dụ 4 qua đường trong cơ.

Fig.4 thể hiện tỷ lệ phần trăm của lympho bào T dương tính với CD8 đặc hiệu

OVA được giới hạn bởi MHC trong tế bào lách của chuột, chuột này được sử dụng hợp chất nêu trong ví dụ 1 và ví dụ 4 qua đường trong cơ.

Fig.5 thể hiện tỷ lệ phần trăm của lympho bào T trí nhớ thực hiện dương tính với CD8 trong tế bào lách của chuột, chuột này được sử dụng hợp chất nêu trong ví dụ 1 và ví dụ 4 qua đường trong cơ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong trường hợp hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên tồn tại ở dạng quay quang hoặc dạng raxemic do một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng, phạm vi của sáng chế bao gồm dạng quay quang hoặc raxemic bất kỳ có hoạt tính sinh lý như nêu sau đây. Việc tổng hợp các dạng quay quang này có thể được thực hiện bằng các kỹ thuật chuẩn của hóa học hữu cơ đã biết rõ trong lĩnh vực này, ví dụ, tổng hợp từ chất ban đầu quay quang hoặc phân giải hỗn hợp raxemic. Hoạt tính sinh lý có thể được đánh giá bằng cách sử dụng kỹ thuật chuẩn trong phòng thí nghiệm như nêu sau đây.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng solvat hoặc không solvat, như hydrat.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (1) có thể ở dạng đơteri hóa, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử ^1H được thay bằng $^2\text{H(D)}$.

Hợp chất có công thức (1) có thể ở dạng vô định hình, nhưng không chỉ giới hạn ở dạng này hoặc tồn tại ở dạng tinh thể. Hiện tượng đa hình tinh thể có thể có mặt trong hợp chất có công thức (1) dạng tinh thể hoặc muối được dùng của nó, và do đó, hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất ở dạng tinh thể bất kỳ.

Thuật ngữ "nguyên tử halogen" như được sử dụng ở đây bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iot, và tốt hơn là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo.

Thuật ngữ "alkylen mạch thẳng" như được sử dụng ở đây bao gồm nhóm alkylen mạch thẳng có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về nhóm alkylen mạch

thẳng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylen, etylen, n-propylen và n-butylen.

Thuật ngữ "nhóm alkyl" như được sử dụng ở đây bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, và tert-butyl.

Thuật ngữ "xycloalkan" như được sử dụng ở đây bao gồm xycloalkan có 4 đến 8 cạnh, cụ thể là xyclobutan, xyclopentan, xyclohexan, xycloheptan và xyclooctan, và tốt hơn là xyclopentan, xyclohexan hoặc xycloheptan. Thuật ngữ "nhóm hóa trị hai thu được từ xycloalkan" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm hóa trị hai có thể liên kết với các nguyên tử bên cạnh trên nguyên tử cacbon khác của nhóm xycloalkan.

Thuật ngữ "nhóm alkoxy" như được sử dụng ở đây bao gồm nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về nhóm alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxyl, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, pentoxy, và isopentoxy.

Thuật ngữ "dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh" bao gồm dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ 2 hoặc 3 nguyên tử nitơ, 0 hoặc 1 nguyên tử oxy và 0 hoặc 1 nguyên tử lưu huỳnh trong đó ít nhất hai nguyên tử nitơ có mặt trong vòng. Ví dụ cụ thể về chúng bao gồm azetidin, pyrrolidin, piperidin, perhydroazepin, imidazolidin, piperazin, morpholin, thiomorpholin và perhydro-1,4-diazepin.

Nhóm "dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh" có thể là dị vòng có 5 đến 8 cạnh trong số "dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh" nêu trên.

Ví dụ về nhóm thế của dị vòng no chứa nitơ tốt hơn là bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm hydroxymetyl, nhóm hydroxyetyl, nhóm cacbonyl, nhóm hydroxy và nguyên tử halogen, và tốt hơn nữa là nhóm hydroxy và nguyên tử halogen. Dị vòng no chứa nitơ có thể được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau nêu trên.

Trong công thức (1), X là metylen, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, SO, SO₂ hoặc NR⁷ trong đó R⁷ là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Tốt hơn nếu R⁷ là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl. Tốt hơn nếu X là metylen.

Trong công thức (1), tốt hơn nếu R¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về R¹ bao gồm nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm propyl và nhóm butyl.

Trong công thức (1), R² là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Nếu nhóm alkyl được thế, ví dụ cụ thể về nhóm thế này bao gồm nhóm hydroxy. Ví dụ cụ thể về R² bao gồm nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm hydroxymethyl và nhóm hydroxyethyl.

Trong công thức (1), tốt hơn nếu R³ là nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, nhóm alkoxy có 1 đến 4 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkylthio có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkoxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Ví dụ cụ thể về R³ bao gồm nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm propyl hoặc nhóm butyl, và tốt hơn nữa là nhóm methyl.

Trong công thức (1), ví dụ về R⁴ tốt hơn là bao gồm nguyên tử hydro, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, nhóm alkoxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hydroxy hoặc nguyên tử halogen, và tốt hơn nữa là nguyên tử hydro và nhóm metoxy.

Trong công thức (1), tốt hơn nếu Y¹ là liên kết đơn, nhóm -(CR⁹R¹⁰)_p- hoặc -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_r- trong đó R⁹, R¹⁰, R^{9'} và R^{10'} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Tốt hơn nếu R⁹, R¹⁰, R^{9'} và R^{10'} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro. Tốt hơn nữa nếu Y¹ là liên kết đơn hoặc -(CR⁹R¹⁰)_p-.

Trong công thức (1), nếu Y¹ là nhóm -(CR⁹R¹⁰)_p-, tốt hơn nếu p là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4, tốt hơn nữa là bằng 1, 2 hoặc 3.

Trong công thức (1), nếu Y¹ là -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q- hoặc -C≡C-(CR⁹R¹⁰)_q-, tốt

hơn nếu q và q' độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, tốt hơn nữa là bằng 0 hoặc 1.

Trong công thức (1), nếu Y^1 là nhóm $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10})_{r'}$, tốt hơn nếu r là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3, tốt hơn nếu r' nằm trong khoảng từ 1 đến 4. Tổng của r và r' nhỏ hơn hoặc bằng 5, tốt hơn nữa là r bằng 0 hoặc 1, và r' bằng 1 hoặc 2.

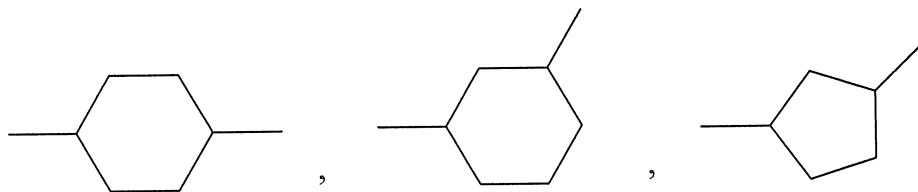
Trong công thức (1), nếu Y^1 là liên kết đơn hoặc $-(CR^9R^{10})_p$, Y^2 là liên kết đơn hoặc $-C(O)$ -(cacbonyl).

Theo phương án được ưu tiên, Y^1 là liên kết đơn và Y^2 là $-C(O)$ -.

Theo phương án được ưu tiên, Y^1 là $-(CR^9R^{10})_p$ và Y^2 là liên kết đơn trong đó tốt hơn nếu R^9 và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro, và tốt hơn nếu p là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 4, tốt hơn nữa là 1, 2 hoặc 3.

Theo một phương án của sáng chế, L trong công thức (1) là nhóm alkylen mạch thẳng có 2 đến 4 nguyên tử cacbon, tốt hơn là alkylen mạch thẳng có 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon, và tốt hơn nữa là etylen.

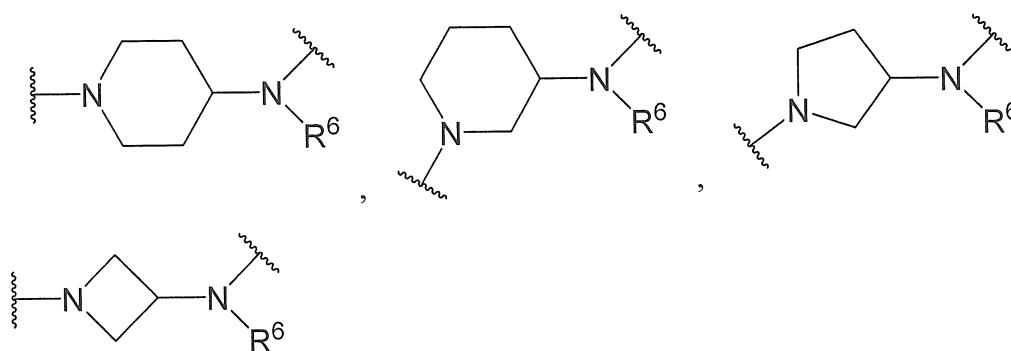
Theo một phương án của sáng chế, L trong công thức (1) là nhóm hóa trị hai thu được từ xycloalkan có 4 đến 8 cạnh, tốt hơn nữa là nhóm hóa trị hai thu được từ xycloalkan có 5 hoặc 6 cạnh. Ví dụ cụ thể về nhóm hóa trị hai bao gồm các nhóm hóa trị hai sau đây.



Theo một phương án của sáng chế, R^5 và R^6 trong công thức (1) là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, tốt hơn nếu độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon,

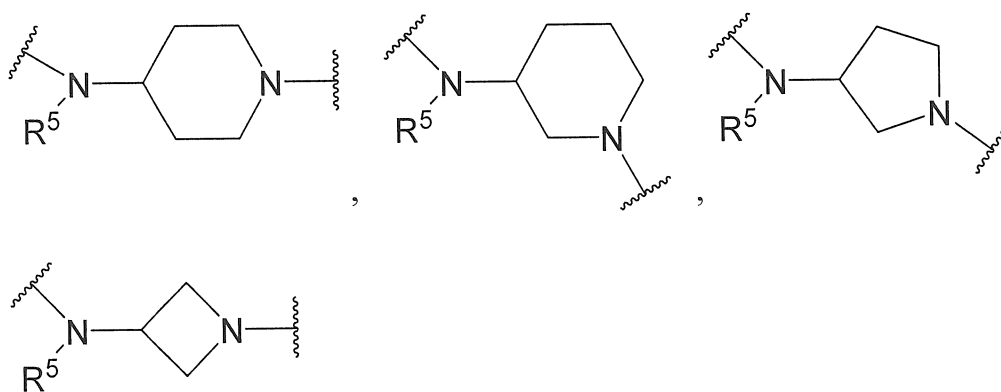
tốt hơn nữa nếu độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, và còn tốt hơn nữa là nguyên tử hydro. Nếu nhóm alkyl được thế, nhóm này được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm hydroxy hoặc nguyên tử halogen.

Theo một phương án của sáng chế, mỗi nhóm R^5 hoặc R^6 trong công thức (1) có thể được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ của nhóm L để tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh, tốt hơn là dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 6 cạnh. Ví dụ cụ thể về dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh tạo bởi R^5 kết hợp với nguyên tử cacbon bất kỳ của nhóm L bao gồm các nhóm sau:



trong đó R^6 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

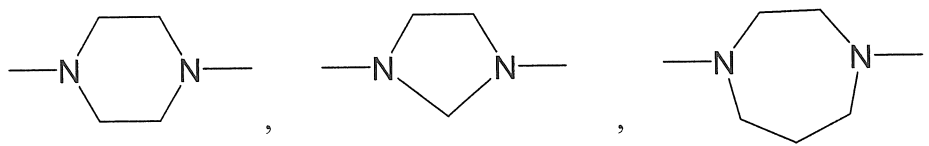
Ví dụ cụ thể về dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh tạo bởi R^5 kết hợp với nguyên tử cacbon bất kỳ của nhóm L bao gồm các nhóm sau:



trong đó R^5 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 6 nguyên tử cacbon.

Theo một phương án của sáng chế, R^5 và R^6 trong công thức (1) có thể cùng nhau tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế, tốt

hơn là dị vòng no chứa nitơ có 5 hoặc 6 cạnh. Ví dụ cụ thể về dị vòng no chứa nitơ này bao gồm dị vòng no chứa nitơ có công thức sau:



Nếu mỗi nhóm R^5 hoặc R^6 được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ của nhóm L để tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh được thể hoặc nếu R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh được thể, tốt hơn nếu nhóm thể là 1 đến 4 nhóm thể giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm hydroxy hoặc nguyên tử halogen.

Trong công thức (1), tốt hơn nếu m bằng 1.

Trong công thức (1), các liên kết được thể hiện bằng ----- độc lập là liên kết đơn hoặc liên kết đôi, tốt hơn nếu chúng đều là liên kết đơn hoặc đều là liên kết đôi, tốt hơn nữa nếu chúng đều là liên kết đôi.

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (1) là hợp chất trong đó:

X là metylen,

R^1 là nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon,

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon được thể bằng nhóm hydroxy,

R^3 là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkoxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon,

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon,

Y^1 là liên kết đơn hoặc nhóm $-(CR^9R^{10})_p-$,

Y^2 là nhóm $-C(O)-$,

L là nhóm alkylen mạch thẳng có 2 đến 6 nguyên tử cacbon,

R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử

cacbon hoặc mỗi nhóm R^5 hoặc R^6 được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ của nhóm L để tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế,

m bằng 0 hoặc 1, tốt hơn là bằng 1,

----- đều là liên kết đơn hoặc đều là liên kết đôi,

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (1) là hợp chất trong đó:

X là metylen,

R^1 là nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon,

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm hydroxy,

R^3 là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkoxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon,

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon,

Y^1 là nhóm $-(CR^9R^{10})_p-$

Y^2 là liên kết đơn,

L là nhóm alkylen mạch thẳng có 2 đến 6 nguyên tử cacbon,

R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon hoặc mỗi nhóm R^5 hoặc R^6 được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ của nhóm L để tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế,

m bằng 0 hoặc 1, tốt hơn là 1,

----- đều là liên kết đơn hoặc đều là liên kết đôi,

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất có công thức (1) là hợp chất trong đó:

X là metylen,

R^1 là nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon,

R^2 là nguyên tử hydro, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon được thế bằng nhóm hydroxy,

R^3 là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkoxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon,

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon,

Y^1 là liên kết đơn và Y^2 là nhóm $-C(O)-$, hoặc Y^1 là nhóm $-(CR^9R^{10})_p-$ và Y^2 là liên kết đơn,

L là nhóm alkylen mạch thẳng có 2 đến 6 nguyên tử cacbon,

R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon,

m bằng 0 hoặc 1, tốt hơn là 1,

----- đều là liên kết đơn hoặc đều là liên kết đôi,

hoặc muối được dụng của nó.

Ví dụ về hợp chất được ưu tiên theo sáng chế bao gồm các hợp chất sau hoặc muối được dụng của nó:

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[{4-[(2-amino-4-{[1-hydroxyhexan-3-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]benzyl}(methylamino)ethyl]-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenamit;

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-{[1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-3-methoxybenzyl}piperazin-1-yl)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-on;

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-{[1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-3-methoxybenzoyl}piperazin-1-yl)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-on;

4-[(2-amino-4-{[1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-

N-(2-{{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenoyl]amino}etyl)-3-methoxybenzamid; và

4-[(2-amino-4-{{[1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl}-N-(2-{{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenoyl](methyl)amino}etyl)-3-methoxybenzamid.

Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế là hợp chất

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-{{4-[(2-amino-4-{{[(3S)-1-hydroxyhexan-3-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]benzyl}(methyl)amino]etyl)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenamit;

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{{4-[(2-amino-4-{{[(2S)-1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-3-methoxybenzyl}piperazin-1-yl)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-on;

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{{4-[(2-amino-4-{{[(2S)-1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-3-methoxybenzoyl}piperazin-1-yl)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-on;

4-[(2-amino-4-{{[(2S)-1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl}-N-(2-{{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenoyl]amino}etyl)-3-methoxybenzamid; và

4-[(2-amino-4-{{[(2S)-1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl}-N-(2-{{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenoyl](methyl)amino}etyl)-3-methoxybenzamid.

Sáng chế bao gồm được phẩm chứa hỗn hợp các hợp chất nêu trên.

Ví dụ về muối được dùng của hợp chất có công thức (1) như được sử dụng ở đây bao gồm muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất có công thức (1).

Ví dụ về muối cộng axit bao gồm muối cộng axit với axit vô cơ hoặc hữu cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit trifloaxetic, axit xitric và axit maleic. Ví dụ về muối cộng bazơ bao gồm muối kim loại kiềm như muối natri và muối

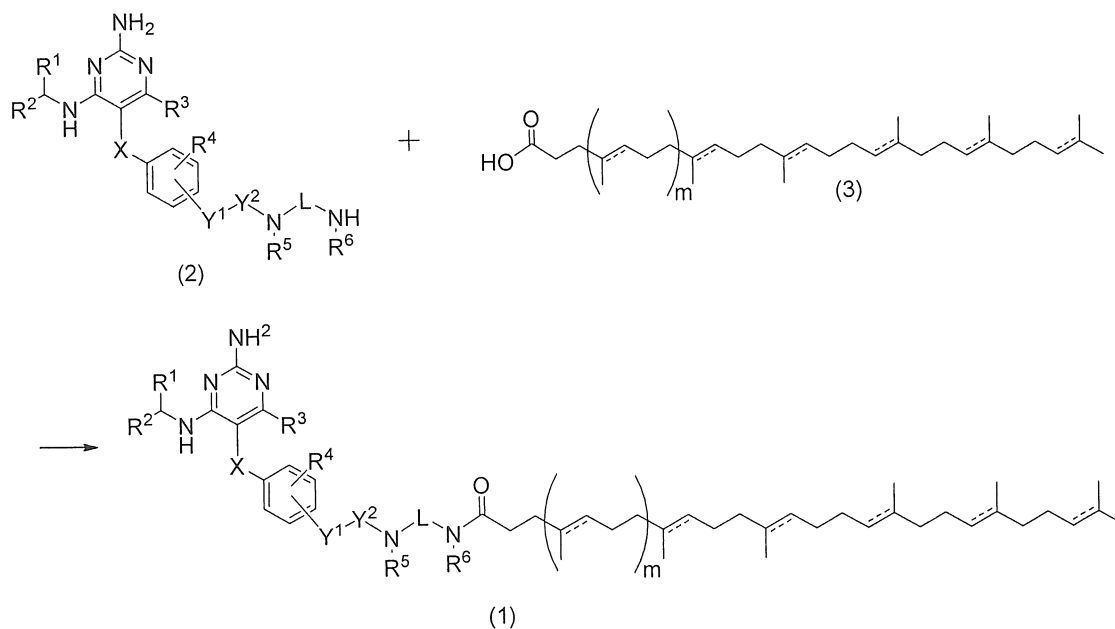
kali, muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, và muối amoni.

Hợp chất có công thức (1) có thể được điều chế bằng các quy trình sau bằng cách sử dụng hợp chất đã biết làm chất ban đầu.

Chất ban đầu có thể được sử dụng dưới dạng muối. Các quy trình sau đây chỉ nhằm mục đích minh họa, và hợp chất đã nêu có thể được điều chế bằng quy trình khác một cách thích hợp dựa vào kiến thức của người có kinh nghiệm trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ.

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (1)

Hợp chất có công thức (1) hoặc muối của nó có thể được điều chế, ví dụ, bằng quy trình sau.



Hợp chất có công thức (1) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (3) phản ứng với hợp chất có công thức (2) trong dung môi trơ, bằng cách sử dụng chất ngưng tụ, tùy ý với sự có mặt của bazơ.

Bazơ là không bị giới hạn miễn là nó được sử dụng bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này trong các phản ứng hóa học hữu cơ, và ví dụ về chúng bao gồm các bazơ hữu cơ như N-metyl morpholin, triethylamin, diisopropyletylamin, tributylamin, 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,4-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, pyridin,

dimethylaminopyridin và picolin; và các bazơ vô cơ như natri bicacbonat, kali bicacbonat, natri cacbonat và kali cacbonat. Thông thường, bazơ này có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 đương lượng, tốt hơn là 1 đến 5 đương lượng, so với hợp chất có công thức (3).

Chất ngưng tụ có thể là các chất được mô tả trong tài liệu: Experimental Chemistry Course, Vol. 22, The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., và ví dụ về chúng bao gồm este của axit phosphoric như diethyl xyanophosphat và diphenylphosphoryl azit; carbodiimit như 1-etyl-3-(3-diethylaminopropyl)-carbodiimit hydroclorua (WSC•HCl) và dixyclohexylcarbodiimit (DCC); hỗn hợp của hợp chất disulfua như 2,2'-dipyridyl disulfua và phosphin như triphenylphosphin; hợp chất phospho halogenua như N,N'-bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic clorua (BOPCl); hỗn hợp của dieste của axit azodicarboxylic như diethyl azodicarboxylat và phosphin như triphenylphosphin; 2-halo-1-alkyl thấp pyridini halogenua như 2-clo-1-methylpyridini iodua; 1,1'-cacbonyldi imidazol (CDI); diphenylphosphoryl azit (DPPA); diethylphosphoryl xyanua (DEPC); tetraflorurat như 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni tetraflorurat (TBTU) và 2-clo-1,3-dimetylimidazolidini tetraflorurat (CIB); phosphat như 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HBTU), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP), benzotriazol-1-yloxytris(pyrolidino)phosphoni hexaflophosphat (PYBOP), và 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU).

Ví dụ về dung môi trơ bao gồm dung môi ete như tetrahydrofuran, diethyl ete, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan; dung môi hydrocacbon như hexan, heptan, toluen, benzen và xylen; dung môi hydrocacbon halogen hóa như diclometan, clorofom và dicloetan; dung môi keton như axeton; dung môi không proton như axetonitril, N,N'-dimethylformamit, dimetylsulfoxit và hexametylphosphoramit; và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nếu nhiệt độ phản ứng được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiệt độ

nằm trong khoảng từ -70°C đến 100°C , tốt hơn nữa là 0°C đến 40°C .

Theo cách khác, hợp chất có công thức (3) có thể được chuyển hóa thành halogenua axit bằng cách sử dụng chất halogen hóa (ví dụ, 1-clo-N,N,2-trimetylpropenylamin, phospho oxyclorea, phospho triclorea, thionyl clorea, phospho pentaclorua) và sau đó phản ứng với hợp chất có công thức (2) trong dung môi trơ, tùy ý với sự có mặt của bazơ, để thu được hợp chất có công thức (1).

Theo cách khác, hợp chất có công thức (3) có thể được chuyển hóa thành halogenua axit bằng cách sử dụng chất halogen hóa (ví dụ, 1-clo-N,N,2-trimetylpropenylamin, phospho oxyclorea, phospho triclorea, thionyl clorea, phospho pentaclorua) và sau đó phản ứng với hợp chất có công thức (2) trong dung môi trơ, tùy ý với sự có mặt của bazơ, để thu được hợp chất có công thức (1).

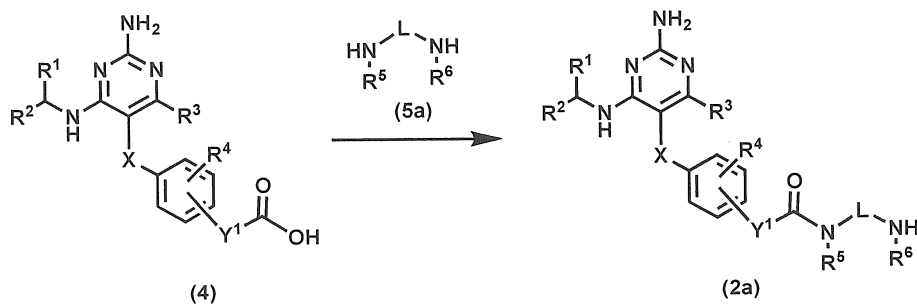
Ví dụ về dung môi trơ bao gồm dung môi ete như tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan; dung môi hydrocacbon như hexan, heptan, toluen, benzen và xylen; dung môi hydrocacbon halogen hóa như dicloetan, clorofom và dicloetan; dung môi keton như metyletyl keton và axeton; và dung môi không proton như axetonitril, N,N'-dimetylformamit, dimetylsulfoxit và hexametylphosphoramit. Ví dụ về bazơ bao gồm các bazơ hữu cơ như N-metyl morpholin, trietylamin, diisopropyletylamin, tributylamin, 1,8-diazabicyclo[4,3,0]non-5-en, 1,4-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en, pyridin, dimetylaminopyridin, picolin. Chất halogen hóa có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 đương lượng, tốt hơn là 0,8 đến 3 đương lượng, thành hợp chất có công thức (3). Tốt hơn nếu nhiệt độ phản ứng được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30°C đến 60°C .

Hợp chất có công thức (3) có thể được điều chế theo phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này (xem tài liệu: Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 4367).

Quy trình 1 để điều chế hợp chất có công thức (2)

Hợp chất có công thức (2a), trong đó Y^2 trong công thức (2) là nhóm $-\text{C}(\text{O})-$,

hoặc muối của nó có thể được điều chế, ví dụ bằng quy trình sau.



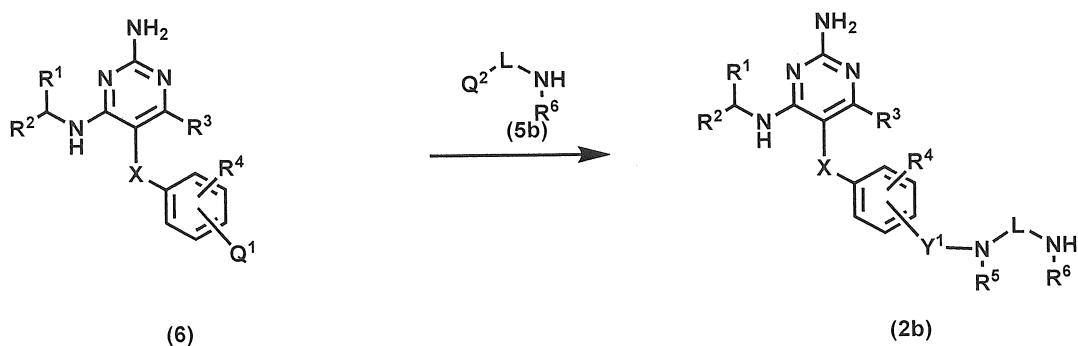
trong đó X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, Y¹ và L là như được xác định ở trên.

Hợp chất có công thức (2a) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (4) và hợp chất có công thức (5a) theo phương pháp như đã mô tả để điều chế hợp chất có công thức (1).

Hợp chất có công thức (4) có thể được điều chế theo phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này, như các phương pháp được mô tả trong WO 2009/067081 và WO 2010/103885.

Quy trình 2 để điều chế hợp chất có công thức (2)

Hợp chất có công thức (2b), trong đó Y² trong công thức (2) là liên kết đơn, hoặc muối của nó có thể được điều chế, ví dụ, bằng quy trình sau.



trong đó X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ và L là như được xác định ở trên, Y¹ là nhóm $-(CR^9R^{10})_p-$, $-\text{CH}=\text{CH}-(CR^9R^{10})_q-$, hoặc $-\text{C}\equiv\text{C}-(CR^9R^{10})_{q'}$ -

trong đó p, q và q' là như được xác định ở trên, và

(1) Q¹ là nhóm $-\text{Y}^1\text{NHR}^5$ và Q² là nhóm CHO; hoặc

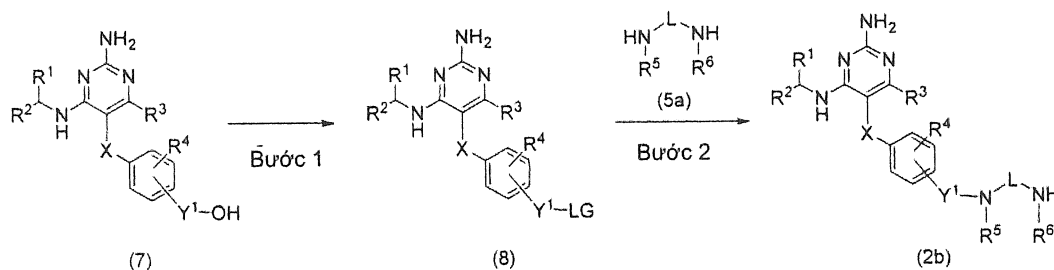
(2) Q¹ là nhóm $-\text{Y}^1-\text{CHO}$, trong đó Y¹ là không có mặt hoặc là nhóm alkylen và $-\text{Y}^1-$ $(CR^9R^{10})-$ tương ứng với nhóm $-\text{Y}^1-$, và Q² là nhóm $-\text{CH}_2\text{NHR}^5$.

Hợp chất có công thức (2b) có thể được điều chế bằng cách kết hợp hợp chất có công thức (6) và hợp chất có công thức (5b) trong điều kiện amin hóa khử đã biết rõ trong lĩnh vực này. Cụ thể, hợp chất aldehyt và hợp chất amin có thể được cho phản ứng trong dung môi với chất khử, như natri triaxetoxymethoxyhydrat và natri xyanohydrat, với sự có mặt hoặc không có mặt của axit như axit axetic để thu được hợp chất có công thức (2b).

Hợp chất có công thức (6) có thể được điều chế theo phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này, như các phương pháp được mô tả trong WO2010/133885, WO2012/066335, và WO2012/066336.

Quy trình 3 để điều chế hợp chất có công thức (2)

Ngoài ra, hợp chất có công thức (2b) hoặc muối của nó có thể được điều chế theo quy trình sau:



trong đó X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ và L là như được xác định ở trên, và Y¹ là nhóm $-(CR^9R^{10})_p-$, $-\text{CH}=\text{CH}-(CR^9R^{10})_q-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-(CR^9R^{10})_{q'}$, hoặc $-(CR^9R^{10})_r-\text{O}-(CR^9R^{10})_{r'}$, trong đó R⁹, R¹⁰, R^{9'}, R^{10'}, p, q, q', r và r' là như được xác định ở trên, và LG là nhóm rời chuyên.

Bước 1

Hợp chất có công thức (7) có thể được điều chế theo phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này (xem tài liệu WO 2010/133885, WO 2012/066336, v.v.). Nhóm rời chuyên LG trong hợp chất có công thức (8) là không bị giới hạn, miễn là nhóm này là đã biết rõ trong lĩnh vực này, và nguyên tử halogen, nhóm alkylsulfonyloxy, nhóm arylsulfonyloxy, hoặc nhóm tương tự có thể được sử dụng một cách thích hợp.

Hợp chất có công thức (8) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (7) phản ứng với metansulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua hoặc hợp chất tương tự, với sự có mặt của bazơ như triethylamin, diisopropyletylamin, pyridin, dimethylaminopyridin, natri cacbonat, kali cacbonat hoặc chất tương tự. Tốt hơn nếu nhiệt độ phản ứng được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C.

Bước 2

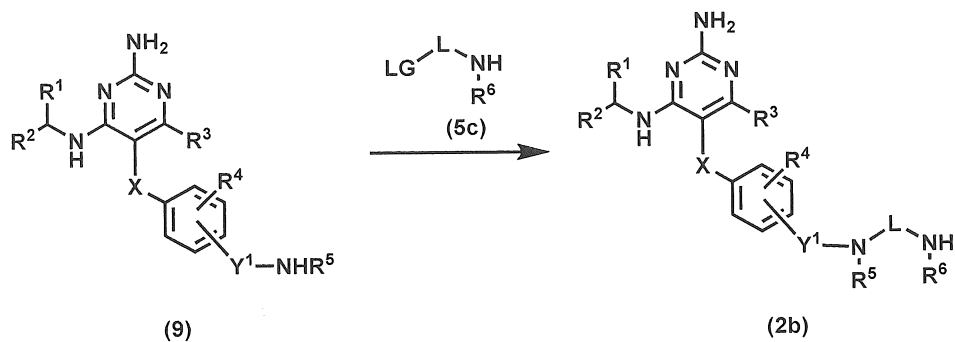
Hợp chất có công thức (2b) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (8) phản ứng với hợp chất có công thức (5a) trong dung môi trơ với sự có mặt của bazơ.

Bazơ là không bị giới hạn, miễn là nó được sử dụng làm bazơ trong phản ứng thông thường, và ví dụ về chúng bao gồm các bazơ hữu cơ như N-metyl morpholin, triethylamin, diisopropyletylamin, tributylamin, 1,8-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,4-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, pyridin, dimethylaminopyridin; các bazơ vô cơ như natri bicacbonat, kali bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydroxit và natri hydrua. Thông thường, bazơ này có thể được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 đương lượng, tốt hơn là 1 đến 3 đương lượng, so với hợp chất có công thức (8).

Ví dụ về dung môi trơ bao gồm dung môi ete như tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan; dung môi hydrocacbon như hexan, heptan, toluen, benzen và xylen; dung môi không proton như axetonitril, N,N'-dimetylformamit, N-metyl pyrrolidon, dimetylsulfoxit; và hỗn hợp của chúng. Tốt hơn nếu nhiệt độ phản ứng được chọn từ, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 120°C.

Quy trình 4 để điều chế hợp chất có công thức (2)

Ngoài ra, hợp chất có công thức (2b) hoặc muối của nó có thể được điều chế theo quy trình sau.



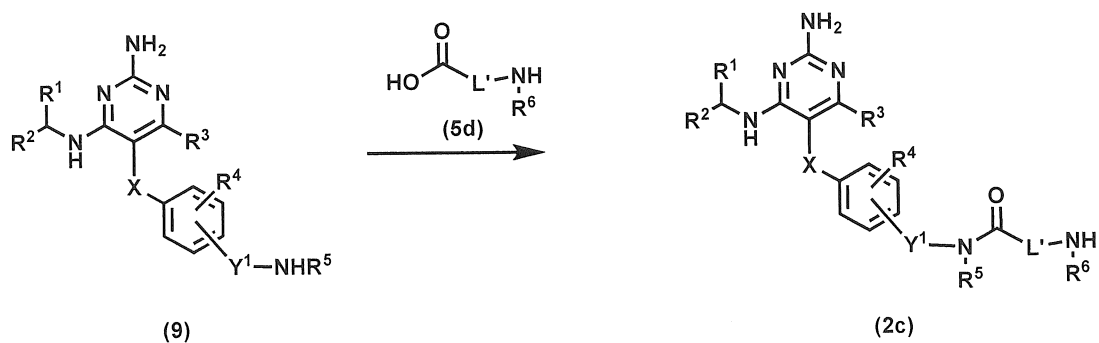
trong đó X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ và R⁶ là như được xác định ở trên, L là nhóm alkylen được thể hoặc không được thể có 2 đến 6 nguyên tử cacbon, Y¹ là liên kết đơn, nhóm $-(CR^9R^{10})_q-$, $-\text{CH}=\text{CH}-(CR^9R^{10})_q-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-(CR^9R^{10})_{q'}$, hoặc $-(CR^9R^{10})_r-\text{O}-(CR^9R^{10})_{r'}$, trong đó R⁹, R¹⁰, R^{9'}, R^{10'}, q, q', r và r' là như được xác định ở trên, và LG là nhóm rời chuyển.

Hợp chất có công thức (2b) có thể được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong bước 2 của quy trình 3 để điều chế hợp chất có công thức (2), bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (9) và hợp chất có công thức (5c).

Hợp chất có công thức (9) có thể được điều chế theo phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực này, như các hợp chất được mô tả trong WO2010/133885, và WO2012/066336.

Quy trình 5 để điều chế hợp chất có công thức (2)

Hợp chất có công thức (2c) hoặc muối của nó có thể được điều chế theo quy trình sau.

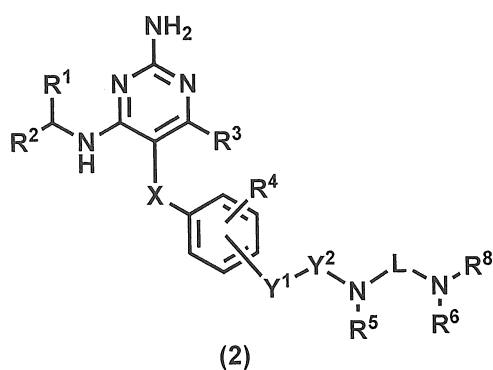


trong đó X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵ và R⁶ là như được xác định ở trên, L' là nhóm alkylen được thể hoặc không được thể có 1 đến 5 nguyên tử cacbon, Y¹ là liên kết đơn, nhóm $-(CR^9R^{10})_p-$, $-\text{CH}=\text{CH}-(CR^9R^{10})_q-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-(CR^9R^{10})_{q'}$, hoặc

$-(CR^9R^{10})_p-O-(CR^9R^{10})_r-$ trong đó R^9 , R^{10} , R^9 , R^{10} , p , q , r và r' là như được xác định ở trên.

Hợp chất có công thức (2c) có thể được điều chế như được mô tả trong quy trình điều chế hợp chất có công thức (1), bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (9) và hợp chất có công thức (5d).

Sáng chế đề xuất hợp chất trung gian trong các quy trình được mô tả ở trên. Ví dụ về hợp chất trung gian này bao gồm các hợp chất có công thức (2):



trong đó

X là metylen, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, nhóm SO , SO_2 hoặc NR^7 trong đó R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

R^1 và R^2 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, với điều kiện nếu nhóm alkyl được thế, nhóm này được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nguyên tử halogen, và nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R^3 là nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkylthio có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm xiano;

Y^1 là liên kết đơn, nhóm $-(CR^9R^{10})_p-$, $-CH=CH-(CR^9R^{10})_q-$, $-C\equiv C-(CR^9R^{10})_q-$, hoặc $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10})_r-$ trong đó R^9 , R^{10} , R^9 , và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon;

Y^2 là liên kết đơn hoặc $-C(O)-$;

L là nhóm alkylen mạch thẳng được thế hoặc không được thế có 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm hóa trị hai thu được từ xycloalkan có 4 đến 8 cạnh, với điều kiện nếu nhóm alkylen mạch thẳng hoặc nhóm xycloalkan được thế, nhóm này được thế bằng 1 đến 4 nhóm thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon, nhóm hydroxy và nguyên tử halogen, và nhóm metylen bất kỳ trong nhóm alkylen mạch thẳng của L tùy ý được thay bằng nhóm cacbonyl;

R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc mỗi nhóm R^5 hoặc R^6 được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ của nhóm L để tạo thành dị vòng no chứa nitor có 4 đến 8 cạnh, hoặc R^5 và R^6 cùng nhau tạo thành dị vòng no chứa nitor có 5 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế; với điều kiện nếu nhóm alkyl được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nguyên tử halogen; nếu dị vòng no chứa nitor có 4 đến 8 cạnh hoặc dị vòng no chứa nitor có 5 đến 8 cạnh được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 nhóm giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm hydroxymetyl, nhóm hydroxyetyl, nhóm cacbonyl, nhóm hydroxy và nguyên tử halogen;

p là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 6;

q và q' độc lập là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 4;

r là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 5, và r' là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 5, với điều kiện r' là số nguyên lớn hơn hoặc bằng 2 nếu tổng của r và r' nhỏ hơn hoặc bằng 5 và Y^2 là liên kết đơn; và

R^8 là nguyên tử hydro hoặc nhóm bảo vệ cho nhóm amino, và muối được dụng của nó.

Nhóm bảo vệ R^8 trong công thức (2) có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở,

nhóm thường được sử dụng làm nhóm bảo vệ cho nhóm amino. Ví dụ cụ thể về chúng bao gồm carbamat như nhóm t-butoxycarbonyl, nhóm benzyloxycarbonyl và nhóm 9-florenylmethoxycarbonyl; nhóm benzyl; nhóm sulfon như nhóm nosyl; nhóm imit như phthalimit.

Trong quy trình theo sáng chế, nếu nhóm chức cụ thể, như nhóm hydroxy hoặc amino, trong chất phản ứng cần được bảo vệ, việc bảo vệ/loại nhóm bảo vệ có thể được thực hiện bằng một hoặc nhiều nhóm bảo vệ ở bước thích hợp trong quy trình tương ứng với quy trình đã biết rõ trong lĩnh vực này.

Việc bảo vệ/loại nhóm bảo vệ của nhóm chức được mô tả trong tài liệu: J. W. F. McOmie, Ed., "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press (1973) và T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 3rd Edition, Wiley-Interscience (1999).

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (1) hoặc muối được dụng của nó như được xác định ở trên, kết hợp với chất pha loãng hoặc chất mang được dụng.

Dược phẩm này có thể được sử dụng dưới dạng tá dược để duy trì hoặc làm tăng hoạt tính kích thích miễn dịch của hoạt chất có hoạt tính kích thích miễn dịch.

Tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính cảm ứng hoặc tăng cường hoạt tính của kháng thể đặc hiệu kháng nguyên, cụ thể là IgG đặc hiệu kháng nguyên, cụ thể hơn là IgG đặc hiệu kháng nguyên loại Th1 (ví dụ, IgG2c).

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính cảm ứng hoặc tăng cường hoạt tính của lympho bào T dương tính với CD4 (tức là giới hạn bởi MHC nhóm 2) và/hoặc dương tính với CD8 (tức là giới hạn bởi MHC nhóm 1).

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính cảm ứng hoặc tăng cường hoạt tính của lympho bào T đặc hiệu kháng nguyên giới hạn bởi MHC.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có hoạt tính cảm

ứng hoặc tăng cường hoạt tính của lympho bào T trí nhớ, cụ thể là lympho bào T trí nhớ thực hiện dương tính với CD8.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó khi được sử dụng cho động vật có vú, khác biệt ở chỗ, hoạt tính cảm ứng chất trung gian viêm toàn thân, tức là làm tăng nồng độ của interferon- α , interferon- γ , IL-6, IP-10, hoặc chất tương tự, là thấp hơn so với hoạt tính của liều giống hệt của hợp chất không có cấu trúc squalen.

Dược phẩm nêu trên có thể chứa kháng nguyên. Ví dụ về kháng nguyên bao gồm protein kháng nguyên khối u; peptit kháng nguyên khối u thu được từ protein kháng nguyên khối u này, như NY-ESO-1, MAGE-3, WT1 và Her2/neu; vùng siêu biến của kháng thể; và kháng nguyên có nguồn gốc từ tác nhân gây bệnh như protein hoặc mảnh peptit của nó có nguồn gốc từ virus hoặc vi khuẩn. Ngoài ra, phức chất của kháng nguyên này và chất mang là thuộc phạm vi kháng nguyên như được sử dụng ở đây. Ví dụ về phức chất này bao gồm các phức chất trong đó kháng nguyên (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, protein và peptit) được liên kết hóa học với protein dùng làm chất mang thông qua chất liên kết đã biết rõ trong lĩnh vực này; và các phức chất trong đó kháng nguyên được chứa trong hạt tương tự virus (virus-like particle: VLP). Do đó, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó, khi sử dụng kết hợp với kháng nguyên nêu trên, có thể dùng làm thuốc để điều trị hoặc phòng bệnh ung thư, bệnh nhiễm virus hoặc vi khuẩn.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng dưới dạng tá dược để hỗ trợ kích thích miễn dịch trong việc điều trị để tạo ra phản ứng miễn dịch học hoặc miễn dịch khác. Ví dụ cụ thể về việc điều trị này bao gồm các phương pháp ex vivo và in vivo để làm tăng tính sinh miễn dịch của tế bào u của bệnh nhân (ví dụ, gây nhiễm bằng xytokin như interleukin 2, interleukin 4 hoặc yếu tố kích thích tạo cụm bạch cầu hạt-đại thực bào), phương pháp làm giảm tình trạng vô ứng của tế bào T, phương pháp sử dụng tế bào miễn dịch được gây nhiễm (ví dụ, tế

bào đuôi gai được gây nhiễm bằng xytokin), phương pháp sử dụng dòng tế bào u được gây nhiễm bằng xytokin, phương pháp làm giảm chức năng của tế bào ức chế miễn dịch (ví dụ, tế bào T điều hoà, tế bào bị ức chế có nguồn gốc tủy xương và tế bào đuôi gai biểu hiện indoleamin 2,3-dioxygenaza (IDO)), và liệu pháp xạ trị để gây ra phản ứng miễn dịch.

Ví dụ về đường sử dụng của dược phẩm bao gồm sử dụng ngoài đường tiêu hóa, cụ thể là trong mạch máu (ví dụ, đường tĩnh mạch), dưới da, trong chân bì, trong cơ, trong mũi, và qua da.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế có thể chứa hợp chất có công thức (1) hoặc muối dược dụng của nó và chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Dạng liều của dược phẩm theo sáng chế có thể là chế phẩm dạng lỏng để tiêm hoặc nhỏ mũi hoặc chế phẩm sấy khô nhiệt độ thấp được bào chế bằng cách làm đông khô nhanh chế phẩm dạng lỏng.

Ví dụ về chế phẩm dạng lỏng để tiêm bao gồm nhũ tương chứa dung dịch nước và chế phẩm dạng dầu, liposom, dung dịch hoặc hỗn dịch trong nước trong đó hoạt chất và/hoặc hợp chất có công thức (1) hoặc muối dược dụng của nó được hoà tan hoặc phân tán trong nước, và dung dịch hoặc hỗn dịch trong dầu trong đó hoạt chất và/hoặc hợp chất có công thức (1) hoặc muối dược dụng của nó được hoà tan hoặc phân tán trong dầu.

Ví dụ về chế phẩm dạng lỏng để nhỏ mũi bao gồm nhũ tương chứa dung dịch nước và chế phẩm dạng dầu, liposom, dung dịch hoặc hỗn dịch trong nước trong đó hoạt chất và/hoặc hợp chất có công thức (1) hoặc muối dược dụng của nó được hoà tan hoặc phân tán trong nước.

Dung dịch nước, chế phẩm dạng dung dịch nước hoặc chế phẩm dạng hỗn dịch nước có thể là dung dịch nước hoặc hỗn dịch nước chứa nước cất để tiêm, và thích hợp là chất đệm, chất điều chỉnh độ pH, chất ổn định, chất tạo đẳng trương hoặc chất nhũ hóa.

Chế phẩm dạng dầu, chế phẩm dạng dung dịch dầu hoặc chế phẩm dạng hỗn dịch dầu có thể là chế phẩm chứa dầu và chất béo thực vật, dầu và chất béo động vật, hydrocacbon, este của axit béo, hoặc chất tương tự, cụ thể hơn là chế phẩm chứa squalen, squalan, hoặc chất tương tự.

Nhũ tương như được sử dụng ở đây có thể là nhũ tương dạng dầu trong nước hoặc nhũ tương dạng nước trong dầu. Dầu như được sử dụng trong nhũ tương dạng dầu trong nước là không bị giới hạn, miễn là nó có thể hoà tan hoặc phân tán đồng nhất hợp chất có công thức (1) (hoặc muối được dụng của nó), nhưng có thể là dầu và chất béo thực vật, dầu và chất béo động vật, hydrocacbon, este của axit béo, hoặc chất tương tự, và cụ thể hơn là squalen, squalan, hoặc chất tương tự. Dầu như được sử dụng trong nhũ tương dạng nước trong dầu là không bị giới hạn, miễn là nó có thể hoà tan hoặc phân tán đồng nhất hợp chất có công thức (1) (hoặc muối được dụng của nó), nhưng có thể là dầu và chất béo thực vật, dầu và chất béo động vật, hydrocacbon, este của axit béo, hoặc chất tương tự.

Cụ thể, nhũ tương dạng dầu trong nước có thể chứa 0,1 đến 10% trọng lượng squalen. Theo một phương án, nhũ tương dạng dầu trong nước có thể chứa 0,001 đến 1% trọng lượng hợp chất có công thức (1) hoặc muối được dụng của nó và 1 đến 10% trọng lượng squalen. Nhũ tương dạng dầu trong nước có thể còn chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt hoặc chất đệm. Chất hoạt động bề mặt và lượng của nó là không bị giới hạn, miễn là chúng ưu tiên duy trì trạng thái nhũ hóa đồng nhất, và ví dụ về chúng bao gồm polysorbat, polyoxyetylen dầu thầu dầu hydro hóa, polyoxyetylen polyoxypropylen glycol, este của axit béo và rượu đa chức và este của axit béo, ví dụ, 0,1 đến 5% trọng lượng polysorbat 80, 0,1 đến 5% trọng lượng sorbitan trioleat (ví dụ, Span 85TM). Ví dụ về chất đệm bao gồm phosphat và muối của axit hữu cơ.

Để bào chế chế phẩm sấy khô nhiệt độ thấp, tá dược có thể được bổ sung nếu thích hợp. Tá dược và lượng của nó là không bị giới hạn miễn là chúng ưu tiên tạo thành bánh sấy khô nhiệt độ thấp hoặc bột đông khô nhanh, và ví dụ về chúng bao

gồm sacarit, rượu đường, axit amin và natri clorua, ví dụ, manitol với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20%.

Dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa các chất phụ gia khác, và ví dụ về các chất phụ gia này bao gồm chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, và chất làm mềm da.

Hợp chất có công thức (1) hoặc muối dược dụng của nó có thể được sử dụng đồng thời với hoặc ở thời khoảng bất kỳ trước hoặc sau khi sử dụng chất kháng nguyên (chất sinh miễn dịch) ở liều đơn vị thường nằm trong khoảng từ 5 đến 5000 mg/m² diện tích bề mặt cơ thể, tức là khoảng 0,1 ng/kg đến 100 mg/kg, để tạo ra liệu hữu hiệu phòng hoặc điều trị bệnh. Dạng liều đơn vị để tiêm, viên nén hoặc viên nang thường chứa, ví dụ, 1ng đến 250mg hoạt chất, và tốt hơn là được sử dụng ở liều nằm trong khoảng từ 1ng đến 50 mg/kg /ngày. Tuy nhiên, liều hằng ngày có thể thay đổi phụ thuộc vào vật chủ cần điều trị, đường sử dụng và mức độ nặng của bệnh được điều trị. Do đó, liều tối ưu có thể được xác định bởi người điều trị cho từng bệnh nhân hoặc động vật máu nóng.

Thuật ngữ "điều trị" như được sử dụng ở đây để chỉ việc làm giảm nhẹ một số hoặc toàn bộ triệu chứng của bệnh, hoàn toàn hoặc một phần, hoặc ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tiến triển của bệnh.

Thuật ngữ "phòng ngừa" như được sử dụng ở đây để chỉ việc phòng ngừa sơ cấp đối với bệnh (phòng ngừa sự khởi phát bệnh) hoặc phòng ngừa thứ cấp (phòng ngừa sự tái phát ở bệnh nhân có triệu chứng đã được làm giảm nhẹ hoặc bệnh đã được chữa khỏi sau khi khởi phát bệnh, phòng ngừa tái phát).

Do hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có hoạt tính của tá dược miễn dịch in vitro hoặc in vivo, nó có thể dùng làm tá dược của vacxin để duy trì hoặc làm tăng tính sinh miễn dịch của kháng nguyên.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể được sử dụng để duy trì hoặc làm tăng tác dụng của chất kích thích miễn dịch là chất để điều trị hoặc

phòng bệnh, tức là chất tạo ra phản ứng miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên.

Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó và chất làm tăng phản ứng miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên (còn được gọi là kháng nguyên) cũng là một phương án của sáng chế. Kháng nguyên có thể là, nhưng không chỉ giới hạn ở, protein kháng nguyên, peptit kháng nguyên (mảnh peptit) thu được từ protein kháng nguyên này, hoặc phức chất của nó với chất mang.

Theo một phương án cụ thể của sáng chế, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng kết hợp với protein kháng nguyên khối u hoặc peptit kháng nguyên khối u trong liệu pháp điều trị miễn dịch bệnh ung thư để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư. Ví dụ về bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư thông thường như bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư vùng đầu và cổ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư ruột và đại tràng, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư da và bệnh ung thư não; các bệnh ác tính (bệnh u lympho Hodgkin và bệnh u lympho không Hodgkin, v.v.) ảnh hưởng đến tủy xương (bao gồm cả bệnh bạch cầu) và hệ tăng sinh lympho bào. Việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ung thư như được sử dụng ở đây có thể là phòng ngừa bệnh di căn và sự tái phát khối u, và phòng ngừa và điều trị hội chứng cận ung thư.

Ví dụ về kháng nguyên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, MAGE (Science, 254: p 1643 (1991)), gp 100 (J. Exp. Med., 179: p 1005 (1994)), MART-1 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 91: p3515 (1994)), tyrosinaza (J. Exp. Med., 178: p489 (1993)), protein liên quan đến MAGE (J. Exp. Med., 179: p921 (1994)), β -catenin (J. Exp. Med., 183: p1185 (1996)), CDK4 (Science, 269: p1281 (1995)), HER2/neu (J. Exp. Med., 181: p2109 (1995)), thể đột biến p53 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93: p14704(1996)), CEA (J. Natl. Cancer. Inst., 87: p982 (1995)), PSA (J. Natl. Cancer. Inst., 89: p293 (1997)), WT1 (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 101: p13885 (2004)), kháng nguyên có nguồn gốc HPV (J. Immunol., 154: p5934 (1995)), và kháng nguyên có

nguồn gốc EBV (Int. Immunol., 7: p653 (1995)).

Ví dụ về peptit kháng nguyên khối u có nguồn gốc từ kháng nguyên ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, peptit MAGEA3 168-176 (Coulie PG et al., Immunol. Rev. 188: 33 (2002)), peptit gp100 209-217 (Rosenberg SA et al., Nat. Med. 4: 321 (1998)), peptit gp100 280-288 (Phan GQ et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 100: 8372 (2003)), peptit Melan-A 27-35 (Cormier JN et al., Cancer J. Sci. Am. 3: 37 (1997)), peptit Melan-A 26-35, peptit tyrosinaza 1-9, peptit tyrosinaza 368-376, peptit gp100 280-288, peptit gp100 457-466 (Jager E et al., Int. J. Cancer 67: 54 (1996)), peptit HER-2 369-384, peptit HER-2 688-703, peptit HER-2 971-984 (Knutson KL et al., J. Clin. Invest. 107: 477 (2001)), và peptit MAGE-A12 170-178 (Bettinotti MP et al., Int. J. Cancer 105: 210 (2003)).

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó, khi sử dụng kết hợp với hoạt chất của vacxin để phòng các bệnh lây nhiễm, có thể phòng ngừa các bệnh lây nhiễm khác nhau như mụn cơm sinh dục, mụn cơm thông thường, mụn cơm gan bàn chân, bệnh viêm gan B, bệnh viêm gan C, bệnh nhiễm virus ecpet, bệnh nhiễm molluscum contagiosum, bệnh đầu mùa, bệnh nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus: HIV), virus gây u nhú ở người (human papilloma virus: HPV), virus RS, norovirus, cytomegalovirus (CMV), virus varicella zoster (VZV), rhinovirus, adenovirus, coronaviruses, virus cúm, và virus á cúm; bệnh do vi khuẩn như bệnh lao, bệnh do mycobacterium avium, và bệnh Hansen; bệnh lây nhiễm như bệnh nấm, bệnh nấm chlamydia, Candida, Aspergillus, bệnh viêm màng não do cryptococcus, Pneumocystis carini, bệnh nhiễm cryptosporidium, bệnh nhiễm histoplasma, bệnh nhiễm toxoplasma, bệnh sốt rét, bệnh nhiễm Trypanosoma, và bệnh nhiễm leishmania. Ví dụ về hoạt chất của vacxin để phòng bệnh lây nhiễm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất thu được từ vi sinh vật/thể gây bệnh bao gồm vi khuẩn, nấm, động vật nguyên sinh, và virus gây bệnh lây nhiễm, như protein kháng nguyên, peptit kháng nguyên (mảnh peptit) thu được từ protein kháng nguyên này,

polysacarit, lipit, và hỗn hợp của chúng hoặc hỗn hợp của chất thu được từ vi sinh vật/thể gây bệnh này và chất mang.

Ví dụ về peptit kháng nguyên virus có nguồn gốc từ kháng nguyên virus bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, peptit protein cơ chất của virus cúm 58-66 (Jager E et al., *Int. J. Cancer* 67: 54 (1996)), HPV16 E7 peptit 86-93 (van Driel WJ et al., *Eur. J. Cancer* 35:946 (1999)), HPV E7 peptit 12-20 (Scheibenbogen C et al., *J. Immunother* 23: 275 (2000)), HPV16 E7 peptit 11-20 (Smith JWI et al., *J. Clin. Oncol.* 21: 1562 (2003)), HSV2 gD (Berman PW et al., *Science* 227: 1490 (1985)), CMV gB (Frey SE et al., *Infect Dis.* 180: 1700 (1999), Gonczol E. et al., *Exp. Opin. Biol. Ther.* 1: 401 (2001)), và CMV pp65 (Rosa CL et al., *Blood* 100: 3681 (2002), Gonczol E. et al., *Exp. Opin. Biol. Ther.* 1: 401 (2001)).

Chất mang như được sử dụng ở đây là chất, như protein và lipit, mà protein kháng nguyên hoặc peptit kháng nguyên được liên kết hóa học và/hoặc vật lý với chúng, và ví dụ về chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, CRM 197 (*Vaccine*. 2013 Oct 1; 31(42):4827-33), KLH (*Cancer Immunol Immunother.* 2003 Oct; 52(10):608-16), hạt tương tự virus (PLoS ONE 5(3): e9809) và liposom (*J Liposome Res.* 2004; 14(3-4):175-89).

Protein kháng nguyên có thể được điều chế bằng cách tạo dòng cADN mã hóa protein kháng nguyên, và biểu hiện trong tế bào chủ theo tài liệu như: *Molecular Cloning* 2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989).

Quá trình tổng hợp peptit kháng nguyên có thể được thực hiện theo phương pháp thường được sử dụng trong ngành hóa học peptit, ví dụ, như được mô tả trong tài liệu chuyên ngành (*Peptid Synthesis*, Interscience, New York, 1966; *The Proteins*, Vol. 2, Academic Press Inc., New York, 1976).

Sáng chế còn đề xuất kit bao gồm:

- a) hợp chất có công thức (1), hoặc muối được dùng của nó;
- b) kháng nguyên; và

c) đồ chứa hoặc dụng cụ để chứa dạng liều đơn vị của a) và b) kết hợp hoặc riêng biệt.

Kháng nguyên là không bị giới hạn miễn là nó là kháng nguyên có thể được sử dụng làm hoạt chất của vaccin, và ví dụ về chúng bao gồm protein kháng nguyên như nêu trên, peptit kháng nguyên (mảnh peptit) thu được từ protein kháng nguyên này, và phức chất của nó với chất mang.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (1), hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất tá dược của vaccin.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên, hoặc muối được dụng của nó, làm tá dược vaccin để sản xuất vaccin dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị, phòng ngừa hoặc ngăn ngừa sự tiến triển của bệnh, bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng hợp chất có công thức (I) như được xác định ở trên, hoặc muối được dụng của nó, cùng với kháng nguyên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả thêm dựa vào các ví dụ sau đây, các ví dụ này không được hiểu là làm giới hạn phạm vi sáng chế theo khía cạnh bất kỳ.

THF: tetrahydrofuran

EtOAc: etyl axetat

NMP: N-methylpyrrolidinon

TEA: triethylamin

Điều kiện đo của phương pháp phổ khối sắc ký lỏng (liquid chromatography mass spectrometry: LCMS) tính năng cao là như sau. Các giá trị của phổ MS quan sát được (m/z) được thể hiện liên quan đến M+H.

Bộ phát hiện MS: LCMS-IT-TOF

HPLC: Shimadzu Nexera X2 LC 30AD

Cột: Kinetex 1,7 μ C18 100A 50 $\times$ 2,1 mm

Tốc độ dòng: 1,2 ml/phút

Bước sóng đo: 254nm

Pha động: Dung dịch A: dung dịch axit formic 0,1% trong nước

Dung dịch B: axetonitril

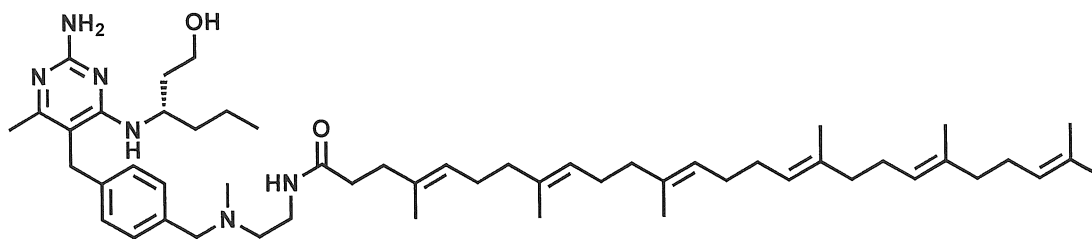
Chương trình thời gian:

Bước thời gian (phút)

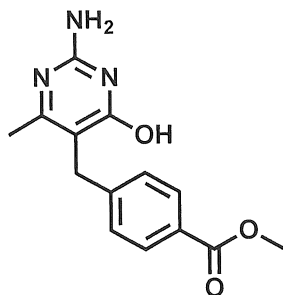
1	0,01-1,40	Dung dịch A: Dung dịch B = 90: 10 đến 5: 95
2	1,40-1,60	Dung dịch A: Dung dịch B = 5: 95
3	1,61-2,00	Dung dịch A: Dung dịch B = 99: 1

Ví dụ 1

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[[4-[(2-amino-4-[(3S)-1-hydroxyhexan-3-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]benzyl}(methyl)amino]ethyl}-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenamit



Bước 1

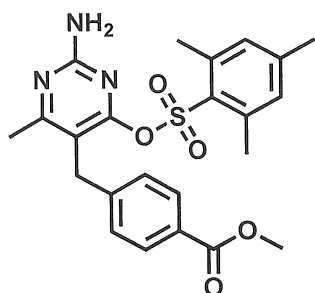


Metyl 4-2-(etoxycacbonyl)-3-oxobutyl)benzoat (3,56g, 12,8mmol) và guanidin cacbonat (4,61g, 25,6mmol) được hoà tan trong metanol (23ml), và hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu kết hợp với khuấy trong 7 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp phản ứng, nước (30ml) và axit axetic (0,660ml, 11,5mmol) được bổ sung vào. Chất rắn kết tủa

được thu hồi bằng cách lọc. Chất rắn này được tạo huyền phù trong THF và gia nhiệt tới hồi lưu kết hợp với khuấy trong 1 giờ. Sau khi làm nguội, chất rắn này được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng THF và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (1,62g, 46%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,00 (3H, s), 3,71 (2H, s), 3,82 (3H, s), 6,35 (1H, br), 7,31 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,84 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

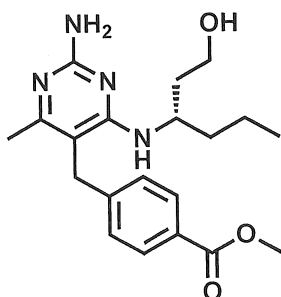
Bước 2



Hợp chất thu được trong bước 1 (1,62g, 5,93mmol) và N,N,N',N'-tetrametyl-1,3-propandiamin (1,41ml, 8,89mmol) được tạo huyền phù trong THF (24ml), và 2-mesitylensulfonyl clorua (1,94g, 8,89mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng ete, và bằng hexan, và làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (2,69g, 99,6%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,20 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,48 (6H, s), 3,84 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,35 (1H, br), 7,08 (2H, s), 7,19 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,85 (2H, d, $J = 8,3$ Hz).

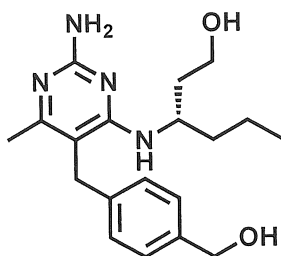
Bước 3



Metyl 4-((2-amino-4-((mesitylsulfonyl)oxy)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-benzoat (3,6g, 8,0mmol) được hoà tan trong propionitril (80ml). (S)-(+)-3-amino-1-hexanol (5,6g, 48mmol) và axit trifloaxetic (1,2ml, 16mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được gia nhiệt tới 110°C. Sau khi khuấy trong 36 giờ, hỗn hợp này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên cột silicagel (etyl axetat: metanol = 20: 1 đến 5: 1) để thu được sản phẩm mong muốn (2,1g, 71%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ 0,73 (t, J = 7,2Hz, 3H), 0,90-1,76 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 3,49-3,61 (m, 2H), 3,69-3,87 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 4,24 (m, 1H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 2H).

Bước 4

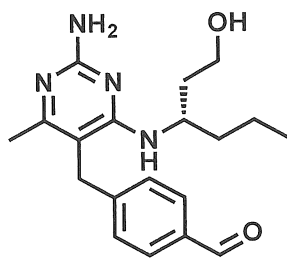


(S)-metyl 4-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-3-yl)amino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)benzoat] (2,1g, 5,6mmol) được hoà tan trong tetrahydrofuran (56ml)/metanol (5,6ml). Lithi bohryua (dung dịch 3M trong tetrahydrofuran, 5,6ml, 17mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được gia nhiệt tới 60°C. Sau khi khuấy trong 2 giờ, lithi bohryua (dung dịch 3M trong tetrahydrofuran, 5,6ml, 17mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy tiếp ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh tới 0°C, dung dịch axit clohydric 4N (30ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, trung hoà bằng dung dịch natri hydro cacbonat trong nước, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, và cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (1,2g).

¹H-NMR (CD₃OD) δ 0,78 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,03-1,76 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 3,41-3,48 (m, 2H), 3,76-3,88 (m, 2H), 4,23 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 7,11 (d, J = 8,0 Hz, 2H),

7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

Bước 5

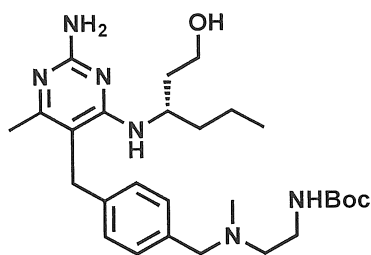


(S)-3-((2-amino-5-(4-(hydroxymethyl)benzyl)-6-methylpyrimidin-4-

yl)amino)hexan-1-ol (1,2g, 3,5mmol) được hoà tan trong clorofom (35ml)/metanol (3,5ml), và mangan dioxid (3,1g, 35mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm và lọc qua xelit. Nước lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên cột silicagel (clorofom: metanol = 99: 1 đến 4: 1) để thu được sản phẩm mong muốn (0,72g, 37% theo 2 bước).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 0,70 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 1,05-1,77 (m, 6H), 2,20 (s, 3H), 3,42-3,50 (m, 2H), 3,90-4,03 (m, 2H), 4,32 (m, 1H), 7,35 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 9,93 (s, 1H).

Bước 6



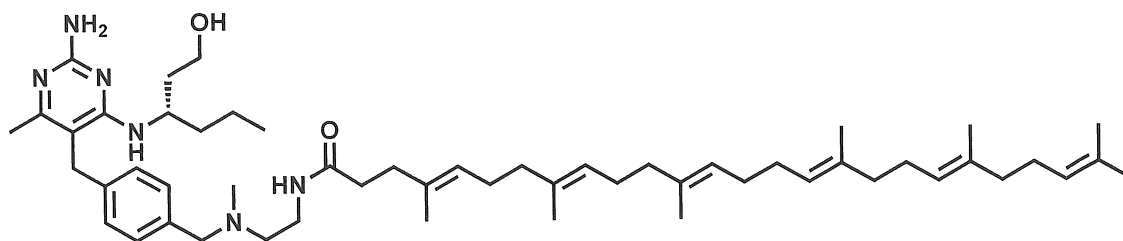
(S)-4-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-3-yl)amino)-6-methylpyrimidin-5-

yl)methyl)benzaldehyt (0,28g, 0,82mmol) được hoà tan trong clorofom (8ml). t-butyl (2-(methylamino)ethyl)carbamate (0,29g, 1,6mmol), axit axetic (0,23ml, 4,1mmol) và natri triaxetoxymetaphosphat (0,52g, 2,5mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên cột amino silicagel

(ethyl axetat: metanol = 99: 1 đến 95: 5) để thu được sản phẩm thô (0,23g, 56 %).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,66 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 0,91-1,77 (m, 6H), 1,40 (s, 9H), 2,12 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,39-2,44 (m, 2H), 3,15-3,46 (m, 4H), 3,43 (s, 2H), 3,61-3,86 (m, 2H), 4,05(m, 1H), 4,67-4,77 (br, 2H), 4,91-5,01 (br, 1H), 7,05 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 2H), 7,18 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 2H).

Bước 7



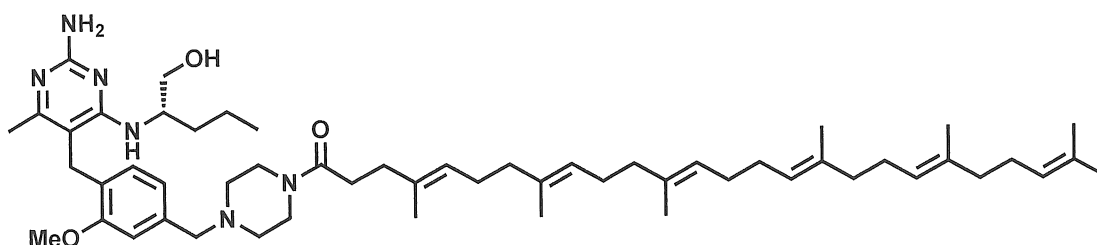
(S)-butyl 2-(((4-((2-amino-4-((1-hydroxyhexan-3-yl)amino)-6-methyl-pyrimidin-5-yl)methyl)benzyl)(methyl)amino)ethyl)carbamate (0,150g, 0,29mmol) được hoà tan trong clorofom (4ml). Hydro clorua (dung dịch 4M trong xyclopentyl methyl ete, 2,2ml, 8,80mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó cô dưới áp suất giảm. Axit (4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenoic (123mg, 0,262mmol), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridin-1-i 3-oxit hexaflophosphat (150mg, 0,393mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,137ml, 0,787mmol) được hoà tan trong N,N-dimetyl formamit (3ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Sản phẩm thô được hoà tan trong N,N-dimetyl formamit (3ml) và bổ sung vào hỗn hợp nêu trên. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung vào, và hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng magie sulfat, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế trên cột amino silicagel (clorofom: metanol = 99: 1 đến 90:10) để thu được sản phẩm mong muốn (80mg, 32%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,71 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H), 0,92-1,83 (m, 27H), 1,95-2,08 (m, 20H), 2,18-2,32 (m, 10H), 2,46 (t, $J = 6,0\text{ Hz}$, 2H), 3,28-3,43 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,64-

3,81 (m, 2H), 4,10 (m, 1H), 4,48-4,58 (br, 2H), 5,06-5,17 (m, 6H), 5,94-6,04 (br, 1H), 7,06 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Hz, 2H). ESI: $[M+H]^+$ 852,6

Ví dụ 2

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-{[(2S)-1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-3-methoxybenzyl}piperazin-1-yl)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-on

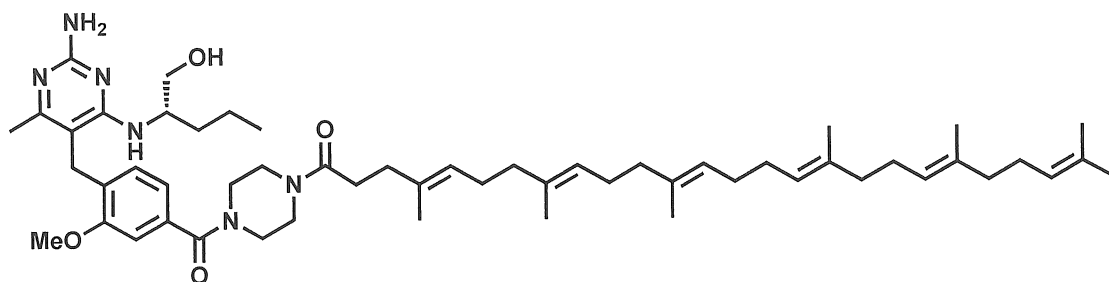


Sản phẩm mong muốn (96mg, 23% theo 2 bước) được điều chế theo cách giống như bước 6 và bước 7 của Ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất (S)-4-((2-amino-4-((1-hydroxypentan-2-yl)amino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzaldehyt đã biết (0,10g, 0,28mmol), t-butyl piperazin-1-carboxylat (0,13g, 0,71mmol) và axit (4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenoic (72mg, 0,15mmol).

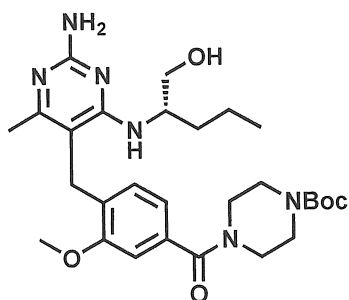
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,77 (t, J = 7,2Hz, 3H), 1,00-1,44 (m, 4H), 1,57-1,65 (m, 21H), 1,88-2,04 (m, 20H), 2,23-2,38 (m, 11H), 3,38-3,74 (m, 6H), 3,44 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,77-4,87 (br, 2H), 5,03-5,11 (m, 6H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H). ESI: $[M+H]^+$ 879,6.

Ví dụ 3

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-{[(2S)-1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-3-methoxybenzoyl}piperazin-1-yl)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-on



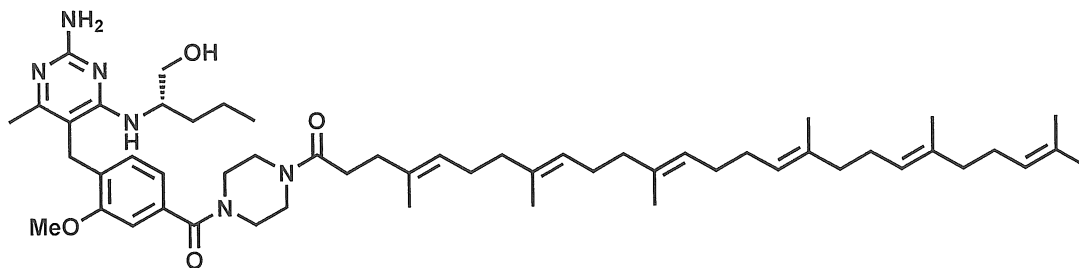
Bước 1



Axit (S)-4-((2-amino-4-((1-hydroxypentan-2-yl)amino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzoic (190mg, 0,507mmol) được điều chế như mô tả trong WO2012/066336, và 1-BOC-piperazin (142mg, 0,761mmol) được hoà tan trong N,N-diethylformamit (5ml). 1-[Bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat (289mg, 0,761mmol) và N,N-diisopropyletylamin (197mg, 1,52mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp thu được được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silicagel (etyl axetat/metanol = 20/1 đến 5/1) để thu được sản phẩm mong muốn (202mg, 73%) dưới dạng chất vô định hình không màu.

MS (ESI⁺): [M+H]⁺ 543,4

Bước 2

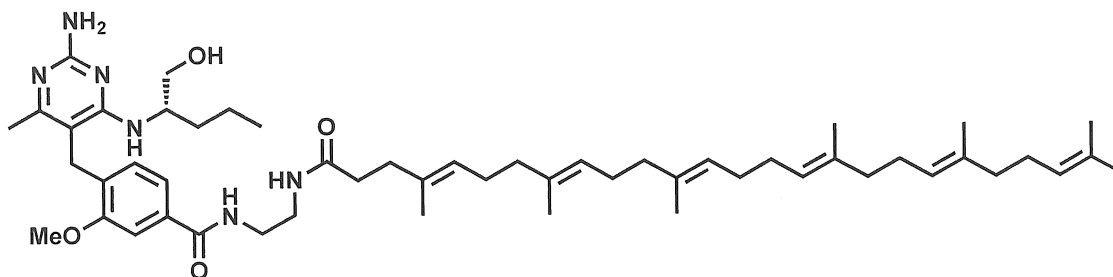


(S)-tert-butyl 4-(4-((2-amino-4-((1-hydroxypentan-2-yl)amino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzoyl)piperazin-1-carboxylat (200mg, 0,369mmol) được hoà tan trong clorofom (3,0ml). Dung dịch axit clohydric-xyclopentyl methyl ete 4M (3ml, 12,0mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Toluene được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn còn lại được bổ sung vào dung dịch chứa axit (4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenoic (166mg, 0,355mmol), 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexafluorophosphat (202mg, 0,532mmol) và N,N-diisopropyl ethyl amin (0,185ml, 1,065mmol) trong N,N-dimethyl formamit (5ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp, và hỗn hợp thu được được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký trên cột silicagel (clorofom/metanol 20/1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (159mg, 50%).

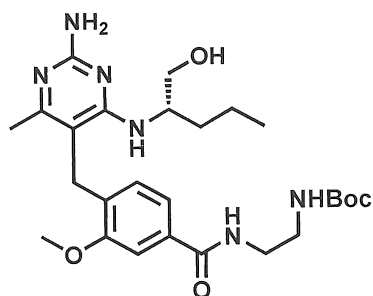
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,83 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H), 1,15-1,48 (m, 4H), 1,58-1,68 (m, 21H), 1,94-2,15 (m, 20H), 2,25-2,32 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,40-2,48 (m, 2H), 3,37-3,80 (m, 12H), 3,93 (s, 3H), 3,99-4,05 (m, 1H), 4,65 (brs, 2H), 4,80 (br, 1H), 5,07-5,18 (m, 6H), 6,86 (dd, $J = 7,8, 1,4\text{ Hz}$, 1H), 6,97-7,00 (m, 2H). MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 893,6.

Ví dụ 4

4-[(2-amino-4-{[(2S)-1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-N-(2-{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenoyl]amino}ethyl)-3-methoxybenzamid



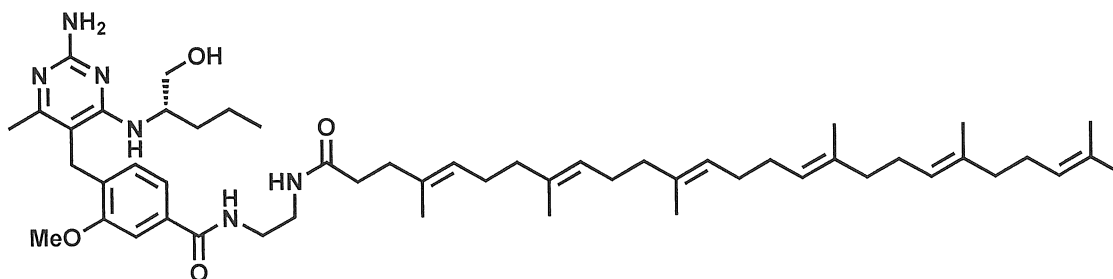
Bước 1



Hợp chất nêu ở đề mục này (216mg, 78%) được điều chế theo cách giống như trong bước 1 của ví dụ 3, bằng cách sử dụng axit (S)-4-((2-amino-4-((1-hydroxypentan-2-yl)amino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-metoxibenzoic (0,14g, 0,41mmol), axit này được điều chế như mô tả trong WO2012/066336, và tert-butyl (2-aminoethyl)carbamate (137mg, 0,855mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,81 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H), 1,07-1,40 (m, 4H), 1,47 (s, 9H), 2,32 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 3H), 3,52-3,57 (m, 2H), 3,63-3,67 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,58 (br, 2H), 4,75-4,77 (br, 1H), 4,97-4,99 (br, 1H), 6,95-6,98 (m, 1H), 7,22-7,23 (m, 1H), 7,27-7,31 (br, 1H), 7,47-7,49 (m, 1H).

Bước 2



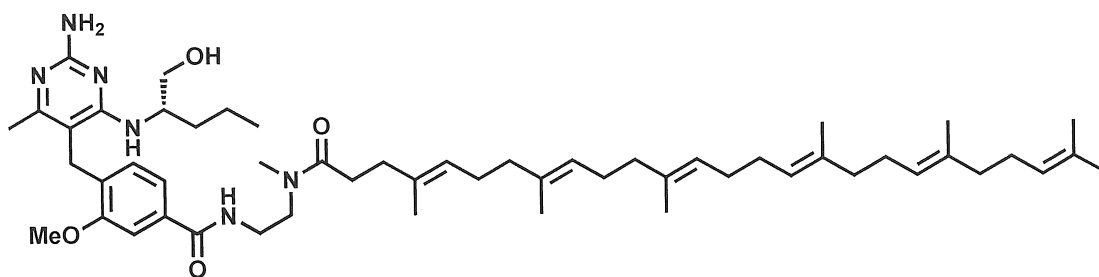
Hợp chất nêu ở đề mục này (84,0mg, 24%) được điều chế theo cách giống như

trong bước 2 của ví dụ 3, bằng cách sử dụng hợp chất thu được trong bước 1 (205mg, 0,397mmol).

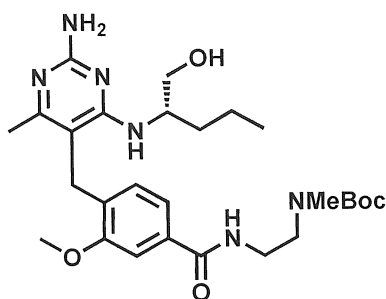
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,81 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H), 1,07-1,46 (m, 4H), 1,55-1,70 (m, 21H), 1,90-2,10 (m, 20H), 2,26-2,30 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 3,38-3,44 (m, 1H), 3,46-3,58 (m, 4H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,54-4,57 (br, 2H), 4,76-4,79 (br, 1H), 5,06-5,15 (m, 6H), 6,10-6,14 (br, 1H), 7,00 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,0, 1,6\text{ Hz}$, 1H), 7,38-7,41 (br, 1H), 7,45 (d, $J = 1,6\text{ Hz}$, 1H). MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 867,6.

Ví dụ 5

4-[(2-amino-4-{[(2S)-1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-N-(2-{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenoyl](methyl)amino}ethyl)-3-methoxybenzamid



Bước 1

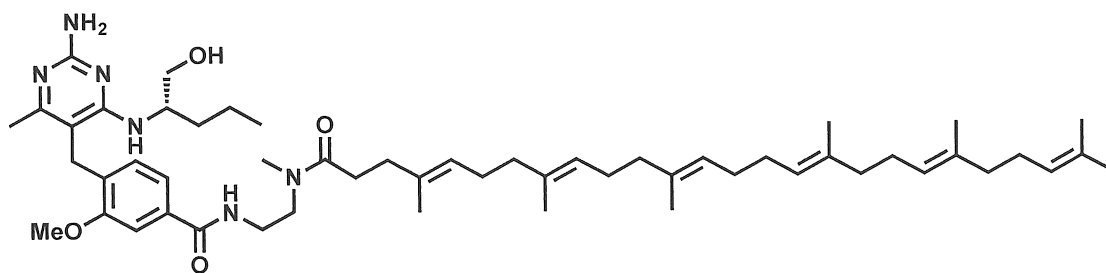


Hợp chất nêu ở đề mục này (242mg, 81%) được điều chế theo cách giống như trong bước 1 của ví dụ 3, bằng cách sử dụng axit (S)-4-((2-amino-4-((1-hydroxypentan-2-yl)amino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl)-3-methoxybenzoic (0,14g, 0,41mmol), axit này được điều chế như mô tả trong WO2012/066336, và t-butyl este

của axit N-(2-aminoethyl)-N-metyl carbamic (98mg, 0,561mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,84 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H), 1,07-1,41 (m, 4H), 1,43 (s, 9H), 2,31 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 3,39-3,44 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,62-3,67 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,97-4,02 (m, 1H), 4,55-4,59 (br, 2H), 4,74-4,78 (br, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,47-7,50 (m, 2H).

Bước 2



Hợp chất nêu ở đề mục này (149mg, 38%) được điều chế theo cách giống như trong bước 2 của ví dụ 3, bằng cách sử dụng hợp chất thu được trong bước 1 (236mg, 0,445mmol).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 0,80 (t, $J = 7,3\text{Hz}$, 3H), 1,06-1,45 (m, 4H), 1,56-1,68 (m, 21H), 1,90-2,09 (m, 20H), 2,21-2,31 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,37-2,43 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,37-3,45 (m, 1H), 3,55-3,69 (m, 5H), 3,73 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,97-4,03 (m, 1H), 4,55-4,58 (br, 2H), 4,77-4,80 (br, 1H), 5,06-5,14 (m, 6H), 7,00 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,24 (dd, $J = 8,0, 1,2\text{ Hz}$, 1H), 7,44 (d, $J = 1,6\text{ Hz}$, 1H), 7,53-7,55 (br, 1H). MS (ESI $^+$): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 881,6.

Ví dụ thử nghiệm 1

Để gây miễn dịch lần thứ nhất, hỗn hợp có thể tích bằng nhau của ovalbumin (OVA) (1 mg/ml) và hợp chất nêu trong ví dụ nêu trên (0,1 mg/ml) được sử dụng trong cơ cho cơ bụng chân của chuột C57BL/6 (100 μl /con chuột). Hai tuần sau, lượng giống hệt của chính hỗn hợp này được sử dụng trong cơ cho cơ bụng chân để gây miễn dịch nhắc lại. Một tuần sau khi gây miễn dịch nhắc lại, máu ở tim được thu lấy trong điều kiện gây mê bằng cách xông isofluran, và huyết tương được thu hồi bằng cách ly

tâm. Lượng IgG đặc hiệu OVA trong huyết tương được xác định bằng phương pháp ELISA bằng cách sử dụng kit ELISA IgG của chuột kháng ovalbumin (Alpha Diagnostic) (xem Fig.1).

Ngoài ra, các lượng IgG và IgG2c đặc hiệu OVA1 trong huyết tương của chuột đã được gây miễn dịch được xác định bằng phương pháp ELISA. Cụ thể, dung dịch OVA (SIGMA) được bổ sung vào đĩa có 96 lỗ, sau đó phong bế bằng 1% sữa đã gạn kem (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Mẫu huyết tương được pha loãng bằng dung dịch đệm phosphat, và tiếp đó kháng thể thứ cấp (IgG1 (Jackson) hoặc IgG2c (Southern Bio) của dê kháng chuột) được bổ sung vào. Cơ chất peroxidaza dùng cho vi lỗ SureBlue™ TMB (KPL) được bổ sung vào, và sản phẩm của phản ứng enzym được xác định bằng bộ phận đọc vi đĩa (xem Fig.2).

Tất cả các hợp chất nêu trong các ví dụ 1 đến 5 đều cảm ứng IgG đặc hiệu OVA mạnh hơn so với nhóm đối chứng âm. Cụ thể, hợp chất nêu trong ví dụ 1 và ví dụ 4 cảm ứng sự sản sinh IgG đặc hiệu OVA đáng kể so với nhóm đối chứng âm. Ngoài ra, hợp chất nêu trong ví dụ 1 và ví dụ 4 làm tăng đáng kể tỷ lệ của IgG2c (một trong số các IgG loại Th1) với IgG1 (một trong số các IgG loại Th2), so với nhóm đối chứng âm.

Ví dụ thử nghiệm 2

Tế bào lách được lấy từ chuột thu được trong ví dụ thử nghiệm 1. Tế bào này được bổ sung OVA và Brefeldin A (eBioscience) và nuôi cấy qua đêm. Tế bào đã nuôi cấy được thu hoạch, nhuộm bằng kháng thể kháng CD3e của chuột được đánh dấu bằng APC, kháng thể kháng CD4 của chuột được đánh dấu bằng FITC và thuốc nhuộm cố định để xác định khả năng sống Fluor® 450 (eBioscience), và được cố định trong dung dịch đệm cố định/tạo khả năng thấm (eBioscience). Sau khi xử lý trong dung dịch đệm tạo khả năng thấm (eBioscience), tế bào này được nhuộm bằng hỗn hợp kháng thể gồm kháng thể kháng IFN- γ được đánh dấu bằng PerCP-Cy5,5, kháng thể kháng IL-2 được đánh dấu bằng PE-Cy7, và TNF- α được đánh dấu bằng PE

(eBioscience). Việc thu nhận và phân tích dữ liệu được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị FACS Cant II (BD Biosciences) và chương trình phần mềm FLOWJO (TreeStar). Kết quả được thể hiện trên Fig.3.

Tế bào lách cũng được nhuộm bằng kháng thể kháng CD3e của chuột được đánh dấu bằng eFluor 450, kháng thể kháng CD8 của chuột được đánh dấu bằng Alexa Fluor® 647, H-2K^b OVA Tetrame-SINFEKL được đánh dấu bằng PE (MBL) và thuốc nhuộm cố định để xác định khả năng sống eFluor 520 (eBioscience). Việc thu nhận và phân tích dữ liệu được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị FACS Cant II (BD Biosciences) và chương trình phần mềm FLOWJO (TreeStar). Kết quả được thể hiện trên Fig.4.

Tế bào lách được ủ tiếp với hỗn hợp kháng thể gồm kháng thể kháng CD3e của chuột được đánh dấu bằng eFluor450, kháng thể kháng CD8 của chuột được đánh dấu bằng Alexa Fluor647, kháng thể kháng CD44 của chuột được đánh dấu bằng PE-Cy7, kháng thể kháng CD62L của chuột được đánh dấu bằng PerCP-Cy5,5 và thuốc nhuộm cố định để xác định khả năng sống Dye520 (eBioscience). Việc thu nhận và phân tích dữ liệu được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị FACS Cant II (BD Biosciences) và chương trình phần mềm FLOWJO (TreeStar). Kết quả được thể hiện trên Fig.5.

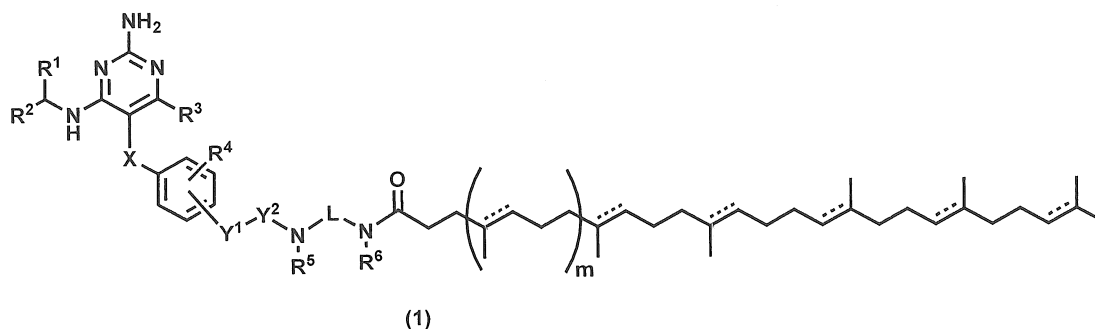
Hợp chất nêu trong ví dụ 1 và ví dụ 4 làm tăng đáng kể tỷ lệ lympho bào T dương tính với CD4 đa chức năng đặc hiệu OVA, tỷ lệ lympho bào T dương tính với CD8 đặc hiệu với OVA bị giới hạn bởi MHC, và tỷ lệ lympho bào T trí nhớ thực hiện dương tính với CD8, so với nhóm đối chứng âm.

Khả năng áp dụng công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có thể dùng làm tá dược, chất này được bổ sung vào chế phẩm vacxin để làm tăng tác dụng kích thích miễn dịch.

YÊU CẦU BẢO HỘ

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



trong đó

X là metylen, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, SO, SO₂ hoặc NR⁷ trong đó R⁷ là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

R¹ và R² độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, với điều kiện là khi nhóm alkyl được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nguyên tử halogen và nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R³ là nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm alkoxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkylthio có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R⁴ là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, nhóm alkoxy có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm xyano;

Y¹ là liên kết đơn, -(CR⁹R¹⁰)_p-, -CH=CH-(CR⁹R¹⁰)_q-, -C≡C-(CR⁹R¹⁰)_q- hoặc -(CR⁹R¹⁰)_r-O-(CR⁹R¹⁰)_r- trong đó R⁹, R¹⁰, R^{9'}, và R^{10'} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon;

Y² là liên kết đơn hoặc -C(O)-;

L là alkylen mạch thẳng được thế hoặc không được thế có 2 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm hóa trị hai có nguồn gốc từ xycloalkan có 4 đến 8 cạnh, với điều

kiện là khi alkylen mạch thẳng hoặc xycloalkan được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon, nhóm hydroxy và nguyên tử halogen, và một nhóm bất kỳ của nhóm metylen trong alkylen mạch thẳng của L tùy ý được thế bằng nhóm cacbonyl;

R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc R^5 hoặc R^6 được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ của L để tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh, hoặc R^5 và R^6 cùng tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế; với điều kiện là khi nhóm alkyl được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nguyên tử halogen; khi dị vòng no chứa nitơ có 4 đến 8 cạnh hoặc dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm propyl, nhóm hydroxymetyl, nhóm hydroxyetyl, nhóm cacbonyl, nhóm hydroxy và nguyên tử halogen;

m là 0 hoặc 1;

p là số nguyên 1 đến 6;

q và q' độc lập là số nguyên 0 đến 4;

r là số nguyên 0 đến 5, và r' là số nguyên 1 đến 5, với điều kiện là r' là số nguyên bằng hoặc lớn hơn 2 khi tổng của r và r' là bằng hoặc nhỏ hơn 5 và Y^2 là liên kết đơn; và

----- độc lập là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó X là metylen, nguyên tử oxy hoặc NR^7 trong đó R^7 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon; R^1 và R^2 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl được thế hoặc không được thế có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, với điều kiện là khi nhóm alkyl được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao

gồm nhóm hydroxy và nguyên tử halogen; R^3 là nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon; và R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkoxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó ----- là các liên kết đơn hoặc các liên kết đôi.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó Y^1 là liên kết đơn hoặc $-(CR^9R^{10})_p-$ trong đó R^9 và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon; và Y^2 là liên kết đơn hoặc $-C(O)-$.

5. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 4, trong đó Y^1 là liên kết đơn; và Y^2 là $-C(O)-$.

6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 4, trong đó Y^1 là $-(CR^9R^{10})_p-$ trong đó R^9 và R^{10} độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon; p là số nguyên 1 đến 3; và Y^2 là liên kết đơn.

7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 3, trong đó Y^1 là $-(CR^9R^{10})_r-O-(CR^9R^{10})_{r'}$ trong đó R^9 , R^{10} , R^9 và $R^{10'}$ độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon; r là 0 hoặc 1; và r' là 1 hoặc 2.

8. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó L là alkylen mạch thẳng có 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon.

9. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó

X là metylen;

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl;

R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon;

R^3 là nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm alkyl có 1 đến 3

nguyên tử cacbon hoặc nhóm alkoxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon;

Y^1 là liên kết đơn hoặc metylen;

Y^2 là liên kết đơn hoặc $-C(O)-$;

L là alkylen mạch thẳng có 2 hoặc 3 nguyên tử cacbon;

R^5 và R^6 độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hoặc R^5 và R^6 cùng tạo thành dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế, với điều kiện khi dị vòng no chứa nitơ có 5 đến 8 cạnh này được thế, nó được thế bằng 1 đến 4 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nguyên tử halogen;

m là 0 hoặc 1; và

----- đều là liên kết đôi.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

(4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[{4-[(2-amino-4-{[(3S)-1-hydroxyhexan-3-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]benzyl}(methylamino)ethyl]-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenamit;

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-{[(2S)-1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-3-methoxybenzyl}piperazin-1-yl)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-on;

(4E,8E,12E,16E,20E)-1-(4-{4-[(2-amino-4-{[(2S)-1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-3-methoxybenzoyl}piperazin-1-yl)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaen-1-on;

4-[(2-amino-4-{[(2S)-1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-N-(2-{[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenoyl]amino}ethyl)-3-methoxybenzamid; hoặc

4-[(2-amino-4-{[(2S)-1-hydroxypentan-2-yl]amino}-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-N-

(2-[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenoyl](methylamino)ethyl)-3-methoxybenzamid;

hoặc muối được dùng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (4E,8E,12E,16E,20E)-N-{2-[4-[(2-amino-4-[(3S)-1-hydroxyhexan-3-yl]amino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]benzyl}(methylamino)ethyl}-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenamit;

hoặc muối được dùng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 4-[(2-amino-4-[(2S)-1-hydroxypentan-2-yl]amino)-6-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-N-(2-[(4E,8E,12E,16E,20E)-4,8,12,17,21,25-hexamethylhexacos-4,8,12,16,20,24-hexaenoyl]amino)ethyl)-3-methoxybenzamid;

hoặc muối được dùng của nó.

13. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dùng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12.

14. Dược phẩm theo điểm 13, trong đó dược phẩm này còn chứa kháng nguyên.

15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó kháng nguyên là kháng nguyên có nguồn gốc từ tác nhân gây bệnh hoặc kháng nguyên khối u.

16. Dược phẩm theo điểm 14 hoặc 15, trong đó kháng nguyên là peptit hoặc protein.

17. Tá dược vacxin chứa hợp chất hoặc muối được dùng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12.

18. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dùng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 để tăng cường phản ứng miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên ở động vật có vú.

19. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dùng của nó theo điểm bất kỳ trong số

các điểm từ 1 đến 12 để nâng cao khả năng đáp ứng miễn dịch của động vật có vú.

20. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 để tăng cường phản ứng miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên ở động vật có vú, trong đó dược phẩm này được dùng đồng thời với chất kháng nguyên hoặc ở thời điểm bất kỳ trước hoặc sau chất kháng nguyên.

21. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 để nâng cao khả năng đáp ứng miễn dịch của động vật có vú, trong đó dược phẩm này được dùng đồng thời với chất kháng nguyên hoặc ở thời điểm bất kỳ trước hoặc sau chất kháng nguyên.

22. Kit bao gồm:

- a) hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 12;
- b) kháng nguyên;
- c) vật chứa hoặc thiết bị để chứa dạng liều dùng đơn vị của a) và b) kết hợp hoặc riêng biệt.

Fig.1

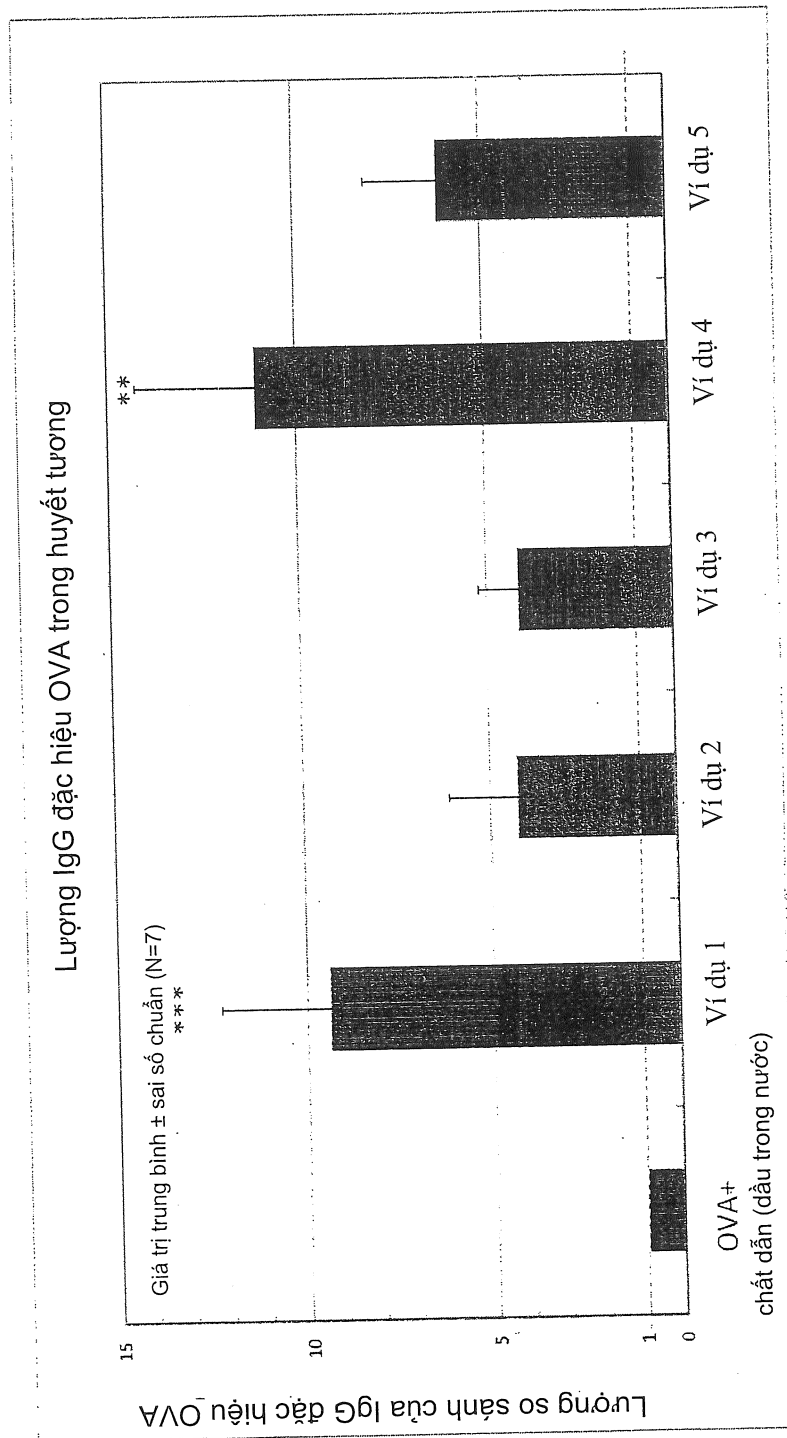


Fig.2

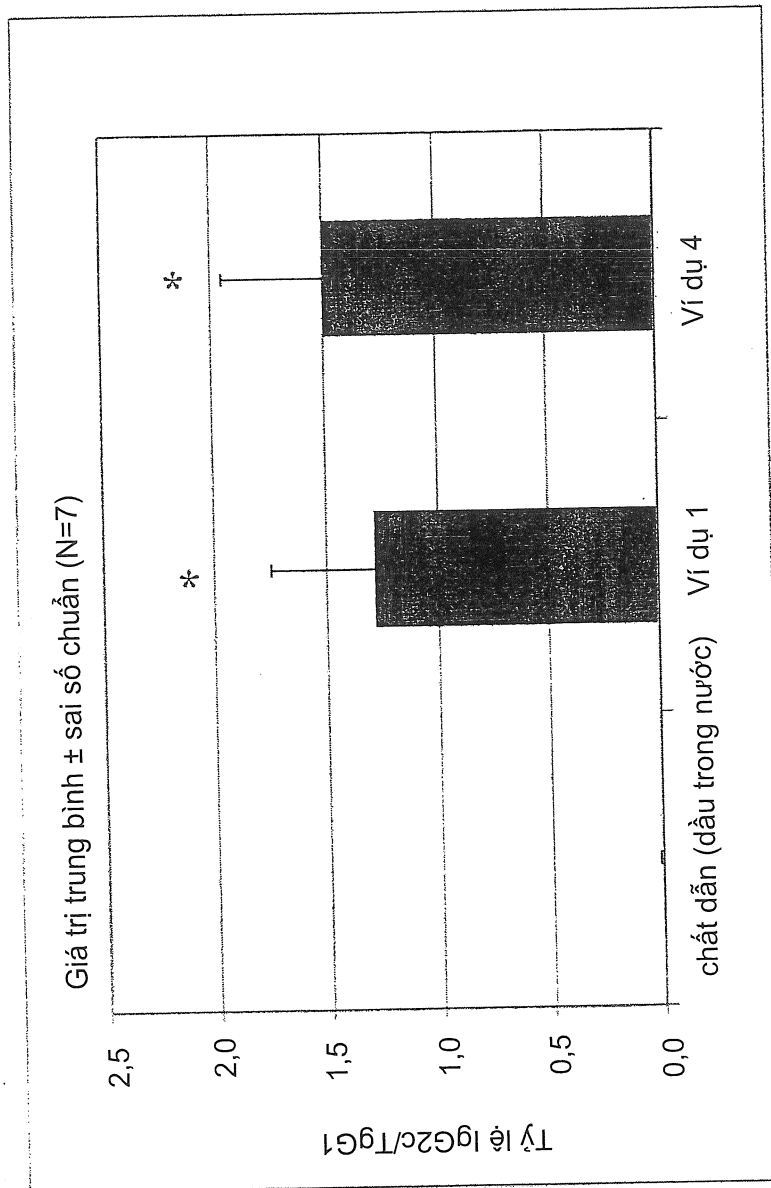


Fig.3

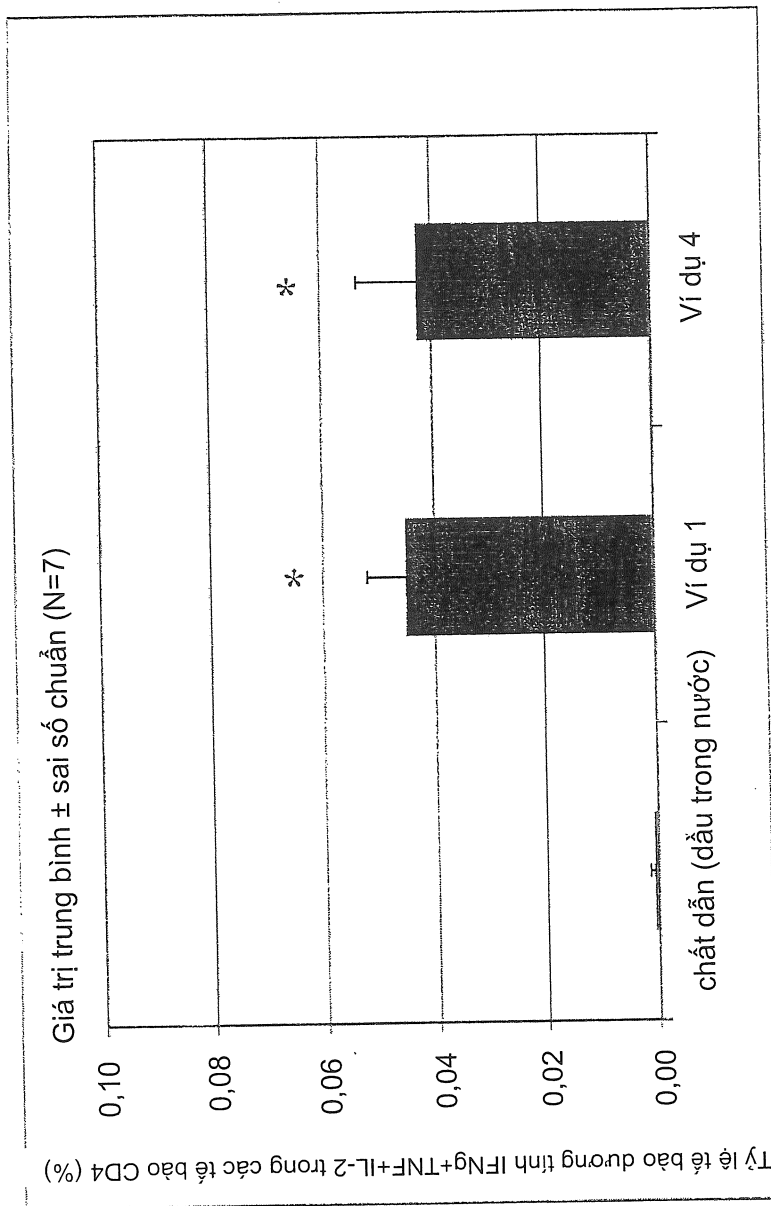


Fig.4

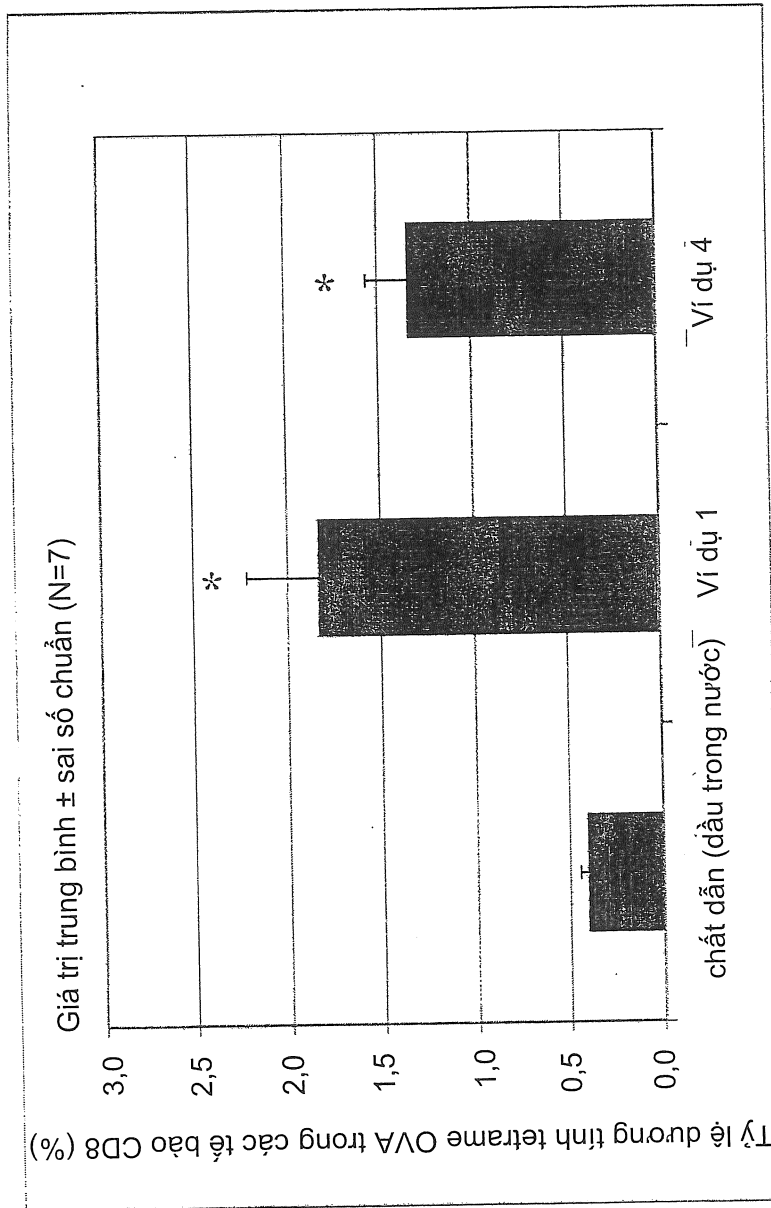


Fig.5

