



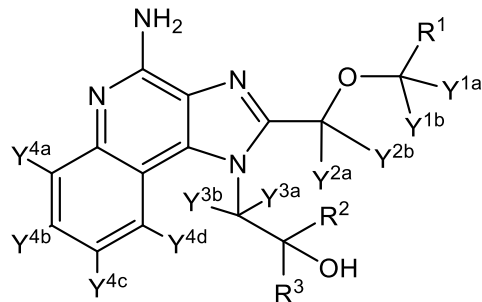
- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ  
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)   
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ  
1-0042413  
(51)<sup>19</sup> C07D 471/04; A61P 35/00; A61K (13) B  
31/4745; A61P 31/00
- 

- (21) 1-2019-07136 (22) 18/05/2018  
(86) PCT/US2018/033493 18/05/2018 (87) WO2018/213769 22/11/2018  
(30) 62/508,722 19/05/2017 US  
(45) 27/01/2025 442 (43) 25/09/2020 390  
(73) SUPERB WISDOM LIMITED (WS)  
Le Sanalele Complex, Ground Floor, Vaea Street, Saluefi, P.O. Box 1868, Apia,  
Samoa  
(72) YANG, Lihu (US).  
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
- 

- (54) HỢP CHẤT DẪN XUẤT ĐƯỢC ĐƠTERI HÓA CỦA RESIQUIMOD VÀ ĐƯỢC  
PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2019-07136

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất được đoteri hóa có công thức cấu trúc I hoặc muối được dụng của nó:



(I).

Các giá trị và các giá trị ví dụ của biến trong công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này. Các hợp chất có công thức (I) này hữu ích để điều trị bệnh được chọn từ bệnh ung thư, bệnh tự miễn, và bệnh truyền nhiễm, và để tăng cường đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này.

**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất của hợp chất imidazoquinoliny Resiquimod và dược phẩm chứa các hợp chất này.

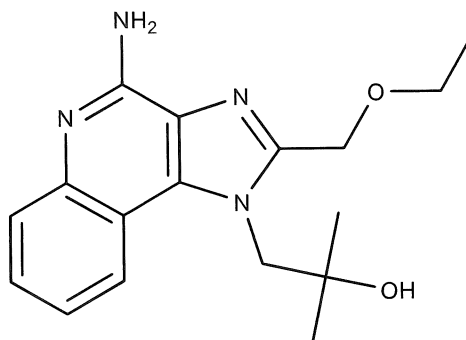
**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Resiquimod (R-848) là thuốc mà đóng vai trò làm chất cải biến đáp ứng miễn dịch, và có hoạt tính chống virus và chống khối u. Nó được sử dụng làm gel bôi ngoài da trong việc điều trị các tổn thương da chẳng hạn như các tổn thương mà bị gây ra bởi virus herpes simplex và u lympho tế bào T ở da, và làm chất bổ trợ để tăng cường hiệu quả của các vaccin.

Như nhiều loại thuốc hiện nay, Resiquimod có nhược điểm là các đặc tính chuyển hóa kém của nó khiến hạn chế việc sử dụng nó rộng rãi hơn. Một vấn đề như vậy là việc chuyển hóa nhanh mà khiến nó được làm sạch quá nhanh ra khỏi cơ thể. Trong khi các liều cao hơn có thể đạt tới mức huyết tương của thuốc cao hơn, nó cũng thường gây ra sự tuân thủ kém của bệnh nhân, các tác dụng phụ không mong muốn, và chi phí điều trị tăng thêm. Thuốc được chuyển hóa nhanh cũng có thể khiến các bệnh nhân tiếp xúc với các chất chuyển hóa gây độc hoặc phản ứng không mong muốn. Mặc cho các hoạt tính có lợi của Resiquimod, vẫn tiếp tục có nhu cầu về các hợp chất mới để điều trị các bệnh và các tình trạng mà ở đó Resiquimod là có hiệu quả.

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

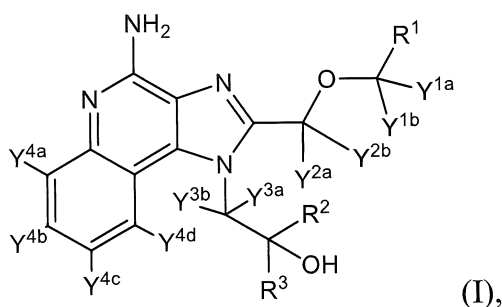
Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất mới của hợp chất imidazoquinoliny Resiquimod (1-(4-amino-2-(etoxymetyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-2-methylpropan-2-ol),



Resiquimod

các muối, các solvat, và các hydrat được dụng của chúng. Sáng chế này cũng đề xuất các chế phẩm chứa hợp chất của sáng chế này và việc sử dụng các chế phẩm như vậy trong các phương pháp điều trị các bệnh và các tình trạng mà được điều trị một cách có lợi bằng cách sử dụng chất chủ vận của đường truyền tín hiệu phụ thuộc MyD88 thụ thể giống Toll 7 và 8 (TLR7/TLR8), và/hoặc chất điều hòa lên của thụ thể yếu tố tăng trưởng opioid.

Trong một phương án, sáng chế là hợp chất có công thức cấu trúc I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi trong số  $R^1$ ,  $R^2$  và  $R^3$  được chọn độc lập từ  $-CH_3$ ,  $-CH_2D$ ,  $-CHD_2$ , và  $-CD_3$ ; mỗi trong số  $Y^{1a}$ ,  $Y^{1b}$ ,  $Y^{2a}$ ,  $Y^{2b}$ ,  $Y^{3a}$ ,  $Y^{3b}$ ,  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  được chọn độc lập từ hydro và đơteri; và khi mỗi trong số  $R^1$ ,  $R^2$  và  $R^3$  là  $-CH_3$ , ít nhất một trong số  $Y^{1a}$ ,  $Y^{1b}$ ,  $Y^{2a}$ ,  $Y^{2b}$ ,  $Y^{3a}$ ,  $Y^{3b}$ ,  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  là đơteri.

Trong một phương án khác, sáng chế là phương pháp điều trị bệnh được chọn từ bệnh ung thư, bệnh tự miễn, và bệnh truyền nhiễm bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I).

Trong một phương án khác, sáng chế là phương pháp tăng cường đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên ở đối tượng bao gồm bước đồng sử dụng cho đối tượng kháng nguyên và hợp chất có công thức (I) với lượng hiệu quả.

Trong một phương án khác, sáng chế là phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm bước đồng sử dụng cho đối tượng cần điều trị, lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I) và tác nhân trị liệu thứ hai được chọn từ tác nhân trị liệu miễn dịch và kháng thể trị liệu.

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dùng của nó để điều trị bệnh được chọn từ bệnh ung thư, bệnh tự miễn, và bệnh truyền nhiễm.

Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng của hợp chất có công thức (I) trong việc sản xuất thuốc cho việc điều trị của bệnh được chọn từ bệnh ung thư, bệnh tự miễn, và bệnh truyền nhiễm.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Các hình 1A-1C, kết hợp với nhau, biểu diễn phổ  $^1\text{H}$  NMR của hợp chất 107 được vẽ dưới dạng cường độ tín hiệu (trục tung) theo độ chuyển dịch hóa học (tính theo đơn vị ppm trên trục hoành). Sự tích phân tín hiệu cũng được thể hiện.

Các hình 2A-2C, kết hợp với nhau, biểu diễn phổ  $^1\text{H}$  NMR của hợp chất 104 được vẽ dưới dạng cường độ tín hiệu (trục tung) theo độ chuyển dịch hóa học (tính theo đơn vị ppm trên trục hoành). Sự tích phân tín hiệu cũng được thể hiện.

Các hình 3A-3C, kết hợp với nhau, biểu diễn phổ  $^1\text{H}$  NMR của hợp chất 113 được vẽ dưới dạng cường độ tín hiệu (trục tung) theo độ chuyển dịch hóa học (tính theo đơn vị ppm trên trục hoành). Sự tích phân tín hiệu cũng được thể hiện.

Hình 4 là đồ thị của nồng độ trung bình trong huyết tương theo thời gian đối với chuột được sử dụng hợp chất được chỉ định.

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

#### **Các định nghĩa**

Các thuật ngữ "điều trị" hoặc cải thiện có nghĩa là giảm, dập tắt, suy giảm, giảm bớt, chặn, ổn định sự phát triển hoặc tiến triển của bệnh (ví dụ, bệnh hoặc rối loạn được mô tả ở đây), làm giảm bớt sự trầm trọng của bệnh hoặc cải thiện các triệu chứng đi kèm với bệnh.

"Bệnh" có nghĩa là bất kỳ tình trạng hoặc rối loạn mà gây hư hại hoặc cản trở

chức năng bình thường của tế bào, mô, hoặc cơ quan.

Sẽ được nhận thấy rằng một số biến thiên về độ phong phú đồng vị tự nhiên xảy ra trong hợp chất được tổng hợp phụ thuộc vào nguồn gốc của các vật liệu hóa học được sử dụng trong việc tổng hợp. Do đó, việc điều chế resiquimod cổ hữu sẽ chứa các lượng nhỏ của các chất đồng vị tương tự được đơteri hóa. Nồng độ của các đồng vị hydro và cacbon ổn định phong phú tự nhiên, mặc cho sự biến thiên này, là nhỏ và không đáng kể so với mức độ thay thế đồng vị ổn định của các hợp chất của sáng chế này. Xem, ví dụ như, Wada, E et al., Seikagaku, 1994, 66: 15; Gannes, LZ et al., Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 1998, 119:725.

Trong các hợp chất của sáng chế này, nguyên tử bất kỳ không được chỉ định cụ thể làm đồng vị cụ thể có nghĩa là biểu thị đồng vị ổn định bất kỳ của nguyên tử đó. Trừ khi được nêu khác đi, khi vị trí được chỉ định cụ thể là "H" hoặc "hydro", vị trí đó được hiểu là có hydro ở thành phần đồng vị phong phú tự nhiên của nó. Cũng trừ khi được nêu khác đi, khi vị trí được chỉ định cụ thể là "D" hoặc "đơteri", vị trí đó được hiểu là có đơteri ở độ phong phú mà ít nhất lớn hơn 3340 lần so với độ phong phú tự nhiên của đơteri, mà là 0,015% (nghĩa là, mức độ kết hợp đơteri là ít nhất 50,1%).

Thuật ngữ "hệ số làm giàu đồng vị" như được sử dụng ở đây có nghĩa là tỷ lệ giữa độ phong phú đồng vị và độ phong phú tự nhiên của một đồng vị cụ thể.

Trong các phương án khác nhau, các hợp chất của sáng chế này có hệ số làm giàu đồng vị đối với mỗi nguyên tử đơteri được chỉ định là ít nhất 3500 (mức độ kết hợp đơteri là 52,5% ở mỗi nguyên tử đơteri được chỉ định), ít nhất 4000 (mức độ kết hợp đơteri là 60%), ít nhất 4500 (mức độ kết hợp đơteri là 67,5%), ít nhất 5000 (75% đơteri), ít nhất 5500 (mức độ kết hợp đơteri là 82,5%), ít nhất 6000 (mức độ kết hợp đơteri là 90%), ít nhất 6333,3 (mức độ kết hợp đơteri là 95%), ít nhất 6466,7 (mức độ kết hợp đơteri là 97%), ít nhất 6600 (mức độ kết hợp đơteri là 99%), hoặc ít nhất 6633,3 (mức độ kết hợp đơteri là 99,5%).

Thuật ngữ "chất đồng vị tương tự" là để chỉ các loại mà khác với hợp chất cụ thể của sáng chế này chỉ ở thành phần đồng vị của nó.

Thuật ngữ "hợp chất," khi dùng để chỉ hợp chất của sáng chế này, là để chỉ tập hợp các phân tử có cấu trúc hóa học giống nhau, ngoại trừ việc có thể có cải biến đồng vị trong số các nguyên tử cấu thành của các phân tử. Do đó, sẽ là rõ ràng đối với người

có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này rằng hợp chất được thể hiện bởi cấu trúc hóa học cụ thể chứa các nguyên tử đoteri đã định, cũng sẽ chứa các lượng ít hơn của các chất đồng vị tương tự có các nguyên tử hydro tại một hoặc nhiều vị trí đoteri được chỉ định trong cấu trúc đó. Lượng tương đối của các chất đồng vị tương tự như vậy trong hợp chất của sáng chế này sẽ phụ thuộc vào một số yếu tố bao gồm độ tinh khiết đồng vị của các chất phản ứng được đoteri hóa được sử dụng để tạo ra hợp chất và hiệu quả của việc kết hợp đoteri trong các bước tổng hợp khác nhau được sử dụng để điều chế hợp chất. Tuy nhiên, như được nêu ở trên, lượng tương đối của các chất đồng vị tương tự như vậy *tổng cộng* sẽ ít hơn 49,9% hợp chất. Trong các phương án khác, lượng tương đối của các chất đồng vị tương tự như vậy *tổng cộng* sẽ ít hơn 47,5%, ít hơn 40%, ít hơn 32,5%, ít hơn 25%, ít hơn 17,5%, ít hơn 10%, ít hơn 5%, ít hơn 3%, ít hơn 1%, hoặc ít hơn 0,5% hợp chất.

Sáng chế cũng đề xuất các muối, các solvat hoặc các hydrat của các hợp chất của sáng chế.

Muối của hợp chất của sáng chế này có thể được tạo ra, ví dụ, giữa nhóm bazo của hợp chất, chẳng hạn như nhóm chức amino. Theo một phương án khác, hợp chất là muối cộng axit được dụng.

Thuật ngữ "được dụng," như được sử dụng ở đây, là để chỉ thành phần mà là, trong phạm vi đánh giá y khoa đúng đắn, phù hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và các động vật có vú khác mà không gây độc tính, kích thích, đáp ứng dị ứng bất thường và tương tự, và là tương ứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý. "Muối được dụng" có nghĩa là muối không độc bất kỳ mà, khi sử dụng cho người nhận, có khả năng cung cấp, hoặc trực tiếp hoặc gián tiếp, hợp chất của sáng chế này. "Đối ion được dụng" là phần ion của muối mà không độc khi được giải phóng từ muối sau khi sử dụng cho người nhận.

Các axit thông thường được sử dụng để tạo ra các muối được dụng bao gồm các axit vô cơ chẳng hạn như hydro bisulfua, axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit hydroiodic, axit sulfuric và axit phosphoric, cũng như các axit hữu cơ chẳng hạn như axit para-toluensulfonic, axit salixylic, axit tartaric, axit bitartaric, axit ascorbic, axit maleic, axit besylic, axit fumaric, axit gluconic, axit glucuronic, axit formic, axit glutamic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit lactic, axit

oxalic, axit para-bromophenylsulfonic, axit cacbonic, axit succinic, axit citric, axit benzoic và axit axetic cũng như các axit vô cơ và hữu cơ có liên quan. Các muối được dùng như vậy do đó bao gồm sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, phosphat, monohydrophosphat, dihydrophosphat, metaphosphat, pyrophosphat, clorua, bromua, iodua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutytrat, caprat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phtalat, terephatalat, sulfonat, xylen sulfonat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutytrat, citrat, lactat,  $\beta$ -hydroxybutytrat, glycolat, maleat, tartrat, metansulfonat, propansulfonat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, mandelat và các muối khác. Trong một phương án, các muối cộng axit được dùng bao gồm các muối được tạo ra với các axit khoáng chẳng hạn như axit hydrocloric và axit hydrobromic, và đặc biệt là các muối được tạo ra với các axit hữu cơ chẳng hạn như axit maleic.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "hydrat" có nghĩa là hợp chất mà ngoài ra còn bao gồm lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ của nước được gắn kết bởi các lực liên phân tử không cộng hóa trị.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "solvat" có nghĩa là hợp chất mà ngoài ra còn bao gồm lượng tỷ lệ hoặc không tỷ lệ của dung môi chẳng hạn như nước, axeton, etanol, metanol, diclometan, 2-propanol, hoặc tương tự, được gắn kết bởi các lực liên phân tử không cộng hóa trị.

Các hợp chất của sáng chế (ví dụ, resiquimod được đơteri hóa), có thể chứa nguyên tử cacbon bất đối xứng, ví dụ, là kết quả của việc thể đơteri hoặc khác. Như vậy, các hợp chất của sáng chế này có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ, hoặc các hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh. Theo đó, hợp chất của sáng chế có thể tồn tại dưới dạng hỗn hợp raxemic hoặc hỗn hợp không triệt quang (scalemic), hoặc dưới dạng các chất đồng phân lập thể tương ứng riêng lẻ mà hầu như không chứa một chất đồng phân lập thể có thể khác. Thuật ngữ "hầu như không chứa các chất đồng phân lập thể khác" như được sử dụng ở đây có nghĩa là các chất đồng phân lập thể khác có lượng ít hơn 25%, tốt hơn là các chất đồng phân lập thể khác có lượng ít hơn 10%, tốt hơn nữa là các chất đồng phân lập thể khác có lượng ít hơn 5%, và tốt nhất là các đồng

phân lập thể khác có lượng ít hơn 2% là có mặt. Các phương pháp để thu được hoặc tổng hợp chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ đối với hợp chất đã cho là đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể được áp dụng dưới dạng có thể ứng dụng được cho các hợp chất cuối hoặc cho nguyên liệu ban đầu hoặc các chất trung gian.

Trừ khi được biểu thị khác đi, khi hợp chất được bộc lộ được gọi tên hoặc được mô tả bởi cấu trúc mà không chỉ rõ hóa học lập thể và có một hoặc nhiều tâm không đối xứng, thì nó được hiểu là thể hiện tất cả các chất đồng phân lập thể có thể của hợp chất.

Thuật ngữ "các hợp chất bền," như được sử dụng ở đây, là để chỉ các hợp chất mà sở hữu tính ổn định thỏa đáng để cho phép việc sản xuất chúng và duy trì sự toàn vẹn của hợp chất trong khoảng thời gian thỏa đáng để hữu dụng cho các mục đích được nêu chi tiết ở đây (ví dụ, bào chế thành các sản phẩm trị liệu, các chất trung gian để sử dụng trong việc sản xuất các hợp chất trị liệu, các hợp chất trung gian có thể phân lập hoặc có thể lưu trữ, điều trị bệnh hoặc tình trạng đáp ứng với các tác nhân trị liệu).

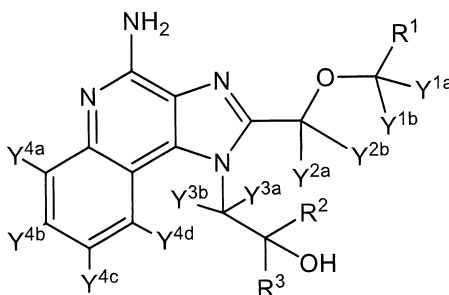
"D" và "d" đều để chỉ đoteri. "Chất đồng phân lập thể" là để chỉ cả các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang. "Tert", "t", và "t-" mỗi trong số chúng là để chỉ bậc bốn. "US" là để chỉ Hợp chủng quốc Hoa Kỳ.

"Được thế bằng đoteri" là để chỉ việc thay thế của một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng số lượng các nguyên tử đoteri tương ứng.

Trong suốt bản mô tả này, các biến có thể được đề cập đến một cách chung (ví dụ, "mỗi R") hoặc có thể được đề cập đến một cách cụ thể (ví dụ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , v.v.). Trừ khi được biểu thị khác đi, khi biến được đề cập đến một cách chung, có nghĩa là bao gồm tất cả các phương án cụ thể của biến cụ thể đó.

### Các hợp chất trị liệu

Trong phương án thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



Công thức (I),

hoặc muối được dụng của nó. Trong công thức (I), mỗi trong số  $R^1$ ,  $R^2$  và  $R^3$  được chọn độc lập từ  $-CH_3$ ,  $-CH_2D$ ,  $-CHD_2$ , và  $-CD_3$ ; mỗi trong số  $Y^{1a}$ ,  $Y^{1b}$ ,  $Y^{2a}$ ,  $Y^{2b}$ ,  $Y^{3a}$ ,  $Y^{3b}$ ,  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  được chọn độc lập từ hydro và đơteri; và khi mỗi trong số  $R^1$ ,  $R^2$  và  $R^3$  là  $-CH_3$ , ít nhất một trong số  $Y^{1a}$ ,  $Y^{1b}$ ,  $Y^{2a}$ ,  $Y^{2b}$ ,  $Y^{3a}$ ,  $Y^{3b}$ ,  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  là đơteri.

Trong khía cạnh thứ nhất của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $R^1$ ,  $R^2$  và  $R^3$  được chọn độc lập từ  $-CH_3$  và  $-CD_3$ . Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ hai của phương án thứ nhất,  $Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là giống nhau;  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là giống nhau;  $Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là giống nhau; và  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  là giống nhau. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ ba của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  là hydro. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ tư của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  là đơteri. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ năm của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là đơteri. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ sáu của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là hydro. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ bảy của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là đơteri. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là

như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ tám của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là hydro. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ chín của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là đoteri. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ mười của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là hydro. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ mười một của phương án thứ nhất,  $R^1$  là  $-CD_3$ . Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ mười hai của phương án thứ nhất,  $R^1$  là  $-CH_3$ . Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ mười ba của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $R^2$  và  $R^3$  là  $-CD_3$ . Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ mười bốn của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $R^2$  và  $R^3$  là  $-CH_3$ . Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ mười lăm của phương án thứ nhất, nguyên tử bất kỳ không được chỉ định là đoteri hoặc D trong công thức (I) có mặt ở độ phong phú đồng vị tự nhiên của nó.

Trong khía cạnh thứ mười sáu của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  là hydro;  $Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là giống nhau;  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là giống nhau;  $Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là giống nhau; và  $R^2$  và  $R^3$  là giống nhau. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến trong công thức (I) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ mười bảy của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  là hydro;  $Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là giống nhau;  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là giống nhau;  $Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là giống nhau; và  $R^2$  và  $R^3$  là giống nhau; và các giá trị của  $Y^{2a}$ ,  $Y^{2b}$ ,  $Y^{3a}$ ,  $Y^{3b}$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  và  $R^3$  được chọn từ các giá trị được liệt kê trong bảng 1, dưới đây:

Bảng 1

| Hợp chất | $Y^{1a}/Y^{1b}$ | $Y^{2a}/Y^{2b}$ | $Y^{3a}/Y^{3b}$ | $R^1$           | $R^2/R^3$       |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 100      | D               | H               | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 101      | H               | D               | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 102      | H               | H               | D               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 103      | H               | H               | H               | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 104      | H               | H               | H               | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |
| 105      | D               | D               | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 106      | D               | H               | D               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 107      | D               | H               | H               | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 108      | D               | H               | H               | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |
| 109      | H               | D               | D               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 110      | H               | D               | H               | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 111      | H               | D               | H               | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |
| 112      | H               | H               | D               | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 113      | H               | H               | D               | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |
| 114      | H               | H               | H               | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |
| 115      | D               | D               | D               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |

| Hợp chất | $Y^{1a}/Y^{1b}$ | $Y^{2a}/Y^{2b}$ | $Y^{3a}/Y^{3b}$ | $R^1$  | $R^2/R^3$ |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|--------|-----------|
| 116      | D               | D               | H               | $CD_3$ | $CH_3$    |
| 117      | D               | D               | H               | $CH_3$ | $CD_3$    |
| 118      | D               | H               | D               | $CD_3$ | $CH_3$    |
| 119      | D               | H               | D               | $CH_3$ | $CD_3$    |
| 120      | D               | H               | H               | $CD_3$ | $CD_3$    |
| 121      | H               | D               | D               | $CD_3$ | $CH_3$    |
| 122      | H               | D               | D               | $CH_3$ | $CD_3$    |
| 123      | H               | D               | H               | $CD_3$ | $CD_3$    |
| 124      | H               | H               | D               | $CD_3$ | $CD_3$    |
| 125      | D               | D               | D               | $CD_3$ | $CH_3$    |
| 126      | D               | D               | D               | $CH_3$ | $CD_3$    |
| 127      | D               | D               | H               | $CD_3$ | $CD_3$    |
| 128      | D               | H               | D               | $CD_3$ | $CD_3$    |
| 129      | H               | D               | D               | $CD_3$ | $CD_3$    |
| 130      | D               | D               | D               | $CD_3$ | $CD_3$    |

Đối với các hợp chất được xác định bởi các giá trị của các biến của công thức (I) được liệt kê trong bảng 1, nguyên tử bất kỳ không được chỉ định là đơteri hoặc D có mặt ở độ phong phú đồng vị tự nhiên của nó.

Trong khía cạnh thứ mười tám của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  là đơteri;  $Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là giống nhau;  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là giống nhau;  $Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là giống nhau; và  $R^2$  và  $R^3$  là giống nhau. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của các biến của công thức (1) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ nhất.

Trong khía cạnh thứ mười chín của phương án thứ nhất, mỗi trong số  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  là đơteri;  $Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là giống nhau;  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là giống nhau;  $Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là

giống nhau; và  $R^2$  và  $R^3$  là giống nhau; và các giá trị của  $Y^{2a}$ ,  $Y^{2b}$ ,  $Y^{3a}$ ,  $Y^{3b}$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  và  $R^3$  được chọn từ các giá trị được liệt kê trong bảng 2, dưới đây:

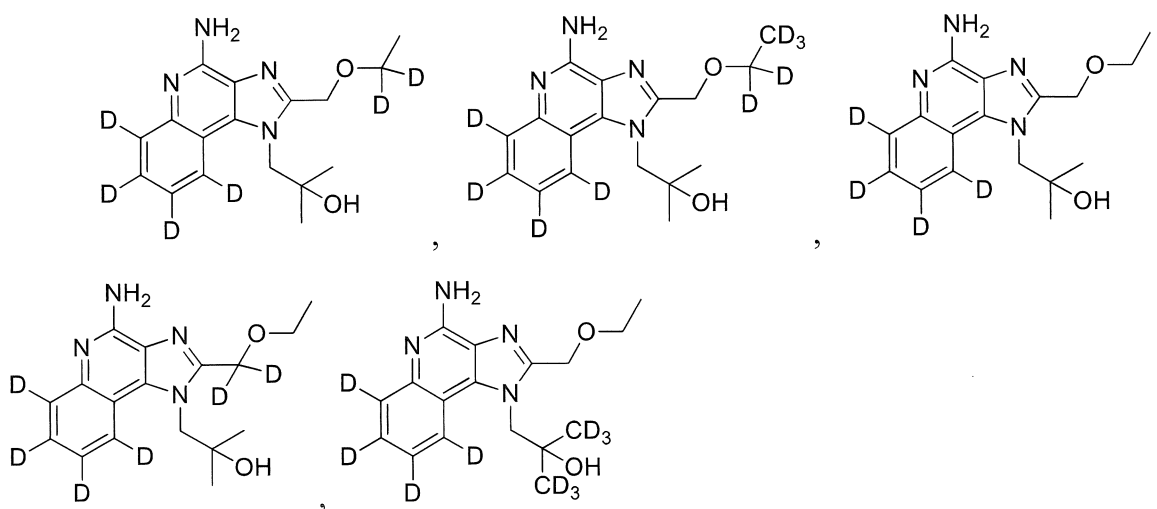
Bảng 2

| Hợp chất | $Y^{1a}/Y^{1b}$ | $Y^{2a}/Y^{2b}$ | $Y^{3a}/Y^{3b}$ | $R^1$           | $R^2/R^3$       |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 131      | D               | H               | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 132      | H               | D               | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 133      | H               | H               | D               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 134      | H               | H               | H               | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 135      | H               | H               | H               | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |
| 136      | D               | D               | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 137      | D               | H               | D               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 138      | D               | H               | H               | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 139      | D               | H               | H               | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |
| 140      | H               | D               | D               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 141      | H               | D               | H               | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 142      | H               | D               | H               | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |
| 143      | H               | H               | D               | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 144      | H               | H               | D               | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |
| 145      | H               | H               | H               | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |
| 146      | D               | D               | D               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 147      | D               | D               | H               | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 148      | D               | D               | H               | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |
| 149      | D               | H               | D               | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 150      | D               | H               | D               | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |
| 151      | D               | H               | H               | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |

| Hợp chất | Y <sup>1a</sup> /Y <sup>1b</sup> | Y <sup>2a</sup> /Y <sup>2b</sup> | Y <sup>3a</sup> /Y <sup>3b</sup> | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> |
|----------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|--------------------------------|
| 152      | H                                | D                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 153      | H                                | D                                | D                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 154      | H                                | D                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 155      | H                                | H                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 156      | D                                | D                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 157      | D                                | D                                | D                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 158      | D                                | D                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 159      | D                                | H                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 160      | H                                | D                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 161      | D                                | D                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 162      | H                                | H                                | H                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |

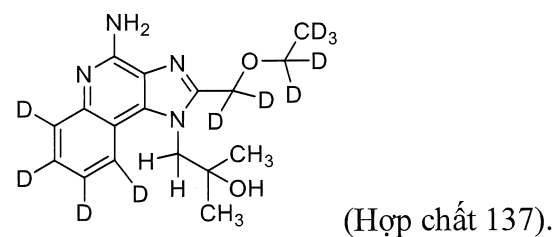
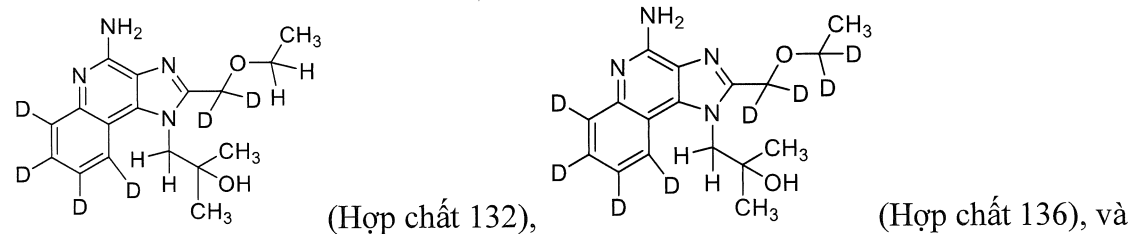
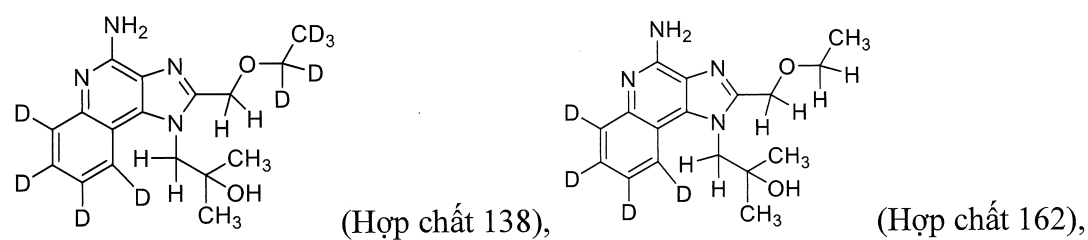
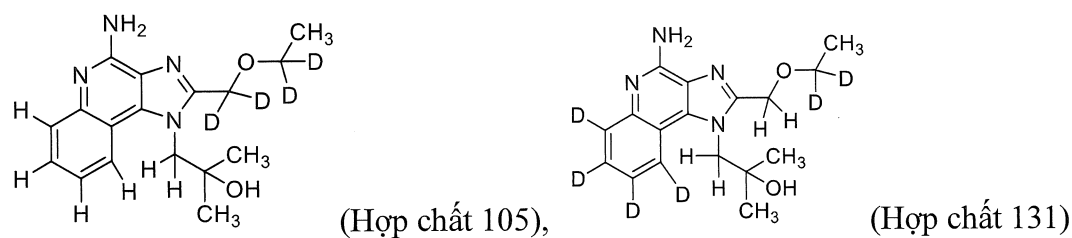
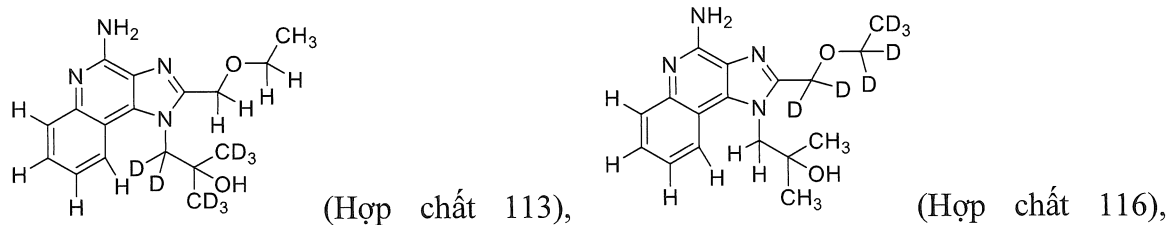
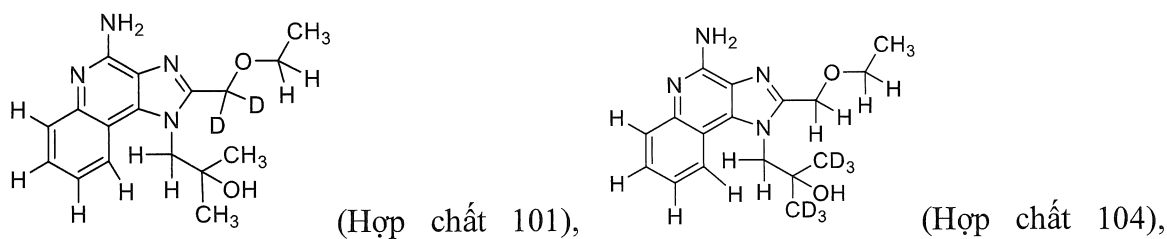
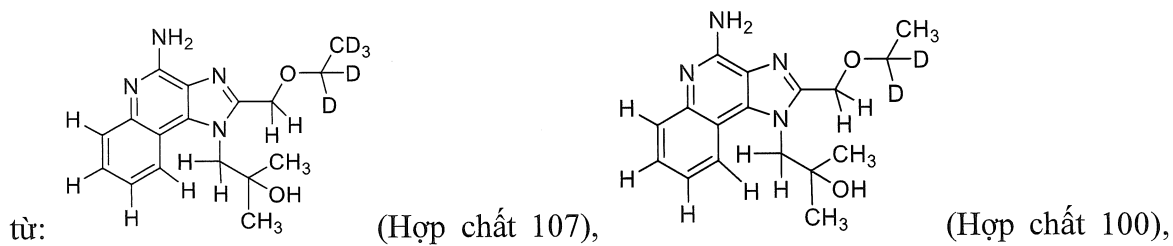
Đối với các hợp chất được xác định bởi các giá trị của các biến của công thức (I) được liệt kê trong bảng 2, nguyên tử bất kỳ không được chỉ định là đơteri hoặc D có mặt ở độ phong phú đồng vị tự nhiên của nó.

Trong khía cạnh thứ hai mươi của phương án thứ nhất, hợp chất được chọn từ:

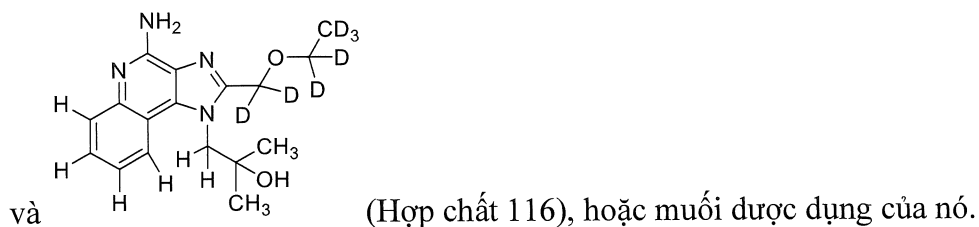
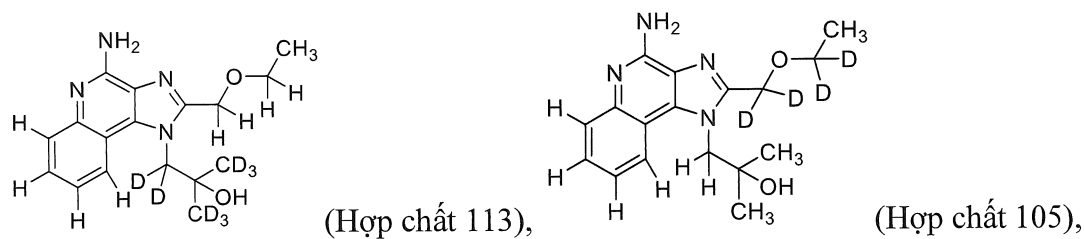
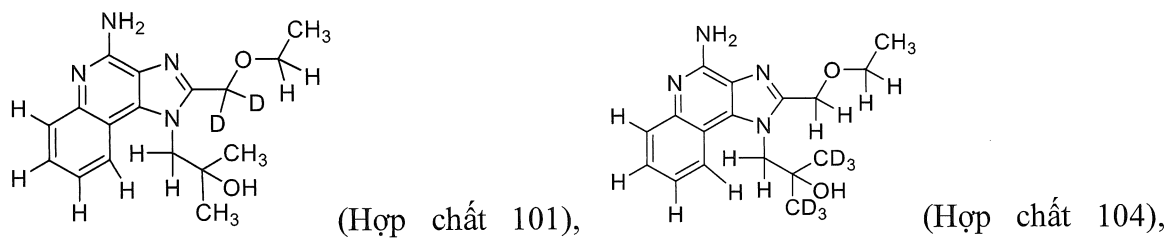
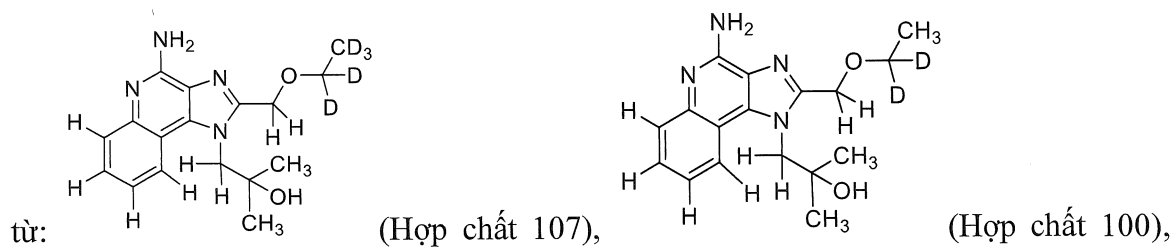


hoặc muối được dụng của nó.

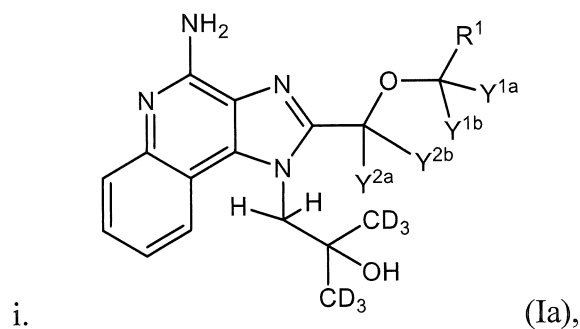
Trong khía cạnh thứ hai mươi một của phương án thứ nhất, hợp chất được chọn



Trong khía cạnh thứ hai mươi hai của phương án thứ nhất, hợp chất được chọn



Trong phương án thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I được biểu diễn bởi công thức 1a:



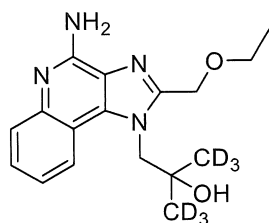
hoặc muối được dụng của nó, trong đó:  $R^1$  được chọn từ  $-CH_3$ , và  $-CD_3$ ;  $Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là giống nhau được chọn từ hydro và đơteri; và  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là giống nhau và được chọn từ hydro và đơteri.

Trong khía cạnh thứ nhất của phương án thứ hai  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là hydro. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của biến trong công thức (Ia) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ hai.

Trong khía cạnh thứ hai của phương án thứ hai,  $R^1$  là  $-CD_3$  và mỗi trong số  $Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là đơteri. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của biến trong công thức (Ia) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ hai.

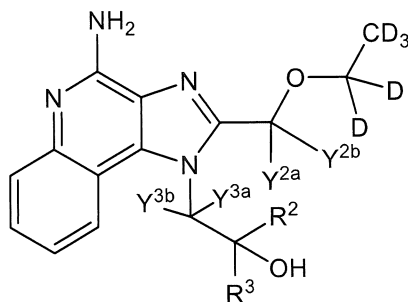
Trong khía cạnh thứ ba của phương án thứ hai,  $R^1$  là  $-CH_3$  và mỗi trong số  $Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là hydro. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của biến trong công thức (Ia) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ hai.

Trong khía cạnh thứ tư của phương án thứ hai, hợp chất được biểu diễn bởi công thức cấu trúc sau đây:



hoặc muối được dụng của nó.

Trong phương án thứ ba, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I được biểu diễn bởi công thức 1b:



, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi trong số  $R^2$  và  $R^3$  được chọn độc lập từ  $-CH_3$  và  $-CD_3$ ;  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là giống nhau

được chọn từ hydro và đoteri; và  $Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là giống nhau và được chọn từ hydro và đoteri.

Trong khía cạnh thứ nhất của phương án thứ ba  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là hydro. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của biến trong công thức (Ib) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ ba.

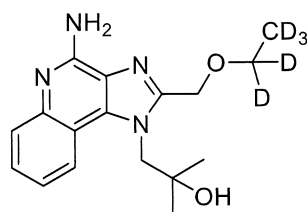
Trong khía cạnh thứ hai của phương án thứ ba  $Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là hydro. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của biến trong công thức (Ib) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ ba.

Trong khía cạnh thứ ba của phương án thứ ba  $R^2$  và  $R^3$  là giống nhau. Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của biến trong công thức (Ib) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ ba.

Trong khía cạnh thứ tư của phương án thứ ba  $R^2$  và  $R^3$  là  $-CH_3$ . Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của biến trong công thức (Ib) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ ba.

Trong khía cạnh thứ năm của phương án thứ ba  $R^2$  và  $R^3$  là  $-CD_3$ . Phần còn lại của các giá trị và các giá trị ví dụ của biến trong công thức (Ib) là như được mô tả phía trên và phía dưới đối với các khía cạnh khác nhau của phương án thứ ba.

Trong khía cạnh thứ sáu của phương án thứ ba, hợp chất được biểu diễn bởi công thức cấu trúc sau đây:



hoặc muối được dụng của nó.

Trong các khía cạnh khác nhau của các phương án thứ nhất, thứ hai và thứ ba, nguyên tử bất kỳ không được chỉ định là đoteri trong khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh được liệt kê có mặt ở độ phong phú đồng vị tự nhiên của nó.

Trong các khía cạnh khác nhau của các phương án thứ nhất, thứ hai và thứ ba, nguyên tử bất kỳ được chỉ định là đoteri trong khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh được liệt kê có mặt ở độ phong phú đồng vị là ít nhất 90%, ít nhất 95%, hoặc ít nhất 99%.

Trong phương án thứ tư, sáng chế là được phẩm chứa hợp chất của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh của các phương án thứ nhất, thứ hai và thứ ba được nêu ở trên, và chất mang được dụng.

Trong phương án thứ năm, sáng chế là phương pháp điều trị bệnh được chọn từ bệnh ung thư, bệnh tự miễn, và bệnh truyền nhiễm bao gồm bước sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng hiệu quả của hợp chất của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh của các phương án thứ nhất, thứ hai và thứ ba, hoặc được phẩm của phương án thứ tư.

Các ví dụ về bệnh ung thư bao gồm u hắc tố (bao gồm u hắc tố tái phát, u hắc tố di căn, và u hắc tố niêm mạc), u lympho tế bào T ở da, ung thư biểu mô tế bào đáy dạng nốt, u thần kinh đệm, u tế bào hình sao giảm biệt hóa, u thần kinh đệm ít nhánh hình sao giảm biệt hóa, u nguyên bào đệm, và ung thư bàng quang.

Các ví dụ về các bệnh tự miễn bao gồm viêm khớp dạng thấp, lupus, bệnh celiac (không dung nạp với gluten), hội chứng Sjögren, đau đa cơ do thấp khớp, đa xơ cứng, viêm cột sống dính khớp, đái tháo đường typ 1, rụng tóc từng vùng, viêm mạch, và viêm động mạch thái dương.

Các ví dụ về các bệnh truyền nhiễm bao gồm mụn cóc, nhiễm cúm, lao, viêm gan B, cảm lạnh thông thường, nhiễm trùng liên cầu khuẩn, nhiễm trùng đường tiết niệu, viêm phổi, các bệnh lây truyền qua đường tình dục, HIV, và sốt rét.

Trong một khía cạnh của phương án thứ năm, bệnh là u lympho tế bào T ở da.

Trong phương án thứ sáu, sáng chế là phương pháp tăng cường đáp ứng miễn dịch đối với kháng nguyên ở đối tượng bao gồm bước đồng sử dụng cho đối tượng kháng nguyên và hợp chất của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh của các phương án thứ nhất, thứ hai và thứ ba, hoặc được phẩm của phương án thứ tư với lượng hiệu quả.

Trong khía cạnh thứ nhất của phương án thứ sáu, kháng nguyên được chọn từ kháng nguyên ung thư, kháng nguyên cúm, kháng nguyên virus viêm gan B. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "kháng nguyên ung thư" là để chỉ protein hoặc cacbohydrat mà hoặc được biểu hiện bởi các tế bào ung thư mà không bởi các tế bào khỏe mạnh hoặc được thể hiện bởi các tế bào ung thư với nồng độ cao hơn nhiều so với bởi các tế bào khỏe mạnh. Các ví dụ về các kháng nguyên ung thư bao gồm Alpha-fetoprotein (AFP) của khối u tế bào mầm không phải u tinh bào, CA 15-3 của ung thư vú, CA 19-9 của

ung thư tụy, CA 50 của các khối u đường dạ dày-ruột, CA 125 của ung thư buồng trứng/màng bụng, kháng nguyên ung thư phôi (carcinoembryonic antigen - CEA) của các khối u đường dạ dày-ruột và các khối u của các cơ quan nội tạng rắn, chất hướng sinh dục màng đệm ở người (human chorionic gonadotropin - HCG) của các khối u tế bào mầm không phải u tinh bào và ung thư nhau, tiểu đơn vị Microglobulin-beta 2 (b2-M) của đa u tủy, enolaza đặc hiệu thần kinh (neuron-specific enolase - NSE) của ung thư biểu mô tế bào nhỏ của phổi, NY-BR-40 của ung thư vú, kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (prostate specific antigen - PSA) của ung thư tuyến tiền liệt, kháng nguyên liên quan đến khối u tiết niệu (urinary tumor associated antigen - UTAA) của u hắc tố, họ NY-ESO-1 của họ ung thư/tinh hoàn, glycoprotein 100 (gp100) của u hắc tố, kháng nguyên liên quan đến u hắc tố 3 (Melanoma-associated antigen 3- MAGE-A3), CDX-1401 (kháng thể đơn dòng người đầy đủ với tính đặc hiệu đối với thụ thể tế bào hình cây DEC-205 được liên kết với kháng nguyên khối u NY-ESO-1), vaccin peptit dài 7 (long peptide vaccine 7 - LPV7, vaccin peptit được cấu thành từ kết hợp của bảy peptit dài tổng hợp (synthetic long peptide - SLP), mà mỗi trong số chúng có kích thước khoảng 30 axit amin, và có nguồn gốc từ các kháng nguyên tế bào ung thư tinh hoàn (cancer-testis antigen - CTA) và các protein biệt hóa tế bào hắc tố (melanocytic differentiation protein - MDP)), sản phẩm phân giải khối u tự thân, và các loại khác.

Trong khía cạnh thứ hai của phương án thứ sáu, kháng nguyên ung thư được chọn từ protein NY-ESO-1, peptit NY-ESO-1b, gp100, MAGE-3, CDX-1401, LPV7, và sản phẩm phân giải khối u tự thân.

Trong phương án thứ bảy, sáng chế là phương pháp điều trị ung thư bao gồm bước đồng sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng hiệu quả, hợp chất của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh của các phương án thứ nhất, thứ hai và thứ ba, hoặc được phẩm của phương án thứ tư; và tác nhân trị liệu thứ hai hoặc nhiều hơn một tác nhân trị liệu thứ hai được chọn từ tác nhân trị liệu miễn dịch và kháng thể trị liệu.

Các ví dụ về các tác nhân trị liệu miễn dịch bao gồm các Interleukin (IL-2, IL-7, IL-12), các Cytokin (các Interferon, G-CSF, Imiquimod), các Chemokin (CCL3, CCL26, CXCL7), các thuốc imit điều biến miễn dịch (các IMiD, chẳng hạn như thalidomid và các chất tương tự của nó là lenalidomid, pomalidomid, và ampremilast), cytosin

phosphat-guanosin, các oligodeoxynucleotit, và các glucan. Các tác nhân trị liệu miễn dịch cũng bao gồm các chất ức chế điểm kiểm tra.

Như được sử dụng ở đây, "chất ức chế điểm kiểm tra" là để chỉ tác nhân mà phong bế các protein nhất định được tạo ra bởi một số loại tế bào hệ thống miễn dịch, chẳng hạn như các tế bào T, và một số tế bào ung thư. Các protein này giúp khiến các đáp ứng miễn dịch được kiểm tra và có thể ngăn các tế bào T khỏi tiêu diệt các tế bào ung thư. Khi các protein này được phong bế, "các bộ hãm" trên hệ thống miễn dịch được tháo và các tế bào T có khả năng tiêu diệt các tế bào ung thư tốt hơn. Các ví dụ về các protein điểm kiểm tra được tìm thấy trên các tế bào T hoặc các tế bào ung thư bao gồm PD-1/PD-L1 và CTLA-4/B7-1/B7-2.

Các ví dụ về các chất ức chế điểm kiểm tra bao gồm các chất ức chế PD-1 Pembrolizumab (Keytruda), Nivolumab (Opdivo); các chất ức chế PD-L1 Atezolizumab (Tecentriq), Avelumab (Bavencio); và chất ức chế CTLA-4: Ipilimumab (Yervoy).

Trong khía cạnh thứ nhất của phương án thứ bảy, tác nhân trị liệu miễn dịch là chất ức chế điểm kiểm tra.

Trong khía cạnh thứ hai của phương án thứ bảy, tác nhân trị liệu miễn dịch là tác nhân mà kích thích khả năng miễn dịch chống ung thư. Các tác nhân này bao gồm các tác nhân chủ vận CD40 và các tác nhân chủ vận OX40. Các ví dụ về các tác nhân chủ vận CD40 bao gồm các kháng thể chủ vận CD40 (ví dụ, kháng thể đơn dòng). Các tác nhân chủ vận CD40 cụ thể bao gồm APX005M, CP-870,893 (Pfizer), Dacetuzumab (Seattle Genetics) và Chi Lob 7/4 (Đại học Southampton). Các ví dụ về các tác nhân chủ vận OX40 bao gồm các kháng thể chủ vận OX40 (ví dụ, các kháng thể đơn dòng). Các tác nhân chủ vận OX40 cụ thể bao gồm MED16469 (MedImmune), MED16383 (MedImmune), MED10562 (MedImmune), PF-04518600 (Pfizer), MOXR0916 (Genentech), GSK3174998 (GlaxoSmithKline) và INCAGN01949 (Agenux/Incyte).

Trong khía cạnh thứ ba của phương án thứ bảy, phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm bước đồng sử dụng cho đối tượng cần điều trị lượng hiệu quả, hợp chất của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh của các phương án thứ nhất, thứ hai và thứ ba, hoặc được phẩm của phương án thứ tư; và tác nhân trị liệu miễn dịch được chọn từ chất ức chế điểm kiểm tra, kháng thể chủ vận CD-40, kháng thể chủ vận OX-40 hoặc kết hợp của chúng. Ví dụ, lượng hiệu quả của hợp chất của khía cạnh bất kỳ trong số các khía

cạnh của các phương án thứ nhất, thứ hai và thứ ba, hoặc được phẩm của phương án thứ tư có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế điểm kiểm tra và kháng thể chủ vận CD-40. Trong một ví dụ khác, lượng hiệu quả của hợp chất của khía cạnh bất kỳ trong số các khía cạnh của các phương án thứ nhất, thứ hai và thứ ba, hoặc được phẩm của phương án thứ tư có thể được sử dụng kết hợp với chất ức chế điểm kiểm tra và kháng thể chủ vận OX-40.

Trong khía cạnh thứ tư của phương án thứ bảy, kháng thể trị liệu được chọn từ kháng thể chọn lọc đối với EGFR và kháng thể chọn lọc đối với Her 2.

Như được sử dụng ở đây, "EGFR" là để chỉ thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR; ErbB-1; HER1 ở người), protein xuyên màng mà là thụ thể đối với các thành viên của họ yếu tố tăng trưởng biểu bì (họ EGF) của các phối tử protein ngoại bào. Các ví dụ về các kháng thể chọn lọc đối với EGFR bao gồm Cetuximab (Erbix), Depatuxizumab mafodotin, Futuximabfor, Imgatuzumab, Laprituximab emtansine, Matuzumab, Necitumumab, Nimotuzumab (Theracim, Theraloc), Panitumumab (Vectibix), và Zalutumumab.

Như được sử dụng ở đây, "Her 2" là để chỉ thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì của người 2, cũng được biết đến là thụ thể tyrosin-protein kinaza erbB-2, CD340 (cụm biệt hóa 340), gen tiền gây ung thư Neu, Erbb2 (loài gặm nhấm), hoặc ERBB2 (người). Nó là protein mà trong cơ thể người được mã hóa bởi gen ERBB2, và là thành viên của họ thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (HER/EGFR/ERBB) ở người. Các ví dụ về các kháng thể chọn lọc đối với Her 2 bao gồm Trastuzumab (Herceptin), Pertuzumab (Perjeta), và Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla, cũng được biết đến như là TDM-1).

Việc tổng hợp các hợp chất có công thức I có thể dễ dàng đạt được bởi các nhà hóa học tổng hợp có kỹ năng thông thường. Các quy trình và các chất trung gian liên quan được bộc lộ, ví dụ như trong các bằng sáng chế Mỹ số 5,389,640; 6,200,592; 6,245,776; 6,348,462; và 6,486,168, các hướng dẫn liên quan của chúng được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

Các phương pháp như vậy có thể được tiến hành bằng cách sử dụng các chất phản ứng và/hoặc các chất trung gian được đơteri hóa và một cách tùy chọn, chứa đồng vị khác tương ứng để tổng hợp các hợp chất được mô tả ở đây, hoặc dẫn ra các quy trình

tổng hợp chuẩn đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật để bổ sung các nguyên tử đồng vị vào cấu trúc hóa học.

### **Các chế phẩm**

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm chứa lượng hiệu quả của hợp chất có công thức I (ví dụ, bao gồm bất kỳ trong số các công thức ở đây), hoặc muối, solvat, hoặc hydrat dược dụng của hợp chất đã nêu; và chất mang dược dụng. (Các) chất mang là "có thể chấp nhận được" với nghĩa có thể tương thích với các thành phần khác của công thức và, trong trường hợp chất mang dược dụng, không có hại cho người dùng nó với lượng được sử dụng trong dược phẩm.

Các chất mang, các chất bổ trợ và các chất dẫn dược dụng mà có thể được sử dụng trong các dược phẩm của sáng chế này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lecithin, các protein huyết thanh, chẳng hạn như albumin huyết thanh từ người, các hợp chất đệm chẳng hạn như các phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, các hỗn hợp glyxerit một phần của các axit béo thực vật bão hòa, nước, các muối hoặc các chất điện phân, chẳng hạn như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, các muối kẽm, silic oxit keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, các hợp chất trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, natri cacboxymetylxenluloza, các polyacrylat, các sáp, các polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và mỡ lông cừu.

Nếu cần thiết khả năng hòa tan và tính sinh khả dụng của các hợp chất của sáng chế trong các dược phẩm có thể được tăng cường bằng các phương pháp đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật này. Một phương pháp bao gồm việc sử dụng các tá dược chất béo trong công thức. Xem "Oral Lipid-Based Formulations: Enhancing the Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs (Drugs and the Pharmaceutical Sciences)," David J. Hauss, ed. Informa Healthcare, 2007; và "Role of Lipid Excipients in Modifying Oral and Parenteral Drug Delivery: Basic Principles and Biological Examples," Kishor M. Wasan, ấn bản Wiley-Interscience, 2006.

Một phương pháp đã biết khác để tăng cường tính sinh khả dụng là việc sử dụng của dạng vô định hình của hợp chất của sáng chế này được tạo công thức một cách tùy chọn với poloxame, chẳng hạn như LUTROL™ và PLURONIC™ (BASF Corporation), hoặc các copolyme khối của etylen oxit và propylen oxit. Xem bằng sáng chế Mỹ

7,014,866; và các công bố sáng chế Mỹ 20060094744 và 20060079502.

Các dược phẩm của sáng chế bao gồm các dược phẩm mà thích hợp cho việc sử dụng qua đường miệng, trực tràng, mũi, tại chỗ (bao gồm má và dưới lưỡi), âm đạo hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch và trong da). Trong một số phương án, hợp chất có các công thức được mô tả ở đây được sử dụng trong miệng. Trong một số phương án, hợp chất có các công thức được mô tả ở đây được sử dụng qua da (ví dụ, sử dụng các kỹ thuật dán qua da hoặc điện chuyển ion). Các chế phẩm bào chế khác có thể được trình bày một cách thuận tiện dưới dạng liều đơn vị, ví dụ, các viên nén, các viên nang giải phóng kéo dài, và trong các liposom, và có thể được bào chế bằng các phương pháp bất kỳ đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật dược khoa. Xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA (ấn bản lần thứ 17 1985).

Các phương pháp bào chế như vậy bao gồm bước đưa vào kết hợp với phân tử cần được sử dụng các thành phần chẳng hạn như chất mang mà cấu thành một hoặc nhiều thành phần phụ. Nói chung, các chế phẩm được bào chế bằng cách đưa vào kết hợp một cách đồng đều và kỹ càng các thành phần hoạt tính với các chất mang lỏng, các liposom hoặc các chất mang rắn được chia mịn, hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần thiết, tạo hình sản phẩm.

Trong một số phương án, các hợp chất được sử dụng theo đường miệng. Các chế phẩm của sáng chế thích hợp để sử dụng theo đường miệng có thể được trình bày dưới dạng các đơn vị riêng biệt chẳng hạn như các viên nang, các gói, hoặc các viên nén mỗi trong số chúng chứa lượng được xác định trước của thành phần hoạt tính; bột hoặc các hạt; dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng dạng nước hoặc chất lỏng không phải nước; nhũ tương lỏng dầu trong nước; nhũ tương lỏng nước trong dầu; được bao trong các liposom; hoặc dưới dạng liều lớn, v.v.. Các viên nang gelatin mềm có thể là hữu dụng để chứa các huyền phù như vậy, mà có thể tăng một cách có lợi tốc độ hấp thu hợp chất.

Trong trường hợp các viên nén để sử dụng theo đường miệng, các chất mang mà được sử dụng thông thường bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Các tác nhân làm trơn chảy, chẳng hạn như magie stearat, cũng thường được bổ sung vào. Đối với việc sử dụng theo đường miệng, dưới dạng viên nang, các chất pha loãng hữu dụng bao gồm lactoza và

trinh bột ngô sấy khô. Khi các huyền phù dạng nước được sử dụng theo đường miệng, các thành phần hoạt tính được kết hợp với các tác nhân nhũ hóa và tạo huyền phù. Nếu muốn, các tác nhân làm ngọt và/hoặc tạo vị và/hoặc tạo màu nhất định có thể được bổ sung.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng theo đường miệng bao gồm các viên ngậm quả trám chứa các thành phần về bản chất là để tạo vị, thông thường là sucroza và keo hoặc nhựa tragacan; và các viên ngậm chứa thành phần hoạt tính về bản chất là trợ chảy hạn như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và keo.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch tiêm vô trùng dạng nước và không phải nước mà có thể chứa các chất chống oxy hóa, các chất đệm, các chất kìm khuẩn và các chất hòa tan mà làm cho chế phẩm bảo chế đẳng trương với máu của người dùng dự định; và các huyền phù vô trùng dạng nước hoặc không phải nước mà có thể chứa các tác nhân tạo huyền phù và các tác nhân làm đặc. Các chế phẩm bảo chế có thể được trình bày trong các vật chứa nhiều liều hoặc liều đơn vị, ví dụ, các ống tiêm và các lọ được bịt kín, và có thể được lưu trữ trong điều kiện được làm khô đóng băng (được làm khô lạnh) đòi hỏi chỉ cần bổ sung chất mang lỏng vô trùng, ví dụ như nước để tiêm, ngay trước khi sử dụng. Các dung dịch và các huyền phù tiêm ngay lúc dùng có thể được bảo chế từ các bột, các hạt và các viên nén vô trùng.

Các dung dịch tiêm như vậy có thể là ở dạng, ví dụ, huyền phù nước hoặc dầu có thể tiêm được vô trùng. Huyền phù này có thể được bảo chế theo các kỹ thuật đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật sử dụng các tác nhân làm ướt hoặc phân tán thích hợp (chẳng hạn như, ví dụ, Tween 80) và các tác nhân tạo huyền phù. Chế phẩm có thể tiêm được vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù có thể tiêm được vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc được chấp nhận theo đường ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, như dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn và các dung môi được chấp nhận mà có thể được sử dụng là mannitol, nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu cố định, vô trùng được ứng dụng thường xuyên làm môi trường dung môi hoặc tạo huyền phù. Nhằm mục đích này, dầu cố định ngọt dịu bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Các axit béo, chẳng hạn như axit oleic và các dẫn xuất glyxerit của nó là hữu dụng trong việc bảo chế các chế phẩm để tiêm, như là các dầu được dụng tự nhiên, chẳng hạn như dầu ô

liu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt là trong các phiên bản được polyoxyetyl hóa của chúng. Các dung dịch hoặc huyền phù dầu này có thể cũng chứa chất pha loãng hoặc chất phân tán là rượu mạch dài.

Các dược phẩm của sáng chế này có thể được sử dụng dưới dạng viên đặt để sử dụng theo đường trực tràng. Các chế phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn lẫn hợp chất của sáng chế này với tác dược không kích ứng phù hợp mà rắn ở nhiệt độ phòng nhưng lỏng ở nhiệt độ tại trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng các thành phần hoạt tính. Các nguyên liệu như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, bơ cacao, sáp ong và các polyetylen glycol.

Các dược phẩm của sáng chế này có thể được sử dụng bằng khí dung hoặc hít vào mũi. Các chế phẩm như vậy được bào chế theo các kỹ thuật đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật dược phẩm và có thể được bào chế dưới dạng các dung dịch trong nước muối, sử dụng rượu benzyl hoặc các chất bảo quản thích hợp khác, các chất xúc tiến hấp thu để tăng cường tính sinh khả dụng, các floccabon, và/hoặc các tác nhân hòa tan hoặc phân tán khác đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật. Xem, ví dụ: Rabinowitz JD và Zaffaroni AC, bằng sáng chế Mỹ 6,803,031, được chuyển giao cho Alexza Molecular Delivery Corporation.

Các dược phẩm của sáng chế này có thể được sử dụng trong chế phẩm liposom.

Việc sử dụng tại chỗ các dược phẩm của sáng chế này là đặc biệt hữu dụng khi việc điều trị mong muốn bao gồm các khu vực hoặc các cơ quan dễ dàng tiếp cận bằng việc áp dụng tại chỗ. Đối với sự áp dụng tại chỗ với da, dược phẩm cần được bào chế với thuốc mỡ thích hợp chứa các hợp phần hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong chất mang. Các chất mang cho việc sử dụng tại chỗ của các hợp chất của sáng chế này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, dầu khoáng, dầu mỡ lỏng, dầu mỡ trắng, propylen glycol, hợp chất polyoxyetylen polyoxypropylen, sáp nhũ hóa, và nước. Mặt khác, dược phẩm có thể được bào chế với thuốc xức hoặc kem thích hợp chứa hợp chất hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong chất mang. Các chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, dầu khoáng, sorbitan monostearat, polysorbat 60, sáp của các este cetyl, rượu cetearyl, 2-octyldodecanol, rượu benzyl, và nước. Các dược phẩm của sáng chế này có thể cũng được áp dụng tại chỗ cho đường ruột phía dưới bằng chế phẩm thuốc đặt trực tràng hoặc trong chế phẩm thụt phù hợp. Các miếng dán

qua da tại chỗ và việc sử dụng theo cách điện chuyển ion là cũng được bao gồm trong sáng chế này.

Trong một phương án khác, chế phẩm của sáng chế này ngoài ra còn chứa tác nhân trị liệu thứ hai. Tác nhân trị liệu thứ hai có thể được chọn từ hợp chất hoặc tác nhân trị liệu bất kỳ đã được biết đến là có hoặc thể hiện các đặc tính ưu điểm khi được sử dụng với hợp chất có cùng cơ chế tác động như các hợp chất có công thức (I). Các tác nhân này bao gồm các tác nhân được biểu thị là hữu dụng kết hợp với resiquimod, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, protein NY-ESO-1, Montanide ISA®-51 VG, CDX-1401, poly-ICLC (phức của cacboxymethylxenluloza, axit polyinosinic-polyxytidylic, và ARN mạch đôi poly-L-lysin), LPV7, peptit Tetanus (peptit hỗ trợ độc tố uốn ván QYIKANSKFIGITEL), sản phẩm phân giải khối u tự thân, CDX-1307 (kháng thể đơn dòng ở người nhắm đến thụ thể mannoza, được hợp nhất với chuỗi gonadotropin- $\beta$  màng đệm ở người (hCG- $\beta$ ), kháng nguyên khối u được biểu hiện thường xuyên bởi các ung thư biểu mô bao gồm ung thư bàng quang), và các tác nhân hóa trị liệu khác.

Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất các dạng liều riêng biệt của hợp chất của sáng chế này và một hoặc nhiều trong số các tác nhân trị liệu thứ hai được mô tả ở trên, trong đó các hợp chất và tác nhân trị liệu thứ hai được kết hợp với nhau. Thuật ngữ "được kết hợp với nhau" như được sử dụng ở đây nghĩa là các dạng liều riêng biệt được đóng gói cùng nhau hoặc nếu không thì được gắn với nhau sao cho nó dễ dàng thấy được rằng các dạng liều riêng biệt được nhằm để được bán và được sử dụng cùng nhau (trong vòng ít hơn 24 giờ so với nhau, một cách liên tiếp hoặc một cách đồng thời).

Trong các dược phẩm của sáng chế, các hợp chất của sáng chế có mặt với lượng hiệu quả. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng hiệu quả" là để chỉ lượng mà, khi được sử dụng trong chế độ dùng liều phù hợp, là đủ để điều trị (theo cách trị liệu hoặc dự phòng) rối loạn mục tiêu. Ví dụ, để giảm hoặc cải thiện mức độ nghiêm trọng, khoảng thời gian hoặc tiến triển của rối loạn được điều trị, ngăn ngừa sự phát triển của rối loạn được điều trị, gây ra sự thoái lui của rối loạn được điều trị, hoặc tăng cường hoặc cải thiện (các) hiệu quả dự phòng hoặc trị liệu của một liệu pháp khác.

Mối tương liên của các liều lượng đối với các động vật và con người (trên cơ sở miligram mỗi mét vuông bề mặt cơ thể) được mô tả trong Freireich et al., (1966) Cancer Chemother. lần tái bản 50: 219. Diện tích bề mặt cơ thể có thể được xác định xấp xỉ từ

chiều cao và cân nặng của bệnh nhân. Xem, ví dụ, Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, N.Y., 1970, 537.

Trong một phương án, lượng hiệu quả của hợp chất của sáng chế này có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 500 mg/ngày. Trong các khía cạnh cụ thể hơn của phương án này, lượng hiệu quả của hợp chất của sáng chế này nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 mg - 400 mg/ngày, từ khoảng 5 mg - 300 mg/ngày, từ khoảng 10 mg - 250 mg/ngày, từ khoảng 20 mg - 200 mg/ngày, từ khoảng 50 mg - 200 mg/ngày và từ khoảng 100 mg - 200 mg/ngày. Các lượng liều lượng hiệu quả có thể được sử dụng dưới dạng một liều đơn mỗi ngày, hoặc dưới dạng các liều chia được sử dụng hai, ba hoặc bốn lần một ngày, ví dụ, 50 mg một lần mỗi ngày, hoặc 25 mg hai lần mỗi ngày; 100 mg một lần mỗi ngày, hoặc 50 mg hai lần mỗi ngày; hoặc 200 mg một lần mỗi ngày, hoặc 100 mg hai lần mỗi ngày.

Các liều hiệu quả cũng sẽ thay đổi, như được nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, phụ thuộc vào các bệnh được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh, đường sử dụng, giới tính, tuổi và tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân, việc sử dụng tá dược, các khả năng đồng sử dụng với các điều trị trị liệu khác chẳng hạn như việc sử dụng các tác nhân khác và quyết định của bác sĩ điều trị. Ví dụ, hướng dẫn để lựa chọn liều hiệu quả có thể được xác định bằng cách tham chiếu tới thông tin kê đơn đối với hợp chất có công thức (I).

Đối với các dược phẩm mà chứa tác nhân trị liệu thứ hai, lượng hiệu quả của tác nhân trị liệu thứ hai nằm trong khoảng từ 20% đến 100% của liều lượng được sử dụng thông thường trong chế độ trị liệu đơn sử dụng chỉ tác nhân này. Tốt hơn là, lượng hiệu quả nằm trong khoảng từ 70% đến 100% của liều trị liệu đơn bình thường. Các liều lượng trị liệu đơn bình thường của các tác nhân trị liệu thứ hai này là đã được biết đến rộng rãi trong lĩnh vực kỹ thuật. Xem, ví dụ, Wells et al., eds., Pharmacotherapy Handbook, ấn bản lần 2, Appleton and Lange, Stamford, Conn. (2000); PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, ấn bản cao cấp, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif. (2000), mỗi trong số các tài liệu này được kết hợp toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Được dự kiến rằng một số trong số các tác nhân trị liệu thứ hai được viện dẫn ở trên sẽ tác động đồng vận với các hợp chất của sáng chế này. Khi điều này xảy ra, nó sẽ

cho phép liều lượng hiệu quả của tác nhân trị liệu thứ hai và/hoặc hợp chất của sáng chế này được giảm so với liều lượng cần thiết trong việc trị liệu đơn. Điều này có ưu điểm là tối thiểu hóa các tác dụng phụ độc của tác nhân trị liệu thứ hai hoặc của hợp chất của sáng chế này, các cải thiện đồng vận về hiệu quả, cải thiện độ dễ dàng sử dụng hoặc dùng và/hoặc giảm chi phí chung của việc điều chế hợp chất hoặc bào chế.

### **Các phương pháp điều trị**

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh mà được điều trị có lợi bằng resiquimod ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước sử dụng cho bệnh nhân lượng hiệu quả của hợp chất hoặc chế phẩm của sáng chế này. Các bệnh như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các khối u, chẳng hạn như u hắc tố (tái phát, di căn hoặc niêm mạc), u lympho tế bào T ở da, ung thư biểu mô tế bào đáy dạng nốt, u thần kinh đệm, u tế bào hình sao giảm biệt hóa, u thần kinh đệm ít nhánh hình sao giảm biệt hóa, u nguyên bào đệm, ung thư bàng quang, và u sùi dạng nấm; dày sừng quang hóa; mụn cóc; các dị ứng, bao gồm viêm mũi dị ứng và suyễn; lao (bao gồm tiềm ẩn); viêm gan B; cúm và các bệnh ác tính nghiêm trọng khác.

Các hợp chất được bộc lộ ở đây cũng có thể được sử dụng làm chất tăng cường hoặc chất hỗ trợ trong quá trình tiêm phòng cúm,

Việc định danh bệnh nhân cần việc điều trị như vậy có thể là theo đánh giá của bệnh nhân hoặc chuyên gia chăm sóc sức khỏe và có thể là chủ quan (ví dụ, ý kiến) hoặc khách quan (ví dụ, có thể đo được bằng phương pháp thử nghiệm hoặc chẩn đoán).

Trong một phương án khác, bất kỳ trong số các phương pháp điều trị ở trên bao gồm bước đồng sử dụng thêm cho bệnh nhân cần điều trị một hoặc nhiều các tác nhân trị liệu thứ hai. Việc lựa chọn tác nhân trị liệu thứ hai có thể được thực hiện từ tác nhân trị liệu thứ hai bất kỳ đã biết là hữu dụng cho việc đồng sử dụng với các hợp chất của sáng chế. Việc lựa chọn tác nhân trị liệu thứ hai là cũng phụ thuộc vào bệnh hoặc tình trạng cụ thể cần được điều trị. Các ví dụ về các tác nhân trị liệu thứ hai mà có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế này là các tác nhân được nêu ở trên để sử dụng trong các chế phẩm kết hợp chứa hợp chất của sáng chế này và tác nhân trị liệu thứ hai.

Cụ thể là, các liệu pháp kết hợp của sáng chế này bao gồm đồng sử dụng hợp chất có công thức I và tác nhân trị liệu thứ hai cho bệnh nhân cần điều trị để điều trị các tình

trạng sau đây (với tác nhân trị liệu thứ hai cụ thể được chỉ ra trong ngoặc đơn tiếp sau chỉ định): các khối u (protein NY-ESO-1; Montanide ISA 51 VG); u hắc tố tái phát; u hắc tố giai đoạn IIA; u hắc tố giai đoạn IIB; u hắc tố giai đoạn IIC; u hắc tố giai đoạn IIIA; u hắc tố giai đoạn IIIB; u hắc tố giai đoạn IIIC; u hắc tố giai đoạn IV (Montanide ISA 51 VG); u hắc tố (gp100); các khối u ác tính tiến triển (CDX-1401 và/hoặc Poly-ICLC); u hắc tố; u hắc tố di căn; u hắc tố niêm mạc (Vaxxin Peptit (LPV7) kết hợp với peptit Tetanus và/hoặc PolyICLC); u thần kinh đệm; u tế bào hình sao giảm biệt hóa; u thần kinh đệm ít nhánh hình sao giảm biệt hóa; u nguyên bào đệm (tiêm chủng tạo xung DC sản phẩm phân giải khối u tự thân); ung thư bàng quang (CDX-1307); các dị ứng (phtalat).

Thuật ngữ "được đồng sử dụng" như được sử dụng ở đây nghĩa là tác nhân trị liệu thứ hai có thể được sử dụng cùng với hợp chất của sáng chế này dưới dạng một phần của dạng liều lượng đơn (chẳng hạn như chế phẩm của sáng chế này chứa hợp chất của sáng chế và tác nhân trị liệu thứ hai như được mô tả ở trên) hoặc dưới dạng các dạng nhiều liều lượng, riêng rẽ. Mặt khác, tác nhân bổ sung có thể được sử dụng trước, liên tiếp với, hoặc sau việc sử dụng của hợp chất của sáng chế này. Trong việc điều trị liệu pháp kết hợp như vậy, cả các hợp chất của sáng chế này và (các) tác nhân trị liệu thứ hai được sử dụng bằng các phương pháp thông thường. Việc sử dụng của chế phẩm của sáng chế này, chứa cả hợp chất của sáng chế và tác nhân trị liệu thứ hai, cho bệnh nhân không loại trừ việc sử dụng riêng lẻ của cùng tác nhân trị liệu này, tác nhân trị liệu thứ hai bất kỳ khác hoặc hợp chất bất kỳ của sáng chế này cho bệnh nhân đã nêu tại một thời điểm khác trong suốt quá trình điều trị.

Trong một phương án của sáng chế, trong đó tác nhân trị liệu thứ hai được sử dụng cho đối tượng, lượng hiệu quả của hợp chất của sáng chế này là ít hơn lượng hiệu quả của nó mà tại đó tác nhân trị liệu thứ hai không được sử dụng. Trong một phương án khác, lượng hiệu quả của tác nhân trị liệu thứ hai là ít hơn lượng hiệu quả của nó mà tại đó hợp chất của sáng chế này không được sử dụng. Theo cách này, các tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến các liều cao của từng tác nhân có thể được tối thiểu hóa. Các ưu điểm tiềm năng khác (bao gồm, không giới hạn ở, các chế độ dùng liều cải thiện và/hoặc chi phí thuốc được giảm) sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Trong một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng của hợp chất có công thức I một mình hoặc cùng với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu thứ hai được đề cập ở trên trong việc sản xuất thuốc, hoặc dưới dạng chế phẩm đơn hoặc dưới dạng các dạng liều lượng riêng lẻ, cho việc điều trị hoặc ngăn ngừa ở bệnh nhân mắc bệnh, rối loạn hoặc triệu chứng được nêu ở trên. Một khía cạnh khác của sáng chế là hợp chất có công thức I để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa ở bệnh nhân mắc bệnh, rối loạn hoặc triệu chứng của nó được mô tả ở đây.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

#### **Việc tổng hợp được nêu làm ví dụ**

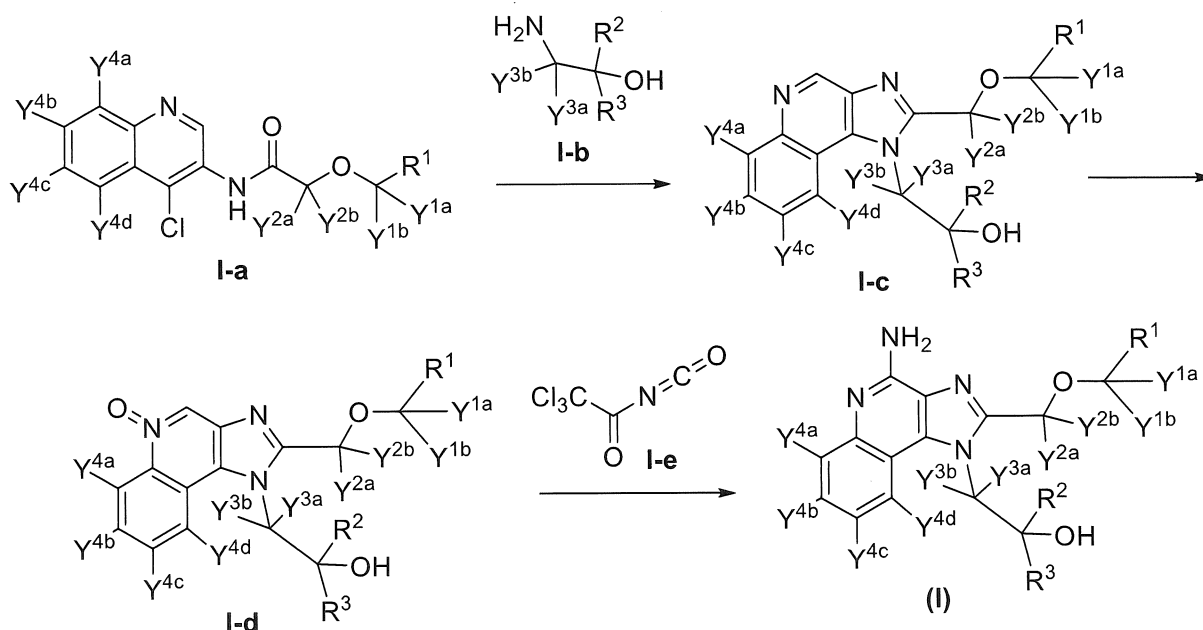
Các từ viết tắt sau đây được sử dụng trong các ví dụ được mô tả dưới đây

|               |                             |
|---------------|-----------------------------|
| DCM           | diclometan                  |
| DMF           | <i>N,N</i> -dimetylformamit |
| DMSO          | dimetyl sulfoxit            |
| EA            | etyl axetat                 |
| FCC           | sắc ký cột nhanh            |
| h             | (các) giờ                   |
| HPLC          | sắc ký lỏng hiệu năng cao   |
| LCMS          | đo khối phổ-sắc ký lỏng     |
| <i>m</i> CPBA | axit 3-cloperbenzoic        |
| MeOH          | metanol                     |
| NMR           | cộng hưởng từ hạt nhân      |
| PE            | ete dầu mỏ                  |
| rt            | nhiệt độ phòng              |
| THF           | tetrahydrofuran             |
| TLC           | sắc ký lớp mỏng             |

Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế bằng nhiều cách khác nhau đã được biết đến rộng rãi bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật tổng hợp hữu cơ. Ví dụ như, các hợp chất của sáng chế có thể được tổng hợp sử dụng các phương pháp được mô tả dưới đây, cùng với các phương pháp tổng hợp đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật hóa hữu cơ tổng hợp, hoặc các biến thể của nó như được thấy rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các hợp chất của sáng chế có thể được tổng hợp bằng các bước sau đây được liệt kê trong sơ đồ chung 1 mà bao gồm các trình tự khác nhau để lắp ghép các chất trung gian **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, và **I-e**. Các vật liệu ban đầu hoặc là có sẵn thương mại hoặc được tạo ra bởi các quy trình xử lý đã biết trong tài liệu được báo cáo hoặc như được minh họa. Ví dụ, các chất phản ứng và các chất phản ứng được đơteri hóa có thể hoặc là được mua hoặc được điều chế dễ dàng bằng các phương pháp để điều chế các hợp chất được mô tả ở đây chẳng hạn như các hợp chất có các công thức I, Ia hoặc Ib với mức độ kết hợp đơteri lớn hơn 90%, chẳng hạn như lớn hơn 95% tại mỗi vị trí được chỉ định với D. Các chất phản ứng được đơteri hóa như vậy bao gồm  $d_5$ -etanol có sẵn từ Sigma Aldrich ở độ tinh khiết đồng vị D 99,5% nguyên tử, axeton- $d_6$  có sẵn từ Sigma Aldrich ở độ tinh khiết đồng vị D 99,9% nguyên tử và lithi nhôm hydrua ( $LiAlD_4$ ) được đơteri hóa.

Cách thông thường để điều chế các hợp chất có công thức (I) sử dụng các chất trung gian **I-a**, **I-b**, **I-c**, **I-d**, và **I-e** được liệt kê trong Sơ đồ chung 1.

Sơ đồ chung 1

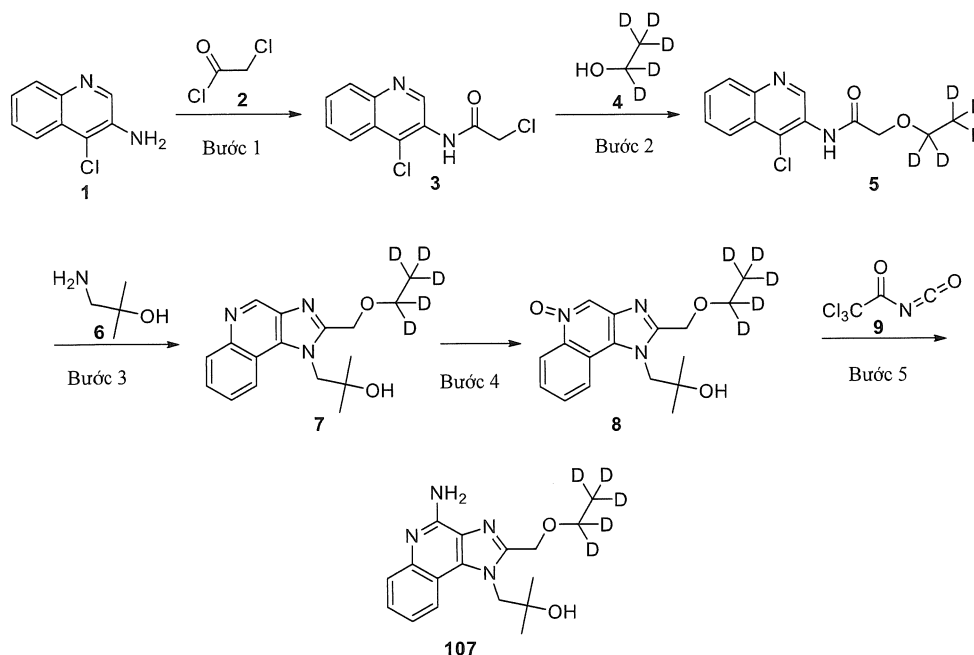


trong đó  $Y^{1a}$ ,  $Y^{1b}$ ,  $Y^{2a}$ ,  $Y^{2b}$ ,  $Y^{3a}$ ,  $Y^{3b}$ ,  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ ,  $Y^{4d}$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ , và  $R^3$  được xác định như trong công thức (I), ở trên.

Trong sơ đồ chung 1, việc đóng vòng của **1-a** và **1-b** với sự có mặt của axit *p*-toluensulfonic và trong dung môi, ví dụ, etyl axetat, tạo ra chất trung gian ba vòng **I-c**. Việc oxy hóa của **I-c** sử dụng chất oxy hóa (ví dụ, axit 3-cloperbenzoic (mCPBA)) trong dung môi, ví dụ, diclometan, tạo ra **I-d**. Việc xử lý của **I-d** bằng tricloaxetyl isoxyanat trong dung môi được tiếp theo bởi việc xử lý bằng bazơ, ví dụ, natri metoxit, trong dung môi, ví dụ, metanol, tạo ra hợp chất có công thức (I) mong muốn.

Trong sơ đồ chung 1, việc đóng vòng của **1-a** và **1-b** với sự có mặt của axit *p*-toluensulfonic và trong dung môi, ví dụ, etyl axetat, tạo ra chất trung gian ba vòng **I-c**. Việc oxy hóa của **I-c** sử dụng chất oxy hóa (ví dụ, axit 3-cloperbenzoic (mCPBA)) trong dung môi, ví dụ, diclometan, tạo ra **I-d**. Việc xử lý của **I-d** bằng tricloaxetyl isoxyanat trong dung môi được tiếp theo bởi việc xử lý bằng bazơ, ví dụ, natri metoxit, trong dung môi, ví dụ, metanol, tạo ra hợp chất có công thức (I) mong muốn.

**Ví dụ 1: Hợp chất 107, 1-(4-amino-2-((etoxy-*d*<sub>5</sub>)metyl)-1H-imidazo[4,5-*c*]quinolin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol**



**Bước 1. 2-clo-N-(4-cloquinolin-3-yl)axetamit (Hợp chất 3)**

Vào dung dịch của hợp chất 1 (2,0 g, 11,2 mmol, 1 eq) và trietylamin (3,4 g, 33,6 mmol, 3 eq) trong DCM (40 mL) tại 0°C được bổ sung cloaxetyl clorua (2,52 g, 22,4 mmol, 2 eq) và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng HCl 1N, nước và nước muối, và được cô đặc *trong môi trường chân không*. Phần cặn thô được tinh sạch thông qua FCC (rửa giải với PE/EA: 1/1) để thu được hợp chất 3 (1,2 g, 39,5%). TLC: rửa giải với PE/EA: 1/1; hợp chất 1 R<sub>f</sub> = 0,4; hợp chất 3 R<sub>f</sub> = 0,6.

**Bước 2. N-(4-cloquinolin-3-yl)-2-(etoxy-*d*<sub>5</sub>)axetamit (Hợp chất 5)**

Vào hỗn hợp của natri hydrua (0,42 g, 60% trong dầu, 10,6 mmol, 3,0 eq) trong THF tại 0°C được bổ sung etanol-*d*<sub>5</sub> (4, 0,54 g, 10,6 mmol, 3,0 eq) trong THF (10 mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Tributylamoni iodua (TBAI, 0,27 g) và dung dịch của hợp chất 3 (0,9 g, 3,52 mmol, 1,0 eq) trong THF (10 mL) sau đó được bổ sung hỗn hợp thu được được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, và được làm khô qua Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, được lọc, được cô đặc *trong môi trường chân không*. Sản phẩm thô thu được được tinh sạch

thông qua FCC (rửa giải với PE/EA: 1/1) để thu được hợp chất **5** (0,5 g, 53%). TLC: rửa giải với PE/EA: 1/1; hợp chất **3**  $R_f = 0,6$ ; hợp chất **5**  $R_f = 0,5$ .

**Bước 3. 1-(2-((etoxy-*d*<sub>5</sub>)metyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (Hợp chất 7)**

Hỗn hợp của hợp chất **5** (0,5 g, 1,86 mmol, 1 eq), hợp chất amin **6** (0,25 g, 2,79 mmol, 1,5 eq) và axit *p*-toluensulfonic (50 mg, eq) được gia nhiệt trong ống bít kín ở 125°C trong 15 giờ và hỗn hợp phản ứng sau đó được để nguội đến nhiệt độ phòng. Diclometan và NaHCO<sub>3</sub> nước bão hòa được bổ sung, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 15 phút. Lớp hữu cơ được phân tách và được rửa tuần tự với NaHCO<sub>3</sub> nước bão hòa và nước, được làm khô qua K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, được lọc và được cô đặc trong môi trường chân không. Cặn thô được tinh sạch thông qua FCC (rửa giải với DCM/MeOH: 15/1) để thu được hợp chất **7** (0,6 g, 94%). TLC: rửa giải với DCM/MeOH: 10/1; hợp chất **5**  $R_f = 0,9$ ; hợp chất **7**  $R_f = 0,4$ .

**Bước 4. 2-((etoxy-*d*<sub>5</sub>)metyl)-1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin 5-oxit (Hợp chất 8)**

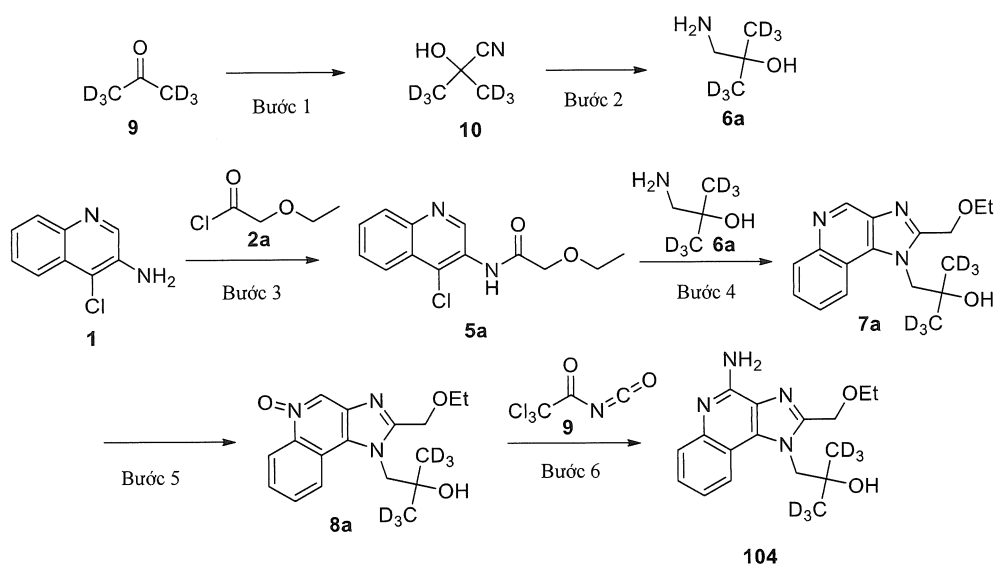
Vào dung dịch của hợp chất **7** (0,6 g, 1,96 mmol, 1 eq) trong diclometan (10 mL) tại 0°C được bổ sung *m*CPBA (0,68 g, 3,92 mmol, 2 eq). Hỗn hợp thu được sau đó được khuấy trong 10 phút tại 0°C, và sau đó tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng diclometan (20 mL) và natri bicacbonat nước bão hòa (25 mL), và sau đó được khuấy trong 15 phút. Lớp nước được phân tách và được chiết bằng diclometan (3 x 25 mL), và các phần hữu cơ được kết hợp được làm khô qua kali cacbonat, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh sạch thông qua FCC (rửa giải với DCM/MeOH: 15/1) để thu được hợp chất **8** (0,5 g, 79%). TLC: rửa giải với DCM/MeOH: 10/1; hợp chất **7**  $R_f = 0,4$ ; hợp chất **8**  $R_f = 0,3$ .

**Bước 5. 1-(4-amino-2-((etoxy-*d*<sub>5</sub>)metyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-2-metylpropan-2-ol (Hợp chất 107)**

Vào dung dịch của hợp chất **8** (0,3 g, 0,94 mmol, 1 eq) trong diclometan (10 mL) tại 0°C được bổ sung tricloaxetyl isoxyanat **9** (0,29 g, 1,55 mmol, 1,66 eq) với việc khuấy. Phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút, và sau đó ở 55°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn thu được được hòa tan trong metanol (10 mL). Natri metoxit (0,46 g, 8,43 mmol, 9,0 eq) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở 55°C trong 2 giờ và sau đó được làm mát đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được cô đặc

dưới áp suất giảm và cặn thu được được tinh sạch bằng FCC (rửa giải với DCM/MeOH: 15/1) để thu được hợp chất **I-1** (0,15 g, 50%). TLC: rửa giải với DCM/MeOH: 10/1; hợp chất **8**  $R_f = 0,3$ ; hợp chất **107**  $R_f = 0,4$ .  $^1\text{H}$  NMR trong  $\text{CDCl}_3$  được thể hiện trên các hình vẽ từ 1A đến 1C. LCMS:  $m/z$  320,25  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

**Ví dụ 2: Hợp chất 104, 2-((4-amino-2-(etoxymetyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)methyl)propan-1,1,1,3,3,3- $d_6$ -2-ol**



**Bước 1. 2-hydroxy-2-(methyl- $d_3$ )propannitril-3,3,3- $d_3$  (10)**

Vào dung dịch của axeton- $d_6$  (10 g, 249 mmol, 1 eq) trong DCM (100 mL) được bổ sung TMS-CN (29,7 g, 299 mmol, 1,2 eq) và kẽm clorua (7,9 g, 24,9 mmol, 0,1 eq) tại  $0^\circ\text{C}$  và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Phản ứng được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng ethyl axetat (3 x 30 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô qua  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , được lọc, được cô đặc trong môi trường chân không để thu được hợp chất **10** thô (9,1 g, 55%) mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh sạch thêm.

**Bước 2. 2-(aminometyl)propan-1,1,1,3,3,3- $d_6$ -2-ol (6a)**

Vào dung dịch của hợp chất **10** (3,0 g, 44,7 mmol, 1 eq) trong THF (30 mL) tại  $0^\circ\text{C}$  được bổ sung  $\text{LiAlH}_4$  (3,4 g, 89,4 mmol, 2 eq) và hỗn hợp thu được được khuấy ở  $70^\circ\text{C}$  trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng ethyl axetat (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô qua natri sulfat, được lọc, và được cô đặc để thu được hợp chất **6a** thô (0,9 g, 28%), mà được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh sạch thêm.

**Bước 3. N-(4-cloquinolin-3-yl)-2-etoxyaxetamit (5a)**

Hợp chất **1** (1,0 g, 5,6 mmol, 1 eq) và triethylamin (1,7 g, 16,8 mmol, 3 eq) được hòa tan trong DCM (20 mL) và hỗn hợp thu được được làm mát đến 0°C. Hợp chất **2a** (1,37 g, 11,2 mmol, 2 eq) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp được rửa bằng HCl 1 N, được cô đặc *trong môi trường chân không*. Sản phẩm thô thu được được tinh sạch thông qua FCC (rửa giải với PE/EA: 1/1) để tạo ra hợp chất **5a** (0,6 g, 40%). TLC: rửa giải với PE/EA: 1/1; hợp chất **1** R<sub>f</sub> = 0,4; hợp chất **5a** R<sub>f</sub> = 0,5.

**Bước 4. 2-((2-(etoxyethyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)methyl)propan-1,1,1,3,3,3-d<sub>6</sub>-2-ol (7a)**

Hỗn hợp của hợp chất **5a** (0,5 g, 1,78 mmol, 1 eq), hợp chất **6a** (0,25 g, 3,5 mmol, 2 eq) và axit *p*-toluensulfonic (0,05 g) trong bình áp suất được phủ TEFLON được gia nhiệt ở 125°C trong 15 giờ và chúng được để nguội đến nhiệt độ phòng. Diclometan (50 mL) và NaHCO<sub>3</sub> nước bão hòa (10 mL) được bổ sung, và hỗn hợp thu được được khuấy trong 15 phút. Lớp hữu cơ được phân tách và được rửa tuần tự với NaHCO<sub>3</sub> nước bão hòa và nước, được làm khô qua K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, được lọc và được cô đặc *trong môi trường chân không*. Sản phẩm được tinh sạch thông qua FCC (rửa giải với DCM/MeOH: 15/1) để thu được hợp chất **7a** (0,6 g, 99%). TLC: rửa giải với DCM/MeOH: 10/1; hợp chất **5a** R<sub>f</sub> = 0,9; hợp chất **7a** R<sub>f</sub> = 0,4.

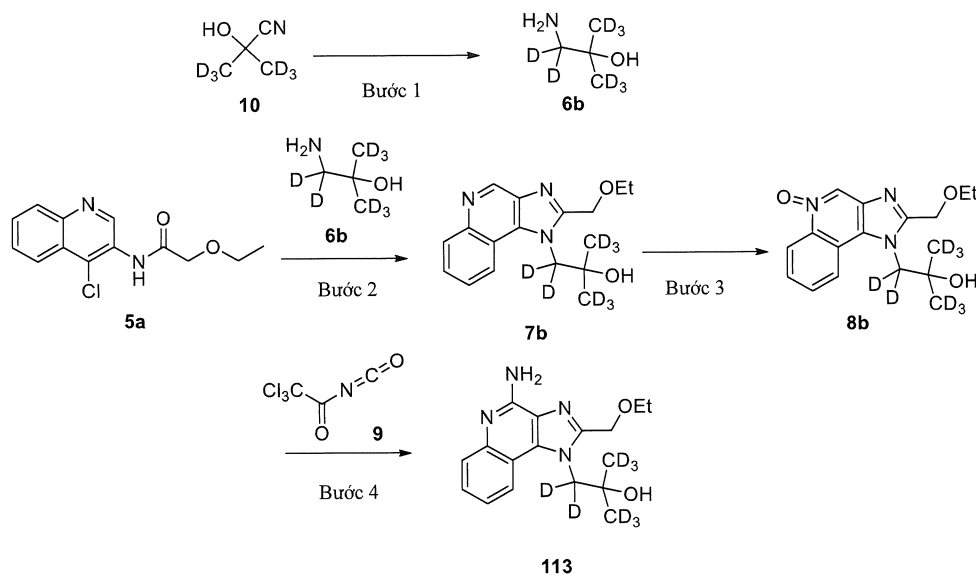
**Bước 5. 2-(etoxyethyl)-1-(2-hydroxy-2-(methyl-d<sub>3</sub>)propyl-3,3,3-d<sub>3</sub>)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin 5-oxit (8a)**

Vào dung dịch của hợp chất **7a** (0,4 g, 1,42 mmol, 1 eq) trong diclometan (10 mL) tại 0°C được bổ sung *m*CPBA (0,49 g, 2,84 mmol, 2 eq). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong mười phút và sau đó tại nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (20 mL) và natri bicacbonat nước bão hòa (25 mL), và sau đó được khuấy trong 15 phút. Lớp nước được phân tách và được chiết bằng diclometan (3 x 25 mL). Các phần hữu cơ được kết hợp được làm khô qua kali cacbonat, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh sạch thông qua FCC (rửa giải với DCM/MeOH: 15/1) để thu được hợp chất **8a** (0,2 g, 47%). TLC: rửa giải với DCM/MeOH: 10/1; hợp chất **7a** R<sub>f</sub> = 0,4; hợp chất **8a** R<sub>f</sub> = 0,3.

**Bước 6. 2-((4-amino-2-(etoxymetyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)metyl)propan-1,1,1,3,3,3-*d*<sub>6</sub>-2-ol (104)**

Vào dung dịch của hợp chất **8a** (0,25 g, 0,84 mmol, 1 eq) trong diclometan (10 mL) tại 0°C được bổ sung tricloaxetyl isoxyanat **9** (0,26 g, 1,4 mmol, 1,66 eq) với việc khuấy. Phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút và sau đó ở 55°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm và cặn thu được được hòa tan trong metanol (10 mL). Natri metoxit (0,41 g, 7,56 mmol, 9 eq) được bổ sung và hỗn hợp thu được được khuấy ở 55°C trong 2 giờ, được làm mát đến nhiệt độ phòng, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh sạch thông qua FCC (rửa giải với DCM/MeOH: 15/1) để thu được **104** (110 mg, 44%). TLC: rửa giải với DCM/MeOH: 10/1; hợp chất **8a** R<sub>f</sub> = 0,4; **I-2** R<sub>f</sub> = 0,4. <sup>1</sup>H NMR trong MeOD được thể hiện trên các hình vẽ từ 2A đến 2C. LCMS: m/z 321,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ví dụ 3: Hợp chất 113, 1-(4-amino-2-(etoxymetyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-2-(metyl-*d*<sub>3</sub>)propan-1,1,3,3,3-*d*<sub>5</sub>-2-ol**



**Bước 1. 1-amino-2-(metyl-*d*<sub>3</sub>)propan-1,1,3,3,3-*d*<sub>5</sub>-2-ol (6b)**

Vào dung dịch của hợp chất **10** (3,0 g, 44,7 mmol, 1 eq) trong THF (30 mL) được bổ sung LiAlD<sub>4</sub> (3,4 g, 89,4 mmol, 2 eq) tại 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 3 giờ. Phản ứng được làm ngừng bằng nước và được chiết bằng etyl axetat (3 x 30 mL). Các lớp hữu cơ được làm khô bằng Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, được lọc và được cô đặc để thu được hợp chất **6b** (1,0 g, 30%).

**Bước 2. 1-(2-(etoxymetyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-2-(metyl-*d*<sub>3</sub>)propan-1,1,3,3,3-*d*<sub>5</sub>-2-ol (7b)**

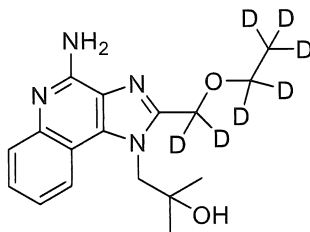
Hỗn hợp của hợp chất **5a** (0,5 g, 1,78 mmol, 1 eq), hợp chất **6b** (0,26 g, 3,56 mmol, 2 eq) và axit *p*-toluensulfonic (50 mg) được gia nhiệt trong bình kín ở 125°C trong 15 giờ và được để nguội đến nhiệt độ phòng. Diclometan và NaHCO<sub>3</sub> nước bão hòa được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Lớp hữu cơ được phân tách và được rửa tuần tự với NaHCO<sub>3</sub> nước bão hòa và nước, được làm khô qua K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, được lọc, và được cô đặc trong môi trường chân không. Cặn thô được tinh sạch thông qua FCC (rửa giải với DCM/MeOH: 15/1) để thu được hợp chất **7b** (0,5 g, 93%). TLC: rửa giải với DCM/MeOH: 10/1; hợp chất **5a** R<sub>f</sub> = 0,9; hợp chất **7b** R<sub>f</sub> = 0,4.

**Bước 3. 2-(etoxymetyl)-1-(2-hydroxy-2-(metyl-*d*<sub>3</sub>)propyl-1,1,3,3,3-*d*<sub>5</sub>)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin 5-oxit (8b)**

Vào dung dịch của hợp chất **7b** (0,5 g, 1,76 mmol, 1 eq) trong diclometan (10 mL) tại 0°C được bổ sung *m*CPBA (0,43 g, 2,52 mmol, 2 eq). Phản ứng được khuấy tại nhiệt độ phòng trong ba giờ, được pha loãng bằng diclometan (20 mL), và natri bicacbonat nước bão hòa (25 mL), và được khuấy trong 15 phút. Lớp nước được phân tách và được chiết bằng diclometan (3 x 25 mL). Các lớp hữu cơ được kết hợp được làm khô qua kali cacbonat, được lọc, và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh sạch thông qua FCC (rửa giải với DCM/MeOH: 15/1) để thu được hợp chất **8b** (0,18 g, 34%). TLC: rửa giải với DCM/MeOH: 10/1; hợp chất **7b** R<sub>f</sub> = 0,4; hợp chất **8b** R<sub>f</sub> = 0,3.

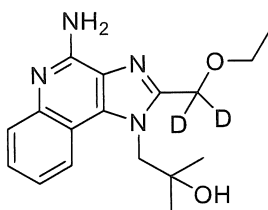
**Bước 4. 1-(4-amino-2-(etoxymetyl)-1H-imidazo[4,5-c]quinolin-1-yl)-2-(metyl-*d*<sub>3</sub>)propan-1,1,3,3,3-*d*<sub>5</sub>-2-ol (113)**

Vào dung dịch của hợp chất **8b** (0,18 g, 0,6 mmol, 1 eq) trong diclometan (10 mL) tại 0°C được bổ sung tricloaxetyl isoxyanat (0,19 g, 1,0 mmol, 1,66 eq) với việc khuấy. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 55°C trong 1 giờ và sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thu được được hòa tan trong metanol (10 mL), và natri metoxit (0,29 g, 5,4 mmol, 9 eq) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở 55°C trong 2 giờ, và sau đó được để nguội tới nhiệt độ phòng và được cô đặc dưới áp suất giảm. Cặn thô được tinh sạch thông qua FCC (rửa giải với DCM/MeOH: 15/1) để thu được **113** (0,12 g, 67%). TLC: rửa giải với DCM/MeOH: 10/1; hợp chất **8b** R<sub>f</sub> = 0,4. <sup>1</sup>H NMR trong MeOD như được thể hiện trên hình 3. LCMS: *m/z* 323,3 [M+H]<sup>+</sup>.

**Ví dụ 4: Điều chế hợp chất 116**

Hợp chất 116

Hợp chất 116 được điều chế theo quy trình tổng hợp được sử dụng trong Ví dụ 1 ngoại trừ việc cloaxetyl clorua được sử dụng trong Bước 1 của Ví dụ 1 được thay thế bằng 2-cloaxetyl clorua-d<sub>2</sub>.

**Ví dụ 5: Điều chế hợp chất 101**

Hợp chất 101

Hợp chất 101 được điều chế theo quy trình tổng hợp được sử dụng trong Ví dụ 1 ngoại trừ việc cloaxetyl clorua được sử dụng trong Bước 1 của Ví dụ 1 được thay thế bằng 2-cloaxetyl clorua-d<sub>2</sub> và etanol-d<sub>5</sub> được sử dụng trong Bước 2 của Ví dụ 1 được thay thế bằng etanol.

**Ví dụ 6: Điều chế hợp chất 105**

Hợp chất 105 được điều chế theo quy trình tổng hợp được sử dụng trong Ví dụ 1 ngoại trừ việc cloaxetyl clorua được sử dụng trong Bước 1 của Ví dụ 1 được thay thế bằng 2-cloaxetyl clorua-d<sub>2</sub> và etanol-d<sub>5</sub> được sử dụng trong Bước 2 của Ví dụ 1 được thay thế bằng etanol-d<sub>2</sub> (CH<sub>3</sub>CD<sub>2</sub>OH).

Các cách tiếp cận và các hợp chất cụ thể được thể hiện ở trên không nhằm mục đích giới hạn. Các cấu trúc hóa học trong các sơ đồ ở đây mô tả các biến mà được xác định ở đây tương xứng với các định nghĩa nhóm hóa học (các nửa, các nguyên tử, v.v.) của vị trí tương ứng trong các công thức hợp chất ở đây, cho dù có được xác định bởi

cùng tên biến (nghĩa là,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , v.v.) hay không. Sự phù hợp của nhóm hóa học trong cấu trúc hợp chất để sử dụng trong việc tổng hợp của một hợp chất khác là trong phạm vi hiểu biết của những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các phương pháp bổ sung của việc tổng hợp các hợp chất có công thức I và các tiền chất tổng hợp của chúng, bao gồm các phương pháp trong các lộ trình không được thể hiện rõ ràng trong các sơ đồ ở đây, là nằm trong khả năng của các nhà hóa học có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các biến đổi hóa học tổng hợp và các phương pháp luận nhóm bảo vệ (bảo vệ và loại bỏ bảo vệ) hữu dụng trong việc tổng hợp các hợp chất có thể ứng dụng được là đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật và bao gồm, ví dụ, các phần được mô tả trong Larock R, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989); Greene TW et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, ấn bản thứ 3, John Wiley and Sons (1999); Fieser L et al., *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); và Paquette L, ed., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995) và các ấn bản tiếp theo của chúng.

Các kết hợp của các phần tử thể và các biến được hình dung bởi sáng chế này là chỉ các chất mà tạo nên sự tạo thành của các hợp chất bền vững.

#### Ví dụ 7: Phân tích dược động học

Các hợp chất 107, 113 và 104 và resiquimod (không được đoteri hóa) được dùng cho các chuột SD đực và việc phân tích dược động học được thực hiện. Mỗi trong số các hợp chất được thử nghiệm được sử dụng dưới dạng liều lớn IV (3 chuột mỗi nhóm) với liều 0,04 mg/kg. Các con chuột được không cho ăn ít nhất 12 giờ trước khi sử dụng hợp chất thử nghiệm. Tất cả các con chuột đều được tiếp cận với thức ăn của loài gặm nhấm đã được chứng nhận (Certified Rodent Chow) tùy thích bốn giờ sau khi dùng liều. Các mẫu máu được thu thập ở các điểm thời gian dưới đây sau khi dùng liều: 5 phút, 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 12 giờ và 24 giờ. Các mẫu máu được xử lý đối với huyết tương và được phân tích bằng LC-MS/MS đối với các thông số dược động học dưới đây:  $C_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , CL,  $V_{dss}$ ,  $AUC_{0-last}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $MRT_{0-last}$ , và  $MRT_{0-\infty}$ . Việc so sánh của  $T_{1/2}$ , được thể hiện trong bảng 1 và đồ thị nồng độ huyết tương so với thời gian được thể hiện trên hình 4.

| Hợp chất thử nghiệm | $T_{1/2} \pm SD$ (giờ) | $C_{max}$ (ng/mL) |
|---------------------|------------------------|-------------------|
| Resiquimod          | $1,03 \pm 1,72$        | $43,8 \pm 10,9$   |
| Hợp chất 107        | $2,41 \pm 1,71$        | $40,1 \pm 8,82$   |
| Hợp chất 113        | $1,97 \pm 1,76$        | $44,5 \pm 14,2$   |
| Hợp chất 104        | $1,85 \pm 1,05$        | $40,3 \pm 10,7$   |

Các thông số dược động học khác được đo bao gồm: CL (Độ thanh thải biểu kiến toàn cơ thể của thuốc khỏi huyết tương (mL/phút/kg));  $V_{dss}$  (Thể tích phân phối biểu kiến ở trạng thái cân bằng được xác định sau khi sử dụng trong tĩnh mạch ((L/kg));  $AUC_{0-last}$  (Diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương-thời gian từ thời điểm không tới thời điểm của nồng độ có thể đo được cuối cùng (ng . giờ/mL));  $AUC_{0-inf}$  (Diện tích dưới đường cong nồng độ-thời gian từ không tới  $\infty$  (ng . giờ/mL));  $MRT_{0-last}$  (Thời gian dư trung bình của thuốc (giờ)); và  $MRT_{0-inf}$  (Thời gian lưu trung bình của thuốc (giờ)) và dữ liệu được thể hiện dưới đây.

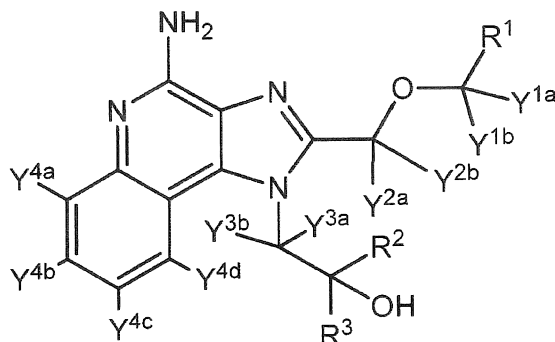
| Hợp chất thử nghiệm | CL<br>(mL/phút/kg) | $V_{dss}$<br>(L/kg) | $AUC_{0-last}$<br>(ng .<br>giờ/mL) | $AUC_{0-inf}$<br>(ng .<br>giờ/mL) | $MRT_{0-last}$<br>(giờ) | $MRT_{0-inf}$<br>(giờ) |
|---------------------|--------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Resiquimod          | $30,1 \pm 4,66$    | $2,46 \pm 0,361$    | $42,1 \pm 6,04$                    | $45,9 \pm 6,67$                   | $1,09 \pm 0,0810$       | $1,37 \pm 0,139$       |
| Hợp chất 107        | $22,7 \pm 3,27$    | $3,23 \pm 0,581$    | $54,8 \pm 6,02$                    | $59,4 \pm 8,16$                   | $1,66 \pm 0,151$        | $2,43 \pm 0,735$       |
| Hợp chất 113        | $25,9 \pm 5,35$    | $2,61 \pm 0,732$    | $49,3 \pm 8,99$                    | $53,0 \pm 11,2$                   | $1,26 \pm 0,345$        | $1,79 \pm 0,884$       |
| Hợp chất 104        | $22,3 \pm 2,74$    | $2,62 \pm 0,516$    | $56,2 \pm 6,51$                    | $60,4 \pm 7,71$                   | $1,50 \pm 0,328$        | $2,10 \pm 0,663$       |

Không cần mô tả thêm, được tin rằng một trong số những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật có thể, bằng cách sử dụng phần mô tả ở trên và các ví dụ

minh họa, tạo ra và sử dụng các hợp chất của sáng chế và thực hiện các phương pháp được yêu cầu bảo hộ. Cần hiểu rằng phần thảo luận và các ví dụ nêu trên chỉ đơn thuần thể hiện phần mô tả chi tiết của các phương án ưu tiên nhất định. Sẽ là hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực rằng các cải biến và các phương án tương đương khác nhau có thể được thực hiện mà không lệch khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế. Tất cả các sáng chế, các bài báo và các tài liệu khác được thảo luận hoặc được trích dẫn ở trên được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu trúc I:



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi trong số  $R^1$ ,  $R^2$  và  $R^3$  được chọn độc lập từ  $-CH_3$  và  $-CD_3$ ;

mỗi trong số  $Y^{1a}$ ,  $Y^{1b}$ ,  $Y^{2a}$ ,  $Y^{2b}$ ,  $Y^{3a}$ ,  $Y^{3b}$ ,  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  được chọn độc lập từ hydro và đoteri;

và

khi mỗi trong số  $R^1$ ,  $R^2$  và  $R^3$  là  $-CH_3$ , ít nhất một trong số  $Y^{1a}$ ,  $Y^{1b}$ ,  $Y^{2a}$ ,  $Y^{2b}$ ,  $Y^{3a}$ , và  $Y^{3b}$  là đoteri.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

$Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là giống nhau;

$Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là giống nhau;

$Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là giống nhau; và

$Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  là giống nhau.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó:

mỗi trong số  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  là hydro, và/hoặc

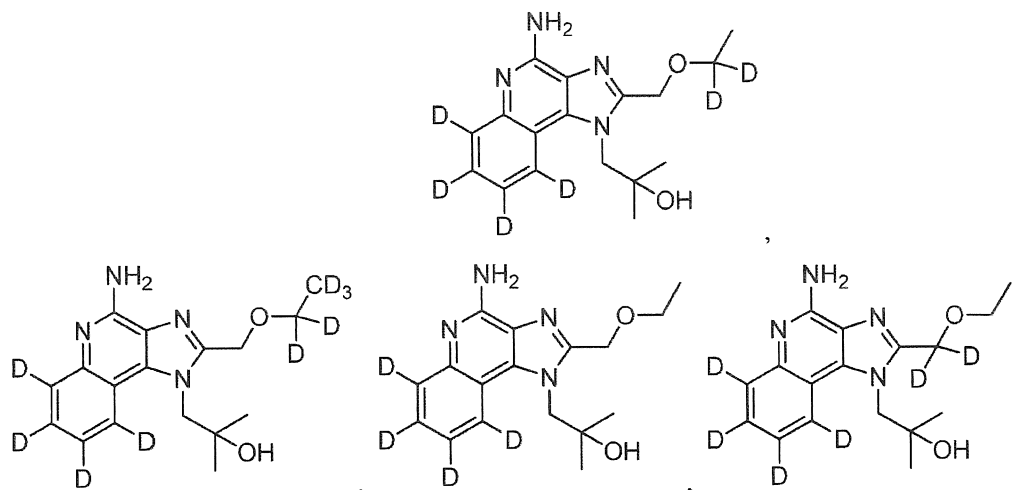
mỗi trong số  $Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là đoteri hoặc hydro, và/hoặc

mỗi trong số  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là đoteri hoặc hydro, và/hoặc

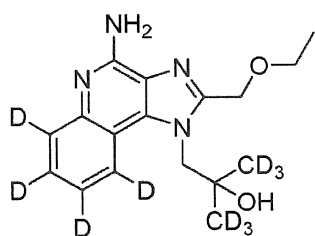
mỗi trong số  $Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là đoteri hoặc hydro.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi trong số  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  là đoteri,  $Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là giống nhau;  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là giống nhau;  $Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là giống nhau; và  $R^2$  và  $R^3$  là giống nhau.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này được chọn từ:

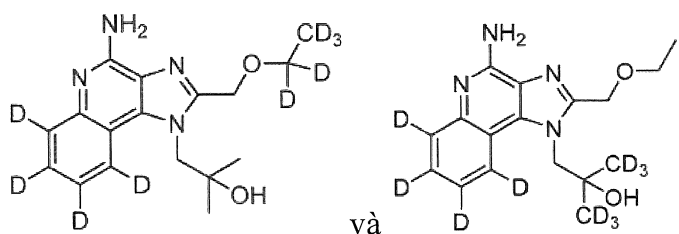


và



hoặc muối được dụng của chúng.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó hợp chất này được chọn từ:



hoặc muối được dụng của chúng.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi trong số  $Y^{4a}$ ,  $Y^{4b}$ ,  $Y^{4c}$ , và  $Y^{4d}$  là hydro;  $Y^{1a}$  và  $Y^{1b}$  là giống nhau;  $Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là giống nhau;  $Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là giống nhau; và  $R^2$  và  $R^3$  là giống nhau, hợp chất này được chọn từ hợp chất bất kỳ trong bảng dưới đây:

| Hợp chất | $Y^{1a}/Y^{1b}$ | $Y^{2a}/Y^{2b}$ | $Y^{3a}/Y^{3b}$ | $R^1$           | $R^2/R^3$       |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 100      | D               | H               | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 101      | H               | D               | H               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 102      | H               | H               | D               | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 103      | H               | H               | H               | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| 104      | H               | H               | H               | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub> |

| Hợp chất | Y <sup>1a</sup> /Y <sup>1b</sup> | Y <sup>2a</sup> /Y <sup>2b</sup> | Y <sup>3a</sup> /Y <sup>3b</sup> | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> |
|----------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|--------------------------------|
| 105      | D                                | D                                | H                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 106      | D                                | H                                | D                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 107      | D                                | H                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 108      | D                                | H                                | H                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 109      | H                                | D                                | D                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 110      | H                                | D                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 111      | H                                | D                                | H                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 112      | H                                | H                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 113      | H                                | H                                | D                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 114      | H                                | H                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 115      | D                                | D                                | D                                | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 116      | D                                | D                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 117      | D                                | D                                | H                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 118      | D                                | H                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 119      | D                                | H                                | D                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 120      | D                                | H                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 121      | H                                | D                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 122      | H                                | D                                | D                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 123      | H                                | D                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 124      | H                                | H                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 125      | D                                | D                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 126      | D                                | D                                | D                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 127      | D                                | D                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 128      | D                                | H                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 129      | H                                | D                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 130      | D                                | D                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |

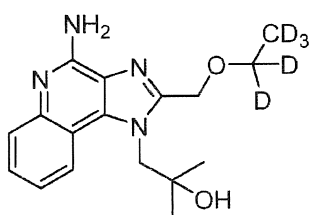
trong đó nguyên tử bất kỳ không được chỉ định là đơteri hoặc D có mặt ở độ phong phú đồng vị tự nhiên của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi trong số Y<sup>4a</sup>, Y<sup>4b</sup>, Y<sup>4c</sup>, và Y<sup>4d</sup> là hydro; Y<sup>1a</sup> và Y<sup>1b</sup> là giống nhau; Y<sup>2a</sup> và Y<sup>2b</sup> là giống nhau; Y<sup>3a</sup> và Y<sup>3b</sup> là giống nhau; và R<sup>2</sup> và R<sup>3</sup> là giống nhau, hợp chất này được chọn từ hợp chất bất kỳ trong bảng dưới đây:

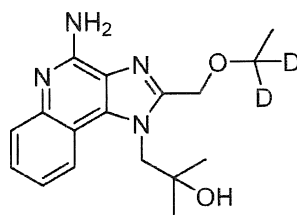
| Hợp chất | Y <sup>1a</sup> /Y <sup>1b</sup> | Y <sup>2a</sup> /Y <sup>2b</sup> | Y <sup>3a</sup> /Y <sup>3b</sup> | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup> /R <sup>3</sup> |
|----------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------|--------------------------------|
| 103      | H                                | H                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 104      | H                                | H                                | H                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 107      | D                                | H                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 108      | D                                | H                                | H                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 110      | H                                | D                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 111      | H                                | D                                | H                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 112      | H                                | H                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 113      | H                                | H                                | D                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 114      | H                                | H                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 116      | D                                | D                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 117      | D                                | D                                | H                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 118      | D                                | H                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 119      | D                                | H                                | D                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 120      | D                                | H                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 121      | H                                | D                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 122      | H                                | D                                | D                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 123      | H                                | D                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 124      | H                                | H                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 125      | D                                | D                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub>                |
| 126      | D                                | D                                | D                                | CH <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 127      | D                                | D                                | H                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 128      | D                                | H                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 129      | H                                | D                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |
| 130      | D                                | D                                | D                                | CD <sub>3</sub> | CD <sub>3</sub>                |

trong đó nguyên tử bất kỳ không được chỉ định là đơteri hoặc D có mặt ở độ phong phú đồng vị tự nhiên của nó.

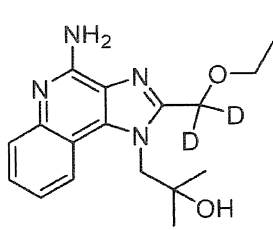
9. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này được chọn từ:



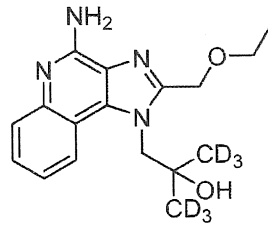
(Hợp chất 107),



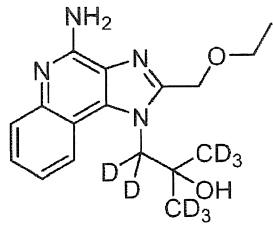
(Hợp chất 100),



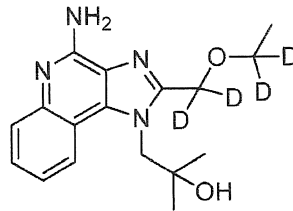
(Hợp chất 101),



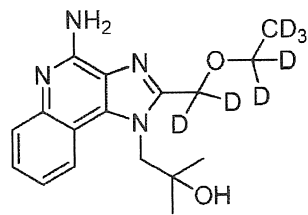
(Hợp chất 104),



(Hợp chất 113),



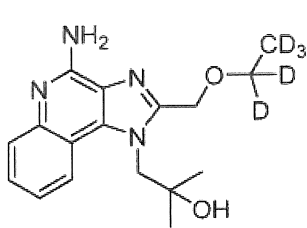
(Hợp chất 105), và



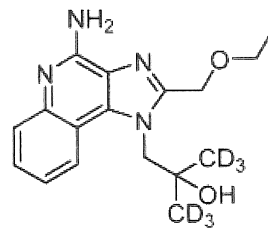
(Hợp chất 116),

hoặc muối dược dụng của chúng.

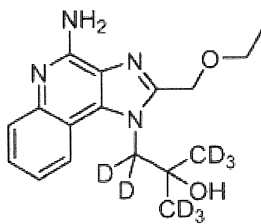
10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó hợp chất này được chọn từ:



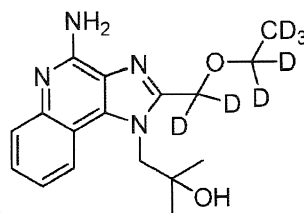
(Hợp chất 107),



(Hợp chất 104),



(Hợp chất 113) và



(Hợp chất 116),

hoặc muối dược dụng của chúng.

11. Hợp chất theo điểm 1, có công thức cấu trúc Ia:



$Y^{2a}$  và  $Y^{2b}$  là giống nhau.

- CCOCc1nc2c(c3ccccc3n2)N(C(C)(C)O)C1=N

14. Hợp chất theo điểm 1, có công thức cấu trúc Ib:

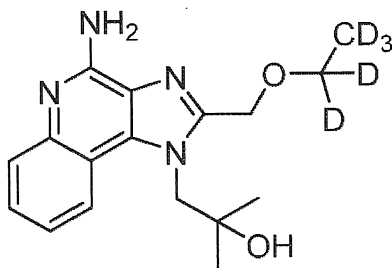


$Y^{3a}$  và  $Y^{3b}$  là giống nhau.

- 48

trong đó  $R^2$  và  $R^3$  là giống nhau.

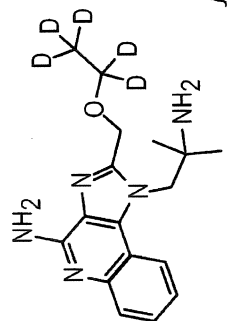
16. Hợp chất theo điểm 14 có công thức cấu trúc như sau



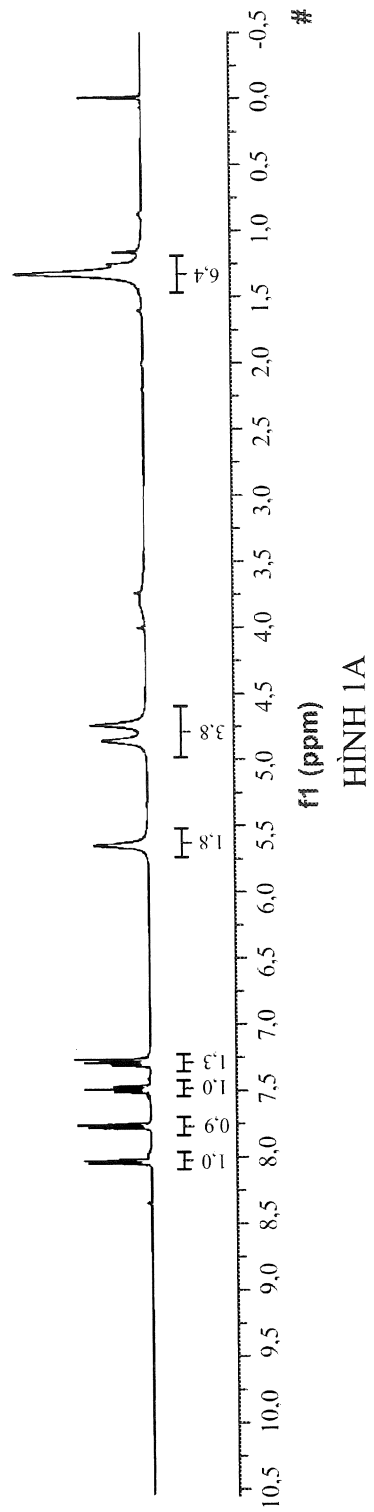
hoặc muối dược dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 16, trong đó mỗi vị trí được chỉ định là D có mức độ kết hợp đơteri lớn hơn 90%.
18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc từ 9 đến 16, trong đó nguyên tử bất kỳ không được chỉ định là đơteri hoặc D có mặt ở độ phong phú đồng vị tự nhiên của nó.
19. Hợp chất theo điểm 18, trong đó mỗi vị trí được chỉ định là D có mức độ kết hợp đơteri lớn hơn 90%.
20. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên; và chất mang dược dụng.

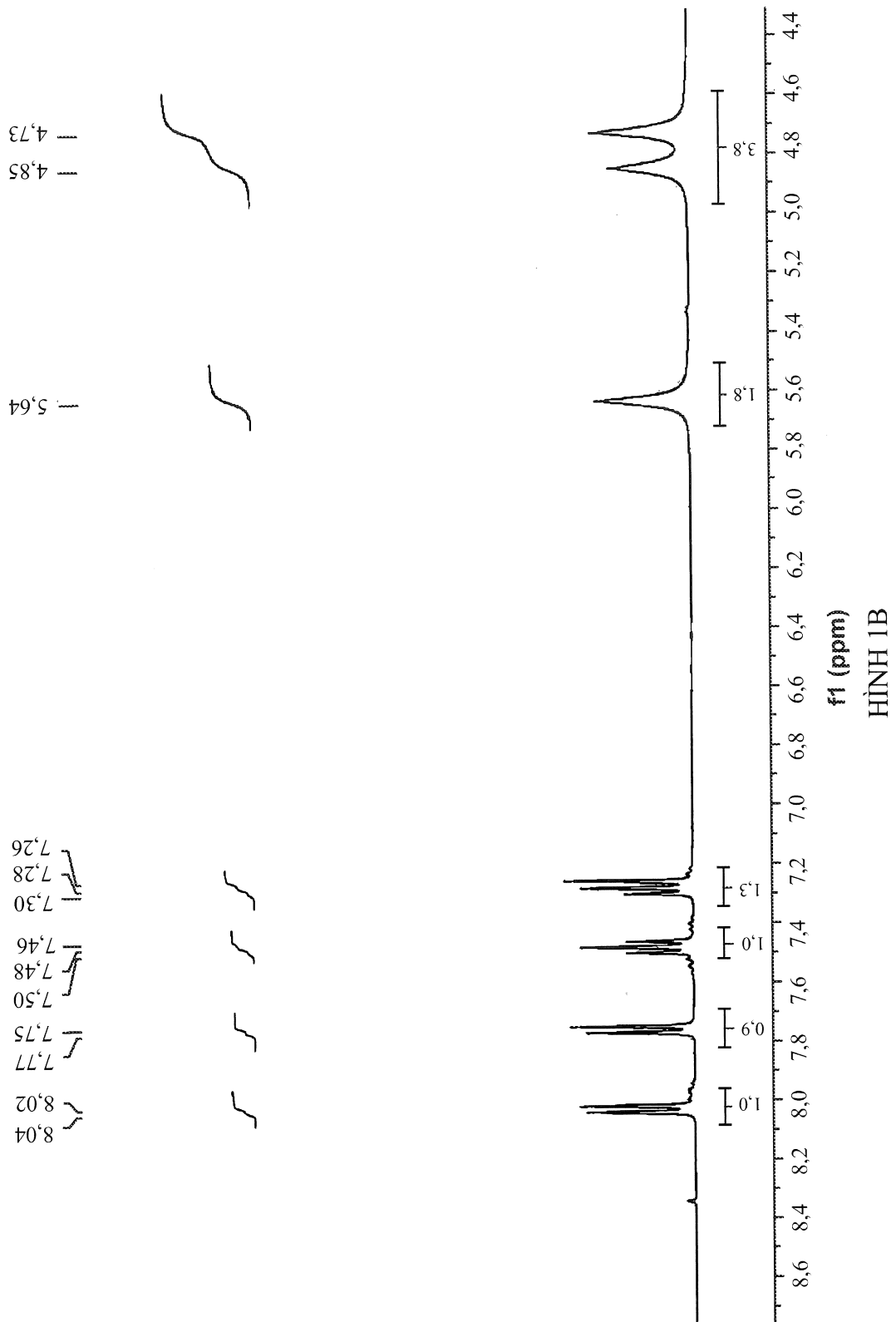
1/10



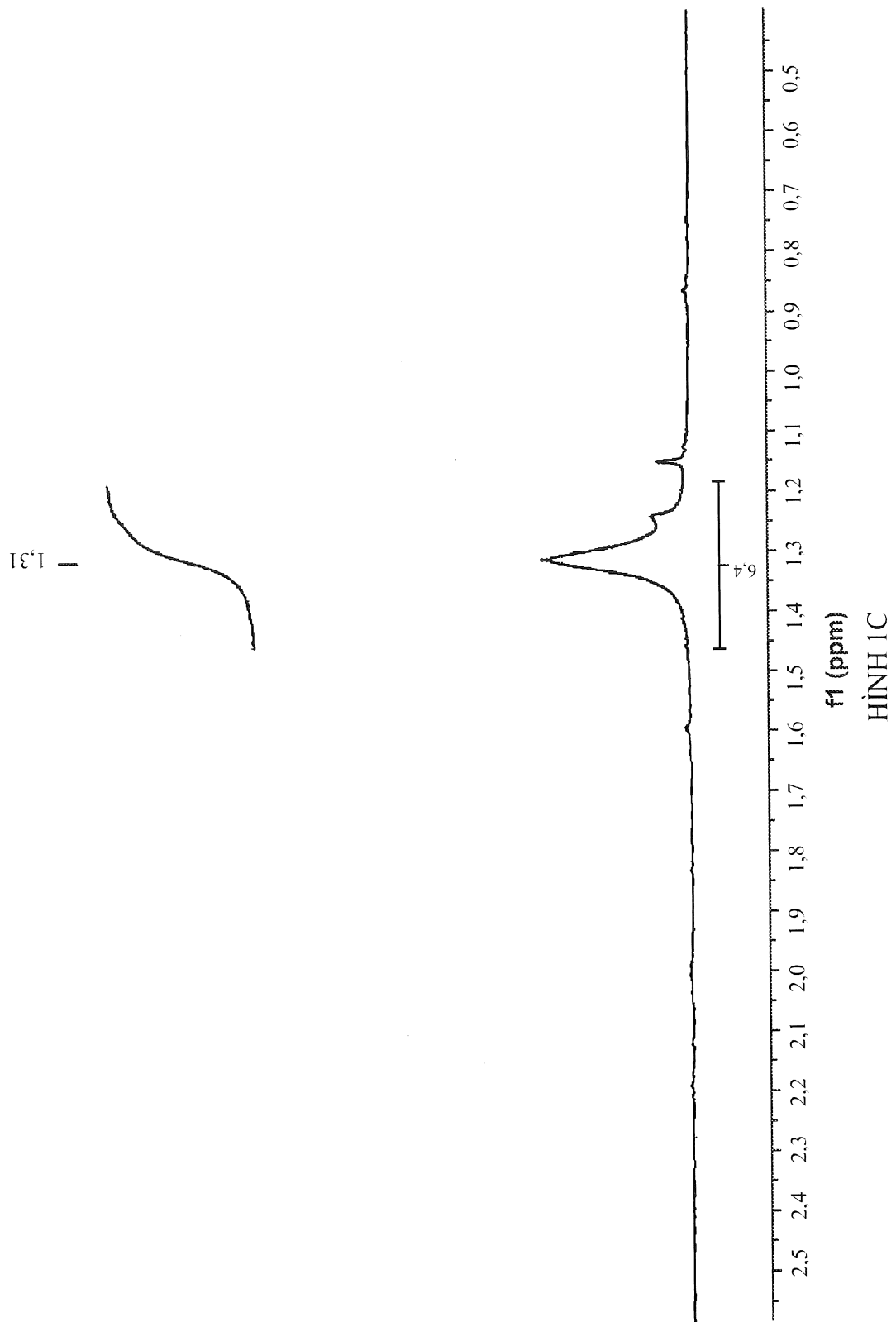
Dung môi: CDCl<sub>3</sub>  
Varian: 400MHz  
1522011



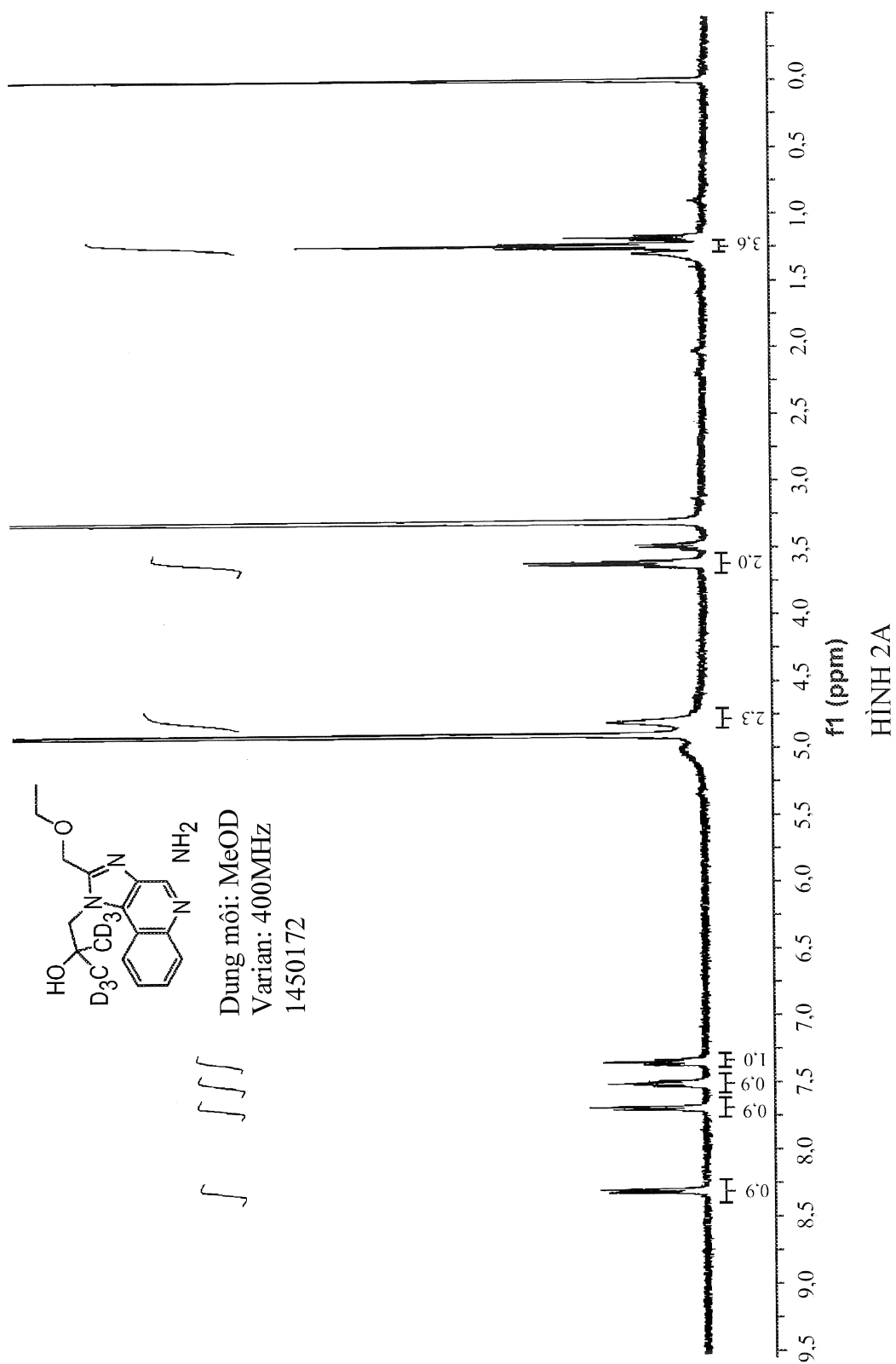
2/10



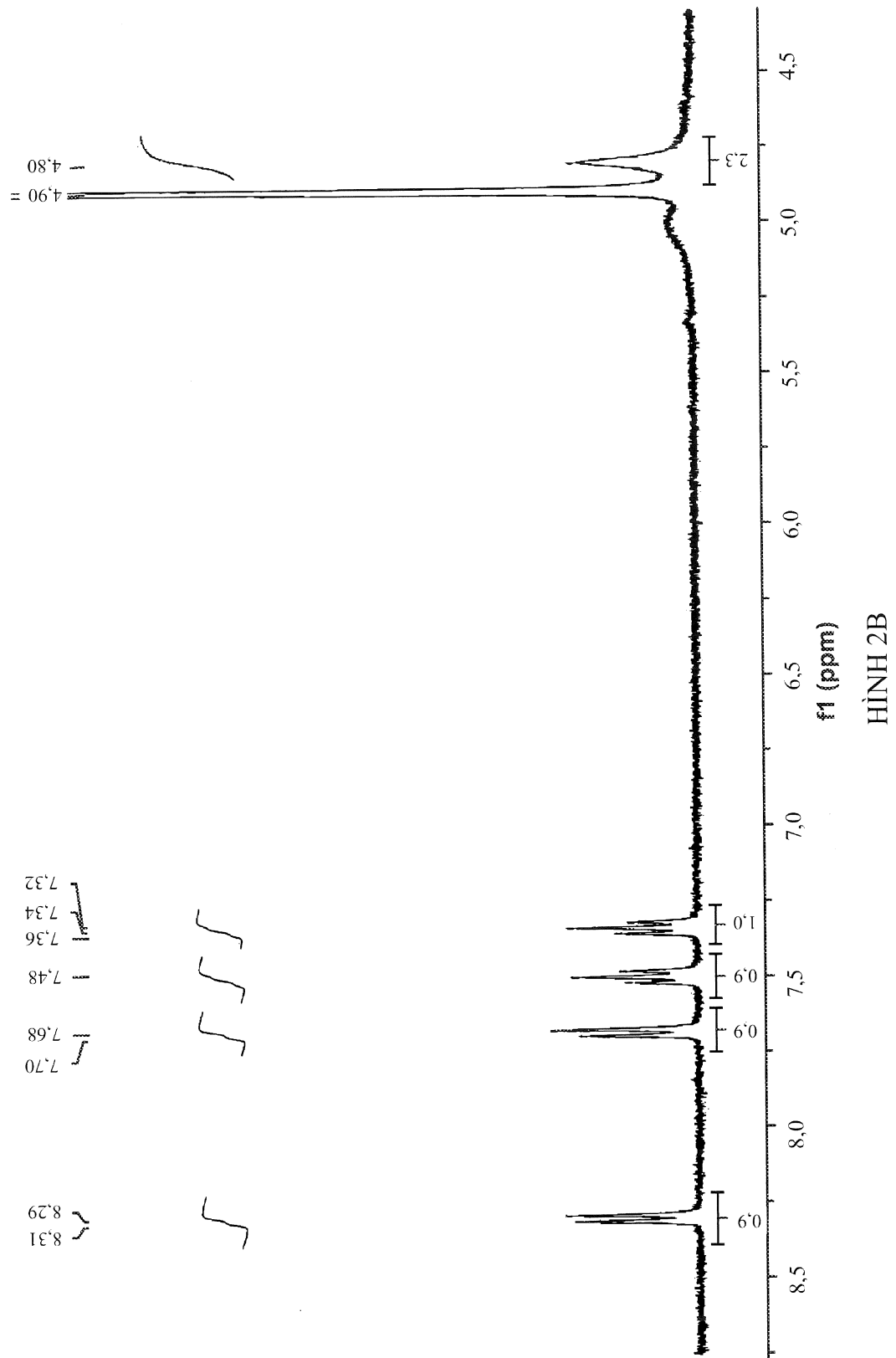
3/10



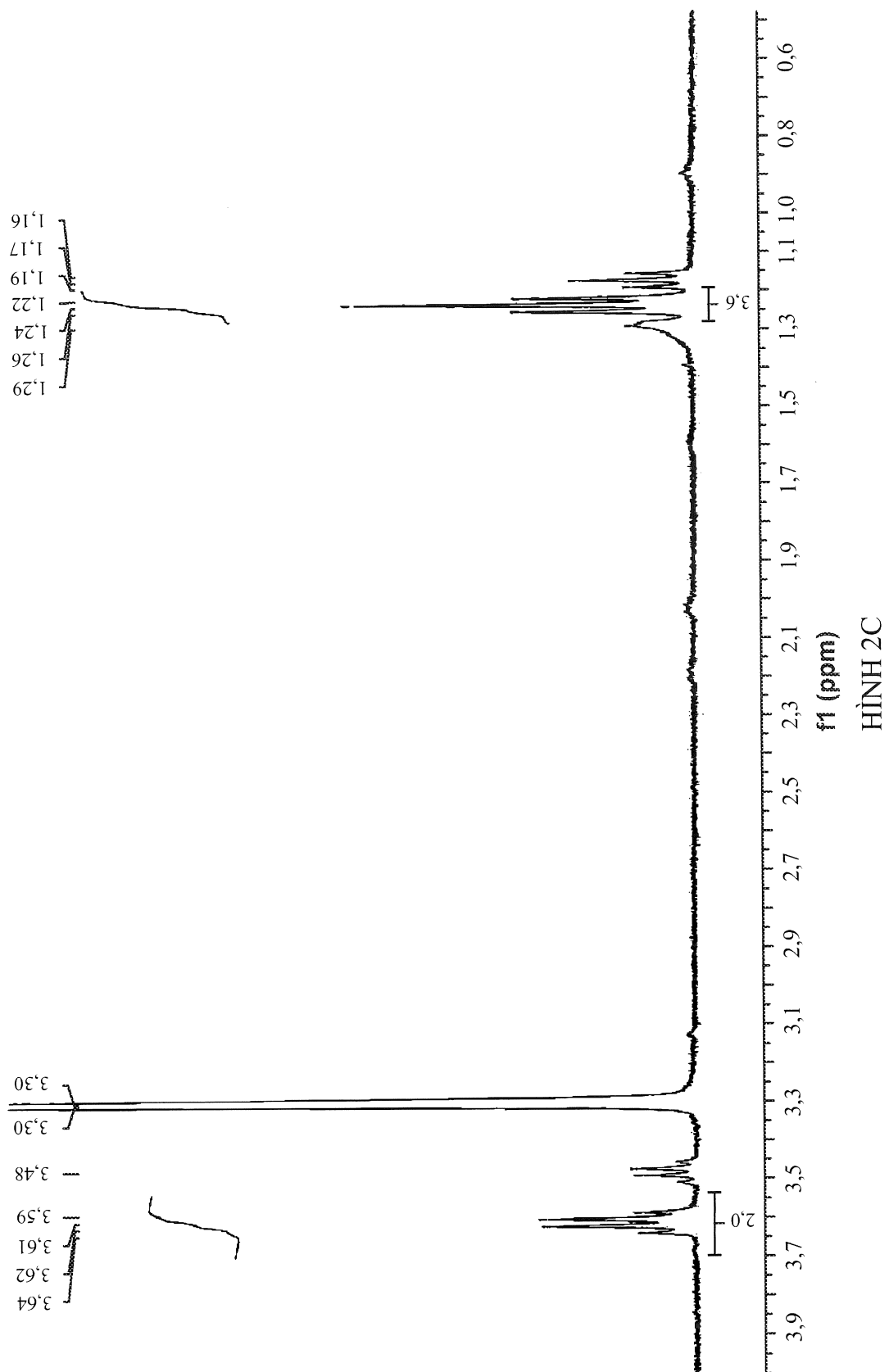
4/10



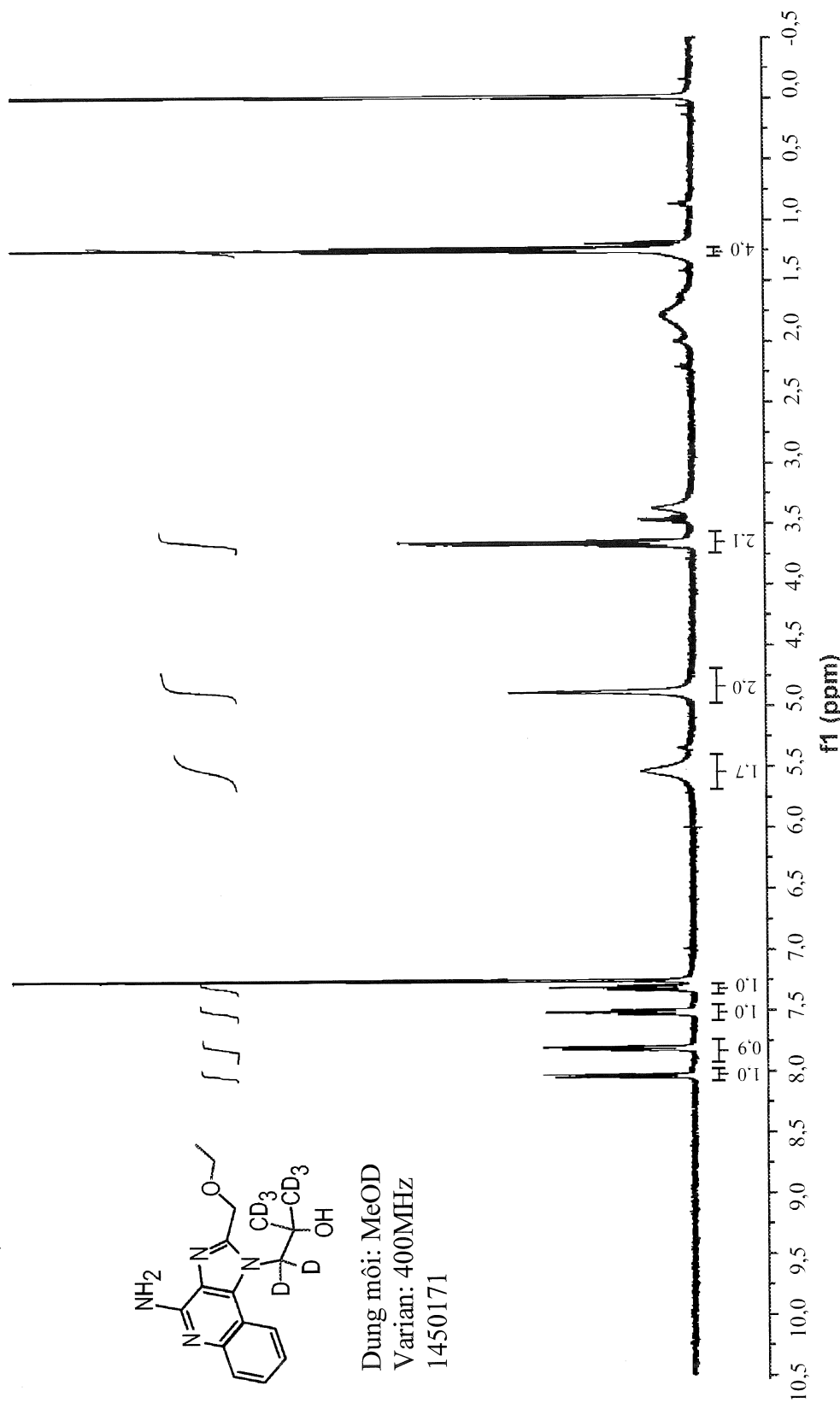
5/10



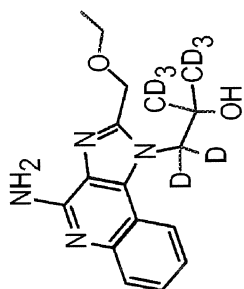
6/10



#

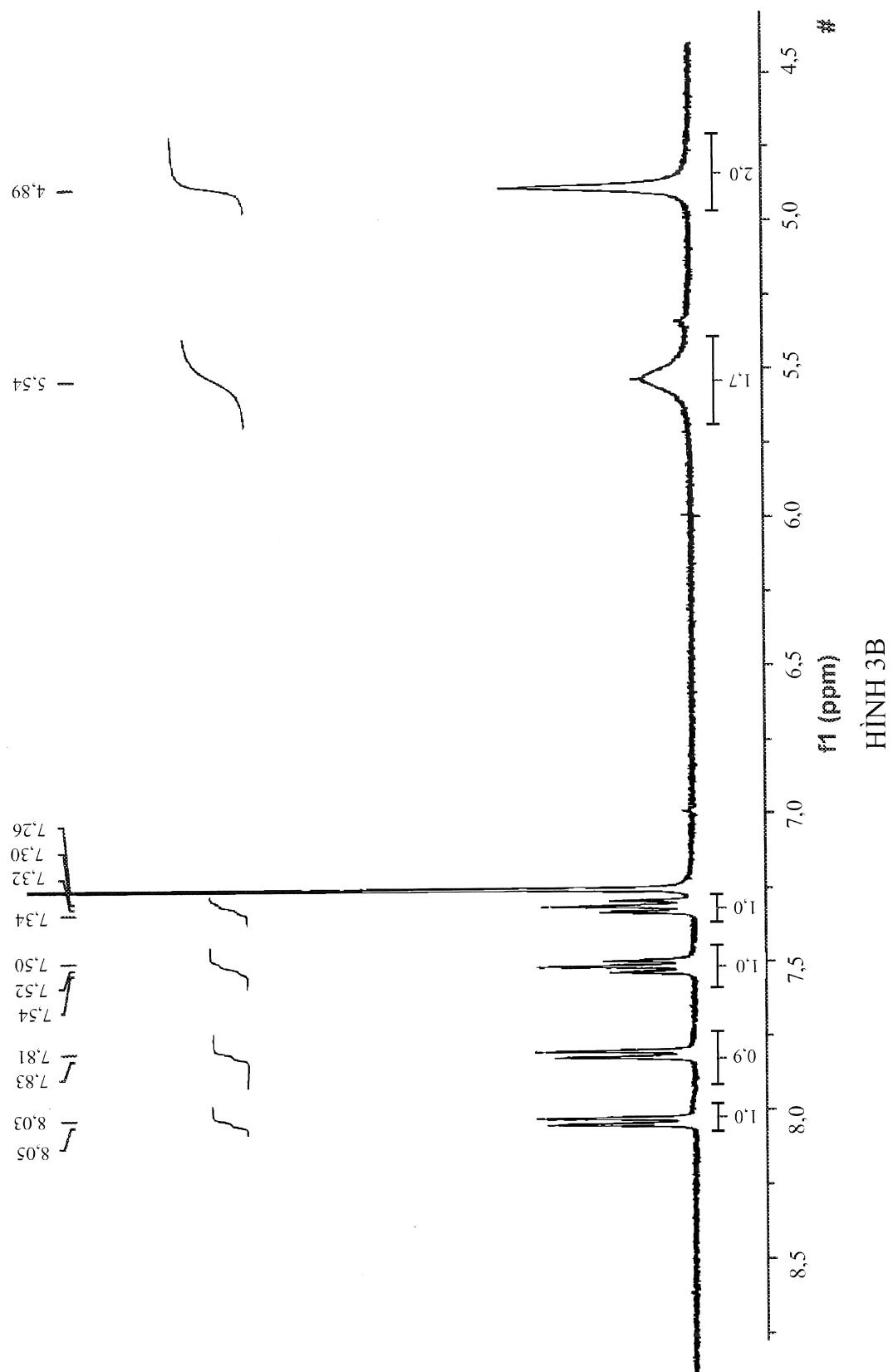


HÌNH 3A

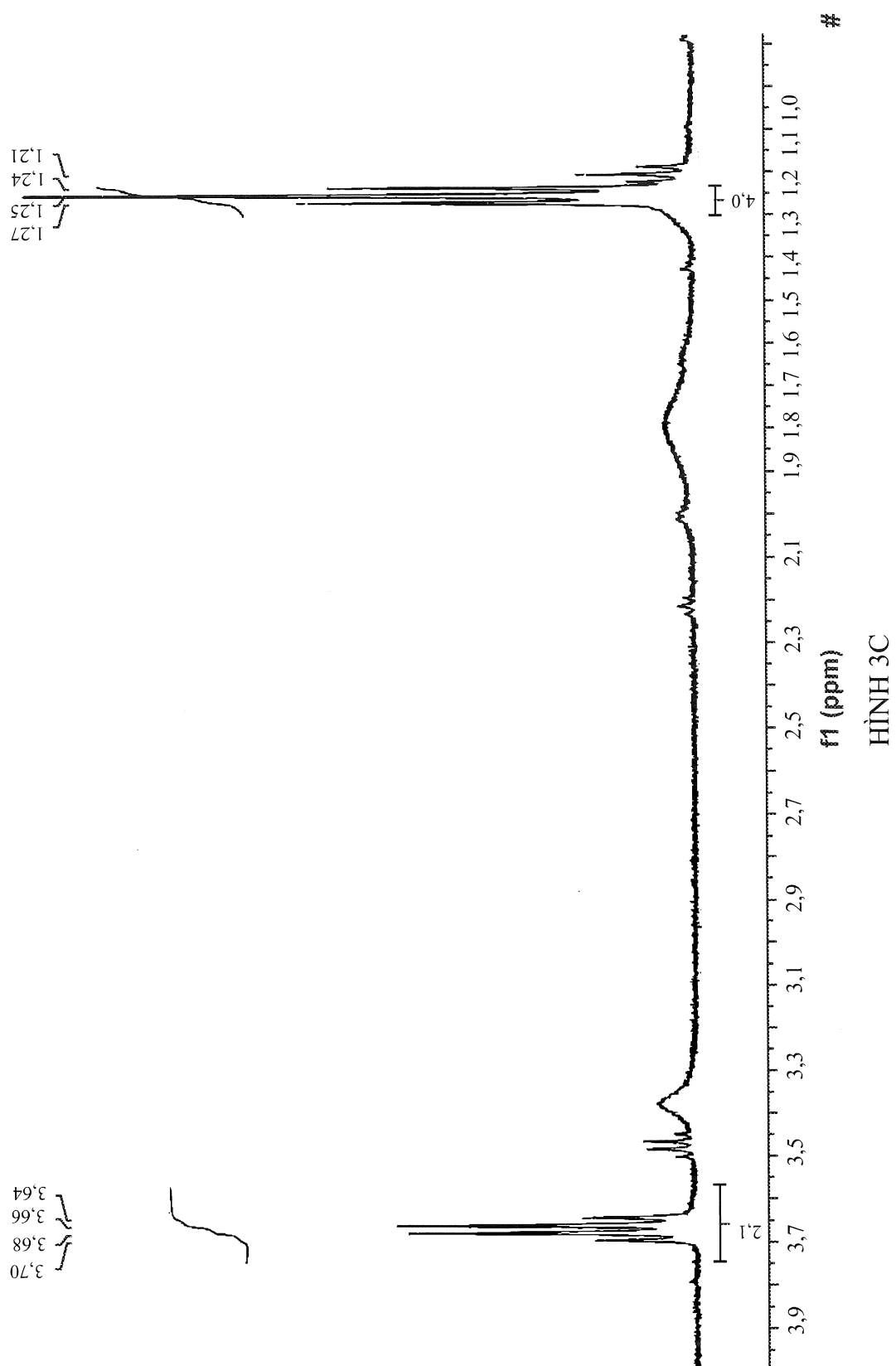


Dung môi: MeOD  
Varian: 400MHz  
1450171

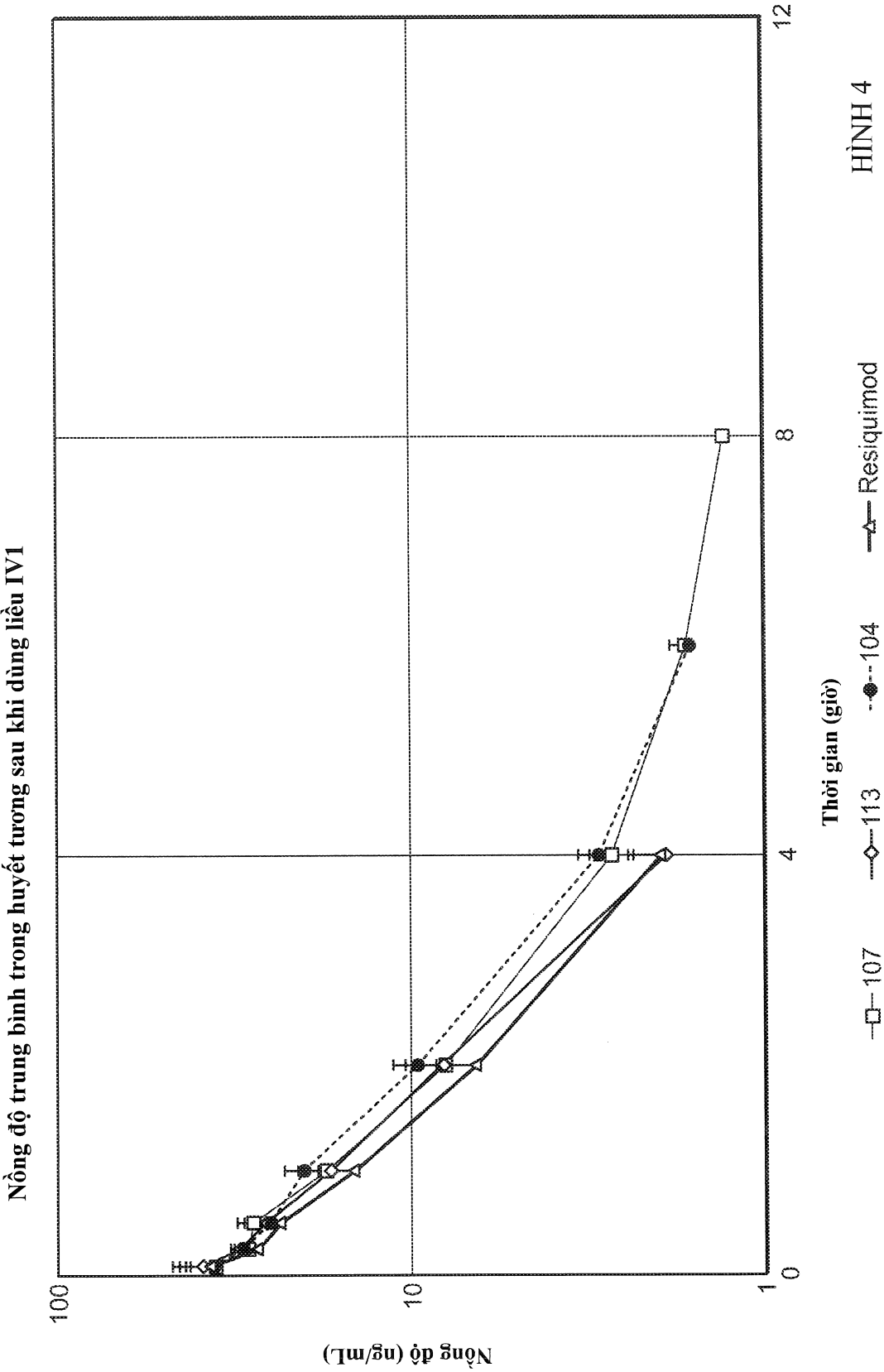
8/10



9/10



10/10



HÌNH 4