



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

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

(11)



1-0039369

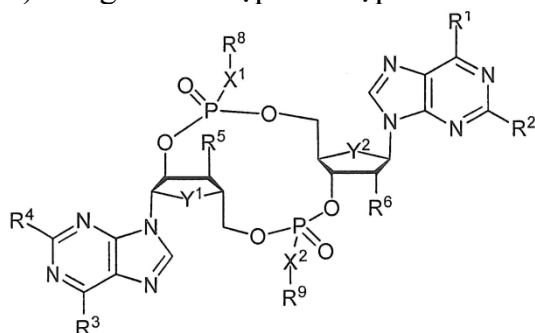
(51)⁸ C07H 21/00; A61P 35/00; A61K
31/7084; A61P 31/12

(13) B

- (21) 1-2018-02364 (22) 01/12/2016
(86) PCT/IB2016/057265 01/12/2016 (87) WO 2017/093933 A1 08/06/2017
(30) 62/262,668 03/12/2015 US; 62/299,253 24/02/2016 US; 62/299,704 25/02/2016 US;
62/327,579 26/04/2016 US; 62/332,517 06/05/2016 US
(45) 25/04/2024 433 (43) 25/09/2018 366A
(73) GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT
LIMITED (GB)
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom
(72) ADAMS, Jerry Leroy (US); DUFFY, Kevin J. (US); LIAN, Yiqian (CN).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT PURIN DINUCLEOTIT VÒNG LÀM CHẤT ĐIỀU BIẾN CHẤT
KÍCH THÍCH GEN INTERFERON (STING), DƯỢC PHẨM VÀ CHẾ PHẨM
CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



(I)

trong đó Y¹, Y², X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, và R⁹ là như được định nghĩa trong bản mô tả;

và muối được dụng và các chất hỗn biến của nó, chế phẩm, tổ hợp và thuốc chứa hợp chất này để điều trị các bệnh trong đó việc điều biến chất kích thích gen interferon (STING-Stimulator of Interferon Genes) là có lợi, ví dụ bệnh viêm, bệnh dị ứng và tự miễn dịch, bệnh nhiễm khuẩn, ung thư, hội chứng tiền ung thư và dùng làm tá chất vacxin.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

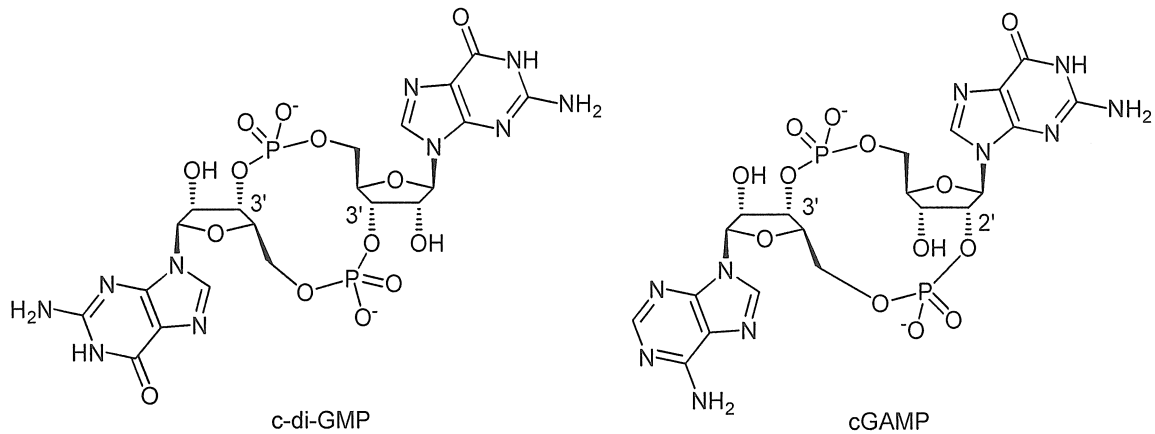
Sáng chế đề cập đến hợp chất, dược phẩm, tổ hợp và thuốc chứa hợp chất này để điều trị bệnh trong đó sự điều biến chất kích thích gen Interferon (Stimulator of Interferon Genes - STING) là có lợi, ví dụ bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch và dị ứng, bệnh nhiễm trùng, bệnh nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), bệnh AIDS, bệnh ung thư, hội chứng tiền ung thư và dùng làm chế phẩm gây miễn dịch hoặc tá chất vaccin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Động vật có xương sống thường xuyên bị đe dọa bởi sự xâm lấn của vi sinh vật và đã tiến hóa phát triển cơ chế bảo vệ miễn dịch để ngăn ngừa tác nhân gây bệnh lây nhiễm. Đối với động vật có vú, hệ thống miễn dịch này bao gồm hai loại: miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch đáp ứng. Hệ thống miễn dịch bẩm sinh mà được khởi phát bằng thụ thể nhận diện kiểu mẫu (Pattern Recognition Receptor - PRR) mà phát hiện phối tử từ tác nhân gây bệnh cũng như sự phá hủy liên quan đến các dạng phân tử (Takeuchi O. et al, Cell, 2010: 140, 805-820). Một lượng lớn các thụ thể này đã được xác định bao gồm thụ thể giống Toll (Toll-like receptor - TLR), thụ thể lectin loại C, thụ thể giống gen cảm ứng axit retinoic I (Retinoic acid inducible gene I - RIG-I) và thụ thể giống NOD (NOD-like receptor - NLR) và cảm biến ADN sợi kép. Sự hoạt hóa PRR tạo ra sự điều hòa tăng cường gen tham gia vào đáp ứng viêm bao gồm interferon typ 1, xytokin và chemokin tiền gây viêm mà ức chế sự sao chép của tác nhân gây bệnh và tạo thuận lợi cho miễn dịch đáp ứng.

Protein thích ứng STING, còn được gọi là TMEM 173, MPYS, MITA và ERIS, được xác định là phân tử tín hiệu trung tâm trong đáp ứng miễn dịch bẩm sinh đối với axit nucleic trong bào tương (Ishikawa H and Barber G N, Nature, 2008: 455, 674-678; WO2013/1666000). Sự hoạt hóa STING tạo ra sự điều hòa tăng cường con đường IRF3 và NF κ B dẫn đến sự cảm ứng của interferon- β và xytokin khác. STING là quan trọng cho đáp ứng đối với ADN trong bào tương của tác nhân gây bệnh hoặc có nguồn gốc từ vật chủ, và của axit nucleic đặc biệt được gọi là dinucleotit vòng (Cyclic dinucleotide - CDN).

Đầu tiên, CDN được xác định là chất truyền tin thứ cấp của vi khuẩn chịu trách nhiệm cho việc kiểm soát các đáp ứng trong tế bào nhân rải rác. CDN của vi khuẩn, như c-di-GMP là phân tử đối xứng đặc trưng bởi hai liên kết 3',5' phosphodiester.



Gần đây, sự hoạt hóa trực tiếp STING bằng CDN của vi khuẩn đã được xác nhận bằng tinh thể học tia X (Burdette D L and Vance R E, *Nature Immunology*, 2013: 14, 19-26). CDN của vi khuẩn và hợp chất tương tự của chúng đang thu hút được sự quan tâm như là tá chất vaccin (Libanova R. et al, *Microbial Biotechnology* 2012: 5, 168-176; WO2007/054279, WO2005/087238).

Mới gần đây, đáp ứng đối với ADN trong bào tương đã được làm sáng tỏ và được xác định là tham gia vào sự tạo ra, bằng enzym được gọi là GMP-AMP synthaza vòng (cGAS, còn được gọi là C6orf150 hoặc MB21D1), của phân tử tín hiệu CDN mới ở động vật được xác định là cGAMP, mà sau đó hoạt hóa STING. Không giống với CDN của vi khuẩn, cGAMP phân tử không đối xứng đặc trưng bởi hỗn hợp các liên kết 2',5' và 3',5' phosphodiester của nó. (Gao P et al, *Cell*, 2013: 153, 1-14). Sự tương tác của cGAMP với STING còn được xác định bằng tinh thể học tia X (Cai X et al, *Molecular Cell*, 2014: 54, 289-296).

Đầu tiên, interferon được mô tả là chất mà có thể bảo vệ tế bào không bị nhiễm khuẩn (Isaacs & Lindemann, *J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci.* 1957: 147, 258-267). Ở người, họ interferon typ I của các protein có liên quan được mã hóa bằng gen trên nhiễm sắc thể 9 và mã hóa ít nhất 13 chất đồng phân của interferon alpha (IFN α) và một chất đồng phân của interferon beta (IFN β). IFN α tái tổ hợp đầu tiên được cấp phép có tác dụng trị liệu sinh lý và đã trở thành chất trị liệu quan trọng

trong điều trị nhiễm virus và ở bệnh ung thư. Ngoài hoạt tính kháng virus trực tiếp trên tế bào, interferon còn được xác định là chất điều biến hiệu lực của đáp ứng miễn dịch, tác động trên tế bào của hệ miễn dịch.

Việc sử dụng hợp chất có phân tử nhỏ mà có thể kích thích đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, bao gồm sự hoạt hóa interferon typ I và xytokin khác, có thể trở thành chiến lược quan trọng đối với việc điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ở người bao gồm sự nhiễm virus. Phương pháp điều chỉnh miễn dịch này có thể xác định được hợp chất mà có thể hữu ích không chỉ đối với bệnh lây nhiễm mà còn đối với bệnh ung thư (Zitvogel, L., et al., *Nature Reviews Immunology*, 2015 15(7), p405-414), bệnh dị ứng (Moisan J. et al, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2006: 290, L987-995), tình trạng bệnh lý viêm khác như bệnh viêm ruột (Rakoff-Nahoum S., *Cell.*, 2004, 23, 118(2): 229-41), và dùng làm chất phụ trợ cho vacxin (Persing et al. *Trends Microbiol.* 2002: 10(10 Suppl), S32-7 và Dubensky et al., *Therapeutic Advances in Vaccines*, công bố trực tuyến ngày 5 tháng 9 năm 2013).

Bệnh dị ứng liên quan đến đáp ứng miễn dịch sai lệch liên quan đến Th2 đối với chất gây dị ứng. Đáp ứng Th2 liên quan đến mức tăng của IgE, mà, nhờ tác dụng của nó trên dưỡng bào, làm tăng sự quá mẫn đối với chất gây dị ứng, mà tạo ra các triệu chứng dễ thấy, ví dụ, ở bệnh viêm mũi dị ứng và bệnh hen suyễn. Ở người khỏe mạnh, đáp ứng miễn dịch đối với chất gây dị ứng được cân bằng hơn với đáp ứng hỗn hợp Th2/Th1 và đáp ứng điều hòa tế bào T. Sự cảm ứng của interferon typ 1 được xác định là làm giảm xytokin loại Th2 trong môi trường nội tại và làm tăng đáp ứng Th1/Treg. Trong trường hợp này, sự cảm ứng của interferon typ 1 bằng, ví dụ, sự hoạt hóa STING, có thể tạo ra lợi ích để điều trị bệnh dị ứng như bệnh hen suyễn và bệnh viêm mũi dị ứng (Huber J.P. et al *J Immunol* 2010: 185, 813-817).

Trái lại, sự sản sinh IFN typ I gia tăng và kéo dài có liên quan đến nhiều loại bệnh nhiễm khuẩn mạn tính, bao gồm *Mycobacteria* (Collins et al, *CHM* 2015; Wassermann et al., *CHM* 2015; Watson et al., *CHM* 2015), *Franciscella* (Storek et al., *JI* 2015; Jin et al., *JI* 2011), *Chlamydia* (Prantner et al., *JI* 2010; Barker et al., *Mbio* 2013; Zhang et al., *JI* 2014), *Plasmodium* (Sharma et al., *Immunity* 2011) và HIV (Herzner et al., *Nat Immunol* 2015; Nissen et al., *Clin Exp Immunol* 2014; Gao et al., *Science* 2013; Lahaye et al, *Science* 2013;) (reviewed in Stifter and Feng, *JI* 2014). Tương tự, sự sản sinh interferon typ I quá mức được tìm thấy ở các bệnh nhân mắc các dạng phức tạp

của bệnh tự miễn dịch. Bằng chứng về gen ở người và được minh chứng từ các nghiên cứu ở các mẫu động vật đã chứng minh giả thiết rằng sự ức chế STING làm suy giảm interferon typ I mà gây nên bệnh tự miễn dịch (Crow YJ, et al., Nat. Genet. 2006; 38:917-920, Stetson DB, et al., Cell 2008; 134:587-598). Vì thế, các chất ức chế STING có khả năng điều trị cho bệnh nhân có interferon typ I mạn tính và sự sản sinh xytokin gây viêm liên quan đến bệnh nhiễm khuẩn hoặc các bệnh tự miễn dịch phức tạp. Bệnh dị ứng liên quan đến đáp ứng miễn dịch sai lệch liên quan đến Th2 đối với chất gây dị ứng.

Các hợp chất mà gắn kết với STING và đóng vai trò làm chất chủ vận đã thể hiện là cảm ứng interferon typ 1 và xytokin khác trong thời gian ủ bệnh với các tế bào đơn nhân máu ngoại vi (PBMCs) ở người. Hợp chất mà cảm ứng interferon ở người có thể hữu ích để điều trị các bệnh, ví dụ, điều trị bệnh dị ứng và bệnh viêm khác, ví dụ, bệnh viêm mũi dị ứng và bệnh hen suyễn, điều trị bệnh lây nhiễm và bệnh ung thư, và cũng có thể hữu ích dùng làm chế phẩm gây miễn dịch hoặc chất phụ trợ cho vaccin. Hợp chất mà gắn kết với STING có thể tác dụng như là chất đối kháng và có thể hữu ích trong việc điều trị, ví dụ, bệnh tự miễn dịch.

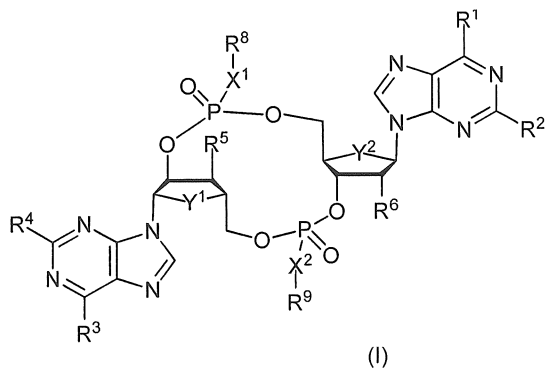
Do đó, có thể cho rằng, việc hướng đích STING bằng cách hoạt hóa hoặc chất ức chế có thể là phương pháp đầy hứa hẹn để điều trị bệnh trong đó sự điều biến đối với con đường IFN typ 1 tạo ra lợi ích trị liệu, bao gồm bệnh viêm, bệnh dị ứng và tự miễn dịch, bệnh lây nhiễm, bệnh ung thư, hội chứng tiền ung thư và dùng làm chế phẩm gây miễn dịch hoặc chất phụ trợ cho vaccin.

Công bố đơn sáng chế quốc tế WO2014/093936, WO2014/189805, WO2013/185052, U.S.2014/0341976, WO 2015/077354, PCT/EP2015/062281 và GB 1501462.4 bộc lộ các di-nucleotit vòng và sử dụng chúng để gây đáp ứng miễn dịch.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất di-nucleotit vòng khác, thích hợp để điều trị bệnh ung thư.

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



trong đó Y¹, Y², X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, và R⁹ là như được định nghĩa dưới đây và muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong việc điều trị bệnh.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó để sử dụng để điều trị bệnh trong đó sự điều biến STING là có lợi.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó để sử dụng để điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch và dị ứng và bệnh tự miễn dịch, bệnh nhiễm trùng, bệnh ung thư, hội chứng tiền ung thư và dùng làm chế phẩm gây miễn dịch hoặc tá chất vaccin.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh trong đó sự điều biến STING là có lợi cho đối tượng bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch và dị ứng, bệnh nhiễm trùng và bệnh ung thư cho đối tượng bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó trong việc sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh trong đó sự điều biến STING là có lợi.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch và dị ứng, bệnh nhiễm trùng, hội chứng tiền ung thư và bệnh ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác để sử dụng trong việc điều trị bệnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác để sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý trong đó sự điều biến STING là có lợi.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác để sử dụng để điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch và dị ứng, bệnh nhiễm trùng, hội chứng tiền ung thư và bệnh ung thư.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý trong đó sự điều biến STING là có lợi cho đối tượng bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch và dị ứng, bệnh nhiễm trùng và bệnh ung thư cho đối tượng bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa gây miễn dịch hoặc chất bổ trợ cho vacxin chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều chất kích thích miễn dịch.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm gây miễn dịch chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm gây miễn dịch chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất chế phẩm gây miễn dịch chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên, để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bao gồm cho người mắc bệnh hoặc dễ mắc bệnh sử dụng chế phẩm gây miễn dịch chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất chế phẩm gây miễn dịch hoặc vacxin chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất chế phẩm gây miễn dịch chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất chế phẩm gây miễn dịch hoặc vacxin chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên, để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh bao gồm cho người mắc bệnh hoặc dễ mắc bệnh sử dụng chế phẩm vacxin chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm HIV, ở người bị nhiễm hoặc có nguy cơ bị nhiễm bệnh bằng cách cho người đó sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm AIDS, ở người bị nhiễm bằng cách cho người đó sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhiễm HIV ở người bằng cách cho người đó sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện cấu tạo của các hợp chất từ 1 đến 13, trong đó R^7 là như được định nghĩa ở công thức (I).

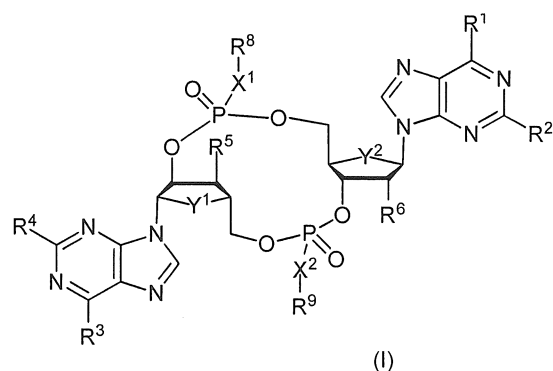
Fig.2 thể hiện cấu tạo của các hợp chất từ 14 đến 26, trong đó R^7 là như được định nghĩa ở công thức (I).

Fig.3 thể hiện cấu tạo của các hợp chất từ 27 đến 39, trong đó R^7 là như được định nghĩa ở công thức (I).

Fig.4 thể hiện cấu tạo của các hợp chất từ 40 đến 42.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có công thức (I):



trong đó:

Y^1 và Y^2 độc lập là CH_2 hoặc O;

X^1 và X^2 độc lập là S hoặc O;

R^1 là OH và R^2 là NH_2 hoặc R^1 là NH_2 và R^2 là H;

R^3 là OH và R^4 là NH_2 hoặc R^3 là NH_2 và R^4 là H;

R^5 được chọn từ: F, OH, và $OC(O)R^7$;

R^6 được chọn từ: F, OH, và $OC(O)R^7$;

với điều kiện: khi R^5 hoặc R^6 đều không phải là F, ít nhất một trong số Y^1 và Y^2 là CH_2 ; và

R^8 và R^9 độc lập được chọn từ: H, $CH_2OC(O)R^7$, $CH_2OCO_2R^7$,

$CH_2CH_2SC(O)R^7$, và $CH_2CH_2SSCH_2R^7$;

với điều kiện: khi cả hai X^1 và X^2 đều là O, ít nhất một trong số R^8 và R^9 không là H;

trong đó R^7 được chọn từ: aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, C_{1-20} alkyl và C_{1-20} alkyl được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ: aryl, xycloalkyl, hydroxy và F;

và muối được dụng của nó.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), ít nhất một trong số Y^1 và Y^2 là O.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), cả hai Y^1 và Y^2 đều là O.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), ít nhất một trong số X^1 và X^2 là S. Thích

hợp là, trong hợp chất có công thức (I), X^1 là S. Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), cả hai X^1 và X^2 là S.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), R^1 là NH_2 và R^2 là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), R^5 là OH.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), R^6 là F.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), khi một trong số R^8 và R^9 không là H, nó là $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}alkyl$.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), khi một trong số R^8 và R^9 không là H, nó là $CH_2CH_2SSC_{1-4}alkylOH$.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), khi X^1 là S, R^8 và R^9 là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), khi X^2 là S, R^8 và R^9 là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), một trong số R^8 và R^9 là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), khi X^1 và X^2 là O, một trong số R^8 và R^9 là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), R^7 là C_{12-18} alkyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), R^7 được chọn từ: C_{1-20} alkyl và C_{1-20} alkyl được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ: aryl, xycloalkyl và F.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), R^7 là C_{1-20} alkyl.

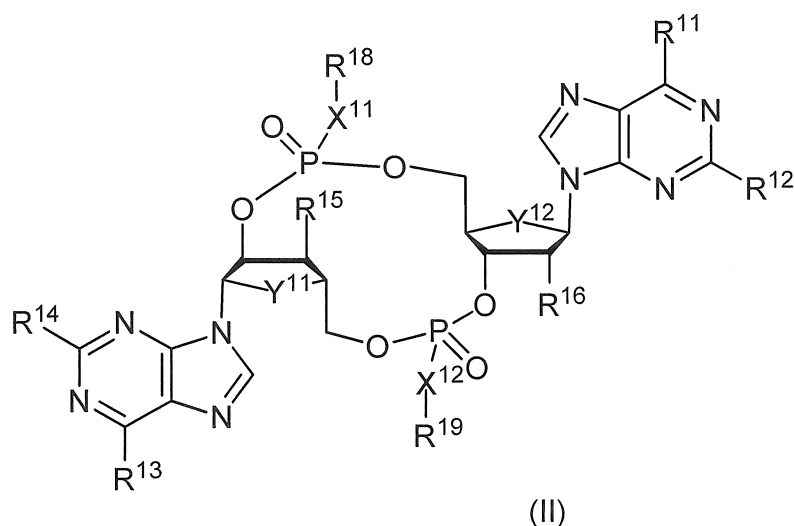
Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), R^7 là tert-butyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), R^7 là iso-propyl.

Các ví dụ về hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất được thể hiện ở các Fig. 1, 2, 3 và 4.

Hợp chất có công thức (I) có thể ở dạng muối.

Được bao hàm trong hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II):



trong đó:

Y^{11} và Y^{12} độc lập là CH_2 hoặc O;

X^{11} là S;

X^{12} là O;

R^{11} là OH và R^{12} là NH_2 hoặc R^{11} là NH_2 và R^{12} là H;

R^{13} là OH và R^{14} là NH_2 hoặc R^{13} là NH_2 và R^{14} là H;

R^{15} được chọn từ: F, OH, và $OC(O)R^{17}$;

R^{16} được chọn từ: F, OH, và $OC(O)R^{17}$;

với điều kiện: khi R^{15} hoặc R^{16} đều không phải là F, ít nhất một trong số Y^{11} và Y^{12} là CH_2 ; và

R^{18} và R^{19} độc lập được chọn từ: H, $CH_2OC(O)R^{17}$, $CH_2OCO_2R^{17}$,

$CH_2CH_2SC(O)R^{17}$, và $CH_2CH_2SSCH_2R^{17}$;

trong đó R^{17} được chọn từ: aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, C_{1-20} alkyl và C_{1-20} alkyl được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ: aryl, xycloalkyl, hydroxy và F;

và muối được dụng của nó.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (II), ít nhất một trong số Y^{11} và Y^{12} là O.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (I), cả hai Y^{11} và Y^{12} là O.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (II), R^{11} là NH_2 và R^{12} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (II), R^{15} là OH.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (II), R^{16} là F.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (II), khi một trong số R^{18} và R^{19} không là H, nó là $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}$ alkyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (II), khi một trong số R^{18} và R^{19} không là H, nó là $CH_2CH_2SSC_{1-4}$ alkylOH.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (II), R^{18} và R^{19} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (II), một trong số R^{18} và R^{19} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (II), R^{17} là C_{12-18} alkyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (II), R^{17} được chọn từ: C_{1-20} alkyl và C_{1-20} alkyl được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ: aryl, xycloalkyl và F.

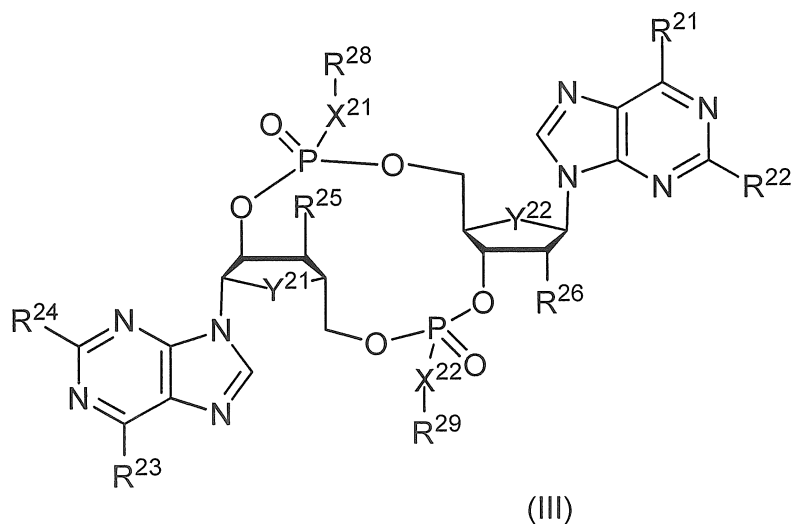
Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (II), R^{17} là C_{1-20} alkyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (II), R^{17} là tert-butyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (II), R^{17} là iso-propyl.

Thích hợp là, hợp chất có công thức (II) là ở dạng muối được dụng.

Được bao hàm trong hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (III):



trong đó:

Y^{21} và Y^{22} độc lập là CH_2 hoặc O;

X^{21} là O;

X^{22} là S;

R^{21} là OH và R^{22} là NH_2 hoặc R^{21} là NH_2 và R^{22} là H;

R^{23} là OH và R^{24} là NH_2 hoặc R^{23} là NH_2 và R^{24} là H;

R^{25} được chọn từ: F, OH, và $OC(O)R^{27}$;

R^{26} được chọn từ: F, OH, và $OC(O)R^{27}$;

với điều kiện: khi R^{25} hoặc R^{26} không là F, ít nhất một trong số Y^{21} và Y^{22} là CH_2 ; và

R^{28} và R^{29} độc lập được chọn từ: H, $CH_2OC(O)R^{27}$, $CH_2OCO_2R^{27}$,

$CH_2CH_2SC(O)R^{27}$, và $CH_2CH_2SSCH_2R^{27}$;

trong đó R^{27} được chọn từ: aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, C_{1-20} alkyl và C_{1-20} alkyl được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ: aryl, xycloalkyl, hydroxy và F;

và muối được dụng của nó.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), ít nhất một trong số Y^{21} và Y^{22} là O.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), cả hai Y^{21} và Y^{22} là O.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), R^{21} là NH_2 và R^{22} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), R^{25} là OH.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), R^{26} là F.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), khi một trong số R^{28} và R^{29} không là H, nó là $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}alkyl$.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), khi một trong số R^{28} và R^{29} không là H, nó là $CH_2CH_2SSC_{1-4}alkylOH$.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), R^{28} và R^{29} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), một trong số R^{28} và R^{29} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), R^{27} là $C_{12-18}alkyl$.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), R^{27} được chọn từ: $C_{1-20}alkyl$ và $C_{1-20}alkyl$ được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ: aryl, xycloalkyl và F.

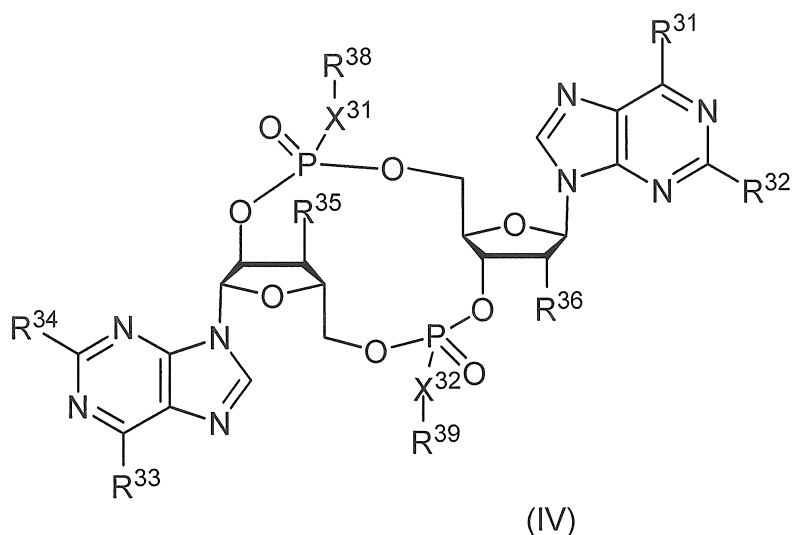
Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), R^{27} là $C_{1-20}alkyl$.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), R^{27} là tert-butyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (III), R^{27} là iso-propyl.

Thích hợp là, hợp chất có công thức (III) là ở dạng muối dược dụng.

Được bao hàm trong hợp chất có công thức (I) và hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (IV):



trong đó:

X^{31} là S;

X^{32} là O;

R^{31} là OH và R^{32} là NH_2 hoặc R^{31} là NH_2 và R^{32} là H;

R^{33} là OH và R^{34} là NH_2 hoặc R^{33} là NH_2 và R^{34} là H;

R^{35} được chọn từ: F, OH, và $OC(O)R^{37}$;

R^{36} được chọn từ: F, OH, và $OC(O)R^{37}$;

với điều kiện: ít nhất một trong số R^{35} và R^{36} là F; và

R^{38} và R^{39} độc lập được chọn từ: H, $CH_2OC(O)R^{37}$, $CH_2OCO_2R^{37}$,

$CH_2CH_2SC(O)R^{37}$, và $CH_2CH_2SSCH_2R^{37}$;

trong đó R^{37} được chọn từ: aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, C_{1-20} alkyl và C_{1-20} alkyl được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ: aryl, xycloalkyl, hydroxy và F;

và muối được dụng của nó.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (IV), R^{31} là NH_2 và R^{32} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (IV), R^{35} là OH.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (IV), R^{36} là F.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (IV), khi một trong số R^{38} và R^{39} không là H, nó là $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}$ alkyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (IV), khi một trong số R^{38} và R^{39} không là H, nó là $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SSC}_{1-4}\text{alkylOH}$.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (IV), R^{38} và R^{39} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (IV), một trong số R^{38} và R^{39} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (IV), R^{37} là $\text{C}_{12-18}\text{alkyl}$.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (IV), R^{37} được chọn từ: $\text{C}_{1-20}\text{alkyl}$ và $\text{C}_{1-20}\text{alkyl}$ được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ: aryl, xycloalkyl và F.

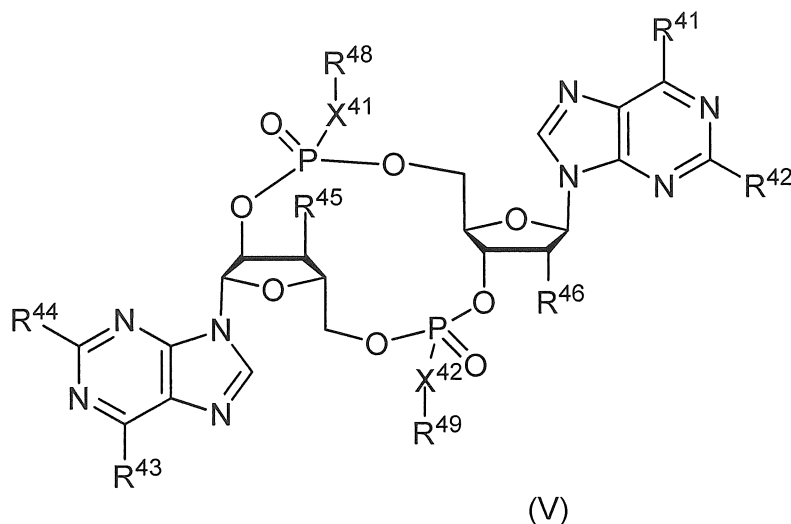
Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (IV), R^{37} là $\text{C}_{1-20}\text{alkyl}$.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (IV), R^{37} là tert-butyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (IV), R^{37} là iso-propyl.

Thích hợp là, hợp chất có công thức (IV) là ở dạng muối được dùng.

Được bao hàm trong hợp chất có công thức (I) và hợp chất có công thức (III) là hợp chất có công thức (V):



trong đó:

X^{41} là O;

X^{42} là S;

R^{41} là OH và R^{42} là NH_2 hoặc R^{41} là NH_2 và R^{42} là H;

R^{43} là OH và R^{44} là NH_2 hoặc R^{43} là NH_2 và R^{44} là H;

R^{45} được chọn từ: F, OH, và $\text{OC(O)}R^{47}$;

R^{46} được chọn từ: F, OH, và $OC(O)R^{47}$;

với điều kiện: ít nhất một trong số R^{45} và R^{46} là F; và

R^{48} và R^{49} độc lập được chọn từ: H, $CH_2OC(O)R^{47}$, $CH_2OCO_2R^{47}$,

$CH_2CH_2SC(O)R^{47}$, và $CH_2CH_2SSCH_2R^{47}$;

trong đó R^{47} được chọn từ: aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, C_{1-20} alkyl và C_{1-20} alkyl được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ: aryl, xycloalkyl, hydroxy và F;

và muối được dụng của nó.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (V), R^{41} là NH_2 và R^{42} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (V), R^{45} là OH.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (V), R^{46} là F.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (V), khi một trong số R^{48} và R^{49} không là H, nó là $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}$ alkyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (V), khi một trong số R^{48} và R^{49} không là H, nó là $CH_2CH_2SSC_{1-4}$ alkylOH.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (V), R^{48} và R^{49} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (V), một trong số R^{48} và R^{49} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (V), R^{47} là C_{12-18} alkyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (V), R^{47} được chọn từ: C_{1-20} alkyl và C_{1-20} alkyl được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ: aryl, xycloalkyl và F.

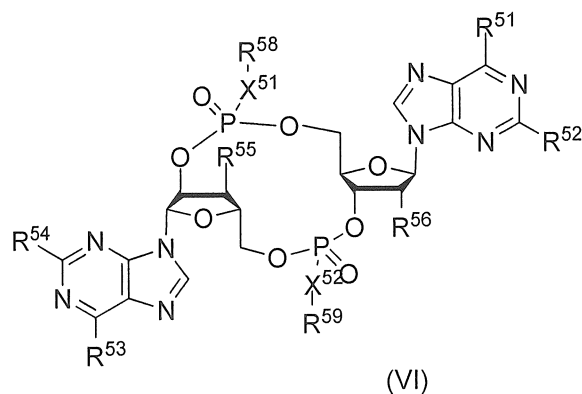
Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (V), R^{47} là C_{1-20} alkyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (V), R^{47} là tert-butyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (V), R^{47} là iso-propyl.

Thích hợp là, hợp chất có công thức (V) là ở dạng muối được dụng.

Được bao hàm trong hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (VI):



trong đó:

X^{51} là O;

X^{52} là O;

R^{51} là OH và R^{52} là NH_2 hoặc R^{51} là NH_2 và R^{52} là H;

R^{53} là OH và R^{54} là NH_2 hoặc R^{53} là NH_2 và R^{54} là H;

R^{55} được chọn từ: F, OH, và $OC(O)R^{47}$;

R^{56} là F;

R^{58} và R^{59} độc lập được chọn từ: H, $CH_2OC(O)R^{57}$, $CH_2OCO_2R^{57}$,

$CH_2CH_2SC(O)R^{57}$, và $CH_2CH_2SSCH_2R^{57}$;

trong đó R^{57} được chọn từ: aryl, heteroaryl, heteroxycloalkyl, xycloalkyl, C_{1-20} alkyl và C_{1-20} alkyl được thế bằng 1 đến 5 phân tử thế độc lập được chọn từ: aryl, xycloalkyl, hydroxy và F;

với điều kiện ít nhất một trong số R^{58} và R^{59} không là H.

và muối được dụng của nó.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (VI), R^{51} là NH_2 và R^{52} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (VI), R^{55} là OH.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (VI), khi một trong số R^{58} và R^{59} không là H, nó là $CH_2CH_2SC(O)C_{1-6}$ alkyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (VI), khi một trong số R^{58} và R^{59} không là H, nó là $CH_2CH_2SSC_{1-4}$ alkylOH.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (VI), một trong số R^{58} và R^{59} là H.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (VI), R⁵⁷ là C₁₂₋₁₈alkyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (VI), R⁵⁷ được chọn từ: C₁₋₂₀alkyl và C₁₋₂₀alkyl được thế bằng 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ: aryl, xycloalkyl và F.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (VI), R⁵⁷ là C₁₋₂₀alkyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (VI), R⁵⁷ là tert-butyl.

Thích hợp là, trong hợp chất có công thức (VI), R⁵⁷ là iso-propyl.

Thích hợp là, hợp chất có công thức (VI) là ở dạng muối được dùng.

Được bao hàm trong hợp chất có công thức (I) là các hợp chất:

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-18-hydroxy-3,12-disulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3λ⁵,12λ⁵-diphosphatrimixcyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dione;

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-18-hydroxy-3,12-disulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3λ⁵,12λ⁵-diphosphatrimixcyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dione, chất đồng phân 1;

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-18-hydroxy-3,12-disulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3λ⁵,12λ⁵-diphosphatrimixcyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dione, chất đồng phân 2;

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-12,18-dihydroxy-3-sulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3λ⁵,12λ⁵-diphosphatrimixcyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dione;

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-12,18-dihydroxy-3-sulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3λ⁵,12λ⁵-diphosphatrimixcyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dione, chất đồng phân 1;

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-12,18-dihydroxy-3-sulfanyloxy-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrimethylcyclotetradecan-3,12-dione, chất đồng phân 2;

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-12,18-dihydroxy-3-sulfanyloxy-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrimethylcyclotetradecan-3,12-dione;

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-12,18-dihydroxy-3-sulfanyloxy-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrimethylcyclotetradecan-3,12-dione, chất đồng phân 1;

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-12,18-dihydroxy-3-sulfanyloxy-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrimethylcyclotetradecan-3,12-dione, chất đồng phân 2;

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-18-hydroxy-3,12-disulfanyloxy-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrimethylcyclotetradecan-3,12-dione;

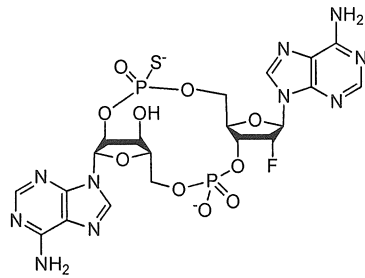
(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-18-hydroxy-3,12-disulfanyloxy-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrimethylcyclotetradecan-3,12-dione, chất đồng phân 1; và

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-18-hydroxy-3,12-disulfanyloxy-

2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrixyclo[13,2.1.0⁶,¹⁰]octadecan-
3,12-dion, chất đồng phân 2;

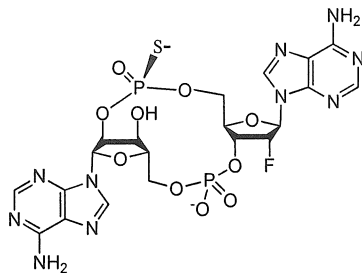
và muối được dụng của chúng.

Cần phải hiểu rằng hợp chất 2 là hỗn hợp các chất đồng phân như được chỉ ra dưới đây.

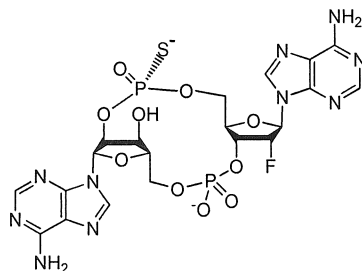


Hợp chất 2

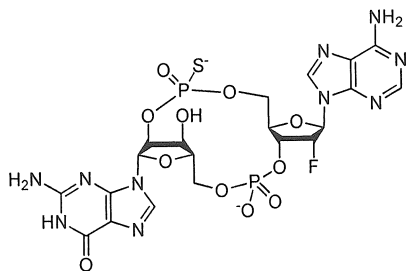
Các chất đồng phân của hợp chất 2 là:



và

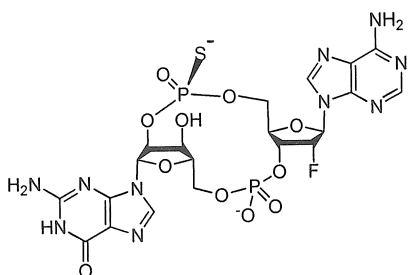


Cần phải hiểu rằng hợp chất 28 là hỗn hợp các chất đồng phân như được chỉ ra dưới đây.

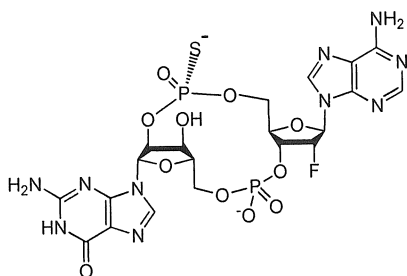


Hợp chất 28

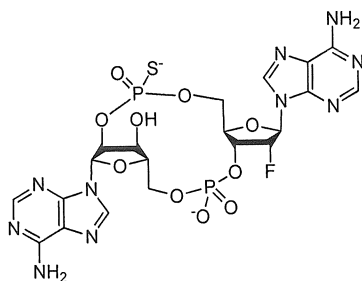
Các chất đồng phân của hợp chất 28 là:



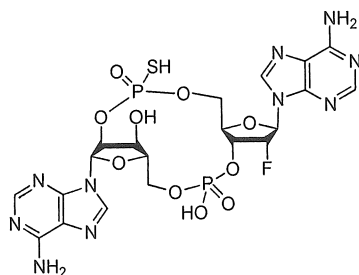
và



Cần phải hiểu rằng hợp chất được thể hiện, ví dụ, bằng cấu trúc:

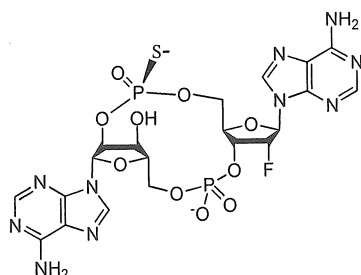


cũng tồn tại ở dạng proton hóa, như:

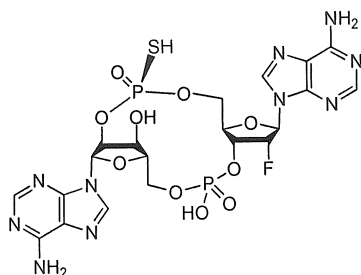


mà là cùng một hợp chất.

Cần phải hiểu rằng hợp chất được thể hiện, ví dụ, bằng cấu trúc:

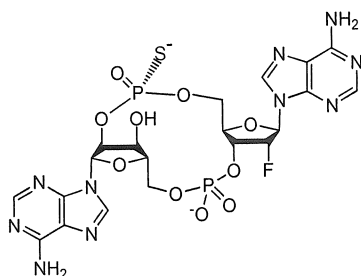


cũng tồn tại ở dạng proton hóa, như:

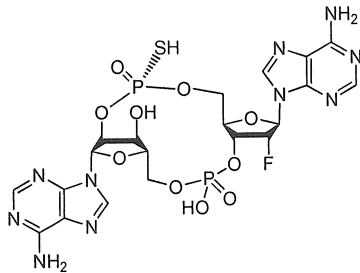


mà là cùng một hợp chất.

Cần phải hiểu rằng hợp chất được thể hiện, ví dụ, bằng cấu trúc:



cũng tồn tại ở dạng proton hóa, như:



mà là cùng một hợp chất.

Nói chung, muối theo sáng chế là muối được dụng. Muối bao hàm trong thuật ngữ "muối được dụng" là muối không độc của hợp chất theo sáng chế.

Muối, bao gồm muối được dụng, được điều chế một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Muối cộng axit được dụng tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, 4-axetamidobenzoat, axetat, adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat (besylat), benzoat, bisulfat, bitartrat, butyrat, canxi edetat, camphorat, camphorsulfonat (camsylat), caprat (decanoat), caproat (hexanoat), caprylat (octanoat), xinamat, xitrat, xyclamat, digluconat, 2,5-dihydroxybenzoat, disuccinat, dodexylsulfat (estolat), edetat (etylendiamintetraaxetat), estolat (lauryl sulfat), etan-1,2-disulfonat (edisylat), etansulfonat (esylat), format, fumarat, galactarat (mucat), gentisat (2,5-dihydroxybenzoat), glucoheptonat (gluxeptat), gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glyxerophosphorat, glycolat, hexylresorxinat, hippurat, hydrabamin (N,N'-di(dehydroabietyl)-etylendiamin), hydrobromua, hydroclorua, hydroiodua, hydroxynaphthoat, isobutyrat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, malonat, mandelat, metansulfonat (mesylat), metylsulfat, mucat, naphtalen-1,5-disulfonat (napadisylat), naphtalen-2-sulfonat (napsylat), nicotinat, nitrat, oleat, palmitat, p-aminobenzenesulfonat, p-aminosalixyclat, pamoat (embonat), pantothenat, pectinat, persulfat, phenylaxetat, phenyletylbarbiturat, phosphat, polygalacturonat, propionat, p-toluensulfonat (tosylat), pyroglutamat, pyruvat, salixylat, sebacat, stearat, subaxetat, succinat, sulfamat, sulfat, tannat, tartrat, teoclat (8-clotheophyllinat), thioxyanat, triethiodua, undecanoat, undexylenat, và valerat.

Muối cộng bazơ được dụng tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối nhôm, 2-amino-2-(hydroxymetyl)-1,3-propanediol (TRIS, trometamin), arginin,

benetamin (N-benzylphenetylamin), benzatin (N,N'-dibenzyletylendiamin), bis-(2-hydroxyetyl)amin, bismuth, canxi, cloprocain, cholin, clemizol (1-p clobenzyl-2-pyrolildin-1'-ylmetylbenzimidazol), xyclohexylamin, dibenzyletylendiamin, dietylamin, dietyltriemin, dimetylamin, dimetyletanolamin, dopamin, etanolamin, etylendiamin, L-histidin, iron, isoquinolin, lepidin, lithi, lysin, magiê, meglumin (N-metylglucamin), piperazin, piperidin, kali, procain, quinin, quinolin, natri, stronti, t-butylamin, và kẽm.

Sáng chế bao hàm tất cả các dạng hợp thức và không hợp thức có thể có của hợp chất có công thức (I).

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng rắn hoặc lỏng. Ở dạng rắn, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng của trạng thái rắn từ dạng vô định hình một cách hoàn toàn đến dạng tinh thể một cách hoàn toàn. Thuật ngữ 'vô định hình' đề cập đến trạng thái trong đó vật chất thiếu tính trật tự xa ở mức độ phân tử và, phụ thuộc vào nhiệt độ, có thể có các tính chất vật lý của chất rắn hoặc chất lỏng. Các chất như vậy thường không tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng và, mặc dù có các tính chất của chất rắn, nhưng thường được mô tả về mặt hình thức là dạng chất lỏng. Khi được gia nhiệt, sự thay đổi các tính chất từ chất rắn thành chất lỏng xảy ra mà được đặc trưng bởi sự thay đổi về trạng thái, cụ thể là sự chuyển pha loại hai ('sự chuyển pha thủy tinh'). Thuật ngữ 'tinh thể' đề cập đến pha rắn trong đó vật chất có cấu trúc bên trong có trật tự đều đặn ở mức độ phân tử và tạo ra mẫu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng với các đỉnh xác định. Chất này khi được gia nhiệt đủ sẽ có các tính chất của chất lỏng, nhưng sự thay đổi từ dạng rắn sang dạng lỏng được đặc trưng bởi sự thay đổi pha, cụ thể là sự chuyển pha loại một ('điểm nóng chảy').

Hợp chất theo sáng chế có thể có khả năng kết tinh ở nhiều hơn một dạng đặc trưng mà còn được gọi là hiện tượng đa hình ("đa hình"). Hiện tượng đa hình thường có thể xảy ra do sự đáp ứng đối với sự thay đổi về nhiệt độ hoặc áp suất hoặc cả hai yếu tố này và cũng có thể tạo ra các biến thể trong quá trình kết tinh. Dạng đa hình có thể được phân biệt bằng các tính chất vật lý khác nhau đã biết trong lĩnh vực này như mẫu nhiễu xạ tia X, độ tan và điểm nóng chảy.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng solvat hoặc không phải solvat. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "solvat" đề cập đến phức chất với hóa học lượng pháp có thể

biến đổi được tạo ra bởi chất tan (theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc muối) và dung môi. Nhằm mục đích của sáng chế, dung môi như vậy không được ảnh hưởng đến hoạt tính sinh lý của chất tan. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng các solvat được dung có thể được tạo ra đối với hợp chất kết tinh trong đó phân tử dung môi được kết hợp lại vào trong mạng lưới tinh thể trong quá trình kết tinh. Phân tử dung môi được kết hợp có thể là phân tử nước hoặc không chứa nước như phân tử etanol, isopropanol, DMSO, axit axetic, etanolamin, và etyl axetat. Mạng lưới tinh thể được kết hợp với phân tử nước thường được gọi là “hydrat”. Hydrat bao gồm các hydrat theo tỷ lệ cũng như các hợp phần chứa lượng nước thay đổi.

Cần lưu ý rằng hợp chất có công thức (I) có thể tạo ra chất hỗn biến. ‘Chất hỗn biến’ đề cập đến hợp chất mà là các dạng biến đổi lẫn nhau của cấu trúc hợp chất cụ thể, và thay đổi theo sự chuyển vị của các nguyên tử hydro và electron. Do đó, hai cấu trúc có thể ở trạng thái cân bằng bởi sự dịch chuyển của electron π và nguyên tử (thường là H). Ví dụ, enol và keton là chất hỗn biến bởi vì chúng được chuyển hóa lẫn nhau nhanh chóng bằng cách xử lý bằng axit hoặc bazơ. Cần phải hiểu rằng tất cả các chất hỗn biến và hỗn hợp của chất hỗn biến của hợp chất theo sáng chế nằm trong phạm vi của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ và cụ thể hơn nữa, trong hợp chất có công thức (I) khi R^1 hoặc R^3 là OH, hợp chất sẽ tạo ra chất hỗn biến keto ($=O$).

Trong khi các khía cạnh đối với mỗi biến đã được mô tả trên đây một cách riêng rẽ đối với mỗi biến, sáng chế còn bao gồm các hợp chất trong đó một số hoặc mỗi khía cạnh trong công thức (I) được chọn từ mỗi trong số các khía cạnh được mô tả trên đây. Do đó, sáng chế được xem là bao gồm tất cả các tổ hợp của các khía cạnh đối với mỗi biến.

Phân tử CDN tự nhiên có thể nhạy với sự thoái biến bởi phosphodiesteraza có trong máu, trên bề mặt của tế bào chủ hoặc trong tế bào chủ, ví dụ trong tế bào trình diện kháng nguyên, mà tiếp nhận chế phẩm vắc xin chứa phân tử CDN tự nhiên này. Ví dụ cụ thể là ectonucleotidiazaza, như CD39, CD73 và ENPP1 mà cư trú trên màng tế bào, hướng vào huyết tương, nhiều trong số chúng được biết là làm thoái biến nucleotit, ví dụ ATP được chuyển hóa thành AMP bằng cả CD39 và ENPP1. Gần đây, ENPP1 được xác định là thành phần chính tham gia vào việc làm thoái biến CDNs có liên kết 2'-5' phosphodiester (Li, L., et al., 2014, Nature Chemical Biology, 10(12), p1043-1048). Sự hữu hiệu của CDN có hoạt tính chủ vận STING sẽ bị suy giảm bởi sự thoái

biến này, dẫn đến mức biểu hiện cảm ứng thấp của đầu ấn phân tử miễn dịch bẩm sinh (ví dụ, IFN-beta) và vì thế làm giảm hiệu quả của tá chất. Sáng chế mô tả hai cách tiếp cận khác nhau và bổ trợ mà có thể được sử dụng để gia tăng và duy trì hiệu quả của CDNs mới đã được đề cập. Như được mô tả chi tiết hơn ở các phần dưới đây, chúng là quá trình thể lưu huỳnh cho oxy ở các vị trí không bắc cầu của phosphodiester và sử dụng tiền dược chất để tăng cường sự thâm thấu tế bào và bảo vệ CDN khỏi bị thoái biến.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến các chất đồng phân được xác định bởi hóa học lập thể chứa purin vòng mono và dithio-diphosphat dinucleotit mà cảm ứng sự hoạt hóa TBK1 phụ thuộc STING và phương pháp điều chế và sử dụng chúng.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế chất chủ vận STING hiệu quả có khả năng khơi mào và duy trì đáp ứng tế bào T đối với kháng nguyên khối u một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuốc miễn dịch trong điều trị ung thư và đề cập đến phương pháp bào chế chế phẩm phụ trợ. Các chế phẩm này chứa một hoặc nhiều purin dinucleotit vòng có công thức (I), trong đó purin dinucleotit vòng có mặt trong chế phẩm chủ yếu là chất đồng phân phi đối ảnh mono-thiophosphat hoặc chất đồng phân phi đối ảnh di-thiophosphat riêng rẽ, phương pháp sản xuất chúng, và phương pháp sử dụng chúng để kích thích đáp ứng miễn dịch ở động vật. Mục đích của cả chế phẩm riêng rẽ và chế phẩm vaccin đều là nhằm tạo ra tổ hợp bao gồm kháng nguyên và tá chất có khả năng tạo ra tập hợp đủ các tế bào T nhớ và/hoặc tế bào B để phản ứng nhanh với tác nhân gây bệnh, tế bào u, v.v, mang kháng nguyên có lợi.

Thiophosphat (còn được gọi là phosphorothioat) là biến thể của nucleotit thông thường trong đó một trong số các oxy không bắc cầu được gắn với photpho được thay thế bằng lưu huỳnh. Liên kết phosphorothioat vốn là bất đối. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng thiophosphat trong cấu trúc này có thể tồn tại ở dạng R hoặc ở dạng S. Vì thế, có thể có các dạng Rp, và Sp ở mỗi nguyên tử photpho. Trong mỗi trường hợp, các chất đồng phân phi đối ảnh hầu như tinh khiết của các phân tử này là được ưu tiên. Các ví dụ về phân tử CDN thiophosphat được thể hiện ở các hình từ 1 đến 4 trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "tiền dược chất" trong bản mô tả này đề cập đến sự biến đổi của hợp chất dự tính, trong đó hợp chất được biến đổi này được chuyển hóa trong cơ thể (ví dụ,

trong tế bào đích hoặc cơ quan đích) trở lại trạng thái chưa biến đổi bằng phản ứng nhờ enzym hoặc không nhờ enzym. Trong nhiều trường hợp, dạng tiền dược chất là bất hoạt hoặc hầu như ít hoạt động hơn dạng gốc không phải tiền dược chất của hợp chất dự tính. Theo một số phương án, hydroxyl trên một ribosa bao gồm nhóm rời chuyển tiền dược chất (hợp chất 13, 26 và 39). Theo các phương án khác, dạng tiền dược chất bao gồm dạng dẫn xuất hóa của mỗi trong số hoặc cả phosphat và/hoặc thiophosphat (hợp chất 3-12, 16-25 và 29-38). Tiền dược chất có thể thay đổi các tính chất hóa lý, dược sinh học, và dược động học của thuốc. Lý do để phát triển tiền dược chất cụ thể là khả năng hòa tan trong nước thấp, tính không ổn định hóa học, tính sinh khả dụng qua đường miệng thấp, không thẩm thấu qua hàng rào máu não, và chuyển hóa do hấp thu cao so với dược chất gốc. Các gốc tiền dược chất thích hợp được mô tả trong, ví dụ, tài liệu "Prodrugs and Targeted Delivery, "J. Rautico, Ed., John Wiley & Sons, 2011. Tiền dược chất của phosphat mà có liên quan đặc biệt đến sáng chế được mô tả bởi Wiemer, A.J., và Wiemer, D.F. "Prodrugs of Phosphonates and Phosphates: Crossing the Membrane Barrier" trong Topics of Current Chemistry, (2015) V360, 115-160.

Các purin dinucleotit vòng được ưu tiên theo sáng chế bao gồm các tiền dược chất di-phosphat CDNs (như, hợp chất 9, 10, 11 và 12 được thể hiện trên Fig. 1; hợp chất 22, 23, 24 và 25 được thể hiện trên Fig. 2; hợp chất 35, 36, 37 và 38 được thể hiện trên Fig. 3 và hợp chất 40, 41 và 42 được thể hiện trên Fig. 4), monothiophosphat không phải tiền dược chất (như, hợp chất 2, 15 và 28 được thể hiện trên các Fig. từ 1-3) và các dithiophosphat không phải tiền dược chất (như hợp chất 1, 14 và 27 được thể hiện trên các Fig. từ 1-3) và các dạng tiền dược chất của cả mono- thiophosphat (như hợp chất 7, 8, 20, 21, 33 và 34 được thể hiện trên các Fig. từ 1-3) và di-thiophosphat (như hợp chất 3-6, 16-19, và 29-32 được thể hiện trên các Fig. từ 1-3).

Các định nghĩa

Trong bản mô tả này, "hợp chất theo sáng chế" bao gồm tất cả các solvat, phức chất, chất đa hình, dẫn xuất được đánh dấu phóng xạ, chất hỗn biến, chất đồng phân lập thể và chất đồng phân quang của hợp chất có công thức (I) và muối của nó.

Trong bản mô tả này, hợp chất cụ thể theo sáng chế được gọi tên theo số theo chỉ dẫn trong Fig. Ví dụ, hợp chất 2 là hợp chất ở Fig. 1 có số "2" ở bên dưới, và hợp chất 27

là hợp chất ở Fig. 3 có số “27” ở bên dưới. Ngoài ra chỉ dẫn “a” và “b”, v.v. tương ứng lần lượt với chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2, v.v. Ví dụ, “hợp chất 2a” là chất đồng phân 1 của hợp chất 2, “hợp chất 27b” là chất đồng phân 2 của hợp chất 27.

Trừ phi có quy định khác, ký hiệu “chất đồng phân” hoặc “chất đồng phân phi đối ảnh” là một chỉ dẫn theo trật tự trong đó một hợp chất cụ thể được rửa giải từ cột tách dưới các điều kiện cụ thể. Hợp chất mà có thời gian lưu trên LCMS ngắn hơn được gọi là “chất đồng phân 1” hoặc “chất đồng phân phi đối ảnh 1”, hợp chất mà có thời gian lưu trên LCMS dài hơn được gọi là “chất đồng phân 2” hoặc “chất đồng phân phi đối ảnh 2”, v.v.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" có nghĩa là lượng của dược chất hoặc chất có tính chất dược lý mà tạo ra đáp ứng sinh học hoặc y học của mô, toàn thân, động vật hoặc người mà cần nghiên cứu bởi, ví dụ, nhà nghiên cứu hoặc bác sỹ lâm sàng. Ngoài ra, thuật ngữ “lượng hữu hiệu trị liệu” có nghĩa là lượng bất kỳ mà tạo ra sự điều trị, làm lành hoặc làm thuyên giảm bệnh, rối loạn hoặc tác dụng phụ hoặc sự suy giảm tốc độ cải thiện bệnh hoặc rối loạn so với đối tượng đối chứng là người mà không nhận lượng này. Thuật ngữ này cũng bao hàm trong phạm vi của nó lượng hữu hiệu để cải thiện chức năng sinh lý bình thường.

Thuật ngữ “phòng ngừa” bao gồm việc ngăn ngừa và dùng để chỉ biện pháp hoặc phương pháp ngăn ngừa chứ không phải chữa trị hoặc điều trị bệnh. Việc ngăn ngừa đề cập đến việc làm giảm nguy cơ mắc phải hoặc tiến triển bệnh mà gây ra ít nhất một triệu chứng lâm sàng của bệnh không tiến triển ở đối tượng mà có thể tiếp xúc với tác nhân gây bệnh hoặc đối tượng đã có thể mắc bệnh trước khi bệnh khởi phát.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "dược dụng" đề cập đến các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm và các dạng định liều mà, trong phạm vi đánh giá y tế cơ sở, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây ra độc tính quá mức, sự kích ứng, hoặc các vấn đề khác hoặc biến chứng, tính đến tỉ lệ giữa lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Trong bản mô tả này, “tá dược dược dụng” bao gồm tất cả các chất pha loãng, chất mang, chất kết dính, chất gây trượt và các thành phần khác của dược phẩm mà được sử dụng cùng với hợp chất theo sáng chế.

“Alkyl” đề cập đến mạch hydrocacbon có số “nguyên tử thành phần” cụ thể. Ví dụ, C₁-C₆ alkyl đề cập đến nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử thành phần. Ví dụ, C₁₂-C₁₈alkyl đề cập đến nhóm alkyl có từ 12 đến 18 nguyên tử thành phần. Ví dụ, C₁-C₂₀alkyl đề cập đến nhóm alkyl có từ 1 đến 20 nguyên tử thành phần. Các nhóm alkyl có thể là no, không no, mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các nhóm alkyl mạch nhánh tiêu biểu có một, hai hoặc ba nhánh. Alkyl được lấy làm ví dụ bao gồm metyl, etyl, etylen, propyl (n-propyl và isopropyl), buten, butyl (n-butyl, isobutyl, và t-butyl), pentyl và hexyl.

“Xycloalkyl”, trừ khi được định nghĩa khác, đề cập đến hệ vòng hydrocacbon không thơm no hoặc không no có từ ba đến bảy nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkyl là các hệ thống vòng đơn vòng hoặc hai vòng. Ví dụ, C₃-C₇ xycloalkyl đề cập đến nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 7 nguyên tử thành phần. Các ví dụ về xycloalkyl trong bản mô tả này bao gồm: xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptyl và heptan xoắn.

“Aryl” đề cập đến vòng hydrocacbon thơm. Các nhóm aryl là hệ vòng đơn vòng, hai vòng và ba vòng có tổng cộng từ năm đến mười bốn nguyên tử thành phần, trong đó ít nhất một hệ thống vòng là thơm và trong đó mỗi vòng trong hệ thống chứa từ 3 đến 7 nguyên tử thành phần, như phenyl, naphtalen, tetrahydronaphtalen và biphenyl. Thích hợp nếu aryl là phenyl.

“Heteroaryl” đề cập đến vòng thơm đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh chứa từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon và chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, với điều kiện khi số lượng nguyên tử cacbon là 3, vòng thơm này chứa ít nhất hai nguyên tử khác loại. Nhóm heteroaryl chứa nhiều hơn một nguyên tử khác loại có thể chứa các nguyên tử khác loại khác nhau. Heteroaryl được lấy làm ví dụ bao gồm: pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, furanyl, furazanyl, thienyl, triazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, tetrazinyl.

“Heteroxycloalkyl” đề cập đến vòng không thơm no hoặc không no chứa 4 đến 12 nguyên tử thành phần, trong số đó 1 đến 11 là các nguyên tử cacbon và từ 1 đến 6 là nguyên tử khác loại. Nhóm heteroxycloalkyl chứa nhiều hơn một nguyên tử khác loại có thể chứa các nguyên tử khác loại khác nhau. Các nhóm heteroxycloalkyl là hệ vòng đơn vòng hoặc vòng đơn vòng ngưng tụ với vòng aryl hoặc vòng heteroaryl có từ 3

đến 6 nguyên tử thành phần. Heteroxycloalkyl được lấy làm ví dụ bao gồm: pyrrolidiny, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, pyran, tetrahydropyran, dihydropyran, tetrahydrothienyl, pyrazolidiny, oxazolidiny, oxetanyl, thiazolidiny, piperidiny, homopiperidiny, piperaziny, morpholiny, thiamorpholiny, 1,3-dioxolanyl, 1,3-dioxanyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-oxathiolanyl, 1,3-oxathianyl, 1,3-dithianyl, 1,3-oxazolidin-2-on, hexahydro-1H-azepin, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol, piperidiny, 1,2,3,6-tetrahydro-pyridiny và azetidiny.

“Nguyên tử khác loại”, trừ khi được định nghĩa khác, đề cập đến nguyên tử nito, lưu huỳnh hoặc oxy.

Các chế phẩm

Trong khi có thể là, để sử dụng trong việc điều trị bệnh, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng hóa chất thô, có thể sử dụng hợp chất theo sáng chế ở dạng thành phần hoạt tính của dược phẩm. Dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực dược phẩm và chứa ít nhất một hoạt chất. Do đó, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tá dược được dụng. (Các) tá phải tương thích với thành phần khác của dược phẩm và không gây độc hại cho người sử dụng chúng. Theo một khía cạnh khác, sáng chế còn đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm chứa hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, với một hoặc nhiều tá dược được dụng. Dược phẩm có thể để sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh lý bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này.

Hợp chất theo sáng chế thường được sử dụng với lượng hữu hiệu về mặt dược. Lượng của hợp chất thực tế được sử dụng sẽ thường được xác định bằng thầy thuốc, tùy theo các tình huống liên quan, bao gồm tình trạng bệnh lý cần điều trị, đường sử dụng thực tế, hợp chất cụ thể được sử dụng, độ tuổi, thể trọng, và đáp ứng của mỗi bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng của người bệnh, và các yếu tố tương tự khác.

Dược phẩm có thể được trình bày ở dạng liều đơn vị chứa lượng xác định của thành phần hoạt tính trên mỗi liều đơn vị. Thuật ngữ “dạng liều đơn vị” đề cập đến liều đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm dạng liều đồng nhất cho người và động vật có vú khác, mỗi liều đơn vị chứa lượng xác định của hoạt chất được tính để tạo ra tác dụng trị liệu mong muốn, cùng với tá dược, chất dẫn thuốc hoặc chất mang được dụng

thích hợp. Dạng liều đơn vị thích hợp bao gồm ống thuốc tiêm hoặc ống tiêm được định liều và nạp trước đối với dược phẩm lỏng hoặc viên thuốc, viên nén, viên nang hoặc dạng tương tự khác trong trường hợp dược phẩm rắn.

Dược phẩm dạng liều đơn vị được ưu tiên là dược phẩm chứa liều hàng ngày hoặc liều nhỏ, hoặc phân chia thích hợp của nó, của thành phần hoạt tính. Do đó, dược phẩm dạng liều đơn vị này có thể được sử dụng một lần hoặc nhiều hơn một lần một ngày. Dược phẩm như vậy có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược phẩm.

Dược phẩm có thể được tạo ra thích hợp để sử dụng theo đường bất kỳ thích hợp, ví dụ, đường miệng (bao gồm miệng hoặc dưới lưỡi), đường trực tràng, được xông hít, trong mũi, cục bộ (bao gồm miệng, dưới lưỡi hoặc áp da), đường âm đạo hoặc tiêm (bao gồm dưới da, trong cơ, ngoài ruột, trong tĩnh mạch hoặc trong da). Dược phẩm như vậy có thể được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược phẩm, ví dụ, bằng cách kết hợp thành phần hoạt tính với (các) chất mang hoặc (các) tá dược.

Ngoài các đường sử dụng như được mô tả trên đây để điều trị bệnh ung thư, dược phẩm có thể được tạo ra để sử dụng bằng cách tiêm trong khối u hoặc xung quanh khối u. Việc tiêm hợp chất theo sáng chế trực tiếp vào trong khối u hoặc trên khối u hoặc xung quanh khối u rắn riêng rẽ được cho là gây cảm ứng đáp ứng miễn dịch mà có thể tấn công và phá hủy tế bào ung thư trong khắp cơ thể, hầu như làm giảm và trong nhiều trường hợp loại bỏ khối u khỏi đối tượng mắc bệnh. Sự hoạt hóa hệ miễn dịch theo cách này để tiêu diệt khối u ở vị trí xa là rất thông dụng do tác dụng ngoài mục tiêu và đã được chứng minh ở động vật với các phương thức trị liệu khác nhau, (van der Jeught, et al., *Oncotarget*, 2015, 6(3), 1359-1381). Ưu điểm khác của việc sử dụng cục bộ hoặc trong khối u hoặc xung quanh khối u là khả năng có thể tạo ra hiệu quả điều trị tương đương ở liều lượng thấp hơn nhiều, do đó giảm đến mức tối thiểu hoặc loại bỏ các biến cố bất lợi mà có thể gặp phải ở liều lượng toàn thân cao hơn nhiều (Marabelle, A., et al., *Clinical Cancer Research*, 2014, 20(7), p1747-1756).

Dược phẩm được làm thích hợp để sử dụng theo đường miệng có thể ở dạng liều đơn vị riêng rẽ như viên nang hoặc viên nén; bột hoặc hạt nhỏ; dung dịch hoặc huyền phù

trong chất lỏng chứa nước hoặc không chứa nước; bột hoặc kem có thể ăn được; hoặc nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng nước trong dầu.

Ví dụ, để sử dụng theo đường miệng ở dạng viên nén hoặc viên nang, thành phần hoạt tính có thể được kết hợp với tá dược trơ được dụng không độc dùng theo đường miệng như etanol, glyxerol, nước và chất tương tự. Bột được tạo ra bằng cách giảm kích thước hợp chất đến cỡ hạt mịn thích hợp và trộn lẫn với tá dược được dụng được tạo ra theo cách tương tự như hydrat cacbon có thể ăn được, như, ví dụ, tinh bột hoặc manitol. Chất tạo vị, chất bảo quản, chất phân tán và chất tạo màu cũng có thể có mặt.

Viên nang được tạo ra bằng cách điều chế hỗn hợp bột, như được mô tả trên đây, và nạp vào vỏ bọc gelatin đã được tạo. Tá dược bao gồm chất gây trượt và chất làm trơn như keo silic oxit, bột talc, magie stearat, canxi stearat hoặc polyetylen glycol rắn có thể được bổ sung vào hỗn hợp bột trước khi tiến hành nạp. Chất gây rã hoặc chất hòa tan như aga-aga, canxi cacbonat hoặc natri cacbonat cũng có thể được bổ sung vào để nâng cao độ khả dụng của thuốc khi viên nang được tiêu hóa.

Ngoài ra, khi cần hoặc mong muốn, tá dược bao gồm chất kết dính, chất gây trượt, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất gây rã và chất tạo màu thích hợp cũng có thể được kết hợp lại vào trong hỗn hợp. Chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột, gelatin, đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, chất tạo ngọt ngũ cốc, gồm tự nhiên hoặc tổng hợp như acacia, tragacanth hoặc natri alginat, cacboxymetylxenluloza, polyetylen glycol, sáp và chất tương tự. Chất làm trơn được sử dụng trong các dạng liều lượng bao gồm natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua và chất tương tự. Chất gây rã bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, metyl xenluloza, aga, bentonit, gồm xanthan và chất tương tự. Viên nén được bào chế, ví dụ, bằng cách điều chế hỗn hợp bột, tạo hạt nhỏ hoặc tạo lõi, bổ sung chất làm trơn và chất gây rã và nén thành viên nén. Hỗn hợp bột được tạo ra bằng cách trộn lẫn hợp chất, được nghiền một cách thích hợp, với chất pha loãng hoặc chất nền như được mô tả trên đây, và tùy ý, với chất kết dính như cacboxymetylxenluloza, aliginat, gelatin, hoặc polyvinyl pyrolidon, chất hấp thụ như parafin, chất tăng tái hấp thụ như muối bậc bốn và/hoặc chất hấp thụ như bentonit, cao lanh hoặc dicanxi phosphat. Hỗn hợp bột có thể được nghiền nhỏ bằng cách làm ẩm với chất kết dính như sirô, tinh bột nhão, acadia nhầy hoặc dung dịch chứa nguyên liệu polyme hoặc xenluloza và ép qua sàng. Ngoài ra, để tạo hạt nhỏ, hỗn

hợp bột có thể được cho qua máy tạo viên nén và kết quả là các lõi được tạo ra không hoàn toàn vỡ vụn thành hạt nhỏ. Hạt nhỏ có thể được làm trơn để ngăn ngừa sự bám dính vào các khuôn tạo viên nén bằng cách bổ sung axit stearic, muối stearat, đá talc hoặc dầu khoáng. Sau đó, hỗn hợp được làm trơn được nén thành viên nén. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với chất mang trơn dễ chảy và được nén thành viên nén một cách trực tiếp mà không cần thực hiện bước tạo hạt nhỏ hoặc tạo lõi. Lớp bao bảo vệ trong suốt hoặc mờ đục bao gồm lớp bao kín senlac, lớp bao đường hoặc polyme và sáp bao bóng có thể được sử dụng. Chất tạo màu có thể được bổ sung cho lớp bao để tạo ra tính chất phân biệt cho các dạng liều đơn vị khác nhau.

Dược phẩm lỏng dùng theo đường miệng như dung dịch, hỗn dịch, sirô và cốm ngọt có thể được tạo ra ở dạng liều đơn vị sao cho liều liên quan chứa lượng xác định của hợp chất. Sirô có thể được tạo ra bằng cách hòa tan hợp chất trong dung dịch nước được tạo hương vị thích hợp, trong khi đó cốm ngọt được tạo ra bằng cách sử dụng chất dẫn thuốc chứa rượu không độc. Hỗn dịch có thể được bào chế bằng cách phân tán hợp chất trong chất dẫn thuốc không độc. Chất hòa tan và chất tạo nhũ tương như rượu isostearyllic được etoxy hóa và polyoxy etylen sorbitol ete, chất bảo quản, chất phụ gia tạo hương vị như tinh dầu bạc hà hoặc chất làm ngọt tự nhiên hoặc sacarin hoặc chất làm ngọt tổng hợp khác, và chất tương tự cũng có thể được bổ sung.

Nếu thích hợp, dược phẩm dạng liều đơn vị để sử dụng theo đường miệng có thể được bao vi nang. Dược phẩm cũng có thể được tạo ra để giải phóng chậm hoặc kéo dài như, ví dụ, bằng cách bao hoặc gắn chất dạng hạt vào polyme, sáp hoặc chất tương tự.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ở dạng hệ phân phối liposom, như liposom đơn lớp nhỏ, liposom đơn lớp lớn và liposom đa lớp. Liposom có thể được tạo ra từ các phospholipit, như cholesteol, stearylamin hoặc phosphatidylcholin. Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng dưới dạng tá dược lỏng phân phối mà có nhiều hợp phần và phương pháp bào chế. Cả hạt nano polyme và liposom được định cỡ và được tạo thành một cách thích hợp đều là các chế phẩm đặc biệt có lợi trong việc điều trị ung thư và đặc biệt là đối với việc phân phối hợp chất theo sáng chế vì chúng được nhắm một cách ưu tiên đến khối u và hạch bạch huyết. Các chế phẩm đích này có một số lợi ích tiềm năng, đó là: bảo vệ hợp chất theo sáng chế khỏi thoái biến, gia tăng lượng hoạt chất tại vị trí tác động và giảm thiểu tác dụng phụ tiềm tàng không mong muốn do sự phơi nhiễm toàn thân quá mức (Cai, Shuang et al., 2011 Advanced Drug

Devilery Reviews, 2011, V63, p901-908). Lợi ích tiềm tàng của cách tiếp cận như vậy trong chế phẩm chứa chất chủ vận CDN STING đã được chứng minh đối với các chế phẩm tác dụng trực tiếp lên khối u (Nakumura, T. et al., Journal of Controlled Release, 2015, V216, p149-157) và khi được sử dụng làm tá chất (Hanson, M. et al., Journal of Clinical Investigation, 2015, V125(6), p2532-2546). Ngoài ra, có nhiều cách thức sử dụng (trong khối u, dưới da, trong tĩnh mạch, trong bụng và trong cơ) hạt nano và chế phẩm liposomal mà có thể là đặc biệt hữu ích đối với hợp chất theo sáng chế. Cụ thể, tương tự với các phân tử CDN tự nhiên, các hợp chất theo sáng chế có thể nhạy với sự thoái biến bởi phosphodiesteraza mà có mặt trong hoặc trên tế bào chủ, ví dụ trong tế bào trình diện kháng nguyên. Hiệu quả của hợp chất theo sáng chế có thể mất đi do sự thoái biến như vậy, dẫn đến làm giảm mức biểu hiện cảm ứng của dấu ấn phân tử của miễn dịch bẩm sinh (ví dụ, IFN-beta). Do đó, sự thoái biến này có thể làm cho hiệu quả giảm đi như được xác định bởi sự giải phóng IFN-beta từ PBMCs hoặc làm giảm hiệu lực vacxin, như được xác định bởi cường độ của đáp ứng miễn dịch đặc hiệu kháng nguyên được đo.

Dược phẩm được làm thích hợp để sử dụng áp da có thể được trình bày ở dạng miếng dán riêng rẽ để duy trì sự tiếp xúc lâu dài với biểu bì của người sử dụng trong khoảng thời gian dài.

Dược phẩm được làm thích hợp để sử dụng cục bộ có thể được bào chế ở dạng thuốc mỡ, kem, huyền phù, thuốc xức ngoài da, bột, dung dịch, bột nhão, gel, thuốc xịt, khí dung hoặc dầu.

Để điều trị cho mắt hoặc ngoại mô khác, ví dụ, miệng và da, dược phẩm tốt hơn là được sử dụng dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem cục bộ. Khi được bào chế thành thuốc mỡ, thành phần hoạt tính có thể được dùng với chất nền thuốc mỡ có thể trộn lẫn với nước hoặc parafin. Ngoài ra, thành phần hoạt tính có thể được bào chế thành kem với chất nền kem dầu trong nước hoặc chất nền nước trong dầu.

Dược phẩm được làm thích hợp để sử dụng cục bộ cho mắt bao gồm thuốc nhỏ mắt trong đó thành phần hoạt tính được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong chất mang thích hợp, đặc biệt là dung môi chứa nước.

Dược phẩm được làm thích hợp để sử dụng cục bộ trong miệng bao gồm viên thuốc hình thoi, viên ngậm và nước súc miệng.

Dược phẩm được làm thích hợp để sử dụng theo đường trực tràng có thể ở dạng thuốc đạn hoặc thuốc thụt.

Các dạng liều để sử dụng đường mũi hoặc xông hít có thể được bào chế ở dạng khí dung, dung dịch, thuốc nhỏ hỗn dịch, gel hoặc bột khô.

Chế phẩm để sử dụng trong mũi bao gồm chế phẩm chứa nước được sử dụng cho mũi bằng thuốc nhỏ mũi hoặc bơm ép. Để sử dụng cho mục đích này, chế phẩm thích hợp chứa nước làm chất pha loãng hoặc chất mang. Chế phẩm để sử dụng cho phổi hoặc mũi có thể chứa một hoặc nhiều tá dược, ví dụ, một hoặc nhiều chất phân tán, một hoặc nhiều chất bảo quản, một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, một hoặc nhiều chất điều chỉnh trương lực, một hoặc nhiều đồng dung môi, và có thể chứa thành phần để điều chỉnh pH của chế phẩm, ví dụ, hệ dung dịch đệm. Ngoài ra, chế phẩm có thể chứa tá dược khác như chất chống oxy hóa, ví dụ, natri metabisulfit, và chất tạo vị. Chế phẩm cũng có thể được sử dụng cho mũi hoặc vùng khác của đường hô hấp bằng khí dung.

Chế phẩm dùng đường mũi có thể giúp (các) hợp chất có công thức (I) hoặc (các) muối được dùng của nó được phân phối đến tất cả các vùng của ổ mũi (mô đích) và ngoài ra, có thể giúp (các) hợp chất có công thức (I) hoặc (các) muối được dùng của nó duy trì tiếp xúc với mô đích trong khoảng thời gian dài. Chế độ liều dùng thích hợp cho chế phẩm dùng đường mũi sẽ được bệnh nhân xông hít chậm bằng mũi sau khi ổ mũi được làm sạch. Trong khi xông hít chế phẩm sẽ được sử dụng cho một lỗ mũi trong khi đó lỗ mũi còn lại được ép bằng tay. Sau đó, phương pháp này sẽ được lặp lại cho lỗ mũi còn lại. Một hoặc hai thuốc xịt mỗi lỗ mũi thường sẽ được sử dụng theo quy trình trên đây một, hai, hoặc ba lần mỗi ngày, tốt nhất là một lần hàng ngày. Đối với chế phẩm dùng đường mũi, thích hợp là sử dụng một lần mỗi ngày.

(Các) chất phân tán, nếu có mặt, sẽ thường có mặt với lượng từ 0,1 đến 5% (trọng lượng/trọng lượng), như từ 1,5% đến 2,4% (trọng lượng/trọng lượng), tính theo tổng khối lượng của chế phẩm. Ví dụ về chất phân tán được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Avicel® (xenluloza vi tinh thể và cacboxymetylxenluloza natri), cacboxymetylxenluloza natri, veegum, tragacanth, bentonit, metylxenluloza, gồm xanthan, carbopol và polyetylen glycol.

Chế phẩm để sử dụng cho phổi hoặc mũi có thể chứa một hoặc nhiều tá dược có thể được bảo vệ tránh khỏi sự nhiễm nấm hoặc vi khuẩn và được phát triển bằng cách bổ sung một hoặc nhiều chất bảo quản. Ví dụ về chất kháng vi khuẩn hoặc chất bảo quản được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất amoni bậc bốn (ví dụ, benzalkoni clorua, benzethoni clorua, xetrimet, xetylpyridini clorua, lauralkoni clorua và myristyl picoloni clorua), hợp chất chứa thủy ngân (ví dụ, phenylmercuric nitrat, phenylmercuric axetat và thimerosal), hợp chất rượu (ví dụ, clobutanol, rượu phenyletylic và rượu benzylic), este kháng vi khuẩn (ví dụ, este của axit para-hydroxybenzoic), chất chelat hóa như dinatri edetat (EDTA) và chất kháng vi khuẩn khác như clohexidin, cloresol, axit sorbic và muối của nó (như kali sorbat) và polymyxin. Ví dụ về chất kháng nấm hoặc chất bảo quản được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri benzoat, axit sorbic, natri propionat, metylparaben, etylparaben, propylparaben và butylparaben. (các) chất bảo quản, nếu có mặt, có thể có mặt với lượng từ 0,001 đến 1% khối lượng/khối lượng (trọng lượng/trọng lượng), như từ 0,015% đến 0,5% (trọng lượng/trọng lượng) tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Chế phẩm (ví dụ, trong đó ít nhất một hợp chất ở dạng huyền phù) có thể chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt mà có chức năng tạo thuận lợi cho sự hòa tan của hạt thuốc trong pha nước của chế phẩm. Ví dụ, lượng của chất hoạt động bề mặt được sử dụng là lượng mà sẽ không gây ra sự tạo bọt trong khi trộn lẫn. Ví dụ về chất hoạt động bề mặt được dùng bao gồm rượu béo, este và ete, như polyoxyetylen (20) sorbitan monooleat (Polysorbat 80), macrogol ete, và poloxame. Chất hoạt động bề mặt có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10% (trọng lượng/trọng lượng), như từ 0,01 đến 0,75% (trọng lượng/trọng lượng), ví dụ, khoảng 0,5% (trọng lượng/trọng lượng), tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Một hoặc nhiều chất điều chỉnh trương lực có thể có mặt để tạo ra trương lực với dịch cơ thể, ví dụ, dịch ổ mũi, mà làm giảm mức kích thích. Ví dụ về chất điều chỉnh trương lực được dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, natri clorua, dextroza, xylitol, canxi clorua, glucoza, glyxerin và sorbitol. Chất điều chỉnh trương lực, nếu có mặt, có thể có mặt với lượng từ 0,1 đến 10% (trọng lượng/trọng lượng), như từ 4,5 đến 5,5% (trọng lượng/trọng lượng), ví dụ, khoảng 5,0% (trọng lượng/trọng lượng), tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được đệm bằng cách bổ sung chất đệm thích hợp như natri xitrat, axit xitric, trometamol, phosphat như dinatri phosphat (ví dụ, dodecahydrat, heptahydrat, dihydrat và dạng khan), hoặc natri phosphat và hỗn hợp của nó.

Chất đệm, nếu có mặt, có thể có mặt với lượng từ 0,1 đến 5% (trọng lượng/trọng lượng), ví dụ, 1 đến 3% (trọng lượng/trọng lượng) tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Ví dụ về chất tạo vị bao gồm sucraloza, sucroza, sacarin hoặc muối của nó, fructoza, dextroza, glyxerol, sirô ngũ cốc, aspartam, axesulfam-K, xylitol, sorbitol, erythritol, amoni glyxyrrhizinat, thaumatin, neotam, manitol, menthol, dầu khuynh diệp, camphor, chất tạo hương vị tự nhiên, chất tạo hương vị tổng hợp, và hỗn hợp của nó.

Một hoặc nhiều đồng dung môi có thể có mặt để hỗ trợ sự hòa tan của (các) hoạt chất và/hoặc tá dược khác. Ví dụ về đồng dung môi được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, propylen glycol, dipropylen glycol, etylen glycol, glyxerol, etanol, polyetylen glycol (ví dụ, PEG300 hoặc PEG400), và metanol. Theo một phương án, đồng dung môi là propylen glycol.

Đồng dung môi, nếu có mặt, có thể có mặt với lượng từ 0,05 đến 30% (trọng lượng/trọng lượng), như từ 1 đến 25% (trọng lượng/trọng lượng), ví dụ, từ 1 đến 10% (trọng lượng/trọng lượng) tính theo tổng khối lượng của chế phẩm.

Chế phẩm để xông hít bao gồm hỗn hợp chứa nước, hữu cơ hoặc chứa nước/hữu cơ, bột khô hoặc thành phần tinh thể được sử dụng cho đường hô hấp bằng bơm ép hoặc dụng cụ xông hít, ví dụ, dụng cụ xông hít chứa bột khô, dụng cụ xông hít bột khô dạng liều đơn, dụng cụ xông hít bột khô đa liều định trước, dụng cụ xông hít cho mũi hoặc dụng cụ xông hít nén khí dung, máy xông khí dung hoặc khí cụ bơm. Chế phẩm thích hợp chứa nước làm chất pha loãng hoặc chất mang cho mục đích này và có thể được tạo ra với tá dược thông thường như chất đệm, chất điều chỉnh trương lực và chất tương tự. Chế phẩm chứa nước cũng có thể được sử dụng cho mũi và vùng khác của đường hô hấp bằng khí dung. Chế phẩm như vậy có thể là dung dịch chứa nước hoặc huyền phù hoặc khí dung được phân phối từ bao gói được nén, như dụng cụ xông hít định liều xác định, với việc sử dụng chất đẩy lỏng thích hợp.

Chế phẩm để sử dụng cục bộ cho mũi (ví dụ, để điều trị bệnh viêm mũi) hoặc cho phổi, bao gồm chế phẩm khí dung được nén và chế phẩm chứa nước được phân phối đến ổ mũi bằng bơm ép. Chế phẩm mà không được nén ép và thích hợp để sử dụng cục bộ cho ổ mũi được ưu tiên đặc biệt. Chế phẩm thích hợp chứa nước làm chất pha loãng hoặc chất mang là thích hợp cho mục đích này. Chế phẩm chứa nước để sử dụng cho phổi hoặc mũi có thể được tạo ra với tá dược thông dụng như chất đệm, chất điều chỉnh trương lực và chất tương tự. Chế phẩm chứa nước cũng có thể được sử dụng cho mũi bằng khí dung.

Dụng cụ phân phối chất lỏng có thể thường được sử dụng để phân phối chế phẩm lỏng đến ổ mũi. Chế phẩm lỏng có thể chứa nước hoặc không chứa nước, nhưng thường chứa nước. Dụng cụ phân phối chất lỏng này có thể có vòi phân tán hoặc lỗ phân tán mà lượng xác định của chế phẩm lỏng được phân tán bằng cách sử dụng lực ép của người sử dụng đến cơ cấu bơm của dụng cụ phân phối chất lỏng. Dụng cụ phân phối chất lỏng này thường được cung cấp bình chứa đa liều định trước chứa chế phẩm lỏng, liều có thể được phân phối bằng cách hoạt hóa bơm. Vòi hoặc lỗ phân tán có thể được thiết kế để đưa vào trong lỗ mũi của người sử dụng để phân phối bằng cách xịt chế phẩm lỏng vào trong ổ mũi. Loại dụng cụ phân phối chất lỏng trên đây được mô tả và minh họa trong Công bố đơn quốc tế số WO 2005/044354 (Glaxo Group Limited). Dụng cụ phân phối có vỏ bọc mà bọc bộ phận xả chất lỏng có bơm nén được gắn vào bình chứa để chứa chế phẩm lỏng. Vỏ bọc có ít nhất một cần bên có thể vận hành bằng tay mà có thể di chuyển hướng lên tương ứng với vỏ bọc để di chuyển bình chứa hướng lên trong vỏ bọc bằng cam để làm cho bơm bị nén và bơm lượng xác định của chế phẩm ra khỏi thân bơm bằng vòi phân tán cho mũi của vỏ bọc. Theo một phương án, dụng cụ phân phối chất lỏng là thiết bị được minh họa trong các Fig. 30 đến 40 của WO 2005/044354.

Chế phẩm dạng nước chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó cũng có thể được phân phối bằng bơm như được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số WO2007/138084 (Glaxo Group Limited), ví dụ, như được mô tả trong các Fig. 22 đến 46 công bố này, hoặc như được mô tả trong Công bố đơn Anh số GB0723418.0 (Glaxo Group Limited), ví dụ, như được mô tả trong các Fig. 7 đến 32 của công bố này. Bơm có thể được hoạt hóa bằng bộ kích hoạt như được mô tả trong các Fig. 1 đến 6 của GB0723418.0.

Chế phẩm dạng bột khô để phân phối cục bộ cho phổi bằng cách xông hít có thể, ví dụ, ở dạng viên nang và bao gói chứa, ví dụ, gelatin, hoặc bao gói trong suốt làm bằng, ví dụ, lá nhôm mỏng, để sử dụng trong dụng cụ xông hít hoặc khí cụ bơm. Chế phẩm bột hỗn hợp thường chứa hỗn hợp bột để xông hít hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó và chất nền dạng bột thích hợp (chất mang/chất pha loãng/tá dược) như mono-, di-, hoặc polysaccarit (ví dụ, lactoza hoặc tinh bột). Chế phẩm dạng bột khô cũng có thể chứa, ngoài hoạt chất và chất mang, tá dược (ví dụ, chất ba thành phần như este đường, ví dụ, xenlobioza octaaxetat, canxi stearat, hoặc magie stearat).

Theo một phương án, chế phẩm thích hợp để xông hít có thể được kết hợp lại vào trong các bình chứa liều kín được tạo ra trên (các) gói thuốc được lắp bên trong dụng cụ xông hít thích hợp. Bình chứa có thể vỡ, lật được, hoặc ngoài ra có thể mở dùng một lần và các liều của chế phẩm dạng bột khô được sử dụng bằng cách xông hít trên miệng của dụng cụ xông hít, như đã biết trong lĩnh vực này. Gói thuốc có thể được tạo ra với nhiều dạng khác nhau, ví dụ hình đĩa hoặc dải hình thoi. Dụng cụ xông hít có bán sẵn là DISKHALER™ và DISKUS™, từ GlaxoSmithKline.

Dược phẩm bột khô có thể xông hít cũng có thể được tạo ra trong bình chứa trong dụng cụ xông hít, sau đó dụng cụ này được cung cấp cơ cấu đo để xác định liều của chế phẩm từ bình chứa đến đường xông hít trong đó lượng xác định có thể được xông hít bởi bệnh nhân thực hiện xông hít ở miệng của dụng cụ. Ví dụ về dụng cụ xông hít có bán trên thị trường là TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) và CLICKHALER™ (Innovata).

Phương pháp phân phối khác đối với chế phẩm dạng bột khô có thể xông hít với liều xác định của chế phẩm được tạo ra ở dạng viên nang (một liều mỗi viên nang) mà sau đó được tải vào trong dụng cụ xông hít, thường bởi bệnh nhân có nhu cầu. Dụng cụ này làm vỡ, đâm thủng hoặc theo cách khác mở viên nang sao cho liều có thể được cấp vào trong phổi bệnh nhân khi họ tiến hành xông hít ở miệng dụng cụ. Ví dụ về dụng cụ này mà có bán trên thị trường là ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) và HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim).

Chế phẩm khí dung được nén thích hợp để xông hít có thể là huyền phù hoặc dung dịch và có thể chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó và chất đẩy thích hợp như flocacbon hoặc cloflocarbon chứa hydro hoặc hỗn hợp của nó, đặc biệt

là hydrofloalkan, đặc biệt là 1,1,1,2-tetrafloetan, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan hoặc hỗn hợp của nó. Chế phẩm khí dung này có thể tùy ý chứa tá dược được dùng bổ sung đã biết trong lĩnh vực này như chất hoạt động bề mặt, ví dụ, axit oleic, lexitin hoặc axit oligolactic hoặc dẫn xuất của nó, ví dụ, như được mô tả trong WO 94/21229 và WO 98/34596 (Minnesota Mining và Manufacturing Company) và đồng dung môi, ví dụ, etanol. Chế phẩm được nén sẽ thường được chứa trong hộp chứa (ví dụ, hộp chứa bằng nhôm) được làm kín bằng van (ví dụ, van định lượng) và được gắn vào bộ kích hoạt được trang bị vòi xả.

Chế phẩm được làm thích hợp để sử dụng theo đường âm đạo có thể ở dạng thuốc đặt âm đạo, băng vệ sinh, kem, gel, bột nhào, bột hoặc thuốc xịt.

Chế phẩm được làm thích hợp để tiêm bao gồm dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm hãm vi khuẩn và chất hòa tan mà làm cho chế phẩm đẳng trương với máu của người định sử dụng; và huyền phù vô trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể tạo huyền phù và chất làm đặc. Chế phẩm có thể được trình bày trong bình chứa liều đơn vị hoặc đa liều, ví dụ, ống thuốc tiêm và lọ nhỏ được gắn kín, và có thể được lưu giữ trong điều kiện khô lạnh (được làm khô lạnh) mà chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ, nước để tiêm, ngay trước khi sử dụng. Dung dịch tiêm và huyền phù chuẩn bị trước có thể được tạo ra từ hạt nhỏ, bột và viên nén vô trùng.

Cần phải được hiểu rằng ngoài các thành phần được mô tả một cách cụ thể trên đây, chế phẩm có thể chứa các chất khác thông dụng trong lĩnh vực liên quan đến chế phẩm mong muốn, ví dụ, các chất thích hợp để sử dụng theo đường miệng có thể bao gồm chất tạo hương vị.

Phân tử ARN can thiệp hoặc đối nghĩa có thể được sử dụng cho động vật có vú cần chúng. Theo cách khác, các cấu trúc chứa chúng có thể được sử dụng. Phân tử và các cấu trúc này có thể được sử dụng để kìm hãm sự biểu hiện của protein liên quan, ví dụ, histon demethylaza và tương tự, cải biến quá trình histon demethyl hóa. Nói chung, việc phân phối này là đã biết trong lĩnh vực này.

Phân tử ARN can thiệp hoặc đối nghĩa có thể được phân phối in vitro đến tế bào hoặc in vivo, ví dụ, đến khối u của động vật có vú. Đường phân phối có thể được sử dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng,

trong động mạch, phân phối cục bộ trong khi phẫu thuật, nội soi, dưới da, và qua miệng. Vector có thể được chọn để có các tính chất mong muốn dùng cho ứng dụng cụ thể bất kỳ. Vector có thể là virus hoặc plasmit. Vector adenovirus là hữu ích cho mục đích này. Gen khởi động đặc hiệu mô, đặc hiệu loại tế bào, hoặc các gen khởi động có thể điều biến khác có thể được sử dụng để điều chỉnh quá trình phiên mã của phân tử polynucleotit ức chế. Chất mang không phải virus như liposom hoặc hạt nhỏ hình cầu cũng có thể được sử dụng.

Hợp chất có công thức (I) và muối được dùng của nó cũng có thể được bào chế để sản xuất chế phẩm để sử dụng làm tá chất để điều chỉnh hoạt tính vacxin. Chế phẩm này có thể chứa (các) kháng thể hoặc (các) mảnh kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, protein, ADN, vi khuẩn sống hoặc chết và/hoặc virus hoặc hạt giống virus, cùng với một hoặc nhiều thành phần có hoạt tính phụ trợ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối nhôm, nhũ tương dầu và nước, protein sốc nhiệt, chế phẩm và dẫn xuất lipid A, glycolipit, chất chủ vận TLR khác như CpG ADN hoặc chất tương tự, cytokin như GM-CSF hoặc IL-12 hoặc chất tương tự.

Lượng hữu hiệu trị liệu của hoạt chất sẽ phụ thuộc vào các yếu tố bao gồm, ví dụ, tuổi và thể trọng của đối tượng, tình trạng bệnh lý cụ thể cần điều trị và mức độ nghiêm trọng của nó, bản chất của chế phẩm, và đường sử dụng, và quyết định cuối cùng của thầy thuốc hoặc bác sĩ thú y. Đặc biệt là, đối tượng cần điều trị là động vật có vú, cụ thể là người.

Hoạt chất có thể được sử dụng với liều hàng ngày. Lượng này có thể được chỉ định theo liều duy nhất mỗi ngày hoặc thường là nhiều hơn (như hai, ba, bốn, năm hoặc sáu) liều nhỏ mỗi ngày sao cho tổng liều hàng ngày là giống nhau.

Thích hợp nếu, lượng của hợp chất theo sáng chế được sử dụng theo sáng chế sẽ là lượng được chọn từ 0,01mg đến 1g mỗi ngày (được tính theo hợp chất tự do hoặc không tạo muối).

Hợp chất có công thức (I) và muối được dùng của nó có thể được dùng một cách riêng rẽ hoặc kết hợp với hoạt chất trị liệu khác. Hợp chất có công thức (I) và muối được dùng của nó và (các) hoạt chất trị liệu được dùng khác có thể được sử dụng cùng nhau hoặc một cách riêng rẽ và, nếu được sử dụng một cách riêng rẽ, việc sử dụng có thể

được thực hiện một cách đồng thời hoặc tuần tự, theo thứ tự bất kỳ, theo đường sử dụng thông dụng bất kỳ trong tổ hợp hoặc các chế phẩm riêng rẽ.

Lượng của (các) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và (các) hoạt chất trị liệu được dụng khác và khoảng thời gian tương đối của việc sử dụng sẽ được chọn theo thứ tự để tạo ra tác dụng trị liệu kết hợp mong muốn. Hợp chất theo sáng chế và (các) chất trị liệu khác có thể được sử dụng kết hợp bằng cách sử dụng một cách đồng thời trong chế phẩm duy nhất chứa cả hai hợp chất. Theo cách khác, tổ hợp này có thể được sử dụng một cách riêng rẽ trong các chế phẩm riêng rẽ, mỗi chế phẩm chứa một hợp chất, một cách tuần tự, trong đó, ví dụ, hợp chất theo sáng chế được sử dụng trước và sau đó là hoạt chất trị liệu và ngược lại. Việc sử dụng một cách tuần tự này có thể ở khoảng thời gian rất gần nhau (ví dụ, một cách đồng thời) hoặc khoảng thời gian cách xa nhau. Ngoài ra, tùy ý các hợp chất được sử dụng ở dạng liều giống nhau, ví dụ, một hợp chất có thể được sử dụng cục bộ và hợp chất khác có thể được sử dụng theo đường miệng.

Tổ hợp có thể được trình bày ở dạng kit tổ hợp. Thuật ngữ “kit tổ hợp” “hoặc kit nhiều thành phần” trong bản mô tả này có nghĩa là chế phẩm hoặc các chế phẩm mà được dùng để sử dụng kết hợp theo sáng chế. Khi cả hai hợp chất được sử dụng một cách đồng thời, kit tổ hợp có thể chứa cả hai hợp chất trong một chế phẩm duy nhất, như viên nén, hoặc trong các chế phẩm riêng rẽ. Khi các hợp chất không được sử dụng một cách đồng thời, kit tổ hợp sẽ chứa mỗi hợp chất trong các được phẩm riêng rẽ trong một bao gói duy nhất hoặc trong các được phẩm riêng rẽ trong các bao gói riêng rẽ.

Kit tổ hợp cũng có thể được tạo ra với hướng dẫn sử dụng, như dạng liều và hướng dẫn sử dụng. Dạng liều và hướng dẫn sử dụng này có thể là loại mà cung cấp thông tin cho bác sỹ, ví dụ, bằng nhãn sản phẩm được, hoặc chúng có thể là loại mà do bác sỹ cung cấp, như hướng dẫn cho bệnh nhân.

Khi tổ hợp được sử dụng một cách riêng rẽ theo cách tuần tự trong đó một hợp chất được sử dụng trước và tiếp theo là hợp chất còn lại hoặc ngược lại, việc sử dụng một cách tuần tự như vậy có thể ở khoảng thời gian rất gần nhau hoặc khoảng thời gian cách xa nhau. Ví dụ, sử dụng hợp chất khác vài phút đến vài chục phút sau khi sử dụng hợp chất thứ nhất, và sử dụng hợp chất khác vài giờ đến vài ngày sau khi sử dụng hợp chất thứ nhất, trong đó khoảng thời gian là không bị giới hạn, ví dụ, một hợp chất có

thể được sử dụng một lần một ngày, và hợp chất kia có thể được sử dụng 2 hoặc 3 lần một ngày, hoặc một hợp chất có thể được sử dụng một lần một tuần, và hợp chất kia có thể được sử dụng một lần một ngày và tương tự.

Rõ ràng là đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, nếu thích hợp, (các) thành phần trị liệu khác có thể được sử dụng ở dạng muối, ví dụ, muối kim loại kiềm hoặc amin hoặc muối cộng axit, hoặc tiền dược chất, hoặc este, ví dụ, alkyl este thấp, hoặc các solvat, ví dụ, hydrat, để tối ưu hoạt tính và/hoặc độ ổn định và/hoặc các tính chất vật lý, như độ hòa tan, của hoạt chất trị liệu. Ngoài ra, rõ ràng là, nếu thích hợp, các thành phần trị liệu có thể được sử dụng ở dạng tinh khiết về mặt quang học.

Khi được kết hợp trong cùng một dược phẩm, cần phải hiểu rằng hai hợp chất phải ổn định và tương thích với nhau và với các thành phần khác của dược phẩm và có thể được phối chế để sử dụng. Khi được bào chế một cách riêng rẽ, chúng có thể được tạo ra ở dạng dược phẩm thông thường bất kỳ, thường là theo cách đã biết đối với các hợp chất như vậy trong lĩnh vực này.

Khi hợp chất có công thức (I) được sử dụng kết hợp với hoạt chất trị liệu thứ hai chống lại cùng một bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn, liều của mỗi hợp chất có thể khác so với liều khi hợp chất được sử dụng một mình. Liều thích hợp sẽ dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Theo một phương án, động vật có vú trong phương pháp và sử dụng theo sáng chế là người.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa từ 0,5 đến 1,000mg hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó và từ 0,5 đến 1,000mg tá dược dược dụng.

Hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị bệnh và tình trạng bệnh lý trong đó việc điều biến STING là có lợi. Bệnh và tình trạng bệnh này bao gồm bệnh viêm, bệnh dị ứng và tự miễn dịch, bệnh lây nhiễm và hội chứng tiền ung thư.

Đối với chất điều biến đáp ứng miễn dịch, hợp chất có công thức (I) và muối dược dụng của nó cũng có thể hữu ích, ở dạng riêng rẽ hoặc kết hợp làm tá chất để điều trị bệnh và tình trạng bệnh lý trong đó việc điều biến STING là có lợi.

Theo một khía cạnh, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý là bệnh viêm, dị ứng và rối loạn tự miễn dịch.

Bệnh tự miễn dịch liên quan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến, bệnh tiểu đường phụ thuộc insulin (insulin-dependent diabetes mellitus - IDDM), bệnh viêm bì cơ và hội chứng Sjogren (Sjogren's syndrome - SS).

Bệnh viêm là nhóm các đáp ứng thần kinh, tế bào và mạch máu đối với chấn thương. Bệnh viêm có thể được đặc trưng bởi sự dịch chuyển của tế bào gây viêm như tế bào máu trắng, bạch cầu trung tính và bạch cầu hạt vào trong mô. Điều này thường làm giảm chức năng hàng rào nội mô và phù nề trong mô. Bệnh viêm có thể được phân loại thành cấp tính hoặc mạn tính. Bệnh viêm cấp tính là đáp ứng đầu tiên của cơ thể đối với sự kích thích có hại và được tạo ra bằng sự dịch chuyển tăng của plasma và bạch cầu từ máu vào trong mô bị tổn thương. Dòng tác dụng sinh hóa truyền và hoàn thiện đáp ứng viêm, bao gồm hệ mạch máu cục bộ, hệ miễn dịch, và các tế bào bên trong mô bị tổn thương. Bệnh viêm kéo dài, còn được gọi là bệnh viêm mạn tính, tạo ra sự thay đổi tăng tiến về loại tế bào mà có mặt ở vị trí viêm và được đặc trưng bởi sự phá hủy đồng thời chữa lành mô từ quá trình viêm.

Khi xảy ra như là một phần đáp ứng miễn dịch đối với sự truyền nhiễm hoặc đáp ứng cấp tính đối với chấn thương, viêm có thể có lợi và thường tự khỏi. Tuy nhiên, bệnh viêm có thể gây bất lợi dưới các điều kiện khác nhau. Điều này bao gồm việc tạo ra sự viêm quá mức trong đáp ứng đối với tác nhân truyền nhiễm, mà có thể gây ra sự phá hủy đáng kể các cơ quan và gây tử vong (ví dụ, trong nhiễm trùng máu). Ngoài ra, bệnh viêm mạn tính thường gây hại và là nguyên nhân của các bệnh mạn tính, mà tạo ra sự phá hủy mô nghiêm trọng và không thể phục hồi. Trong mô hình này, đáp ứng miễn dịch thường hướng đích đến mô (tính tự miễn dịch), mặc dù đáp ứng mạn tính đối với thực thể ngoại lai cũng có thể gây ra sự phá hủy mô.

Do đó, mục đích của việc trị liệu chống viêm là để làm thuyên giảm bệnh viêm này, để ức chế tính tự miễn dịch khi có mặt và để tạo ra quá trình sinh lý hoặc chữa khỏi và sự sửa chữa mô tiến triển.

Các chất có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm mô hoặc cơ quan bất kỳ của cơ thể, bao gồm bệnh viêm cơ xương, bệnh viêm mạch máu, bệnh viêm thần kinh, bệnh viêm hệ thống tiêu hóa, bệnh viêm mắt, bệnh viêm hệ sinh sản, và bệnh viêm khác, như được minh họa dưới đây.

Bệnh viêm cơ xương đề cập đến tình trạng bệnh lý viêm bất kỳ của hệ thống cơ xương, đặc biệt là tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến khớp xương, bao gồm khớp nối của tay, cổ tay, khuỷu tay, vai, quai hàm, xương sống, cổ, hông, đầu gối, mắt cá, và bàn chân, và tình trạng bệnh lý ảnh hưởng đến mô liên kết cơ với xương như dây chằng. Ví dụ về bệnh viêm cơ xương mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh viêm khớp (bao gồm, ví dụ, bệnh viêm khớp xương mạn tính, bệnh phong thấp, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, bệnh viêm khớp nhiễm trùng cấp tính và mạn tính, bệnh viêm khớp liên quan đến bệnh gut và bệnh giả gut, và bệnh viêm khớp dạng thấp ở thiếu niên), bệnh viêm gân, bệnh viêm màng hoạt dịch, bệnh viêm bao gân, bệnh viêm túi thanh mạc, bệnh viêm xơ (rối loạn gây đau cơ và khớp), bệnh viêm mủm cầu lồi, bệnh viêm cơ, và bệnh viêm xương (bao gồm, ví dụ, bệnh Paget, bệnh viêm xương mu, và bệnh viêm xương xơ nang).

Bệnh viêm mắt đề cập đến bệnh viêm cấu trúc bất kỳ của mắt, bao gồm mi mắt. Ví dụ về bệnh viêm mắt mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh viêm mí mắt, bệnh sa da mi, bệnh viêm màng kết, bệnh viêm tuyến lệ, bệnh viêm giác mạc, bệnh viêm kết-giác mạc khô (khô mắt), bệnh viêm màng cứng, chứng lông quặm, và bệnh viêm màng mạch nhỏ.

Ví dụ về bệnh viêm hệ thống thần kinh mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm viêm não, hội chứng Guillain-Barre, viêm màng não, bệnh tăng trương lực cơ thần kinh, chứng ủ rũ, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm cột sống và bệnh tâm thần phân liệt.

Ví dụ về bệnh viêm hệ mạch máu hoặc hệ bạch huyết mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm chứng cứng khớp, chứng viêm khớp, viêm tĩnh mạch, viêm mạch, và viêm mạch bạch huyết.

Ví dụ về tình trạng bệnh lý viêm hệ tiêu hóa mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm viêm đường mật, viêm túi mật, viêm ruột, viêm ruột non kết, viêm dạ dày, viêm dạ dày-ruột, bệnh viêm ruột (như bệnh Crohn và bệnh viêm loét đại tràng), viêm ruột hồi, và viêm ruột thẳng.

Ví dụ về tình trạng bệnh lý viêm hệ sinh sản mà có thể được điều trị bằng hợp chất theo sáng chế bao gồm viêm cổ tử cung, viêm màng mạch võng mạc, viêm màng trong dạ con, viêm mào tinh hoàn, viêm rốn, viêm buồng trứng, viêm tinh hoàn, viêm vòi

trứng, áp xe buồng trứng, viêm niệu đạo, viêm âm đạo, viêm âm hộ, và đau âm hộ mạn tính.

Hợp chất có thể được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh lý tự miễn dịch có thành phần viêm. Tình trạng bệnh lý này bao gồm rụng tóc thành đám khuếch tán rải rác cấp tính, bệnh Behcet, bệnh Chagas, hội chứng mệt mỏi mạn tính, loạn thần kinh sinh dưỡng, bệnh viêm cột sống mạch máu, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, bệnh suy tủy xương, viêm tuyến mồ hôi mưng mủ, bệnh gan tự miễn, viêm buồng trứng tự miễn, bệnh Celiac, bệnh Crohn, bệnh đái tháo đường typ 1, viêm động mạch tế bào lớn, hội chứng Goodpasture, bệnh Grave, hội chứng Guillain-Barre, bệnh Hashimoto, bệnh xuất huyết Henoch-Schönlein, bệnh Kawasaki, lupus ban đỏ, bệnh viêm đại tràng vi thể, viêm đa vi mạch, bệnh mô liên kết hỗn hợp, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, hội chứng giật cơ mắt, viêm thần kinh thị giác, bệnh viêm tuyến giáp, bệnh da phỏng nặng, bệnh đa động mạch nút, đau nhiều cơ, bệnh phong thấp, hội chứng Reiter, hội chứng Sjogren, bệnh viêm động mạch đái tháo đường, bệnh u hạt Wegener, bệnh mất hồng cầu tự miễn, viêm bàng quang kẽ, bệnh Lyme, bệnh cứng bì khu trú, bệnh vẩy nến, bệnh sarcoid, bệnh cứng da, bệnh viêm loét đại tràng, và bệnh đốm bạch tạng.

Hợp chất có thể được sử dụng để điều trị bệnh quá nhạy qua trung gian tế bào T có thành phần viêm. Tình trạng bệnh lý này bao gồm sự quá nhạy tiếp xúc, viêm da tiếp xúc (bao gồm bệnh do cây sơn độc), bệnh mày đay, dị ứng da, dị ứng đường hô hấp (sốt cỏ khô, bệnh viêm mũi dị ứng) và bệnh ruột nhạy cảm với gluten (bệnh Celiac).

Tình trạng bệnh lý viêm khác mà có thể được điều trị bằng các chất này bao gồm, ví dụ, bệnh viêm ruột thừa, bệnh viêm da nấm, bệnh viêm bì cơ, bệnh viêm màng trong tim, bệnh viêm xơ, bệnh viêm lợi, bệnh viêm lưỡi, bệnh viêm gan, bệnh viêm tuyến mồ hôi mưng mủ, bệnh viêm móng mắt, chứng viêm thanh quản, chứng viêm vú, viêm cơ tim, viêm thận, viêm tai, viêm tụy, bệnh quai bị, bệnh viêm màng ngoài tim, chứng viêm màng bụng, bệnh viêm hầu họng, bệnh viêm màng phổi, bệnh viêm thanh phế quản, bệnh viêm tuyến tiền liệt, bệnh viêm thận, và viêm miệng, sự đào thải cơ quan ghép (bao gồm các cơ quan như thận, gan, tim, phổi, tuyến tụy (ví dụ, tế bào tụy tạng), tủy xương, bệnh màng sừng, ruột già, ghép da đồng loại, ghép da khác loại, và ghép ngoại lại van tim, bệnh huyết thanh, và bệnh mô ghép chống lại vật chủ), viêm tụy cấp tính, viêm tụy mạn tính, hội chứng suy kiệt phổi cấp tính, hội chứng Sexary, bệnh tăng sản thượng thận bẩm sinh, bệnh viêm tuyến giáp không có mủ, chứng tăng canxi huyết

liên quan đến bệnh ung thư, bệnh da phỏng nặng, bệnh viêm da nấm dạng herpes có chỗ bóng rộp, bệnh hồng ban đa dạng nghiêm trọng, bệnh viêm da nấm gây tróc da, bệnh viêm da nấm tiết bã nhờn, bệnh viêm mũi dị ứng theo mùa hoặc quanh năm, bệnh hen suyễn cuống phổi, bệnh viêm da nấm tiếp xúc, bệnh viêm da nấm cơ địa, phản ứng quá mẫn với thuốc, bệnh viêm màng kết dị ứng, bệnh viêm giác mạc, thể rona mắt, bệnh viêm móng mắt và bệnh oiridocyclitis, bệnh viêm màng mạch võng mạc mắt, viêm thần kinh thị giác, bệnh sarcoid có triệu chứng, hóa trị liệu lao phổi tăng tiến nhanh hoặc khuếch tán, bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát ở người trưởng thành, bệnh tăng tiểu cầu thứ phát ở người trưởng thành, bệnh thiếu máu do tan huyết mắc phải (tự miễn), bệnh bạch cầu ác tính và bệnh u lympho ở người trưởng thành, bệnh bạch cầu ác tính cấp tính trong thời kỳ thiếu niên, viêm ruột từng vùng, viêm mạch tự miễn, bệnh đa xơ cứng, bệnh nghẽn phổi mạn tính, sự đào thải cơ quan rắn ghép, nhiễm trùng máu. Việc điều trị được ưu tiên bao gồm việc điều trị sự đào thải cơ quan ghép, bệnh phong thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh đa xơ cứng, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh hen suyễn, bệnh viêm ruột, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh vảy nến, bệnh phổi mạn tính, và tình trạng bệnh lý truyền nhiễm do viêm (ví dụ, nhiễm trùng máu).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong việc điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch và dị ứng.

Theo ví dụ khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch và dị ứng bao gồm việc cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

Theo ví dụ khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh viêm, bệnh tự miễn dịch và dị ứng.

Theo một ví dụ, bệnh cần điều trị là bệnh hen suyễn.

Hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của nó có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều các chất khác mà có thể hữu ích trong ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh dị ứng, bệnh viêm bệnh, bệnh tự miễn dịch, ví dụ; trị liệu miễn dịch kháng nguyên, kháng histamin, steroid, NSAID, thuốc giảm nở phế quản (ví dụ, chất chủ vận beta 2, chất chủ vận thụ thể adrenergic, hợp chất chống tiết cholin, theophyllin), methotrexat,

chất điều biến leukotrien và chất tương tự; trị liệu bằng kháng thể đơn dòng như kháng thể kháng IgE, kháng TNF, kháng IL-5, kháng IL-6, kháng IL-12, kháng IL-1 và kháng thể tương tự; trị liệu thụ thể ví dụ, entanercept và chất tương tự; trị liệu miễn dịch không đặc hiệu kháng nguyên (ví dụ, interferon hoặc xytokin/chemokin khác, chất điều biến thụ thể xytokin/chemokin, chất chủ vận xytokin hoặc chất đối kháng, chất chủ vận TLR và chất tương tự).

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác hữu ích để điều trị bệnh dị ứng, bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn dịch.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác hữu ích để điều trị bệnh dị ứng, bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn dịch để sử dụng trong việc điều trị bệnh.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác hữu ích để điều trị bệnh dị ứng, bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn dịch, để sử dụng trong việc điều trị bệnh dị ứng, bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn dịch.

Theo khía cạnh ví dụ nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác hữu ích để điều trị bệnh dị ứng, bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn dịch sản xuất thuốc để điều trị bệnh dị ứng, bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn dịch.

Theo ví dụ khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh dị ứng, bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn dịch bao gồm việc cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác hữu ích để điều trị bệnh dị ứng, bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn dịch.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác hữu ích để điều trị bệnh dị ứng, bệnh viêm hoặc bệnh tự miễn dịch và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một ví dụ, bệnh cần điều trị bằng tổ hợp như vậy là bệnh hen suyễn.

Theo một ví dụ, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cần điều trị là bệnh ung thư.

Ví dụ về bệnh và tình trạng bệnh lý ung thư trong đó hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng hoặc các solvat của chúng có thể có tác dụng chống ung thư tiềm năng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư phổi, xương, tuyến tụy, da, đầu, cổ, tử cung, buồng trứng, dạ dày, ruột kết, vú, thực quản, ruột non, ruột, hệ nội tiết, giáp trạng, tuyến cận giáp, tuyến thượng thận, niệu đạo, tuyến tiền liệt, dương vật, tinh hoàn, niệu quản, bàng quang, thận hoặc gan; bệnh ung thư đường trực tràng; bệnh ung thư vùng hậu môn; ung thư biểu mô của ống dẫn trứng, màng trong dạ con, cổ tử cung, âm đạo, âm hộ, bề thận, tế bào thận; sarcoma mô mềm; u niêm; u cơ vân; u xơ; u mỡ; u quái; ung thư đường mật; u nguyên bào gan; sarcoma mạch máu; u mạch máu; ung thư gan; sarcoma xơ; ung thư xương sụn; u tủy; bệnh bạch cầu mạn tính hoặc cấp tính; u lympho tế bào lympho; u lympho hệ thần kinh nguyên phát; khối u hệ thần kinh; khối u trục xương sống; ung thư biểu mô tế bào gai; sarcoma màng hoạt dịch; u trung biểu mô màng phổi ác tính; u thần kinh đệm thân não; u tuyến yên; u cuống phổi; u mô sụn; u biểu mô xơ; bệnh Hodgkin hoặc tổ hợp của một hoặc nhiều bệnh ung thư trên đây.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc làm thuyên giảm mức độ nghiêm trọng của các bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm não (u tế bào đệm), u nguyên bào thần kinh đệm, u não tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, hội chứng Bannayan-Zonana, bệnh Cowden, bệnh Lhermitte-Duclos, khối u Wilm, ung thư mô liên kết (sarcoma) Ewing, ung thư mô liên kết, đầu và cổ, thận, gan, ung thư tế bào hắc tố, buồng trứng, tuyến tụy, ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tuyến ống, ung thư biểu mô tế bào vảy tuyến, ung thư nang tuyến, u tụy glucagon, u tụy nội tiết, tuyến tiền liệt, ung thư mô liên kết, ung thư mô liên kết xương, khối u xương tế bào lớn, tuyến giáp, bệnh bạch cầu lympho bào tế bào T, bệnh bạch cầu mạn tính do tủy xương, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào tóc, bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính, bệnh bạch cầu cấp tính do tủy xương, bệnh bạch cầu mạn dòng bạch cầu trung tính, bệnh bạch cầu lympho bào tế bào T cấp tính, bệnh u tương bào, bệnh bạch cầu tế bào lớn nguyên bào miễn dịch, bệnh bạch cầu tế bào vỏ não, đa u tủy xương, bệnh bạch cầu dòng mẫu tiểu cầu, bệnh bạch cầu dòng mẫu tiểu cầu cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào, bệnh tăng sinh nguyên tủy bào hồng cầu, bệnh u lympho ác tính, bệnh u lympho Hodgkin, bệnh u lympho không Hodgkin, bệnh u lympho, bệnh u

lympho Burkitt, bệnh u lympho có nang, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư âm hộ, ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư thận, u trung biểu mô, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư mũi họng, bệnh ung thư miệng, ung thư thuộc miệng, u mô đệm đường tiêu hóa (gastrointestinal stromal tumor - GIST) và ung thư tinh hoàn.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc làm thuyên giảm mức độ nghiêm trọng của hội chứng tiền ung thư ở động vật có vú, bao gồm người, trong đó hội chứng tiền ung thư được chọn từ: khối tân sinh trong biểu mô cổ tử cung, bệnh lý gamma đơn dòng có ý nghĩa chưa xác định (monoclonal gammopathy of undetermined significance - MGUS), hội chứng loạn sản tủy, thiếu máu do không tạo đủ huyết cầu, tổn thương cổ tử cung, tiền khối u ác tính (skin nevi), tân sinh biểu mô (trong ống) tuyến tiền liệt. Ung thư tuyến sữa nguyên vị (Ductal Carcinoma in situ -DCIS), polyp đại tràng và viêm gan trầm trọng và chai gan.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng làm tá chất để cải thiện đáp ứng miễn dịch do kháng nguyên bất kỳ gây ra và/hoặc làm giảm khả năng phản ứng lên hệ miễn dịch/độc tính ở bệnh nhân, cụ thể là người cần điều trị. Như vậy, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chế phẩm vaccin để làm biến đổi, đặc biệt là để tăng cường đáp ứng miễn dịch ví dụ bằng cách tăng mức hoặc thời gian bảo vệ và/hoặc cho phép giảm liều lượng kháng nguyên.

Hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của nó có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều vaccin hoặc kháng nguyên miễn dịch hữu ích trong việc phòng hoặc điều trị các bệnh nhiễm khuẩn do virus. Các vaccin hoặc kháng nguyên miễn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở tác nhân gây bệnh có nguồn gốc từ các protein hoặc các phần tử như các virus giảm độc, các phần tử virus, và các protein virus thường được sử dụng làm các chất gây miễn dịch. Các ví dụ về virus và kháng nguyên virus bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở virus gây bệnh viêm tủy xám, virus coronavirus và virus corona, virus rhino (tất cả các phân nhóm), virus adeno (tất cả các phân nhóm), virus viêm gan A, virus viêm gan B, virus viêm gan C, virus viêm gan D, virus HPV (bao gồm tất cả các phân nhóm), virus rabies, siêu vi trùng bạch cầu T ở người (tất cả các phân nhóm), virus rubella, virus quai bị, virus coxsackie A (tất cả các phân nhóm), virus coxsackie B (tất cả các phân nhóm), siêu vi đường ruột, virus herpes

bao gồm virus cytomegalo (CMV), virus Epstein-Barr, virus herpes ở người (tất cả các phân nhóm), virus HSV, virus thủy đậu zona, virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV) (tất cả các phân nhóm), AIDS, virus Epstein-Barr, Reoviruses (tất cả các phân nhóm), virus thuộc họ Filoviridae bao gồm virus Marburg và virus Ebola (tất cả các chủng), virus arena bao gồm virus Lymphocytic choriomeningitis, Lassa, virus Junin, virus và virus Machupo, virus Arboviruses bao gồm West Nile, virus Dengue (tất cả các kiểu huyết thanh), virus Zika, virus gây sốt ve Colorado, virus Sindbis, virus Togaviridae, Flaviviridae, Bunyaviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae, Orthomyxoviridae, Poxviruts bao gồm virus orthopox (virus variola, virus monkeypox, virus vaccinia, virus cowpox), virus yatapox (virus tanapox, virus gây khối u ở khỉ Yaba), virus parapox, virus molluscipox, virus gây bệnh sốt vàng, virus Hanta bao gồm Hantaan, Seoul, Dobrava, Sin Nombre, Puumala, và Saaremaa giống Dobrava, virus cúm para ở người và virus cúm (tất cả các loại), virus cúm H1N1 và virus cúm swin, virus hợp bào đường hô hấp (tất cả các nhóm), virus rota bao gồm virus rota gây bệnh ở người A-E, virus rota gây bệnh ở bò, virus rota gây bệnh ở khỉ nâu, virus Polyoma bao gồm virus gây bệnh ở khỉ 40, JC, virus BK, virus Colti, virus eyach, virus calci, và virus Parvoviridae bao gồm virus dependo, virus parvo và virus erythro.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể hữu ích để điều trị một hoặc nhiều bệnh gây đau khó chịu cho động vật có vú mà được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào trong vùng của các rối loạn liên quan đến sự hình thành vi mạch máu và/hoặc tính chất thấm mạch máu bao gồm rối loạn tăng sinh mạch máu bao gồm bệnh viêm khớp (bệnh phong thấp) và sự tái phát hẹp van tim; rối loạn xơ hóa bao gồm chai gan và chứng xơ vữa động mạch; rối loạn tăng sinh tế bào trung mô bao gồm viêm thận tiểu cầu, bệnh thận đái tháo đường, xơ cứng thận ác tính, hội chứng huyết khối mao mạch, bệnh lý vồng mạch tăng sinh, sự đào thải cơ quan ghép và bệnh tiểu cầu thận; và rối loạn chuyển hóa bao gồm bệnh vẩy nến, bệnh đái tháo đường, sự lành vết thương mạn tính, bệnh viêm và bệnh thoái biến thần kinh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó để sử dụng trong việc điều trị tình trạng bệnh được chọn từ nhóm bao gồm: HIV, HBV, HCV, cúm, mụn cóc, đa xơ cứng, bệnh viêm do dị ứng, và làm tá được.

Zhijian Chen - Regulation and function of the cGAS–STING pathway of cytosolic DNA sensing – *Nature Immunology* (2016), 17, 1142-1149.

Seng-Ryong Woo - STING-Dependent Cytosolic DNA Sensing Mediates Innate Immune Recognition of Immunogenic Tumors (2014), 41, 830-842.

Jenny P.-Y. Ting - NLRX1 Sequesters STING to Negatively Regulate the Interferone Response, Thereby Facilitating the Replication of HIV-1 and DNA Viruses – *Cell Host và Microbe* (2016), 19, 515-528.

Zhijian Chen - Pivotal Roles of cGAS-cGAMP Signaling in Antiviral Defense and Immune Adjuvant Effects - *Science* (2013), 341, 1390-1394.

Nuchsupha Sunthamala - E2 Proteins of High Risk Human Papillomaviruses Down-Modulat STING và IFN- κ Transcription in Keratinocytes – *PLoS* (2014), 9, 1-11.

Guo, H., et al. (2016). NLRX1 Sequesters STING to Negatively Regulate the Interferone Response, Thereby Facilitating the Replication of HIV-1 and DNA Viruses. *Cell host & microbe* 19, 515-528.

Gao, D., et al. (2013). Xyclic GMP-AMP synthase is an innate immune sensor of HIV and other retroviruses. *Science* 341, 903-906.

Guo, F., et al. (2015). Sting agonists induce an innate antiviral immune response against hepatitis B virus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 59, 1273-1281.

Dansako, H., et al. (2016). The xyclic GMP-AMP synthetase-STING signaling pathway is required for both of the innate immune response against HBV and the suppression of HBV assembly. *FEBS J* 283, 144-156.

Chang, J., et al. (2015). Treatment of chronic hepatitis B with pattern recognition receptor agonists: Current status và potential for a cure. *Antiviral Research* 121, 152-159.

Li, X.D., et al.. (2013). Pivotal roles of cGAS-cGAMP signaling in antiviral defense and immune adjuvant effects. *Science* 341, 1390-1394.

Carroll, E.C., et al. (2016). Vaccin adjuvant Chitosan Promotes Cellular Immunity via DNA Sensor cGAS-STING-Dependent Induction of Type I Interferones. *Immunity* 44, 597-608.

Wang, J., et al. (2016). Natural STING Agonist as an "Ideal" Adjuvant for Cutaneous Vaccination. *J Invest Dermatol* 136, 2183-2191.

Holm, C.K., et al. (2016). Influenza A virus targets a cGAS-independent STING pathway that controls enveloped RNA viruses. *Nat Commun* 7, 10680.

Shirey, K.A., et al. (2011). The anti-tumor agent, 5,6-dimethylxanthenone-4-acetic acid (DMXAA), induces IFN-beta-mediated antiviral activity in vitro and in vivo. *J Leukoc Biol* 89, 351-357.

Nitta, S., et al. (2013). Hepatitis C virus NS4B protein targets STING and abrogates RIG-I-mediated type I interferon-dependent innate immunity. *Hepatology* 57, 46-58.

Sunthamala, N., et al. (2014). E2 proteins of high risk human papillomaviruses down-modulate STING and IFN-kappa transcription in keratinocytes. *PLoS One* 9, e91473.

Lau, L., et al. (2015). DNA tumor virus oncogenes antagonize the cGAS-STING DNA-sensing pathway. *Science* 350, 568-571.

Kidd, P. (2003). Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health và disease. *Altern Med Rev* 8, 223-246.

Huang, L., et al. (2013). Cutting edge: DNA sensing via the STING adaptor in myeloid dendritic cells induces potent tolerogenic responses. *J Immunol* 191, 3509-3513.

Lemos, H., et al. (2014). Activation of the STING adaptor attenuates experimental autoimmune encephalitis. *J Immunol* 192, 5571-5578.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư và/hoặc hội chứng tiền ung thư.

Theo ví dụ khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

Theo ví dụ khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư và/hoặc hội chứng tiền ung thư.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho phương pháp trị liệu khác để điều trị bệnh ung thư. Đặc biệt là, trong trị liệu chống ung thư, liệu pháp kết hợp với hợp chất kháng thể, hoocmon, hóa trị liệu khác cũng như phẫu thuật và/hoặc xạ trị mà không phải phương pháp được mô tả trên đây có thể được sử dụng.

Theo một phương án, liệu pháp chống ung thư khác là phẫu thuật và/hoặc xạ trị.

Theo một phương án, liệu pháp chống ung thư khác là ít nhất một chất chống ung thư khác.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất chống ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất chống ung thư, để sử dụng trong việc điều trị bệnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất chống ung thư, để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư và/hoặc hội chứng tiền ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả việc sử dụng của tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất chống ung thư, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư và/hoặc hội chứng tiền ung thư.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư, bao gồm việc cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất chống ung thư.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác, cụ thể là ít nhất một chất chống ung thư và một hoặc nhiều được dụng chất mang, chất pha loãng và tá được.

Chất chống ung thư bất kỳ mà có hoạt tính đối với khối u nhạy được điều trị có thể được sử dụng trong tổ hợp. Chất chống ung thư hữu ích cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống vi khuẩn như diterpenoit và vinca alkaloit; phức chất phối trí của platin; chất alkyl hóa như mù tạc nitơ, oxazaphosphorin, alkylsulfonat, nitrosoure, và triazen; thuốc kháng sinh như anthraxyclin, actinomycin và bleomycin; chất ức chế

topoisomeraza II như epipodophyllotoxin; chất chống chuyển hóa như purin và chất tương tự pyrimidin và chất kháng folat; chất ức chế topoisomeraza I như camptothecin; hoocmon và chất tương tự hoocmon; chất ức chế con đường truyền tín hiệu; chất ức chế sự tạo mạch tyrosin không có thụ thể; chất trị liệu miễn dịch; chất gây chết tế bào theo chương trình; chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào, chất miễn dịch ung thư và chất kích thích miễn dịch.

Chất chống vi khuẩn hoặc chống phân bào

Chất chống vi khuẩn hoặc chống phân bào chất đặc hiệu pha có hoạt tính chống lại vi khuẩn của tế bào khối u trong pha phân bào hoặc pha M của chu trình tế bào. Ví dụ về chất chống vi khuẩn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, diterpenoit và vinca alkaloit.

Diterpenoit, mà được tạo ra từ nguồn tự nhiên, là chất chống ung thư đặc hiệu pha mà tác động ở pha G₂/M của chu trình tế bào. Diterpenoit được cho là làm ổn định tiểu đơn vị β -tubulin của vi khuẩn, bằng cách gắn kết với protein này. Sau đó, việc tách rời của protein dường như bị ức chế với sự phân bào bị dừng lại và sau đó làm chết tế bào. Ví dụ về diterpenoit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paclitaxel và chất tương tự của nó docetaxel.

Paclitaxel, 5 β ,20-epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hydroxytax-11-en-9-on 4,10-diaxetat 2-benzoat 13-este với (2R,3S)-N-benzoyl-3-phenylisoserin; sản phẩm diterpen tự nhiên được phân lập từ cây thủy tùng vùng Thái bình dương *Taxus brevifolia* và có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm TAXOL®. Nó là thành viên của họ taxan của terpen. Paclitaxel được cấp phép cho việc sử dụng lâm sàng để điều trị bệnh ung thư buồng trứng ở Mỹ (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intem. Med., 111:273,1989) và để điều trị bệnh ung thư vú (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991). Nó là thuốc tiềm năng để điều trị khối u trong da (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) và ung thư biểu mô đầu và cổ (Foratire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). Hợp chất còn có tiềm năng để điều trị bệnh thận đa nang (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), bệnh ung thư phổi và bệnh sốt rét. Việc điều trị cho bệnh nhân với paclitaxel tạo ra sự ức chế tử vong (multiple cell lineages, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) có liên quan đến thời gian của liều lớn hơn ngưỡng giới hạn của nồng độ (50nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995).

Docetaxel, (2R,3S)- N-cacboxy-3-phenylisoserin,N-tert-butyl este, 13-este với 5 β -20-epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahydroxytax-11-en-9-on 4-axetat 2-benzoat, trihydrat; có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm TAXOTERE®. Docetaxel được khuyến cáo để điều trị bệnh ung thư vú. Docetaxel có thể xem là dẫn xuất bán tổng hợp của paclitaxel, được tạo ra bằng cách sử dụng tiền chất tự nhiên, 10-deaxetyl-baccatin III, được tách chiết từ lá kim của cây thủy tùng vùng châu Âu.

Vinca alkaloit là chất chống ung thư đặc hiệu pha thu được từ cây dừa cạn. Vinca alkaloit có tác dụng ở pha M (sự phân bào) của chu trình tế bào bằng cách gắn kết đặc hiệu đến tubulin (protein cấu tạo lên sợi thoi phân bào). Do đó, phân tử tubulin được gắn kết không thể polyme hóa trong vi quản. Sự phân bào được cho là bị dừng lại trong pha meta, sau đó làm chết tế bào. Ví dụ về vinca alkaloit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinblastin, vincristin, và vinorelbin.

Vinblastin, vincalukoblastin sulfat, có bán trên thị trường dưới nhãn VELBAN® ở dạng dung dịch tiêm. Mặc dù, nó được khuyến cáo là có thể làm chất trị liệu tuyến thứ hai cho các khối u rắn, tuy nhiên về cơ bản nó được khuyến cáo để điều trị bệnh ung thư tinh hoàn và các bệnh u lympho bao gồm bệnh Hodgkin; và bệnh u lympho tế bào lympho và mô bào. Sự triệt tủy là tác dụng phụ làm giới hạn liều của vinblastin.

Vincristin, vincalukoblastin, 22-oxo-, sulfat, có bán trên thị trường dưới nhãn ONCOVIN® ở dạng dung dịch tiêm. Vincristin được khuyến cáo để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính và còn được sử dụng trong chế độ điều trị đối với bệnh u lympho ác tính Hodgkin và không phải Hodgkin. Sự rụng tóc và tác động đến hệ thần kinh là tác dụng phụ thông dụng nhất của vincristin và đến sự triệt tủy ở mức độ ít hơn và làm viêm niêm mạc đường dạ dày-ruột.

Vinorelbin, 3',4'-didehydro -4'-deoxy-C'-norvincalukoblastin [R-(R*,R*)-2,3-dihydroxybutandioat (1:2) (muối)], có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm của vinorelbin tartrat (NAVELBIN®), là vinca alkaloit bán tổng hợp. Vinorelbin được chỉ định dùng làm hợp chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác, như cisplatin, để điều trị các khối u rắn, đặc biệt là ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư vú tăng tiến, và ung thư tuyến tiền liệt đã di căn. Sự triệt tủy là tác dụng phụ thông dụng nhất làm giới hạn liều của vinorelbin.

Phức chất phối trí của platin

Phức chất phối trí của platin là chất chống ung thư không đặc hiệu pha, mà tương tác với DNA. Phức chất platin di chuyển vào tế bào khối u, trải qua sự hydrat hóa và tạo ra liên kết ngang trong và ngoài mạch với ADN mà tạo ra tác dụng sinh lý bất lợi cho khối u. Ví dụ về phức chất phối trí của platin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, oxaliplatin, cisplatin và carboplatin.

Cisplatin, cis-diamminedichloroplatin, có bán trên thị trường dưới nhãn PLATINOL® ở dạng dung dịch tiêm. Cisplatin về cơ bản được khuyến cáo để điều trị bệnh ung thư tinh hoàn và buồng trứng di căn và bệnh ung thư bàng quang tăng tiến.

Carboplatin, platin, diammin [1,1-xyclobutan-dicacboxylat(2-)-O,O'], có bán trên thị trường dưới nhãn PARAPLATIN® ở dạng dung dịch tiêm. Carboplatin về cơ bản được khuyến cáo trong việc điều trị tuyến thứ nhất và thứ hai cho ung thư biểu mô buồng trứng tăng tiến.

Chất alkyl hóa

Chất alkyl hóa là chất chống ung thư không đặc hiệu pha và là chất electrophin mạnh. Chất alkyl hóa thường tạo ra liên kết cộng hóa trị, bằng cách alkyl hóa, với ADN bằng gốc ưa nhân của phân tử ADN như nhóm phosphat, amino, sulfhydryl, hydroxyl, cacboxyl, và imidazol. Quá trình alkyl hóa này làm hỏng chức năng của axit nucleic gây chết tế bào. Ví dụ về chất alkyl hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mù tạc nito như xyclophosphamit, melphalan, và chlorambucil; alkyl sulfonat như busulfan; nitrosoure như carmustin; và triazen như dacarbazin.

Xyclophosphamit, 2-[bis(2-cloetyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxit monohydrat, có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm hoặc viên nén dưới nhãn CYTOXAN®. Xyclophosphamit được khuyến cáo dùng làm hợp chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác, để điều trị bệnh u lympho ác tính, đa u tủy, và bệnh bạch cầu.

Melphalan, 4-[bis(2-cloetyl)amino]-L-phenylalanin, có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm hoặc viên nén dưới nhãn ALKERAN®. Melphalan được khuyến cáo dùng cho việc điều trị giảm nhẹ đa u tủy và ung thư biểu mô buồng trứng không thể cắt bỏ được khối u. Sự ức chế tủy xương là tác dụng phụ thông dụng nhất làm giới hạn liều của melphalan.

Chlorambucil, axit 4-[bis(2-cloetyl)amino]benzenbutanoic, có bán trên thị trường ở dạng viên nén dưới nhãn LEUKERAN®. Chlorambucil được khuyến cáo dùng cho việc điều trị giảm nhẹ bệnh bạch cầu bạch huyết mãn tính, và bệnh u lympho ác tính như sarcoma u lympho, u lympho nang lớn, và bệnh Hodgkin.

Busulfan, 1,4-butandiol dimetanulfonat, có bán trên thị trường dưới nhãn MYLERAN® ở dạng viên nén. Busulfan được khuyến cáo dùng cho việc điều trị giảm nhẹ bệnh bạch cầu tủy xương mãn tính.

Carmustin, 1,3-[bis(2-cloetyl)-1-nitrosoure, có bán trên thị trường ở dạng lọ nhỏ riêng rẽ chứa thành phần được làm khô lạnh dưới nhãn BiCNU®. Carmustin được khuyến cáo dùng cho việc điều trị giảm nhẹ, dưới dạng hợp chất duy nhất hoặc kết hợp với các chất khác, cho khối u não, đa u tủy, bệnh Hodgkin, và bệnh u lympho không phải Hodgkin.

Dacarbazin, 5-(3,3-dimetyl-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamit, có bán trên thị trường ở dạng lọ nhỏ riêng rẽ chứa thành phần dưới nhãn DTIC-Dome®. Dacarbazin được khuyến cáo để điều trị khối u ác tính di căn và kết hợp với các chất khác dùng cho việc điều trị bệnh Hodgkin tuyến thứ hai.

Chất chống ung thư kháng sinh

Chất chống ung thư kháng sinh là chất không đặc hiệu pha, mà gắn kết hoặc kết hợp với ADN. Tác dụng này thường làm ổn định phức chất ADN hoặc làm vỡ sợi, mà làm hỏng chức năng thông thường của axit nucleic gây chết tế bào. Ví dụ về thuốc chống ung thư kháng sinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, actinomycin như dactinomycin, anthroxyclin như daunorubicin và doxorubicin; và bleomycin.

Dactinomycin, còn được gọi là Actinomycin D, có bán trên thị trường ở dạng tiêm dưới nhãn COSMEGEN®. Dactinomycin được khuyến cáo để điều trị khối u Wilm và ung thư mô liên kết.

Daunorubicin, (8S-cis-)-8-axetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-metoxo-5,12 naphtaxendion hydroclorua, có bán trên thị trường ở dạng liposom có thể tiêm được dưới nhãn DAUNOXOME® hoặc dưới dạng có thể tiêm được dưới nhãn CERUBIDIN®. Daunorubicin được khuyến cáo để làm thuyên giảm sự cảm ứng để

điều trị bệnh bạch cầu lympho không tế bào cấp tính và sarcoma Kaposi tăng tiến liên quan đến HIV.

Doxorubicin, (8S, 10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl, 7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-methoxy-5,12 naphthaxendion hydroclorua, có bán trên thị trường ở dạng có thể tiêm được dưới nhãn RUBEX® hoặc ADRIAMYCIN RDF®. Doxorubicin về cơ bản được khuyến cáo để điều trị bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính và bệnh bạch cầu nguyên thủy bào cấp tính, mà còn là thành phần hữu ích để điều trị một số khối u rắn và bệnh u lympho.

Bleomycin, hỗn hợp của kháng sinh glycopeptit gây độc tế bào được phân lập từ chủng *Streptomyces verticillus*, có bán trên thị trường dưới nhãn BLENOXANE®. Bleomycin được khuyến cáo để dùng cho việc điều trị thuyên giảm, ở dạng chất duy nhất hoặc kết hợp với các chất khác, của ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh u lympho, và ung thư biểu mô tinh hoàn.

Chất ức chế Topoisomeraza II

Chất ức chế Topoisomeraza II bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, epipodophyllotoxin.

Epipodophyllotoxin là chất chống ung thư đặc hiệu pha được tạo ra từ cây kích dục dị thảo. Epipodophyllotoxin thường tác động đến tế bào trong pha S và G₂ của chu trình tế bào bằng cách tạo ra phức chất bậc ba với topoisomeraza II và ADN mà làm gãy sợi ADN. Sự gãy sợi tích tụ dần và gây chết tế bào. Ví dụ về epipodophyllotoxin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etoposít và teniposit.

Etoposít, 4'-demetyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-O-(R)-etyliden- β -D-glucopyranosit], có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm hoặc viên nang dưới nhãn VePESID® và thường được gọi là VP-16. Etoposít được khuyến cáo dùng làm hợp chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác để điều trị ung thư tinh hoàn và bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ.

Teniposit, 4'-demetyl-epipodophyllotoxin 9[4,6-O-(R)-thenyliden- β -D-glucopyranosit], có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm dưới nhãn VUMON® và thường còn được gọi là VM-26. Teniposit được khuyến cáo dùng làm hợp chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính ở trẻ em.

Chất chống chuyển hóa khối u

Chất chống chuyển hóa khối u là chất chống ung thư đặc hiệu pha mà có tác dụng ở pha S (tổng hợp ADN) của chu trình tế bào bằng cách ức chế tổng hợp ADN hoặc bằng cách ức chế tổng hợp chất nền pyrimidin hoặc purin và nhờ đó kìm hãm sự tổng hợp ADN. Do đó, pha S không được tiếp diễn và gây chết tế bào. Ví dụ về chất chống ung thư chống chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flouracil, methotrexat, cytarabin, mecaptopurin, thioguanin, và gemcitabin.

5-flouracil, 5-flu-2,4- (1H,3H) pyrimidindion, có bán trên thị trường dưới tên flouracil. Việc sử dụng 5-flouracil ức chế sự tổng hợp thymidylat và còn được kết hợp lại vào trong cả ARN và ADN. Kết quả thường gây chết tế bào. 5-flouracil được khuyến cáo dùng làm hợp chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác để điều trị ung thư biểu mô vú, ruột kết, ruột thẳng, dạ dày và tuyến tụy. Chất tương tự flopyrimidin khác bao gồm 5-flu deoxyuridin (floxuridin) và 5-flodeoxyuridin monophosphat.

Cytarabin, 4-amino-1- β -D-arabinofuranosyl-2 (1H)-pyrimidinon, có bán trên thị trường dưới nhãn CYTOSAR-U® và thường còn được gọi là Ara-C. Cytarabin được cho là có tính đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách ức chế sự kéo dài mạch ADN bằng cách kết hợp đầu cuối của cytarabin vào trong mạch ADN đang phát triển. Cytarabin được khuyến cáo dùng làm hợp chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Chất tương tự cytidin khác bao gồm 5-azacytidin và 2',2'-diflodeoxycytidin (gemcitabin).

Mercaptopurin, 1,7-dihydro-6H-purin-6-thion monohydrat, có bán trên thị trường dưới nhãn PURINTHOL®. Mercaptopurin có tính đặc hiệu tế bào ở pha S bằng cách ức chế tổng hợp ADN theo cơ chế không xác định. Mercaptopurin được khuyến cáo dùng làm hợp chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Chất tương tự mercaptopurin hữu ích là azathioprin.

Thioguanin, 2-amino-1,7-dihydro-6H-purin-6-thion, có bán trên thị trường dưới nhãn TABLOID®. Thioguanin có tính đặc hiệu tế bào ở pha S bằng cách ức chế tổng hợp ADN theo cơ chế không xác định. Thioguanin được khuyến cáo dùng làm hợp chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác để điều trị cấp tính bệnh bạch cầu. Chất tương tự purin khác bao gồm pentostatin, erythrohydroxynonyladenin, fludarabin phosphat, và cladribin.

Gemcitabin, 2'-deoxy-2', 2'-difloctidin monohydroclorua (chất đồng phân β), có bán trên thị trường dưới nhãn GEMZAR®. Gemcitabin có tính đặc hiệu tế bào ở pha S và bằng cách phong bế tiến trình phát triển của tế bào thông qua đường biên G1/S. Gemcitabin được khuyến cáo kết hợp với cisplatin để điều trị cục bộ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ tăng tiến và sử dụng một cách riêng rẽ để điều trị bệnh ung thư tuyến tụy cục bộ tăng tiến.

Methotrexat, axit N-[4[[2,4-diamino-6-pteridiny] methyl]methylamino] benzoyl]-L-glutamic, có bán trên thị trường tên methotrexat natri. Methotrexat có tác dụng pha tế bào đặc hiệu ở pha S bằng cách ức chế tổng hợp ADN, sửa chữa và/hoặc sao chép bằng cách ức chế reductaza của axit dihydrofolic mà cần cho sự tổng hợp purin nucleotit và thymidylat. Methotrexat được khuyến cáo dùng làm hợp chất duy nhất hoặc kết hợp với hóa chất trị liệu khác để điều trị ung thư biểu mô rau, bệnh bạch cầu màng não, u lympho không phải Hodgkin, và ung thư biểu mô vú, đầu, cổ, buồng trứng và bàng quang.

Chất ức chế topoisomeraza I

Camptothecin, bao gồm, camptothecin và dẫn xuất của camptothecin có bán trên thị trường hoặc được phát triển dùng làm chất ức chế topoisomeraza I. Camptothecin có hoạt tính gây độc tế bào được cho là có liên quan đến hoạt tính ức chế topoisomeraza I. Ví dụ về camptothecin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, irinotecan, topotecan, và các dạng đồng phân quang học của 7-(4-methylpiperazino-metylen)-10,11-etylendioxy-20-camptothecin được mô tả sau đây.

Irinotecan HCl, (4S)-4,11-dietyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino) cacbonyloxy]-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-dion hydroclorua, có bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm CAMPTOSAR®. Irinotecan là dẫn xuất của camptothecin mà gắn kết, cùng với chất chuyển hóa hoạt tính của nó SN-38, với phức chất topoisomeraza I – ADN. Độc tính gây độc tế bào được cho là xảy ra do sự gãy sợi đôi không thể sửa chữa do sự tương tác của topoisomeraza I : ADN : irinotecan hoặc phức chất bậc ba SN-38 với enzym sao chép. Irinotecan được khuyến cáo để điều trị di căn bệnh ung thư ruột kết hoặc trực tràng.

Topotecan HCl, (S)-10-[(dimethylamino)methyl]-4-etyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-dion monohydroclorua, có

bán trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm HYCAMTIN®. Topotecan là dẫn xuất của camptothecin mà gắn kết với phức chất topoisomeraza I – ADN và ngăn ngừa việc làm giảm sự gãy sợi đơn do topoisomeraza I gây ra trong đáp ứng đối với chùng xoắn của phân tử ADN. Topotecan được khuyến cáo dùng cho việc điều trị tuyến thứ hai cho ung thư biểu mô buồng trứng di căn và bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ.

Hoocmon và chất tương tự hoocmon

Hoocmon và chất tương tự hoocmon là hợp chất hữu ích để điều trị bệnh ung thư trong đó có mối quan hệ giữa (các) hoocmon và sự phát triển và/hoặc thiếu sự phát triển của bệnh ung thư. Ví dụ về hoocmon và chất tương tự hoocmon hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, adrenocorticosteroid như prednison và prednisolon mà hữu ích để điều trị u lympho ác tính và bệnh bạch cầu cấp tính ở trẻ em; aminoglutethimide và chất ức chế aromataza khác như anastrozol, letrozol, vorazol, và exemestan hữu ích để điều trị ung thư biểu mô vú tuyến thượng thận-thận và ung thư biểu mô vú phụ thuộc hoocmon bao gồm thụ thể estrogen; progestin như megestrol axetat hữu ích để điều trị bệnh ung thư vú phụ thuộc hoocmon và ung thư biểu mô màng trong tử cung; estrogen và thuốc kháng estrogen như fulvestrant, flutamid, nilutamid, bicalutamid, cyproteron axetat và 5 α -reductaza như finasterid và dutasterid, hữu ích để điều trị ung thư biểu mô tuyến tiền liệt và u tuyến tiền liệt lành tính; thuốc kháng estrogen như tamoxifen, toremifen, raloxifen, droloxifen, idoxifen, cũng như chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (Selective estrogen receptor modulators - SERMS) như các chất được mô tả trong patent Mỹ số US 5,681,835, 5,877,219, và 6,207,716, hữu ích để điều trị ung thư biểu mô vú phụ thuộc hoocmon và bệnh ung thư khác; và hoocmon giải phóng gonadotropin (gonadotropin-releasing hormone - GnRH) và chất tương tự của chúng mà kích thích sự giải phóng leutin hóa hormon (leutinizing hormone - LH) và/hoặc hoocmon kích thích nang trứng (follicle stimulating hormone - FSH) để điều trị ung thư biểu mô tuyến tiền liệt, ví dụ, chất chủ vận LHRH và chất đối kháng như goserelin axetat và luprolid.

Chất ức chế con đường truyền tín hiệu

Chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế mà phong bế hoặc ức chế quá trình hóa học mà gây ra sự thay đổi nội bào. Trong bản mô tả này, sự thay đổi này là

sự tăng sinh hoặc biệt hóa tế bào. Chất ức chế truyền tín hiệu hữu ích theo sáng chế bao gồm chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể, tyrosin kinaza không thụ thể, chất phong bế vùng SH2/SH3, serin/threonin kinaza, phosphatidyl inositol-3 kinaza, truyền tín hiệu myo-inositol, và gen đột biến gây ung thư Ra.

Một vài protein tyrosin kinaza xúc tác cho quá trình phosphoryl hóa gốc tyrosyl đặc hiệu trong các protein khác nhau tham gia vào sự điều hòa phát triển tế bào. Protein tyrosin kinaza này có thể thường được phân loại thành kinaza thụ thể hoặc không thụ thể.

Tyrosin kinaza thụ thể là protein xuyên màng có vùng gắn kết phối tử ngoại bào, vùng xuyên màng, và vùng tyrosin kinaza. Tyrosin kinaza thụ thể tham gia vào sự điều hòa phát triển tế bào và thường được gọi là thụ thể yếu tố tăng trưởng. Sự hoạt hóa không phù hợp và thiếu kiểm soát của các kinaza này, cụ thể là, hoạt tính của thụ thể yếu tố tăng trưởng kinaza khác thường, ví dụ, bởi sự biểu hiện quá mức hoặc đột biến, được xác định là tạo ra sự phát triển tế bào không thể kiểm soát. Do đó, hoạt tính khác thường của kinaza này có liên quan đến sự phát triển mô ác tính. Do đó, chất ức chế của kinaza này có thể tạo ra phương pháp điều trị bệnh ung thư. Thụ thể yếu tố tăng trưởng bao gồm, ví dụ, thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì hoặc (EGFr), thụ thể yếu tố tăng trưởng từ tiểu cầu (PDGFr), erbB2, erbB4, ret, thụ thể yếu tố tăng trưởng mạch máu nội mô (VEGFr), tyrosin kinaza với vùng tương đồng thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì và tương tự immunoglobulin (TIE-2), thụ thể yếu tố tăng trưởng insulin - I (IGFI), thụ thể kích thích đại thực bào ruột kết (cfms), BTK, ckit, cmet, thụ thể yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF), thụ thể Trk (TrkA, TrkB, và TrkC), thụ thể ephrin (eph), và tiền gen đột biến gây ung thư RET. Một số chất ức chế thụ thể tăng trưởng đang được phát triển và bao gồm chất đối kháng phối tử, kháng thể, chất ức chế tyrosin kinaza và oligonucleotit đối nghĩa. Thụ thể yếu tố tăng trưởng và hợp chất mà ức chế chức năng thụ thể yếu tố tăng trưởng được mô tả, ví dụ, trong Kath, John C., *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10(6):803-818; Shawver et al *DDT* Vol 2, No. 2 February 1997; và Loftis, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy*, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, London.

Tyrosin kinaza, mà không phải kinaza thụ thể yếu tố tăng trưởng được gọi là tyrosin kinaza không thụ thể. Tyrosin kinaza không thụ thể hữu ích trong sáng chế, mà hướng

đích hoặc có thể hướng đích các thuốc chống ung thư, bao gồm cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (kinaza bám dính tập trung), Brutons tyrosin kinaza, và Bcr-Abl. Kinaza không thụ thể này và hợp chất mà ức chế chức năng tyrosin kinaza không thụ thể được mô tả trong Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) *Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research* 8 (5): 465 – 80; and Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) *Annual review of Immunology*. 15: 371-404.

Chất phong bế vùng SH2/SH3 mà phá vỡ sự liên kết vùng SH2 hoặc SH3 trong các enzym khác nhau hoặc protein thích ứng bao gồm, tiểu đơn vị PI3-K p85, kinaza họ Src, phân tử thích ứng (Shc, Crk, Nck, Grb2) và Ras-GAP. Vùng SH2/SH3 làm đích cho các thuốc chống ung thư được mô tả trong Smithgall, T.E. (1995), *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 34(3) 125-32.

Chất ức chế của serin/threonin kinaza bao gồm chất phong bế chuỗi kinaza MAP mà bao gồm chất phong bế kinaza Raf (rafk), kinaza điều hòa ngoại bào hoặc bởi tác nhân gây phân bào (MEKs), và kinaza điều hòa ngoại bào (ERKs); và chất phong bế thành viên họ protein kinaza C bao gồm chất phong bế PKCs (alpha, beta, gamma, epsilon, mu, lambda, iota, zeta). Họ kinaza I κ B (IKK α , IKK β), kinaza họ PKB, thành viên họ kinaza akt, và kinaza thụ thể TGF beta. Serin/threonin kinaza này và chất ức chế của chúng được mô tả trong Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), *Journal of Biochemistry*. 126 (5) 799-803; Brodt, P, Samani, A., and Navab, R. (2000), *Biochemical Pharmacology*, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) *Cancer Surveys*. 27:41-64; Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), *Cancer Treatment and Research*. 78: 3-27, Lackey, K. et al *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, (10), 2000, 223-226; Patent Mỹ số US 6,268,391; và Martinz-Iacaci, L., et al, *Int. J. Cancer* (2000), 88(1), 44-52.

Chất ức chế của thành viên họ Phosphatidylinositol-3 Kinaza bao gồm chất phong bế PI3-kinaza, ATM, DNA-PK, và Ku cũng hữu ích theo sáng chế. Kinaza này được mô tả trong Abraham, R.T. (1996), *Current Opinion in Immunology*. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), *OncoGene* 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), *International Journal of Biochemistry and Cell Biology*. 29 (7):935-8; and Zhong, H. et al, *Cancer res*, (2000) 60(6), 1541-1545.

Còn hữu ích theo sáng chế là chất ức chế truyền tín hiệu Myo-inositol như chất phong bế phospholipaza C và chất tương tự Myoinositol. Chất ức chế tín hiệu này được mô tả trong Powis, G., and Kozikowski A., (1994) *New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy* ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, London.

Nhóm chất ức chế con đường truyền tín hiệu khác là chất ức chế của gen đột biến gây ung thư Ras. Chất ức chế này bao gồm chất ức chế farnesyltransferaza, geranyl-geranyl transferaza, và proteaza CAAX cũng như oligonucleotit đối nghĩa, ribozym và chất trị liệu miễn dịch. Chất ức chế này được xác định là phong bế sự hoạt hóa Ras trong tế bào bao gồm Ras đột biến thể đại, do đó dùng làm hợp chất chống tăng sinh. Sự ức chế gen đột biến gây ung thư Ras được mô tả trong Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), *Journal of Biomedical Science*. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), *Current Opinion in Lipidology*. 9 (2) 99 – 102; và *BioChim. Biophys. Acta*, (1989) 1423(3):19-30.

Như được mô tả trên đây, chất đối kháng kháng thể đối với việc gắn kết phối tử kinaza thụ thể cũng có thể có tác dụng dùng làm chất ức chế truyền tín hiệu. Nhóm chất ức chế con đường truyền tín hiệu này bao gồm việc sử dụng kháng thể được làm giống kháng thể người cho vùng gắn kết phối tử ngoại bào của tyrosin kinaza thụ thể, ví dụ, kháng thể đặc hiệu Imclon C225 EGFR (xem, Green, M.C. et al, *Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors*, *Cancer Treat. Rev.*, (2000), 26(4), 269-286); kháng thể Herceptin® erbB2 (xem, *Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinase*, *Breast cancer Res.*, 2000, 2(3), 176-183); và kháng thể đặc hiệu 2CB VEGFR2 (xem, Brekken, R.A. et al, *Selective Tnhibition of VEGFR2 Activity by monoclonal Anti-VEGF anibody blocks tumor growth in mice*, *Cancer Res.* (2000) 60, 5117-5124).

Chất chống tăng sinh mạch máu

(i) Chất chống tăng sinh mạch máu bao gồm chất ức chế sự tạo mạch MEK không thụ thể cũng có thể hữu ích. Chất chống tăng sinh mạch máu như các chất mà có tác dụng ức chế của yếu tố tăng trưởng mạch máu nội mô, (ví dụ, kháng thể kháng yếu tố tăng trưởng mạch máu nội mô bevacizumab [Avastin™], và hợp chất mà tác động theo cơ chế khác (ví dụ, linomid, chất ức chế chức năng integrin $\alpha\beta 3$, endostatin và angiostatin);

Chất dùng trong liệu pháp miễn dịch

Các chất được sử dụng trong liệu pháp miễn dịch cũng có thể hữu ích kết hợp với hợp chất có công thức (I). Phương pháp trị liệu miễn dịch, bao gồm, ví dụ, phương pháp ex-vivo và in-vivo để tăng tính sinh miễn dịch của tế bào khối u của bệnh nhân, như chuyển nạp với xytokin như interleukin 2, interleukin 4 hoặc thụ thể kích thích đại thực bào ruột kết-bạch cầu hạt, phương pháp làm giảm chứng suy nhược tế bào T, phương pháp sử dụng tế bào miễn dịch truyền nhiễm như tế bào tua được truyền nhiễm xytokin, phương pháp sử dụng dòng tế bào khối u được truyền nhiễm xytokin và phương pháp sử dụng kháng thể kháng idiotyp.

Chất gây chết tế bào theo chương trình

Hợp chất được sử dụng trong chế độ trị liệu gây chết tế bào theo chương trình (ví dụ, oligonucleotit đối nghĩa bcl-2) cũng có thể được sử dụng trong dược phẩm kết hợp theo sáng chế.

Chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào

Chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào ức chế phân tử tham gia kiểm soát chu trình tế bào. Họ của protein kinaza được gọi là kinaza phụ thuộc cyclin (CDKs) và tương tác của chúng với họ của protein được gọi là cyclin kiểm soát tiến trình phát triển bởi chu trình tế bào nhân điển hình. Sự hoạt hóa cùng với sự không hoạt hóa của các phức chất cyclin/CDK khác nhau là cần thiết cho tiến trình phát triển bình thường bởi chu trình tế bào. Một số chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào đang được phát triển. Ví dụ về kinaza phụ thuộc cyclin bao gồm CDK2, CDK4, và CDK6 và chất ức chế tương tự được mô tả trong, ví dụ, Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230.

Theo một phương án, tổ hợp theo sáng chế chứa hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat của chúng và ít nhất một chất chống ung thư được chọn từ chất chống vi khuẩn, phức chất phối trí của platin, chất alkyl hóa, thuốc kháng sinh, chất ức chế topoisomeraza II, chất chống chuyển hóa, chất ức chế topoisomeraza I, hormone và chất tương tự hormone, chất ức chế con đường truyền tín hiệu, chất ức chế sự tạo mạch tyrosin MEK không thụ thể, chất trị liệu miễn dịch, chất gây chết tế bào theo chương trình, và chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào.

Theo một phương án, tổ hợp theo sáng chế chứa hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat của chúng và ít nhất một chất chống ung thư mà là chất chống vi khuẩn được chọn từ diterpenoit và vinca alkaloit.

Theo một phương án khác, ít nhất một chất chống ung thư là diterpenoit.

Theo một phương án khác, ít nhất một chất chống ung thư là vinca alkaloit.

Theo một phương án, tổ hợp theo sáng chế chứa hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat của chúng và ít nhất một chất chống ung thư, mà là phức chất phối trí của platin.

Theo một phương án khác, ít nhất một chất chống ung thư là paclitaxel, carboplatin, hoặc vinorelbin.

Theo một phương án khác, ít nhất một chất chống ung thư là carboplatin.

Theo một phương án khác, ít nhất một chất chống ung thư là vinorelbin.

Theo một phương án khác, ít nhất một chất chống ung thư là paclitaxel.

Theo một phương án, tổ hợp theo sáng chế chứa hợp chất có công thức I và muối hoặc các solvat của chúng và ít nhất một chất chống ung thư mà là chất ức chế con đường truyền tín hiệu.

Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế kinaza thụ thể yếu tố tăng trưởng VEGFR2, TIE2, PDGFR, BTK, erbB2, EGFr, IGFR-1, TrkA, TrkB, TrkC, hoặc c-fms.

Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế serin/threonin kinaza rafk, akt, hoặc PKC-zeta.

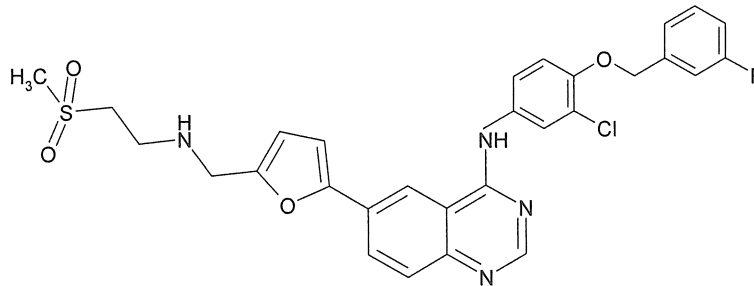
Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế tyrosin kinaza không thụ thể được chọn từ họ kinaza src.

Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế c-src.

Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế gen đột biến gây ung thư Ras được chọn từ chất ức chế farnesyl transferaza và geranylgeranyl transferaza.

Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế serin/threonin kinaza được chọn từ nhóm bao gồm PI3K.

Theo một phương án khác, chất ức chế con đường truyền tín hiệu là chất ức chế EGFr/erbB2 kép, ví dụ, N-{3-Cl-4-[(3-flobenzyl) oxy]phenyl}-6-[5-({[2-(metanulphonyl) etyl]amino}metyl)-2-furyl]-4-quinazolinamin (có công thức sau):



Theo một phương án, tổ hợp theo sáng chế chứa hợp chất có công thức I hoặc muối hoặc solvat của chúng và ít nhất một chất chống ung thư là mà là chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào.

Theo một phương án khác, chất ức chế truyền tín hiệu chu trình tế bào là chất ức chế CDK2, CDK4 hoặc CDK6.

Chất kích thích miễn dịch

Trong bản mô tả này, “chất kích thích miễn dịch” đề cập đến chất bất kỳ mà có thể kích thích hệ miễn dịch. Trong bản mô tả này, chất kích thích miễn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tá chất vaccin, như chất chủ vận thủ thể giống Toll, chất phong bế kiểm soát điểm tế bào T, như chất chủ vận kiểm soát điểm mAbs đến PD-1 và CTL4 và tế bào T, như chất chủ vận mAbs đến OX-40 và ICOS.

Ví dụ khác về thành phần hoặc các thành phần hoạt tính khác (chất chống ung thư) để sử dụng kết hợp hoặc cùng sử dụng với hợp chất có công thức (I) theo sáng chế là chất kháng PD-L1.

Kháng thể kháng PD-L1 và phương pháp sản xuất chúng là đã biết trong lĩnh vực này.

Kháng thể kháng PD-L1 này có thể là đa dòng hoặc đơn dòng, và/hoặc tái tổ hợp, và/hoặc nhân hóa.

Ví dụ về kháng thể của PD-L1 được bộc lộ trong:

Patent Mỹ số US 8,217,149; 12/633,339;

Patent Mỹ số US 8,383,796; 13/091,936;

Patent Mỹ số US 8,552,154; 13/120,406;

Công bố đơn Mỹ số US 20110280877; 13/068337;

Công bố đơn Mỹ số US 20130309250; 13/892671;

WO2013019906;

WO2013079174;

Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 13/511,538 (nộp ngày 07/08/2012), mà là đơn nộp vào
pha quốc gia Mỹ của đơn quốc tế số PCT/US10/58007 (nộp năm 2010);

và

Đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 13/478,511 (nộp ngày 23/05/2012).

Ví dụ khác về kháng thể kháng PD-L1 (còn được gọi là CD274 hoặc B7-H1) và
phương pháp sử dụng được bộc lộ trong Patent Mỹ số US 7,943,743;
US20130034559, WO2014055897, patent Mỹ số US 8,168,179; và Patent Mỹ số US
7,595,048. Kháng thể kháng PD-L1 đang được phát triển để dùng làm chất điều biến
miễn dịch để điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án, kháng thể kháng PD-L1 là kháng thể được bộc lộ trong Patent
Mỹ số US 8,217,149. Theo một phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 chứa các
CDR của kháng thể được bộc lộ trong Patent Mỹ số US 8,217,149.

Theo một phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 là kháng thể được bộc lộ trong đơn
yêu cầu cấp patent Mỹ số 13/511,538. Theo một phương án khác, kháng thể kháng
PD-L1 chứa các CDR của kháng thể được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số
13/511,538.

Theo một phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 là kháng thể được bộc lộ trong đơn
yêu cầu cấp patent Mỹ số 13/478,511. Theo một phương án khác, kháng thể kháng
PD-L1 chứa các CDR của kháng thể được bộc lộ trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số
13/478,511.

Theo một phương án, kháng thể kháng PD-L1 là BMS-936559 (MDX-1105). Theo một phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 là MPDL3280A (RG7446). Theo một phương án khác, kháng thể kháng PD-L1 là MEDI4736.

Ví dụ khác về thành phần hoặc các thành phần hoạt tính khác (chất chống ung thư) để sử dụng kết hợp hoặc cùng sử dụng với hợp chất có công thức (I) theo sáng chế là chất đối kháng PD-1.

"Chất đối kháng PD-1" có nghĩa là chất hóa học bất kỳ hoặc phân tử sinh học mà phong bế sự liên kết của PD-L1 được biểu hiện trên tế bào ung thư với PD-1 được biểu hiện trên tế bào miễn dịch (tế bào T, tế bào B hoặc tế bào NKT) và tốt hơn là còn phong bế sự liên kết của PD-L2 được biểu hiện trên tế bào ung thư vào PD-1 được biểu hiện trên tế bào miễn dịch. Tên gọi khác hoặc đồng nghĩa với PD-1 và phối tử của nó bao gồm: PDCD1, PD1, CD279 và SLEB2 đối với PD-1; PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 và B7-H đối với PD-L1; và PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc và CD273 đối với PD-L2. Theo các phương án bất kỳ của các khía cạnh hoặc phương án theo sáng chế trong đó người là đối tượng cần điều trị, chất đối kháng PD-1 phong bế sự liên kết của PD-L1 ở người vào PD-L1 người, và tốt hơn là phong bế sự liên kết của cả PD-L1 và PD-L2 người vào PD-L1 người. Trình tự axit amin PD-L1 người có thể tham khảo trong ngân hàng dữ liệu sinh học NCBI Locus số: NP_005009. Trình tự axit amin PD-L1 và PD-L2 người có thể tham khảo trong NCBI Locus số: NP_054862 và NP_079515.

Chất đối kháng PD-1 hữu dụng trong khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh theo sáng chế bao gồm kháng thể đơn dòng (mAb), hoặc mảnh liên kết kháng nguyên của nó, mà liên kết đặc hiệu với PD-1 hoặc PD-L1, và tốt hơn là liên kết đặc hiệu với PD-L1 người hoặc PD-L1 người. mAb có thể là kháng thể người, kháng thể nhân hóa hoặc kháng thể khảm, và có thể bao gồm vùng hằng định ở người. Theo một số phương án, vùng hằng định ở người được chọn từ nhóm bao gồm vùng hằng định IgG1, IgG2, IgG3 và IgG4, và theo phương án được ưu tiên, vùng hằng định ở người là vùng hằng định IgG1 hoặc IgG4. Theo một số phương án, mảnh liên kết kháng nguyên được chọn từ nhóm bao gồm mảnh Fab, Fab'-SH, F(ab')₂, scFv và Fv.

Ví dụ về mAbs mà liên kết với PD-L1 người, và hữu dụng trong các khía cạnh và phương án theo sáng chế, được mô tả trong US7488802, US7521051, US8008449,

US8354509, US8168757, WO2004/004771, WO2004/072286, WO2004/056875, và US2011/0271358.

MAbs đặc hiệu kháng PD-1 ở người hữu dụng là chất đối kháng PD-1 trong khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh và phương án theo sáng chế bao gồm: MK-3475, IgG4 mAb nhân hóa với cấu trúc được mô tả trong WHO Drug Information, Vol. 27, No. 2, pages 161-162 (2013) và mã chứa trình tự axit amin của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được thể hiện trong Fig. 6; nivolumab, IgG4 mAb người với cấu trúc được mô tả trong WHO Drug Information, Vol. 27, No. 1, pages 68-69 (2013) và chứa trình tự axit amin của chuỗi nặng và chuỗi nhẹ được thể hiện trong Fig. 7; kháng thể nhân hóa h409A11, h409A16 và h409A17, mà được mô tả trong WO2008/156712, và AMP-514, mà đang được phát triển bởi Medimmune.

Chất đối kháng PD-1 khác hữu dụng trong khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh và phương án theo sáng chế bao gồm protein dung hợp tái tổ hợp mà liên kết đặc hiệu với PD-1, và tốt hơn là liên kết đặc hiệu với PD-L1 người, ví dụ, protein dung hợp chứa phần liên kết với PD-1 hoặc ngoại bào của PD-L1 hoặc PD-L2 được dung hợp với vùng hằng định như vùng Fc của phân tử globulin miễn dịch. Ví dụ về phân tử protein dung hợp tái tổ hợp mà liên kết đặc hiệu với PD-1 được mô tả trong WO2010/027827 và WO2011/066342. Protein dung hợp cụ thể hữu dụng làm chất đối kháng PD-1 trong phương pháp điều trị, thuốc và việc sử dụng theo sáng chế bao gồm AMP-224 (còn gọi là B7-DCIg), mà là protein dung hợp PD-L2-FC và liên kết với PD-L1 người.

Ví dụ khác về mAb mà liên kết với PD-L1 người, và hữu dụng trong phương pháp điều trị, thuốc và việc sử dụng theo sáng chế, được mô tả trong WO2013/019906, WO2010/077634 A1 và US8383796. Các mAb cụ thể kháng PD-L1 người hữu ích làm chất đối kháng PD-1 trong phương pháp điều trị, thuốc và việc sử dụng theo sáng chế bao gồm MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C.

KEYTRUDA/pembrolizumab là kháng thể kháng PD-1 có bán trên thị trường bởi Merck để điều trị bệnh ung thư phổi. Trình tự axit amin của pembrolizumab và phương pháp sử dụng được bộc lộ trong Patent Mỹ số US 8,168,757.

Opdivo/nivolumab là kháng thể đơn dòng người hoàn chỉnh có bán trên thị trường bởi Bristol Myers Squibb được dùng để chống lại thụ thể bề mặt tế bào người điều hòa miễn dịch âm PD-1 (sự chết tế bào theo chương trình 1 hoặc chết theo chương trình

1/PCD-1) với hoạt tính tăng cường hệ thống miễn dịch. Nivolumab liên kết với và phong bế sự hoạt hóa PD-1, protein xuyên màng của siêu họ Ig, bởi phối tử PD-L1 và PD-L2, nhờ đó hoạt hóa đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào và tế bào T chống lại tế bào khối u hoặc tác nhân gây bệnh. PD-1 được hoạt hóa điều hòa âm tính sự hoạt hóa tế bào T và chức năng tác động bằng cách ức chế sự hoạt hóa con đường P13k/Akt. Tên gọi khác của nivolumab bao gồm: BMS-936558, MDX-1106, và ONO-4538. Trình tự axit amin của nivolumab và phương pháp sử dụng và điều chế được bộc lộ trong Patent Mỹ số US 8,008,449.

Ví dụ khác về thành phần hoặc các thành phần hoạt tính khác (chất chống ung thư) để sử dụng kết hợp hoặc cùng sử dụng với hợp chất có công thức (I) theo sáng chế là chất điều hòa miễn dịch.

Trong bản mô tả này, “chất điều hòa miễn dịch” là chất bất kỳ bao gồm kháng thể đơn dòng mà ảnh hưởng đến hệ miễn dịch. Protein liên kết với ICOS theo sáng chế có thể được xem là chất điều hòa miễn dịch. Chất điều hòa miễn dịch có thể được sử dụng là chất chống ung thư để điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, chất điều hòa miễn dịch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể kháng CTLA-4 như ipilimumab (YERVOY) và kháng thể kháng PD-1 (Opdivo/nivolumab và Keytruda/pembrolizumab). Chất điều hòa miễn dịch khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kháng thể OX-40, kháng thể kháng PD-L1, kháng thể LAG3, kháng thể TIM-3, kháng thể 41BB và kháng thể GITR.

Yervoy (ipilimumab) là kháng thể CTLA-4 người hoàn chỉnh có bán trên thị trường bởi Bristol Myers Squibb. Cấu trúc protein của ipilimumab và phương pháp sử dụng được mô tả trong Patent Mỹ số US 6,984,720 và 7,605,238.

CD134, còn được gọi là OX40, thành viên của siêu họ TNFR của thụ thể mà không được biểu hiện chủ yếu trên tế bào T non không hoạt động, không giống với CD28. OX40 là phân tử đồng kích thích thứ cấp, được biểu hiện sau 24 đến 72 giờ sau khi được hoạt hóa; phối tử của nó, OX40L, cũng không được biểu hiện trên tế bào trình diện kháng nguyên không hoạt động, nhưng được biểu hiện sau khi chúng được hoạt hóa. Sự biểu hiện OX40 phụ thuộc vào sự hoạt hóa đầy đủ tế bào T; không có CD28, sự biểu hiện OX40 bị làm chậm và có mức thấp hơn bốn lần. Kháng thể OX-40, protein dung hợp OX-40 và phương pháp sử dụng chúng được bộc lộ trong Patent Mỹ

số US 7,504,101; US 7,758,852; US 7,858,765; US 7,550,140; US 7,960,515; WO2012027328; WO2013028231.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ "thụ thể giống Toll" (hoặc "TLR") đề cập đến thành viên của siêu thụ thể giống Toll của protein hoặc mảnh của nó mà nhận diện sản phẩm của vi khuẩn và/hoặc khởi phát đáp ứng miễn dịch thích ứng. Theo một phương án, TLR hoạt hóa tế bào hình cây (DC). Họ thụ thể giống Toll (TLR) của thụ thể nhận diện kiểu mẫu mà được xác định đầu tiên như là cảm biến của hệ thống miễn dịch bẩm sinh mà nhận ra mầm bệnh vi khuẩn. TLR nhận ra các cấu trúc khác biệt trong vi khuẩn, thường được gọi là "PAMP" (các dạng phân tử liên quan đến mầm bệnh). Phối tử liên kết với TLR khởi phát chuỗi con đường tín hiệu nội bào mà cảm ứng sự sản sinh các yếu tố tham gia vào bệnh viêm và sự miễn dịch. Ở người, mười TLR đã được xác định. TLR mà được biểu hiện trên bề mặt tế bào bao gồm TLR-I, -2, -4, -5, và -6, mặc dù TLR-3, -7/8, và -9 được biểu hiện với ngăn lưới nội bào (ER). Tiểu đơn vị DC người có thể được xác định trên cơ sở mẫu biểu hiện TLR khác biệt. Ví dụ, myeloid hoặc tiểu đơn vị "thông thường" của DC (mDC) biểu hiện các TLR từ 1-8 nếu được kích thích, và chuỗi các dấu ấn hoạt hóa (ví dụ CD80, CD86, MHC nhóm I và II, CCR7), xytokin tiền viêm, và chemokin được tạo ra. Kết quả của sự kích thích này và sự biểu hiện tạo ra là việc môi tế bào T CD4⁺ và CD8⁺ đặc hiệu kháng nguyên. Các DC này cần được tăng cường khả năng để tiếp nhận các kháng nguyên và trình diện chúng ở dạng thích hợp đối với tế bào T. Ngược lại, tiểu đơn vị tương bào của DC (pDC) chỉ biểu hiện TLR7 và TLR9 khi hoạt hóa, dẫn đến hoạt hóa tế bào NK cũng như tế bào T. Vì tế bào khối u đang chết dần có thể ảnh hưởng bất lợi đến chức năng của DC, nên có gợi ý cho rằng việc hoạt hóa DC bằng chất chủ vận TLR có thể là mang lại lợi ích trị liệu để tạo ra miễn dịch chống khối u trong phương pháp trị liệu miễn dịch để điều trị bệnh ung thư. Cũng có gợi ý cho rằng việc điều trị thành công bệnh ung thư ví dụ sử dụng xạ trị và hóa trị cần hoạt hóa TLR4.

Chất chủ vận TLR đã biết trong lĩnh vực này và việc sử dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất sau đây: Pam3Cys, chất chủ vận TLR1/2; CFA, chất chủ vận TLR2; MALP2, chất chủ vận TLR2; Pam2Cys, chất chủ vận TLR2; FSL-I, chất chủ vận TLR-2; Hib-OMPC, chất chủ vận TLR-2; axit polyribosinic:polyribocytidic (Poly I:C), chất chủ vận TLR3; axit polyadenosin-polyuridylic (poly AU), chất chủ vận TLR3; axit Polyinosinic-Polycytidylic được làm

ổn định bằng poly-L-lysin và cacboxymetylxenluloza (Hiltonol), chất chủ vận TLR3; flagellin vi khuẩn, chất chủ vận TLR5; imiquimod, chất chủ vận TLR7; resiquimod, chất chủ vận TLR7/8; loxoribin, chất chủ vận TLR7/8; và dinucleotit CpG không được methyl hóa (CpG-ODN), chất chủ vận TLR9.

Chất chủ vận TLR khác đã biết trong lĩnh vực này và việc sử dụng theo sáng chế còn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aminoalkyl glucosaminid phosphat (AGP) mà liên kết với thụ thể TLR4 cũng được xác định là hữu dụng dùng làm tá chất vacxin và chất kích thích miễn dịch để kích thích quá trình sản xuất xytokin, hoạt hóa đại thực bào, thúc đẩy đáp ứng miễn dịch bẩm sinh, và cải thiện quá trình sản sinh kháng thể ở động vật được tạo miễn dịch. Ví dụ về chất chủ vận TLR4 tự nhiên là LPS vi khuẩn. Ví dụ về chất chủ vận TLR4 bán tổng hợp là monophosphoryl lipid (MPL). Các AGP và tác dụng điều hòa miễn dịch của chúng thông qua TLR4 được bộc lộ trong các công bố đơn như WO 2006/016997, WO 2001/090129, và/hoặc Patent Mỹ số US 6,113,918 và đã được mô tả trong các tài liệu trong lĩnh vực này. Dẫn xuất AGP khác được bộc lộ trong Patent Mỹ số US 7,129,219, Patent Mỹ số US 6,525,028 và Patent Mỹ số US 6,911,434. Một số AGP có chức năng làm chất chủ vận của TLR4, mặc dù các chất khác cũng được xác định là chất đối kháng TLR4.

Ngoài chất kích thích miễn dịch được mô tả trên đây, được phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều chất bổ sung mà, do đặc tính làm tá được của chúng, có thể kích thích hệ miễn dịch để đáp ứng với kháng nguyên ung thư được trình diện trên (các) tế bào khối u không được hoạt hóa. Các tá được này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lipid, liposom, vi khuẩn bất hoạt mà gây ra miễn dịch bẩm sinh (ví dụ, *I/ster/monocytogen* bất hoạt hoặc giảm độc lực), chế phẩm mà tạo ra sự hoạt hóa miễn dịch bẩm sinh thông qua, thụ thể giống (NOD) (NLR), thụ thể giống (RIG)-I trên cơ sở gen cảm ứng axit (RLR), và/hoặc thụ thể lectin loại C (CLR). Ví dụ về PAMP bao gồm lipoprotein, lipopolypeptit, peptidoglycan, zymosan, lipopolysacarit, neisserial porin, flagellin, profillin, galactoceramit, muramyl dipeptit. Peptidoglycan, lipoprotein, và axit lipoteichoic là thành phần cấu thành thành tế bào có Gram dương. Lipopolysacarit được biểu hiện ở hầu hết các vi khuẩn, với MPL là một ví dụ. Flagellin đề cập đến thành phần cấu trúc của vi khuẩn flagella mà được tiết bởi mầm bệnh và vi khuẩn cộng sinh. rt.-Galactosylceramit (rt.-GalCer) là chất hoạt hóa của tế

bào tủy diệt T (NKT). Muramyl dipeptit là motif peptidoglycan có hoạt tính sinh học thông dụng đối với tất cả các vi khuẩn.

Do đặc tính tốt dùng làm tá dược của chúng, chất chủ vận TLR tốt hơn là được sử dụng trong tổ hợp với vắc xin khác, tá dược và/hoặc chất điều hòa miễn dịch, và có thể được kết hợp vào các tổ hợp khác nhau. Do đó, theo một số phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) mà liên kết với STING và cảm ứng sự hoạt hóa TBKI phụ thuộc STING và tế bào khối u bất hoạt mà biểu hiện và tiết một hoặc nhiều xytokin mà kích thích sự cảm ứng, sự phục hồi và/hoặc trưởng thành DC, như được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng cùng với một hoặc nhiều chất chủ vận TLR nhằm mục đích chữa bệnh.

Ví dụ khác về thành phần hoạt tính hoặc các thành phần khác (chất chống ung thư) để sử dụng kết hợp hoặc cùng sử dụng với hợp chất có công thức (I) theo sáng chế là kháng thể kháng ICOS.

CDR của kháng thể chuột kháng ICOS ở người có hoạt tính chủ vận được mô tả trong PCT/EP2012/055735 (WO 2012/131004). Kháng thể kháng ICOS còn được bộc lộ trong WO 2008/137915, WO 2010/056804, EP 1374902, EP1374901, và EP1125585.

Indoleamin 2,3-dioxygenaza 1 (IDO1) là enzym ức chế miễn dịch then chốt mà điều biến đáp ứng miễn dịch kháng u bằng cách thúc đẩy sự sản sinh tế bào T điều hòa và khóa sự hoạt hóa tế bào T hiệu ứng, bằng cách đó làm thuận lợi cho sự phát triển khối u nhờ cho phép các tế bào ung thư tránh khỏi giám sát miễn dịch. (Lemos H, et al., Cancer Res. 2016 Apr 15;76(8):2076-81), (Munn DH, et al., Trends Immunol. 2016 Mar;37(3):193-207). Các thành phần hoạt tính khác (chất chống ung thư) để sử dụng kết hợp hoặc sử dụng đồng thời với hợp chất theo sáng chế có công thức (I) là chất ức chế IDO. Epacadostat, ((Z)-N-(3-bromo-4-flophenyl)-N'-hydroxy-4-[2-(sulfamoylamino)ethylamino]-1,2,5-oxadiazol-3-carboxamidin) là chất ức chế chọn lọc dùng đường miệng và có hiệu quả cao của enzym IDO1 mà làm suy giảm miễn dịch liên quan đến khối u và phục hồi đáp ứng miễn dịch chống khối u. Epacadostat được bộc lộ trong patent Mỹ số 8,034,953.

Các ví dụ khác về thành phần và thành phần hoạt tính khác (chất chống ung thư) để sử dụng kết hợp hoặc sử dụng đồng thời với hợp chất theo sáng chế có công thức (I) là chất ức chế CD73 và chất đối kháng adenosin A2a và A2b.

Theo một khía cạnh, bệnh cần điều trị là bệnh truyền nhiễm, ví dụ, do vi khuẩn hoặc virus.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó để sử dụng trong việc điều trị bệnh truyền nhiễm.

Theo ví dụ khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh truyền nhiễm bao gồm bước cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó.

Theo ví dụ khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh truyền nhiễm.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho phương pháp trị liệu khác để điều trị bệnh truyền nhiễm. Cụ thể là, chất chống khuẩn và virus có thể được sử dụng.

Hợp chất có công thức (I) và muối được dùng của nó có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất hữu ích để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh nhiễm virus và vi khuẩn. Ví dụ về hợp chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở; chất ức chế polymeraza như các chất được bộc lộ trong WO 2004/037818-A1, cũng như các chất được bộc lộ trong WO 2004/037818 và WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, nm-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, cũng như các chất được bộc lộ trong WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245 và chất tương tự; chất ức chế sao chép như axyclovir, famciclovir, ganciclovir, cidofovir, lamivudin và chất tương tự; chất ức chế proteaza như chất ức chế proteaza HIV saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, brexanavir, atazanavir, tipranavir, palinavir, lasinavir, và chất ức chế proteaza HCV BILN2061, VX-950, SCH503034; và chất tương tự; nucleosit và chất ức chế emzym phiên mã ngược nucleotit như zidovudin, didanosin, lamivudin, zalcitabin, abacavir, stavudin, adefovir, adefovir dipivoxil, fozivudin, todoxil, emtricitabin, alovudin, amdoxovir, elvucitabin, và chất tương tự; chất ức chế emzym phiên mã ngược không nucleotit (bao gồm hợp chất có hoạt tính chống oxy hóa như immunocal, oltipraz, v.v.) như nevirapin, delavirdin, efavirenz, lovirid,

immunocal, oltipraz, capravirin, TMC-278, TMC-125, etravirin, và chất tương tự; chất ức chế xâm nhập như enfuvirtid (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMS-806, 5-Helix và chất tương tự; chất ức chế integrase như L-870,180 và chất tương tự; chất ức chế sự phát triển tế bào như PA-344 và PA-457, và chất tương tự; chất ức chế thụ thể chemokine như vicriviroc (Sch-C), Sch-D, TAK779, maraviroc (UK-427,857), TAK449, cũng như các chất được bộc lộ trong WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011, và WO 2004/054581, và chất tương tự; chất ức chế neuraminidase như CS-8958, zanamivir, oseltamivir, peramivir và chất tương tự; chất phong bế kênh ion như amantadin hoặc rimantadin và chất tương tự; và oligonucleotit đối nghĩa và ARN can thiệp như ISIS-14803 và chất tương tự; hợp chất chống virus với cơ chế tác dụng chưa xác định, ví dụ, các chất được bộc lộ trong WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, ribavirin, và chất tương tự. Hợp chất có công thức (I) và muối được dụng của nó cũng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều các chất khác mà có thể hữu ích trong ngăn ngừa hoặc điều trị sự nhiễm virus, ví dụ, chất trị liệu miễn dịch (ví dụ, interferon hoặc xytokin/chemokine khác, chất điều biến thụ thể xytokin/chemokine, chất chủ vận xytokin hoặc chất đối kháng và chất tương tự); và vacxin trị liệu, chất chống xơ hóa, chất kháng viêm như corticosteroid hoặc NSAID (chất kháng viêm không steroid) và chất tương tự.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác hữu ích để điều trị bệnh truyền nhiễm.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác hữu ích để điều trị bệnh truyền nhiễm để sử dụng trong việc điều trị bệnh.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác hữu ích để điều trị bệnh truyền nhiễm, để sử dụng trong việc điều trị bệnh truyền nhiễm.

Theo ví dụ khác nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác hữu ích để điều trị bệnh truyền nhiễm trong việc sản xuất thuốc để điều trị bệnh truyền nhiễm.

Theo ví dụ khác nữa, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh truyền nhiễm bao gồm việc cho người cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu trị liệu của tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác hữu ích để điều trị bệnh truyền nhiễm.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa tổ hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và ít nhất một chất trị liệu khác hữu ích để điều trị bệnh truyền nhiễm và một hoặc nhiều tá được dụng.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều chất kích thích miễn dịch.

Sáng chế còn đề xuất tá chất vacxin bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm gây miễn dịch chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm vacxin chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh bao gồm việc cho người mắc bệnh hoặc dễ mắc bệnh sử dụng chế phẩm gây miễn dịch chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

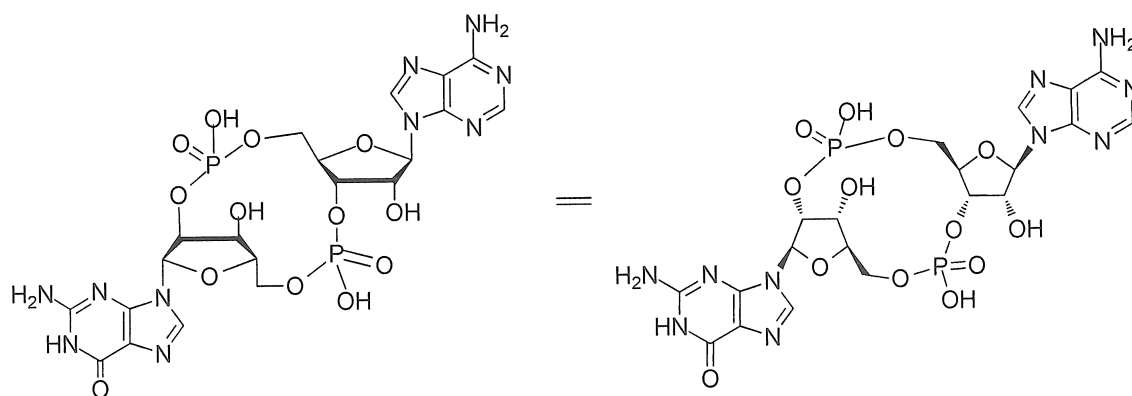
Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh việc cho người mắc bệnh hoặc dễ mắc bệnh sử dụng, chế phẩm vacxin chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn mô tả phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh bao gồm việc cho người bị mắc hoặc dễ bị mắc bệnh sử dụng chế phẩm vacxin chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó.

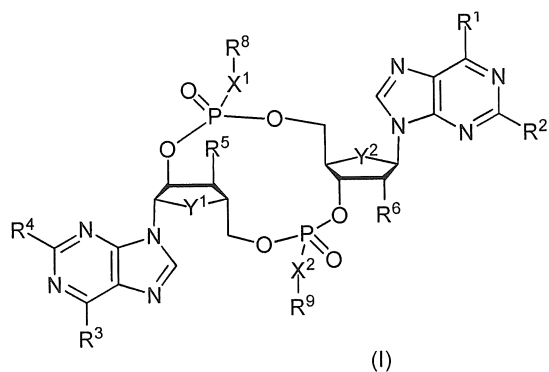
Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, để bào chế chế phẩm gây miễn dịch chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên, để phòng hoặc điều trị bệnh.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, để bào chế chế phẩm vaccin chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên, để phòng hoặc điều trị bệnh.

Cần phải hiểu rằng hợp chất được mô tả trong đơn này có thể được thể hiện bằng cách sử dụng các quy ước khác nhau. Ví dụ, hai hợp chất dưới đây được coi là tương đương về cấu trúc hóa học và hóa học lập thể.



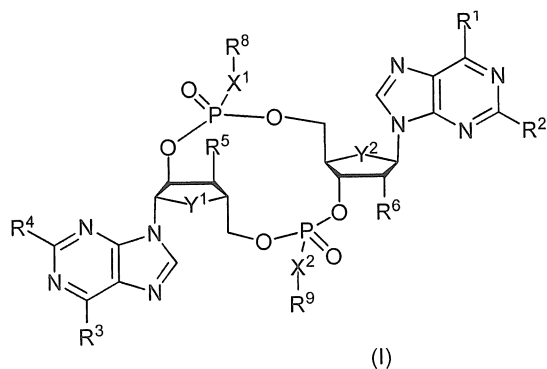
Điều chế hợp chất và các ví dụ



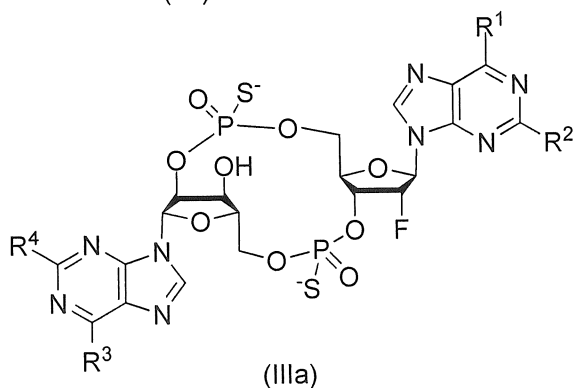
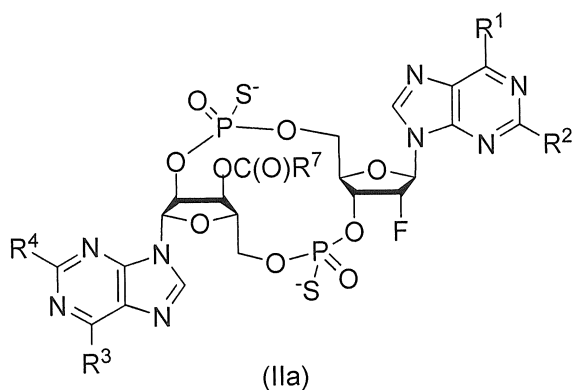
Hợp chất có công thức (I), trong đó Y¹, Y², X¹, X², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁸, và R⁹ là như được định nghĩa ở trên, có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ như được đề cập trong các sơ đồ và phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây. Trong tất cả các phương pháp, cần phải hiểu rằng các nhóm bảo vệ cho nhóm nhạy hoặc nhóm phản ứng có thể được sử dụng khi cần thiết theo các nguyên tắc hóa học chung. Các nhóm bảo vệ được xử lý theo các phương pháp tổng hợp hữu cơ tiêu chuẩn (P. G. M. Wuts và T. W. Green (2007) *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, tái bản lần thứ 4, John Wiley & Sons). Các nhóm này bị loại bỏ ở giai đoạn thuận lợi trong quy trình tổng hợp hợp chất bằng cách sử dụng các

phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Việc lựa chọn các quy trình cũng như các điều kiện phản ứng và trình tự thực hiện chúng phải phù hợp với việc điều chế hợp chất có công thức (I).

Hợp chất có công thức (I) và muối của nó có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả dưới đây, tạo nên các khía cạnh khác theo sáng chế.



Theo đó, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là $OC(O)R^7$ và R^6 là F, và cả Y^1 và Y^2 đều là O, cả X^1 và X^2 đều là S^- , như được minh họa như trong công thức (IIa), trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được định nghĩa ở trên cho hợp chất có công thức (I). Quy trình này bao gồm bước axyl hóa hợp chất có công thức (IIIa):

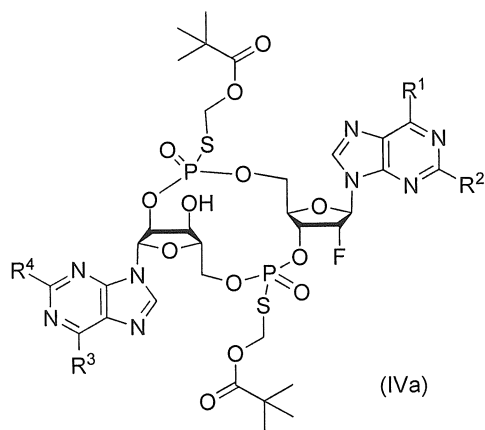


trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^7 là như được định nghĩa ở trên đối với hợp chất có công thức (IIa) và sau đó, nếu cần, điều chế muối của hợp chất được tạo thành như vậy.

Ví dụ thực hiện sáng chế

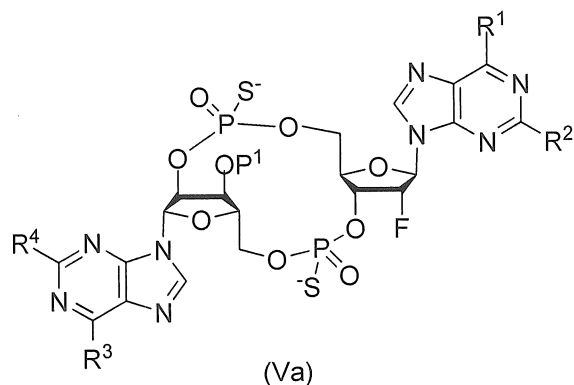
Ví dụ 1: Hợp chất có công thức (IIIa) và anyhydrit myristic trong dung môi thích hợp, ví dụ dimethylformamit (DMF), dưới sự có mặt của bazơ như pyridin, được khuấy ở nhiệt độ trong phòng hoặc gia nhiệt ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ 60°C , trong một khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 2 – 48 giờ. Sản phẩm, có công thức (IIa), được tách bằng cách loại bỏ các chất dễ bay hơi và tinh chế nếu cần.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó R^5 là OH và R^6 là F, và cả Y^1 và Y^2 đều là O, cả X^1 và X^2 đều là S, và cả R^8 và R^9 đều là $\text{CH}_2\text{OC}(\text{O})\text{tBu}$, như được minh họa ở công thức (IVa), trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được định nghĩa ở trên đối với hợp chất có công thức (I). Quy trình này bao gồm việc kết hợp nhóm cacbonyloxymetyl vào hợp chất có công thức (IIIa):



Ví dụ 2: Hợp chất có công thức (IIIa) và clometyl pivalat (POM-Cl) trong dung môi thích hợp, ví dụ dimethylformamit (DMF), dưới sự có mặt của bazơ như Et_3N , được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 48 giờ. Sản phẩm, có công thức (IVa), được tách bằng cách loại bỏ các chất dễ bay hơi và tinh chế nếu cần.

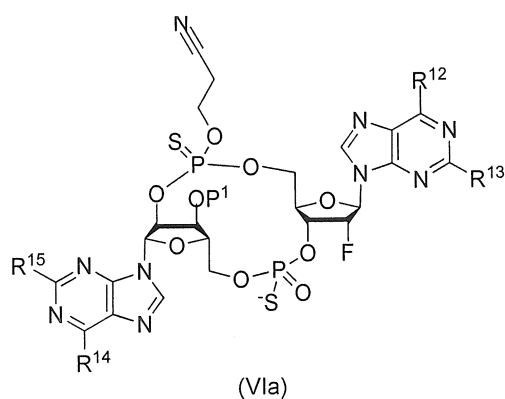
Hợp chất có công thức (IIIa) được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ hợp chất có công thức (Va):



trong đó R^1 , R^2 , R^3 và R^4 là như được định nghĩa ở trên đối với hợp chất có công thức (IIIa) và P^1 là nhóm bảo vệ thích hợp, như, tert-butyldimetylsilyloxy (TBDMS) và vì thế, nếu cần, điều chế muối của hợp chất được tạo thành như vậy.

Ví dụ 3: Hợp chất có công thức (Va), trong dung môi thích hợp, ví dụ pyridin được gia nhiệt ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ 50°C , sau đó được xử lý bằng hỗn hợp bao gồm triethylamin trihydroflorua và triethylamin, trong một khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 2-3 giờ. Sản phẩm, có công thức (IIIa), được tách bằng cách kết tủa từ việc bổ sung dung môi, ví dụ axeton, hoặc bằng cách loại bỏ các chất dễ bay hơi, và tinh chế nếu cần.

Hợp chất có công thức (Va) được điều chế bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ hợp chất có công thức (VIa):



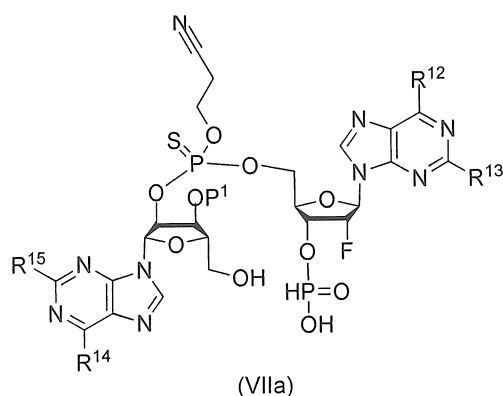
trong đó, P^1 là nhóm bảo vệ như được định nghĩa đối với hợp chất có công thức (Va) và R^{12} , R^{13} , R^{14} và R^{15} được định nghĩa là:

R^{12} là OH và R^{13} là NHCOiPr , hoặc R^{12} là NHBz và R^{13} là H;

R^{14} là OH và R^{15} là $NHCOiPr$ hoặc R^{14} là $NHBz$ và R^{15} là H;

Ví dụ 4: Hợp chất có công thức (VIa) được hòa tan trong hỗn hợp phù hợp, ví dụ, metylamin trong metanol hoặc amonia nước trong metanol, và gia nhiệt ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ $50 - 55^{\circ}C$, trong một khoảng thời gian thích hợp, ví dụ $2 - 72$ giờ. Sản phẩm, có công thức (Va), được tách bằng cách loại bỏ dung môi và tinh chế nếu cần.

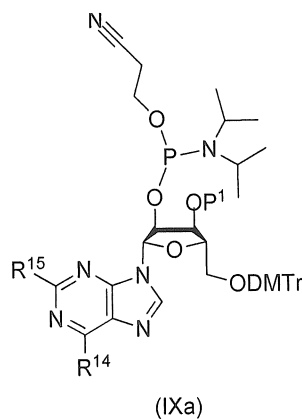
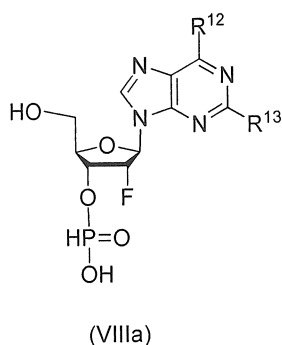
Hợp chất có công thức (VIa) được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (VIIa) phản ứng:



trong đó, P^1 , R^{12} , R^{13} , R^{14} và R^{15} là như được định nghĩa ở trên đối với hợp chất có công thức (VIa).

Ví dụ 5: Hợp chất có công thức (VIIa) được hòa tan trong dung môi thích hợp, ví dụ, pyridin, và được xử lý bằng chất phản ứng kết hợp thích hợp, ví dụ, 2-clo-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphorinan 2-oxit, và khuấy ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ $20^{\circ}C$, trong một khoảng thời gian thích hợp, ví dụ $0,5 - 2$ giờ. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung môi thích hợp, ví dụ nước, sau đó sau khi bổ sung chất lưu huỳnh hóa, ví dụ 3H-benzo[c][1,2]dithiol-3-on, và khuấy ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ $20^{\circ}C$, trong một khoảng thời gian thích hợp, ví dụ $5 - 10$ phút. Dừng phản ứng bằng cách bổ sung dung môi thích hợp, ví dụ dung dịch nước $NaHCO_3$. Chiết sản phẩm có công thức (VIa) bằng dung môi hữu cơ thích hợp như EtOAc. Sản phẩm, có công thức (VIa), được tách bằng cách loại bỏ dung môi và tinh chế nếu cần.

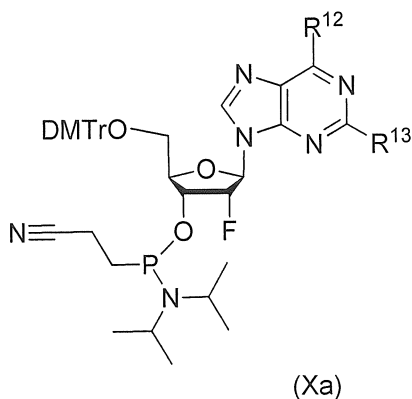
Hợp chất có công thức (VIIa) được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (VIIIa) phản ứng với hợp chất có công thức (IXa):



trong đó, P¹, R¹², R¹³, R¹⁴ và R¹⁵ là như được định nghĩa ở trên đối với hợp chất có công thức (VIIa) và DMTr là nhóm bảo vệ 4,4-dimethoxytrityl.

Ví dụ 6: Hợp chất có công thức (IXa) trong dung môi thích hợp, ví dụ, axetonitril dưới sự có mặt của các rây phân tử, được xử lý bằng dung dịch chứa hợp chất có công thức (VIIIa) được hòa tan trong dung môi thích hợp, ví dụ axetonitril, và khuấy ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ 20°C, trong một khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 0,5 – 2 giờ. Dung dịch chứa chất lưu huỳnh hóa thích hợp, ví dụ N,N-dimetyl-N'-(3-thioxo-3H-1,2,4-dithiazol-5-yl)formimidamit (DDTT), được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ 20°C, trong một khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 0,5 - 1 giờ. Sau khi làm bay hơi dung môi, chất cặn được hòa tan trong dung môi thích hợp, ví dụ hỗn hợp bao gồm diclometan và nước, và được xử lý bằng thuốc thử thích hợp, ví dụ axit dicloaxetic, và khuấy ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ 20°C, trong một khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 15 phút. Dung dịch chứa sản phẩm, có công thức (VIIa), thu được bằng cách bổ sung dung môi thích hợp, ví dụ pyridin, và cô bằng cách cho bay hơi.

Hợp chất có công thức (VIIIa) được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức (Xa).



trong đó, R^{12} và R^{13} là như được định nghĩa ở trên đối với hợp chất có công thức (VIIIa) và DMTr là nhóm bảo vệ 4,4-dimethoxytrityl.

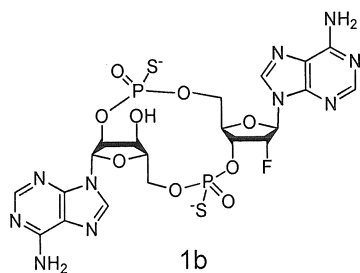
Ví dụ 7: Hợp chất có công thức (Xa) được hòa tan trong hỗn hợp thích hợp, ví dụ, nước axetonitril, được xử lý bằng pyridini trifloaxetat, và khuấy ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ 20°C, trong một khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1-5 phút. Sau đó bổ sung tert-butylamin vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ 20°C, trong một khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 10 phút. Sản phẩm được tách bằng cách cho dung môi bay hơi, sau đó hòa tan trong dung môi thích hợp, ví dụ diclometan chứa nước, và được xử lý bằng axit dicloaxetic và khuấy ở nhiệt độ thích hợp, ví dụ 20°C, trong một khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 15 phút. Dung dịch cô đặc chứa sản phẩm, có công thức (VIIIa), trong axetonitril thu được bằng cách bổ sung pyridin sau đó bằng cách đồng sôi hỗn hợp với axetonitril khan.

Các phosphoramidit có công thức (IXa) và (Xa) hoặc đã được biết đến trong tài liệu chuyên ngành, hoặc có bán sẵn từ các nhà cung cấp như Sigma, Chemgenes và CarboSynth hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết.

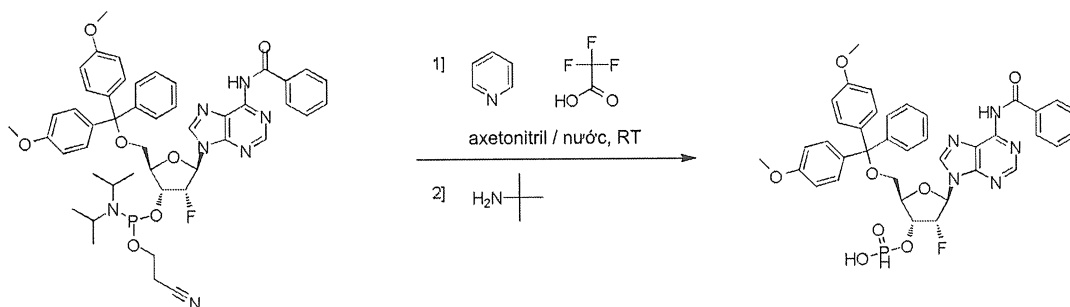
Ví dụ 8 – hợp chất 1b

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-18-hydroxy-3,12-disulfany-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrimixyclo[13,2.1.

0⁶,10]octadecan-3,12-dion, muối bisamoni



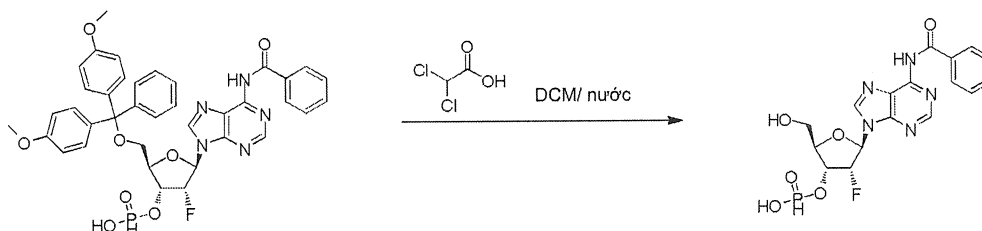
Chất trung gian 1: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methoxy)methyl)-4-fluorotetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat



Bổ sung pyridin 2,2,2-trifloaxetat (579mg, 3,00mmol) vào dung dịch chứa (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((bis(4-metoxyphe-nyl)(phenyl)metoxy)metyl)-4-flotetrahydrofuran-3-yl(2-xyanoetyl)diisopropyl phosphoramidit (2190mg, 2,5mmol) trong axetonitril (15ml) và nước (0,090ml, 5,00mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 1 phút, sau thời gian đó LCMS xác nhận sự chuyển hóa hoàn toàn thành chất trung gian thứ nhất, m/z (M+H) = 793,3. Sau đó, 2-metylpropan-2-amin (13,14ml, 125mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút, sau thời gian đó LCMS xác nhận việc sử dụng hết chất trung gian được tạo thành đầu tiên.

Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được chất bột màu trắng. Chất bột này sau đó được hòa tan trong axetonitril (20ml) và cô. Quy trình này được lặp lại một lần nữa. Chất thô được hòa tan trong diclometan (10ml) và tinh chế bằng phép sắc ký theo hai mẻ (silica gel, gradien rửa giải 0-30% metanol trong diclometan). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và làm bay hơi để thu được hai chất rắn màu trắng riêng rẽ mà sau đó được hòa tan trong diclometan, kết hợp lại và cho bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (780mg, 1,055mmol, hiệu suất 42,2%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z 740,4 (M+H).

Chất trung gian 2: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-flo-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat

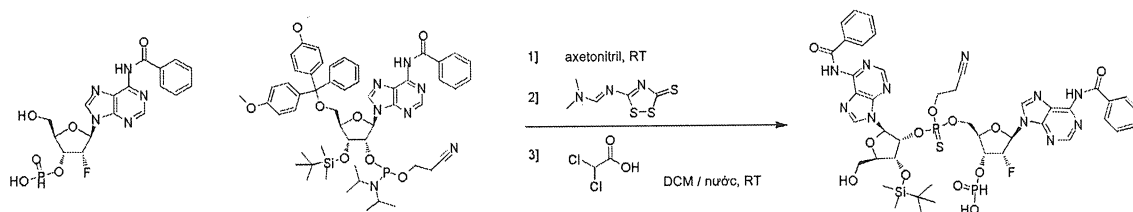


Chất trung gian 2 được điều chế theo cách thông thường theo quy trình dưới đây. Các điều chỉnh nhỏ, ví dụ những điều chỉnh được mô tả cho Chất trung gian 2 trong các ví dụ khác, có thể được sử dụng.

Dung dịch chứa (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((bis(4-metoxyphenyl)(phenyl)methoxy)methyl)-4-fluorotetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat (775mg, 1,048mmol) trong diclometan (20ml) và nước (0,189ml, 10,48mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung axit 2,2-dicloaxetic (0,655ml, 8,38mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút.

Sau đó, phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung pyridin (1,356ml, 16,76mmol) và cô trong chân không để thu được chất dầu không màu. Chất dầu này được giữ trong môi trường nitơ ở 4°C. Sau khi giữ ở 4°C, chất dầu được hóa rắn để thu được hợp chất nêu ở đề mục không tinh khiết dưới dạng sáp, ở dạng chất rắn màu trắng, mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 438,3 (M+H).

Chất trung gian 3: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl)oxy)(2-xyanoetoxy)phosphorothioyl)oxy)methyl)-4-fluorotetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat



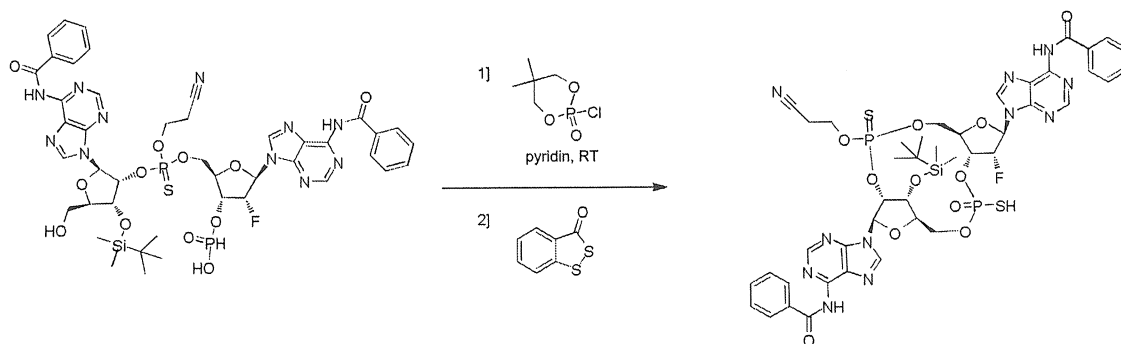
Chất trung gian 3 nói chung được điều chế theo quy trình dưới đây. Các điều chỉnh nhỏ, ví dụ những điều chỉnh được mô tả cho Chất trung gian 3 trong các ví dụ khác, có thể được sử dụng.

Chất rắn không tinh khiết (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat (458mg, 1,047mmol) thu được ở trên được làm đồng sôi với axetonitril khan (3 x 20ml). Sau lần cô cuối cùng, ~10ml axetonitril được giữ lại trong bình. Ở nhiệt độ trong phòng, (2R,3R,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-5-((bis(4-metoxyphenyl)(phenyl)methoxy)methyl)-4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-3-yl (2-xyanoetyl) diisopropylphosphoramidit

(1345mg, 1,361mmol) được làm khô bằng cách làm đồng sôi với axetonitril khan (3 x 20ml). Sau lần cô cuối cùng, ~5ml axetonitril được giữ lại trong bình, và các rây phân tử 3 Å (~ 40 mắt sàng) được bổ sung. Dung dịch này được cho lên các rây phân tử ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Huyền phù khan chứa (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-flo-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat (458mg, 1,047mmol) trong axetonitril (10ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ được bổ sung dung dịch được làm khô từ trước chứa (2R,3R,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-5-((bis(4-metoxypheyl)(phenyl)metoxy)metyl)-4-((tert-butylidimetylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-3-yl(2-xyanoetyl)diisopropylphosphoramidit (1345mg, 1,361mmol) trong axetonitril (5ml) bằng bơm tiêm. Dung dịch chuyển từ màu da cam sang màu vàng nhạt. Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau thời gian đó LCMS xác nhận lượng chất ban đầu còn lại tối thiểu. Sau đó, (E)-N,N-dimetyl-N'-(3-thioxo-3H-1,2,4-dithiazol-5-yl)formimidamit (237mg, 1,152mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi được cho bay hơi trong chân không, và chất cặn được cho vào diclometan (40ml) và nước (0,189ml, 10,47mmol), sau đó bổ sung axit 2,2-dicloaxetic (1,037ml, 12,57mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau thời gian đó LCMS xác nhận sự hình thành sản phẩm mong muốn. Phản ứng được dập tắt bằng pyridin (10ml, 124mmol), sau đó hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục không tinh khiết ở dạng chất dầu màu cam. LCMS: m/z 1054 (M+H). Sản phẩm được giữ trong môi trường nitơ ở 4°C và được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 4: N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butylidimetylsilyl)oxy]-3-(2-xyanoetoxy)-9-flo-12-oxo-12-sulfanyl-3-sulfanyliden-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3λ⁵,12λ⁵-diphosphatrixyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-8-yl]-9H-purin-6-yl}benzamidit



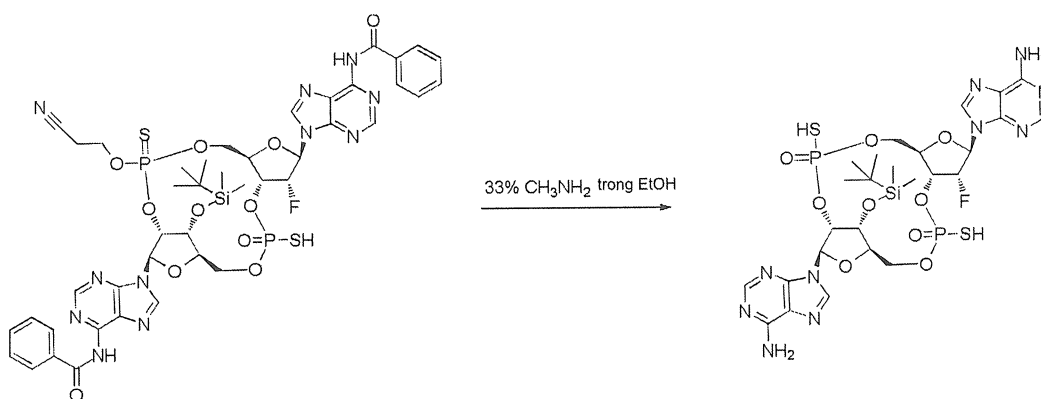
Dung dịch chứa (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl)oxy)(2-xyanoethoxy)phosphorothioyl)oxy)methyl)-4-flotetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat (1104mg, 1,047mmol) thô trong pyridin (~20ml) và bay hơi, sau đó hòa tan một lần nữa trong pyridin (20ml) và cô đến khoảng 10ml. Bổ sung 2-clo-5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaphosphinan 2-oxit (677mg, 3,67mmol) vào dung dịch này trong môi trường nitơ được trong một lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 30 phút, sau thời gian đó LCMS xác nhận việc sử dụng hết chất ban đầu, sau đó phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (0,660ml, 36,7mmol). 3H-benzo[c][1,2]dithiol-3-on (264mg, 1,571mmol) sau đó được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút trước khi rót lên dung dịch chứa nước (160ml) chứa natri bicacbonat (4400mg, 52,4mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút, sau đó EtOAc (150ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút nữa. Dung dịch được chuyển vào phễu tách và lớp chứa nước được tách khỏi lớp hữu cơ. Lớp chứa nước được chiết thêm bằng EtOAc (150ml), sau đó lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và bay hơi trong chân không thành chất dầu màu vàng. Chất này được giữ trong môi trường nitơ ở 4°C qua đêm.

Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, chất thô được pha loãng với toluen (20ml) và cho bay hơi để loại bỏ pyridin dư. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký (silica gel, ISCO Teledyne Gold, 80g) gradien rửa giải được chạy từ 0-10% metanol trong diclometan trong 15 phút, tiếp theo là 5 phút đẳng dòng duy trì ở 10% metanol trong diclometan. Sau đó gradien tăng từ 10-20% metanol trong diclometan trong 15 phút tiếp theo là 10 phút đẳng dòng duy trì ở 20% metanol trong diclometan. Các phân

đoạn mong muốn được kết hợp lại và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (570mg, 0,342mmol, hiệu suất 32,6%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bốn chất đồng phân được quan sát bằng LCMS [m/z 1068,5 (M+H)] theo tỉ lệ xấp xỉ 8:4:2:1 với các thời gian lưu lần lượt là 1,13, 1,23, 1,18 và 1,08 phút. Sản phẩm được giữ trong môi trường nitơ ở 4°C và được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 5: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-9-fluoro-3,12-disulfanylidene-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrixyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dione, muối bisamonium



Dung dịch chứa N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-3-(2-cyanoethoxy)-9-fluoro-12-oxo-12-sulfanylidene-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -

diphosphatrixyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-8-yl]-9H-purin-6-yl}benzamidat (570mg, 0,534mmol) thu được ở trên trong metylamin (33% thể tích trong ethanol) (25ml, 201mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 50 phút, sau thời gian đó LCMS xác nhận việc sử dụng hết các chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thành chất cặn màu da cam. Chất này được giữ trong môi trường nitơ ở 4°C qua đêm.

Chất này được làm ấm đến nhiệt độ phòng và hòa tan trong metanol/DMSO (tổng cộng là 4ml). Một phần được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (10-90% axetonitril:nước (với 0,1% chất điều chỉnh NH₄OH), C18 cột Gemini 50x30mm, 47ml/phút, 8 phút gradien, tập hợp UV = 214nm).

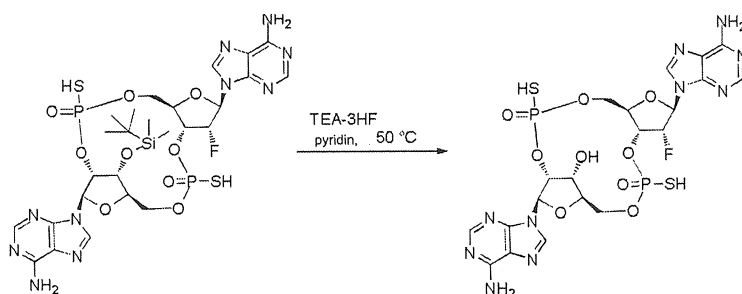
Một phần khác được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (10-50% axetonitril:nước (với 0,1% chất điều chỉnh NH_4OH), cột C18 50x30mm Gemini, 47ml/phút, 8 phút gradien, tập hợp UV = 214nm).

Các phân đoạn từ hai lần tinh chế này được kết hợp lại và cô để thu được ba sản phẩm đồng phân:

- Chất đồng phân 1 chứa hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối bisamoni, có hóa học lập thể chính xác ở hai tâm photpho không xác định (6mg, độ tinh khiết theo LCMS = 70%; 4,99 μmol , hiệu suất 0,936%) ở dạng chất gồm màu trắng nhờ, LCMS m/z 807,2 (M+H), $t_{\text{RET}} = 0,68$ phút.
- Chất đồng phân 2 chứa hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối bisamoni, có hóa học lập thể chính xác ở hai tâm photpho không xác định (64mg, độ tinh khiết theo LCMS = 22%, 0,017mmol, hiệu suất 3,14%) ở dạng chất gồm không màu, LCMS m/z 807,2 (M+H), $t_{\text{RET}} = 0,80$ phút.
- Chất đồng phân 3 chứa hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối bisamoni, có hóa học lập thể chính xác ở hai tâm photpho không xác định (26mg, độ tinh khiết theo LCMS = 50%, 0,015mmol, hiệu suất 2,90%) ở dạng chất rắn màu trắng, LCMS m/z 807,2 (M+H), $t_{\text{RET}} = 0,92$ phút.

Chất đồng phân rửa giải sau cùng, chất đồng phân 3 chứa hợp chất nêu ở đề mục, là sản phẩm chính như được xác định bằng điện tích dưới điểm cực đại sắc ký (UV @ 214nm) và được sử dụng trong bước loại bỏ nhóm bảo vệ tiếp theo.

Ví dụ 8: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-18-hydroxy-3,12-disulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatritoxyclo[13,2.1.0 6 ,10]octadecan-3,12-dion, muối bisamoni



Chất đồng phân 3 chứa (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butylidimethylsilyl)oxy]-9-fluoro-3,12-disulfany-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3λ⁵,12λ⁵-diphosphatrimixyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dione (25mg, 0,03mmol) thu được từ bước trước đó được tạo huyền phù trong pyridin (0,5ml) và triethylamin (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy và gia nhiệt đến 50°C, sau đó triethylamin trihydroflorua (0,5ml, 3,07mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ nửa đến thời gian mà LCMS xác nhận việc sử dụng hết chất ban đầu và chuyển thành sản phẩm mong muốn.

Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó axeton (~10ml) được bổ sung vào và dung môi được cho bay hơi và chất này được giữ trong môi trường nitơ ở 4°C qua đêm.

Chất cặn thô được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (0-20% axetonitril trong nước (0,1% NH₄OH), cột 50x30mm Gemini, 47ml/phút, 8 phút gradien, dò UV ở bước sóng 214nm). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và làm bay hơi để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối bisamonium (2,3mg) ở dạng chất đồng phân phi đối ảnh riêng rẽ, có hóa học lập thể chính xác ở hai tâm photpho không xác định. Sản phẩm là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 693,1 (M+H).

¹HnmR (600 MHz, DMSO-d₆ với một giọt D₂O): δ ppm 8,69 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,14-8,17 (m, 1H), 8,12 (br s, 1H), 6,24 (br dd, J=14,5, 3,2 Hz, 1H), 6,08 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 5,71-5,86 (m, 1H), 5,22 (br t, J=8,7 Hz, 2H), 4,49-4,54 (m, 1H), 4,32 (br s, 1H), 4,16 (br s, 1H), 4,08-4,15 (m, 2H), 4,03-4,06 (m, 1H), 4,00-4,03 (m, 1H), 3,73 (br s, 1H).

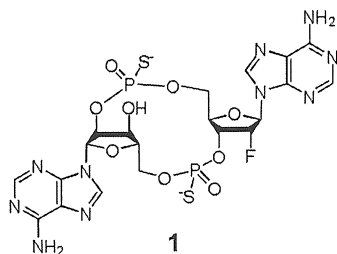
¹³CnmR (150 MHz, DMSO-d₆ với một giọt D₂O): δ ppm 156,1, 155,9, 153,2, 152,9, 150,4, 149,1, 119,1, 118,4, 90,6, 85,3, 83,6, 83,0, 80,6, 77,7, 71,6, 71,1, 67,2, 63,3.

³¹PnmR (162 MHz, DMSO-d₆ với một giọt D₂O) δ ppm 53,84 và 49,04.

Cần lưu ý rằng Ví dụ 8 điều chế hợp chất 1b – chất đồng phân 2. Vì quy mô nhỏ của phản ứng, hợp chất 1a - chất đồng phân 1 được tách không được tách. Cả chất đồng phân 1 và chất đồng phân 2 chứa hợp chất 1 đều được điều chế trong các Ví dụ 8a và 8b dưới đây.

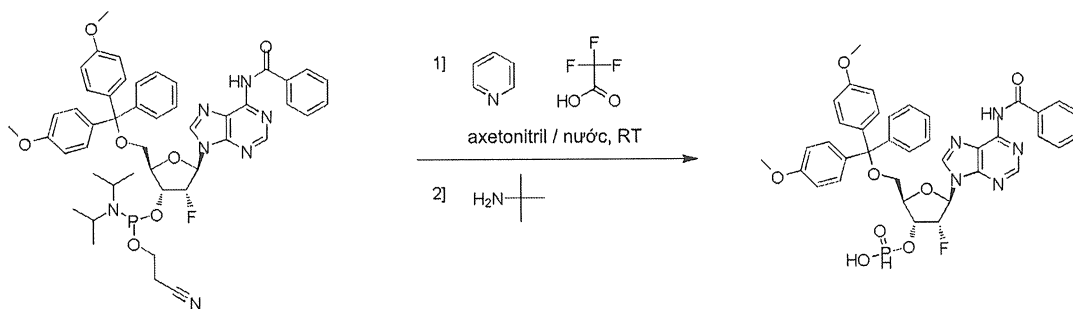
Ví dụ 8a và 8b – hợp chất 1a và 1b

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-18-hydroxy-3,12-disulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrimixcyclo[13.2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dione, muối bisamonium



1a - chất đồng phân 1
1b - chất đồng phân 2

Chất trung gian 1: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methoxy)methyl)-4-fluorotetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat

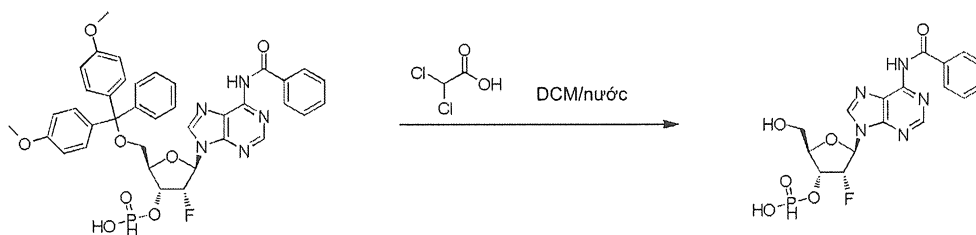


Dung dịch chứa (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methoxy)methyl)-4-fluorotetrahydrofuran-3-yl (2-cyanoethyl) diisopropylphosphoramidit (10g, 11,42mmol) trong axetonitril (65ml) và nước (0,411ml, 22,83mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung pyridin 2,2,2-trifluoroacetat (2,65g, 13,70mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút, sau thời gian đó LCMS xác nhận sự chuyển hóa hoàn toàn thành chất trung gian thứ nhất m/z 793,7 (M+H). Sau đó, 2-methylpropan-2-amin (60,0ml, 571mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút, sau thời gian đó LCMS xác nhận việc sử dụng hết chất trung gian được tạo thành đầu tiên.

Hỗn hợp này được cô trong chân không thành chất bột màu trắng. Sau đó, chất bột này được hoà tan trong axetonitril và cô (50ml). Quy trình này được lặp lại một lần nữa. Chất thô được hòa tan trong diclometan và tinh chế bằng phép sắc ký (silica gel, ISCO

RediSep, 120g silica) rửa giải bằng gradien chứa 0-30% metanol trong diclometan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (4,8g, 6,49mmol, hiệu suất 56,8%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z 740,3 (M+H).

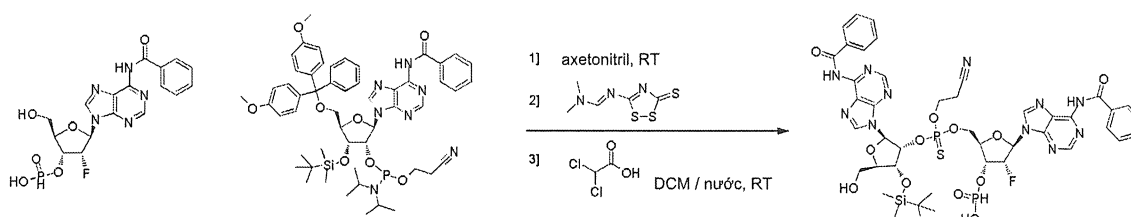
Chất trung gian 2: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-fluor-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat



Chất trung gian 2 nói chung được điều chế theo quy trình dưới đây. Các điều chỉnh nhỏ, ví dụ những điều chỉnh được mô tả cho chất trung gian 2 trong các ví dụ khác, có thể được sử dụng.

Dung dịch chứa (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((bis(4-metoxypheyl)(phenyl)methoxy)metyl)-4-fluorotetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat (4,8g, 6,49mmol) trong diclometan (100ml) và nước (1,169ml, 64,9mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung axit 2,2-dicloaxetic (4,06ml, 51,9mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được dập tắt bằng pyridin (8,40ml, 104mmol) và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục không tinh khiết ở dạng chất dầu không màu. Chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo. Khối lượng cuối cùng không được xác định. LCMS m/z 438,3 (M+H).

Chất trung gian 3: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-yl)oxy)(2-xyanoetoxy)phosphorothioyl)oxy)metyl)-4-fluorotetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat



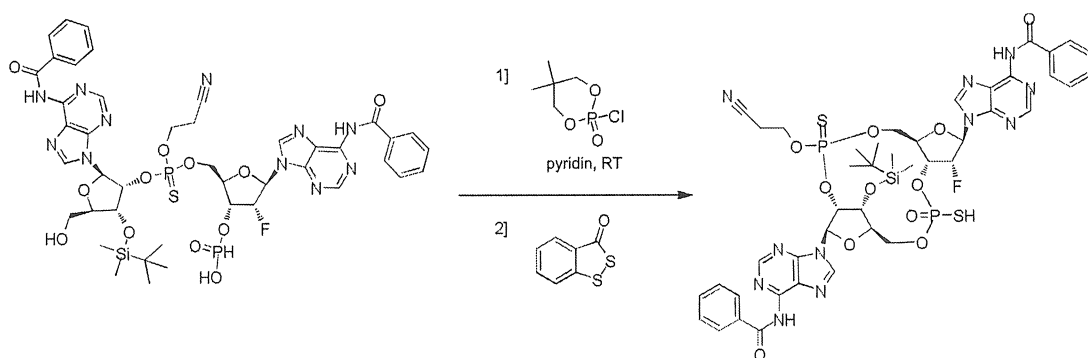
Chất trung gian 3 nói chung được điều chế theo quy trình dưới đây. Các điều chỉnh nhỏ, ví dụ những điều chỉnh được mô tả cho chất trung gian 2 trong các ví dụ khác, có thể được sử dụng.

Chất rắn không tinh khiết (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-flo-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat (2,84g, 6,49mmol) thu được ở trên được tạo đồng sôi với axetonitril khan (3 x 60ml). Sau lần cô cuối cùng, ~20ml axetonitril được giữ lại trong bình. Ở nhiệt độ trong phòng, (2R,3R,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-5-((bis(4-metoxyphenyl)(phenyl)metoxy)metyl)-4-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-3-yl (2-xyanoetyl) diisopropylphosphoramidit (8,00g, 8,10mmol) được làm khô bằng cách làm đồng sôi với axetonitril khan (3 x 60ml). Sau lần cô cuối cùng, ~30ml axetonitril được giữ lại trong bình, và các rây phân tử 3A (~40 mắt sàng) được bổ sung. Dung dịch được đặt trên các rây phân tử ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Huyền phù khan chứa (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-flo-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat (2,84g, 6,49mmol) trong axetonitril (40ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ được bổ sung dung dịch được làm khô từ trước chứa (2R,3R,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-5-((bis(4-metoxyphenyl)(phenyl)metoxy)metyl)-4-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-3-yl (2-xyanoetyl) diisopropylphosphoramidit (8,00g, 8,10mmol) trong axetonitril (30ml) bằng bơm tiêm. Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau thời gian đó LCMS xác nhận lượng chất ban đầu còn lại tối thiểu. Sau đó, (E)-N,N-dimetyl-N'-(3-thioxo-3H-1,2,4-dithiazol-5-yl)formimidamit (1,467g, 7,14mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Dung môi được làm bay hơi trong chân không, và chất cặn được cho vào diclometan (100ml) và nước (1,170ml, 64,9mmol), sau đó bổ sung axit 2,2-dicloaxetic (6,43ml, 78mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, sau thời gian đó LCMS xác nhận sự hình thành sản phẩm mong muốn. Phản ứng được dập tắt bằng pyridin (12,61ml, 156mmol), sau đó hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục không tinh khiết ở dạng chất dầu màu vàng. LCMS xác nhận sự hình thành hai chất đồng phân có hai điểm cực đại trùng lặp giữa 0,98-1,04

phút. Chất này được sử dụng ngay trong bước tiếp theo ở nguyên trạng. Khối lượng mẫu cuối cùng không được xác định. LCMS m/z 1054,6 (M+H).

Chất trung gian 4: N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butylidimethylsilyl)oxy]-3-(2-xyanoetoxy)-9-fluoro-12-oxo-12-sulfanyl-3-sulfanylidene-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrixyclo[13.2.1.0^{6,10}]octadecan-8-yl]-9H-purin-6-yl}benzamidit

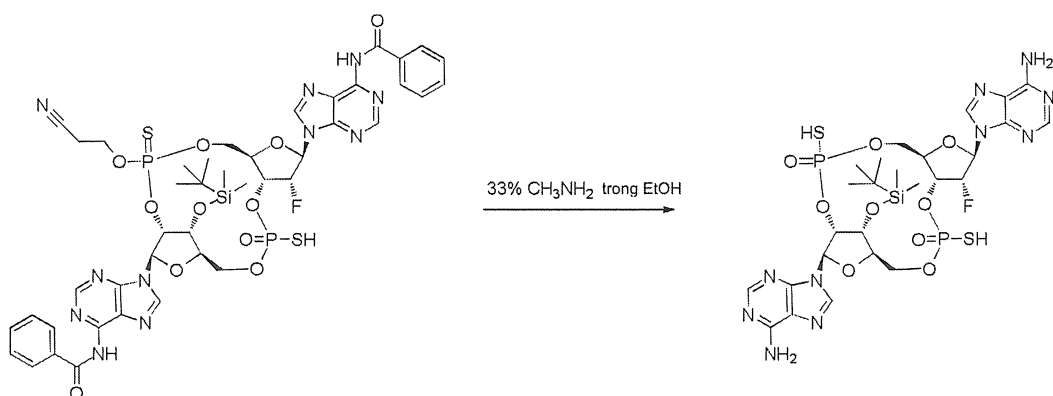


Dung dịch chứa (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl)oxy)(2-xyanoetoxy)phosphorothioyl)oxy)methyl)-4-fluorotetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat thô (6,84g, 6,49mmol) được tạo đồng sôi từ pyridin (3 x 50ml), loại bỏ pyridin (40ml) sau lần cô cuối cùng. Bổ sung 2-clo-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaphosphinan 2-oxit (4,19g, 22,71mmol) vào dung dịch này trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 30 phút, sau thời gian đó LCMS xác nhận việc sử dụng hết chất ban đầu, sau đó phản ứng được dập tắt bằng việc bổ sung nước (4,09ml, 227mmol). Sau đó, 3H-benzo[c][1,2]dithiol-3-on (1,638g, 9,73mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút trước khi rót lên dung dịch chứa nước (400ml) chứa natri bicacbonat (27,3g, 324mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó EtOAc (200ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút nữa. Dung dịch được chuyển vào phễu tách, và lớp chứa nước được tách từ hữu cơ. Lớp chứa nước được chiết thêm bằng EtOAc (2 x 200ml), sau đó lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và bay hơi trong chân không thành chất dầu màu cam. Chất này được giữ trong môi trường nitơ ở 4°C đến khi sử dụng ở bước tiếp theo.

Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, chất thô được pha loãng bằng toluen (50ml) và cho bay hơi để loại bỏ pyridin dư. Quy trình này được lặp lại hai lần nữa. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký (silica gel, ISCO Teledyne Gold, 220g silica). Gradient rửa giải được chạy từ 0-10% metanol trong diclometan trong 15 phút sau đó là 5 phút đẳng dòng được giữ ở 10% metanol trong diclometan. sau đó gradient tăng từ 10-20% metanol trong diclometan trong 15 phút sau đó 5 phút đẳng dòng được giữ ở 20% metanol trong diclometan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và làm bay hơi trong chân không để thu được chất dầu mà cam. Chất này được giữ trong môi trường nitơ ở 4°C qua đêm.

Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, nguyên liệu được tinh chế một lần nữa bằng phép sắc ký (silica gel, ISCO Teledyne Gold, 120g silica). Gradient rửa giải được chạy từ 0-10% metanol trong diclometan trong 15 phút sau đó là 5 phút đẳng dòng được giữ ở 10% metanol trong diclometan. sau đó gradient tăng từ 10-20% metanol trong diclometan trong 10 phút sau đó 5 phút đẳng dòng giữ ở 20% metanol trong diclometan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và làm bay hơi trong chân không vào hợp chất nêu ở đề mục không tinh khiết (2,81 g) ở dạng chất rắn màu vàng. LCMS xác nhận sự có mặt của hai chất đồng phân phi đối ảnh chính với các thời gian lưu lần lượt là 1,09, 1,18 phút. Hai chất đồng phân nhỏ cũng được quan sát. Sản phẩm được giữ trong môi trường nitơ ở 4°C đến khi sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS m/z 1068 (M+H).

Chất trung gian 5: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]-9-fluoro-3,12-disulfany-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3λ⁵,12λ⁵-diphosphatrixyclo[13.2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dion, muối bisamoni



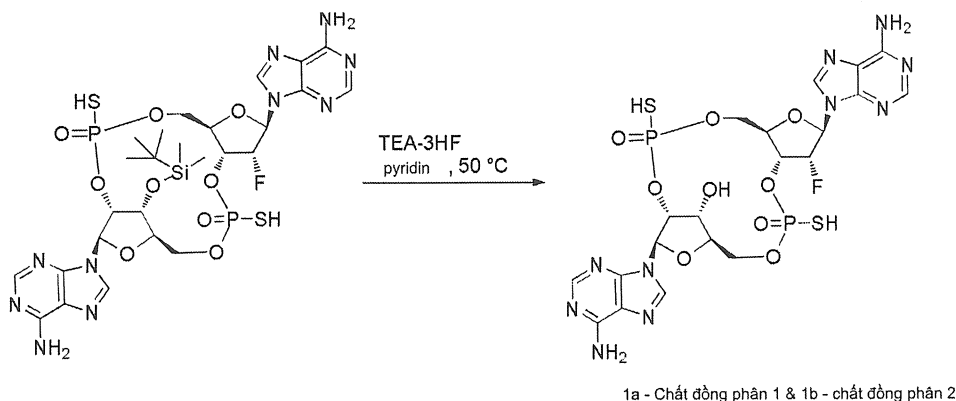
Dung dịch chứa N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]-3-(2-cyanoethoxy)-9-fluoro-12-oxo-12-sulfanyl-3-sulfanylidene-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -

diphosphatrimethylcyclo[13.2.1.0^{6,10}]octadecan-8-yl]-9H-purin-6-yl}benzamide (1,0g, 0,936mmol) thu được ở trên trong ethanol (5ml) được bổ sung methylamin (33% thể tích trong ethanol) (20ml, 161mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau thời gian đó LCMS xác nhận việc sử dụng hết các chất ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không thành chất cặn màu nâu vàng. Chất này được cho vào DMSO và tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký (silica gel pha đảo, RediSep Gold C18, 30g). Gradient rửa giải được chạy ở 100% nước (với 0,1% chất điều chỉnh NH₄OH) trong 4 CV sau đó bằng 0-15% axetonitril trong nước (với 0,1% chất điều chỉnh NH₄OH) cho 3 CV sau đó bằng 15-25% axetonitril trong nước (với 0,1% chất điều chỉnh NH₄OH) trong 6 CV sau đó bằng 25-90% axetonitril trong nước (với 0,1% chất điều chỉnh NH₄OH) cho 3 CV sau đó là đẳng dòng được giữ ở 90% axetonitril trong nước (với 0,1% chất điều chỉnh NH₄OH) cho 4 CV.

Các phân đoạn từ quá trình tinh chế được kết hợp lại và hai sản phẩm đồng phân chính được tách:

- Chất đồng phân 2 chứa hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối bisamonium, có hóa học lập thể chính xác ở hai tâm photpho không xác định (28mg, độ tinh khiết theo LCMS = 54%; 0,018mmol, hiệu suất 1,921%) ở dạng chất cặn không màu, LCMS m/z 807,1 (M+H), t_{RET} = 0,80 phút.
- Chất đồng phân 3 chứa hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối bisamonium, có hóa học lập thể chính xác ở hai tâm photpho không xác định (46mg, độ tinh khiết theo LCMS = 70%, 0,038mmol, hiệu suất 4,09%) ở dạng chất cặn màu vàng, LCMS m/z 807,2 (M+H), t_{RET} = 0,91 phút.

Ví dụ 8a và 8b: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-18-hydroxy-3,12-disulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrimethylcyclo[13.2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dione, muối bisamonium



Chất đồng phân 2 của chất trung gian 5, (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]-9-fluoro-3,12-disulfanyloxy-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatritoxyclo[13.2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dione (25mg, 0,031mmol), thu được từ bước trước đó, được tạo huyền phù trong pyridin (0,5ml) và triethylamin (0,5ml). Hỗn hợp này được khuấy và gia nhiệt đến 50°C, sau đó triethylamin trihydroflorua (0,5ml, 3,07mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 2 giờ, sau thời gian đó, LCMS xác nhận việc sử dụng hết chất ban đầu và chuyển thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp phản ứng bay hơi trong chân không, và bình được giữ trong môi trường nitơ ở 4°C qua đêm.

Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, chất cặn được cho vào nước (~5ml) và chất kết tủa hình thành. Các chất rắn được tách khỏi hỗn hợp này, và chất lọc được điều chỉnh đến độ pH = 10 bằng cách sử dụng amoni hydroxit. Dung dịch này được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (0-5% axetonitril:nước (với 0,1% chất điều chỉnh NH₄OH), cột C18 50x30 mm Gemini, 40ml/phút, 7 phút gradien, bước sóng dò UV = 214nm). Chất rắn thu được được cho vào nước (~2ml) và metanol (~0,5ml), và amoni hydroxit được bổ sung vào đến độ pH = 10. Dung dịch này được tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (0-5% axetonitril:nước (với 0,1% chất điều chỉnh NH₄OH), cột C18 50x30 mm Gemini, 40ml/phút, 7 phút gradien, bước sóng dò UV = 214nm).

Các phân đoạn mong muốn từ cả hai lần tinh chế được kết hợp lại và được hút khí trong chân không để thu được chất cặn không màu. Chất cặn được cho vào nước (2ml) và làm khô lạnh qua đêm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (Ví dụ 8a, 7mg) dưới dạng muối bisamoni như là chất đồng phân phi đối ảnh duy nhất, có hóa học lập thể

chính xác ở hai tâm photpho không xác định. Sản phẩm là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 693,3 ($M+H$). $t_{RET} = 0,29$ phút.

1H nmR (400 MHz, DMSO- d_6 với một giọt D_2O) δ ppm 8,59-8,62 (m, 1H), 8,39-8,41 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 6,19-6,27 (m, 1H), 6,05-6,10 (m, 1H), 5,70-5,87 (m, 1H), 5,24-5,36 (m, 1H), 5,14-5,23 (m, 1H), 4,31-4,36 (m, 1H), 4,23-4,29 (m, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 4,11-4,15 (m, 1H), 3,98-4,08 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 1H).

^{31}P nmR (162 MHz, DMSO- d_6 với một giọt D_2O) δ ppm 53,66, 55,91.

^{19}F nmR (376 MHz, DMSO- d_6 với một giọt D_2O) δ ppm -206,48.

Chất đồng phân 3 của chất trung gian 5, (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-9-fluoro-3,12-disulfanyloxy-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrimixocyclo[13.2.1.0 6,10]octadecan-3,12-dione (175mg, 0,217mmol), thu được từ một mẻ khác (tinh khiết theo LCMS = 50%), được tạo huyền phù trong pyridin (1ml) và triethylamin (1ml). Hỗn hợp này được khuấy và gia nhiệt đến 50°C, sau đó triethylamin trihydroflorua (1ml, 6,14mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 3 giờ, sau thời gian đó, LCMS xác nhận việc sử dụng hết chất ban đầu và chuyển thành sản phẩm mong muốn. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó axeton (~10ml) được bổ sung vào và chất kết tủa hình thành. Chất kết tủa thu được bằng cách lọc qua chân không để thu được chất cặn màu xám, mà được loại bỏ. Chất lọc được cho bay hơi trong chân không, và bình được giữ trong môi trường nitơ ở 4°C qua đêm.

Sau khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, chất cặn được cho vào metanol (~6ml) và tinh chế bằng cách sử dụng HPLC pha đảo (0-15% axetonitril:nước (với 0,1% chất điều chỉnh NH_4OH), cột C18 50x30 mm Gemini, 47ml/phút, 8 phút gradien, bước sóng dò UV = 214nm). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và hút khí chân không để thu được chất rắn màu trắng, vẫn bị nhiễm tạp bởi một số tạp chất.

Chất rắn được tinh chế thêm sử dụng cột HILIC điều chế (Luna HILIC, 5u 21x250mm, 20ml/phút, bước sóng dò UV = 254nm) với gradien đẳng dòng chứa 20% amoni format nước và 80% axetonitril. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và làm bay hơi trong chân không 90%, sau đó được cho vào nước và axetonitril và 5 giọt amoni hydroxit được bổ sung vào đến độ pH = 10. Hỗn hợp này được làm lạnh và làm

khô lạnh qua đêm. Quy trình này được lặp lại hai lần nữa để thu được hợp chất nêu ở đề mục (Ví dụ 8b, 12mg) dưới dạng muối bisamoni là chất đồng phân phi đối ảnh duy nhất, có hóa học lập thể chính xác ở hai tâm photpho không xác định. Sản phẩm là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 693,3 ($M+H$), $t_{RET} = 0,37$ phút.

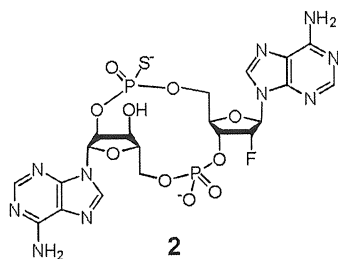
1H nmR (600 MHz, DMSO- d_6 với một giọt D_2O) δ ppm 8,50-9,29 (m, 1H), 8,43 (br s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,73-8,11 (m, 1H), 6,26 (br d, $J=14,4$ Hz, 1H), 6,15 (br d, $J=7,2$ Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,29-5,41 (m, 1H), 5,17-5,29 (m, 1H), 4,27-4,46 (m, 2H), 4,21 (br s, 1H), 4,01-4,15 (m, 1H), 3,86-3,91 (m, 1H), 3,81-3,86 (m, 1H), 3,77 (br d, $J=10,6$ Hz, 1H).

^{31}P nmR (162 MHz, DMSO- d_6 với một giọt D_2O) δ ppm 54,27, 49,69.

^{19}F nmR (376 MHz, DMSO- d_6 với một giọt D_2O) δ ppm -204,90 (br.)

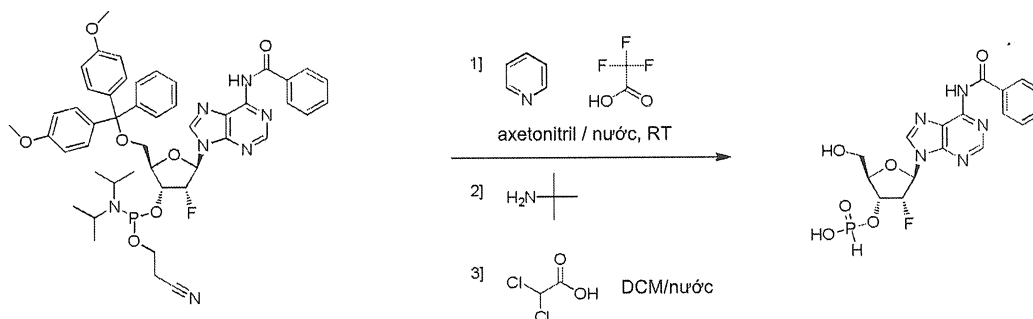
Ví dụ 9a và 9b – hợp chất 2a và 2b

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-12,18-dihydroxy-3-sulfanyloxy-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatritoxyclo[13.2.1.0 6,10]octadecan-3,12-dion, muối bisamoni



2a - chất đồng phân 1
2b - chất đồng phân 2

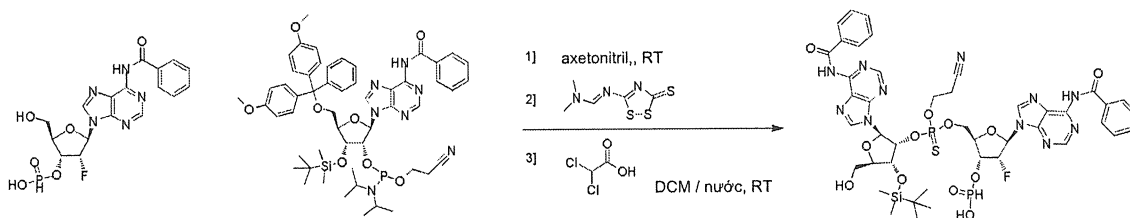
Chất trung gian 2: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-fluoro-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat



Chất trung gian 2 nói chung được điều chế theo quy trình dưới đây. Các điều chỉnh nhỏ, ví dụ những điều chỉnh được mô tả cho Chất trung gian 2 trong các ví dụ khác, có thể được sử dụng.

Bổ sung pyridin 2,2,2-trifloaxetat (1,06g, 5,5mmol) vào dung dịch (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((bis(4-metoxypheyl)(phenyl)metoxy)metyl)-4-flotetrahydrofuran-3-yl (2-xyanoetyl) diisopropylphosphoramidit (4,01g, 4,6mmol) trong axetonitril (35ml) và nước (0,165ml, 9,1mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút sau đó tert-butylamin nguyên chất (24,2ml, 228mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó cô dưới áp suất giảm. Bột màu trắng thu được tạo đồng sôi bằng axetonitril (2x) sau đó chất cặn khô được cho vào hỗn hợp bao gồm diclometan (100ml) và nước (0,82ml, 45,7mmol) và được xử lý bằng axit 2,2-dicloaxetic nguyên chất (3,01ml, 36,5mmol). Sau 30 phút, phản ứng được dập tắt bằng pyridin (5,91ml, 73,1mmol) sau đó cô dưới áp suất giảm thành huyền phù dầu. Nguyên liệu được tạo đồng sôi từ axetonitril (3x) sau đó được cho vào axetonitril khan (60ml) và cô đến dung lượng khoảng 20ml để thu được hợp chất nêu ở đề mục không tinh khiết dưới dạng huyền phù màu cam nhạt. LCMS m/z 437,9 (M+H). Hỗn hợp này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Chất trung gian 3: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl)oxy)(2-xyanoetoxy)phosphorothioyl)oxy)methyl)-4-flotetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat



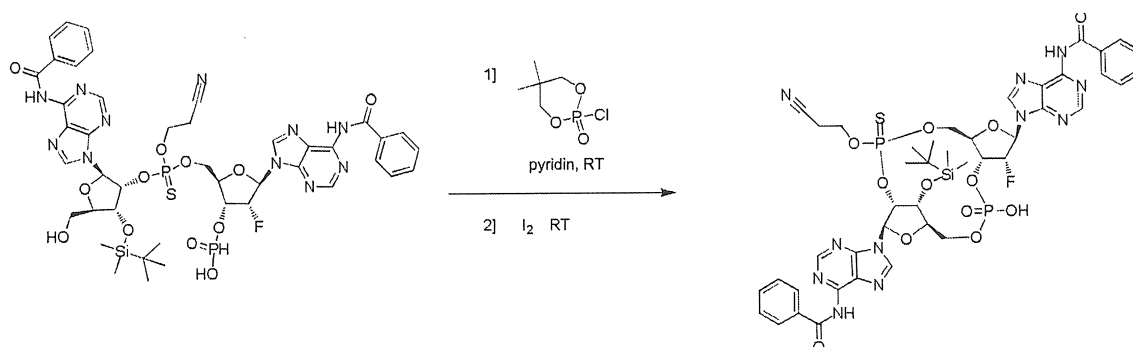
Chất trung gian 3 nói chung được điều chế theo quy trình dưới đây. Các điều chỉnh nhỏ, ví dụ những điều chỉnh được mô tả cho Chất trung gian 3 trong các ví dụ khác, có thể được sử dụng.

(2R,3R,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-5-((bis(4-metoxypheyl)(phenyl)metoxy)methyl)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)tetrahydrofuran-3-yl (2-xyanoetyl) diisopropylphosphoramidit (5,9g, 5,9mmol) được tạo đồng sôi từ axetonitril (2x) sau đó được cho vào 40ml axetonitril khan, cô xuống khoảng một nửa, sau đó được giữ trong môi trường nitơ trên các rây phân tử 3Å. Sau 1 giờ, dung dịch này được bổ sung vào hỗn hợp thô được điều chế từ trước (Chất trung gian 2) chứa (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-flo-2-(hydroxymethyl)tetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat (2,0g, 4,6mmol) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó được xử lý bằng 3-(dimethylaminometyliden)amino)-3H-1,2,4-dithiazol-3-thion (1,03g, 5,0mmol), được khuấy trong 30 phút và cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho vào hỗn hợp bao gồm diclometan (60ml) và nước (0,823ml, 45,7mmol) sau đó được xử lý bằng axit 2,2-dicloaxetic (4,5ml, 54,8mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi dập tắt bằng pyridin (25ml, 309mmol) và cô dưới áp suất giảm. Chất cô đặc dạng dầu được tạo đồng sôi từ pyridin sau đó được cho vào pyridin khan (60ml) và cô dưới áp suất giảm đến khoảng 20ml để thu được hợp chất nêu ở đề mục không tinh khiết ở dạng chất dầu màu cam đậm. LCMS m/z 1054,2 (M+H). Hỗn hợp này được sử dụng ở bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Chất trung gian 6: N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-3-(2-xyanoetoxy)-9-flo-12-hydroxy-12-

oxo-3-sulfanylidene-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -

diphosphatrixyclo[13.2.1.0^{6,10}]octadecan-8-yl]-9H-purin-6-yl}benzamidit



Bổ sung 2-clo-5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaphosphinan 2-oxit (3,0g, 16,0mmol) dung dịch (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-2-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-5-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-yl)oxy)(2-xyanoetoxy)phosphorothioyl)oxy)metyl)-4-flotetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat thô (Chất trung gian 3, 4,8g, 4,6mmol) trong pyridin (20ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 30 phút sau đó được dập tắt bằng việc bổ sung nước (2,9ml, 160mmol) tiếp theo bằng iodin (1,5g, 5,9mmol). Sau 10 phút, hỗn hợp được rót vào dung dịch chứa natri bisulfit (0,95g, 9,1mmol) trong nước (300ml). Sau 5 phút, hỗn hợp phản ứng được xử lý từng phần bằng natri bicacbonat rắn (19,2g, 229mmol). Huyền phù có màu nâu vàng thu được chiết bằng EtOAc (3 x 200mL) sau đó chất chiết được rửa bằng natri bicacbonat nước bão hòa, làm khô bằng Na₂SO₄ và cô đến khi thành chất dầu. Sau đó một trong hai phương pháp tinh chế dưới đây được sử dụng để tinh chế sản phẩm cho các mẻ khác nhau.

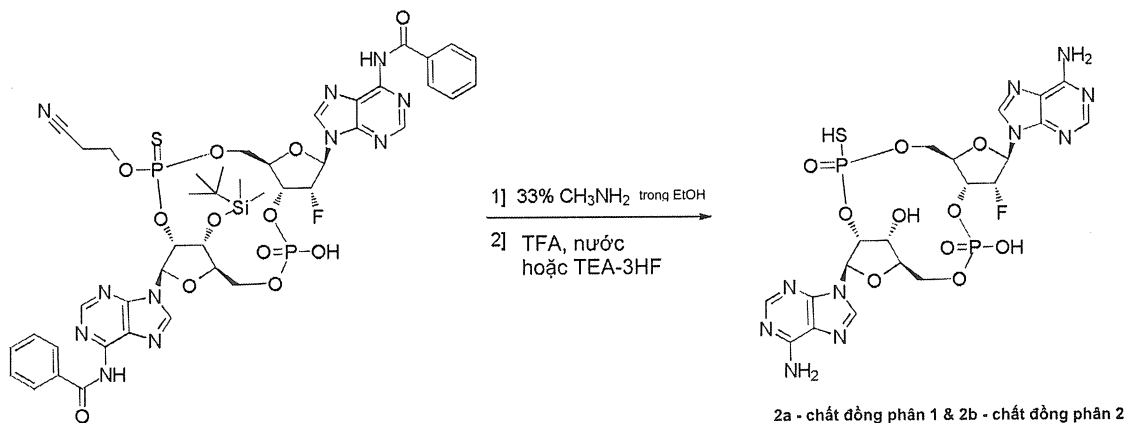
Phương pháp A: Chất dầu được tạo đồng sôi từ toluen để loại bỏ pyridin dư, sau đó tinh chế bằng phép sắc ký trên silica (Biotage-100g) rửa giải bằng các gradien liên tiếp chứa 0-10% MeOH trong DCM(10 phút), 10% MeOH trong DCM (10 phút), 10-20% MeOH trong DCM (10 phút) và cuối cùng là 20-40% MeOH trong DMC (10 phút). Các phân đoạn mong muốn được xác định bằng LCMS được kết hợp lại và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục không tinh khiết (1,03g, 0,979mmol) ở dạng chất rắn màu cam nhạt. Hai chất đồng phân được quan sát bằng LCMS [m/z 1052,3 (M+H)] theo tỉ

lệ xấp xỉ 1:1 với các thời gian lưu lần lượt là 1,00, 1,09 phút. Sản phẩm được giữ trong môi trường nitơ ở 4°C và sử dụng ở bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Phương pháp B: Chất đầu được tạo đồng sôi từ toluen để loại bỏ pyridin dư, sau đó tinh chế bằng phép sắc ký trên silica (Teledyne ISCO Gold -120g) rửa giải bằng các gradien liên tiếp 100% DCM (5 phút), 0-10% MeOH trong DCM (5 phút), 10% MeOH trong DCM (10 phút), và 10-40% MeOH trong DMC (20 phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô để thu được hỗn hợp các chất đồng phân phi đối ảnh xấp xỉ 1:1 ở dạng chất rắn màu vàng sậm. Hỗn hợp các chất đồng phân phi đối ảnh được tách bằng HPLC pha đảo (Gemini C-18: cột 30 x 50 mm; 45-60% CH₃CN w/ 0,1% TFA/nước w/ 0,1% TFA), 12 phút chạy tổng cộng ở 214nm. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp, được xử lý bằng natri bicacbonat nước bão hòa sau đó cô để loại bỏ axetonitril. Chất cô dạng nước sau đó được chiết bằng EtOAc. Chất chiết được làm khô (trên Na₂SO₄) được cô để thu được các chất đồng phân phi đối ảnh riêng rẽ.

- Chất đồng phân phi đối ảnh 1 chứa hợp chất nêu ở đề mục (42mg) ở dạng chất rắn màu trắng, có hóa học lập thể chính xác ở tâm bất đối photpho không xác định. LCMS m/z 1052,7 (M+H), t_{RET} = 1,00 phút.
- Chất đồng phân phi đối ảnh 2 chứa hợp chất nêu ở đề mục (43mg) ở dạng chất rắn màu trắng, có hóa học lập thể chính xác ở tâm bất đối photpho không xác định. LCMS m/z 1052,7 (M+H). t_{RET} = 1,09 phút.

Ví dụ 9a và 9b: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-8,17-bis(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-12,18-dihydroxy-3-sulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3λ⁵,12λ⁵-diphosphatixyclo[13.2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dion, muối bisamoni



Dung dịch chứa chất trung gian 6 (tinh chế bằng phương pháp A), N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]-3-(2-cyanoethoxy)-9-fluoro-12-hydroxy-12-oxo-3-sulfanylidene-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3λ⁵,12λ⁵-diphosphatrimixclo[13.2.1.0^{6,10}]octadecan-8-yl]-9H-purin-6-yl}benzamidit (1,03g, 0,979mmol) trong 33% trọng lượng metylamin trong EtOH (40ml, 321mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ khi LCMS xác nhận sự chuyển hóa hoàn toàn chất ban đầu và sự có mặt của O-TBS mong muốn bảo vệ chất trung gian. Chỉ cần một đỉnh hơi rộng của chất trung gian được ghi chứng tỏ ít nhất một chất đồng phân phi đối ảnh có mặt. Phản ứng được cô đến khi thu được chất cặn màu cam đậm mà được tinh chế bằng HPLC pha đảo (Gemini C-18: cột 30x50 mm; 10-60% axetonitril w/ 0,1% TFA/nước w/ 0,1% TFA), 12 phút gradien với độ dò ở 254nm. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô dưới áp suất giảm. Ở điểm này, LCMS biểu thị việc mất nhóm bảo vệ silyl. Pha nước được cô thêm đến khoảng 3-5ml sau đó metanol (25ml) được bổ sung. Huyền phù thu được được lọc và các chất rắn được rửa bằng MeOH và sau đó diethyl ete sau đó được hút khô để thu được 75mg sản phẩm mong đợi không tinh khiết- muối diTFA ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z 677,2 (M+H).

Sản phẩm này được tinh chế thêm bằng phép sắc ký điều chế (Luna HILIC 3u: 4,6 x 150 mm; đẳng dòng 20% dung dịch HCO₂NH₄ 30mM, 80% CH₃CN). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô thành chất cặn mà được làm khô lạnh hết nước (5ml) và 3 giọt amoni hydroxit). Để loại bỏ amoni format dư, quá trình khô lạnh được lặp lại 4 lần nữa để thu được hợp chất nêu ở đề mục (Ví dụ 9a, 50mg) dưới dạng muối bisamoni là chất đồng phân phi đối ảnh duy nhất, có hóa học lập thể chính xác ở tâm bất đối photpho không xác định. Sản phẩm nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 677,6 (M+H). t_{RET} = 0,11 phút.

¹HnmR (600 MHz, DMSO-d₆ với một giọt D₂O): δ ppm 8,48 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 6,23 (dd, J=15,1, 3,0 Hz, 1H), 6,09 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,69 (br dt, J=52,1, 3,4 Hz, 1H), 5,16 (ddd, J=8,1,6,6, 4,2 Hz, 1H), 5,02-5,10 (m, 1H), 4,35 (d, J=4,2 Hz, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,11-4,18 (m, 1H), 4,09 (br s, 1H), 3,97 (br d, J=10,6 Hz, 1H), 3,89-3,95 (m, 1H), 3,72 (br d, J=12,5 Hz, 1H).

$^{13}\text{CnmR}$ (150 MHz DMSO- d_6 , với một giọt D_2O): δ ppm 156,0, 155,8, 153,0, 152,8, 150,3, 148,9, 119,1, 118,4, 92,4, 85,4, 84,0, 83,3, 81,0, 77,9, 72,3, 71,4, 65,9, 62,6.

$^{31}\text{PnmR}$ (162 MHz, DMSO- d_6 , với một giọt D_2O) δ ppm 55,67 và -2,51.

$^{19}\text{FnmR}$ (376 MHz, DMSO- d_6 , với một giọt D_2O) δ ppm -205,16.

Lưu ý là Ví dụ 9a có thể cũng được điều chế sử dụng quy trình được mô tả ở ví dụ 9b dưới đây.

Dung dịch chứa chất đồng phân phi đối ảnh 2 của chất trung gian 6 (tinh chế bằng phương pháp B), N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-3-(2-xyanoetoxy)-9-fluoro-12-hydroxy-12-oxo-3-sulfanylidene-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -

diphosphatrixyclo[13.2.1.0 6,10]octadecan-8-yl]-9H-purin-6-yl}benzamidit (43mg, 0,041mmol), trong 33% trọng lượng metylamin trong EtOH (8,0ml, 64,3mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được cô. Chất cặn màu cam đậm thu được được cho vào pyridin khan (0,50ml) và triethylamin (0,50ml), gia nhiệt đến 50°C sau đó được xử lý bằng triethylamin trihydroflorua (0,50ml, 3,07mmol). Sau 1 giờ, phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp được làm lạnh và cô thành chất dầu màu đen mà được cho vào nước (7,5ml) và amoni hydroxit (10 giọt). Huyền phù thu được (pH~3) được lọc và các chất rắn được hòa tan vào hỗn hợp bao gồm nước (2ml) và amoni hydroxit (1ml) sau đó tinh chế bằng HPLC pha đảo (Gemini C-18: cột 30x50mm; 0-10% axetonitril/nước w/ 0,1% NH_4OH ; 214nm). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô dưới áp suất giảm thành chất cặn ướt mà được cho vào nước (5ml) và 5 giọt amoni hydroxit sau đó làm khô lạnh để thu được hợp chất nêu ở đề mục (Ví dụ 9b, 7,0mg) dưới dạng muối bisamoni là chất đồng phân phi đối ảnh duy nhất, có hóa học lập thể chính xác ở tâm bất đối photpho không xác định. Sản phẩm là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 677,2 ($\text{M}+\text{H}$), $t_{\text{RET}} = 0,32$ phút.

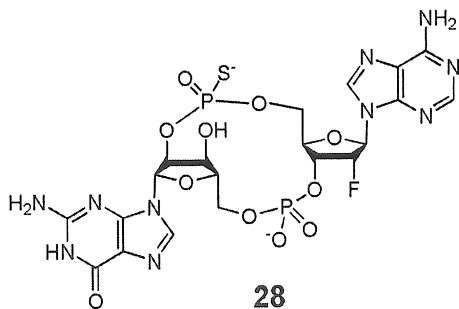
$^1\text{HnmR}$ (600MHz, DMSO- d_6 với một giọt D_2O): δ ppm 8,65-9,35 (m, 1H), 8,44 (br s, 1H), 7,77-8,29 (m, 2H), 6,25 (br d, $J=14,4$ Hz, 1H), 6,11-6,19 (m, 1H), 5,53-5,73 (m, 1H), 5,18-5,44 (m, 1H), 4,96-5,08 (m, 1H), 4,40-4,54 (m, 1H), 4,33 (br s, 2H), 4,23-4,30 (m, 1H), 4,16 (br s, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,81 (br s, 1H).

$^{31}\text{PnmR}$ (162 MHz, DMSO- d_6 với một giọt D_2O) δ ppm 49,48 và -2,94.

^{19}F nmR (376 MHz, DMSO- d_6 với một giọt D_2O) δ ppm -206,44 (br).

Ví dụ 10a và 10b – hợp chất 28a và 28b

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-12,18-dihydroxy-3-sulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa- $3\lambda^5,12\lambda^5$ -diphosphatrixyclo[13,2.1.0 $^6,^{10}$]octadecan-3,12-dion

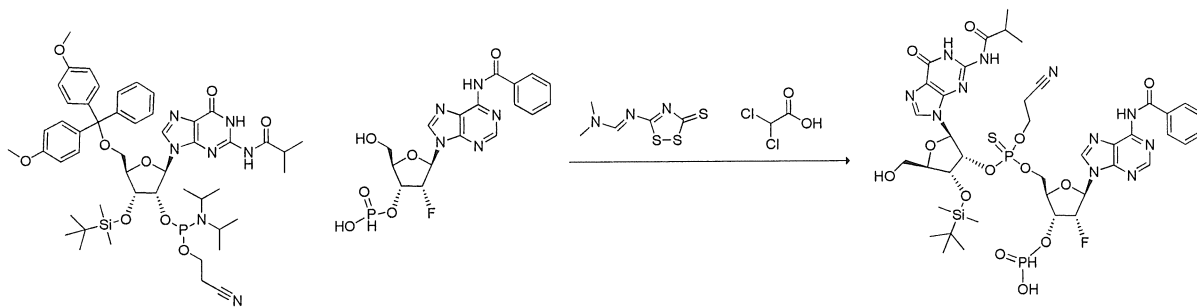


28

28a - chất đồng phân 1

28b - chất đồng phân 2

Chất trung gian 7: (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-5-(hydroxymethyl)-2-(2-isobutyramido-6-oxo-1H-purin-9(6H)-yl)tetrahydrofuran-3-yl)oxy)(2-xyanoetoxy)phosphorothioyl)oxy)methyl)-4-fluorotetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat

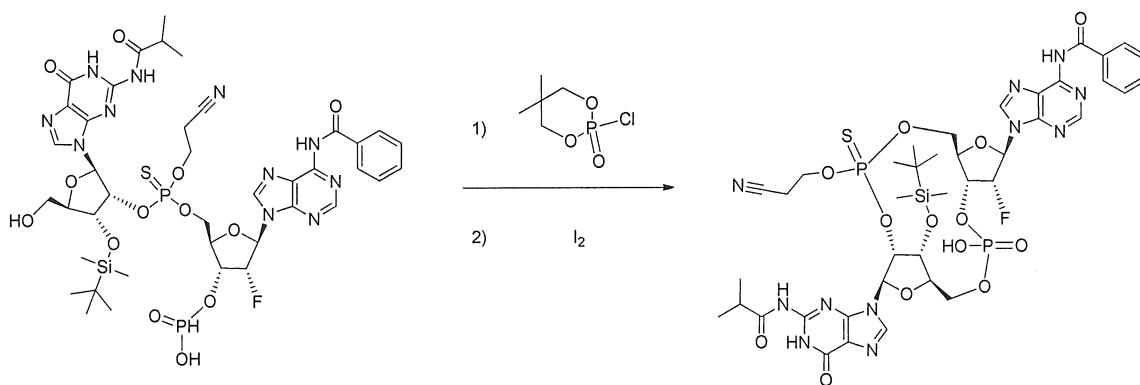


(2R,3R,4R,5R)-5-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methoxy)methyl)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(2-isobutyramido-6-oxo-1H-purin-9(6H)-yl)tetrahydrofuran-3-yl (2-xyanoetyl) diisopropylphosphoramidit (4,0g, 4,12mmol) được tạo đồng sôi với axetonitril (20ml) ba lần. Sau lần cô cuối cùng, ~ 15ml axetonitril được giữ trong bình phản ứng và các rây phân tử 3 Å (~20 mắt sàng) được bổ sung vào dung dịch trong. Dung dịch được đặt trên các rây phân tử trong môi trường nitơ trong ~1 giờ.

Bổ sung bằng bơm tiêm dung dịch được làm khô trước chứa (2R,3R,4R,5R)-5-((bis(4-methoxyphenyl)(phenyl)methoxy)methyl)-4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)-2-(2-

isobutyramido-6-oxo-1H-purin-9(6H)-yl)tetrahydrofuran-3-yl (2-xyanoetyl) diisopropylphosphoramidit trong axetonitril (~ 15ml) vào 1 bình đáy tròn riêng rẽ chứa hỗn hợp thô được điều chế từ trước (Chất trung gian 2) chứa (2R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-4-fluor-2-(hydroxymetyl)tetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat (1,5g, 3,43mmol) trong axetonitril (10ml). Sau 30 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, (E)-N,N-dimetyl-N'-(3-thioxo-3H-1,2,4-dithiazol-5-yl)formimidamit (DDTT) (780mg, 3,80mmol) được bổ sung. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó làm bay hơi axetonitril trong chân không. Diclometan (DCM) (50ml) và nước (650 μ l) được bổ sung vào chất cặn, sau đó bổ sung axit 2,2-dicloaxetic (3,5ml, 42,4mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút dập tắt bằng pyridin (20ml). Hỗn hợp được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục không tinh khiết ở dạng chất dầu màu vàng. LCMS m/z 1036,2 (M+H). Sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Chất trung gian 8: N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-18-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]-3-(2-xyanoetoxy)-9-fluor-12-hydroxy-17-[2-(2-methylpropanamido)-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl]-12-oxo-3-sulfanylidene-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrixyclo[13,2.1.0 6 ,10]octadecan-8-yl]-9H-purin-6-yl}benzamidit

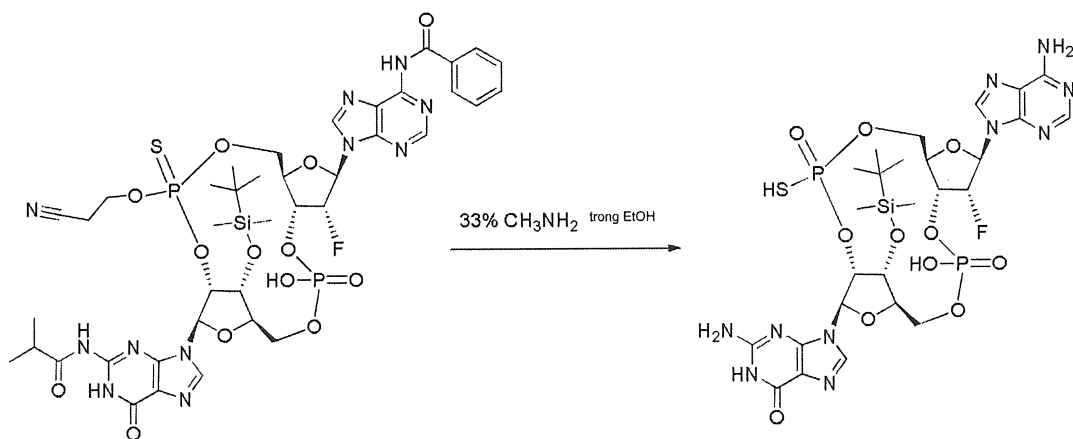


Dung dịch thô chứa (2R,3R,4R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((((((2R,3R,4R,5R)-4-((tert-butyl)dimethylsilyl)oxy)-5-(hydroxymetyl)-2-(2-isobutyramido-6-oxo-1H-purin-9(6H)-yl)tetrahydrofuran-3-yl)oxy)(2-xyanoetoxy)phosphorothioyl)oxy)metyl)-4-fluorotetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat (Chất trung gian 7, 3,55g, 3,43mmol) trong pyridin (60ml) được bổ sung 2-clo-5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaphosphinan 2-oxit (DMOCP) (2,2g, 11,92mmol), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng

được dập tắt bằng nước (2,2ml, 10 tương đương với DMOCP), sau đó bổ sung iodin (1,2g, 4,73mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó rót vào dung dịch chứa nước (400ml) và natri bisulfite (NaHSO_3) (1,0g, 9,61mmol). Sau 5 phút khuấy, natri bicarbonat (NaHCO_3) (14,4g, 171mmol) được bổ sung từ từ từng phần ở dạng chất rắn (chú ý: quá trình thoát khí). Sản phẩm được chiết bằng 1:1 dietyl ete:EtOAc (300ml x 2) và chất chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfate, lọc, và cô trong chân không. Pyridin dư được loại bỏ bằng cách cô với toluen (100ml x 2). Chất thô được tinh chế bằng phép sắc ký trên silica (cột 100 gram) sử dụng gradien chứa 0-20% MeOH/DCM, sau đó giữ ở 20% MeOH/DCM đến khi tất cả sản phẩm mong muốn được tách rửa khỏi cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô để thu được hai sản phẩm đồng phân:

- Chất đồng phân 1 chứa hợp chất nêu ở đề mục, phân cực nhiều hơn, dưới dạng hỗn hợp không tinh khiết (1,39g, độ tinh khiết theo LCMS ~33% cùng với ~28% chất đồng phân 2). LCMS m/z 1034,1 (M+H), $t_{\text{RET}} = 0,98$ phút.
- Chất đồng phân 2 chứa hợp chất nêu ở đề mục, phân cực ít hơn, dưới dạng hỗn hợp không tinh khiết (230mg, độ tinh khiết theo LCMS ~ 33%). LCMS m/z 1034,2 (M+H), $t_{\text{RET}} = 1,09$ phút.

Chất trung gian 9a và 9b: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-9-flo-12-hydroxy-3-sulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatritoxyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dion

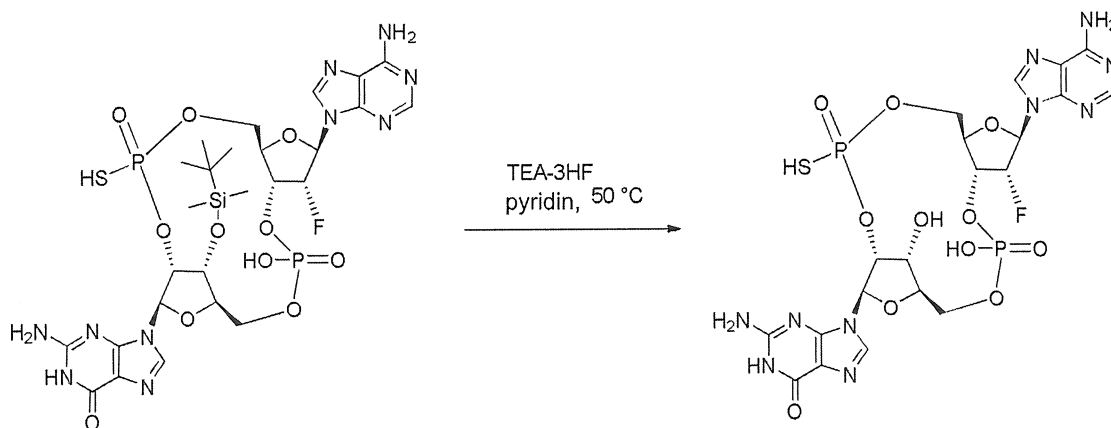


Chất đồng phân 1 chứa chất trung gian 8, N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-18-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-3-(2-xyanoetoxy)-9-flo-12-hydroxy-17-[2-(2-

methylpropanamido)-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl]-12-oxo-3-sulfanylidene-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrixyclo[13.2.1.0^{6,10}]octadecan-8-yl]-9H-purin-6-yl}benzamid (1,39g, 1,34mmol), được khuấy trong metanamin (33% trọng lượng trong EtOH) (10,0ml, 80mmol) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và chất cặn được tinh chế qua HPLC pha đảo, sử dụng gradien chứa 10-50% ACN/H₂O (0,1% TFA)), để thu được chất đồng phân 1 chứa hợp chất nêu ở đề mục (Chất trung gian 9a, không tinh khiết, 280mg) ở dạng chất rắn màu nâu vàng. LCMS m/z 807,1 (M+H), t_{RET} = 0,80 phút.

Tiếp theo quy trình giống như điều chế chất trung gian 9a, chất đồng phân 2 của chất trung gian 8, N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-18-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]-3-(2-xyanoetoxy)-9-fluoro-12-hydroxy-17-[2-(2-methylpropanamido)-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl]-12-oxo-3-sulfanylidene-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrixyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-8-yl]-9H-purin-6-yl}benzamid (230mg, 0,22mmol), được khuấy trong metanamin (33% trọng lượng trong EtOH) (2,0ml, 16mmol) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và chất cặn được tinh chế qua HPLC pha đảo, sử dụng gradien chứa 10-50% ACN/H₂O (0,1% TFA)), để thu được chất đồng phân 2 chứa hợp chất nêu ở đề mục (Chất trung gian 9b, không tinh khiết, 60mg) ở dạng chất rắn màu nâu vàng. LCMS m/z 807,1 (M+H), t_{RET} = 0,85 phút.

Ví dụ 10a và 10b: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-12,18-dihydroxy-3-sulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrixyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dion



28a - chất đồng phân 1 & 28b - chất đồng phân 2

Huyền phù chứa chất đồng phân 1 có (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butylidimethylsilyl)oxy]-9-flu-12-hydroxy-3-sulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrixyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dion (Chất trung gian 9a, 280mg, 0,35mmol) trong pyridin (2ml) và triethylamin (2ml) ở 50°C được bổ sung triethylamin trihydroflorua (1,5ml, 9,21mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở 50°C trong 4 giờ. LCMS xác nhận một số chất ban đầu vẫn chưa sử dụng, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng axeton (~25ml) và chất kết tủa hình thành. Sau khi khuấy 15 phút, phản ứng được lọc. Chất rắn được rửa bằng axeton (~10ml) và làm khô. Chất lọc được cô trong chân không và sau đó bổ sung toluen để loại bỏ bất kỳ pyridin còn sót lại. Chất lọc thô và chất rắn được tinh chế riêng rẽ qua HPLC pha đảo, sử dụng gradien chứa 0-20% ACN:H₂O (0,1% NH₄OH) và kết hợp. Phổ ¹⁹FnmR biểu thị TFA cần có trong các mẫu. HPLC pha đảo thứ hai được tinh chế, sử dụng gradien chứa 0-10% ACN/H₂O (0,1% NH₄OH), thu được hợp chất nêu ở đề mục (Ví dụ 10a, 4mg) dưới dạng muối bisamoni là chất đồng phân phi đối ảnh duy nhất, có hóa học lập thể chính xác ở tâm photpho không xác định. Sản phẩm là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 693,0 (M+H). t_{RET} = 0,11 phút.

¹HnmR (600MHz, DMSO-d₆ với một giọt D₂O): δ ppm 8,30 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 6,26 (dd, J=15,9, 2,3 Hz, 1H), 5,86 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,59-5,76 (m, 1H), 5,30 (br s, 1H), 5,06 (br d, J=15,5 Hz, 1H), 4,35 (d, J=3,8 Hz, 1H), 4,25 (br s, 1H), 4,02-4,07 (m, 1H), 4,01-4,13 (m, 2H), 3,88-3,99 (m, 2H).

¹⁹FnmR (376 MHz, DMSO-d₆ với một giọt D₂O) δ ppm -203,83.

³¹PnmR (162 MHz, DMSO-d₆ với một giọt D₂O) δ ppm 55,73, -2,66.

Tiếp theo quy trình giống như quy trình điều chế của ví dụ 10a, phản ứng của chất đồng phân 2 là (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butylidimethylsilyl)oxy]-9-flu-12-hydroxy-3-sulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrixyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dion (Chất trung gian 9b, 60mg, 0,35mmol) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (Ví dụ 10b, 7mg) dưới dạng muối bisamoni là chất đồng phân phi đối ảnh duy nhất, có hóa học lập thể chính xác ở tâm photpho

không xác định. Sản phẩm là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 693,0 ($M+H$), $t_{RET} = 0,37$ phút.

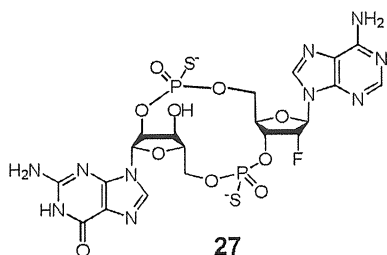
1H nmR (400MHz, DMSO- d_6 với một giọt D_2O): δ ppm 8,50 (br. s., 1 H), 8,22 (br. s., 1 H), 7,94 (br. s., 1H), 6,35 (d, $J=14$ Hz, 1H), 5,87 (d, $J=7,86$ Hz, 1 H), 5,54-5,67 (m, 1 H), 4,98 (br. d., $J=15,5$ Hz, 1 H), 4,39 (br. s., 1 H), 4,33 (d, $J=6,84$ Hz, 1 H), 4,24 (br. s., 1 H), 4,13 (br. s., 1 H), 4,00 - 4,10 (m, 2 H), 3,89 - 3,98 (m, 2 H).

^{19}F nmR (376 MHz, DMSO- d_6 với một giọt D_2O) δ ppm -205,00.

^{31}P nmR (162 MHz, DMSO- d_6 với một giọt D_2O) δ ppm 49,15, -2,90.

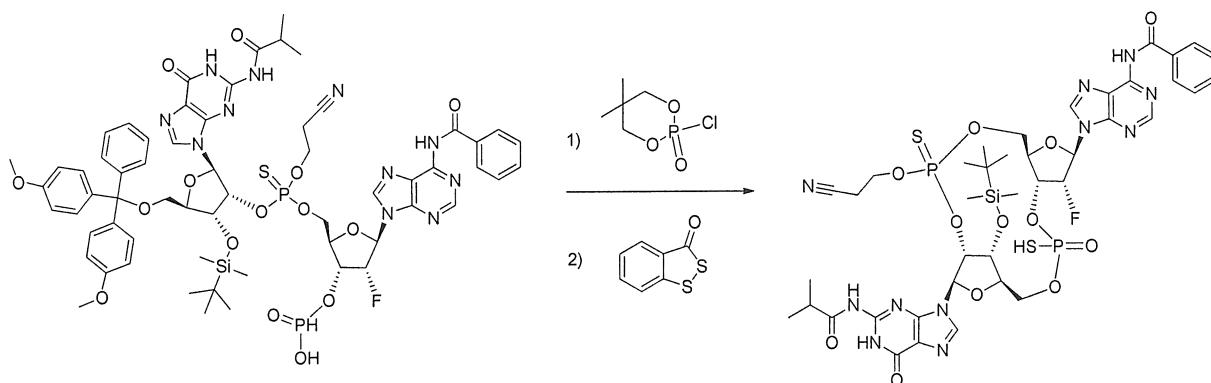
Ví dụ 11a và 11b – hợp chất 27a và 27b

(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-18-hydroxy-3,12-disulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa- $3\lambda^5,12\lambda^5$ -diphosphatrixyclo[13,2.1.0 $^6,^{10}$]octadecan-3,12-dion, muối bisamoni



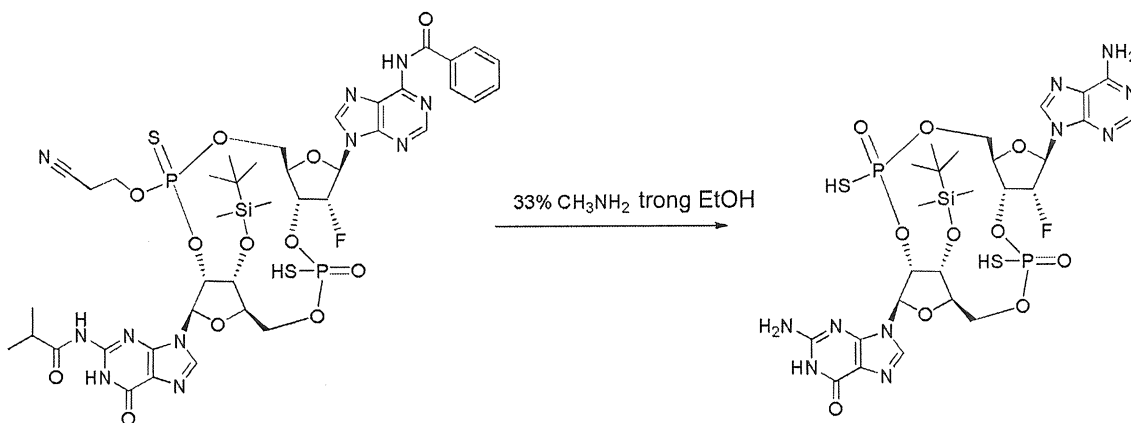
27a - chất đồng phân 1
27b - chất đồng phân 2

Chất trung gian 10: N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-18-[(tert-butyl)dimethylsilyl]oxy]-3-(2-cyanoethoxy)-9-fluoro-17-[2-(2-methylpropanamido)-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl]-12-oxo-12-sulfanyl-3-sulfanylidene-2,4,7,11,13,16-hexaoxa- $3\lambda^5,12\lambda^5$ -diphosphatrixyclo[13,2.1.0 $^6,^{10}$]octadecan-8-yl]-9H-purin-6-yl}



Dung dịch thô chứa (2R,5R)-5-(6-benzamido-9H-purin-9-yl)-2-((((((2R,5R)-4-((tert-butylidimethylsilyl)oxy)-5-(hydroxymethyl)-2-(2-isobutyramido-6-oxo-1H-purin-9(6H)-yl)tetrahydrofuran-3-yl)oxy)(2-xyanoetoxy)phosphorothioyl)oxy)methyl)-4-flotetrahydrofuran-3-yl hydro phosphonat (Chất trung gian 7, 2,58g, 2,49mmol) trong pyridin (50ml) được bổ sung 2-clo-5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaphosphinan 2-oxit (DMOCP) (1,70g, 9,21mmol), và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, phản ứng được dập tắt bằng nước (1,6ml, 89mmol), sau đó bổ sung 3H-benzo[c][1,2]dithiol-3-on (660mg, 3,92mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, sau đó rót vào cốc chứa nước (350ml) và natri bicacbonat (NaHCO_3) (10g, 119mmol). Huyền phù đặc màu vàng được khuấy trong 10 phút, sau đó chuyển vào phễu chiết tách. Sản phẩm được chiết bằng 1:1 dietyl ete:EtOAc (300ml x 2). Chất chiết kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Chất thô được tinh chế bằng phép sắc ký trên silica (cột 100g) rửa giải bằng 0-10% MeOH/DCM, sau đó giữ ở 10% MeOH/DCM. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp lại và cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục không tinh khiết (1,1g) ở dạng chất rắn màu nâu vàng. Hai các chất đồng phân chính xuất hiện để thu được ~77% hỗn hợp bằng LCMS. LCMS m/z 1050,1 ($M+H$), $t_{\text{RET}} = 1,09$ và 1,20 phút.

Chất trung gian 11: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butylidimethylsilyl)oxy]-9-flo-3,12-disulfany-2,4,7,11,13,16-hexaoxa- $3\lambda^5, 12\lambda^5$ -diphosphatrixyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dion

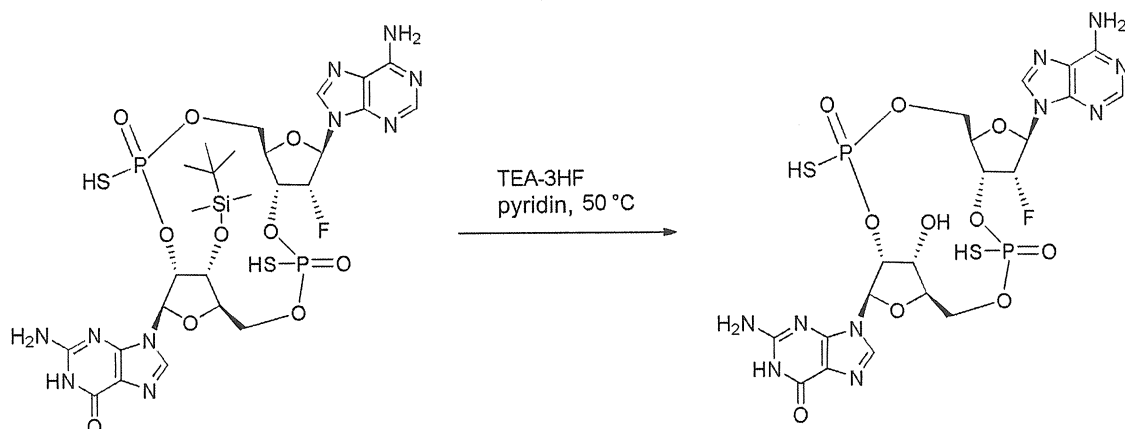


N-{9-[(1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-18-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]-3-(2-cyanoethoxy)-9-fluoro-17-[2-(2-methylpropanamido)-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl]-12-oxo-12-sulfanyl-3-sulfanylidene-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -

diphosphatrimixyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-8-yl]-9H-purin-6-yl}benzamide không tinh khiết (Chất trung gian 10, 0,77g, 0,73mmol) được khuấy trong metanamin (33% trọng lượng trong EtOH) (10,0ml, 80mmol) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. LCMS thô xác nhận 4 chất đồng phân ((M+H)⁺ = 823) có t_{RET} = 0,74, 0,83, 0,90, và 0,94 phút, theo tỉ lệ 20:3:13:19 (nhưng tỷ lệ này có thể bị ảnh hưởng đáng kể bởi khả năng chồng lấn với các đỉnh cực đại không tinh khiết). Các chất dễ bay hơi bị loại bỏ trong chân không. Chất thô được tinh chế qua HPLC pha đảo, sử dụng gradien chứa 10-60% ACN:H₂O (0,1% TFA). Hai chất đồng phân chính được tách.

- Chất đồng phân 1 chứa hợp chất nêu ở đề mục (120mg, 64% tinh khiết theo LCMS cùng với 8% sản phẩm loại bỏ nhóm bảo vệ TBS) ở dạng chất rắn màu nâu vàng, có hóa học lập thể chính xác ở hai tâm photpho không xác định. LCMS m/z 823,1 (M+H). t_{RET} = 0,74 phút.
- Chất đồng phân 2 chứa hợp chất nêu ở đề mục (130mg, 50% tinh khiết theo LCMS cùng với 18% sản phẩm loại bỏ nhóm bảo vệ TBS) ở dạng chất rắn màu nâu vàng, có hóa học lập thể chính xác ở hai tâm photpho không xác định. LCMS m/z 823,1 (M+H). t_{RET} = 0,96-1,00 phút dưới dạng đỉnh cực đại rộng với phần cuối đỉnh cực đại.

Ví dụ 11a và 11b: (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-9-fluoro-18-hydroxy-3,12-disulfanyl-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrimixyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dione, muối bisamoni



27a - chất đồng phân 1 & 27b - chất đồng phân 2

Huyền phù chứa chất đồng phân 1 có Chất trung gian 11, (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butyl dimethylsilyl)oxy]-9-fluoro-3,12-disulfanyloxy-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3 λ^5 ,12 λ^5 -diphosphatrixyclo[13,2.1.0^{6,10}]octadecan-3,12-dion (120mg, 0,146mmol), trong pyridin (2ml) và triethylamin (2ml) ở 50°C được bổ sung triethylamin trihydroflorua (700 μ l, 4,30mmol) và hỗn hợp này được khuấy và gia nhiệt ở 50°C trong 4 giờ. LCMS xác nhận một số chất ban đầu vẫn chưa được sử dụng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó axeton (~25ml) được bổ sung vào và chất rắn kết tủa. Chất rắn này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ~30 phút, lọc và rửa bằng axeton. Chất rắn được lọc không chứa sản phẩm mong muốn bằng LCMS và được loại bỏ. Chất lọc, chứa sản phẩm mong muốn, được cô trong chân không và toluen được bổ sung vào để loại bỏ thêm pyridin còn lại. Chất cặn được tinh chế via HPLC pha đảo, sử dụng gradien chứa 0-10% ACN:H₂O (0,1% NH₄OH), để thu được sản phẩm mà không tinh khiết lắm và bị nhiễm bẩn do trifloaxetat. Vì thế chất rắn được cho vào ~2ml nước và bổ sung vài giọt NH₄OH 30% nước. Nó được tinh chế thêm qua HPLC pha đảo, sử dụng gradien chứa 0-10% ACN:H₂O (0,1% NH₄OH), để thu được hợp chất nêu ở đề mục (Ví dụ 11a, 13mg) dưới dạng muối bisamonium là chất đồng phân phi đối ảnh duy nhất, có hóa học lập thể chính xác ở hai tâm photpho không xác định. Sản phẩm là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 708,9 (M+H). t_{RET} = 0,17 phút.

¹HnmR (600MHz, DMSO-d₆ với một giọt D₂O): δ ppm 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,11 (br s, 1H), 6,25 (dd, J=15,1, 2,6 Hz, 1H), 5,84 (d, J=8,3 Hz, 1H), 5,68 (d, J=51,7 Hz,

1H), 5,27-5,37 (m, 1H), 5,16-5,25 (m, 1H), 4,32 (d, J=4,2 Hz, 1H), 4,26 (br s, 1H), 4,01-4,17 (m, 3H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,81 (br d, J=11,7 Hz, 1H).

¹⁹FnmR (376 MHz, DMSO-d₆ với một giọt D₂O) δ ppm -205,30 (br).

³¹PnmR (162 MHz, DMSO-d₆ với một giọt D₂O) δ ppm 55,77, 54,01.

Tiếp theo là quy trình tương tự quy trình điều chế của ví dụ 11a, ngoại trừ việc tinh chế được sử dụng gradien chứa 0-20% ACN:H₂O (0,1% NH₄OH), phản ứng chứa chất đồng phân 2 có chất trung gian 11, (1R,6R,8R,9R,10R,15R,17R,18R)-17-(2-amino-6-oxo-6,9-dihydro-1H-purin-9-yl)-8-(6-amino-9H-purin-9-yl)-18-[(tert-butylidimethylsilyl)oxy]-9-fluoro-3,12-disulfany-2,4,7,11,13,16-hexaoxa-3λ⁵,12λ⁵-diphosphatixyclo[13,2.1.0⁶,¹⁰]octadecan-3,12-dion (130mg, 0,158mmol), thu được hợp chất nêu ở đề mục (Ví dụ 11b, 16mg) dưới dạng muối bisamonium là chất đồng phân phi đối ảnh duy nhất, có hóa học lập thể chính xác ở hai tâm photpho không xác định. Sản phẩm là chất rắn màu trắng. LCMS m/z 708,9 (M+H). t_{RET} = 0,42 phút.

¹HnmR (600MHz, DMSO-d₆ với một giọt D₂O): δ ppm 8,22 (br s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,05 (br s, 1H), 6,27 (dd, J=15,3, 2,1 Hz, 1H), 5,82 (br d, J=8,3 Hz, 1H), 5,60 (d, J=49,9 Hz, 1H), 5,27-5,46 (m, 1H), 5,12-5,27 (m, 1H), 4,42-4,59 (m, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,14 (br d, J=2,3 Hz, 1H), 4,11 (br d, J=5,7 Hz, 2H), 4,06 (br d, J=9,1 Hz, 1H), 3,82 (br d, J=11,0 Hz, 1H).

¹⁹FnmR (376 MHz, DMSO-d₆ với một giọt D₂O) δ ppm -205,05.

³¹PnmR (162 MHz, DMSO-d₆ với một giọt D₂O) δ ppm 53,85, 47,48.

Các chữ viết tắt

Danh mục sau đây đề cập đến các định nghĩa cho một số chữ viết tắt được dùng trong bản mô tả này. Cần phải hiểu rằng danh mục các chữ viết tắt này là không đầy đủ, mà nghĩa của các chữ viết tắt không được xác định ở đây là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

DCM	Diclorometan
DMF	N, N-Dimetylformamit
DMSO	Dimetylsulphoxit
DMTr	Dimetoxylitrit

THF	Tetrahydrofuran
EtOAc	Etyl axetat
MeOH	Metanol
EtOH	Etanol
MeCN	Axetonitril
HCl	Axit clohydric
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
MDAP	HPLC tự điều chế theo khối lượng
SPE	Chiết pha rắn
MeOH	Metanol
TBDMS	tert-butyldimetylsilyl
TBME	tert-butyl methyl ete
TFA	Axit trifloaxetic
DIPEA	N, N-Diisopropyletylamin

Danh pháp

Các hợp chất được gọi tên theo cấu tạo bằng cách sử dụng một trong số phần mềm gọi tên Chem Draw (CambridgeSoft) hoặc Marvin Sketch (ChemAxon).

Ví dụ 12 – Chế phẩm dùng để tiêm

Dạng tiêm để sử dụng theo sáng chế được bào chế bằng cách khuấy 1,7% theo trọng lượng hợp chất # 2 trong dung dịch nước muối 0,9%.

Thử nghiệm

Các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm gắn kết STING tương tự với thử nghiệm được mô tả bởi Li và các đồng tác giả (Nature Chemical Biology, **10**, 1043-1048, (2014)).

Hoạt tính sinh học

Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm gắn kết STING tương tự với thử nghiệm được mô tả bởi Li và các đồng tác giả (Nature Chemical Biology,

10, 1043-1048, (2014)). Các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm gắn kết truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang (Fluorescence Resonance Energy Transfer - FRET). Li và các đồng tác giả, sử dụng thử nghiệm gắn kết Scintillation Proximity Assay (SPA).

Hoạt tính STING đối với hợp chất theo sáng chế được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây.

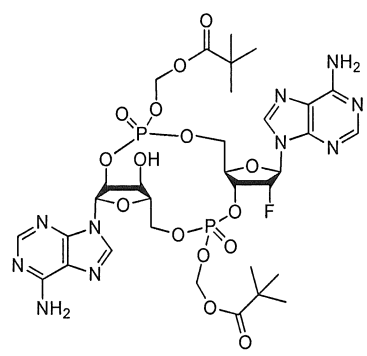
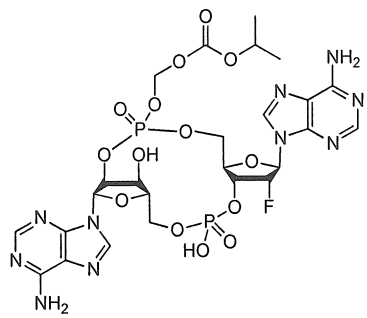
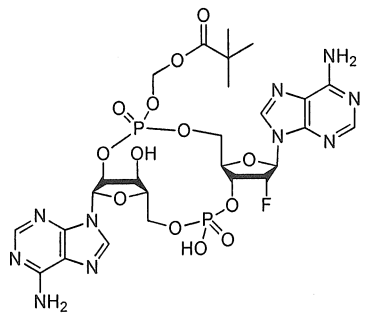
Bảng 1

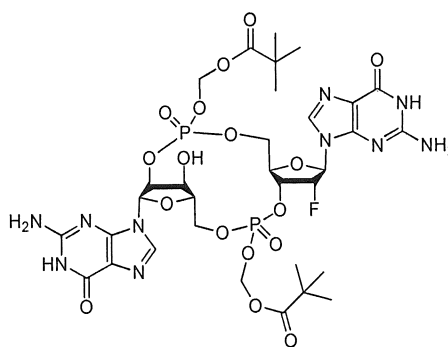
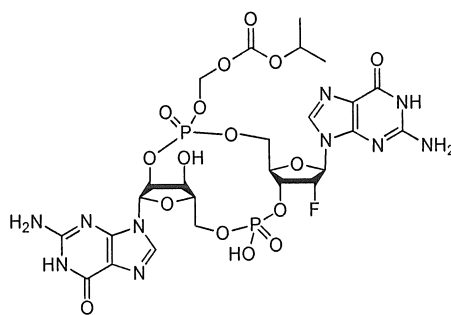
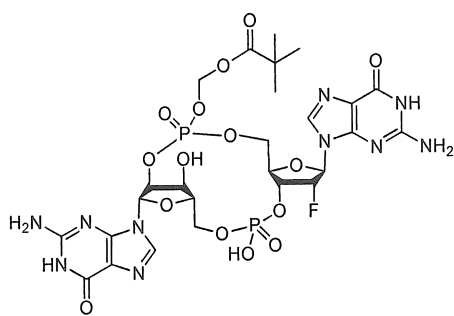
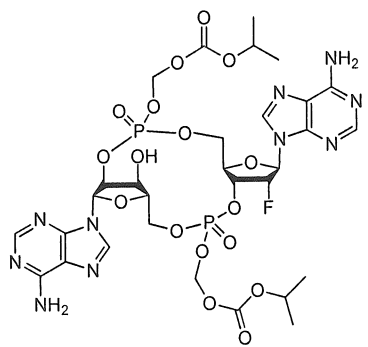
Ví dụ	Hợp chất	STING FRET pIC50
8a	1a	5,2
8b	1b	6,2
9a	2a	4,9
9b	2b	6,0
11a	27a	7,3
11b	27b	8,4
10a	28a	6,9
10b	28b	8,3

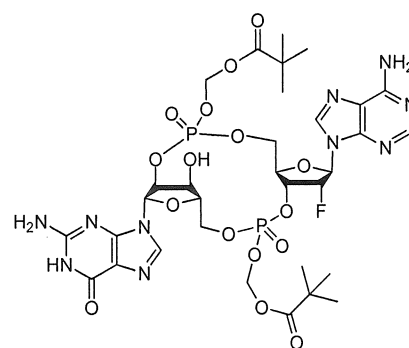
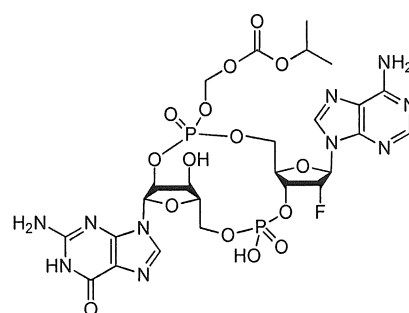
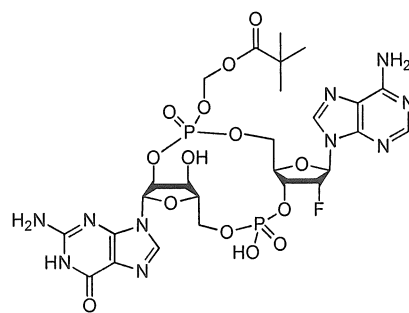
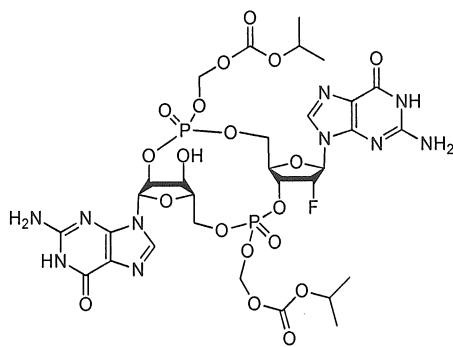
Trong khi các phương án được ưu tiên theo sáng chế được minh họa trên đây, cần phải hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở những chỉ dẫn cụ thể được mô tả trong bản mô tả này và quyền đối với tất cả các cải biến thuộc phạm vi yêu cầu bảo hộ sau đây được bảo hộ.

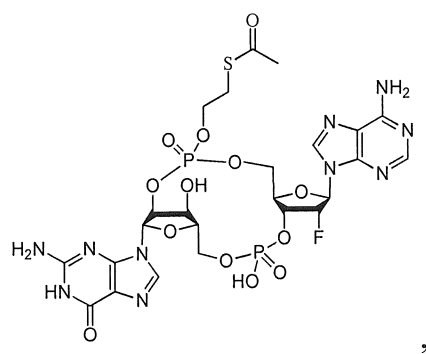
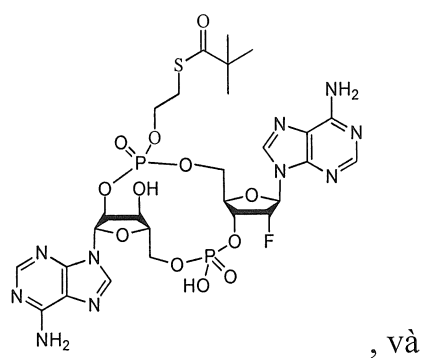
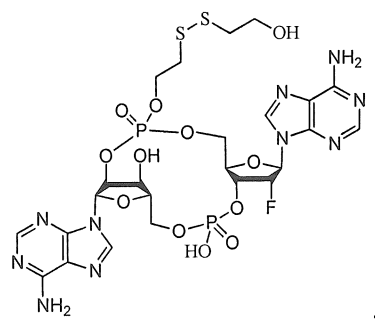
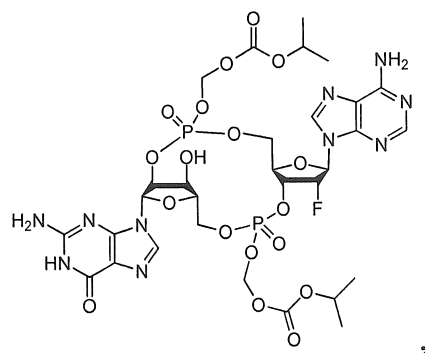
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được chọn từ:



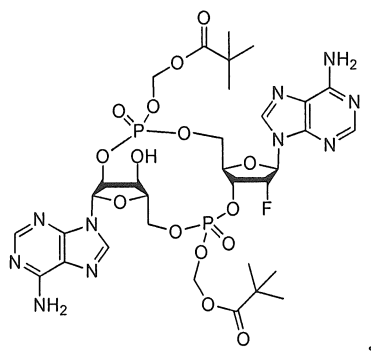






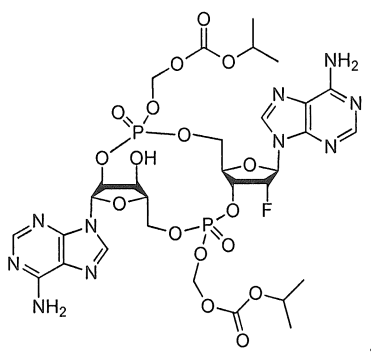
hoặc muối được dụng của nó.

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



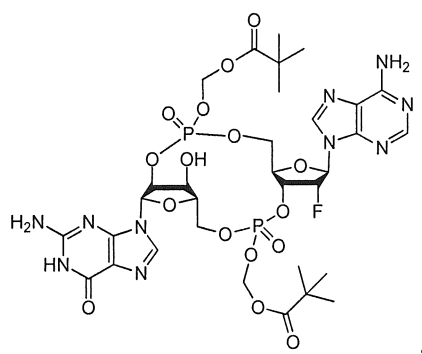
hoặc muối được dụng của nó.

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



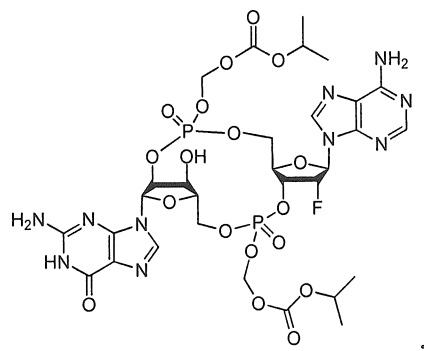
hoặc muối được dụng của nó.

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



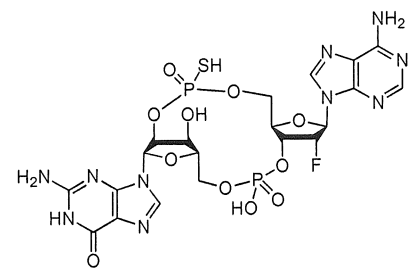
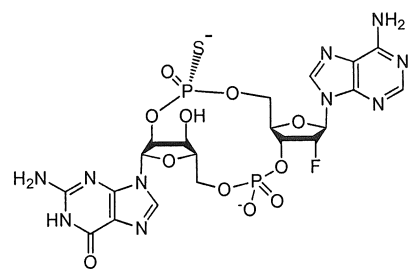
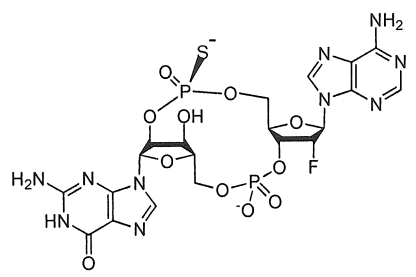
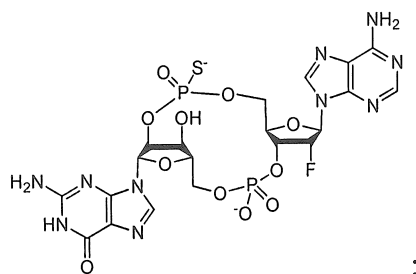
hoặc muối được dụng của nó.

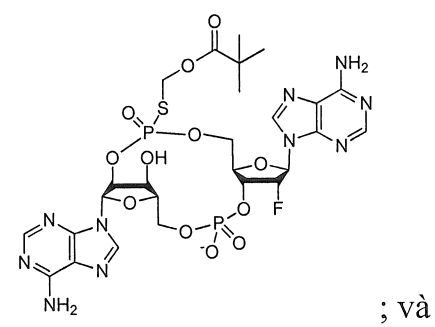
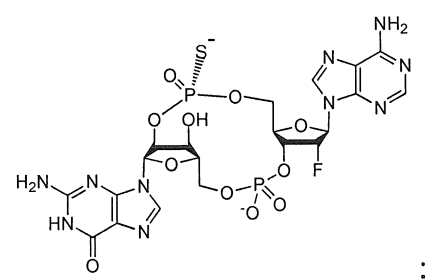
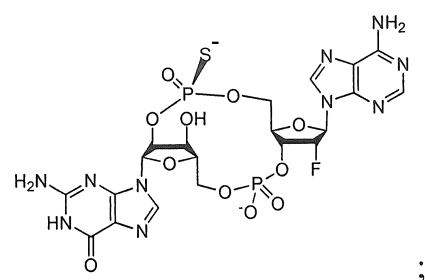
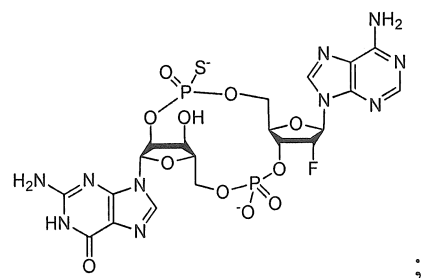
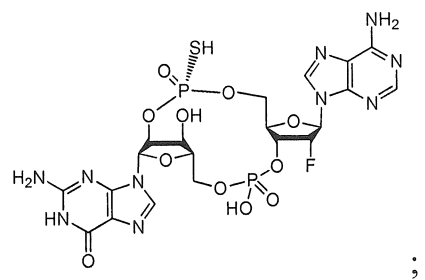
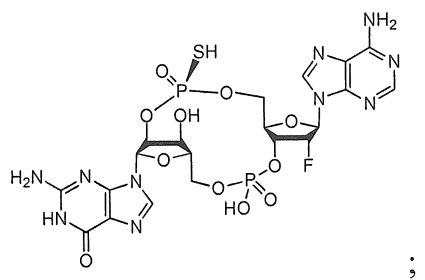
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

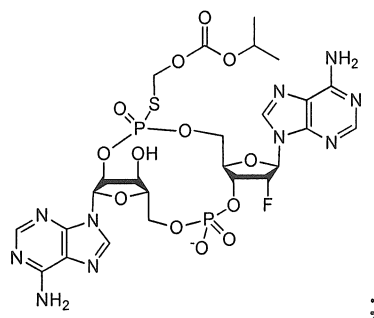


hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất được chọn từ:

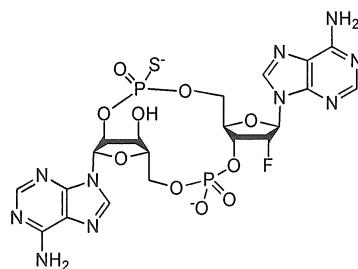






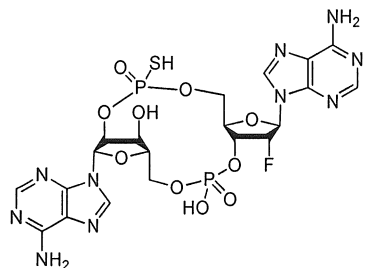
hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất có cấu tạo sau đây:

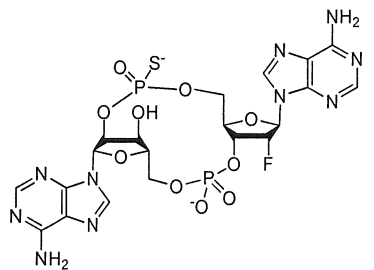


hoặc muối được dụng của nó.

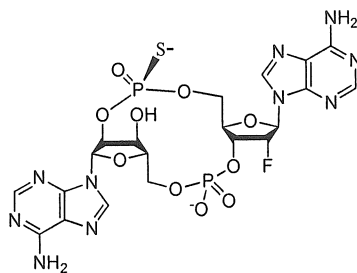
8. Hợp chất mà là:



9. Muối được dụng của hợp chất theo điểm 6 mà là:

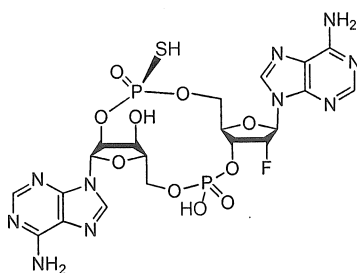


10. Hợp chất theo điểm 6 mà là:

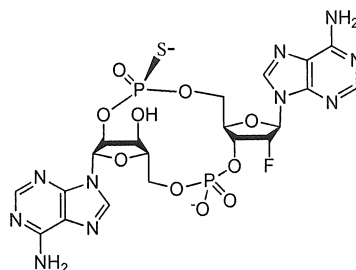


hoặc muối được dụng của nó.

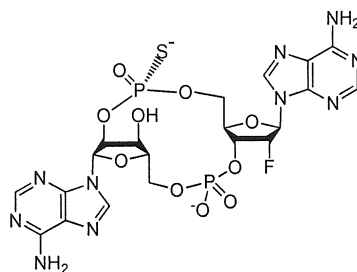
11. Hợp chất mà là:



12. Muối được dụng của hợp chất theo điểm 6 mà là:

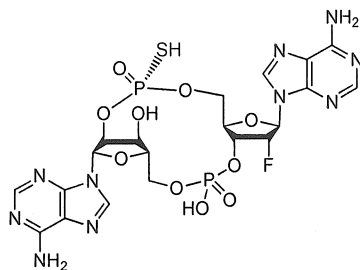


13. Hợp chất theo điểm 6 mà là:

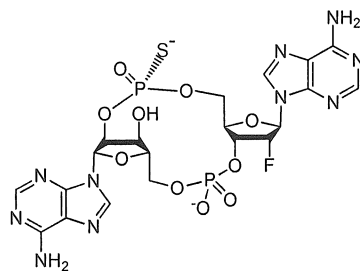


hoặc muối được dụng của nó.

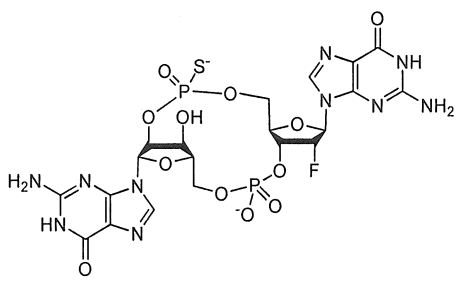
14. Hợp chất mà là:



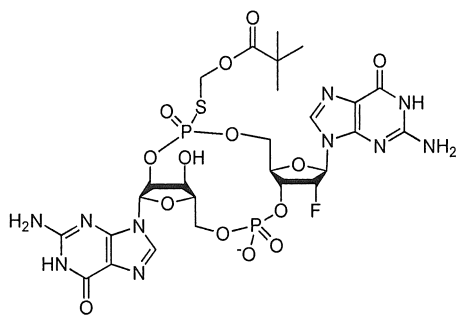
15. Muối được dùng của hợp chất theo điểm 6 mà là:



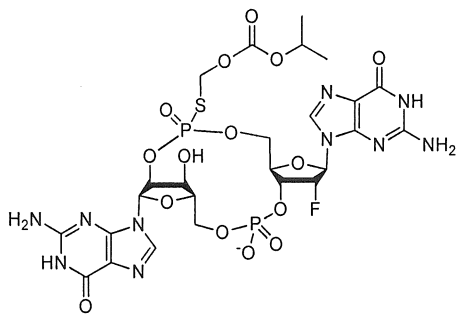
16. Hợp chất được chọn từ:



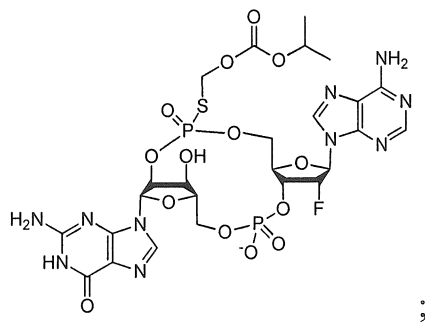
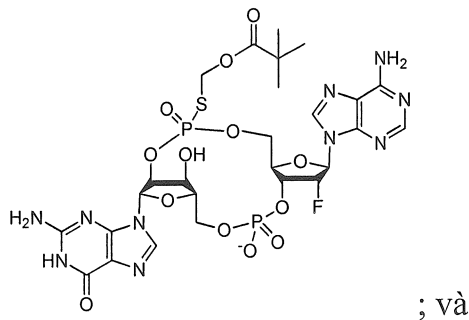
;



;



;



hoặc muối được dụng của nó.

17. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

18. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, và kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên.

19. Chế phẩm vacxin chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên và hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó.

20. Chế phẩm gây miễn dịch chứa kháng nguyên hoặc hợp phần kháng nguyên và hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó.

21. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều chất kích thích miễn dịch.

Fig. 1

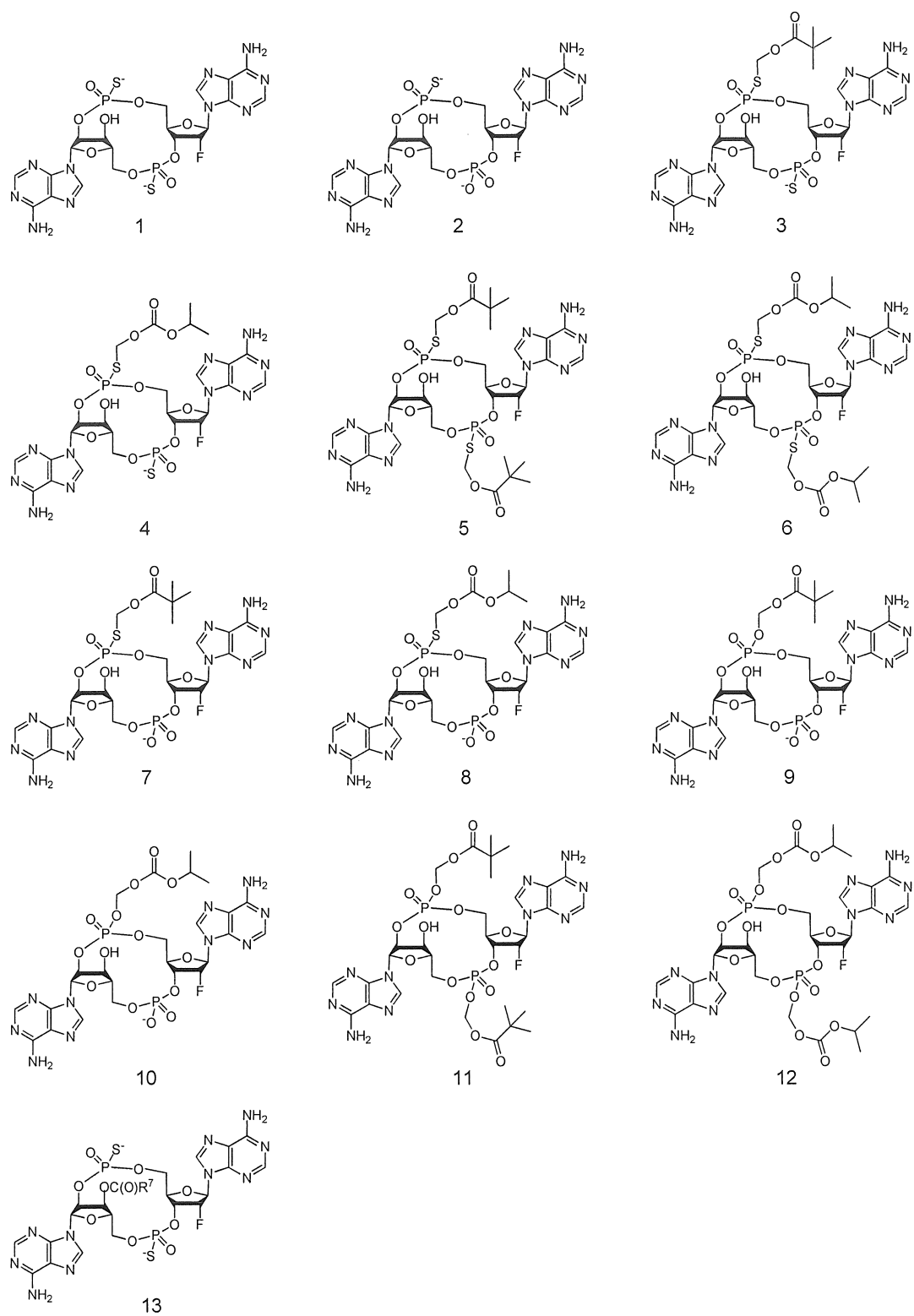


Fig. 2

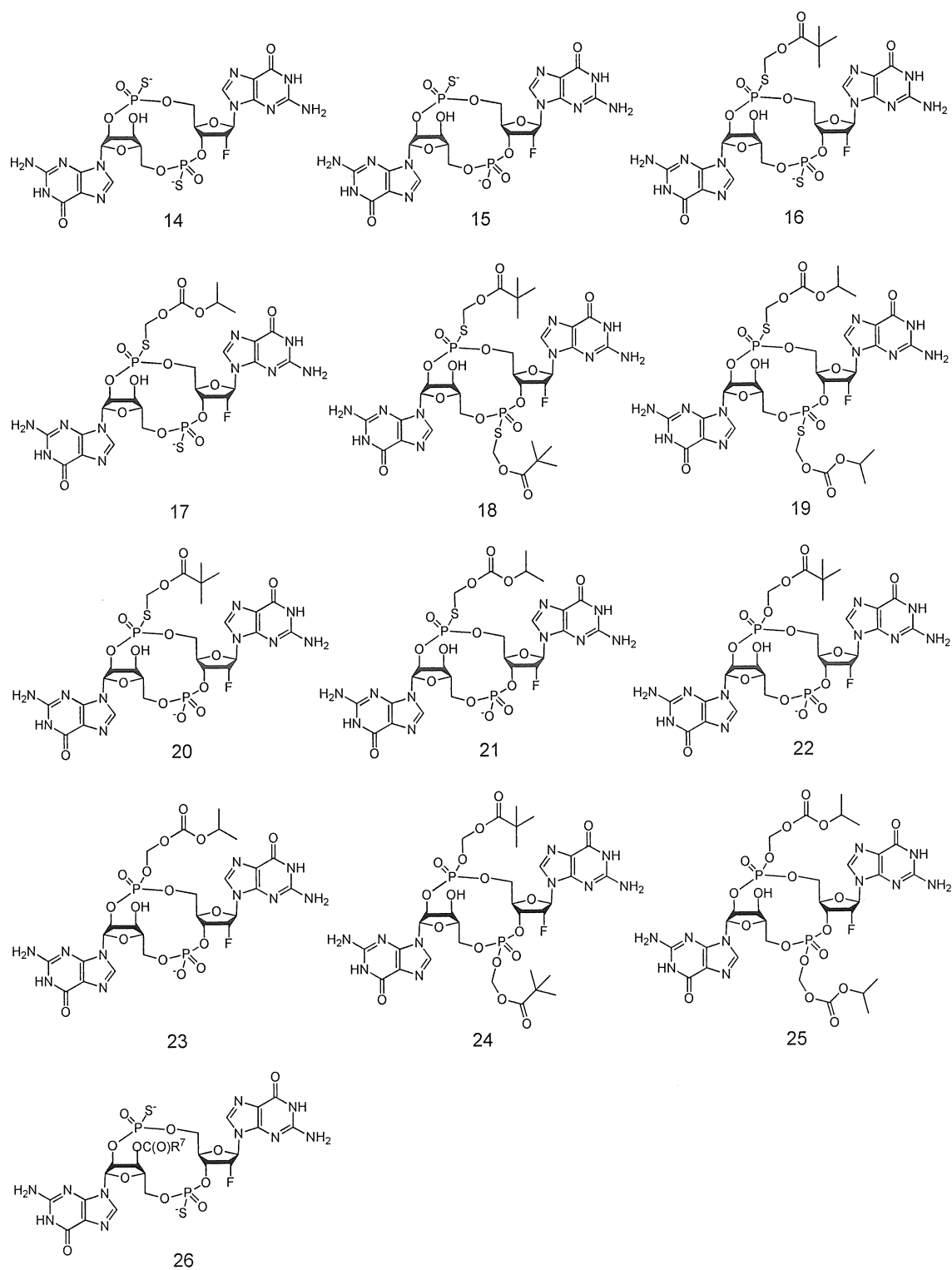


Fig. 3

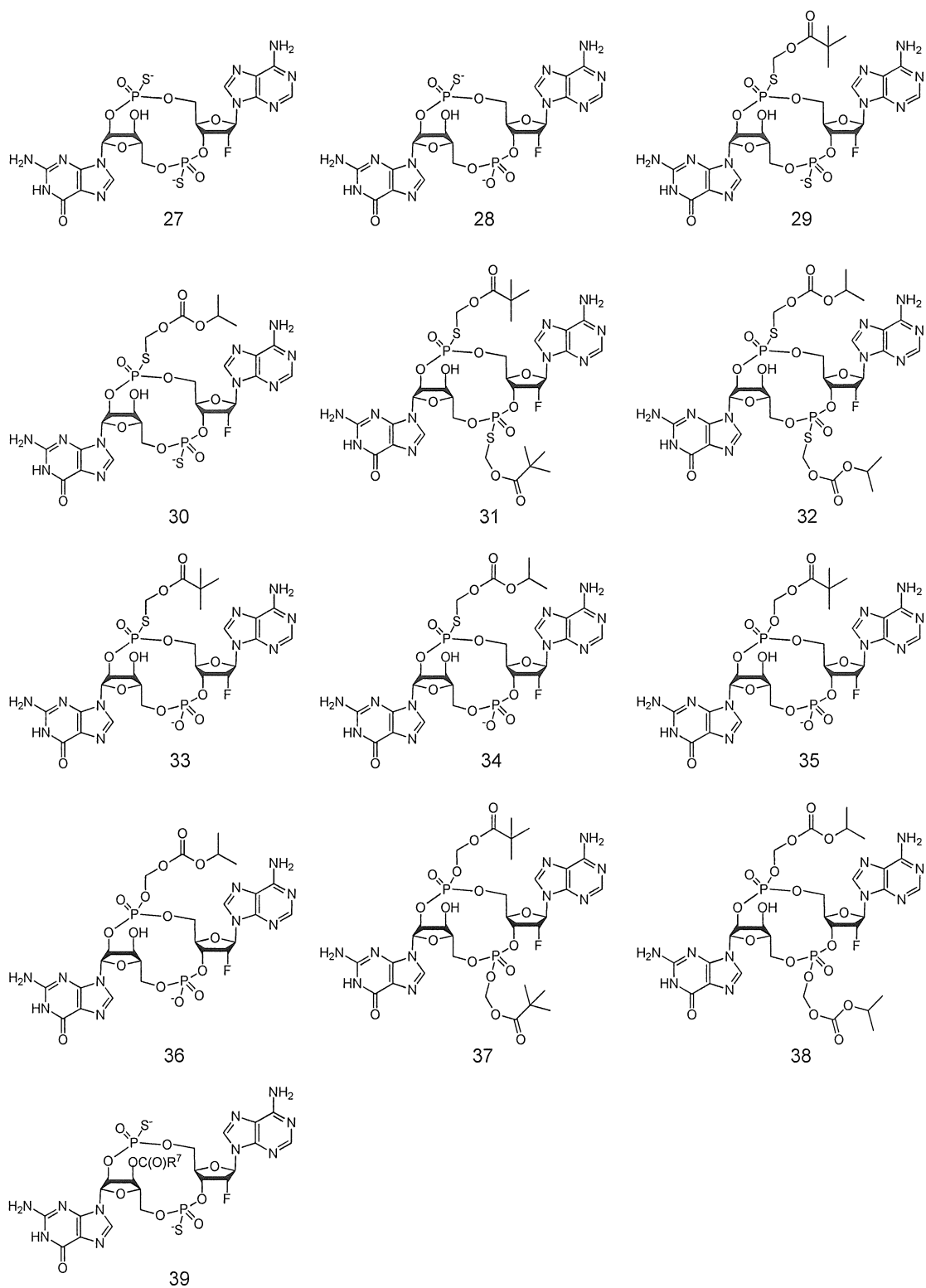


Fig. 4

