



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

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

(11) 
1-0021293

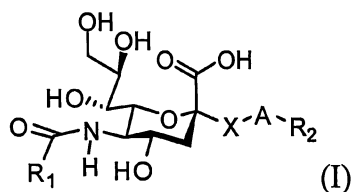
(51)⁷ **C07H 15/04, A61K 31/7012, A61P**
31/20, C07H 15/12, 15/14

(13) **B**

-
- | | | | | | |
|------|---|------------|------------|---------------|------------|
| (21) | 1-2012-00283 | (22) | 05.07.2010 | | |
| (86) | PCT/EP2010/059579 | 05.07.2010 | (87) | WO2011/003876 | 13.01.2011 |
| (30) | 0950531-4 | 07.07.2009 | SE | | |
| | 61/223,900 | 08.07.2009 | US | | |
| (45) | 25.07.2019 | 376 | (43) | 25.09.2012 | 294 |
| (73) | ADENOVIR PHARMA AB (SE)
Kullagatan 8, S-252 20 Helsingborg, Sweden | | | | |
| (72) | STERNER, Olov (SE), ELLERVIK, Ulf (SE), APLANDER, Karolina (SE),
CARLSSON, Anders (SE) | | | | |
| (74) | Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.) | | | | |
-

(54) **HỢP CHẤT KHÁNG VIRUT, HỢP PHẦN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP PHẦN NÀY**

(57) Sáng chế bộc lộ hợp chất mới có công thức (I), hợp phần và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp phần này hữu dụng để điều trị và ngăn ngừa sự lây nhiễm ở mắt gây ra bởi virut, virut này gắn kết vào các gốc sialic đầu tận cùng có mặt trên bề mặt tế bào của tế bào bị lây nhiễm virut này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất kháng virus mới, hợp phần kháng virus chứa hợp chất này, dược phẩm chứa hợp phần này, và phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh viêm giác-kết mạc thành dịch và các bệnh về mắt khác gây ra bởi virus, mà virus này gắn kết vào các gốc sialic đầu tận cùng có mặt trên bề mặt tế bào, bằng cách sử dụng hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh viêm giác-kết mạc thành dịch (EKC: epidemic keratoconjunctivitis) là bệnh lây nhiễm mắt nghiêm trọng và dễ lây (màng kết và giác mạc) gây ra bởi các adenovirus HAdV-8, HAdV-19 và HAdV-37 thuộc loài HAdV-D, và HAdV-4 thuộc loài E.

Ngoài ra, HAdV-53 thuộc loài D cũng đã được ghi nhận là gây ra bệnh EKC (PLoS One, 2009, 4(6), 1-14, doi:10.1371/journal.pone.0005635.g001). Ngoài ra, adenovirus được gọi là HAdV-22,37/H8 cũng đã được phân lập từ bệnh nhân mắc bệnh EKC.

Gần đây, virus được gọi là HAdV-54 cũng đã được ghi nhận là gây ra bệnh EKC. (British Journal of Ophthalmology (2010) Hisatoshi Kaneko et al, "Epidemiological and virological features of epidemic keratoconjunctivitis due to new human adenovirus type 54 in Japan", ấn phẩm này được công bố trực tuyến ngày 8 tháng 6 năm 2010, doi: 10.1136/bjo.2009.178772).

Các triệu chứng của bệnh EKC là viêm ở màng kết (viêm màng kết) và ở giác mạc (viêm giác mạc), đau, phù, giảm sút thị lực, chảy nước mắt, mẫn cảm với ánh sáng, cảm giác có vật thể lạ trong mắt và phát triển màng giả. Trong giai đoạn cấp tính của bệnh (khoảng từ hai đến ba tuần), các virus có mặt và sao chép. Một trong số các mắt thường bị lây nhiễm trước và lây lan sang mắt còn lại trong vòng từ hai đến ba ngày. Sự lây nhiễm ở mắt đầu tiên thường nghiêm trọng hơn. Ở khoảng 30% số bệnh nhân, các sẹo đục giác mạc làm suy yếu thị lực tồn tại trong nhiều tuần, nhiều tháng hoặc thậm chí là nhiều năm.

Vì bệnh này thường lan truyền thành dịch trong tự nhiên, nên được gọi là bệnh viêm giác-kết mạc thành dịch (EKC: epidemic keratoconjunctivitis).

Bệnh nhân không thể hoặc được bác sĩ khuyến cáo là không nên đi làm hoặc đi học do các triệu chứng và bản chất rất dễ lây của bệnh. Khoảng 45% số người trong môi trường xung quanh gần bệnh nhân, ví dụ như các thành viên trong gia đình, bị lây nhiễm. Tỷ lệ tái phát là 25% (trong vòng năm năm) sau lần lây nhiễm đầu tiên và 50% sau lần lây nhiễm thứ hai.

Bệnh EKC được truyền giữa các cá thể thông qua sự tiếp xúc cơ thể, ví dụ như từ mắt đến tay, từ tay đến nắm nắm cửa, từ nắm nắm cửa đến tay người khác, và sau đó đến mắt chưa bị lây nhiễm. Các virus gây bệnh EKC có thể sống sót trên, ví dụ, nắm nắm cửa, khăn tắm, v.v., trong nhiều tháng. Cần phải tuân theo các biện pháp kiểm soát lây nhiễm đầy đủ để ngăn ngừa và làm giảm các đợt bùng phát bệnh dịch.

Việc điều trị giai đoạn cấp tính của bệnh bằng steroid dùng cục bộ đã được sử dụng rộng rãi. Tuy nhiên, các phát hiện gần đây kết luận rằng steroid có thể kéo dài sự tồn lưu trong giác mạc và việc sử dụng thường xuyên có thể dẫn đến các triệu chứng khô mắt kéo dài. Đã có khuyến cáo là cần tránh dùng steroid ở cả giai đoạn cấp tính và giai đoạn mạn tính của bệnh.

Bệnh rất dễ lây này có thể được thấy trên toàn thế giới, nhưng phổ biến hơn ở các nước đông dân ở châu Á. Bệnh viêm màng kết gây ra bởi adenovirus đặc biệt khó giải quyết ở Nhật Bản, nơi có khoảng một triệu trường hợp mắc bệnh EKC được ghi nhận mỗi năm.

Bệnh EKC xảy ra trên toàn thế giới một cách rải rác và lan truyền thành dịch và là bệnh địa phương ở Đông Á, bao gồm Nhật Bản, Hàn Quốc và Đài Loan. Bệnh này được nhìn nhận là vấn đề sức khỏe chủ yếu ở các vùng này. Các chi phí về mặt kinh tế và xã hội liên quan đến bệnh dịch cộng đồng này cũng rất lớn. Các cơ quan làm việc, cơ sở công cộng, như trường học và trung tâm trông trẻ ban ngày, buộc phải đóng cửa sau khi bệnh dịch bùng phát. Nhiều giờ làm việc bị mất mỗi năm do hậu quả của bệnh.

Mặc dù bệnh EKC thường khởi trong vòng từ 2 đến 3 tuần, nhưng chi phí đối với xã hội xét về khía cạnh chi phí chăm sóc sức khỏe và giảm năng suất do bản chất rất dễ lây của bệnh là rất đáng kể. Bệnh này cũng có liên quan về lâu dài đến thị lực và sự tái phát.

Các adenovirut gây bệnh EKC tương tác với các thụ thể tế bào của chúng thông qua các protein sợi nhô ra từ hạt virut. Mỗi hạt có 12 protein sợi dạng đồng trime, và do đó, miền gắn kết thụ thể của sợi (bướu) có ba vị trí gắn kết riêng biệt.

Thụ thể tế bào của HAdV-37 đã được phát hiện là phức liên hợp glyco (glycoconjugate) mang ít nhất một gốc axit sialic đầu tận cùng được liên kết thông qua liên kết $\alpha 2,3$, glycosidic với chuỗi sacarit bên cạnh. Do đó, khả năng gây ra các dạng bệnh EKC nghiêm trọng của các adenovirut HAdV-8, HAdV-19, HAdV-37, và có lẽ là cả các adenovirut khác, như HAdV-53, HAdV-54 và HAdV-22,37/H8, có liên quan chặt chẽ đến khả năng gắn kết vào axit sialic trên bề mặt tế bào của chúng. Do đó, thuốc kháng virut dựa trên cơ sở axit sialic có thể có khả năng ức chế sự gắn kết của virut. Nhờ vậy, thuốc này có thể được sử dụng để điều trị bệnh nhân mắc bệnh EKC. Ngoài ra, thuốc này cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa bệnh EKC.

WO 01/037846 bộc lộ rằng sự lây nhiễm adenovirut và đặc biệt là sự lây nhiễm adenovirut ở mắt, ví dụ như bệnh viêm giác-kết mạc, có thể được điều trị hoặc được làm thuyên giảm bằng cách sử dụng hợp chất can thiệp vào sự tương tác giữa virut và thụ thể axit sialic, như axit sialic, với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh.

Không may là sự tương tác yếu giữa hydrat cacbon và protein làm hạn chế việc sử dụng hydrat cacbon làm thuốc. Các nỗ lực nhằm khắc phục các hạn chế này đã được thực hiện (Johansson, S. M. C., et al Antiviral Research 73 (2007) 92–100) bằng cách sử dụng phức liên hợp glyco với một số dẫn xuất axit sialic được liên kết với albumin huyết thanh người (SA-HSA).

Tuy nhiên, các phức liên hợp glyco đa hóa trị này, vì một số lý do, không thích hợp để dùng làm dược phẩm.

Cấu trúc và thành phần chính xác của SA-HSA thay đổi giữa các phân tử khác nhau. Do đó, SA-HSA là một dạng cấu trúc khó có thể xác định được về mặt cấu trúc. Ngoài ra, thành phần của các dẫn xuất SA-HSA thay đổi giữa các mẻ khác nhau ngay cả khi được sản xuất theo cùng một cách. Xét trên khía cạnh về tính an toàn và quản lý, đây là một hạn chế đáng kể.

Ngoài ra, việc sử dụng protein, tức là HSA, thu được từ huyết tương của người, là một nhược điểm lớn. Nguồn gốc của HSA làm cho khó có thể sản xuất được một lượng lớn dược phẩm dựa trên cơ sở HSA. Ngoài ra, sự nhiễm tạp các tác nhân lây

nhễm, như virus hoặc prion, không thể loại trừ được trong HSA thu được từ huyết tương của người.

Theo đó, sản phẩm dựa trên cơ sở HSA không thích hợp để làm được phẩm, và đang thay thế đa hóa trị rất được mong đợi.

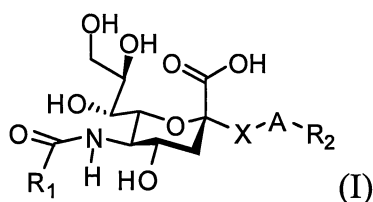
Hiện nay, không có sẵn liệu pháp kháng virus đặc hiệu có khả năng ứng dụng trong lâm sàng nào để giúp rút ngắn thời gian nhiễm bệnh, để cải thiện các triệu chứng lâm sàng đau đớn, để làm ngừng sự sao chép virus, hoặc để ngăn ngừa sự phát triển của các sẹo đục giác mạc.

Theo đó, bệnh EKC là bệnh chưa có phương pháp điều trị hiệu quả và có nhu cầu y tế lớn chưa được đáp ứng. Do đó, dược phẩm mà có thể được sử dụng để điều trị bệnh EKC cũng như để ngăn ngừa sự lây lan của nó rất được mong đợi.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm làm giảm nhẹ, làm thuyên giảm, giúp tránh được hoặc loại trừ ít nhất một, như một hoặc nhiều, nhược điểm trong số các nhược điểm nêu trên.

Theo đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất mà có thể được biểu thị bằng công thức chung (I):

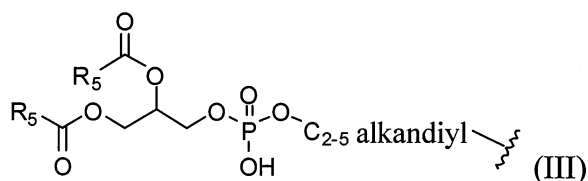


trong đó, R1 là nhóm metyl hoặc etyl; R2 là R3, R4 hoặc R8; X là O, S hoặc NH; và “A” là C3-7 alkandiyl nếu R2 là R3 và C2-7 alkandiyl nếu R2 là R4 hoặc R8, trong đó “X” và R2 được liên kết với các nguyên tử cacbon khác nhau của alkandiyl này và trong đó các nguyên tử cacbon khác nhau này là các nguyên tử cacbon mà ở cách xa nhau nhất trong alkandiyl này; R3 được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-3 alkyl)C(O)R5, OC(O)R5, C(O)N(C0-3 alkyl)R5 và C(O)OR5, trong đó R5 là chuỗi cacbon mạch thẳng chứa 14 đến 30 nguyên tử cacbon; chuỗi cacbon này là no hoặc chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc liên kết ba; ngoài ra, chuỗi cacbon này không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều nhóm C1-C5 alkyl; R4 là phần tử thể có công thức (II):

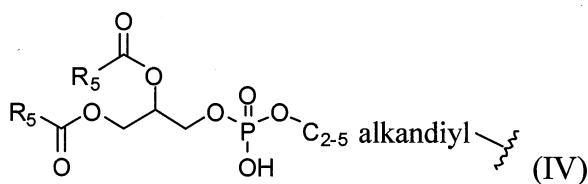


trong đó, “D” được liên kết với “A” và được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-3 alkyl)C(O), OC(O), C(O)N(C0-3 alkyl) và C(O)O; số nguyên “m” nằm trong khoảng từ 0 (không) đến 3; số nguyên “n” nằm trong khoảng từ 1 đến 15; số nguyên “p” nằm trong khoảng từ 0 (không) đến 3; “E” được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-3 alkyl)C(O), OC(O), C(O)N(C0-3 alkyl) và C(O)O; và

R7 được chọn từ nhóm bao gồm R5, như được xác định ở trên, và R6, trong đó R6 là phân tử thể có công thức (III):



trong đó, mỗi R5, một cách độc lập, là như được xác định ở trên, và C2-5 alkyl được gắn vào “E”; và R8 được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-3 alkyl)C(O)R9, OC(O)R9, C(O)N(C0-3 alkyl)R9 và C(O)OR9, trong đó R9 là phân tử thể có công thức (IV):



trong đó, mỗi R5, một cách độc lập, là như được xác định ở trên; dưới dạng axit ở dạng đã được proton hóa không mang điện tích, muối cộng được dụng, solvat, hoặc solvat của muối của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp phần chứa một lượng lớn hợp chất có công thức (I) và một lượng lớn phân tử có tính lưỡng phần tách rời khỏi hợp chất này và có khả năng tạo thành các lớp kép trong nước.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp phần được đề xuất ở trên và ít nhất một tá được dụng.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I), hợp phần được đề xuất ở trên, hoặc được phẩm được đề xuất ở trên, có thể được sử dụng trong điều trị bệnh.

Theo khía cạnh khác của sáng chế, hợp chất có công thức (I), hợp phần được đề xuất ở trên, hoặc được phẩm được đề xuất ở trên, có thể được sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm ở mắt, như bệnh viêm giác-kết mạc thành dịch, gây ra bởi virus, mà virus này gắn kết vào các gốc sialic đầu tận cùng có mặt trên bề mặt tế bào của tế bào bị lây nhiễm virus này. Các ví dụ về virus này bao gồm HAdV-8, HAdV-19, HAdV-37, HAdV-53, HAdV-54 và HAdV-22,37/H8.

Ngoài ra, các dấu hiệu có lợi của các phương án khác nhau của sáng chế được xác định trong các yêu cầu bảo hộ phụ thuộc và trong phần mô tả chi tiết sáng chế dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện khả năng gây kết tụ HAdV37 của hợp phần theo sáng chế.

Fig.2 và Fig.3 thể hiện khả năng ức chế HAdV37 trong việc lây nhiễm các tế bào HCE ở các nồng độ khác nhau của hợp phần theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “muối cộng” dùng để chỉ muối được tạo ra bằng cách thêm axit được dùng, như axit hữu cơ hoặc axit vô cơ, hoặc bazơ được dùng. Axit hữu cơ có thể là, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, axit propanoic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit lactic, axit malic, axit xitric, axit tartaric, axit suxinic hoặc axit maleic. Axit vô cơ có thể là, nhưng không giới hạn ở, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric hoặc axit phosphoric. Bazơ có thể là, nhưng không giới hạn ở, amoniac và hydroxit của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ. Thuật ngữ “muối cộng” còn bao gồm hydrat và dạng cộng dung môi, như hydrat và alcolat.

Trong bản mô tả này, "alkyl", được sử dụng ở dạng đơn lẻ hoặc ở dạng hậu tố hoặc tiền tố, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon béo, no, cả mạch thẳng và mạch nhánh, có số lượng nguyên tử cacbon xác định. Ví dụ, "C1-6 alkyl" dùng để chỉ alkyl có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon.

Trong bản mô tả này, “alkandiyl”, được sử dụng ở dạng đơn lẻ hoặc ở dạng hậu tố hoặc tiền tố, dùng để chỉ nhóm hydrocacbon béo, no, cả mạch thẳng và mạch nhánh, có số lượng nguyên tử cacbon xác định. Ví dụ, "C1-6 alkandiyl" dùng để chỉ alkandiyl có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon.

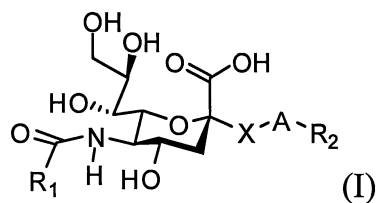
Trong bản mô tả này, các nhóm được liên kết bởi nhóm alkandiyl, nếu không được thể hiện, có thể được gắn vào nguyên tử cacbon bất kỳ trong số các nguyên tử cacbon của nhóm alkandiyl.

Các ví dụ về alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, i-butyl, sec-butyl, t-butyl, pentyl và hexyl.

Các ví dụ về alkandiyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylen, etylen (etandiyl), propylen (propandiyl) và butylen (butandiyl).

Hợp chất

Một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):

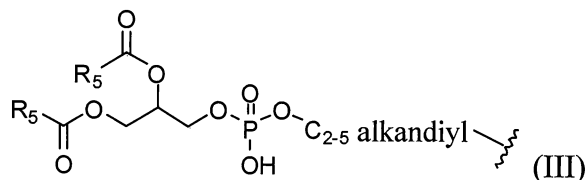


trong đó, R1 là nhóm metyl hoặc etyl; R2 là R3, R4 hoặc R8; X là O, S hoặc NH; và “A” là C3-7 alkandiyl nếu R2 là R3 và C2-7 alkandiyl nếu R2 là R4 hoặc R8; trong đó “X” và R2 được liên kết với các nguyên tử cacbon khác nhau của alkandiyl này và trong đó các nguyên tử cacbon khác nhau này là các nguyên tử cacbon mà ở cách xa nhau nhất trong alkandiyl này; R3 được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-3 alkyl)C(O)R5, OC(O)R5, C(O)N(C0-3 alkyl)R5 và C(O)OR5, trong đó R5 là chuỗi cacbon mạch thẳng chứa 14 đến 30 nguyên tử cacbon; chuỗi cacbon này là no hoặc chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc liên kết ba; ngoài ra, chuỗi cacbon này không được thể hoặc được thể bằng một hoặc nhiều nhóm C1-C5 alkyl; R4 là phần tử thể có công thức (II):

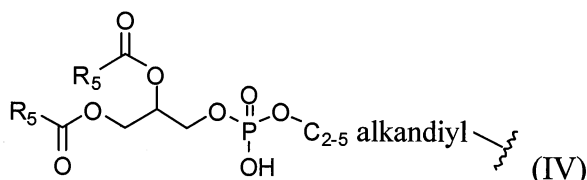


trong đó, “D” được liên kết với “A” và được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-3 alkyl)C(O), OC(O), C(O)N(C0-3 alkyl) và C(O)O; số nguyên “m” nằm trong khoảng từ 0 (không) đến 3; số nguyên “n” nằm trong khoảng từ 1 đến 15; số nguyên “p” nằm trong khoảng từ 0 (không) đến 3; “E” được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-3 alkyl)C(O), OC(O), C(O)N(C0-3 alkyl) và C(O)O; và

R7 được chọn từ nhóm bao gồm R5, như được xác định ở trên, và R6, trong đó R6 là phần tử thể có công thức (III):



trong đó, mỗi R₅, một cách độc lập, là như được xác định ở trên, và C₂₋₅ alkyl được gắn vào E; và R₈ được chọn từ nhóm bao gồm N(C₀₋₃ alkyl)C(O)R₉, OC(O)R₉, C(O)N(C₀₋₃ alkyl)R₉ và C(O)OR₉, trong đó R₉ là phần tử thể có công thức (IV):



trong đó, mỗi R₅, một cách độc lập, là như được xác định ở trên; dưới dạng axit ở dạng đã được proton hóa không mang điện tích, muối cộng được dụng, solvat, hoặc solvat của muối của chúng. Ngoài ra, hợp chất này có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết, hoặc trong hỗn hợp triệt quang, đồng phân không đối quang, không triệt quang hoặc anome chứa hợp chất này. Tốt hơn nếu hợp chất này có mặt dưới dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết hoặc dưới dạng hỗn hợp anome.

Như được bộc lộ ở trên, R₁ trong công thức (I) là nhóm methyl hoặc etyl. Tốt hơn nếu R₁ là nhóm methyl. Ngoài ra, “X” trong công thức (I) có thể, như được bộc lộ ở trên, được chọn từ O, S hoặc NH. Tốt hơn nếu “X” là O. “A” trong công thức (I) là, như được bộc lộ ở trên, C₃₋₇ alkandiyl nếu R₂ là R₃, hoặc C₂₋₇ alkandiyl nếu R₂ là R₄ hoặc R₈. Tốt hơn nếu C₃₋₇ alkandiyl và C₂₋₇ alkandiyl này là alkandiyl mạch thẳng không phân nhánh, như là pentan-1,5-diyl.

Một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó “A” là C₃₋₅ alkandiyl mạch thẳng không phân nhánh, như pentan-1,5-diyl, R₁ là methyl, X là O và R₅ là chuỗi cacbon mạch thẳng không được thế.

Một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R₁ là methyl, “X” là O, R₅ là chuỗi cacbon mạch thẳng không được thế, R₂ là R₄ hoặc R₈ và “A” là C₂₋₅ alkandiyl mạch thẳng không phân nhánh, như etan-1,2-diyl hoặc pentan-1,5-diyl.

Như được bộc lộ ở trên, R2 trong công thức (I) là R3, R4 hoặc R8. Tốt hơn nếu R2 là R4 hoặc R8, và tốt nhất nếu R2 là R4. Tuy nhiên, R2 cũng có thể là R3.

Như được bộc lộ ở trên, R5 trong công thức (I) là chuỗi cacbon mạch thẳng chứa 14 đến 30 nguyên tử cacbon. Chuỗi cacbon có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc liên kết ba. Ngoài ra, chuỗi cacbon này có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều, như 1 đến 3, nhóm C1-C5 alkyl, như nhóm metyl. Tốt hơn nếu R5 chứa 20 đến 30 nguyên tử cacbon, như 24 đến 26 nguyên tử cacbon. Mặc dù R5 có thể được thế, nhưng ưu tiên nếu R5 không được thế.

Theo một phương án, R5 chứa ít nhất một liên kết đôi hoặc liên kết ba. Tốt hơn nếu R5 chứa ít nhất một liên kết ba và tốt hơn nữa nếu chứa hai liên kết ba liên hợp. Do đó, R5 có thể, ví dụ, là nhóm 9,11-tetracosadiynyl.

Theo một phương án, R5 là chuỗi cacbon mạch thẳng chứa 20 đến 30 nguyên tử cacbon và hai liên kết ba liên hợp, như R5 là nhóm 9,11-tetracosadiynyl.

Như được bộc lộ ở trên, R4 là phần tử thế có công thức (II). Mặc dù số nguyên “p” có thể nằm trong khoảng từ 0 (không) đến 3, ưu tiên nếu “p” là 0 (không). Số nguyên “m”, mà có thể nằm trong khoảng từ 0 (không) đến 3, ưu tiên nếu là 2 hoặc 3. Mặc dù số nguyên “n” có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 15, ưu tiên nếu “n” là 3 hoặc lớn hơn, như 4 hoặc 5 hoặc lớn hơn. Ngoài ra, mặc dù số nguyên “n” có thể lên đến 15, ưu tiên nếu “n” là 12 hoặc nhỏ hơn.

Theo một phương án, R2 là R4 và số nguyên “n” nằm trong khoảng từ 4 đến 15. Sự có mặt của nhóm liên kết polyetylenglycol này có vẻ làm tăng cường hoạt tính kháng virus, được mô tả thêm dưới đây, của hợp phần chứa hợp chất có công thức (I).

Trong các hợp chất trong đó “n” là 4 hoặc lớn hơn, ưu tiên nếu R5 chứa 20 nguyên tử cacbon hoặc nhiều hơn.

Như được bộc lộ ở trên, “D” trong công thức (II) được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-3 alkyl)C(O), OC(O), C(O)N(C0-3 alkyl) và C(O)O. Tốt hơn nếu “D” được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-1 alkyl)C(O) và C(O)N(C0-1 alkyl). Tốt nhất nếu “D” là NHC(O).

Như được bộc lộ ở trên, “E” được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-3 alkyl)C(O), OC(O), C(O)N(C0-3 alkyl) và C(O)O. Tốt hơn nếu “E” được chọn từ nhóm bao gồm

$N(C_0-1 \text{ alkyl})C(O)$ và $OC(O)$. Nếu “E” được chọn từ nhóm bao gồm $N(C_0-1 \text{ alkyl})C(O)$ và $OC(O)$, thì R5 là một phần của gốc axit carboxylic. Tốt nhất nếu “E” là $NHC(O)$.

Mặc dù R7 có thể được chọn từ R5 và R6, ưu tiên nếu R7 là R5.

Nếu R2 là R4 và R7 là R6, thì C2-5 alkandiyl của R6 tốt hơn nếu là etan-1,2-diyl (etylen) và “E” tốt hơn nếu là $C(O)NH$.

Theo một phương án, R2 là R4, “D” là $NHC(O)$ hoặc $OC(O)$, số nguyên “m” là 2, số nguyên “p” là 0 (không), “E” là $NHC(O)$ hoặc $OC(O)$ và R7 là R5. Theo phương án này, ưu tiên nếu R1 là metyl và X là O. Ngoài ra, ưu tiên nếu “A” là C2-C5 alkandiyl mạch thẳng, như etan-1,2-diyl hoặc pentan-1,2-diyl. Ngoài ra, ưu tiên nếu số nguyên “n” là 3 hoặc lớn hơn theo phương án này.

Theo một phương án, R2 là R4, “D” là $C(O)NH$ hoặc $C(O)O$, số nguyên “m” là 2, số nguyên “p” là 0 (không), “E” là $NHC(O)$ hoặc $OC(O)$, và R7 là R5. Theo phương án này, ưu tiên nếu R1 là metyl và X là O. Ngoài ra, ưu tiên nếu A là C2-C5 alkandiyl mạch thẳng, như etan-1,2-diyl hoặc pentan-1,2-diyl. Ngoài ra, ưu tiên nếu số nguyên “n” là 3 hoặc lớn hơn theo phương án này.

Mặc dù ưu tiên nếu R2 là R4 hoặc R8 như được bộc lộ ở trên, một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó R2 là R3 và R3 là $NHC(O)R_5$ hoặc $OC(O)R_5$. Tốt hơn nếu R3 là $NHC(O)R_5$ theo phương án này.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) có thể được chọn từ nhóm bao gồm axit 6,19-diaza-10,13,16-trioxa-7,20-dioxo-tritetracontanyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic, axit 6,25-diaza-10,13,16,19,22-pentaoxa-7,26-dioxo-nonatetracontanyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyrano- sylonic, axit 6,46-diaza-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46-dodekaoxa-7,47-dioxo-tetrahexakontanyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic, axit 6,19-diaza-10,13,16-trioxa-7,20-dioxo-29,31-tetratetrakonta-diynyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic, axit 6,25-diaza-10,13,16,19,22-pentaoxa-7,26-dioxo-35,37-pentakontadiynyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic và axit 6,46-diaza-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46-dodekaoxa-7,47-dioxo-56,58-henheptakonta-

diynyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic. Hợp chất có công thức (I) có thể được chọn từ nhóm bao gồm axit 6,19-diaza-10,13,16-trioxa-7,20-dioxo-29,31-tetratetrakonta-diynyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic, axit 6,25-diaza-10,13,16,19,22-pentaoxa-7,26-dioxo-35,37-pentakontadiynyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic và axit 6,46-diaza-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46-dodekaoxa-7,47-dioxo-56,58-henheptakonta-diynyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic.

Như được bộc lộ ở trên, một số phương án của sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), dưới dạng axit ở dạng đã được proton hóa không mang điện tích, muối cộng được dụng, như axit ở dạng đã loại proton của nó, solvat, hoặc solvat của muối của chúng. Ngoài ra, hợp chất có công thức (I) có thể có mặt dưới dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết hoặc dưới dạng hỗn hợp anome.

Nếu có mặt trong hỗn hợp anome, ưu tiên nếu α -anome chiếm ưu thế. Theo đó, ưu tiên nếu 75% hoặc cao hơn, như cao hơn 90%, 95%, 99% hoặc thậm chí cao hơn 99,9% hợp chất có mặt dưới dạng α -anome.

Hợp phần

Vì phần thụ thể tế bào của màng tế bào, mà adenovirut gây bệnh EKC sử dụng để bám dính vào tế bào, có các gốc axit sialic đầu tận cùng, nên một lượng lớn hợp chất, như được nêu trong bản mô tả này, được kết hợp vào trong hợp phần có tính lưỡng phân chứa một lượng lớn phân tử có tính lưỡng phân có khả năng tạo thành các lớp kép trong nước và tách rời khỏi hợp chất này. Hợp phần này được phát hiện là ức chế sự liên kết của HAdV-37 vào các tế bào giác mạc của người hiệu quả hơn so với hợp chất ở dạng hóa trị đơn.

Hợp phần chứa phân tử có tính lưỡng phân, có khả năng tạo thành các lớp kép trong nước, có thể có mặt dưới dạng lớp kép với phân bên trong ưa chất béo.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, có vẻ như hợp phần này có thể được mô tả đặc điểm là hợp phần đa hóa trị xét về số lượng gốc axit sialic trong một hợp phần đơn lẻ sẵn sàng để gắn kết với adenovirut. Vì vậy, hợp phần này có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh EKC hiệu quả hơn so với gốc axit sialic tương ứng hoặc chính axit sialic.

Do đó, hợp phần này có thể khắc phục được một số nhược điểm trong số các nhược điểm gắn liền với việc sử dụng SA-HSA. Đặc biệt, các thành phần của hợp phần này là các phân tử đã được xác định rõ và hợp phần này sẽ không chứa bất kỳ tác nhân lây nhiễm nào.

Theo đó, một phương án của sáng chế đề xuất hợp phần chứa một lượng lớn hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này và một lượng lớn phân tử tách rời khỏi hợp chất này. Phân tử như vậy có thể là phân tử có tính lưỡng phân có khả năng tạo thành các lớp kép trong nước. Hợp phần có thể chứa lớp kép được tạo thành bởi phân tử này. Vì hợp phần chứa phân tử có tính lưỡng phân có khả năng tạo thành các lớp kép trong nước, nên nó có thể tương tự như màng tế bào. Do đó, hợp chất có chủ yếu là phân ưa chất béo, như hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, có thể được cài xen vào trong hợp phần này.

Khi được cài xen vào trong hợp phần như vậy trong dung dịch gốc nước, gốc axit sialic của hợp chất, như được bộc lộ trong bản mô tả này, sẽ được cho trình diện với môi trường gốc nước xung quanh. Phần ưa chất béo của hợp chất chứa R5 có công thức (I) sẽ bị che đi trong hợp phần này.

Hợp phần này có thể chứa phân tử có tính lưỡng phân có khả năng tạo thành các lớp kép trong nước với lượng là ít nhất 40% mol. Tốt hơn nếu hợp phần chứa phân tử này với lượng là 50% mol hoặc lớn hơn, như 65%, 75% hoặc thậm chí 85% mol hoặc lớn hơn.

Tương tự, lượng phân tử có tính lưỡng phân cũng có thể được xác định dựa trên cơ sở khối lượng. Theo đó, hợp phần, như được bộc lộ trong bản mô tả này, có thể chứa phân tử có tính lưỡng phân có khả năng tạo thành các lớp kép trong nước với lượng là 40% khối lượng hoặc lớn hơn. Tốt hơn nếu hợp phần chứa phân tử có tính lưỡng phân với lượng là 50% khối lượng hoặc lớn hơn, như 65%, 75% hoặc thậm chí 85% khối lượng hoặc lớn hơn.

Hợp phần như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể chứa hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này với lượng là 50% mol hoặc nhỏ hơn. Lượng hợp chất có thể là 25%, 15%, 10% hoặc 5% mol hoặc nhỏ hơn.

Lượng hợp chất cao có thể mang lại độ ổn định cho hợp phần. Ngoài ra, lượng hợp chất cao cũng có thể đưa các hợp chất riêng rẽ mà trình diện các gốc axit sialic với

môi trường gốc nước xung quanh lại gần nhau. Ngược lại, lượng quá thấp có thể dẫn đến sự gắn kết với virus không thỏa đáng. Theo đó, lượng hợp chất, theo một phương án, có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 25% mol, như nằm trong khoảng từ 5 đến 15% mol. Theo phương án khác, lượng hợp chất là khoảng 10% mol.

Tương tự, lượng hợp chất, theo một phương án, có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 25% khối lượng, như nằm trong khoảng từ 1 đến 15% khối lượng hoặc nằm trong khoảng từ 5 đến 15% khối lượng. Theo phương án khác, lượng hợp chất là khoảng 10% khối lượng.

Thông thường, phân tử có tính lưỡng phân có khả năng tạo thành lớp kép trong nước chứa ít nhất một, như một hoặc hai, chuỗi cacbon ưa chất béo. (Các) chuỗi này có thể là no. Ngoài ra, (các) chuỗi này có thể là không no và do đó chứa một hoặc một vài liên kết đôi và/hoặc liên kết ba. Mặc dù (các) chuỗi cacbon này có thể là mạch nhánh, ưu tiên nếu (các) chuỗi cacbon này là mạch thẳng. (Các) chuỗi cacbon thường tạo thành phần chủ yếu của phần ưa chất béo của phân tử có tính lưỡng phân này. Chuỗi cacbon có thể chứa nhiều hơn 12 nguyên tử cacbon. Theo một phương án, chuỗi cacbon chứa 16 nguyên tử cacbon hoặc nhiều hơn, như 20 nguyên tử cacbon hoặc nhiều hơn.

Mặc dù phân tử bất kỳ mà có khả năng tạo thành lớp kép trong nước đều có thể được sử dụng, nhưng có thể có lợi nếu sử dụng phân tử chứa chuỗi cacbon mạch thẳng, trong đó chuỗi cacbon này chứa ít nhất một liên kết ba, như hai liên kết ba liên hợp.

Theo một phương án, phân tử có khả năng tạo thành lớp kép trong nước có thể được chọn từ các phân tử chứa nhóm 9,11-tetracosadiynyl. Một ví dụ về phân tử này là axit 10,12-pentacosadiynoic.

Nếu các thành phần của hợp phần chứa liên kết ba liên hợp, như axit 10,12-pentacosadiynoic chứa, thì các thành phần của hợp phần có thể được polyme hóa bằng cách xử lý bằng bức xạ UV. Do đó, một phương án của sáng chế đề xuất hợp phần như vậy, trong đó hợp phần này được xử lý bằng bức xạ UV để gây ra sự polyme hóa.

Hợp chất có công thức (I), mà có mặt trong hợp phần như được bộc lộ trong bản mô tả này và chứa liên kết ba liên hợp, như R5 trong công thức (I) là 9,11-

tetracosadiynyl, có thể là một phần của mạng lưới polyme được tạo thành bằng cách xử lý bằng bức xạ UV.

Mức độ polyme hóa trong hợp phần này có thể, theo một phương án, là ít nhất 50% hoặc lớn hơn, như 60%, 70% hoặc thậm chí 80% hoặc lớn hơn. Trong bản mô tả này, mức độ polyme hóa được dùng để chỉ tỷ lệ phần trăm các liên kết ba mà trở thành một phần của mạng lưới polyme đã được polyme hóa.

Theo phương án khác, hợp phần mà có thể được polyme hóa, như bằng cách xử lý bằng bức xạ UV, được xử lý cẩn thận để tránh sự polyme hóa, như bằng cách tránh tiếp xúc với bức xạ UV. Theo một phương án, 10% hoặc nhỏ hơn, như 5%, 1% hoặc thậm chí 0,1% hoặc nhỏ hơn, của các thành phần trong hợp phần, mà có thể được polyme hóa, được polyme hóa.

Theo một phương án, R5 trong công thức (I) được chọn từ gốc cũng có mặt trong phân tử có tính lưỡng phân mà là một phần của hợp phần. Ví dụ, nếu R5 là 9,11-tetracosadiynyl, thì phân tử này có thể là axit 10,12-pentacosadiynoic. Ngoài ra, nếu phân tử này là phospholipit mà là dieste của glyxerol, thì R5 có thể được chọn từ chuỗi cacbon trong một trong số các gốc axit béo trong este này.

Thông thường, phân tử có tính lưỡng phân có khả năng tạo thành lớp kép trong nước chứa gốc ưa nước. Ví dụ về các gốc ưa nước này bao gồm nhóm carboxy, nhóm phosphat, este của phosphat, như cholin, serin và glyxerol este, nhóm sulphat, amin, sacarit, như mono sacarit và disacarit, và nhóm hydroxy.

Như được bộc lộ ở trên, hợp phần cần chứa các phân tử có tính lưỡng phân có khả năng tạo thành các lớp kép trong nước. Phân tử như vậy có thể được chọn từ các axit carboxylic chứa nhiều hơn 12 nguyên tử cacbon, phosphoglyxerit, như phosphatidylcholin, phosphatidylserin, và phosphatidyletanolamin, và sphingomyelin.

Theo một phương án, phân tử có tính lưỡng phân có khả năng tạo thành các lớp kép trong nước có thể được chọn từ các phân tử có tính lưỡng phân có nhiệt độ chuyển hóa cao hơn 40°C, như cao hơn 50 hoặc 60°C. Như đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, nhiệt độ chuyển hóa trong bản mô tả này có nghĩa là nhiệt độ tại đó diễn ra sự chuyển hóa từ pha trật tự (còn gọi là pha gel) thành pha tinh thể lỏng hỗn loạn của lớp kép, được tạo thành bởi phân tử có tính lưỡng phân trong nước.

Hợp phần chứa các phân tử có tính lưỡng phần tạo thành lớp kép trong nước có thể có mặt dưới dạng liposom, tức là một hoặc nhiều lớp kép hình cầu bao quanh một phần dung dịch gốc nước mà nhờ đó tạo thành dạng liposom. Hợp phần này cũng có thể có mặt dưới dạng lớp kép ở dạng các phiến. Ngoài ra, phân tử có tính lưỡng phần còn có thể tạo thành mixel trong nước. Tuy nhiên, mixel không chứa bất kỳ lớp kép nào.

Theo một phương án, hợp phần, như được bộc lộ trong bản mô tả này, là phiến bao gồm một hoặc nhiều lớp kép, như từ 1 đến 5.

Ngược lại với liposom, cả hai mặt của lớp kép trong phiến có một lớp kép đơn lẻ đều giáp mặt với môi trường gốc nước xung quanh. Nhờ đó, tất cả các gốc sialic của hợp chất trong phiến đều sẵn sàng cho sự gắn kết của virut.

Ngoài ra, có vẻ như hợp phần ở dạng phiến bao gồm một hoặc một vài lớp kép ức chế hiệu quả hơn sự gắn kết của HAdV-37 vào các tế bào giác mạc của người.

Kích thước của phiến có thể thay đổi tùy thuộc vào quy trình phối chế.

Theo một phương án, chiều rộng trung bình của phiến có thể lên tới một vài micromet, như lên tới 10 đến 100 μm .

Kích thước của hợp phần, mà có thể có mặt dưới dạng phiến, có thể được làm giảm bằng cách nghiền bằng sóng âm. Việc nghiền bằng sóng âm như vậy có thể diễn ra trước khi bào chế hợp phần thành thuốc. Theo một phương án, chiều rộng trung bình của phiến với kích thước đã được làm giảm có thể là 1 μm hoặc nhỏ hơn.

Kích thước hợp phần giảm được ưu tiên xét về khía cạnh độ ổn định của keo, vì hợp phần nhỏ hơn có xu hướng kết tụ và lắng xuống với mức độ nhỏ hơn so với hợp phần lớn hơn. Việc làm giảm kích thước có thể được hoàn thành bằng cách đưa hợp phần vào, ngoài các cách khác, quy trình nghiền bằng sóng âm, ép đùn, hoặc làm đồng nhất ở áp suất cao, như bằng cách sử dụng thiết bị làm đồng nhất ở áp suất cao Emulsifix C50 (F160). Tốt hơn nếu các quy trình này được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ chuyển hóa của các phân tử có tính lưỡng phần cấu thành lớp kép.

Nhiệt độ chuyển hóa của các phân tử có tính lưỡng phần tạo thành hợp phần có thể không chỉ gây ảnh hưởng đến độ lỏng của lớp kép, mà còn gây ảnh hưởng đến dạng thực sự của hợp phần. Các phân tử có tính lưỡng phần có nhiệt độ chuyển hóa

cao hơn nhiệt độ môi trường xung quanh sẽ dễ tạo thành phiến, trong khi các phân tử có tính lưỡng phần có nhiệt độ chuyển hóa thấp hơn nhiệt độ môi trường xung quanh sẽ dễ tạo thành liposom.

Theo đó, phân tử có tính lưỡng phần mà là một phần của hợp phần như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể, theo một phương án, được chọn từ các phân tử có tính lưỡng phần có nhiệt độ chuyển hóa cao hơn nhiệt độ phòng, như có nhiệt độ chuyển hóa là 40°C, 50°C hoặc thậm chí 60°C hoặc cao hơn.

Nhiệt độ chuyển hóa của phân tử có tính lưỡng phần không chỉ bị ảnh hưởng bởi độ dài của chuỗi cacbon, mà còn bởi sự có mặt của các liên kết đôi và/hoặc liên kết ba. Các liên kết đôi được biết là làm giảm nhiệt độ chuyển hóa, vì liên kết này phá vỡ cấu trúc tuần hoàn lặp lại nếu không chứa các liên kết này và do đó gây ảnh hưởng tiêu cực đến các tương tác Van der Waals. Tác động của liên kết ba và đặc biệt là tác động của các liên kết ba liên hợp được biết đến ít hơn.

Không bị giới hạn bởi lý thuyết bất kỳ, có thể là hoạt tính tốt mà thu được với hợp phần chứa axit 10,12-pentacosadiynoic, ít nhất một phần, là nhờ việc hợp phần này có vẻ như có mặt dưới dạng phiến chứ không phải liposom. Có thể là liên kết ba liên hợp ưu tiên dạng này.

Theo một phương án, hợp phần, như được bộc lộ trong bản mô tả này, có thể còn chứa thêm các thành phần bổ sung. Một ví dụ là các thành phần gây ảnh hưởng đến độ lỏng và độ ổn định của hợp phần có thể được sử dụng. Một ví dụ về thành phần như vậy là cholesterol. Thông thường, các thành phần khác này sẽ có mặt với lượng bằng hoặc nhỏ hơn lượng phân tử có tính lưỡng phần. Theo một phương án, lượng thành phần bổ sung, như cholesterol, có thể nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:10 (thành phần bổ sung, như cholesterol : phân tử có tính lưỡng phần).

Tạo hợp phần

Hợp phần, như được bộc lộ trong bản mô tả này, có thể thu được bằng các quy trình quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Các quy trình như vậy bao gồm nghiền bằng sóng âm và/hoặc ép đùn dung dịch hoặc huyền phù gốc nước chứa hợp chất, như được bộc lộ trong bản mô tả này, và phân tử có tính lưỡng phần, như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Ngoài ra, ví dụ về các quy trình này bao gồm quy trình hòa tan màng đã được làm khô trong dung dịch gốc nước.

Theo một phương án, hợp phần, như được bộc lộ trong bản mô tả này, có thể thu được bằng cách:

- hòa tan hợp chất, như được bộc lộ trong bản mô tả này, và phân tử có tính lưỡng phân, như được bộc lộ trong bản mô tả này, trong dung môi hữu cơ, như cloroform, diclometan, metanol, etanol, hydrocacbon, như hexan và heptan, hoặc hỗn hợp của chúng;
- sử dụng dung dịch này cho bề mặt;
- làm bay hơi dung môi hữu cơ; và
- phân tán màng tạo thành trong dung dịch gốc nước; tùy ý dung dịch này sau đó có thể được nghiền bằng sóng âm. Bước nghiền bằng sóng âm này tốt hơn nếu được thực hiện ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ phòng, như ở nhiệt độ bằng hoặc cao hơn 40°C.

Dược phẩm

Phương án khác của sáng chế đề xuất dược phẩm, ví dụ như thuốc dùng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh EKC, chứa hợp phần, trong đó hợp phần này, như được mô tả trong bản mô tả này, chứa hợp chất có công thức (I). Dược phẩm này còn có thể chứa thêm các tá dược được dụng, như chất mang, chất pha loãng và/hoặc chất làm ổn định.

"Dược dụng" có nghĩa là tá dược mà, ở liều lượng và nồng độ được sử dụng, không gây ra bất kỳ tác dụng không mong muốn nào ở bệnh nhân sử dụng nó. Các tá dược được dụng này đã được biết rõ trong tình trạng kỹ thuật.

Theo một phương án, dược phẩm này, như được bộc lộ trong bản mô tả này, là dược phẩm thích hợp để sử dụng cho mắt.

Không nhằm giới hạn sáng chế, các dược phẩm ví dụ tiêu biểu thích hợp để sử dụng cho mắt bao gồm thuốc nhỏ mắt, thuốc mỡ, thuốc phun, thuốc đắp và gel.

Theo một phương án, dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này chứa hợp phần với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 mg/mL, như từ 0,01 đến 5 mg/mL

hoặc từ 0,01 đến 1 mg/mL, trong đó hợp phần này, như được mô tả ở trên trong bản mô tả này, chứa hợp chất có công thức (I).

Ngoài ra, dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể chứa hợp chất có công thức (I) với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 mM, như từ 0,01 đến 1 mM.

Theo một phương án, dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể là dược phẩm gốc nước. Dược phẩm gốc nước này có thể có lượng nước là 90% khối lượng hoặc lớn hơn, như từ 90 đến 99,9, từ 95 đến 99 hoặc từ 95 đến 98% khối lượng.

Ngoài ra, dược phẩm gốc nước có thể chứa tác nhân để tạo ra dung dịch đẳng trương. Theo đó, dược phẩm gốc nước có thể chứa tác nhân được chọn từ nhóm bao gồm natri clorua, glyxerol, polyetylglycol, sacarit, như monosacarit, ví dụ như glucoza và mannitol, và disacarit, ví dụ như sucroza.

Theo một phương án, dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này là dược phẩm gốc nước chứa chất điện phân, như natri clorua. Tốt hơn nếu lượng chất này cần phải gần với nồng độ đẳng trương, như khoảng 0,9% khối lượng.

Theo một phương án, dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này là dược phẩm gốc nước chứa glyxerol. Lượng glyxerol có thể nằm trong khoảng từ 2 đến 3% khối lượng, như từ 2,3 đến 2,3 hoặc từ 2,5 đến 2,7% khối lượng. Tốt hơn nếu lượng này cần phải gần với nồng độ đẳng trương, như khoảng 2,6% khối lượng.

Theo một phương án, dược phẩm gốc nước như được bộc lộ trong bản mô tả này có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 6,5 đến 8. Tốt hơn nếu độ pH này cần phải gần với độ pH sinh lý, như nằm trong khoảng từ khoảng 7,2 đến 7,8.

Vì hợp chất có công thức (I) chứa gốc axit carboxylic, nên dược phẩm này có thể chứa axit và/hoặc bazơ được dụng để điều chỉnh độ pH đến mức mong muốn. Tương tự, dược phẩm còn có thể chứa các nhóm đệm, như $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_3^{2-}$ hoặc $\text{H}_2\text{PO}_4^-/\text{HPO}_4^{2-}$.

Theo phương án khác, độ pH của dược phẩm không được điều chỉnh sau khi thêm hợp phần như được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo đó, phương án này đề xuất dược phẩm gốc nước như được bộc lộ trong bản mô tả này, mà có độ pH nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến 7. Dược phẩm với độ pH có tính axit, tức là nhỏ hơn 7, có thể có ưu điểm là ít miễn cảm với sự sinh trưởng của vi sinh vật.

Theo một phương án, dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể chứa chất bảo quản. Ví dụ về các chất bảo quản này là benzalkoni clorua, axit benzoic, hydroxylanisol đã được butyl hóa, paraben, như butyl paraben, propyl paraben, etyl paraben, metyl paraben và hỗn hợp của chúng, phenoxyetanol, rượu phenyletylic hoặc axit sorbic. Dược phẩm chứa chất bảo quản có thể thích hợp hơn cho việc bảo quản.

Ngoài ra, dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được khử trùng, như bằng cách khử trùng bằng nhiệt hoặc bằng cách lọc khử trùng.

Theo một phương án, dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này còn có thể chứa các tá dược được dụng khác, như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất có tính đẳng trương bổ sung, chất tạo màu và chất tương tự.

Trong các phương án liên quan đến huyền phù gốc nước, dược phẩm, như được bộc lộ trong bản mô tả này, có thể chứa tác nhân tạo huyền phù và làm ổn định, như chất hoạt động bề mặt không ion, polyme ưa nước và chất tương tự.

Theo một phương án, dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể chứa chất làm đặc. Chất làm đặc có thể được sử dụng để tạo ra dung dịch đặc, gel, si rô, kem hoặc thuốc mỡ. Để tạo thành dung dịch đặc hoặc gel, nguyên liệu tạo thành hydrogel có thể được sử dụng. Nguyên liệu tạo thành hydrogel này có thể được chọn từ nhóm bao gồm polyme tổng hợp, polyme bán tổng hợp và gồm tự nhiên.

Theo một phương án, dược phẩm, như được bộc lộ trong bản mô tả này, là dung dịch gốc nước đã được làm đặc. Độ nhớt tiêu biểu của dung dịch này có thể nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mPas, thông thường hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 50 hoặc từ 10 đến 25 mPas.

Ví dụ về polyme tổng hợp bao gồm rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, axit polyacrylic, polyetylen glycol, copolyme khối dạng poloxame.

Ví dụ về polyme bán tổng hợp bao gồm xenluloza ete, như carboxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, metylxenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza và etylhydroxyetylxenluloza.

Ví dụ về gồm tự nhiên bao gồm acacia, alginat, caragenan, chitosan, pectin, tinh bột, gồm xantan.

Dung dịch đặc hoặc gel có thể được tạo tính bám dính màng nhầy bằng cách sử dụng nguyên liệu như axit hyaluronic và dẫn xuất của chúng, axit polyacrylic đã được liên kết ngang dạng carbome và dạng polycarbophil, và polyme mà dễ dàng tạo thành gel, mà được biết là bám dính mạnh vào màng nhầy.

Theo một phương án, dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể chứa copolyme khối dạng poloxame. Có lợi nếu sử dụng copolyme khối dạng poloxame, như polyme chứa các khối polyetylen glycol và polypropylen glycol, vì một số poloxame nhất định được phân tán trong nước có tính thuận nghịch nhiệt. Ví dụ về các poloxame có tính thuận nghịch nhiệt là poloxame 188 và poloxame 407.

Các poloxame có tính thuận nghịch nhiệt được phân tán trong nước có độ nhớt thấp, nhưng thể hiện sự tăng độ nhớt rõ rệt ở nhiệt độ cao, gây ra sự tạo thành gel ở nhiệt độ cơ thể. Nhờ đó, thời gian tiếp xúc của dược phẩm sử dụng cho giác mạc tương đối ẩm có thể được kéo dài. Theo đó, một phương án của sáng chế đề xuất dược phẩm, như được bộc lộ trong bản mô tả này, trong đó dược phẩm này có tính thuận nghịch nhiệt.

Theo một phương án, dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể chứa hợp chất kháng virus bổ sung. Ví dụ về các hợp chất như vậy bao gồm N-clotaurin và povidon-iot (PVP-I).

N-clotaurin ($\text{Cl-HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$) là chất kháng vi sinh vật nội sinh. Nó là hợp chất clo có hoạt tính nhẹ được tạo ra bởi các bạch cầu hạt và bạch cầu đơn nhân trong quá trình đốt cháy oxy hóa. Nhờ có cơ chế phản ứng không đặc hiệu, tức là oxy hóa nhóm amino, hợp chất thio và hợp chất thiom, nên chất này có hoạt tính diệt vi sinh vật phổ rộng tương tự với chất khử trùng. Dung dịch muối natri của N-clotaurin ($\text{Cl-HN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{Na}$) cũng được cho thấy là diệt vi khuẩn và nấm in vitro. Ngoài ra, tác dụng diệt virus cũng đã được chứng minh. Povidon-iot là phức chất hóa học ổn định của polyvinylpyrrolidon (povidon, PVP) và iot nguyên tố.

Theo một phương án, dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể chứa hợp chất kháng virus bổ sung, trong đó hợp chất kháng virus này là hợp chất hữu dụng để điều trị cục bộ sự lây nhiễm gây ra bởi herpes. Ví dụ về các hợp chất này bao gồm các dạng tương tự guanosin axiclovir, valaciclovir, penciclovir và famciclovir, và foscarnet (natri phosphonformat hexahydrat).

Theo một phương án, dược phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể chứa thuốc gây tê tại chỗ. Vì bệnh EKC có thể là bệnh rất đau, có thể có lợi nếu bao gồm thuốc gây tê tại chỗ để làm giảm đau. Ngoài ra, việc làm giảm đau này có thể có ưu điểm là khuyến khích bệnh nhân tiếp tục điều trị mặc dù chính bản thân việc sử dụng có thể gây đau. Ngoài ra, việc sử dụng thuốc gây tê tại chỗ có sự khởi phát tác dụng nhanh, có thể giúp bệnh nhân có thể thực sự mở mắt để cho phép tiếp tục sử dụng dược phẩm trực tiếp cho giác mạc. Ví dụ về các thuốc gây tê tại chỗ hữu dụng bao gồm, lidocain, prilocain và ropivacain.

Trị liệu

Theo phương án khác, hợp chất, hợp phần hoặc dược phẩm, như được bộc lộ trong bản mô tả này, có thể được sử dụng trong điều trị bệnh.

Điều trị sự lây nhiễm ở mắt

Như đã được bộc lộ ở trên, hợp phần như được bộc lộ trong bản mô tả này được phát hiện là ức chế sự gắn kết của HAdV-37 vào tế bào giác mạc của người.

Theo đó, một phương án của sáng chế đề xuất hợp chất, hợp phần hoặc dược phẩm, như được bộc lộ trong bản mô tả này, để sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm ở mắt gây ra bởi virus, mà virus này gắn kết vào các gốc sialic đầu tận cùng có mặt trên bề mặt tế bào của tế bào bị lây nhiễm virus này.

Tương tự, một phương án của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất, hợp phần hoặc dược phẩm, như được bộc lộ trong bản mô tả này, để sản xuất thuốc để sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa sự lây nhiễm ở mắt gây ra bởi virus, mà virus này gắn kết vào các gốc sialic đầu tận cùng có mặt trên bề mặt tế bào của tế bào bị lây nhiễm virus này.

Theo một phương án, virus này có thể được chọn từ nhóm bao gồm HAdV-8, HAdV-19, HAdV-37, HAdV-53, HAdV-54 và HAdV-22,37/H8. Virus này cũng có thể được chọn từ HAdV-8, HAdV-19 và HAdV-37, như là HAdV-37.

Theo một phương án, sự lây nhiễm ở mắt cần điều trị và/hoặc ngăn ngừa có thể là bệnh viêm giác-kết mạc thành dịch (EKC).

Theo một phương án, sự lây nhiễm ở mắt được điều trị và/hoặc ngăn ngừa có thể là chứng viêm màng kết xuất huyết cấp tính. Chứng viêm màng kết xuất huyết cấp tính

được gây ra bởi các virus, như biến thể Cocksackievirus-A 24 (CVA24v) và enterovirus typ 70 (EV70).

Phương án khác mô tả phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị sự lây nhiễm ở mắt gây ra bởi virus, mà virus này gắn kết vào các gốc sialic đầu tận cùng có mặt trên bề mặt tế bào của tế bào bị lây nhiễm virus này, như EKC, bao gồm bước sử dụng cho động vật có vú, bao gồm người, cần đến phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị này, lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất hoặc hợp phần như được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc được phẩm chứa lượng hữu hiệu để điều trị bệnh của hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này. Tốt hơn nếu hợp chất, hợp phần hoặc được phẩm này được sử dụng cho mắt trong phương pháp này.

Được phẩm theo các phương án trong bản mô tả này có thể được sử dụng cho bệnh nhân với liều hữu hiệu để có được tính. "Liều hữu hiệu để có được tính" có nghĩa là liều đủ để tạo ra các tác dụng mong muốn liên quan đến tình trạng bệnh mà được cho sử dụng được phẩm này. Liều chính xác có thể phụ thuộc vào hoạt tính của hợp chất, cách sử dụng, bản chất và mức độ trầm trọng của rối loạn và/hoặc bệnh và các tình trạng tổng thể, như độ tuổi và thể trạng của bệnh nhân.

Theo một phương án, được phẩm như được bộc lộ trong bản mô tả này được sử dụng một hoặc một vài lần mỗi ngày. Thông thường, được phẩm này được sử dụng ba lần mỗi ngày.

Trong bản mô tả này, "ngăn ngừa/việc ngăn ngừa" không nên được hiểu là tình trạng bệnh và/hoặc bệnh có thể không bao giờ xuất hiện lại sau khi sử dụng hợp chất hoặc được phẩm theo các phương án được bộc lộ trong bản mô tả này để đạt được hiệu quả ngăn ngừa. Ngoài ra, thuật ngữ này cũng không nên được hiểu là tình trạng bệnh không thể xảy ra, ít nhất là tới mức độ nào đó, sau khi sử dụng như vậy để ngăn ngừa tình trạng bệnh này. Đúng hơn là, "ngăn ngừa/việc ngăn ngừa" được dùng để chỉ tình trạng bệnh cần ngăn ngừa, nếu xảy ra cho dù có sử dụng như vậy, sẽ ít trầm trọng hơn so với không sử dụng.

Theo một phương án, việc điều trị còn bao gồm điều trị trước, tức là điều trị phòng bệnh.

Các lưu ý chung

Mặc dù sáng chế được mô tả ở trên với sự viện dẫn đến các phương án minh họa cụ thể, nhưng sáng chế không được dự định là bị giới hạn ở dạng cụ thể được nêu trong bản mô tả này. Dạng kết hợp bất kỳ của các phương án nêu trên cần được hiểu là thuộc phạm vi của sáng chế. Đúng hơn là, sáng chế chỉ bị giới hạn bởi các yêu cầu bảo hộ đi kèm, và các phương án khác ngoài các phương án cụ thể nêu trên cũng có thể thuộc phạm vi của các yêu cầu bảo hộ đi kèm này theo cách tương đương.

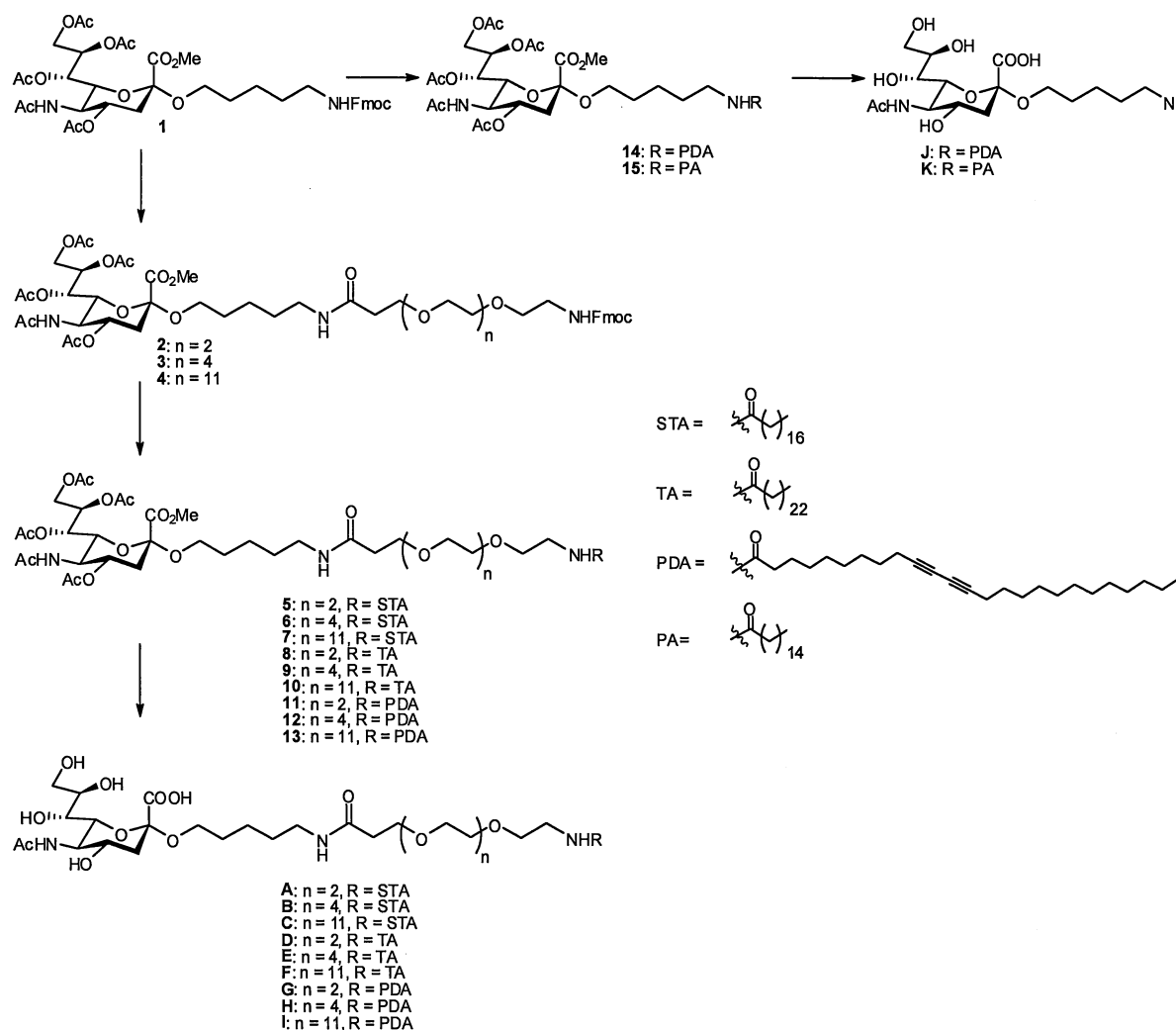
Trong các yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ “chứa/bao gồm” không loại trừ sự có mặt của các dạng hoặc các bước khác. Ngoài ra, mặc dù các dấu hiệu riêng biệt có thể được bao hàm trong các yêu cầu bảo hộ khác nhau, nhưng chúng có thể được kết hợp một cách có lợi, và việc bao hàm trong các yêu cầu bảo hộ khác nhau không nhằm ngụ ý rằng dạng kết hợp của các dấu hiệu là không khả thi và/hoặc có lợi. Ngoài ra, việc đề cập đến dạng số ít không loại trừ dạng số nhiều. Thuật ngữ “một”, “thứ nhất”, “thứ hai”, v.v., không loại trừ dạng số nhiều.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Hợp chất

Hợp chất A-K (xem sơ đồ 1) được tổng hợp bằng cách sử dụng quy trình tổng hợp khối. Theo đó, axit sialic 1 (Johansson, S. M. C.; Nilsson, E. C.; Elofsson, M.; Ahlskog, N.; Kihlberg, J.; Arnberg, N. *Antiviral Res.* 2007, 73, 92-100), được liên hợp với aminopentanol đã được bảo vệ bằng Fmoc, được khử bảo vệ bằng cách sử dụng piperidin trong DMF. Sản phẩm thô được liên hợp, sử dụng EDC•HCl, với nhóm liên kết polyetylen glycol đã được bảo vệ bằng Fmoc (PEG 2, 4 hoặc 11) để thu được hợp chất 2-4, hoặc với PDA (axit 10,12-pentacosadiynic) hoặc axit hexadecanoic để thu được hợp chất 14 và 15 một cách tương ứng. Các hợp chất 2-4 được khử bảo vệ bằng cách sử dụng piperidin trong DMF. Các hợp chất thô sau đó được liên hợp, sử dụng EDC•HCl, với axit stearic (để thu được các hợp chất 5-7), với axit tetracosanoic (để thu được các hợp chất 8-10), hoặc với axit 10,12-pentacosadiynic (để thu được các hợp chất 11-13). Các hợp chất 5-15 sau đó được khử bảo vệ bằng cách xử lý bằng NaOMe (0,05 M trong MeOH) trong 1 giờ, sau đó bổ sung 5 đương lượng NaOH trong 18 giờ tiếp theo. Các hợp chất cuối cùng (A-K) được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột trên SiO₂ sử dụng hệ CH₂Cl₂:MeOH:H₂O. Quy trình tổng hợp khối tạo điều kiện thuận

lợi cho việc tổng hợp các hợp chất mới bằng cách thay đổi đơn giản các nhóm liên kết (ví dụ như độ dài của nhóm liên kết, dạng nhóm liên kết, dạng liên kết) và axit.



Sơ đồ 1 - Tổng hợp hợp chất từ A đến K

Các chi tiết thử nghiệm đối với các hợp chất từ A đến K được bộc lộ dưới đây.

Thông thường,

- các công đoạn được tiến hành ở nhiệt độ môi trường xung quanh, tức là nằm trong khoảng 17 đến 25°C trừ khi được nêu theo cách khác;
- công đoạn làm bay hơi được tiến hành bằng cách làm bay hơi kiểu quay trong chân không;
- sắc ký cột (bằng quy trình nhanh) được thực hiện bằng cách sử dụng cột thủy tinh tiêu chuẩn trên silicagel (35-70 nm, 60Å);
- hiệu suất, khi được thể hiện, không nhất thiết phải là giá trị cực đại có thể đạt được;

- v. thông thường, cấu trúc của các sản phẩm cuối được xác nhận bằng kỹ thuật cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và/hoặc khối phổ (MS); dữ liệu khối phổ thu được bằng cách sử dụng Micromass Q-ToF (ESI); các giá trị chuyển dịch hóa học NMR được đo trên thang delta [phổ cộng hưởng từ proton được xác định bằng cách sử dụng máy quang phổ Bruker DRX 400 vận hành với cường độ trường là 400 MHz]; các chữ viết tắt sau đây được sử dụng: s, vạch đơn; d, vạch kép; t, vạch ba; m, đa vạch;
- vi. các sản phẩm trung gian không nhất thiết phải được tinh chế hoàn toàn nhưng cấu trúc và độ tinh khiết của chúng được đánh giá bằng kỹ thuật phân tích sắc ký lớp mỏng và/hoặc NMR;
- vii. các chữ viết tắt sau đây được sử dụng:

aq	gốc nước
C	Celsius
d	vạch kép
DCM	diclometan
CDCl ₃	cloroform đã được đơteri hóa
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin
DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	dimetylsulphoxit
EDC*HCl	<i>N</i> -Etyl- <i>N'</i> -(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua
ESI	ion hóa phun điện tử
EtOAc	etylaxetat
h	giờ
HRMS	khối phổ có độ phân giải cao
H ₂ O	nước
m	đa vạch
MeOD	metanol đã được đơteri hóa
MeOH	metanol

MgSO ₄	magie sulfat
mg	miligam
MHz	megahec
mL	mililit
mmol	milimol
NaOH	natri hydroxit
NaOMe	natri metoxit
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
s	vạch đơn
t	vạch ba
μL	microlit

Hợp chất 2 - 6,19-diaza-22-(9H-floren-9-yl)-10,13,16,21-tetraoxa-7,20-dioxo-dokosanyl metyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat

Hợp chất 1 (150,9 mg, 0,189 mmol) được hòa tan trong DMF khô (5 mL) và sau đó piperidin (706 μL, 7,14 mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ, sau đó dung môi và piperidin còn lại được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm trung gian thô. Sản phẩm trung gian thô này (36,3 mg, 0,063 mmol) và Fmoc-NH-(PEG)₂-COOH được hòa tan trong DCM (1 mL) và dung dịch này được làm lạnh đến 0°C. EDC·HCl (18,2 mg, 0,095 mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ. Sản phẩm thô được chạy sắc ký cột nhanh (DCM/MeOH 25:1) để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (45,0 mg, 71%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,28-1,57 (m), 1,87 (s, 3H), 1,90-1,96 (m), 2,01 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,42 (t, 2H), 2,53-2,58 (m, 1H), 3,17-3,27 (m, 3H), 3,38-3,40 (m), 3,55-3,62 (m), 3,68-3,78 (m), 4,02-4,10 (m, 3H) 4,21 (t, 1H), 4,29-4,33 (m, 1H), 4,40 (d, 2H), 4,79-4,86 (m, 1H), 5,19-5,22 (m, 1H), 5,29-5,32 (m, 1H), 5,37-5,44 (m, 2H), 6,37 (t, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,39 (t, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,76 (d, 2H).

HRMS được tính cho $C_{49}H_{67}N_3O_{19}$ ($M+Na$)⁺ 1024,4266, phát hiện được 1024,4921.

Hợp chất 3 - 6,25-diaza-28-(9H-floren-9-yl)-10,13,16,19,22,28-hexaoxa-7,26-dioxo-oktaeikosanyl methyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất 2, sử dụng Fmoc-NH-(PEG)4-COOH thay cho Fmoc-NH-(PEG)2-COOH.

Hiệu suất 83,4 mg (61%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27-1,57 (m), 1,86-2,04 (m), 2,13 (s, 6H), 2,43 (t, 2H), 2,53-2,58 (m, 1H), 3,17-3,24 (m, 3H), 3,36-3,40 (m), 3,55-3,62 (m), 3,68-3,77 (m), 4,02-4,11 (m, 3H), 4,21 (t, 1H), 4,29-4,32 (m, 1H), 4,39 (d, 2H), 4,79-4,85 (m, 1H), 5,23-5,25 (m, 1H), 5,29-5,32 (m, 1H), 5,36-5,40 (m, 1H), 5,48 (t, 1H), 6,47 (t, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,37-7,41 (m, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,75 (d, 2H).

HRMS được tính cho $C_{53}H_{75}N_3O_{21}$ ($M+Na$)⁺ 1112,4791, phát hiện được 1112,5548.

Hợp chất 4 - 6,46-diaza-49-(9H-floren-9-yl)-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,48-tridekaoxa-7,47-dioxo-nonatetrakontanyl methyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất 2, sử dụng Fmoc-NH-(PEG)11-COOH thay cho Fmoc-NH-(PEG)2-COOH.

Hiệu suất 45,8 mg (60%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,23-1,57 (m), 1,86 (s, 3H), 1,88-1,98 (m), 2,01 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,12 (s, 6H), 2,43 (t, 2H), 2,53-2,57 (m, 1H), 3,16-3,27 (m, 3H), 3,37-3,43 (m, 2H), 3,54-3,62 (m), 3,69-3,75 (m), 3,75-3,77 (m), 4,01-4,10 (m), 4,20 (t, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,34-4,39 (m, 2H), 4,78-4,85 (m, 1H), 5,24-5,31 (m, 2H), 5,35-5,39 (m, 1H), 5,43 (t, 1H), 6,50 (t, 1H), 7,27-7,31 (m, 2H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,74 (d, 2H).

HRMS được tính cho $C_{67}H_{103}N_3O_{28}$ ($M+Na$)⁺ 1420,6626, phát hiện được 1420,7222.

Hợp chất 5 - 6,19-diaza-10,13,16-trioxa-7,20-dioxo-heptatrikontanyl methyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat.

Hợp chất 2 (43,3 mg, 0,043 mmol) được hòa tan trong DMF (2 mL) và sau đó piperidin (162 μ L, 1,63 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm trung gian thô. Sản phẩm trung gian thô này được chia thành 2 mẻ bằng nhau. Sản phẩm trung gian thô từ một trong số các mẻ này được hòa tan trong DCM (1 mL) và sau đó axit stearic (9,1 mg, 0,032 mmol) được bổ sung vào dung dịch này và phản ứng được làm lạnh đến 0°C. EDC·HCl (6,1 mg, 0,032 mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (2x5 mL), được làm khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được chạy sắc ký cột nhanh (DCM/MeOH 25:1 $\rightarrow$ 20:1) để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (6,3 mg, 28%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H), 1,23-1,31 (m), 1,32-1,63 (m), 1,87 (s, 3H), 1,92-1,96 (m), 2,02 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,14-2,18 (m), 2,45 (t, 2H), 2,54-2,58 (m, 1H), 3,20-3,24 (m, 3H), 3,43-3,46 (m, 2H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,59-3,64 (m), 3,71-3,77 (m), 3,79 (s, 3H), 4,02-4,11 (m), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,79-4,86 (m, 1H), 5,20-5,22 (m, 1H), 5,29-5,32 (m, 1H), 5,36-5,41 (m, 1H), 6,13 (t, 1H), 6,42 (t, 1H).

HRMS được tính cho $\text{C}_{52}\text{H}_{91}\text{N}_3\text{O}_{18}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 1068,6195, phát hiện được 1068,6290.

Hợp chất 6 - 6,25-diaza-10,13,16,19,22-pentaoxa-7,26-dioxo-tritetracontanyl methyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất 5, sử dụng hợp chất 3 thay cho hợp chất 2.

Hiệu suất 14,2 mg (52%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t), 1,25-1,42 (m), 1,46-1,67 (m), 1,79-1,83 (m), 1,88 (s, 3H), 1,91-1,97 (m), 2,03 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,10-2,19 (m), 2,44-2,47 (t, 2H), 2,54-2,60 (m), 3,18-3,33 (m), 3,42-3,46 (m, 2H), 3,54-3,56 (m, 2H), 3,61-3,65 (m), 3,71-3,77 (m), 3,79 (s, 3H), 4,02-4,11 (m, 3H), 4,30-4,33 (m, 1H), 4,80-4,87 (m, 1H), 5,15-5,17 (m, 1H), 5,30-5,33 (m, 1H), 5,37-5,41 (m, 1H), 6,18 (t, 1H), 6,51 (t, 1H).

HRMS được tính cho $\text{C}_{56}\text{H}_{99}\text{N}_3\text{O}_{20}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 1156,6720, phát hiện được 1156,7217.

Hợp chất 7 - 6,46-diaza-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46-dodekaoxa-7,47-dioxo-heptakontanyl metyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất 5, sử dụng hợp chất 4 thay cho hợp chất 2.

Hiệu suất 6,0 mg (42%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, 3H), 1,25-1,42 (m), 1,46-1,63 (m), 1,88 (s, 3H), 1,90-2,00 (m), 2,03 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,10-2,18 (m), 2,45 (t, 2H), 2,54-2,59 (m), 3,18-3,33 (m), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,54-3,56 (m, 2H), 3,61-3,65 (m), 3,71-3,79 (m), 4,02-4,11 (m), 4,29-4,36 (m, 1H), 4,80-4,87 (m, 1H), 5,14-5,17 (m, 1H), 5,30-5,32 (m, 1H), 5,37-5,41 (m, 1H), 6,18 (t, 1H), 6,50 (t, 1H),

HRMS được tính cho $\text{C}_{70}\text{H}_{127}\text{N}_3\text{O}_{27}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 1464,8555, phát hiện được 1464,8711.

Hợp chất 8 - 6,19-diaza-10,13,16-trioxa-7,20-dioxo-tritettrakontanyl metyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất 5, sử dụng axit tetracosanoic thay cho axit stearic.

Hiệu suất 15,9 mg (65%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,85-0,89 (m), 1,15-1,41 (m), 1,46-1,63 (m), 1,88-1,89 (m), 1,90-1,97 (m), 2,02 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,10-2,18 (m), 2,38-2,46 (m), 2,54-2,58 (m), 3,19-3,32 (m), 3,42-3,48 (m, 2H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,60-3,63 (m), 3,71-3,79 (m), 4,03-4,11 (m, 3H), 4,30-4,34 (m, 1H), 4,80-4,86 (m, 1H), 5,19-5,21 (m, 1H), 5,30-5,32 (m, 1H), 5,37-5,41 (m, 1H), 6,14 (t, 1H), 6,42 (t, 1H).

HRMS được tính cho $\text{C}_{58}\text{H}_{103}\text{N}_3\text{O}_{18}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 1152,7134, phát hiện được 1152,7108.

Hợp chất 9 - 6,25-diaza-10,13,16,19,22-pentaoxa-7,26-dioxo-nonatetrakontanyl metyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất 5, sử dụng hợp chất 3 và axit tetracosanoic thay cho hợp chất 2 và axit stearic.

Hiệu suất 18,3 mg (63%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, 3H), 1,24-1,40 (m), 1,46-1,62 (m), 1,87 (s, 3H), 1,90-1,96 (m), 2,02 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,10-2,18 (m), 2,43-2,46 (t, 2H), 2,54-2,59 (m), 3,17-3,30 (m), 3,41-3,45 (m, 2H), 3,53-3,56 (m, 2H), 3,60-3,64 (m), 3,70-3,76 (m), 3,78 (s, 3H), 4,02-4,11 (m), 4,29-4,33 (m, 1H), 4,79-4,86 (m, 1H), 5,22-5,24 (m, 1H), 5,29-5,32 (m, 1H), 5,36-5,40 (m, 1H), 6,15 (t, 1H), 6,51 (t, 1H),

HRMS được tính cho $\text{C}_{62}\text{H}_{111}\text{N}_3\text{O}_{20}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 1218,7839, phát hiện được 1218,7875.

Hợp chất 10 - 6,46-diaza-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46-dodekaoxa-7,47-dioxo-tetrahexakontanyl methyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất 5, sử dụng hợp chất 4 và axit tetracosanoic thay cho hợp chất 2 và axit stearic.

Hiệu suất 6,2 mg (41%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,86-0,89 (m), 1,25-1,44 (m), 1,46-1,63 (m), 1,88 (s, 3H), 1,90-1,99 (m), 2,02 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,10-2,18 (m), 2,41-2,47 (m), 2,54-2,58 (m, 2H), 3,18-3,33 (m), 3,42-3,48 (m), 3,54-3,56 (m), 3,61-3,65 (m), 3,71-3,79 (m), 4,02-4,11 (m), 4,29-4,35 (m, 1H), 4,80-4,87 (m, 1H), 5,16-5,18 (m, 1H), 5,30-5,32 (m, 1H), 5,37-5,41 (m, 1H), 6,20 (t, 1H), 6,51 (t, 1H).

HRMS được tính cho $\text{C}_{76}\text{H}_{139}\text{N}_3\text{O}_{27}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 1548,9494, phát hiện được 1548,9514.

Hợp chất 11 - 6,19-diaza-10,13,16-trioxa-7,20-dioxo-29,31-tetratetrakonta-diynyl methyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất 5, sử dụng axit 10,12-pentacosadiynoic thay cho axit stearic.

Hiệu suất 36,3 mg (73%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, 3H), 1,23-1,41 (m), 1,42-1,61 (m), 1,86 (s, 3H), 1,89-1,97 (m), 2,01 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,08-2,18 (m), 2,20-2,23 (m), 2,43 (t, 2H), 2,53-2,59 (m, 1H), 3,18-3,31 (m), 3,4-3,44 (m, 2H), 3,52-3,55 (m, 2H), 3,59-3,62 (m),

3,69-3,75 (m), 3,77 (s, 3H), 4,01-4,10 (m), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,78-4,85 (m, 1H), 5,28-5,39 (m, 3H), 6,11 (t, 1H), 6,43 (t, 1H).

HRMS được tính cho $C_{59}H_{97}N_3O_{18}$ ($M+Na$)⁺ 1158,6665, phát hiện được 1158,6655.

Hợp chất 12 - 6,25-diaza-10,13,16,19,22-pentaoxa-7,26-dioxo-35,37-pentakontadiynyl metyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất 5, sử dụng hợp chất 3 và axit 10,12-pentacosadiynoic thay cho hợp chất 2 và axit stearic.

Hiệu suất 21,9 mg (62%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (t, 3H), 1,24-1,39 (m), 1,45-1,62 (m), 1,86 (s, 3H), 1,92-1,95 (m), 2,01 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,10-2,17 (m), 2,20-2,24 (m), 2,45 (t, 2H), 2,53-2,59 (m), 3,17-3,31 (m), 3,41-3,45 (m, 2H), 3,53-3,55 (m, 2H), 3,61-3,64 (m), 3,70-3,76 (m), 3,78 (s, 3H), 4,01-4,10 (m), 4,28-4,35 (m, 1H), 4,78-4,85 (m, 1H), 5,26-5,31 (m, 2H), 5,35-5,40 (m, 1H), 6,19 (t, 1H), 6,52 (t, 1H).

HRMS được tính cho $C_{63}H_{105}N_3O_{20}$ ($M+Na$)⁺ 1246,7189, phát hiện được 1246,7118.

Hợp chất 13 - 6,46-diaza-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46-dodekaoxa-7,47-dioxo-56,58-henheptakonta-diynyl metyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất 5, sử dụng hợp chất 4 và axit 10,12-pentacosadiynoic thay cho hợp chất 2 và axit stearic.

Hiệu suất 25,2 mg (50%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H), 1,24-1,41 (m), 1,46-1,62 (m), 1,87 (s, 3H), 1,90-2,02 (m), 2,03 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,13-2,18 (m), 2,21-2,24 (m), 2,46 (t, 2H), 2,54-2,58 (m, 1H), 3,17-3,26 (m), 3,42-3,49 (m), 3,54-3,56 (m), 3,62-3,65 (m), 3,70-3,75 (m), 3,79 (s, 3H), 4,02-4,11 (m), 4,29-4,32 (m, 1H), 4,79-4,86 (m, 1H), 5,17-5,20 (m, 1H), 5,29-5,32 (m, 1H), 5,36-5,40 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,58 (s, 1H).

HRMS được tính cho $C_{77}H_{133}N_3O_{27}$ ($M+Na$)⁺ 1554,9024, phát hiện được 1554,9325.

Hợp chất 14 - 6-aza-7-oxo-16,18-hentriakonta-diynyl metyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat

Hợp chất 1 (121,9 mg, 0,153 mmol) được hòa tan trong DMF (5 mL) và sau đó piperidin được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường khí nitơ trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi để tạo ra sản phẩm trung gian thô. Sản phẩm trung gian thô này được chia thành 2 mẻ bằng nhau. Sản phẩm trung gian thô từ một trong số các mẻ này được hòa tan trong DCM (1 mL) và sau đó axit 10,12-pentacosadiynoic (37,1 mg, 0,099 mmol) được bổ sung vào dung dịch này và phản ứng được làm lạnh đến 0°C. EDC·HCl (14,6 mg, 0,076 mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng nước (3x5 mL), được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được chạy sắc ký cột nhanh (DCM/MeOH 25:1) để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (47,8 mg, 67%). Bị nhiễm tạp axit 10,12-pentacosadiynoic theo NMR.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,86 (t), 1,23-1,35 (m), 1,45-1,58 (m), 1,86 (s, 3H), 1,90-1,93 (m), 2,01 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 2,11-2,15 (m), 2,22 (t), 2,30 (t, 1H), 2,52-2,58 (m, 1H), 3,18-3,28 (m), 3,70-3,73 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,00-4,08 (m), 4,31-4,34 (m, 1H), 4,78-4,85 (m, 1H), 5,28-5,30 (m, 1H), 5,33-5,38 (m, 2H), 5,85 (t, 1H).

HRMS được tính cho C₅₀H₈₁N₂O₁₄ (M+H)⁺ 933,5688, phát hiện được 933,5718.

Hợp chất 15 - 6-aza-7-oxo-dokosanyl metyl(5-axetamido-4,7,8,9-tetra-*O*-axetyl-3,5-dideoxy-D-glyxero-α-D-galacto-2-nonylopyranosyl)onat

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất 14, sử dụng hợp chất 1 và axit hexadecanoic thay cho axit 10,12-pentacosadiynoic.

Hiệu suất 37 mg (48%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,87 (t, 3H), 1,20-1,30 (m), 1,32-1,65 (m), 1,86 (s, 3H), 1,94 (t, 1H), 2,00-2,05 (m), 2,10-2,16 (m), 2,55 (dd, 1H), 3,15-3,30 (m), 3,72 (dt, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,00-4,10 (m), 4,33 (dd, 1H), 4,79-4,87 (m), 5,15-5,20 (m), 5,30 (dd, 1H), 5,39 (ddd, 1H), 5,79 (bt, 1H).

Hợp chất A - Axit 6,19-diaza-10,13,16-trioxa-7,20-dioxo-heptatrikontanyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero-α-D-galacto-2-nonylopyranosylonic

Hợp chất 5 (6,0 mg, 0,006 mmol) được hòa tan trong NaOMe (600 μL, 0,05 M, trong MeOH). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ và sau đó NaOH (30 μL, 1

M, trong nước) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 24 giờ và sau đó được làm dừng bằng Duolite C436 cho đến khi đạt tới độ pH trung tính. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được rửa nhẹ bằng MeOH và được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được chạy sắc ký cột nhanh (DCM/MeOH/H₂O 80:15:5) để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề với hiệu suất định lượng.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,90 (t, 3H), 1,29 (m), 1,36-1,42 (m), 1,48-1,60 (m), 1,89 (m), 2,01 (s, 3H), 2,20 (t, 2H), 2,43-2,46 (m, 2H), 2,81-2,85 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 3,35-3,37 (m), 3,45-3,89 (m).

HRMS được tính cho C₄₃H₈₁N₃O₁₄ (M+Na)⁺ 886,5616, phát hiện được 886,5621.

Hợp chất B - Axit 6,25-diaza-10,13,16,19,22-pentaoxa-7,26-dioxo-tritetracontanyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero-α-D-galacto-2-nonylopyranosylonic

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất A, sử dụng hợp chất 6 thay cho hợp chất 5.

Hiệu suất 3,1 mg (27%).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,90 (t, 3H), 1,29-1,42 (m), 1,48-1,62 (m), 2,00 (s, 3H), 2,19 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,81-2,85 (m, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,35-3,38 (m), 3,45-3,89 (m).

HRMS được tính cho C₄₇H₈₉N₃O₁₆ (M+Na)⁺ 951,6243, phát hiện được.

Hợp chất C - Axit 6,46-diaza-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46-dodekaoxa-7,47-dioxo-heptakontanyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero-D-galacto-2-nonylopyrano- sylvonic

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất A, sử dụng hợp chất 7 thay cho hợp chất 5.

Hiệu suất định lượng.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,90 (t, 3H), 1,29-1,42 (m), 1,48-1,60 (m), 2,01 (s, 3H), 2,19 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,81-2,85 (m, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,33-3,37 (m), 3,45-3,89 (m).

HRMS được tính cho C₆₁H₁₁₇N₃O₂₃ (M+Na)⁺ 1282,7976, phát hiện được 1282,8201.

Hợp chất D - Axit 6,19-diaza-10,13,16-trioxa-7,20-dioxo-tritetracontanyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất A, sử dụng hợp chất 8 thay cho hợp chất 5.

Hiệu suất định lượng.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,90 (t), 1,29-1,42 (m), 1,48-1,60 (m), 2,01 (s, 3H), 2,19 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,81-2,85 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 3,35-3,37 (m), 3,45-3,89 (m).

HRMS được tính cho $\text{C}_{49}\text{H}_{93}\text{N}_3\text{O}_{14}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 970,6555, phát hiện được 970,6328.

Hợp chất E - Axit 6,25-diaza-10,13,16,19,22-pentaoxa-7,26-dioxo-nonatetracontanyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất A, sử dụng hợp chất 9 thay cho hợp chất 5.

Hiệu suất 14,8 mg (95%).

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,90 (t), 1,29-1,60 (m), 2,01 (s, 3H), 2,19 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,81-2,84 (m, 1H), 3,12-3,19 (m), 3,35-3,37 (m), 3,47-3,87 (m).

HRMS được tính cho $\text{C}_{53}\text{H}_{101}\text{N}_3\text{O}_{16}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 1058,7080, phát hiện được 1058,6575.

Hợp chất F - Axit 6,46-diaza-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46-dodekaoxa-7,47-dioxo-tetrahexakontanyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyrano-sylonic

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất A, sử dụng hợp chất 10 thay cho hợp chất 5.

Hiệu suất định lượng.

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,90 (t), 1,29-1,40 (m), 1,49-1,59 (m), 2,00-2,01 (s, 3H), 2,13-2,21 (m), 2,45 (t, 2H), 2,81-2,85 (m, 1H), 3,12-3,19 (m), 3,35-3,37 (m), 3,45-3,88 (m).

HRMS được tính cho $\text{C}_{67}\text{H}_{129}\text{N}_3\text{O}_{23}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 1366,8915, phát hiện được 1388,9717.

Hợp chất G - Axit 6,19-diaza-10,13,16-trioxa-7,20-dioxo-29,31-tetratetrakonta-diynyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất A, sử dụng hợp chất 11 thay cho hợp chất 5.

Hiệu suất 22,4 mg (73%).

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,90 (m), 1,30-1,40 (m), 1,47-1,63 (m), 2,01 (s, 3H), 2,18-2,26 (m), 2,45 (t, 2H), 2,81-2,85 (m, 1H), 3,17 (t, 2H), 3,36 (t, 2H), 4,45-3,88 (m).

HRMS được tính cho $\text{C}_{50}\text{H}_{87}\text{N}_3\text{O}_{14}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 976,6086, phát hiện được 976,5989.

Hợp chất H - Axit 6,25-diaza-10,13,16,19,22-pentaoxa-7,26-dioxo-35,37-pentakontadiynyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất A, sử dụng hợp chất 12 thay cho hợp chất 5.

Hiệu suất 16,6 mg (84%).

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,90 (t, 3H), 1,27-1,40 (m), 1,47-1,63 (m), 2,01 (s, 3H), 2,12-2,26 (m), 2,45-2,48 (m, 2H), 2,81-2,85 (m, 1H), 3,10-3,23 (m, 2H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,45-3,88 (m).

HRMS được tính cho $\text{C}_{54}\text{H}_{95}\text{N}_3\text{O}_{16}$ ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$ 1064,6610, phát hiện được 1064,6732.

Hợp chất I - Axit 6,46-diaza-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46-dodekaoxa-7,47-dioxo-56,58-henheptakonta-diynyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất A, sử dụng hợp chất 13 thay cho hợp chất 5.

Hiệu suất 17,2 mg (98%).

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,90 (t, 3H), 1,30-1,40 (m), 1,49-1,63 (m), 2,01 (s, 3H), 2,18-2,26 (m), 2,46 (t, 2H), 2,81-2,85 (m, 1H), 3,18 (t, 2H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,45-3,88 (m)

HRMS được tính cho $C_{68}H_{123}N_3O_{23}$ ($M+Na$)⁺ 1372,8445, phát hiện được 1372,8213.

Hợp chất J - Axit 6-aza-7-oxo-16,18-hentriakonta-diynyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất A, sử dụng hợp chất 14 thay cho hợp chất 5.

Hiệu suất 24,2 mg (63%).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,90 (t, 3H), 1,30-1,41 (m), 1,47-1,62 (m), 2,03 (s, 3H), 2,18 (t), 2,24(t), 2,80-2,84 (m, 1H), 3,14-3,18 (m, 2H), 3,45-3,90 (m).

HRMS được tính cho $C_{41}H_{70}N_2O_{10}$ ($M+H$)⁺ 751,5103, phát hiện được 751,4911.

Hợp chất K - Axit 6-aza-7-oxo-16,18-dokosanyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic

Hợp chất sau đây được tổng hợp tương tự như hợp chất A, sử dụng hợp chất 15 thay cho hợp chất 5.

Hiệu suất 29 mg (% định lượng).

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0,90 (t, 3H), 1,25-1,41 (m), 1,46-1,63 (m), 1,85-1,95 (m), 2,02 (s, 3H), 2,17 (t, 2H), 2,83 (dd, 1H), 3,15 (t, 2H), 3,45-3,90 (m).

Tạo hợp phần và sau đó bào chế chúng trong dung dịch gốc nước

Các công đoạn bào chế được tiến hành bằng máy nghiền bằng sóng âm loại đầu cực (công suất 50%, đầu micro) hoặc thiết bị ép đùn được sản xuất bởi Northern Lipids (Vancouver, BC, Canada) bằng cách sử dụng màng lọc polycarbonat, kích thước lỗ 100 nm hoặc 200 nm;

DCM	Diclometan
DPPC	Dipalmitoylphosphatidylcholin
MCT	triglycerit mạch trung bình
s-PC	phosphatidylcholin đậu tương
T _m	nhiệt độ nóng chảy

Chế phẩm 13 (đối chứng không có bất kỳ gốc axit sialic nào)

Axit 10,12-pentacosadiynoic (3,7 mg, 10 μmol) được trộn trong DCM và được để trong lọ thủy tinh nhỏ. Dung môi được làm bay hơi và nước cất (10 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được nghiền bằng sóng âm bằng đầu cực cho đến khi thu được dung dịch trong suốt, khoảng 15 phút. Dung dịch ẩm này được lọc qua lọc nylon (0,8 μm) để loại bỏ bất kỳ lipit không phân tán nào và lượng vết hạt titan ra khỏi đầu cực.

Chế phẩm 14H

Chế phẩm được tạo theo phương pháp tương tự như chế phẩm 13, sử dụng hợp chất H (0,1 mg, 0,1 μmol) và axit 10,12-pentacosadiynoic (3,7 mg, 9,9 μmol).

Chế phẩm 15H

Chế phẩm được tạo theo phương pháp tương tự như chế phẩm 13, sử dụng hợp chất H (0,5 mg, 0,5 μmol) và axit 10,12-pentacosadiynoic (3,6 mg, 9,5 μmol).

Chế phẩm 16H

Chế phẩm được tạo theo phương pháp tương tự như chế phẩm 13, sử dụng hợp chất H (1,0 mg, 1,0 μmol) và axit 10,12-pentacosadiynoic (3,4 mg, 9,0 μmol).

Chế phẩm 20J

Chế phẩm được tạo theo phương pháp tương tự như chế phẩm 13, sử dụng hợp chất J (0,75 mg, 1,0 μmol) và axit 10,12-pentacosadiynoic (3,4 mg, 9,0 μmol).

Chế phẩm 24H

Chế phẩm được tạo theo phương pháp tương tự như chế phẩm 13, sử dụng hợp chất H (1,0 mg, 1,0 μmol), DPPC (3,3 mg, 4,5 μmol) và cholesterol (1,7 mg, 4,5 μmol).

Chế phẩm 41H

Hợp chất H (2,1 mg, 2,0 μmol) và axit 10,12-pentacosadiynoic (3,0 mg, 8,0 μmol) được trộn trong CHCl_3 và được để trong lọ thủy tinh nhỏ. Hỗn hợp này được lắc xoay và dung môi được làm bay hơi bằng nitơ để thu được màng lipit mỏng trên thủy tinh. Nước Milli-Q (10 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp được hydrat hóa ở 65°C trong điều kiện khuấy qua đêm. Thở phân tán liposom sau đó được cho đi qua liên tục

(10 chu kỳ) qua màng lọc polycarbonat (kích thước lỗ 200 nm) ở nhiệt độ cao hơn T_m (65°C) bằng thiết bị ép đùn.

Chế phẩm 42D

Chế phẩm được tạo theo phương pháp tương tự như chế phẩm 41H, sử dụng hợp chất D (1,0 mg, 1,0 μmol) và axit 10,12-pentacosadiynoic (3,4 mg, 9,0 μmol). Bước ép đùn được thực hiện bằng màng lọc polycarbonat (kích thước lỗ 100 nm).

Chế phẩm 44F

Chế phẩm được tạo theo phương pháp tương tự như chế phẩm 41H, sử dụng hợp chất F (1,3 mg, 1,0 μmol) và axit 10,12-pentacosadiynoic (3,4 mg, 9,0 μmol). Bước ép đùn được thực hiện bằng màng lọc polycarbonat (kích thước lỗ 100 nm).

Chế phẩm 47E

Chế phẩm được tạo theo phương pháp tương tự như chế phẩm 41H, sử dụng hợp chất E (1,0 mg, 1,0 μmol) và axit 10,12-pentacosadiynoic (3,4 mg, 9,0 μmol). Bước ép đùn được thực hiện bằng màng lọc polycarbonat (kích thước lỗ 100 nm).

Chế phẩm 48B

Chế phẩm được tạo theo phương pháp tương tự như chế phẩm 41H, sử dụng hợp chất B (1,0 mg, 1,0 μmol) và axit 10,12-pentacosadiynoic (3,4 mg, 9,0 μmol). Bước ép đùn được thực hiện bằng màng lọc polycarbonat (kích thước lỗ 100 nm).

Chế phẩm 49G

Chế phẩm được tạo theo phương pháp tương tự như chế phẩm 41H, sử dụng hợp chất G (1,0 mg, 1,0 μmol) và axit 10,12-pentacosadiynoic (3,4 mg, 9,0 μmol). Bước ép đùn được thực hiện bằng màng lọc polycarbonat (kích thước lỗ 100 nm).

Chế phẩm 50I

Chế phẩm được tạo theo phương pháp tương tự như chế phẩm 41H, sử dụng hợp chất I (1,4 mg, 1,0 μmol) và axit 10,12-pentacosadiynoic (3,4 mg, 9,0 μmol). Bước ép đùn được thực hiện bằng màng lọc polycarbonat (kích thước lỗ 100 nm).

Chế phẩm 56H

Chế phẩm được tạo theo phương pháp tương tự như chế phẩm 41H, sử dụng hợp chất H (1,0 mg, 1,0 μ mol), s-PC/MCT (1,0 mg/3,4 mg). Bước ép đùn được thực hiện, sau khi nghiền bằng sóng âm bằng đầu cực trong 2 phút, bằng màng lọc polycarbonat (kích thước lỗ 100 nm).

Chế phẩm 59H

Chế phẩm được tạo theo phương pháp tương tự như chế phẩm 41H, sử dụng hợp chất H (1,0 mg, 1,0 μ mol), s-PC (7,2 mg, ~ 9 μ mol). Bước ép đùn được thực hiện bằng màng lọc polycarbonat (kích thước lỗ 100 nm).

Chế phẩm ví dụ 1

Hợp chất H và PDA được hòa tan trong cloroform với nồng độ tương ứng là 10,1 mg/mL và 3,41 mg/mL. Dung dịch tạo thành được bảo quản trong tủ lạnh. 100 μ L dung dịch hợp chất A và 1 mL dung dịch PDA được bổ sung vào bình đáy tròn loại 10 mL. Hỗn hợp này được làm bay hơi đến khô ở 35°C trên máy làm bay hơi kiểu quay (Heidolph Laborota 4001, Đức). 10 mL nước đã được lọc qua màng (Milli-Q) được bổ sung vào màng khô tạo thành. Bình được đặt trong bể nghiền bằng sóng âm (Bandelin Sonora Digitech, Đức) và được nghiền bằng sóng âm trong 10 phút ở 50°C và trong 5 phút ở khoảng 70°C. Việc này tạo ra thể phân tán đục đồng nhất có màu hồng nhạt.

Chế phẩm ví dụ 2

Thể phân tán từ chế phẩm ví dụ 1 được gia nhiệt đến khoảng 80°C trong bể nước và được ép đùn 11 lần qua màng polycarbonat có kích thước lỗ là 100 nm (Avestin LiposoFast, Canada). Thể phân tán mịn tạo thành được chuyển sang cuvet thạch anh và được chiếu tia UV trong 5 phút ở nhiệt độ phòng (ICT Beam Boost Photoreactor, Đức). Việc này tạo ra thể phân tán có màu lam đậm.

Chế phẩm ví dụ 3

Màng lipit khô được điều chế như được mô tả trong chế phẩm ví dụ 1. 10 mL dung dịch gốc nước gồm 2,6% (theo khối lượng) glyxerol và 0,50% (theo khối lượng) Hypromeloza (Sigma-Aldrich, H-3785) được bổ sung vào màng này. Sau khi hydrat hóa trong 15 phút ở khoảng 45°C trong bể nghiền bằng sóng âm, thu được chế phẩm hơi nhớt, chế phẩm này thích hợp để nhỏ vào trong mắt.

Thử nghiệm sinh học

Hoạt tính sinh học của hợp chất, hợp phần và chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này khi được đánh giá trong các thử nghiệm khác nhau được bộc lộ dưới đây.

Tế bào

Các tế bào HCE (biểu mô giác mạc của người) và A549 được cho sinh trưởng như đã được mô tả trước đó (Araki-Sasaki, K., Ohasi, K.Y., Sasabe, T., Hayashi, K., Watanabe, H., Tano, Y., Handa, H., 1995. “An SV-40-immortalized human corneal epithelial cell line and its characterization.” Invest. Ophthalmol. 36, 614–621 và Arnberg, N., Edlund, K., Kidd, A.H., Wadell, G., 2000a. Adenovirus type 37 uses sialic acid as a cellular receptor. J. Virol. 74, 42–48.).

Virut

Các virion HAdV37 (chủng 1477) được tạo ra như sau: 0,3 mL nguyên liệu cấy HAdV37 (được tạo ra từ các tế bào A549 đã bị lây nhiễm) được bổ sung vào các tế bào A549 (các bình loại 175 cm²) và được ủ trong 2 giờ ở 37°C. Các virut không được tiếp nhận được loại bỏ bằng cách rửa, và các tế bào được ủ tiếp ở 37°C trong môi trường Eagle cải biến Dulbecco (DMEM; Sigma–Aldrich) có bổ sung 1% huyết thanh thai bê (FCS; Sigma–Aldrich). Khoảng 72 giờ sau, các tế bào được làm lắng kết, được tái tạo huyền phù trong Tris–HCl, pH=7,4, và được làm đông băng–làm tan băng ba lần. Sau vòng ly tâm tiếp theo, dịch nổi bề mặt được nạp lên gradien CsCl không liên tục (mật độ: 1,27 g/mL, 1,32 g/mL và 1,37 g/mL, trong Tris–HCl 20 mM, pH=8,0; Sigma–Aldrich) và được ly tâm với tốc độ 25000 vòng/phút (roto SW41, máy siêu ly tâm Beckman Optima L-80 XP; Beckman Coulter Inc.) trong 2,5 giờ ở +4°C. Dải virion được thu lại và được loại muối trên cột NAP (Amersham Biosciences AB, Uppsala, Thụy Điển) trong đệm PBS vô trùng có bổ sung 10% glyxerol (Sigma–Aldrich). Sau đó, các virion đã được chia thành các lượng nhỏ được bảo quản ở –80°C cho đến khi sử dụng tiếp. Các hạt virion Ad37 đã được đánh dấu ³⁵S được tạo ra như trên với các ngoại trừ sau đây: 20 giờ sau khi lây nhiễm các tế bào bị bỏ đói trong 2 giờ trong DMEM không chứa methionin–xystein (Sigma–Aldrich). Sau đó, chất đồng vị (1,4 mCi/bình; hỗn hợp đánh dấu protein NEG-772 Easytag express; Perkin-Elmer) được bổ sung. L-xystein (nồng độ cuối cùng 2 mM; Sigma–Aldrich;) được bổ sung 23 giờ và 48 giờ sau khi lây nhiễm và l-methionin (nồng độ cuối cùng 1 mM; Sigma–

Aldrich) được bổ sung 37,5 giờ và 48 giờ sau khi lây nhiễm. Hoạt tính phóng xạ cụ thể của các virion đã được đánh dấu được xác định là 4×10^{-6} cpm cho mỗi virion. Độ đồng nhất của HAdV-37 được xác định bằng cách phân giải ADN virus bằng enzym giới hạn và so sánh với các kiểu mẫu đã được thiết lập cho chủng HAdV-37 nguyên mẫu (Wadell, G., Sundell, G., de Jong, J.C., 1981. Characterization of candidate adenovirus 37 by SDS-polyacrylamide gel electrophoresis of virion polypeptides and DNA restriction site mapping. *J. Med. Virol.* 7, 119–125.).

Kháng thể

Huyết thanh kháng HAdV-37 đa dòng từ thỏ được điều chế như đã được mô tả trước đó (Wadell, G., Allard, A., Hierholzer, J.C., 1999. Adenoviruses. In: Murray, P.R., Baron, E.J., Pfaller, M.A., Tenover, F.C., Tenover, F.C., Tenover, F.C., Yolken, R.H. (Eds.), *Manual of Clinical Microbiology*, 7th ed. ASM Press, Washington, pp. 970–982.).

Thử nghiệm về gắn kết

Các tế bào HCE bám dính được gỡ ra bằng PBS chứa 0,05% EDTA (PBS-EDTA; Merck, Darmstadt, Đức) và được hồi phục trong môi trường sinh trưởng trong một giờ ở 37°C. Sau khi rửa, 2×10^5 tế bào HCE được làm lắng kết trong các vi đĩa có 96 lỗ có hình chữ V, sau đó được tái tạo huyền phù và được ủ với 10^4 virion HAdV-37 được đánh dấu 35S/tế bào có bổ sung các nồng độ khác nhau của hợp chất thử nghiệm trong 50 μ L đệm gắn kết (BB: DMEM chứa 1% albumin huyết thanh bò [Roche AB, Stockholm, Thụy Điển], penixilin/streptomycin [Gibco, Carlsbad, CA, Mỹ] và HEPES [EuroClone, Milano, Italy]), pH=7,4, ở 4°C và khuấy nhẹ.

Trước khi bổ sung vào tế bào, các virion HAdV-37 được xử lý trước theo đó bằng các nồng độ khác nhau của hợp phần thử nghiệm trong các đĩa có 96 lỗ trong 1 giờ ở 4°C và khuấy nhẹ.

Sau một giờ nữa, các virion không gắn kết được loại bỏ bằng cách rửa, và hoạt tính phóng xạ gắn liền với tế bào được đo bằng máy đếm nhấp nháy Wallac 1409 (Perkin-Elmer).

Bằng cách so sánh hoạt tính phóng xạ gắn liền với tế bào đối với các tế bào được xử lý bằng các nồng độ khác nhau của hợp phần thử nghiệm, có thể xác định được IC₅₀.

Bảng 1 dưới đây thể hiện các kết quả thử nghiệm cho một số chế phẩm được bọc lộ trong bản mô tả này.

Bảng 1 – Ưc chế sự gắn kết của các virion HAdV-37 vào tế bào HCE bởi chế phẩm được bọc lộ trong bản mô tả này

Chế phẩm	IC ₅₀	Chế phẩm	IC ₅₀
13 (đối chứng)	-	42D	+++
14H	+++	44F	+++
15H	+++	47E	+++
16H	++++	48B	+
20J	++/+++	49G	+
24H	+	50I	+++
41H	++	56H	+

- không ức chế

+ ức chế lớn hơn 0% nhưng nhỏ hơn 50% ở 50 đến 100 μ M

++ ức chế 50% ở 25 đến 50 μ M

+++ ức chế 50% ở 5 đến 25 μ M

++++ ức chế 50% ở 5 μ M hoặc nhỏ hơn

Như được thấy từ bảng 1, các hợp chất và hợp phần khác nhau được bọc lộ trong bản mô tả này có khả năng ức chế sự gắn kết của các virion HAdV-37 vào tế bào HCE. Trong bản mô tả này, cần lưu ý rằng IC₅₀ của axit sialic là khoảng 2-5 mM. Ngoài ra, cần lưu ý rằng IC₅₀, khi đề cập đến chế phẩm, chỉ nồng độ của gốc axit sialic trong chế phẩm.

Thử nghiệm về kết tụ

Các virion HAdV37 được đánh dấu ³⁵S (5×10⁸ mỗi liều) được ủ cùng với hoặc không cùng với chế phẩm 16H (chứa các gốc axit sialic 0,05 mM) trong BB ở +4°C. Một giờ sau, các mẫu này được ly tâm với các tốc độ khác nhau (1000 vòng/phút, 4000 vòng/phút, 7000 vòng/phút, 10000 vòng/phút, 13000 vòng/phút) bằng cách sử dụng thiết bị Beckman Coulter Microfuge 22R Centrifuge (Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, Mỹ). Hoạt tính phóng xạ trong dịch nổi bề mặt (90 μ L trên cùng) và trong phần lắng kết (10 μ L bên dưới) được đo bằng cách sử dụng máy đếm nhấp nháy lỏng như được mô tả ở trên.

Như được thấy từ Fig.1, chế phẩm 16H gây ra sự kết tụ của HAdV37. S biểu thị dịch nổi bề mặt và P biểu thị phần lắng kết. Theo đó, hợp chất H là dạng đa hóa trị xét về các gốc axit sialic của nó.

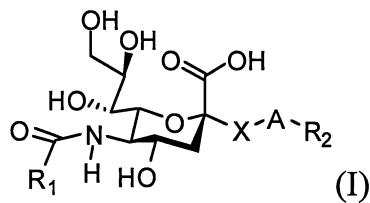
Thử nghiệm về tính lây nhiễm

Các virion HAdV-37 không được đánh dấu (4×10^8 mỗi lỗ trong 300 μL BB) được ủ ở $+4^\circ\text{C}$ trong các đĩa có 24 lỗ cùng với các nồng độ khác nhau của chế phẩm 16H. Sau 1 giờ, hỗn hợp này được bổ sung vào các tế bào HCE được cho sinh trưởng dưới dạng các lớp đơn trên tấm kính thủy tinh trong các đĩa có 24 lỗ (2×10^5 tế bào/lỗ) và được ủ trên nước đá. Một giờ sau, các lỗ được rửa ba lần bằng $+4^\circ\text{C}$ 1% SHEM (môi trường biểu mô bổ sung hormon (Araki-Sasaki, K., Ohasi, K.Y., Sasabe, T., Hayashi, K., Watanabe, H., Tano, Y., Handa, H., “An SV-40-immortalized human corneal epithelial cell line và its characterization” Invest. Ophthalmol. 1995, 36, 614–621)) để loại bỏ các virion không gắn kết, và được ủ trong 44 giờ ở 37°C để cho phép lây nhiễm. Các tấm kính thủy tinh được rửa nhẹ bằng muối đệm phosphat (PBS pH=7,4), được cố định bằng metanol (99%) và được ủ với huyết thanh kháng HAdV37 đa dòng từ thỏ (được pha loãng 1:200 trong PBS) ở nhiệt độ phòng. Một giờ sau, các tấm kính được rửa ba lần trong PBS và được ủ với kháng thể đã được đánh dấu FITC kháng thỏ từ lợn (DakoCytomation, Glostrup, Đan Mạch) ở nhiệt độ phòng (được pha loãng 1:200 trong PBS). Các tấm kính được gắn với môi trường gắn huỳnh quang (DakoCytomation) và được kiểm tra trong kính hiển vi miễn dịch huỳnh quang (Axioskop2, Carl Zeiss, Đức; phóng đại $10\times$).

Như được thấy từ Fig.2 và Fig.3, chế phẩm 16H ức chế đáng kể HAdV-37 để không lây nhiễm các tế bào HCE (IC_{50} là khoảng $0,7 \mu\text{M}$ xét về các gốc axit sialic có mặt trong hợp phần).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R1 là nhóm metyl hoặc etyl;

R2 là R3, R4 hoặc R8;

“X” là O, S hoặc NH; và

“A” là C3-7 alkandiyl nếu R2 là R3 và C2-7 alkandiyl nếu R2 là R4 hoặc R8, trong đó X và R2 được liên kết với các nguyên tử cacbon khác nhau của alkandiyl này và trong đó các nguyên tử cacbon khác nhau này là các nguyên tử cacbon mà ở cách xa nhau nhất trong alkandiyl này;

R3 được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-3 alkyl)C(O)R5, OC(O)R5, C(O)N(C0-3 alkyl)R5 và C(O)OR5, trong đó R5 là chuỗi cacbon mạch thẳng chứa 14 đến 30 nguyên tử cacbon; chuỗi cacbon này là no hoặc chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và/hoặc liên kết ba; ngoài ra, chuỗi cacbon này không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C1-C5 alkyl;

R4 là phân tử thể có công thức (II):



trong đó:

“D” được liên kết với “A”;

“D” được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-3 alkyl)C(O), OC(O), C(O)N(C0-3 alkyl) và C(O)O;

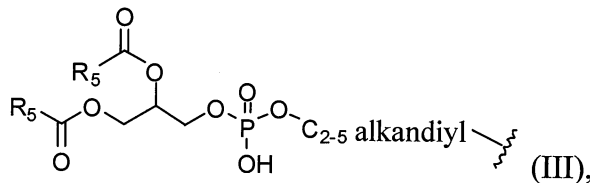
số nguyên “m” nằm trong khoảng từ 0 (không) đến 3;

số nguyên “n” nằm trong khoảng từ 1 đến 15;

số nguyên “p” nằm trong khoảng từ 0 (không) đến 3;

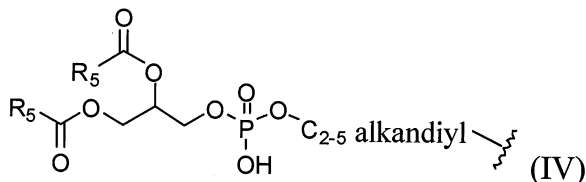
“E” được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-3 alkyl)C(O), OC(O), C(O)N(C0-3 alkyl) và C(O)O;

R7 được chọn từ nhóm bao gồm R5, như được xác định ở trên, và R6, trong đó R6 là phần tử thể có công thức (III):



trong đó mỗi R5, một cách độc lập, là như được xác định ở trên, và C2-5 alkandiyl được gắn vào “E”; và

R8 được chọn từ nhóm bao gồm N(C0-3 alkyl)C(O)R9, OC(O)R9, C(O)N(C0-3 alkyl)R9 và C(O)OR9, trong đó R9 là phần tử thể có công thức (IV):



trong đó mỗi R5, một cách độc lập, là như được xác định ở trên;

dưới dạng axit ở dạng đã được proton hóa không mang điện tích, muối cộng được dung, solvat, hoặc solvat của muối của chúng, hợp chất này có mặt dưới dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết, hoặc trong hỗn hợp anome chứa hợp chất này, trong đó α -anome chiếm ưu thế trong hỗn hợp anome này.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó “A” là C2-5alkandiyl mạch thẳng không phân nhánh; R1 là metyl; “X” là O; R2 là R4 hoặc R8; và R5 là chuỗi cacbon mạch thẳng không được thế.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R2 là R4; và R7 là R5, trong đó R5 là chuỗi cacbon mạch thẳng không được thế chứa 20 đến 30 nguyên tử cacbon.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R5 chứa ít nhất một liên kết đôi hoặc liên kết ba, như hai liên kết ba liên hợp.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R2 là R4; R7 là R5; số nguyên “n” nằm trong khoảng từ 4 đến 15; D là NHC(O) hoặc OC(O); số nguyên “m” là 2; số nguyên “p” là 0 (không); và E là NHC(O) hoặc OC(O); hoặc trong đó R2 là R4; R7 là R5; số nguyên “n” nằm trong khoảng từ 4 đến 15; D là C(O)NH hoặc C(O)O; số nguyên “m” là 2; số nguyên “p” là 0 (không); và E là NHC(O) hoặc OC(O).
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R2 là R3; và R3 là NHC(O)R5.
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm axit 6,19-diaza-10,13,16-trioxa-7,20-dioxo-tritetracontanyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic, axit 6,25-diaza-10,13,16,19,22-pentaoxa-7,26-dioxo-nonatetracontanyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic, axit 6,46-diaza-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46-dodekaoxa-7,47-dioxo-tetrahexakontanyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic, axit 6,19-diaza-10,13,16-trioxa-7,20-dioxo-29,31-tetradetradecadiynyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic, axit 6,25-diaza-10,13,16,19,22-pentaoxa-7,26-dioxo-35,37-pentakontadiynyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic, và axit 6,46-diaza-10,13,16,19,22,25,28,31,34,37,40,43,46-dodekaoxa-7,47-dioxo-56,58-henheptakonta-diynyl 5-axetamido-3,5-dideoxy-D-glyxero- α -D-galacto-2-nonylopyranosylonic.
8. Hợp phần dùng để điều trị và ngăn ngừa sự lây nhiễm ở mắt gây ra bởi virus, trong đó hợp phần này chứa một lượng lớn hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 và một lượng lớn phân tử có tính lưỡng phân tách rời khỏi hợp chất này và có khả năng tạo thành các lớp kép trong nước, trong đó phân tử có tính lưỡng phân này chứa chuỗi cacbon mạch thẳng chứa ít nhất 12, như ít nhất 16 hoặc ít nhất 20, nguyên tử cacbon; và tùy ý ít nhất một liên kết ba, và/hoặc nhóm carboxy.
9. Hợp phần theo điểm 8, trong đó hợp phần này chứa hợp chất với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 25% mol, như nằm trong khoảng từ 5 đến 15% mol, và phân tử có tính lưỡng phân với lượng là ít nhất 40% mol.
10. Hợp phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 9, trong đó phân tử có tính lưỡng phân là axit 10,12-pentacosadiynoic.

11. Dược phẩm chứa hợp phần theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 8 đến 10 và ít nhất một tá dược được dụng, trong đó dược phẩm này là dược phẩm gốc nước, tốt hơn là có lượng nước là ít nhất 90% khối lượng, và trong đó dược phẩm này chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7 với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 10 mM, như nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1 mM.
12. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó dược phẩm này chứa tác nhân, như glyxerol, để tạo ra dung dịch đẳng trương, chất làm đặc, hợp chất kháng virus bổ sung và/hoặc chất gây tê tại chỗ.
13. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 11 hoặc 12, trong đó dược phẩm này là dược phẩm dùng cho mắt.

AVirC018 gây ra sự kết tụ của Ad37

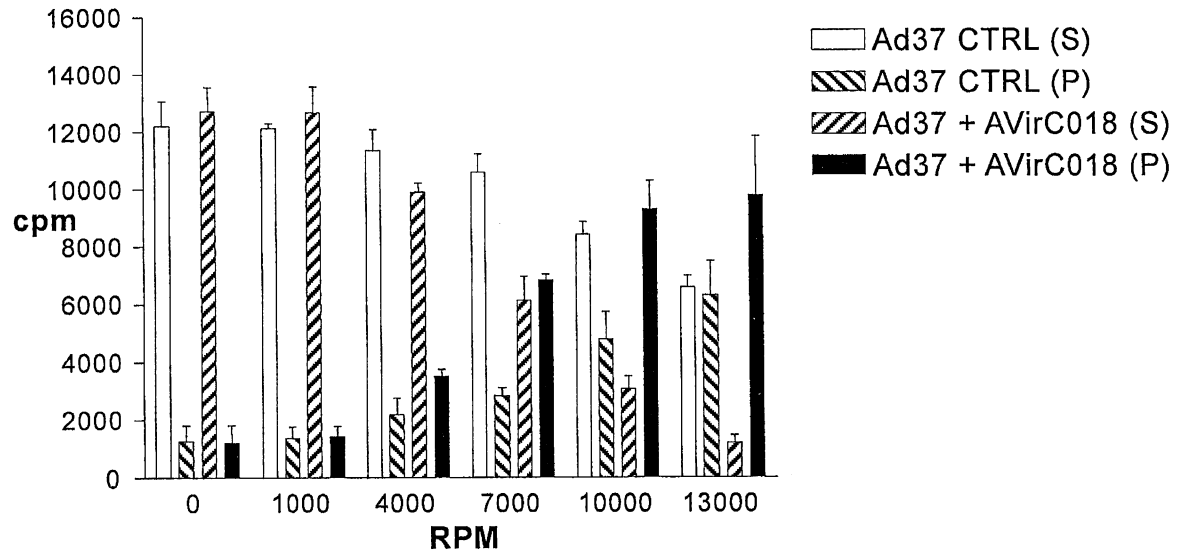


Fig. 1

Sự lây nhiễm Ad37 của các tế bào HCE

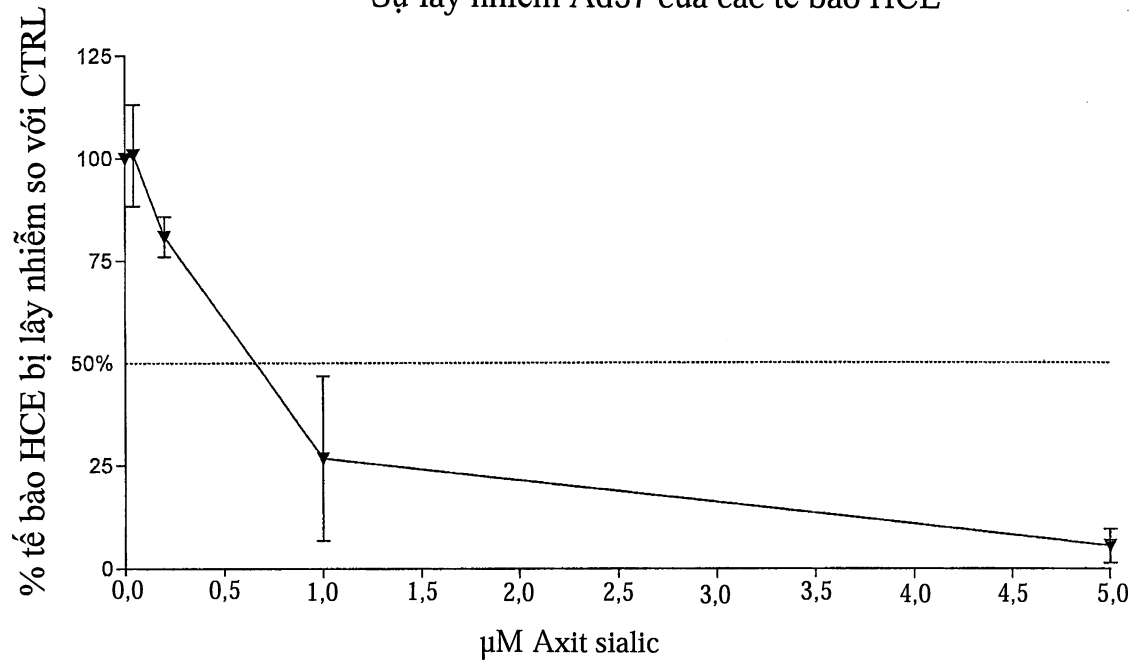


Fig. 2

Sự lây nhiễm Ad37 của các tế bào HCE

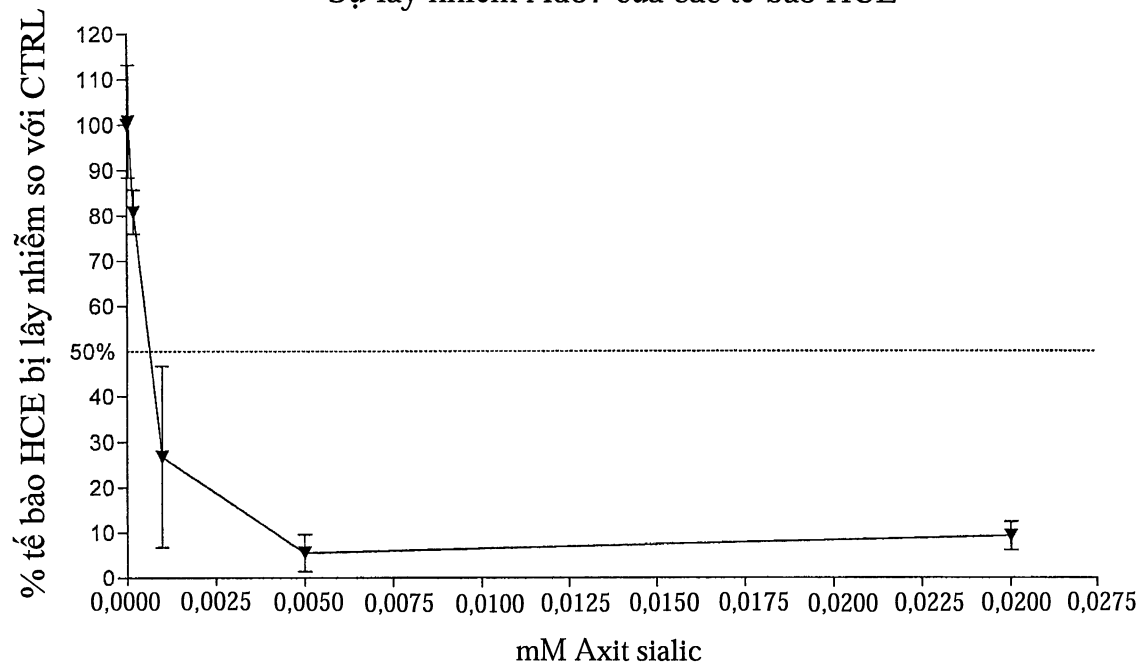


Fig. 3