(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) **1-0019942**

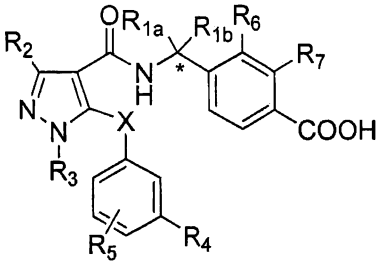
(51)[7] **C07D 231/20**, A61K 31/415, A61P 29/00

(13) **B**

(21) 1-2013-00375
(22) 12.09.2011
(86) PCT/US2011/051163 12.09.2011
(87) WO2012/039972 29.03.2012
(30) 61/384,781 21.09.2010 US
(45) 25.10.2018 367
(43) 25.07.2013 304
(73) EISAI R&D MANAGEMENT CO., LTD. (JP)
6-10, Koishikawa 4-Chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan
(72) SPYVEE, Mark (GB), SATOH, Takashi (US), CARLSON, Jonathan Eric (US)
(74) Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOL-4-CARBOXAMIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



I

trong đó các biến như được thể hiện trong bản mô tả và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazol-4-carboxamit và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Khi bắt gặp kháng nguyên, các tế bào tiền chất T hỗ trợ (Thp) CD4+ non được biệt hóa thành hai tiểu quần thể riêng biệt, T hỗ trợ typ 1 (Th1) và T hỗ trợ typ 2 (Th2). Gần đây, tiểu quần thể tế bào T mới, tế bào Th17, cũng được nhận diện và mô tả. Các tế bào Th biệt hóa này được xác định bởi chức năng riêng biệt và kiểu xytokin duy nhất. Cụ thể, các tế bào Th1 sản xuất interferon-gama, interleukin (IL)-2, và yếu tố hoại tử khối u (TNF)-beta, hoạt hóa đại thực bào và chịu trách nhiệm về sự miễn dịch qua trung gian tế bào và các đáp ứng bảo vệ phụ thuộc thực bào. Ngược lại, các tế bào Th2 sản xuất IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 và IL-13, các yếu tố này có nhiệm vụ sản xuất kháng thể mạnh mẽ, hoạt hóa tế bào ưa eosin, và ức chế một số chức năng đại thực bào, do đó tạo ra các đáp ứng bảo vệ không phụ thuộc thực bào. Các tế bào Th17 chủ yếu sản xuất IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 & TNF và cần thiết để bảo vệ vật chủ chống lại các mầm bệnh ngoại bào và chất trung gian có tính quyết định cho khả năng tự miễn dịch. Do đó, các tế bào Th1, Th2, và Th17 liên quan đến các đáp ứng miễn dịch bệnh lý khác nhau.

Ngoài ra, sự phát triển của mỗi loại tế bào Th được trung gian bởi các quá trình xytokin khác nhau. Đặc biệt, đã thấy rằng IL-4 thúc đẩy sự biệt hóa Th2 và đồng thời phong bế sự phát triển Th1. Ngược lại, IL-12, IL-18 và IFN-gama là các xytokin có tính quyết định để phát triển các tế bào Th1. Ở chuột, TGF-β & IL-6 có tính quyết định việc cảm ứng sự biệt hóa tế bào Th17, trong khi ở người, IL-1, IL-6 & IL-23 là các yếu tố điều khiển quan trọng của sự phát triển tế bào Th17. Do đó, tính nội cân bằng miễn dịch hiệu dụng dựa trên sự cân bằng liên tục giữa sự hoạt hóa tế bào T hỗ trợ và sự ức chế tế bào T điều hòa (Treg).

Các tế bào Th1 có liên quan trong sinh bệnh học của nhiều rối loạn tự miễn đặc hiệu cơ quan, bệnh Crohn, loét tiêu hóa do Helicobacter pylori gây ra, thải loại dị ghép thận cấp tính, và xảy thai tái phát không giải thích được. Ngược lại, các đáp

ứng Th2 đặc hiệu với dị nguyên chịu trách nhiệm về các rối loạn dị ứng trong các cá thể mẫn cảm di truyền. Ngoài ra, các đáp ứng Th2 chống lại các kháng nguyên chưa biết chiếm ưu thế trong hội chứng Omenn, chứng xơ hóa phổi tự phát, và sự xơ cứng toàn thân tiến triển. Các tế bào Th17 gây ra bệnh miễn dịch trong các mô hình tự miễn dịch khác nhau, như bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh đa xơ cứng, bệnh Crohn và bệnh vảy nến. Chuột bị bất hoạt IL-17 (dấu hiệu Th-17 xytokin) thể hiện tính kháng rõ rệt với sự phát triển bệnh khớp viêm. Mức độ phá hủy khớp trong mô hình CIA có thể được làm giảm nhờ việc dùng kháng thể trung hòa kháng IL-17.

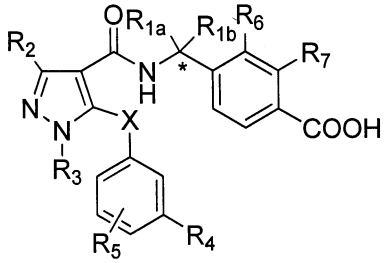
Vẫn có nhu cầu y học cao trong việc phát triển các biện pháp trị liệu mới hữu ích trong việc điều trị các tình trạng bệnh khác nhau liên quan đến sự mất cân bằng biệt hóa tế bào Th1/Th2 và Th17. Các lựa chọn điều trị hiện có để điều trị nhiều bệnh trong số các tình trạng bệnh này vẫn chưa đủ. Do đó, mô hình Th1/Th2 và Th17 là cơ sở hợp lý để phát triển các chiến lược điều trị các rối loạn dị ứng và tự miễn.

Prostaglandin đã được biết là để điều biến các giai đoạn khác nhau của đáp ứng miễn dịch. Chất trung gian lipit prostaglandin E2 (PGE2) là eicasanoit có thể ức chế quá trình hoạt hóa tế bào T $CD4^+$ qua việc làm tăng AMP vòng nội bào và bất hoạt Ick. PGE2 cũng được biết là đóng vai trò trong việc điều hòa các đáp ứng Th1 nhờ ức chế sự sản xuất interferon gama (IFN-gama) và sự tăng sinh tế bào T. Tuy nhiên, sự kích thích PGE2 thông qua loại EP4 của thụ thể PGE2 cũng có thể có tác dụng ngược lại, cụ thể là thúc đẩy sự biệt hóa Th1 (Prostaglandin E receptor subtypes EP2 and EP4 promote differentiation and expansion of Th1 and Th17 lymphocytes through different signaling modules, *Nature Medicine*, **2009**, *15*, 633-640) và sự sản xuất IL-17 trong các tế bào CD4+ hoạt hóa. (Prostaglandin E2 synergistically with interleukin-23 favors human Th17 expansion, *Blood*, **2008**, 112, 3696-3703; Prostaglandin E2 regulates Th17 cell differentiation and function through cyclic AMP and EP2/EP4 receptor signaling, *J. Exp. Med.* **2009**, 206, 535-548; Prostaglandin E2 enhances Th17 response via modulation of IL-17 and IFN-γ production by memory CD4+ T cells, *Eur. J. Immunol.* **2009**, 39, 1301-1312). Phù hợp với điều này, tính đối kháng của EP4 với chất đối kháng EP4 chọn lọc mới hoặc kháng thể trung hòa PGE2 có tác dụng ức chế sự biệt hóa Th1, sự khuếch đại

Th17, cũng như sự bài tiết IL-23 bởi các tế bào đuôi gai hoạt hóa. Sự cảm ứng quá trình biệt hóa Th1 bởi PGE2 được thực hiện qua trung gian tín hiệu PI3K còn sự kích thích sản xuất IL-17 cần tín hiệu AMP vòng. Ngoài ra, việc dùng chất đối kháng EP4 cho chuột DBA/1 hoặc C57BL/6 làm ức chế đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng, và ức chế bệnh ở mô hình bệnh viêm khớp gây ra do colagen (collagen induced arthritis - CIA) và bệnh viêm não và dây cột sống tự miễn thực nghiệm (experimental autoimmune encephalomyelitis - EAE), cho thấy rằng tín hiệu PGE2/EP4 có liên quan mật thiết trong các bệnh tự miễn này. Các kết quả này gợi ý rằng việc ức chế tín hiệu PGE2/EP4 có thể có tác dụng trị liệu trong việc làm biến đổi các bệnh tự miễn viêm như bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh đa xơ cứng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất pyrazol-4-carboxamit và dược phẩm chứa hợp chất này. Cụ thể, sáng chế theo các phương án đề xuất các hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl (ví dụ, monoflometyl, điflometyl, triflometyl);

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy (ví dụ, monoflometoxy, điflometoxy, triflometoxy);

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

X là oxy;

hoặc các muối dược dụng của hợp chất này.

Theo một số phương án, một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và nguyên tử carbon được đánh dấu bằng * là nguyên tử carbon không đối xứng. Theo một số phương án, một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl và nguyên tử carbon được đánh dấu bằng * có cấu hình S. Theo một số phương án, một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl và nguyên tử carbon được đánh dấu bằng * có cấu hình R.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc dẫn xuất của chúng. Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp cho đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc dẫn xuất của chúng. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh đa xơ cứng cho đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I hoặc dẫn xuất của chúng.

Ngoài ra, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc dẫn xuất của chúng để bào chế thuốc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức I hoặc dẫn xuất của chúng để bào chế thuốc điều trị bệnh đa xơ cứng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: mô tả sự ức chế quá trình phát triển bệnh viêm khớp ở mô hình CIA bằng cách dùng hợp chất theo sáng chế.

Fig. 2: mô tả sự ức chế quá trình phát triển bệnh viêm khớp ở mô hình glucoza-6-phosphat isomeraza (G6PI) bằng cách dùng hợp chất theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

A. Các định nghĩa

Các hợp chất theo sáng chế này bao gồm các hợp chất được mô tả chung trên đây, và còn được minh họa bằng các phương án, các phương án phụ, và các dạng được bộc lộ trong bản mô tả này. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, các định nghĩa sau sẽ được dùng trừ khi có chỉ dẫn khác.

Như được mô tả trong tài liệu này, các hợp chất theo sáng chế có thể tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế, như được minh họa chung trên đây, hoặc như được nêu làm ví dụ bởi các nhóm, các phân nhóm, và các loại cụ thể của sáng

chế. Nói chung, thuật ngữ "được thế" chỉ sự thay thế các gốc hyđro trong cấu trúc đã cho bằng gốc của phần tử thế đã định. Trừ khi có chỉ dẫn khác, nhóm được thế có thể có phần tử thế ở mỗi vị trí có thể được thế của nhóm này, và khi nhiều hơn một vị trí trong cấu trúc đã cho bất kỳ có thể được thế bởi nhiều hơn một phần tử thế được chọn từ nhóm đã định, thì phần tử thế này có thể là giống hoặc khác nhau ở mỗi vị trí. Sự kết hợp của các phần tử thế được mô tả trong sáng chế tốt hơn là các kết hợp dẫn đến tạo ra các hợp chất ổn định hoặc có thể phản ứng hóa học.

Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất điều biến sự biệt hóa Th1 hoặc sự khuếch đại Th17" hoặc "hợp chất điều biến sự biệt hóa Th1 hoặc sự khuếch đại Th17" hoặc "hợp chất điều biến" được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ hợp chất làm hạn chế, làm giảm hoặc ức chế, sự biệt hóa của các tế bào T CD4+ non thành các tế bào Th1. Theo một số phương án, thuật ngữ "chất điều biến sự biệt hóa Th1 hoặc sự khuếch đại Th17" hoặc "hợp chất điều biến sự biệt hóa Th1 hoặc sự khuếch đại Th17" được sử dụng trong bản mô tả này được dùng để chỉ hợp chất làm hạn chế, làm giảm hoặc ức chế, số lượng tế bào T CD4+ sản xuất IL-17 hoặc sự sản xuất IL-17 trong các tế bào T CD4+ hoạt hóa.

"Chất đồng phân" chỉ các hợp chất có số lượng và loại nguyên tử giống nhau và vì vậy có cùng trọng lượng phân tử, nhưng khác nhau về sự sắp xếp hoặc cấu hình của các nguyên tử.

"Chất đồng phân lập thể" chỉ các chất đồng phân chỉ khác nhau về sự sắp xếp của các nguyên tử trong không gian.

"Chất đồng phân không đối quang" chỉ các chất đồng phân lập thể không phải là ảnh phản xạ qua gương của nhau.

"Chất đồng phân đối ảnh" chỉ các chất đồng phân lập thể là ảnh phản xạ qua gương không chồng khít lên nhau.

Chất đồng phân đối ảnh bao gồm chất đồng phân "tinh khiết quang học" chứa hầu hết là chất đồng phân đối ảnh đơn, ví dụ, lớn hơn hoặc bằng 90%, 92%, 95%, 98%, hoặc 99%, hoặc bằng 100% chất đồng phân đối ảnh đơn.

"Tinh khiết quang học" được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là hợp chất, hoặc hỗn hợp của hợp chất, chứa hầu hết là chất đồng phân đối ảnh đơn, ví dụ,

lớn hơn hoặc bằng 90%, 92%, 95%, 98%, hoặc 99%, hoặc bằng 100% chất đồng phân đối ảnh đơn.

"Tinh khiết lập thể" được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là hợp chất hoặc hỗn hợp của chúng chứa một chất đồng phân lập thể của hợp chất và hầu như không chứa chất đồng phân lập thể khác của hợp chất này. Ví dụ, hỗn hợp tinh khiết lập thể của hợp chất có một tâm không đối xứng sẽ hầu như không chứa chất đồng phân đối ảnh đối nhau của hợp chất này. Hỗn hợp tinh khiết lập thể của hợp chất có hai tâm không đối xứng sẽ hầu như không chứa chất đồng phân không đối quang, và hầu như không chứa chất đồng phân đối ảnh, của hợp chất này. Hợp chất tinh khiết lập thể điển hình bao gồm một chất đồng phân lập thể của hợp chất này với lượng lớn hơn 80% khối lượng và chất đồng phân lập thể khác của hợp chất này với lượng ít hơn 20% khối lượng, tốt hơn là bao gồm một chất đồng phân lập thể của hợp chất này với lượng lớn hơn 90% khối lượng và chất đồng phân lập thể khác của hợp chất này với lượng ít hơn 10% khối lượng, tốt hơn nữa là bao gồm một chất đồng phân lập thể của hợp chất này với lượng lớn hơn 95% khối lượng và chất đồng phân lập thể khác của hợp chất này với lượng ít hơn 5% khối lượng, tốt nhất là bao gồm một chất đồng phân lập thể của hợp chất này với lượng lớn hơn 97% khối lượng và chất đồng phân lập thể khác của hợp chất này với lượng ít hơn 3% khối lượng, xem, ví dụ, patent Mỹ số 7,189,715.

“R” và “S” là các thuật ngữ mô tả các chất đồng phân là dấu hiệu mô tả cấu hình hóa học lập thể ở nguyên tử carbon được thế bất đối xứng. Việc gọi tên nguyên tử carbon được thế bất đối xứng dưới dạng “R” hoặc “S” được thực hiện nhờ áp dụng quy tắc ưu tiên Cahn-Ingold-Prelog, là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực, và được mô tả trong tài liệu: “International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) Rules for the Nomenclature of Organic Chemistry. Section E, Stereochemistry”.

“Lượng dư đối quang” (enantiomeric excess - ee) của chất đồng phân đối ảnh được tính bằng [(tỷ lệ mol của chất đồng phân đối ảnh chủ yếu) trừ đi (tỷ lệ mol của chất đồng phân đối ảnh thứ yếu)] x 100.

"Ổn định", được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các hợp chất hầu như không thay đổi khi được đưa vào các điều kiện cho phép việc sản xuất, phát hiện, và

tốt hơn là thu hồi, tinh chế, và sử dụng nhằm một hoặc nhiều mục đích được bộc lộ trong bản mô tả này. Theo một số phương án, hợp chất ổn định hoặc có thể phản ứng hóa học là hợp chất hầu như không thay đổi khi được giữ ở nhiệt độ 40°C hoặc nhỏ hơn, khi không có hơi ẩm hoặc các điều kiện phản ứng hóa học khác, trong ít nhất một tuần.

"Ar" hoặc "aryl" chỉ gốc vòng carbon thơm có một hoặc nhiều vòng đóng. Các ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, phenyl, naphtyl, antraxenyl, phenanthraxenyl, biphenyl, và pyrenyl.

"Heteroaryl" chỉ gốc vòng có một hoặc nhiều vòng đóng, với một hoặc nhiều nguyên tử khác loại (ví dụ, oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh) trên ít nhất một trong các vòng, trong đó ít nhất một trong các vòng là vòng thơm, và trong đó vòng hoặc các vòng này có thể được ngưng tụ, và/hoặc được tạo cầu một cách độc lập. Các ví dụ bao gồm, không giới hạn ở, quinolinyl, isoquinolinyl, inđolyl, furyl, thienyl, pyrazolyl, quinoxalinyl, pyrolyl, inđazolyl, thieno[2,3-c]pyrazolyl, benzofuryl, pyrazolo[1,5-a]pyriđyl, thiophenylpyrazolyl, benzothienyl, benzothiazolyl, thiazolyl, 2-phenylthiazolyl, và isoxazolyl.

"Alkyl" hoặc "nhóm alkyl," được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là mạch hyđrocarbon thẳng (tức là không phân nhánh), phân nhánh, hoặc vòng được bão hòa hoàn toàn. Theo một số phương án, các nhóm alkyl chứa 1-6 nguyên tử carbon. Theo một số phương án, các nhóm alkyl chứa 1-4 nguyên tử carbon. Theo một số phương án, các nhóm alkyl chứa 1-3 nguyên tử carbon. Trong các phương án khác nữa, các nhóm alkyl chứa 2-3 nguyên tử carbon, và trong các phương án khác nữa, các nhóm alkyl chứa 1-2 nguyên tử carbon. Theo một số phương án, thuật ngữ "alkyl" hoặc "nhóm alkyl" chỉ nhóm xycloalkyl, còn được gọi là vòng carbon. Các ví dụ không mang tính giới hạn về các nhóm alkyl được nêu làm ví dụ bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, xyclopropyl và xyclohexyl.

"Alkenyl" hoặc "nhóm alkenyl," được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ mạch hyđrocarbon thẳng (tức là không phân nhánh), phân nhánh, hoặc vòng có một hoặc nhiều liên kết đôi. Theo một số phương án, các nhóm alkenyl chứa 2-6 nguyên tử carbon. Theo một số phương án, các nhóm alkenyl chứa 2-4 nguyên tử carbon. Trong các phương án khác nữa, các nhóm alkenyl chứa 3-4 nguyên tử carbon, và

trong các phương án khác nữa, các nhóm alkenyl chứa 2-3 nguyên tử carbon. Theo một khía cạnh khác, thuật ngữ alkenyl chỉ hyđrocarbon mạch thẳng có hai liên kết đôi, cũng được gọi là "đien." Theo các phương án khác, thuật ngữ "alkenyl" hoặc "nhóm alkenyl" chỉ nhóm xycloalkenyl. Các ví dụ không mang tính giới hạn về các nhóm alkenyl được nêu làm ví dụ bao gồm -CH=CH_2, -CH_2CH=CH_2 (cũng được gọi là alyl), -CH=$CHCH_3$, -CH_2CH_2CH=CH_2, -CH_2CH=$CHCH_3$, -CH=$CH_2CH_2CH_3$, -CH=CH_2CH=CH_2, và xyclobutenyl.

"Alkoxy", hoặc "alkylthio", được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl, như được xác định trên đây, được gắn với mạch carbon chính qua nguyên tử oxy ("alkoxy") hoặc lưu huỳnh ("alkylthio").

"Metylen", "etylen", và "propylen" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ các gốc có hai hóa trị lần lượt là -CH_2-, -CH_2CH_2-, và -$CH_2CH_2CH_2$-.

"Etenylen", "propenylen", và "butenylen" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ các gốc có hai hóa trị -CH=CH-, -CH=$CHCH_2$-, -CH_2CH=CH-, -CH=$CHCH_2CH_2$-, -CH_2CH=CH_2CH_2-, và -CH_2CH_2CH=CH-, trong đó mỗi nhóm etenylen, propenylen, và butenylen có thể có cấu hình cis hoặc trans. Theo một số phương án, nhóm etenylen, propenylen, hoặc butenylen có thể có cấu hình trans.

"Alkyliđen" chỉ nhóm hyđrocarbon có hai hóa trị được tạo ra bởi sự thay thế mono hoặc đialkyl của metylen. Theo một số phương án, nhóm alkyliđen có 1-6 nguyên tử carbon. Theo các phương án khác, nhóm alkyliđen có 2-6, 1-5, 2-4, hoặc 1-3 nguyên tử carbon. Các nhóm này bao gồm propyliđen (CH_3CH_2CH=), etyliđen (CH_3CH=), và isopropyliđen (CH_3(CH_3)CH=), và các nhóm tương tự.

"Alkenyliđen" chỉ nhóm hyđrocarbon có hai hóa trị có một hoặc nhiều liên kết đôi được tạo ra bởi sự thay thế mono hoặc đialkenyl của metylen. Theo một số phương án, nhóm alkenyliđen có 2-6 nguyên tử carbon. Theo các phương án khác, nhóm alkenyliđen có 2-6, 2-5, 2-4, hoặc 2-3 nguyên tử carbon. Theo một khía cạnh, alkenyliđen có hai liên kết đôi. Các nhóm alkenyliđen được nêu làm ví dụ bao gồm CH_3CH=C=, CH_2=CHCH=, CH_2=$CHCH_2$CH=, và CH_2=$CHCH_2$CH=CHCH=.

"Este hoặc amit của C_{1-6} alkyl" chỉ este của C_{1-6} alkyl hoặc amit của C_{1-6} alkyl trong đó mỗi nhóm C_{1-6} alkyl là như được xác định trên đây. Các nhóm este của C_{1-6} alkyl có công thức (C_{1-6} alkyl)OC(=O)- hoặc (C_{1-6} alkyl)C(=O)O-. Các

nhóm amit của C_{1-6} alkyl có công thức (C_{1-6} alkyl)NHC(=O)- hoặc (C_{1-6} alkyl)C(=O)NH-.

"Este hoặc amit của C_{2-6} alkenyl" chỉ este của C_{2-6} alkenyl hoặc amit của C_{2-6} alkenyl trong đó mỗi nhóm C_{2-6} alkenyl là như được xác định trên đây. Các nhóm este của C_{2-6} alkenyl có công thức (C_{2-6} alkenyl)OC(=O)- hoặc (C_{2-6} alkenyl)C(=O)O-. Các nhóm amit của C_{2-6} alkenyl có công thức (C_{2-6} alkenyl)NHC(=O)- hoặc (C_{2-6} alkenyl)C(=O)NH-.

"Flometyl" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm metyl được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử flo (ví dụ, monoflometyl, điflometyl, triflometyl).

"Flometoxy" được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm flometyl, như được xác định trên đây, được gắn với mạch carbon chính qua nguyên tử oxy.

"Sự điều trị," "điều trị," và "việc điều trị" chỉ việc đẩy lùi, làm giảm nhẹ, làm chậm sự khởi phát của, ức chế tiến triển của, hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn như được mô tả trong tài liệu này. Theo một số phương án, việc điều trị có thể được dùng sau khi một hoặc nhiều triệu chứng đã phát triển. Theo các phương án khác, việc điều trị có thể được dùng khi không có các triệu chứng. Ví dụ, việc điều trị có thể được dùng cho cá thể mẫn cảm trước khi khởi phát triệu chứng (ví dụ, khi xem xét tiền sử các triệu chứng và/hoặc khi xem xét các yếu tố di truyền hoặc các yếu tố mẫn cảm khác). Việc điều trị cũng có thể được tiếp tục sau khi các triệu chứng đã được làm mất, ví dụ để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tái phát bệnh.

"Bệnh nhân" hoặc "đối tượng", được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là động vật, tốt hơn là động vật có vú (ví dụ, chó, mèo, ngựa, bò, cừu, dê, khỉ, và các loài tương tự), và đặc biệt là người (bao gồm cả nam và nữ, và bao gồm sơ sinh, trẻ nhỏ, vị thành niên, thanh thiếu niên, người trưởng thành và người già).

"Chất mang dược dụng" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ chất mang, tá chất, hoặc chất dẫn không độc, không làm mất tác dụng dược lý của hợp chất mà nó được bào chế cùng. Chất mang, tá chất hoặc chất dẫn dược dụng có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, các protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, các chất đệm như phosphat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, hỗn hợp glyxerit một phần của các axit béo thực vật no, nước, các muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, đinatri hyđro phosphat, kali hyđro phosphat, natri clorua,

các muối kẽm, silic oxit keo, magie trisilicat, polyvinyl pyroliđon, các chất trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, các xyclođextrin, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và chất béo lông cừu.

"Muối dược dụng" chỉ muối axit hoặc bazơ của hợp chất theo sáng chế, muối này có tác dụng dược lý mong muốn và không có tác dụng không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Muối này có thể được tạo ra với các axit, bao gồm, không giới hạn ở, axetat, ađipat, alginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat butyrat, xitrat, camphorat, camphorsulfonat, xyclopentanpropionat, đigluconat, đođexylsulfat, etansulfonat, fumarat, glucoheptanoat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hyđroclorua, hyđrobromua, hyđroiođua, 2-hyđroxyetan-sulfonat, lactat, maleat, metansulfonat, 2-naphtalensulfonat, nicotinat, oxalat, thioxyanat, tosylat và unđecanoat. Ví dụ về muối bazơ bao gồm, không giới hạn ở, các muối amoni, các muối kim loại kiềm như muối natri và kali, các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và magie, các muối với bazơ hữu cơ như muối đixyclohexylamin, N-metyl-D-glucamin, và các muối với các axit amin như arginin và lysin. Theo một số phương án, các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được tạo bazơ bậc bốn với các chất bao gồm alkyl thấp halogenua như metyl, etyl, propyl và butyl clorua, bromua và iođua; đialkyl sulfat như đimetyl, đietyl, đibutyl và điamyl sulfat; halogenua mạch dài như đexyl, lauryl, myristyl và stearyl clorua, bromua và iođua; và aralkyl halogenua như phenetyl bromua.

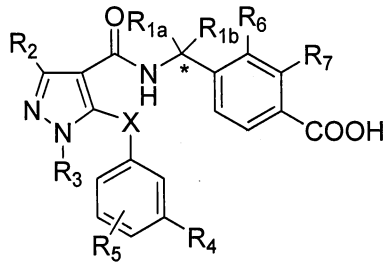
Trừ khi có chỉ dẫn khác, danh pháp được sử dụng để mô tả các nhóm hoặc các gốc hóa học được sử dụng trong bản mô tả này theo quy ước trong đó, đọc tên từ trái sang phải, điểm gắn với phần còn lại của phân tử ở phía bên phải của tên. Ví dụ, nhóm "(C_{1-3} alkoxy)C_{1-3} alkyl," được gắn với phần còn lại của phân tử ở đầu alkyl. Các ví dụ khác bao gồm metoxyetyl, trong đó điểm gắn là ở đầu etyl, và metylamino, trong đó điểm gắn là ở đầu amin.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, trong đó nhóm có hai hóa trị được mô tả bằng công thức hoá học của nó, bao gồm hai gốc liên kết đầu tận cùng được ký hiệu bởi "-," cần hiểu rằng phần gắn được đọc từ trái sang phải.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, các cấu trúc được miêu tả trong bản mô tả này cũng được dự định bao gồm tất cả các dạng đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang, và đồng phân hình học (hoặc cấu hình riêng)) của cấu trúc này; ví dụ, các cấu hình R và S của mỗi tâm không đối xứng, chất đồng phân liên kết đôi (Z) và (E), và chất đồng phân cấu hình riêng (Z) và (E). Do đó, chất đồng phân hóa học lập thể đơn cũng như các hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và chất đồng phân hình học (hoặc cấu hình riêng) của các hợp chất này là nằm trong phạm vi của sáng chế. Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các dạng hỗ biến của các hợp chất theo sáng chế là nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, trừ khi có chỉ dẫn khác, các cấu trúc được miêu tả trong bản mô tả này cũng được dự định bao gồm các hợp chất chỉ khác nhau ở sự có mặt của một hoặc nhiều nguyên tử có nhiều đồng vị. Ví dụ, các hợp chất có cấu trúc hiện có ngoại trừ việc thay thế hyđro bằng đoteri hoặc triti, hoặc thay thế carbon bằng carbon giàu ^{13}C- hoặc ^{14}C là nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất này là hữu ích, ví dụ, làm công cụ phân tích hoặc đoạn dò trong các thử nghiệm sinh học.

B. Các hợp chất

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl (ví dụ, monoflometyl, điflometyl, triflometyl);

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy (ví dụ, monoflometoxy, điflometoxy, triflometoxy);

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

X là oxy;

hoặc các muối dược dụng của chúng.

Theo một số phương án, một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; R_2 là metyl, điflometyl, hoặc triflometyl; R_3 là metyl; R_4 là clo, flo, triflometyl, điflometyl, metyl, metoxy, điflometoxy, hoặc triflometoxy; và R_5 là hyđro, clo, flo, metyl, hoặc metoxy.

Theo một số phương án, R_5 là hyđro.

Theo một số phương án, R_6 và R_7 đều là hyđro.

Theo một số phương án, một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và R_4 được chọn từ clo, triflometyl, điflometyl, điflometoxy, và triflometoxy.

Theo một số phương án, R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl; R_2 là metyl, triflometyl, hoặc điflometyl; R_3 là metyl; và R_4 là triflometyl, điflometyl, clo, hoặc flo.

Theo một số phương án, một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và hợp chất có công thức I bao gồm hỗn hợp các chất đồng phân lập thể. Theo một số phương án, một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và hợp chất có công thức I bao gồm chất đồng phân lập thể gần như tinh khiết. Theo một số phương án, một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và nguyên tử carbon trong công thức I được đánh dấu bằng * hầu hết có cấu hình S. Theo một số phương án, một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và nguyên tử carbon trong công thức I được đánh dấu bằng * hầu hết có cấu hình R.

C. Dược phẩm

Hoạt chất theo sáng chế có thể được kết hợp với chất mang dược dụng để tạo ra dược phẩm chứa chúng. Việc lựa chọn cụ thể chất mang và công thức sẽ phụ thuộc vào đường dùng cụ thể dự định dùng dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế này có thể thích hợp để dùng qua đường miệng, ngoài ruột, phun xịt, tại chỗ, trực tràng, mũi, má, âm đạo hoặc viên cấy và các đường tương tự. Tốt hơn là, dược phẩm này được dùng qua đường miệng, trong màng bụng hoặc trong tĩnh mạch. Dạng vô trùng để tiêm của dược phẩm theo sáng chế có thể là huyền phù dạng nước hoặc dầu. Các huyền phù này có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc chất gây thấm và chất tạo hỗn dịch thích hợp. Dược phẩm vô trùng để tiêm cũng có thể là dung dịch hoặc huyền phù vô trùng để tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc dùng được ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, dung dịch trong 1,3-butanđiol. Các chất dẫn và dung môi được chấp nhận có thể được dùng bao gồm nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường treo.

Nhằm mục đích này, dầu không bay hơi ngọt dịu bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm các mono- hoặc đi-glyxerit tổng hợp. Các axit béo, như axit oleic và dẫn xuất glyxerit của nó là hữu ích trong dược phẩm để tiêm, dưới dạng dầu dược dụng tự nhiên, như dầu oliu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt là dưới dạng được polyoxyetyl hóa của chúng. Các dung dịch hoặc huyền phù dầu này cũng có thể chứa chất pha loãng hoặc chất phân tán rượu mạch dài, như carboxymetyl xenluloza hoặc các chất phân tán tương tự thường được sử dụng trong chế phẩm có dạng liều dược dụng bao gồm nhũ tương và huyền phù. Các chất diện hoạt được sử dụng phổ biến khác, như Tweens, Spans và các chất nhũ hóa hoặc chất tăng cường sinh khả dụng khác thường được sử dụng trong việc sản xuất dạng liều rắn, lỏng, hoặc dạng liều khác dược dụng cũng có thể được sử dụng nhằm mục đích của chế phẩm.

Chế phẩm dược dụng theo sáng chế này có thể được dùng qua đường miệng ở dạng liều được chấp nhận dùng qua miệng bất kỳ bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, viên nang, viên nén, huyền phù hoặc dung dịch dạng nước. Trong trường hợp viên nén để dùng qua đường miệng, các chất mang thường được sử dụng bao gồm

lactoza và tinh bột ngô. Chất làm trơn chảy, như magie stearat, cũng thường được bổ sung. Để dùng qua đường miệng ở dạng viên nang, các chất pha loãng hữu ích bao gồm lactoza và tinh bột ngô khô. Khi huyền phù dạng nước cần để dùng qua đường miệng, thì hoạt chất được kết hợp với chất nhũ hóa và chất tạo hỗn dịch. Nếu muốn, cũng có thể bổ sung một số chất làm ngọt, hương vị hoặc chất màu.

Theo cách khác, chế phẩm dược dụng theo sáng chế này có thể được dùng ở dạng thuốc đặt để dùng qua trực tràng. Các dạng này có thể được bào chế bằng cách trộn hoạt chất với tá dược không gây kích ứng thích hợp có dạng rắn ở nhiệt độ phòng nhưng lỏng ở nhiệt độ trong trực tràng và do đó sẽ nóng chảy trong trực tràng để giải phóng thuốc. Các nguyên liệu như vậy bao gồm bơ cacao, sáp ong và polyetylen glycol.

Chế phẩm dược dụng theo sáng chế này cũng có thể được dùng tại chỗ, đặc biệt là khi đích điều trị bao gồm các vùng hoặc các cơ quan dễ đến được nhờ việc dùng tại chỗ, bao gồm các bệnh mắt, da, hoặc đường ruột dưới. Các chế phẩm dùng tại chỗ thích hợp dễ dàng được bào chế đối với mỗi vùng hoặc cơ quan này.

Việc dùng tại chỗ ở đường ruột dưới có thể hiệu quả với chế phẩm đặt trực tràng (xem trên đây) hoặc với chế phẩm thụt thích hợp. Miếng dán tại chỗ qua da cũng có thể được sử dụng.

Đối với các ứng dụng tại chỗ, chế phẩm dược dụng có thể được bào chế thành thuốc mỡ thích hợp chứa hoạt chất được treo hoặc được hoà tan trong một hoặc nhiều chất mang. Các chất mang để dùng tại chỗ của các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu khoáng, vazơlin vàng lỏng, vazơlin trắng, propylen glycol, polyoxyetylen, polyoxypropylen, sáp nhũ hóa và nước. Theo cách khác, chế phẩm dược dụng có thể được bào chế thành thuốc xức hoặc kem thích hợp chứa hoạt chất được treo hoặc được hoà tan trong một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Các chất mang thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dầu khoáng, sorbitan monostearat, polysorbat 60, sáp este của xetyl, rượu xetearyl, 2 octyldođecanol, rượu benzylic và nước.

Để dùng cho mắt, chế phẩm dược dụng có thể được bào chế dưới dạng huyền phù được micro hóa trong nước muối vô trùng đẳng trương, được điều chỉnh pH, hoặc, tốt hơn là, dưới dạng dung dịch trong nước muối vô trùng đẳng trương, được điều chỉnh pH, có hoặc không có chất bảo quản như benzylalkonium clorua. Theo

cách khác, để dùng cho mắt, chế phẩm dược dụng có thể được bào chế thành thuốc mỡ như vazơlin vàng.

Chế phẩm dược dụng theo sáng chế này cũng có thể được dùng dưới dạng sol khí hoặc sự hít vào mũi. Các chế phẩm này được bào chế theo các kỹ thuật đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm và có thể được bào chế dưới dạng dung dịch trong nước muối, sử dụng rượu benzylic hoặc các chất bảo quản thích hợp khác, các chất tăng hấp thu để làm tăng sinh khả dụng, flocarbon, và/hoặc các chất hoà tan hoặc phân tán thông thường khác.

Tốt nhất là, chế phẩm dược dụng theo sáng chế này được bào chế để dùng qua đường miệng.

D. Các đối tượng và phương pháp sử dụng

Prostaglandin đã được chứng minh là điều biến các giai đoạn khác nhau của đáp ứng miễn dịch. Chất trung gian lipit prostaglandin E2 (PGE2) là eicasanoit đã biết là ức chế sự hoạt hóa tế bào T $CD4^+$ nhờ làm tăng AMP vòng nội bào và bất hoạt Ick. PGE2 cũng được chứng minh là đóng vai trò trong việc điều hòa các đáp ứng Th1 nhờ ức chế sự sản xuất interferon gama (IFN-gama) và sự tăng sinh tế bào T. Tuy nhiên, sự kích thích PGE2 thông qua loại EP4 của thụ thể PGE2 cũng có thể có tác dụng đối lập, cụ thể là thúc đẩy sự biệt hóa Th1 (Prostaglandin E receptor subtypes EP2 and EP4 promote differentiation and expansion of Th1 and Th17 lymphocytes through different signaling modules, *Nature Medicine*, **2009**, in press) và sự sản xuất IL-17 trong các tế bào CD4+ hoạt hóa (Prostaglandin E2 synergistically with interleukin-23 favors human Th17 expansion, *Blood*, **2008**, 112, 3696-3703, Prostaglandin E2 regulates Th17 cell differentiation and function through cyclic AMP and EP2/EP4 receptor signaling, *J. Exp. Med.* **2009**, 206, 535-548, Prostaglandin E2 enhances Th17 response via modulation of IL-17 and IFN-γ production by memory CD4+ T cells, *Eur. J. Immunol.* **2009**, 39, 1301-1312). Phù hợp với điều này, tính đối kháng của EP4 với chất đối kháng EP4 chọn lọc mới hoặc kháng thể trung hòa PGE2 ức chế sự biệt hóa Th1, sự khuếch đại Th17, cũng như sự bài tiết IL-23 bởi các tế bào đuôi gai hoạt hóa. Sự cảm ứng quá trình biệt hóa Th1 bởi PGE2 là qua trung gian tín hiệu PI3K còn sự kích thích sản xuất IL-17 cần tín hiệu AMP vòng. Ngoài ra, việc dùng chất đối kháng EP4 cho chuột DBA/1 hoặc C57BL/6 làm ức chế đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng, và ức chế bệnh ở

mô hình bệnh viêm khớp gây ra do colagen (CIA) và bệnh viêm não và dây cột sống tự miễn thực nghiệm (EAE), chỉ ra rằng tín hiệu PGE2/EP4 có liên quan mật thiết trong các bệnh tự miễn này. Các kết quả này gợi ý rằng sự ức chế tín hiệu PGE2/EP4 có thể có tác dụng trị liệu trong việc làm biến đổi các bệnh tự miễn viêm như bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh đa xơ cứng.

Các hoạt chất theo sáng chế có thể được dùng cho bệnh nhân hoặc đối tượng để điều trị nhiều tình trạng bệnh khác nhau, cụ thể là bệnh nhân hoặc đối tượng bị:

(a) bệnh viêm khớp dạng thấp (*xem, ví dụ,* Targeting rheumatoid arthritis and joint inflammation in the mouse, *J. Clin. Invest.* **2002**, *110*, 651-658) ; Prostaglandin E2 exacerbates collagen-induced arthritis in mice through the inflammatory interleukin-23/interleukin-17 axis, *Arthritis Rheum.* **2007**. 56:2608-2619);

(b) bệnh đa xơ cứng (xem, ví dụ, Narumiya, S. In *The Prostanoid Receptors in Signaling Network of Chronic Inflammation - The Role of FP in Bleomycin-induced Pulmonary Fibrosis and The Role of EP4 in Experimental Autoimmune Encephalomyelitis in Mice*, Eicosanoids and Chronic Inflammation, Montana, February, 2008), Keystone Symposia, Montana, February, **2008;** Prostaglandin E receptor subtypes EP2 and EP4 promote differentiation and expansion of Th1 and Th17 lymphocytes through different signaling modules, *Nature Medicine*, **2009**, in press);

(c) bệnh luput ban đỏ toàn thân (xem, ví dụ, T-bet regulates IgG class switching and pathogenic auto Ab production, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5545-50; Imbalance of Th1/Th2 transcription factors in patients with lupus nephritis, *Rheumatology (Oxford)* **2006,** *45,* 951-7);

(d) bệnh đái tháo đường typ 1 (xem, ví dụ, Identification of a novel type 1 diabetes susceptibility gene, T-bet, *Human Genetics* **2004**, *111,* 177-84; T-bet controls autoaggressive CD8 lymphocyte response in type I diabetes, *J. Exp. Med.* **2004,** *199,* 1153-62);

(e) bệnh vảy nến (xem, ví dụ, A molecule solves psoriasis? Systemic therapies for psoriasis inducing interleukin 4 and Th2 responses, *J. Mol. Med* **2003,**

81, 471-80); The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis, *J Invest Dermatol* **2009**, doi:10.1038/jid.2009.59;

(f) bệnh xơ vữa động mạch (xem, ví dụ, T-bet deficiency reduces athersclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005,** *102*, 1596-601);

(g) bệnh Crohn *(*xem, ví dụ, IL-23/IL-17 immunity as a hallmark of Crohn's disease, *Inflamm Bowl Dis.* **2009**, 14, 1175-1184, The proinflammatory effect of prostaglandin E2 in experimental inflammatory bowel disease is mediated through the IL-23-IL-17 axis, *J. Immunol.* **2007**, 178, 8138-8147);

h) chứng đau do viêm (xem, ví dụ, Prostaglandin E2 receptor EP4 contributes to inflammatory pain hypersensitivity, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *319*, 1096-1103);

(i) chứng đau thần kinh *(*xem, ví dụ, Localisation and modulation of prostanoid receptors EP1 and EP4 in the rat chronic constriction injury model of neuropathic pain, *Eur. J. Pain* **2007**, *11*, 605-613);

(j) chứng đau liên quan đến đau nửa đầu (xem, ví dụ, BGC20-1531, a novel, potent, and selective EP4 receptor antagonist: a putative new treatment for migraine headache, Br. J. Pharmacol. **2009**, *156*, 316-327).

(*k*) bệnh viêm đốt sống (xem, ví dụ, Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs reduce radiographic progression in patients withankylosing spondylitis, Arthritis Rhuem. **2005**, *52*, 1756-1765; Efficacy of celecoxib, a cyclooxygenase 2–specific inhibitor, in the treatment of ankylosing spondylitis: a six-week controlled study with comparison against placebo and against a conventional nonsteroidal antiinflammatory drug. Arthritis Rheum. **2001**, *44*, 180–185, Increased numbers of circulating polyfunctional Th17 memory cells in patients with seronegative spondylarthritides, Arthritis Rheum, **2008**, *58*, 2307-2317,);

(*l*) bệnh ung thư da (xem, ví dụ, Chemoprevention of nonmelanoma skin cancer with Celecoxib: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, J Natl Cancer Inst, **2010**, *102*, 1-10);

(m) bệnh ung thư vú (xem, ví dụ, Potential new drug targets against hormone-dependent breast cancer identified, Exp. Rev. Anticancer Ther. 2008, 8, 507-509; Antagonism of the prostaglandin E receptor EP4 inhibits metastasis and

enhances NK function, Breast Cancer Res. Treat. 2009, 117, 235-242; Prostaglandin E receptor EP4 antagonism inhibits breast cancer metastasis, Cancer Res. 2006, 66, 2923-2927);

(n) bệnh ung thư kết-trực tràng (xem, ví dụ, Increased EP4 receptor expression in colorectal cancer progession promotes cell growth and anchorage independence, Cancer Res. 2006, 66, 3106-3113);

(o) bệnh ung thư tuyến tiền liệt (xem, ví dụ, Identification of EP4 as a potential target for the treatment of castration-resistant prostate cancer using a novel xenograft model, Cancer Res. 2010, 70, 1606-1615).

(p) bệnh ung thư thận (xem, ví dụ, Prostaglandin E2 regulates renal cell carcinoma invasion through a EP4-Rap signal transduction pathway, J. Bio. Chem. Aug. 10, 2011 (epub)).

(q) bệnh ung thư cổ tử cung (xem, ví dụ, COX-2 expression is correlated with VEGF-C, lymphangiogenesis and lymph node metastasis in human cervical cancer, Microvasc Res. 2011, 82,131-40).

(r) bệnh ung thư buồng trứng (xem, ví dụ, Ovarian epithelial cancer: a role for PGE2 synthesis and signaling in malignant transformation and progression, Mol Cancer, 2006, 5, 62.)

(s) bệnh ung thư nội mạc tử cung (xem, ví dụ, Prostaglandin E2 induces proliferation of Glandular epithelial cells of human endometrium via extracellular regulated kinase 1/2-mediated patheway. J Clin Endocrinol & Metabol. 2003, 88, 4481-4487).

(t) u nguyên bào xốp (xem, ví dụ Microsomal prostaglandin E synthase-1 regulates human glioma cell growth via prostaglandin E_2-dependent activation of type II protein kinase A.Mol. Cancer Ther. 2006, 5, 1817-1826).

(u) bệnh ung thư đầu và cổ (xem, ví dụ Expression of prostaglandin E_2 receptors in oral squamous cell carcinomas and growth inhibitory effects of a selective EP3 antagonist, ONO-AE3-240. Int. J. Oncology 2009, 34, 847-852).

(v) u nguyên bào tủy (xem, ví dụ Tumor-growth-promoting cyclooxygenase-2 prostaglandin E2 pathway provides medulloblastoma therapeutic targets. Neuro-Oncol. 2008, 661-674).

(w) bệnh ung thư phổi (xem, ví dụ Tumor cyclooxygenase-2/prostaglandin E2-dependent promotion of FOXP3 expression and CD4+CD25+ T regulatory cell activities in lung cancer. Cancer Res. 2005, 65, 5211 – 5220).

(x) bệnh ung thư đường tiết niệu (xem, ví dụ Pathological function of prostaglandin E_2 receptors in transitional cell carcinoma of the upper urinary tract. Virchows Archiv. 2006, 448, 822 – 829).

Ngoài ra, PGE2 đã được chứng minh là thành phần quan trọng trong môi trường ức chế miễn dịch được tạo ra bởi nhiều khối u rắn: ức chế các chất ức chế: evaluating agents targeting cancer immunosuppression. Expert Opinion in Biological Therapy. 2010. 10, 1019-35. tính đối kháng thụ thể EP4 đã được thể hiện là làm giảm sự di căn khối u: Host and direct antitumor effects and profound reduction in tumor metastasis with selective EP4 receptor antagonism. Cancer Res. 2006, 66, 9665 –9672.

Các hoạt chất có thể được dùng cho các đối tượng qua đường thích hợp bất kì, bao gồm qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, bằng cách hít phun, tại chỗ, trực tràng, qua mũi, qua má, qua âm đạo hoặc qua viên cấy. Thuật ngữ "ngoài ruột" được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong tủy sống, trong gan, trong thương tổn và trong sọ. Tốt hơn là, dược phẩm này được dùng qua đường miệng, trong màng bụng hoặc trong tĩnh mạch.

Các hoạt chất được dùng cho các đối tượng với lượng hữu hiệu trị liệu hoặc có hiệu quả điều trị. Lượng hợp chất theo sáng chế này có thể được kết hợp với các nguyên liệu chất mang để tạo ra dược phẩm ở dạng liều đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị, và đường dùng cụ thể. Tốt hơn là, dược phẩm cần được bào chế sao cho liều chất ức chế nằm trong khoảng từ 0,01 - 100 mg/kg thể trọng/ngày có thể được dùng cho bệnh nhân nhận dược phẩm này. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm cung cấp liều nằm trong khoảng từ 0,01 mg đến 50 mg. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất liều nằm trong khoảng từ 0,1 đến 25 mg hoặc từ 5 mg đến 40 mg.

Cũng cần hiểu rằng liều và chế độ điều trị cụ thể đối với bệnh nhân cụ thể bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe nói chung, giới tính, chế độ ăn, thời gian

dùng, tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc, và quyết định của thầy thuốc điều trị và mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể cần điều trị. Lượng hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm cũng sẽ phụ thuộc vào hợp chế cụ thể trong dược phẩm này.

Để sáng chế được mô tả trong bản mô tả này có thể được hiểu đầy đủ hơn, các ví dụ dưới đây được đưa ra. Cần hiểu rằng các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không được hiểu là giới hạn sáng chế sáng chế này theo cách bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ 1-113

Tổng quát:

Làm nóng trong lò vi sóng được thực hiện bằng cách sử dụng lò vi sóng Biotage Emrys Liberator hoặc Initiator. Sắc ký cột được thực hiện bằng cách sử dụng Biotage SP4. Việc loại dung môi được thực hiện bằng cách sử dụng máy cô quay Büchii hoặc máy bay hơi ly tâm Genevac. LC/MS điều chế được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị tinh chế tự động Waters và cột C18 MS 19 x 100mm XTerra 5 micron trong điều kiện pha động axit. Phổ NMR được ghi lại bằng cách sử dụng máy đo phổ Varian 400MHz.

Khi thuật ngữ "được làm trơ" được sử dụng để mô tả thiết bị phản ứng (ví dụ, bình phản ứng, bình thót cổ, thiết bị phản ứng bằng thuỷ tinh, và các loại tương tự) có nghĩa là không khí trong thiết bị phản ứng này được thay bằng khí trơ, khô hoặc hầu như không có hơi ẩm (như khí nitơ, agon, và các khí tương tự).

Các phương pháp và thử nghiệm chung để điều chế hợp chất theo sáng chế được nêu dưới đây. Trong một số trường hợp, hợp chất cụ thể được mô tả bằng cách đưa ra ví dụ. Tuy nhiên, cần hiểu rằng trong mỗi trường hợp, một loạt các hợp chất theo sáng chế được điều chế theo các sơ đồ và thử nghiệm được mô tả dưới đây.

Các từ viết tắt sau được sử dụng trong bản mô tả này:

Các định nghĩa: Các từ viết tắt sau có nghĩa được chỉ định:

HATU: N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat

COMU: (1-xyano-2-etoxy-2-oxoetyliđenaminooxy)đimetylamino-morpholino-carbeni hexaflophosphat

DPCI: N,N'-điisopropylcarbođiimit

DIEA: N,N-điisopropyletylamin

TEA: trietylamin

DMAP: 4-đimetylaminopyriđin

DMF: N,N-đimetylformamit

NMP: N-metylpyroliđin

THF: tetrahyđrofuran

DCM: điclometan

TFA: axit trifloaxetic

Các nguyên liệu: Các hợp chất sau là có mặt trên thị trường:

5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt (Maybridge Chemical Co., Ltd.)

5-clo-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carbalđehyt (Maybridge Chemical Co., Ltd.)

Axit 5-(3-clophenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (Bionet Research)

Axit 1,3-đimetyl-5-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic (Bionet Research)

Axit 1-metyl-3-(triflometyl)-5-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4 carboxylic (Bionet Research)

Axit 5-(4-clophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic (Bionet Research)

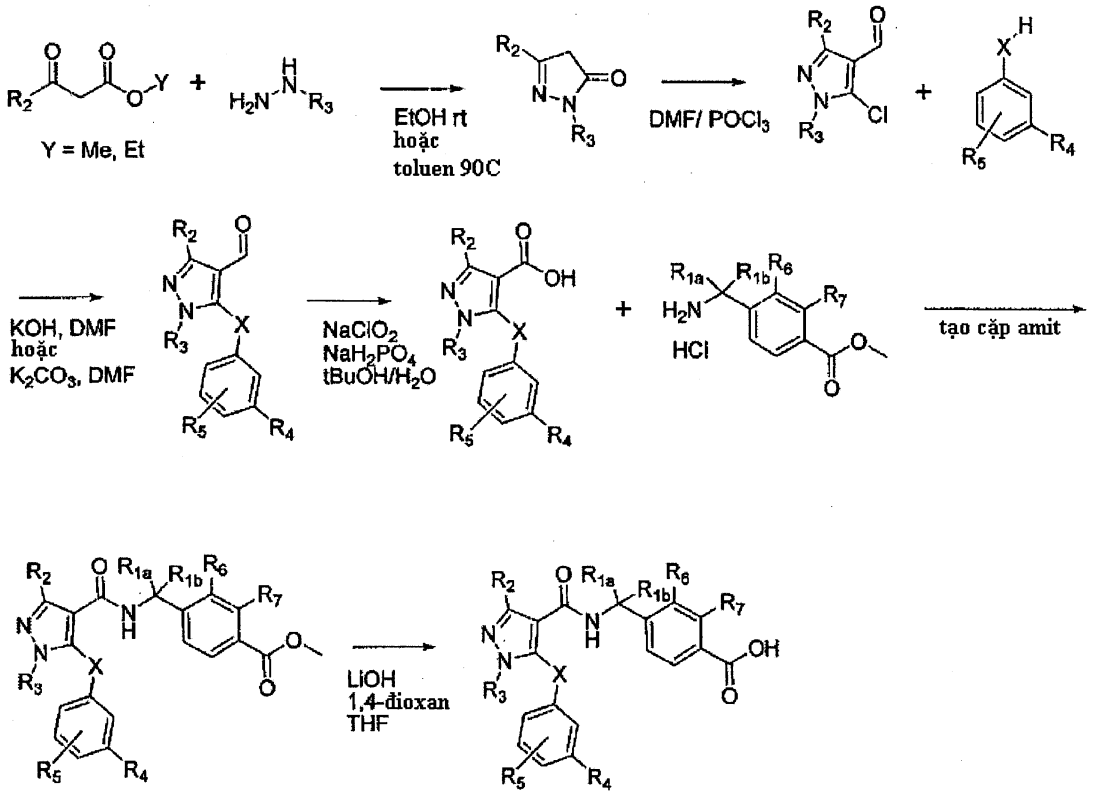
Etyl 4,4-đifloaxetoaxetat (Matrix Scientific)

(S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua (NetChem, Inc)

Axit 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoic (Allweys LLC)

Tất cả các phenol ngoại trừ 3-điflometylphenol là có mặt trên thị trường.

Các hợp chất theo sáng chế được điều chế theo sơ đồ tổng hợp chung được thể hiện trên sơ đồ I:



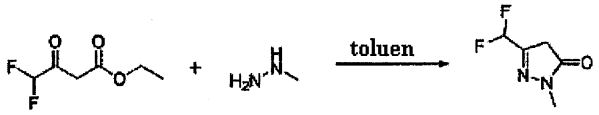
Việc điều chế các hợp chất ví dụ điển hình không mang tính giới hạn của các hợp chất theo sáng chế được mô tả dưới đây.

Các ví dụ 1-51

Sơ đồ sản xuất 1.

Quy trình điều chế 5-clo-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt

Bước 1:



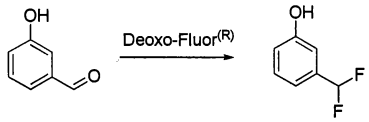
Khuấy etyl 4,4-đifloaxetoaxetat (30,12 g, 0,172 mol) trong toluen (600 mL) trên nước đá. Bổ sung từ từ từng giọt dung dịch chứa N-metylhyđrazin (7,6 mL, 0,14 mol) trong toluen (200 mL), trong 20 phút. Đun nóng hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng đến khô. Nghiền nguyên liệu thu được bằng metyl t-butylete/heptan thu được 3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5(4H)-on trong ba mẻ (tổng 10,7 g, 51%) dưới dạng bột màu cam. Nguyên liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm cho phản ứng tiếp theo.

Bước 2:

Khuấy DMF (9,5 mL, 0,12 mol) trên bể đá và bổ sung từng giọt phosphoryl clorua (24,0 mL, 0,257 mol). Bổ sung 3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-5(4H)-on (5,51 g, 0,0372 mol) theo một phần vào dung dịch này và đun nóng hỗn hợp ở nhiệt độ 120°C trong 40 phút. Để nguội hỗn hợp phản ứng, và làm ngừng phosphoryl clorua bằng cách bổ sung các viên đá nhỏ từ từ đồng thời khuấy. Sau đó, chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat ba lần và rửa lớp hữu cơ gộp lại bằng nước và nước muối, làm khô bằng MgSO4 và làm bay hơi để thu được 5-clo-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt (5,66 g, 78,2%) dưới dạng chất rắn màu cam/nâu đậm. Nguyên liệu này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm cho phản ứng tiếp theo.

Sơ đồ sản xuất 2

Quy trình điều chế 3-điflometylphenol



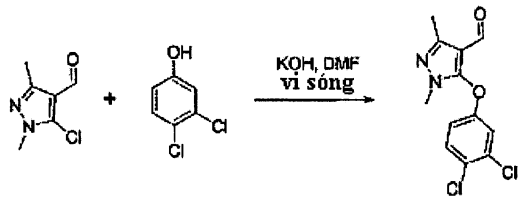
Bổ sung dung dịch chứa bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua (3,09 g, 0,0140 mol) trong metylen clorua (3,3 mL) tiếp theo bổ sung etanol (95,0 µL, 0,00163 mol) vào dung dịch chứa 3-hyđroxybenzalđehyt (1,01g, 0,0083 mol) trong metylen clorua (3,3 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Sau đó làm ngừng cẩn thận hỗn hợp này bằng cách bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô bằng MgSO4, và làm bay hơi để thu được dầu màu vàng. Tinh chế dầu này bằng sắc ký cột (etyl axetat/heptan từ 0% đến 50%) thu được hợp chất nêu ở đề mục (649 mg, 57%) dưới dạng dầu không màu.

Sơ đồ sản xuất 3

Quy trình được nêu làm ví dụ để điều chế axit 5-aryloxy-pyrazol-4-carboxylic.

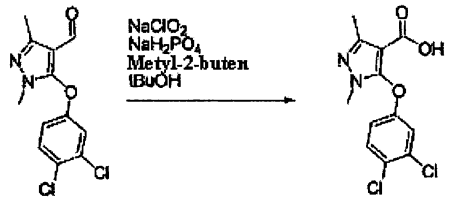
Ví dụ sản xuất 1: axit 5-(3,4-điclophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Bước 1:



Khuấy 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt (500,0 mg, 0,00315 mol), 3,4-điclophenol (565 mg, 0,00344 mol) và kali hyđroxit (265 mg, 0,00472 mol) trong DMF (2,0 mL). Đun nóng hỗn hợp này ở nhiệt độ 150°C trong 20 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng. Bổ sung nước và chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối hai lần, làm khô bằng MgSO4 và làm bay hơi. Tinh chế dầu thu được bằng sắc ký cột (etyl axetat/heptan từ 10% đến 20%) thu được 5-(3,4-điclophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt (492 mg, 54,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 2:



Khuấy 5-(3,4-điclophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt thu được từ bước 1 (492 mg, 0,001726 mol) và 2-metyl-2-buten (300 µL, 0,002832 mol) trong rượu tert-butylic (2,0 mL). Bổ sung dung dịch chứa natri clorua (400 mg, 0,003538 mol) và natri đihyđrophosphat (450 mg, 0,003751 mol) trong nước (3,0 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Làm bay hơi dung môi và hoà tan cặn thu được trong etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô bằng MgSO4 và làm bay hơi thu được hợp chất nêu ở đề mục (340 mg, 65,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Nguyên liệu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ sản xuất 2: axit 5-(3-flophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3-flophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 3: axit 5-(3,4-điflophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3,5-điflophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 4: axit 5-(2,3-điflophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 2,3-điflophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 5: axit 5-(2,5-điflophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 2,5-điflophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 6: axit 5-(3,5-điclophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3,5-điclophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 7: axit 5-(3-clophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3-clophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 8: axit 5-(2,3-điclophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 2,3-điclophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 9: axit 5-(3-clo-5-flophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3-clo-5-flophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 10: axit 5-(2-clo-5-flophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 2-clo-5-flophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 11: axit 1,3-đimetyl-5-(m-tolyloxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và m-cresol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 12: axit 5-(3,5-đimetylphenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3,5-đimetylphenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 13: axit 5-(3,5-đimetoxyphenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3,5-đimetoxyphenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 14: axit 5-(3-clophenoxy)-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3-clophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Ví dụ sản xuất 15: axit 3-(điflometyl)-1-metyl-5-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3-triflometylphenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Ví dụ sản xuất 16: axit 1,3-đimetyl-5-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3-triflometoxylphenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 17: axit 5-(3-flophenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3-flophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Ví dụ sản xuất 18: axit 5-(3,4-điflophenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3,4-điflophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Ví dụ sản xuất 19: axit 5-(3,4-điclophenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3,4-điclophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Ví dụ sản xuất 20: axit 5-(3-(điflometoxy)phenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3-điflometoxyphenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 21: axit 5-(3-(điflometoxy)phenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3-điflometoxyphenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Ví dụ sản xuất 22: axit 5-(3-(điflometoxy)phenoxy)-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3-điflometoxyphenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Ví dụ sản xuất 23: axit 3-(điflometyl)-5-(3-(điflometyl)phenoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3-điflometylphenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Ví dụ sản xuất 24: axit 5-(3-(điflometyl)phenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3-điflometylphenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 25: axit 5-(3-(điflometyl)phenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3-điflometylphenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Ví dụ sản xuất 26: axit 5-(3,4-điclophenoxy)-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 3,4-điclophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Ví dụ sản xuất 27: axit 5-(4-flophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 4-flophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 28: axit 1,3-đimetyl-5-(4-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 4-(triflometyl)phenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ xesi carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Ví dụ sản xuất 29: axit 5-(2-clo-4-flophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 2-clo-4-flophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1.

Ví dụ sản xuất 30: axit 1,3-đimetyl-5-(p-tolyloxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và p-cresol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây.

Ví dụ sản xuất 31: axit 1-metyl-3-(triflometyl)-5-(4-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 4-(triflometyl)phenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Ví dụ sản xuất 32: axit 3-(điflometyl)-1-metyl-5-(4-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 4-(triflometyl)phenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Ví dụ sản xuất 33: axit 5-(4-clophenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 4-clophenol theo cách tương tự như

phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

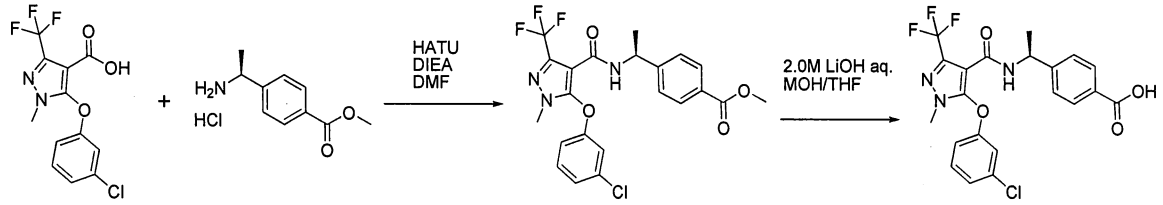
Ví dụ sản xuất 34: axit 5-(4-clophenoxy)-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng cách sử dụng 5-clo-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carbalđehyt và 4-clophenol theo cách tương tự như phương pháp trong ví dụ sản xuất 1 trên đây ngoại trừ kali carbonat được sử dụng thay cho kali hyđroxit.

Sơ đồ sản xuất 4

Quy trình được nêu làm ví dụ để tạo cặp amit và thủy phân este

Ví dụ 1: ER-885289



Khuấy axit 5-(3-clophenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (50 mg, 0,0002 mol), HATU (65 mg, 0,00017 mol) và DIEA (30 µL, 0,00017 mol) trong DMF (1,0 mL) trong 20 phút ở RT. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua (40 mg, 0,00019 mol) và DIEA (32 µL, 0,00019 mol) trong DMF (1,0 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Bổ sung nước và gom kết tủa thu được, rửa bằng nước và làm khô trong chân không để thu được 59,2 mg este metyl dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hoà tan este metyl này trong metanol (1,0 mL) và THF (1,0 mL). Bổ sung dung dịch lithi hyđroxit 2,0 M (240 µL) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch axit clohyđric 1N (480 ul) và chiết nhũ tương thu được bằng etylaxetat. Tách lớp hữu cơ và làm bay hơi. Hoà tan nguyên liệu thu được trong 3 mL metanol và tinh chế bằng LC/MS (pha động TFA 0,1% axetonitril/nước). Làm bay hơi các phần mong muốn bằng Genevac thu được hợp chất nêu ở đề mục (27 mg, hai bước 46%).

Ví dụ 2 (ER-885290): Ví dụ 2 được điều chế bằng cách sử dụng axit 1,3-đimetyl-5-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 1 trên đây.

Ví dụ 3 (ER-885291): Ví dụ 3 được điều chế bằng cách sử dụng axit 1-metyl-3-(triflometyl)-5-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 1 trên đây.

Ví dụ 4 (ER-885716): Ví dụ 4 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3,4-điclophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 1 trên đây ngoại trừ việc thủy phân được thực hiện trong THF và 1,4-đioxan ở nhiệt độ 140°C trong 10 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng và sản phẩm thu được là chất rắn sau khi trung hòa.

Ví dụ 5 (ER-885717): Ví dụ 5 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3-flophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 6 (ER-885718): Ví dụ 6 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3,4-điflophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 7 (ER-885719): Ví dụ 7 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(2,3-điflophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 8 (ER-885720): Ví dụ 8 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(2,5-điflophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 9 (ER-885721): Ví dụ 9 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3,5-điclophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 13 (ER-885744): Ví dụ 13 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3-clophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 14 (ER-886022): Ví dụ 14 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(2,3-điclophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 15 (ER-886024): Ví dụ 15 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3-clo-5-flophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 16 (ER-886025): Ví dụ 16 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(2-clo-5-flophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 17 (ER-886032): Ví dụ 17 được điều chế bằng cách sử dụng axit 1,3-đimetyl-5-(m-tolyloxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 18 (ER-886033): Ví dụ 18 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3,5-đimetylphenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 19 (ER-886035): Ví dụ 19 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3,5-đimetoxyphenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 20 (ER-886045): Ví dụ 20 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3-clophenoxy)-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 21 (ER-886046). Ví dụ 21 được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-(điflometyl)-1-metyl-5-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 22 (ER-886061). Ví dụ 22 được điều chế bằng cách sử dụng axit 1,3-đimetyl-5-(3-(triflometoxy)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 23 (ER-886072). Ví dụ 23 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3-flophenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 1 trên đây ngoại trừ COMU, TEA và NMP được sử dụng thay cho HATU, DIEA và DMF, và sản phẩm thu được là chất rắn sau khi trung hòa.

Ví dụ 24 (ER-886073). Ví dụ 24 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3,4-điflophenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 23 trên đây.

Ví dụ 25 (ER-886074). Ví dụ 25 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3,4-điclophenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 23 trên đây.

Ví dụ 26 (ER-886077). Ví dụ 26 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3-clophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và metyl 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 27 (ER-886078). Ví dụ 27 được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-(điflometyl)-1-metyl-5-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và metyl 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 28 (ER-886080). Ví dụ 28 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3-(điflometoxy)phenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 23 trên đây.

Ví dụ 29 (ER-886082). Ví dụ 29 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3-(điflometoxy)phenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 23 trên đây.

Ví dụ 30 (ER-886083). Ví dụ 30 được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-(điflometyl)-1-metyl-5-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (R)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 31 (ER-886090). Ví dụ 31 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3-(điflometoxy)phenoxy)-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 23 trên đây.

Ví dụ 32 (ER-887480). Ví dụ 32 được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-(điflometyl)-5-(3-(điflometyl)phenoxy)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây ngoại trừ sản phẩm được thu sau khi tinh chế LC/MS.

Ví dụ 33 (ER-887495). Ví dụ 33 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3-(điflometyl)phenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-

aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây ngoại trừ HBTU, TEA và NMP được sử dụng thay cho HATU, DIEA và DMF.

Ví dụ 34 (ER-887995). Ví dụ 34 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3-(điflometyl)phenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 33 trên đây ngoại trừ sản phẩm được thu sau khi tinh chế LC/MS.

Ví dụ 35 (ER-888024). Ví dụ 35 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3,4-điclophenoxy)-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 36 (ER-888348). Ví dụ 36 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3,4-điclophenoxy)-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và metyl 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 37 (ER-888355). Ví dụ 37 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3-clophenoxy)-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và metyl 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 38 (ER-888363). Khuấy axit 5-(3,4-điclophenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic (104 mg, 0,0002929 mol), DMAP (17 mg, 0,000139 mol), PS-HOBT (nạp 1,00 mmol/g; 191 mg, 0,000191 mol), trong DMF 20% trong DCM (4:1, DCM:DMF, 5,00 mL). Bổ sung DPCI (140 uL, 0,0008941 mol) và lắc hỗn hợp ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Sau đó rửa nhựa lần lượt bằng DCM (3 ml), DMF (3 mL), DCM (3 ml), THF (3 ml), và sau đó rửa lại bằng DCM (3 ml), và làm khô trong chân không. Khuấy nhựa này trong DMF 20% trong DCM (4:1, DCM:DMF, 5,00 mL) và bổ sung dung dịch chứa metyl 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoat hyđroclorua (27 mg, 0,000118 mol) trong DMF 20% trong DCM (5,00 mL) và DIEA (20 uL, 0,000115 mol). Lắc hỗn hợp này ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Lọc nhựa và rửa bằng DCM. Cô phần dịch lọc gộp lại trong chân không thu được dung dịch DMF. Pha loãng dung dịch này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$ và làm bay hơi thu được chất rắn màu be. Tinh chế chất rắn này bằng sắc ký cột (từ 0 đến 40%) thu được este metyl (18mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hoà tan este metyl này trong 1,4-đioxan (1,0 mL). Bổ sung dung dịch lithi hyđroxit 2,0 M (200 µL) và đun nóng hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong 12 giờ. Đun nóng tiếp hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt

độ 140°C trong 20 phút bằng lò vi sóng. Axit hóa hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch axit clohyđric 1N (420 ul) và bổ sung nước. Gom kết tủa thu được, rửa bằng nước và làm khô trong không khí thu được hợp chất nêu ở đề mục (15,9mg, hai bước 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 39 (ER-880663). Ví dụ 39 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(4-clophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 40 (ER-885302). Ví dụ 40 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(4-flophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 41 (ER-885311). Ví dụ 41 được điều chế bằng cách sử dụng axit 1,3-đimetyl-5-(4-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 42 (ER-886023). Ví dụ 42 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(2-clo-4-flophenoxy)-1,3-đimetyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 43 (ER-885749). Ví dụ 43 được điều chế bằng cách sử dụng axit 1,3-đimetyl-5-(p-tolyloxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 4 trên đây.

Ví dụ 44 (ER-888365). Ví dụ 44 được điều chế bằng cách sử dụng axit 1-metyl-3-(triflometyl)-5-(4-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 38.

Ví dụ 45 (ER-888367). Ví dụ 45 được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-(điflometyl)-1-metyl-5-(4-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 38 trên đây ngoại trừ việc thủy phân được thực hiện ở nhiệt độ 60°C trong 12 giờ.

Ví dụ 46 (ER-888369). Ví dụ 46 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(4-clophenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 38 trên đây ngoại trừ sản phẩm được thu sau khi tinh chế bằng cách sử dụng heptan/etyl axetat/axit formic làm pha động.

Ví dụ 47 (ER-888371). Ví dụ 47 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(4-clophenoxy)-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và (S)-metyl 4-(1-aminoetyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 38 trên đây.

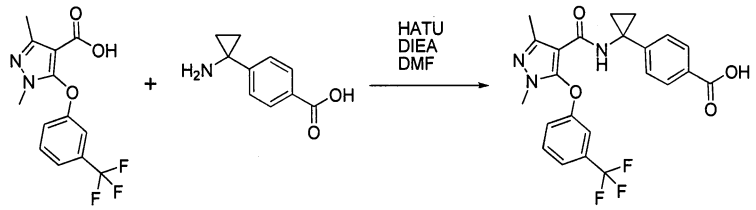
Ví dụ 48 (ER-888364). Ví dụ 48 được điều chế bằng cách sử dụng axit 1-metyl-3-(triflometyl)-5-(4-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và metyl 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 38 trên đây.

Ví dụ 49 (ER-888366). Ví dụ 49 được điều chế bằng cách sử dụng axit 3-(điflometyl)-1-metyl-5-(4-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và metyl 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 38 trên đây.

Ví dụ 50 (ER-888368). Ví dụ 50 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(4-clophenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic và metyl 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 38 trên đây.

Ví dụ 51 (ER-888370). Ví dụ 51 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(4-clophenoxy)-3-(điflometyl)-1-metyl-1H-pyrazol-4-carboxylic và metyl 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoat hyđroclorua theo cách tương tự như ví dụ 38 trên đây.

Ví dụ 10 (ER-885740).



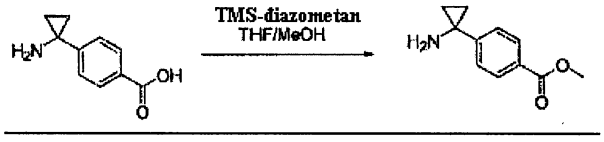
Khuấy axit 1,3-đimetyl-5-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic (20 mg, 0,00007 mol), HATU (28 mg, 0,000073 mol) và DIEA (13 µL, 0,000073 mol) trong DMF (0,5 mL) trong 20 phút ở RT. Bổ sung từng giọt dung dịch chứa axit 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoic (14 mg, 0,000080 mol) và DIEA (14 µL, 0,000080 mol) trong DMF (0,5 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này đến 3 mL bằng metanol và tinh chế bằng LC/MS (pha động TFA 0,1% axetonitril/nước). Làm bay hơi các phần mong muốn bằng Genevac thu được hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, 50%).

Ví dụ 11 (ER-885741). Ví dụ 11 được điều chế bằng cách sử dụng axit 1-metyl-3-(triflometyl)-5-(3-(triflometyl)phenoxy)-1H-pyrazol-4-carboxylic và axit 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoic theo cách tương tự như ví dụ 10 trên đây.

Ví dụ 12 (ER-885743). Ví dụ 12 được điều chế bằng cách sử dụng axit 5-(3-clophenoxy)-1-metyl-3-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-carboxylic và axit 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoic theo cách tương tự như ví dụ 10 trên đây.

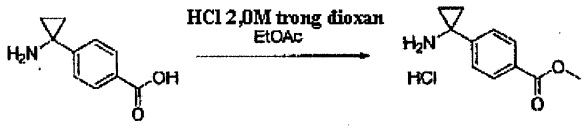
Quy trình điều chế metyl 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoat hyđroclorua.

Bước 1:



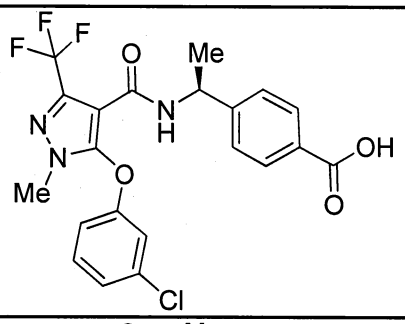
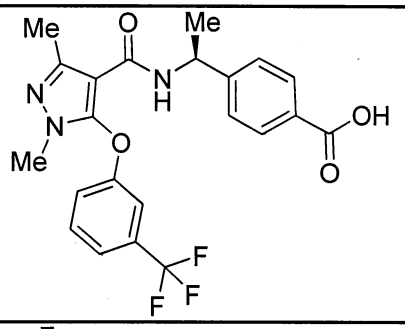
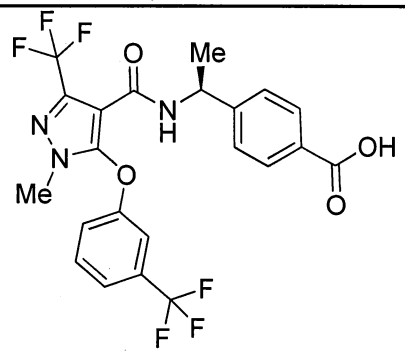
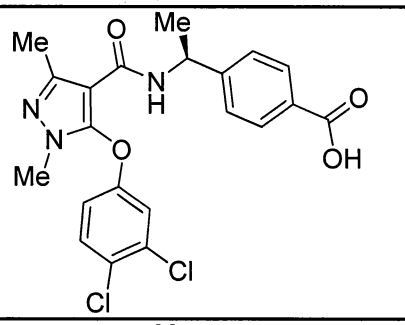
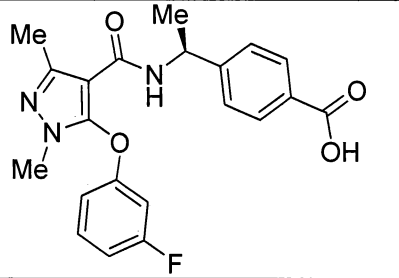
Khuấy axit 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoic (1,75 g, 0,00988 mol) trong THF (20 mL) và metanol (10 mL) trên bình đá/cách thủy. Bổ sung trimetylsilyldiazometan 2,00 M trong hexan (9,9 mL, 0,020 mol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thành dầu nhớt, dầu này hoá rắn khi để yên thu được chất rắn kết tinh. Làm khô nguyên liệu thô trên dây chuyền chân không cao trong 12 giờ thu được metyl 4-(1-aminoxyclopropyl)benzoat (1,65 g, 87%) dưới dạng chất rắn màu nâu xám.

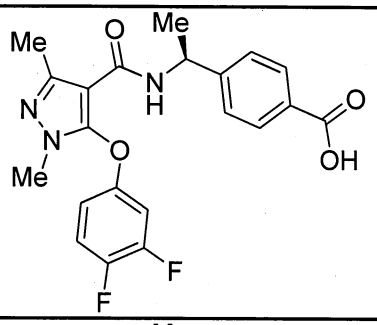
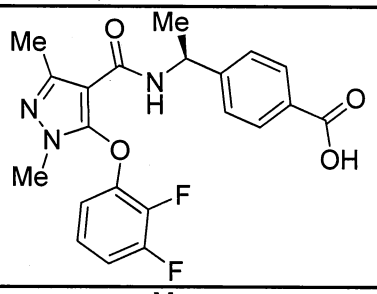
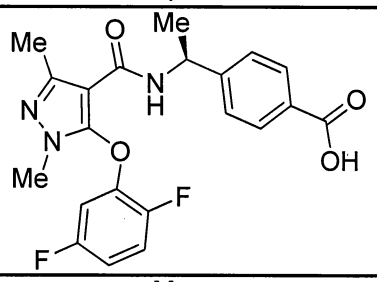
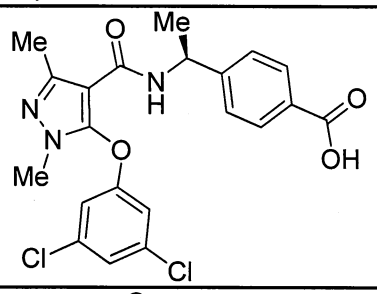
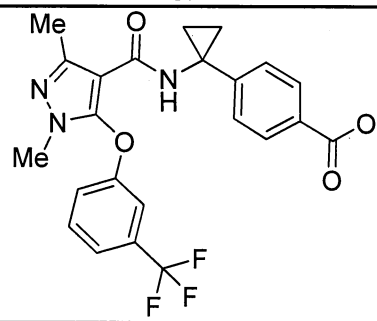
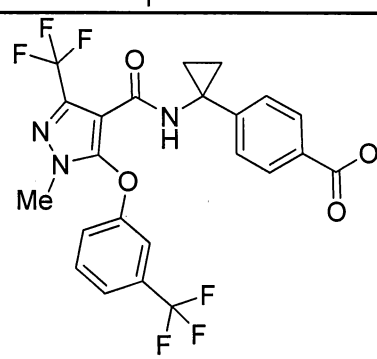
Bước 2:

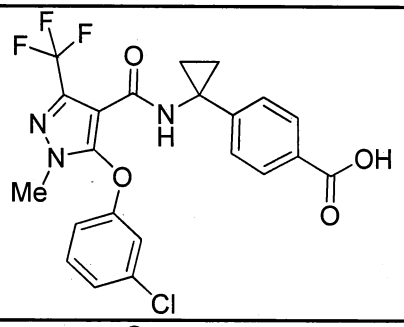
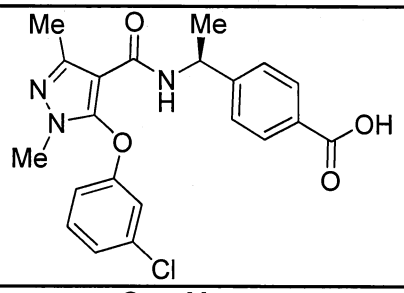
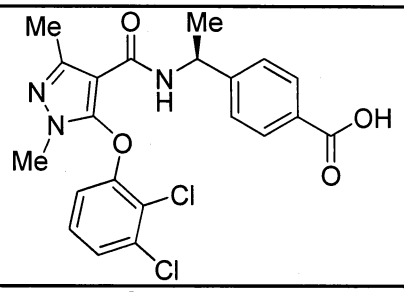
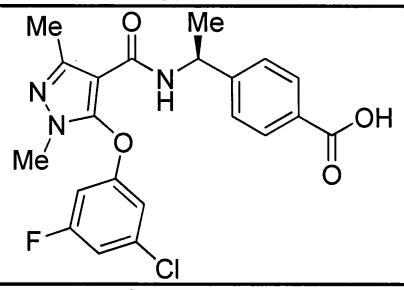
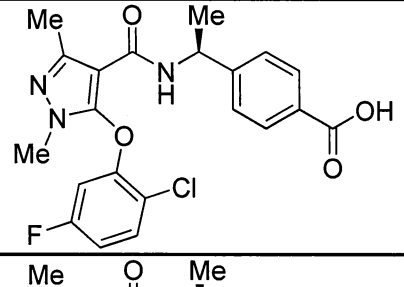
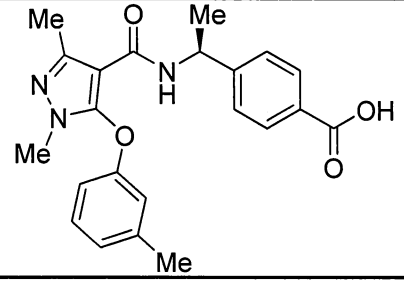


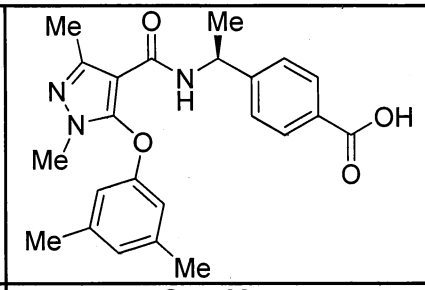
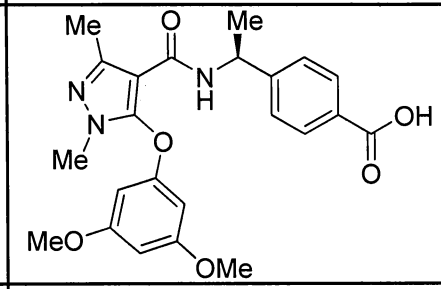
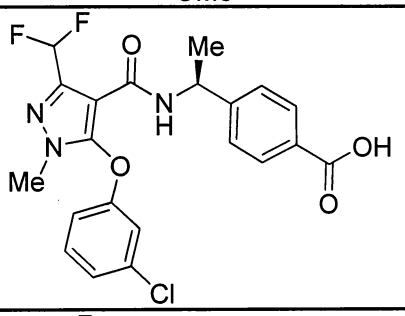
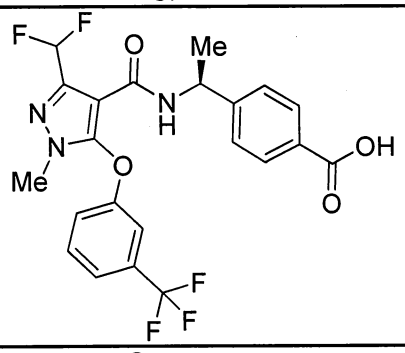
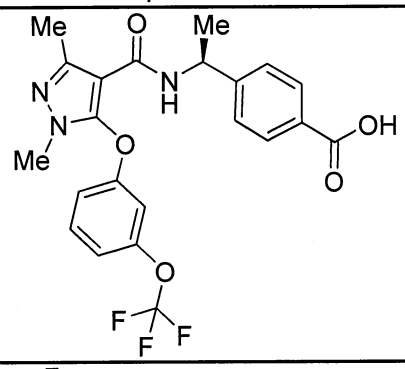
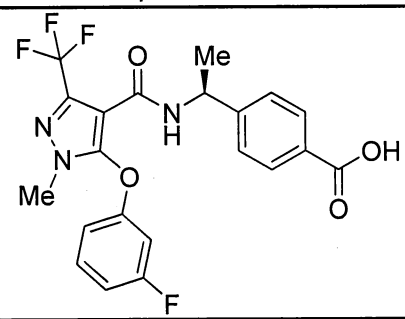
Bổ sung hyđroclorua 2,0 M trong ete (6,0 mL, 0,012 mol) vào dung dịch chứa ER-886774-00 (1,63 g, 0,0085 mol) trong etyl axetat (10 mL). Sau khi khuấy trong vài phút, cô hỗn hợp phản ứng để thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất định lượng) dưới dạng chất rắn màu nâu xám.

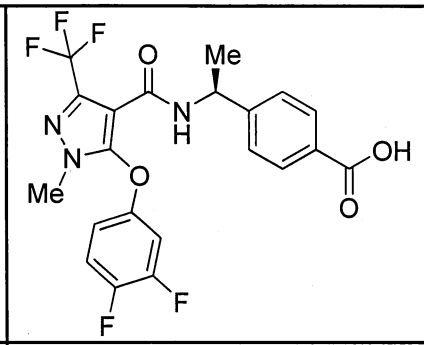
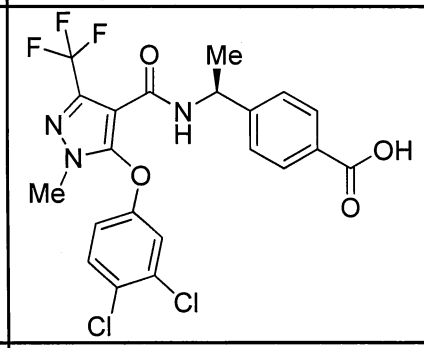
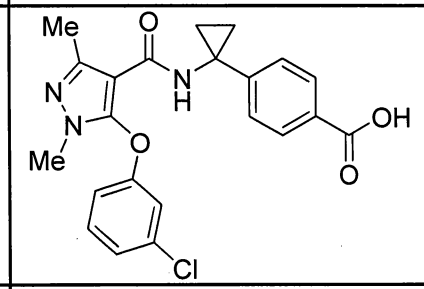
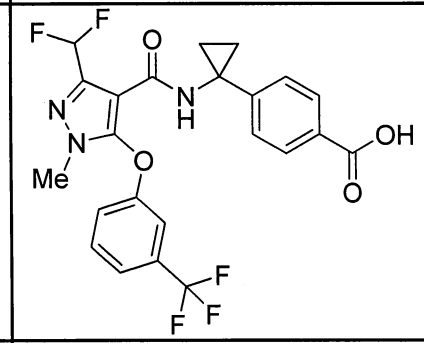
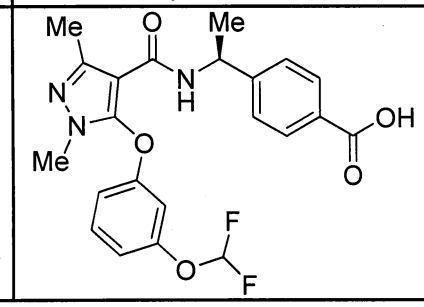
Bảng 1. Số liệu phân tích của các hợp chất có công thức I được nêu làm ví dụ

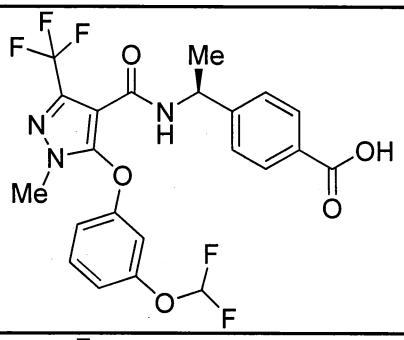
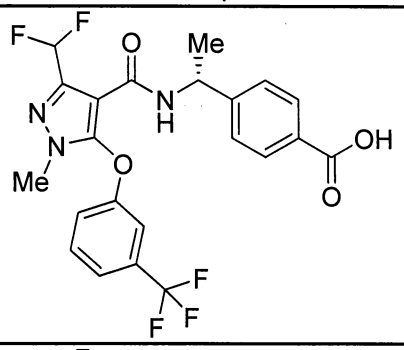
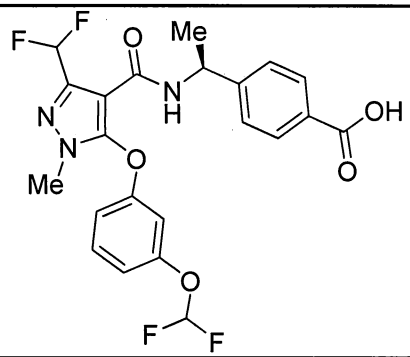
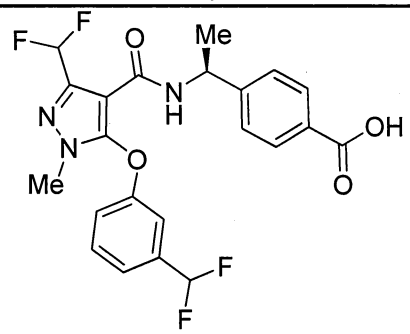
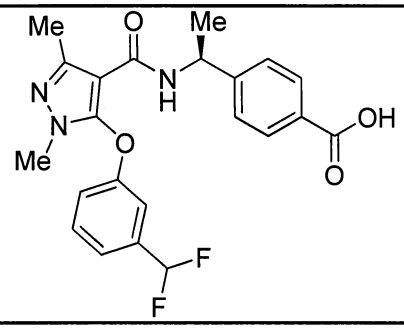
Ví dụ	Cấu trúc	Số ER	Dữ liệu 1H NMR
1		ER-885289-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,56 (1H, d), 7,87 (2H, m), 7,30 (1H, m), 7,18 (2H, d), 7,08 (1H, t), 6,88 (1H, m), 4,96 (1H, m), 3,78 (3H, s), 1,34 (3H, d)
2		ER-885290-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,88 (1H, d), 7,80 (2H, d), 7,49 (2H, m), 7,30 (1H, br. s.), 7,13 (2H, d), 4,99 (1H, m), 3,64 (3H, s), 2,37 (3H, m), 1,32 (3H, d)
3		ER-885291-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,60 (1H, d), 7,81 (2H, d), 7,51 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,18 (3H, m), 4,92 (1H, m), 3,79 (3H, s), 1,30 (3H, d)
4		ER-885716-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,84 (2H, d), 7,42 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,13 (1H, d), 6,83 (1H, dd), 5,01 (1H, q), 3,62 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,36 (3H, d)
5		ER-885717-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,8 (3H, m), 7,34 (1H, m), 7,14 (2H, d), 6,91 (1H, m), 6,73 (2H, m), 5 (1H, q), 3,61 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,34 (3H, d)

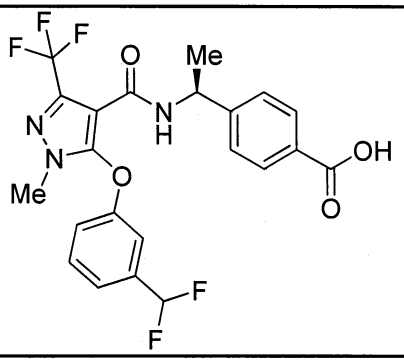
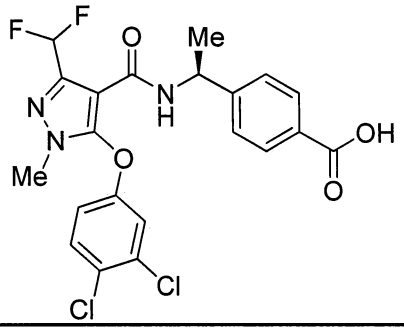
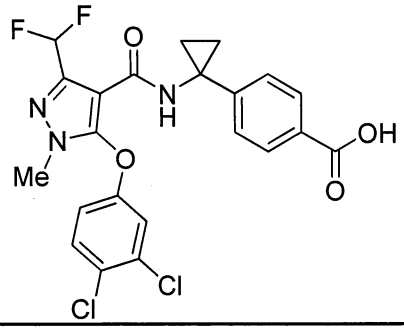
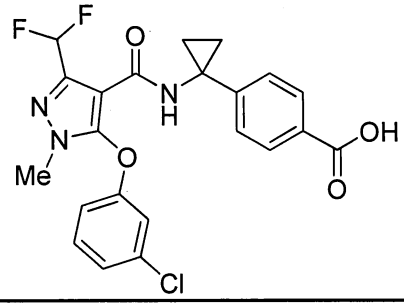
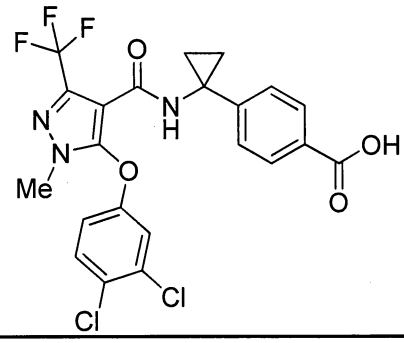
6		ER-885718-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,86 (3H, m), 7,19 (3H, m), 6,92 (1H, m), 6,68 (1H, m), 5,02 (1H, q), 3,61 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,37 (3H, d)
7		ER-885719-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,01 (1H, d), 7,84 (2H, d), 7,19 (2H, d), 7,01 (2H, m), 6,58 (1H, m), 4,99 (1H, q), 3,66 (3H, s), 2,33 (3H, s), 1,37 (3H, d)
8		ER-885720-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,06 (1H, d), 7,85 (2H, d), 7,22 (3H, m), 6,87 (1H, m), 6,63 (1H, m), 5 (1H, q), 3,66 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,37 (3H, d)
9		ER-885721-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,97 (1H, d), 7,85 (2H, d), 7,18 (3H, m), 6,89 (1H, d), 5,03 (1H, q), 3,62 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,38 (3H, d)
10		ER-885740-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,45 (1H, s), 7,79 (2H, d), 7,59 (1H, m), 7,52 (1H, m), 7,36 (1H, s), 7,21 (1H, dd), 7,03 (2H, d), 3,67 (3H, s), 2,38 (3H, s), 1,22 (2H, m), 0,91 (2H, m)
11		ER-885741-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 9,03 (1H, s), 7,77 (2H, d), 7,58 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,26 (1H, d), 7,03 (2H, d), 3,83 (3H, s), 1,20 (2H, m), 0,84 (2H, m)

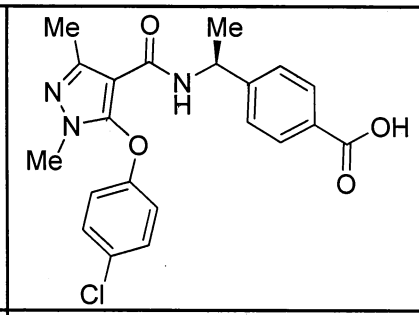
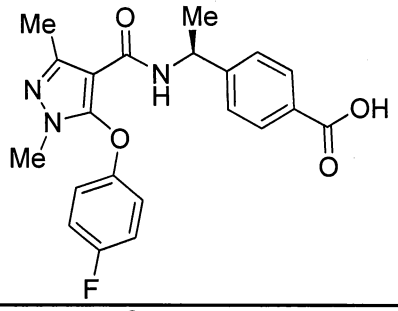
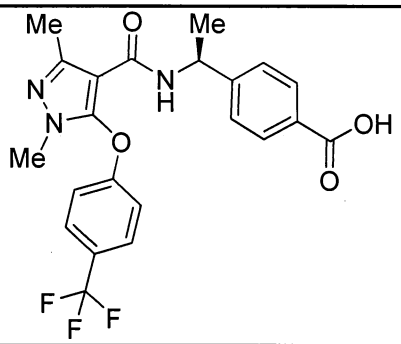
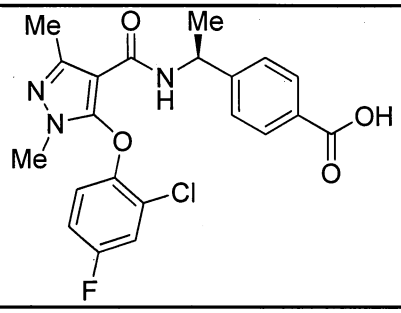
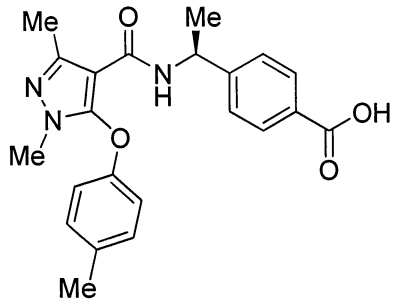
12		ER-885743-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,80 (2H, d), 7,39 (1H, m), 7,26 (1H, d), 7,17 (1H, t), 7,04 (2H, d), 6,97 (1H, dd), 3,82 (3H, s), 1,23 (2H, m), 0,92 (2H, m)
13		ER-885744-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,83 (2H, d), 7,32 (1H, m), 7,19 (1H, m), 7,14 (2H, d), 7,00 (1H, t), 6,85 (1H, dd), 5,01 (1H, m), 3,63 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,35 (3H, d)
14		ER-886022-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,81 (2H, d), 7,72 (1H, d), 7,31 (1H, d), 7,14 (3H, m), 6,64 (1H, d), 5 (1H, q), 3,63 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,37 (3H, d)
15		ER-886024-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,96 (1H, d), 7,85 (2H, d), 7,19 (2H, d), 6,98 (1H, dt), 6,79 (1H, m), 6,67 (1H, dt), 5,03 (1H, q), 3,62 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,38 (3H, d)
16		ER-886025-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,83 (3H, m), 7,49 (1H, dd), 7,18 (2H, m), 6,91 (1H, m), 6,53 (1H, dd), 5,01 (1H, q), 3,64 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,38 (3H, d)
17		ER-886032-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,78 (2H,d), 7,53 (1H,d), 7,24 (1H,t), 7,07 (1H,m), 7,00 (1H,d), 6,72 (2H,m), 4,99 (1H,m), 3,59 (3H,s), 2,35 (3H,s), 2,29 (3H,s), 1,32 (3H,d)

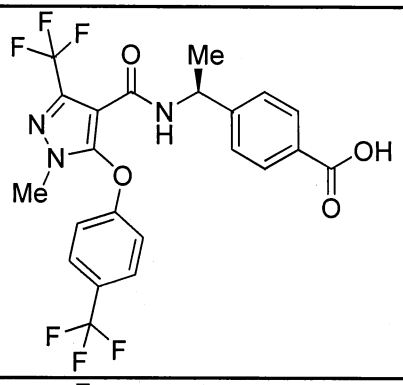
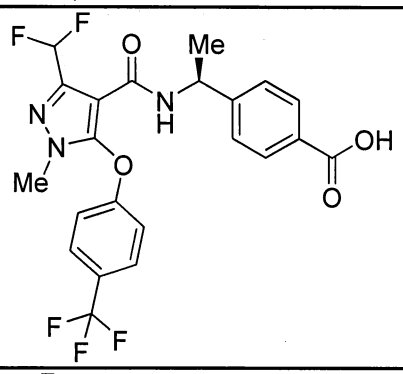
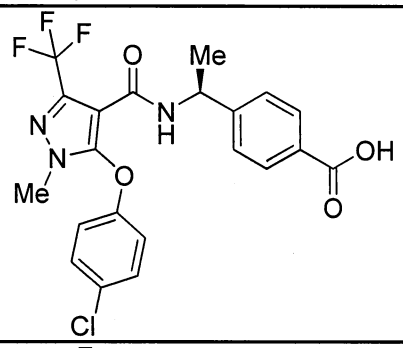
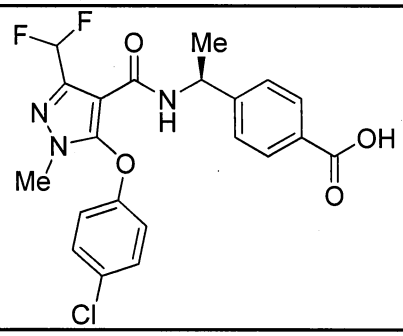
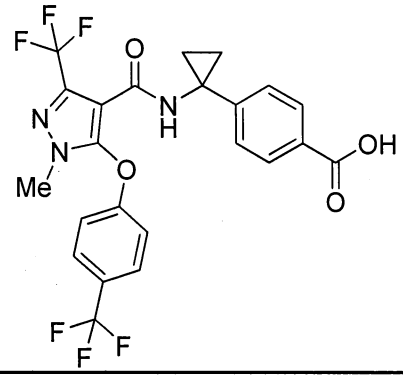
18		ER-886033-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,77 (2H,d), 7,47 (1H,d), 7,05 (2H,d), 6,83 (1H,s), 6,52 (2H,s), 5,00 (1H,m), 3,58 (3Hs), 2,35 (3H,s), 2,24 (3H,s), 1,33 (3H,d)
19		ER-886035-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,79 (2H,d), 7,11 (2H,d), 6,29 (1H,t), 6,04 (2H,d), 5,00 (1H,m), 3,71(6H,s), 3,60 (3H,s), 2,35 (3H,s), 1,36 (3H,d)
20		ER-886045-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,05 (1H, m), 7,84 (2H, d), 7,32 (1H, t), 7,20 (1H, m), 7,15 (2H, d), 6,96 (3H, m), 4,99 (1H, q), 3,75 (3H, s), 1,36 (3H, d)
21		ER-886046-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,11 (1H, m), 7,81 (2H, d), 7,52 (2H, m), 7,37 (1H, s), 7,15 (3H, m), 6,96 (1H, m), 4,97 (1H, q), 3,76 (3H, s), 1,32 (3H, d)
22		ER-886061-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,83 (3H, m), 7,43 (1H, t), 7,12 (3H, m), 6,95 (1H, s), 6,87 (1H, dd), 5,00 (1H, quin), 3,63 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,33 (3H, d)
23		ER-886072-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,56 (1H,d), 7,82 (2H,d), 7,33 (1H,m), 7,18 (2H,d), 6,91 (1H,m), 6,79 (2H,m), 4,95 (1H,m), 3,77 (3H,s), 1,34 (3H,d)

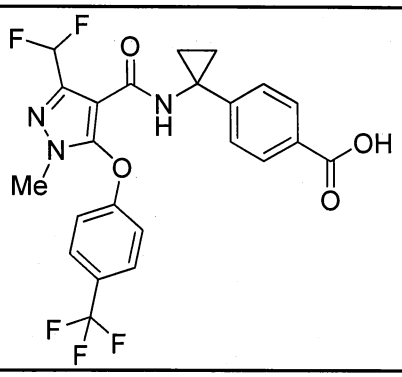
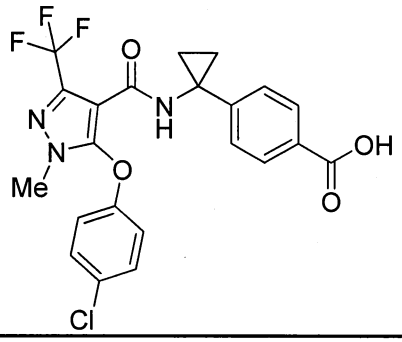
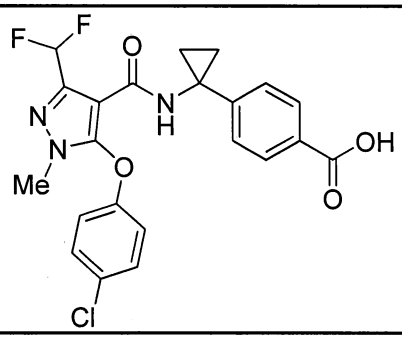
24		ER-886073-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,60 (1H,d), 7,86 (2H,d), 7,19 (3H,m), 6,99 (1H,m), 6,75 (1H,m), 4,97 (1H,m), 3,77 (3H,s), 1,35 (3H,d)
25		ER-886074-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,61 (1H,d), 7,86 (2H,d), 7,40 (1H,d), 7,22 (1H,d), 7,18 (2H,d), 6,91 (1H,m), 6,89 (1H,dd), 4,96 (1H,m), 3,78 (3H,s), 1,35 (3H,d)
26		ER-886077-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,40 (1H, s), 7,81 (2H, d), 7,38 (1H, t), 7,24 (1H, m), 7,06 (3H, m), 6,92 (1H, dd), 3,66 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,24 (2H, m), 0,98 (2H, m)
27		ER-886078-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,78 (2H, d), 7,59 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,24 (1H, m), 7,00 (3H, m), 3,80 (3H, s), 1,21 (2H, m), 0,89 (2H, m)
28		ER-886080-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,81 (2H,d), 7,77 (1H,d), 7,35 (1H,t), 7,14 (2H,d), 6,95 (1H,m), 6,80 (1H,t), 6,78 (1H,m), 6,73 (1H,m), 5,00 (1H,m), 3,61 (3H,s), 2,35 (3H,s), 1,33 (3H,s)

29		ER-886082-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,55 (1H,d), 7,82 (2H,d), 7,34 (1H,t), 7,17 (2H,d), 6,95 (1H,m), 6,83 (1H,t), 6,80 (1H,t), 6,78 (2H,dd), 4,94 (1H,m), 3,76 (3H,s), 3,65 (3H,s), 1,32 (3H,s)
30		ER-886083-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,10 (1H, d), 7,81 (2H, d), 7,52 (2H, m), 7,37 (1H, m), 7,08 (4H, m), 4,97 (1H, q), 3,76 (3H, s), 1,32 (3H, d)
31		ER-886090-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,02 (1H,d), 7,81 (2H,d), 7,36 (1H,t), 7,15 (2H,d), 6,98 (1H,m), 6,83 (1H,m), 6,81 (1H,t), 6,76 (2H,dd), 4,99 (1H,m), 3,73 (3H,s), 1,34 (3H,s)
32		ER-887480-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,01 (1H,d), 7,79 (2H,d), 7,46 (1H,t), 7,36 (1H,d), 7,19 (1H,s), 7,11 (2H,d), 7,06 (1H,m), 6,96 (1H,t), 6,73 (1H,t), 4,95 (1H,m), 3,74 (3H,s), 1,31 (3H,s)
33		ER-887495-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,77 (3H,m), 7,46 (1H,t), 7,34 (1H,d), 7,14 (1H,s), 7,10 (1H,d), 7,04 (1H,m), 6,73 (1H,t), 4,97 (1H,q), 3,62 (3H,s), 2,35 (3H,s), 1,31 (3H,d)

34		ER-887995-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,53 (1H,d), 7,79 (2H, d), 7,43 (1H, t), 7,34 (1H, d), 7,20 (1H,s), 7,13 (2H,d), 7,06 (1H,m), 6,72 (1H,t), 4,91 (1H,m), 3,76 (3H,s), 1,28 (3H,d)
35		ER-888024-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,12 (1 H, d), 7,86 (2 H, d), 7,44 (1 H, d), 7,17 (5 H, d), 5,00 (1 H, q), 3,76 (3 H, s), 1,38 (3 H, d)
36		ER-888348-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,65 (1H,s), 7,81 (2H,d), 7,52 (1H,d), 7,30 (1H,d), 7,03 (2H,d), 6,97 (1H,m), 6,91 (1H, t), 3,77 (3H,s), 1,24 (2H,dd), 0,99 (2H,dd)
37		ER-888355-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,63 (1H,s), 7,79 (2H,d), 7,38 (1H,t), 7,25 (1H,m), 7,14 (1H,t), 7,03 (2H,d), 6,95 (1H,m), 6,93 (1H,t), 3,77 (3H,s), 1,23 (2H,dd), 0,96 (2H,dd)
38		ER-888363-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,81 (2H,d), 7,52 (1H,d), 7,33 (1H,d), 7,06 (2H,d), 7,00 (1H,dd), 3,82 (3H,s), 1,24 (2H,m) ,0,95 (2H,m)

39		ER-880663-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,83 (2 H, s), 7,74 (1 H, d), 7,33 (2 H, m), 7,13 (2 H, d), 6,93 (2 H, m), 5,01 (1 H, m), 3,62 (3 H, s), 2,35 (3 H, s), 1,35 (3 H, d
40		ER-885302-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,78 (3 H, m) 7,05 (6 H, m) 5,01 (1 H, m) 3,62 (3 H, s) 2,35 (3 H, s) 1,35 (3 H, d)
41		ER-885311-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,75 (5 H,m) 7,12 (4 H,m) 5,01 (1 H, m) 3,63 (3 H,s) 2,37 (3 H,s) 1,33 (3 H,d)
42		ER-886023-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,83 (2H,m), 7,30 (1H,m), 7,17 (2H,m), 6,95 (1H,m), 6,73 (1H,m), 5,00 (1H,m), 3,63 (3H,s), 2,33 (3H,s), 1,38(3H,d)
43		ER-885749-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,77 (2H,d), 7,54 (1H,d), 7,14 (2H,d), 7,06 (2H,d), 6,80 (2H,d), 4,99 (1H,p), 3,59 (3H,s), 2,34 (3H,s), 2,32 (3H,s), 1,32 (3H,d)

44		ER-888365-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,60 (1H,d), 7,81 (2H,d), 7,64 (2H,d), 7,15 (4H,m), 4,94 (1H,m), 3,77 (3H,s), 1,31 (3H,d)
45		ER-888367-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,07 (1H,d), 7,81 (2H,d), 7,66 (2H,d), 7,14 (4H,m), 6,96 (1H,t), 4,99 (1H,m), 3,75 (3H,s), 1,34 (3H,d)
46		ER-888369-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,53 (1H,d), 7,85 (2H,d), 7,30 (2H,d), 7,17 (2H,d), 6,97 (2H,d), 4,95 (1H,m), 3,77 (3H,s), 1,34 (3H,d)
47		ER-888371-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,99 (1H,d), 7,85 (2H,d), 7,33 (2H,d), 7,15 (2H,d), 6,96 (3H, m), 4,99 (1H,m), 3,74 (3H,s), 1,36 (3H,d)
48		ER-888364-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 9,02 (1H,s), 7,76 (4H,m), 7,24 (2H,d), 7,03 (2H,d), 3,82 (3H,s), 1,21 (2H,m), 0,88 (2H,m)

49		ER-888366-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 8,64 (1H,s), 7,76 (4H,m), 7,22 (2H,d), 7,04 (2H,d), 6,95 (1H,t), 3,78 (3H,s), 1,23 (2H,m), 0,94 (2H,m)
50		ER-888368-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,81 (2H,d), 7,40 (2H,d), 7,04 (4H,m), 3,81 (3H,s), 1,23 (2H,m), 0,94 (2H,m)
51		ER-888370-00	1H NMR (400 MHz, CD3OD) δ ppm 7,81 (2H,d), 7,41 (2H,d), 7,03 (4H,m), 6,94 (1H,t), 3,77 (3H,s), 1,24 (2H,m), 1,00 (2H,m)

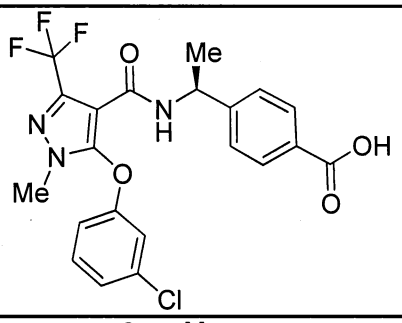
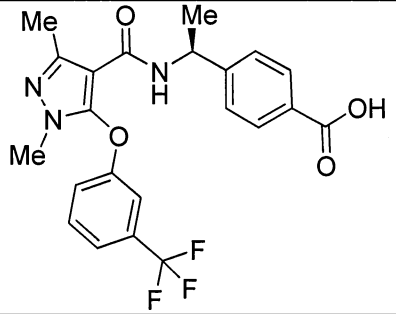
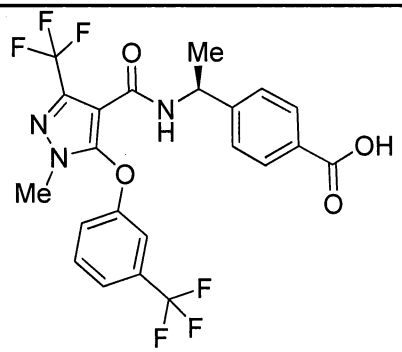
Các ví dụ 52-111
Hoạt tính sinh học in vitro

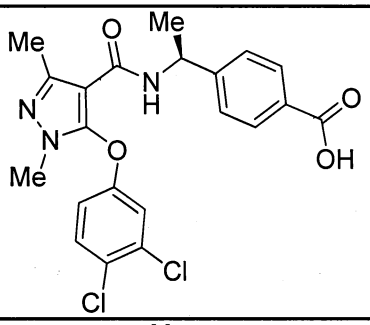
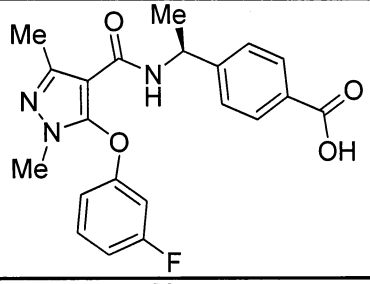
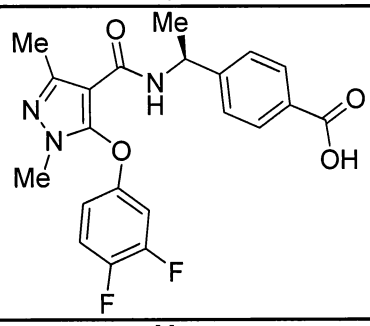
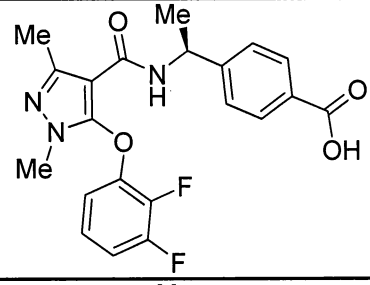
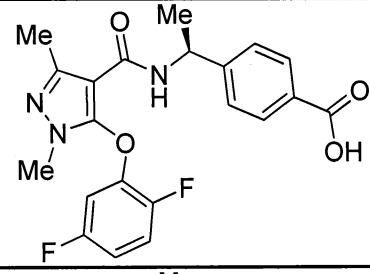
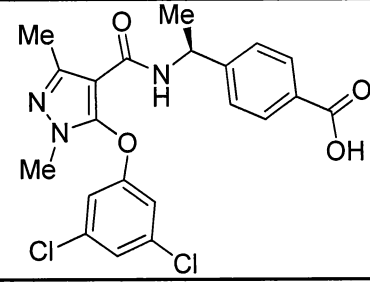
Thử nghiệm chất chỉ thị CRE-PLAP: SE302 là dòng vô tính của dòng tế bào HEK/293 có cấu trúc chất chỉ thị chứa gen khởi đầu với các yếu tố đáp ứng AMP vòng (cAMP response element - CRE) điều khiển phosphataza kiềm (PLAP) được tiết, được xây dựng bởi T. Arai, Eisai Pharamceuticals, Japan. Các tế bào này biểu hiện EP4 nội sinh và thể hiện sự cảm ứng PLAP đáp ứng PGE2 và các chất chủ vận khác của EP4, nhưng không phải của EP1, 2 hoặc 3 (số liệu không được chỉ ra). Các tế bào được duy trì trong DMEM/F12 (50:50) (MediaTech) được bổ sung FBS 10% (Tissue Culture Biologicals) cùng với penixilin/streptomycin. Khi được sử dụng cho các thử nghiệm, các tế bào được đưa vào đĩa 96 lỗ ở mật độ $2x10^4$ tế bào/100 µL/lỗ trong môi trường thử nghiệm không chứa huyết thanh (DMEM/F12 được bổ sung BSA 0,1% cùng với penixilin/streptomycin) và ủ trong 4-6 giờ. Sau đó, các tế bào được kích thích bằng 3 $ng.mL^{-1}$ PGE2 với sự có mặt hay không có ER-819762 với

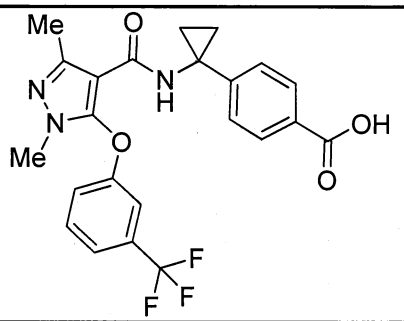
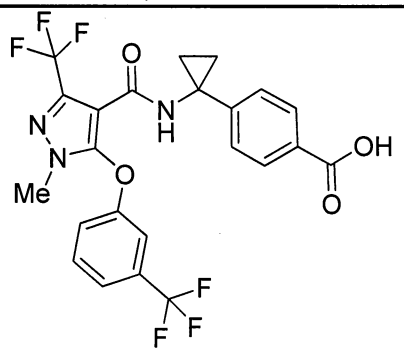
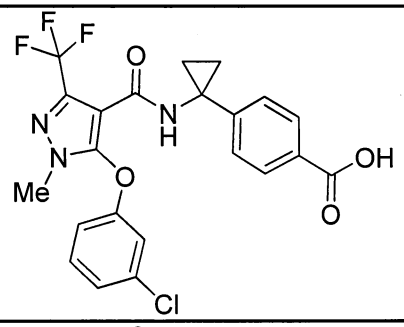
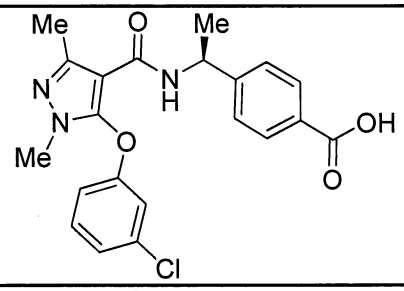
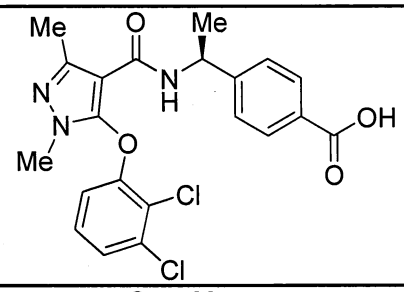
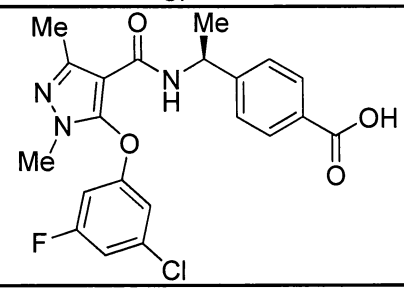
các nồng độ khác nhau qua đêm, và đánh giá hoạt tính PLAP bằng cách trộn 15 µL dịch nổi của môi trường nuôi cấy với 75 µL Lumi-phos (Lumigen, Inc.) và 60 µL dung dịch đệm thử nghiệm chứa 8 $mmol.L^{-1}$ $MgSO_4$ trong 0,1 $mol.L^{-1}$ dung dịch đệm carbonat-bicarbonat pH=11 trong đĩa màu đen 96 lỗ mới và ủ trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Đọc mức độ phát quang bằng máy đọc Envision 2102 Multilabel.

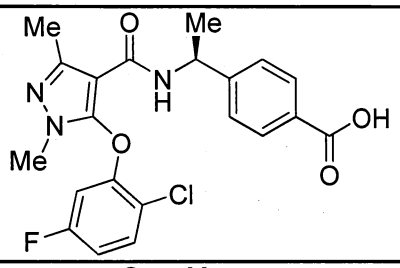
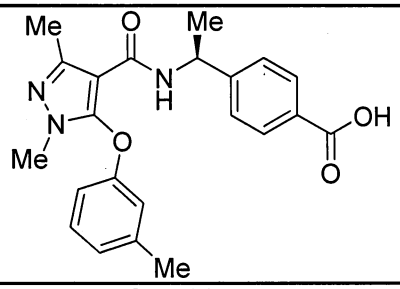
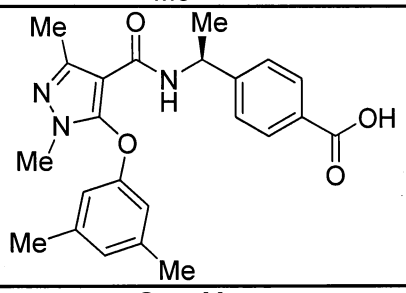
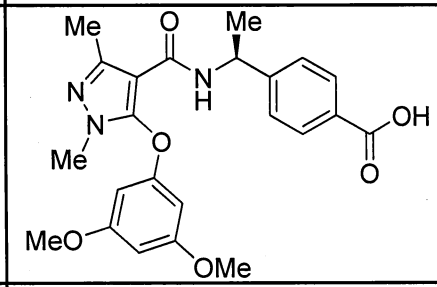
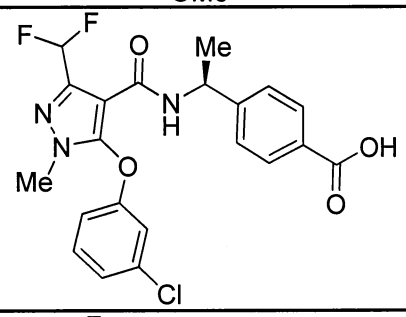
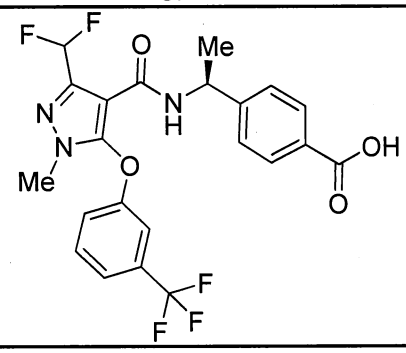
Hợp chất theo sáng chế được nêu làm ví dụ được thử nghiệm theo các phương pháp trên đây trong thử nghiệm chất chỉ thị CRE-PLAP đã nêu trên. Bảng 2 dưới đây thể hiện các hợp chất theo sáng chế được nêu làm ví dụ có IC_{50} lên đến 5,0 µM như được xác định bởi thử nghiệm CRE-PLAP chuẩn hóa đã nêu trên.

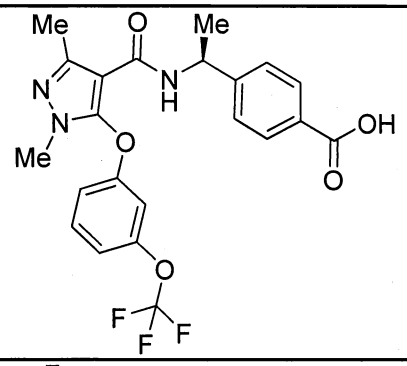
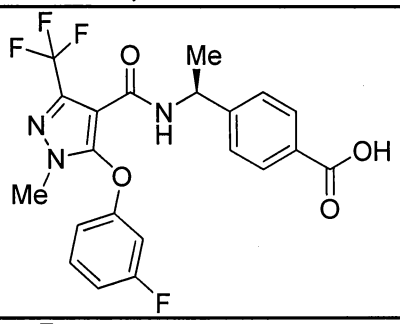
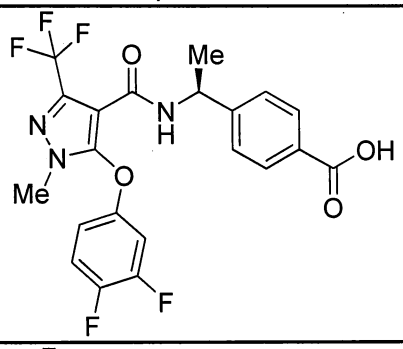
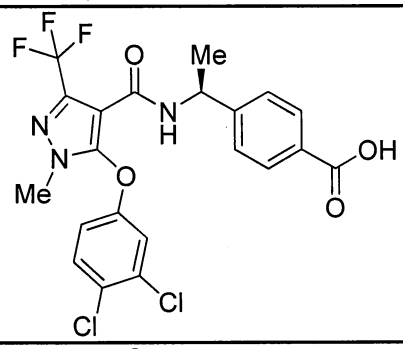
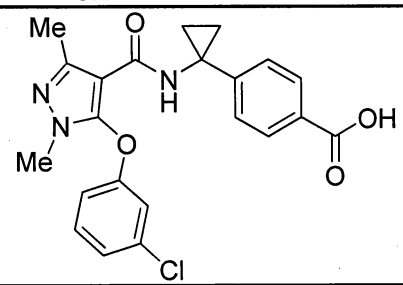
Bảng 2. Các giá trị IC_{50} của các hợp chất được nêu làm ví dụ

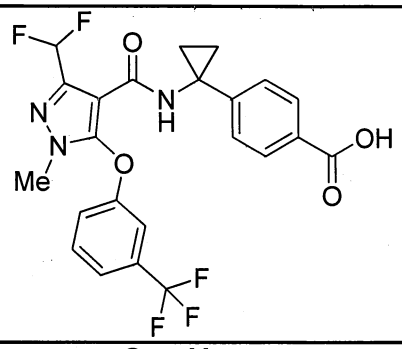
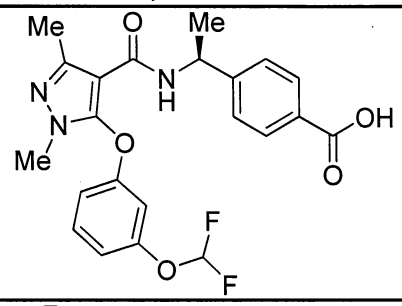
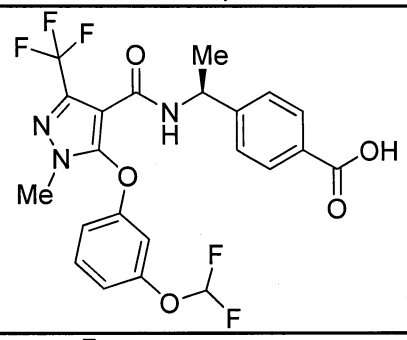
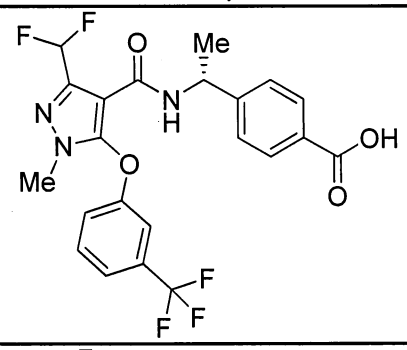
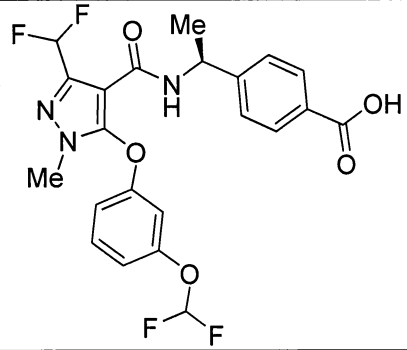
Ví dụ	Cấu trúc	Số ER	CRE-PLAP IC50 (µM)
52		ER-885289-00	0,045
53		ER-885290-00	0,018
54		ER-885291-00	0,027

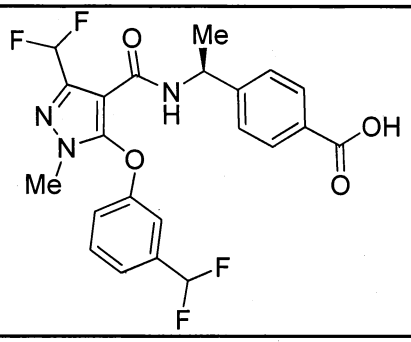
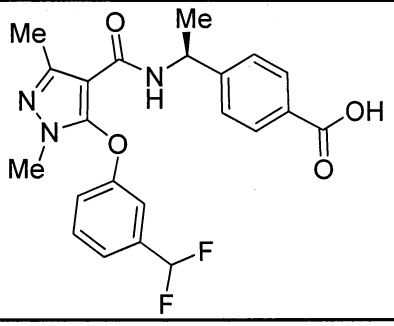
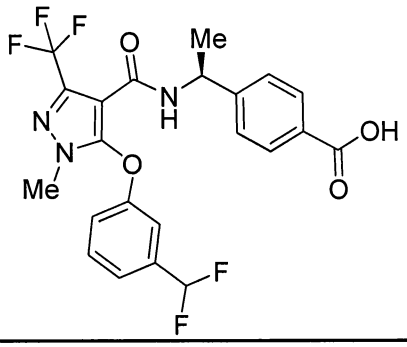
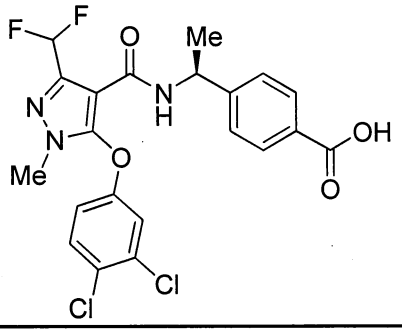
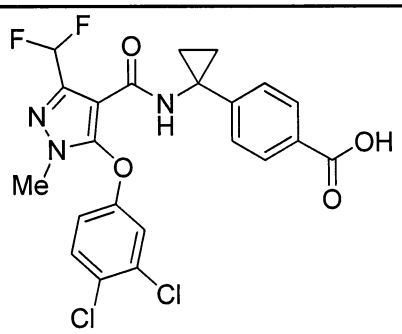
55		ER-885716-00	0,092
56		ER-885717-00	0,974
57		ER-885718-00	0,467
58		ER-885719-00	2,666
59		ER-885720-00	2,219
60		ER-885721-00	0,846

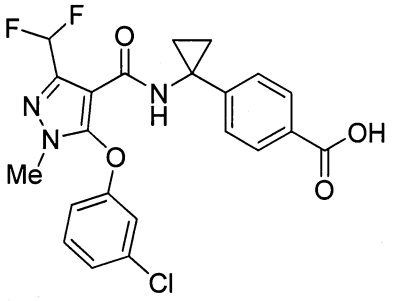
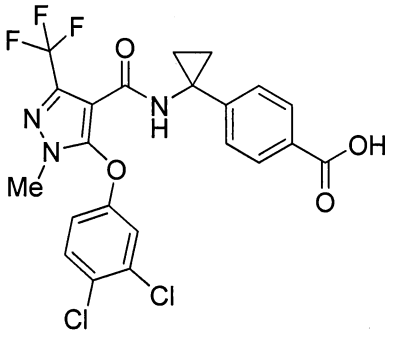
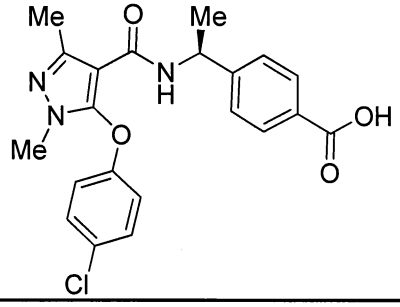
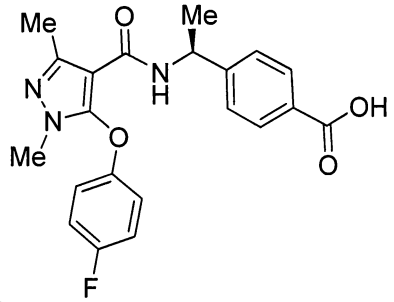
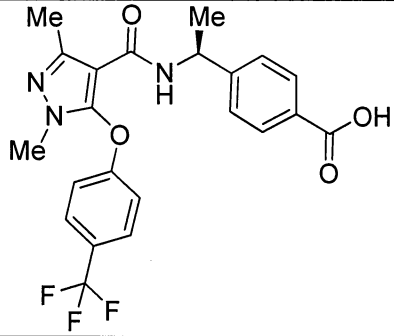
61		ER-885740-00	0,012
62		ER-885741-00	0,013
63		ER-885743-00	0,038
64		ER-885744-00	0,168
65		ER-886022-00	0,719
66		ER-886024-00	0,637

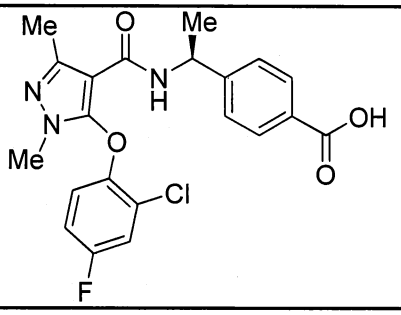
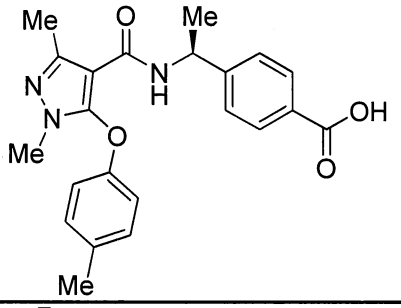
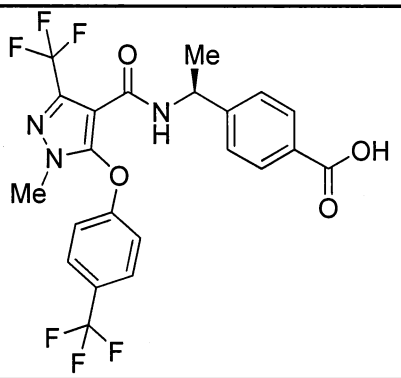
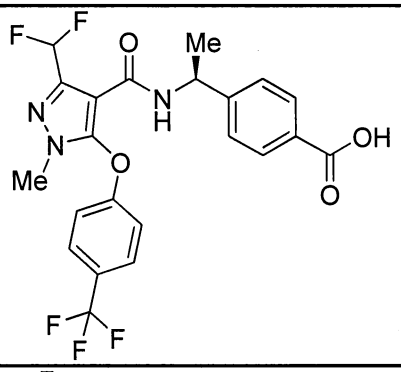
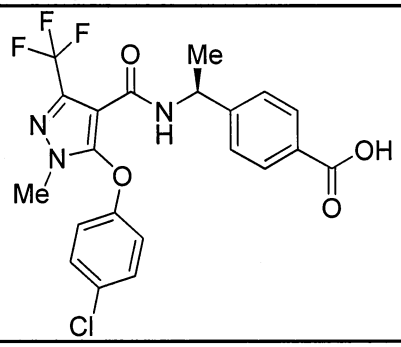
67		ER-886025-00	4,914
68		ER-886032-00	0,356
69		ER-886033-00	2,122
70		ER-886035-00	3,665
71		ER-886045-00	0,018
72		ER-886046-00	0,011

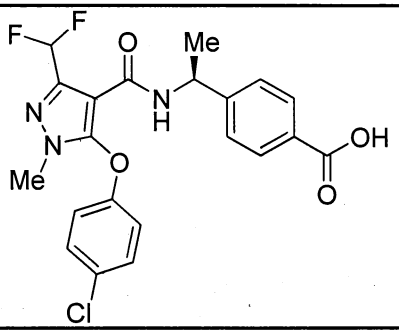
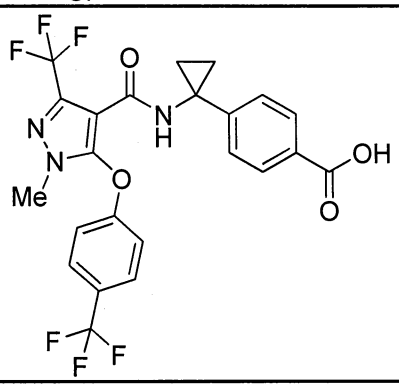
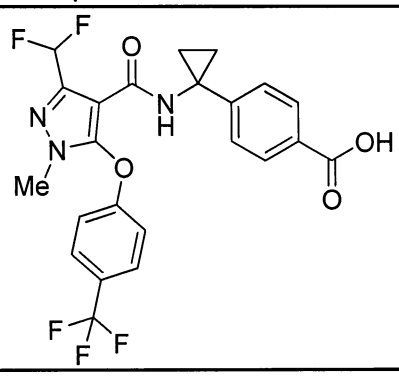
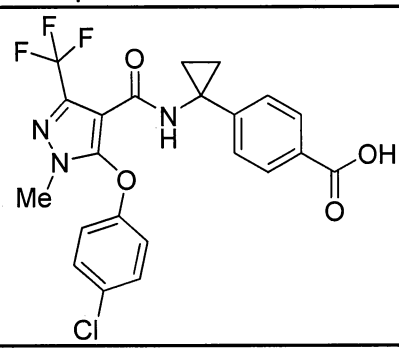
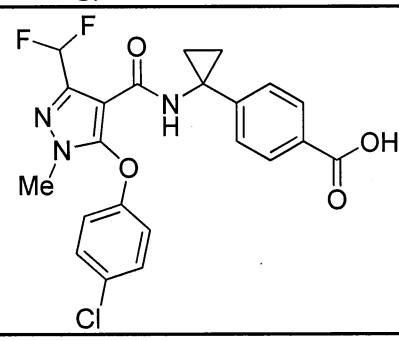
73		ER-886061-00	0,089
74		ER-886072-00	0,132
75		ER-886073-00	0,109
76		ER-886074-00	0,01
77		ER-886077-00	0,085

78		ER-886078-00	0,009
79		ER-886080-00	0,058
80		ER-886082-00	0,088
81		ER-886083-00	0,827
82		ER-886090-00	0,017

83		ER-887480-00	0,051
84		ER-887495-00	0,219
85		ER-887995-00	0,187
86		ER-888024-00	0,031
87		ER-888348-00	0,017

88		ER-888355-00	0,157
89		ER-888363-00	0,008
90		ER-880663-00	0619
91		ER-885302-00	0,261
92		ER-885311-00	0,273

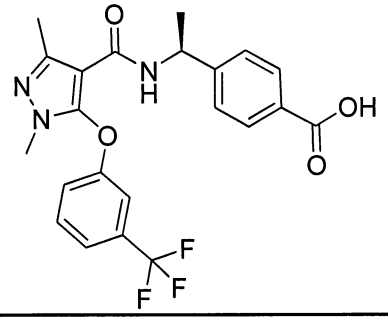
93		ER-886023-00	4,403
94		ER-885749-00	0,451
95		ER-888365-00	0,028
96		ER-888367-00	0,023
97		ER-888369-00	0,089

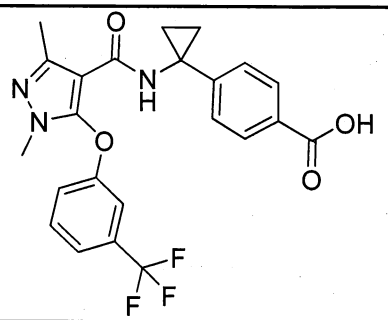
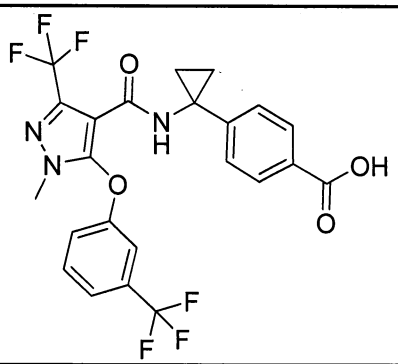
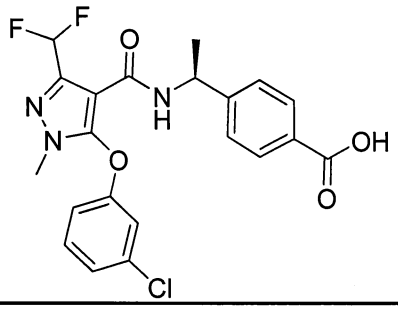
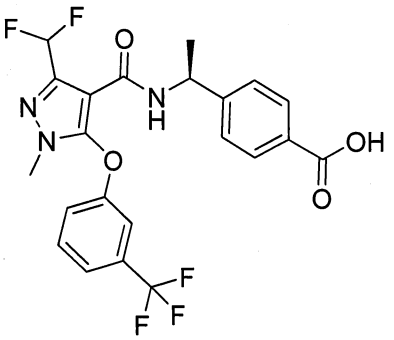
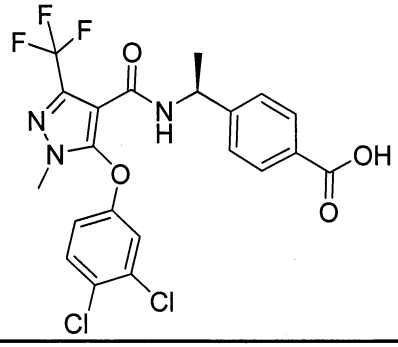
98		ER-888371-00	0,089
99		ER-888364-00	0,012
100		ER-888366-00	0,015
101		ER-888368-00	0,018
102		ER-888370-00	0,035

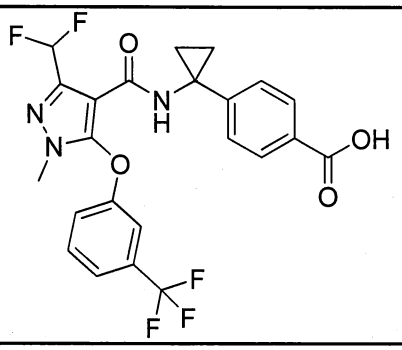
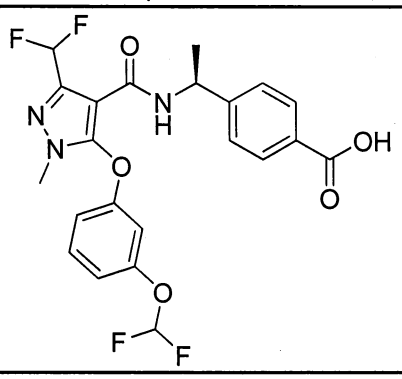
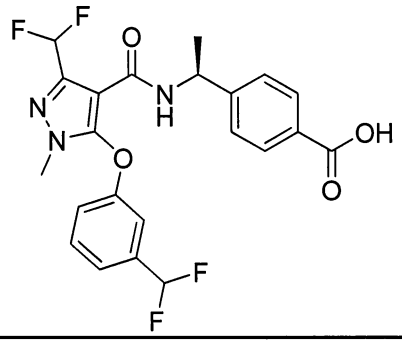
Thử nghiệm gắn kết thụ thể EP4 với phối tử phóng xạ: Thử nghiệm gắn kết EP_4 với hối tử phóng xạ được thực hiện bằng cách sử dụng chế phẩm màng thụ thể EP_4 tái tổ hợp của người ChemiScreen từ Millipore, theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nói ngắn gọn, các màng được chuẩn bị từ các tế bào Chem-1 biểu hiện quá mức ADN bổ trợ EP_4 của người (Millipore) được trộn với [^{3}H]- PGE_2 1,8 nmol.L^{-1} và PGE_2 chưa được đánh dấu 5 µmol.L^{-1} với sự có mặt hay không có các hợp chất thử nghiệm với các nồng độ khác nhau trong dung dịch đệm gắn kết (HEPES 50 mmol.L^{-1}, pH=7,4, $MgCl_2$ 5 mmol.L^{-1}, $CaCl_2$ 1 mmol.L^{-1}, 0,2% BSA) trong đĩa 96 lỗ không gắn kết, và ủ trong 1-2 giờ ở nhiệt độ phòng. Trước khi lọc, đĩa lọc 96 lỗ GF/C được phủ polyetylenimin 0,33% trong 30 phút, sau đó rửa bằng HEPES 50 mmol.L^{-1}, pH=7,4, BSA 0,5%. Các phản ứng gắn kết được chuyển sang đĩa lọc, và rửa 3 lần bằng dung dịch đệm rửa (1 mL mỗi lỗ mỗi lần rửa). Làm khô đĩa và tính mức hoạt tính phóng xạ. Việc gắn kết các hợp chất thử nghiệm với các thụ thể prostanoid liên quan khác được thực hiện bởi MDS Pharma Services (Bothell, WA) bằng cách sử dụng phương pháp dịch chuyển phối tử được đánh dấu phóng xạ tương tự.

Các hợp chất theo sáng chế được nêu làm ví dụ được thử nghiệm theo các phương pháp trên đây trong thử nghiệm gắn kết thụ thể EP4 với phối tử phóng xạ đã nêu trên. Bảng 3 dưới đây thể hiện các hợp chất theo sáng chế được nêu làm ví dụ có giá trị Ki như được xác định bởi thử nghiệm gắn kết thụ thể EP4 với phối tử phóng xạ đã nêu trên.

Bảng 3. Các giá trị Ki của các hợp chất được nêu làm ví dụ

Ví dụ	Cấu trúc	Số ER	Ki gắn kết EP4 (µM)
103		ER-885290-00	0,014

104		ER-885740-00	0,043
105		ER-885741-00	0,016
106		ER-886045-00	0,050
107		ER-886046-00	0,008
108		ER-886074-00	0,013

109		ER-886078-00	0,008
110		ER-886090-00	0,010
111		ER-887480-00	0,026

Các ví dụ 112-113

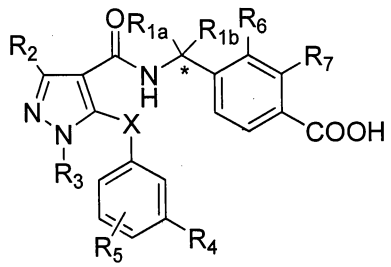
Hoạt tính sinh học *in vitro*

Ví dụ 112: Sự ức chế phát triển bệnh viêm khớp ở mô hình CIA: Chuột DBA/1 đực được gây miễn dịch bằng cách tiêm ở gốc đuôi với 0,1 mL nhũ tương chứa 150 µg colagen typ II của bò (bCII) được nhũ hoá trong CFA. Ba tuần sau khi gây miễn dịch lần thứ nhất, tất cả chuột được tăng cường bằng colagen typ II của bò được nhũ hoá trong tá chất Freund không đầy đủ. ER-886046 được dùng qua đường miệng hằng ngày ở liều 10, 30 hoặc 100 $mg.kg^{-1}$ từ ngày 20 sau khi gây miễn dịch lần đầu nhưng trước khi khởi phát bệnh (đánh giá khả năng phòng bệnh) hoặc sau khi phát bệnh (đánh giá khả năng trị liệu). Mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng viêm khớp ở chân của từng chuột được xếp loại cách ngày, mù đôi, theo Williams RO (bệnh viêm khớp gây ra do collagen làm mô hình bệnh viêm khớp dạng thấp. *Methods Mol Med* 2004, 98:207-216). Các kết quả được thể hiện trên Fig. 1.

Ví dụ 113: Sự ức chế phát triển bệnh viêm khớp ở mô hình glucoza-6-phosphat isomeraza (G6PI): Chuột DBA/1 đực được gây miễn dịch bằng cách tiêm ở gốc đuôi 0,15 mL nhũ tương chứa 300 µg protein dung hợp GPI-glutation-S-transferaza (GST) người tái tổ hợp (hGPI) trong CFA. ER-886046 được dùng qua đường miệng hằng ngày ở liều 100 $mg.kg^{-1}$ từ ngày 6 sau khi gây miễn dịch lần đầu nhưng trước khi khởi phát bệnh (đánh giá khả năng phòng bệnh) hoặc sau khi phát bệnh (đánh giá khả năng trị liệu). Mỗi nhóm điều trị bao gồm 6-8 chuột. Các con bị viêm khớp được đánh giá lâm sàng cách ngày bằng hệ thống tính điểm bệnh viêm khớp như sau (Iwanami K, Matsumoto I, Tanaka-Watanabe Y, Mihira M, Ohsugi Y, Mamura M *et al.* Crucial role of IL-6/IL-17 axis in the induction of arthritis by glucose-6-phosphate isomerase. *Arthritis Rheum* **2008**, 58:754-763.): 0 = không có bằng chứng viêm, 1= viêm khó thấy hoặc phù cục bộ, 2 = sưng được xác định dễ dàng nhưng cục bộ ở bề mặt lưng hoặc mặt bụng của chân, và điểm 3 = sưng trên tất cả các mặt của chân. Các kết quả được thể hiện trên Fig. 2.

Một số phương án của sáng chế:

1. Hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl (*ví dụ,* monoflometyl, điflometyl, hoặc triflometyl);

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy (*ví dụ,* monoflometoxy, điflometoxy, hoặc triflometoxy);

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

X là oxy;

hoặc các muối dược dụng của chúng.

2. Hợp chất theo phương án 1, trong đó

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; R_2 là metyl, điflometyl, hoặc triflometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là clo, flo, triflometyl, điflometyl, metyl, metoxy, điflometoxy, hoặc triflometoxy;

R_5 là hyđro, clo, flo, metyl, hoặc metoxy;

R_6 và R_7 là hyđro;

hoặc muối dược dụng của chúng.

3. Hợp chất theo phương án 2, trong đó R_5 là hyđro; hoặc muối dược dụng của nó.

4. Hợp chất theo phương án 3, trong đó R_4 được chọn từ clo, triflometyl, điflometyl, điflometoxy, và triflometoxy;

hoặc muối dược dụng của chúng.

5. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 - 4, trong đó,

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và hợp chất có công thức I bao gồm hỗn hợp các chất đồng phân lập thể;

hoặc muối dược dụng của chúng.

6. Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 - 4, trong đó,

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và hợp chất có công thức I bao gồm chất đồng phân lập thể gần như tinh khiết;

hoặc muối dược dụng của chúng.

7. Hợp chất theo phương án 6, trong đó,

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và nguyên tử carbon của hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng * hầu hết có cấu hình S;

hoặc muối dược dụng của chúng.

8. Hợp chất theo phương án 6, trong đó,

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và nguyên tử carbon của hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng * hầu hết có cấu hình R;

hoặc muối dược dụng của chúng.

9. Hợp chất theo phương án 1, trong đó

R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl, triflometyl, hoặc điflometyl;

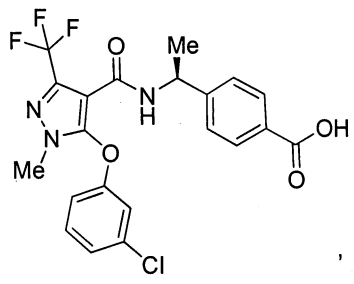
R_3 là metyl;

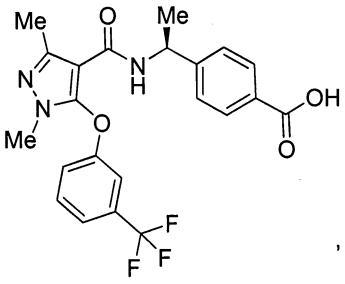
R_4 là triflometyl, điflometyl, clo, hoặc flo;

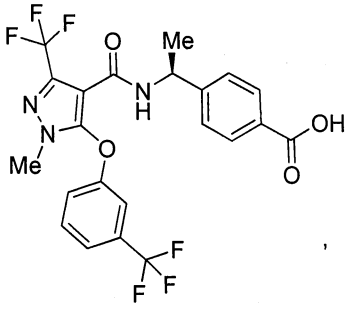
R_6 và R_7 là hyđro;

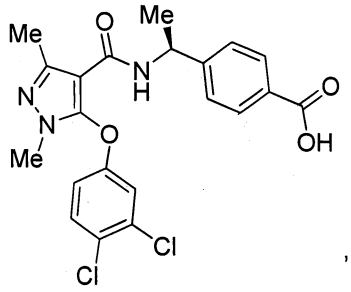
hoặc muối dược dụng của chúng.

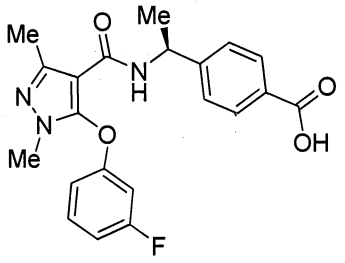
10. Hợp chất theo phương án 1, được chọn từ nhóm bao gồm:

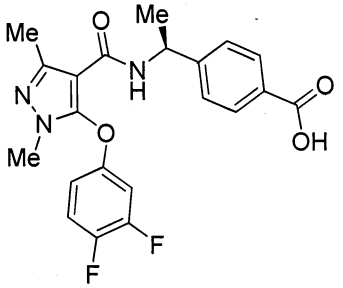


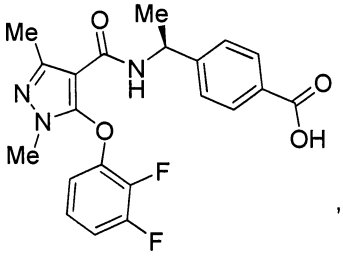


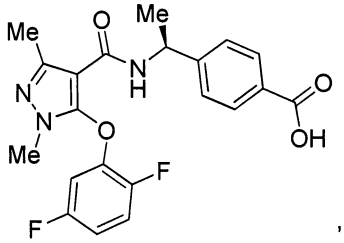


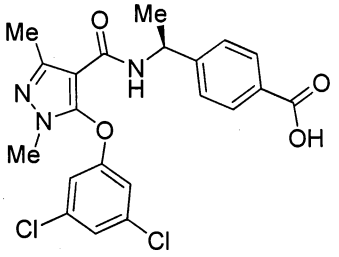


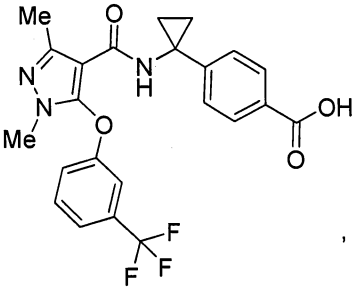


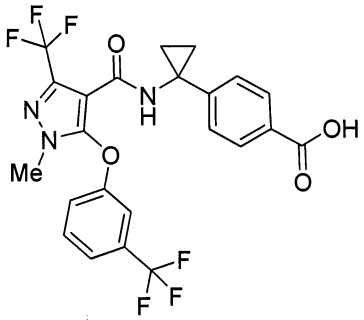


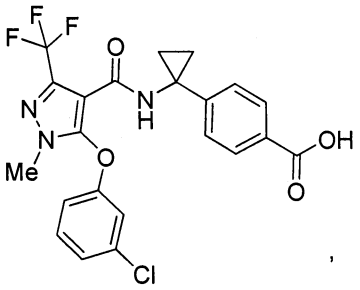


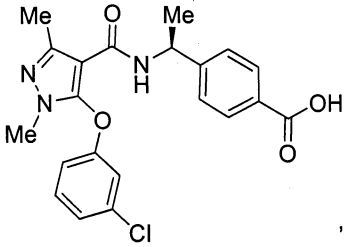


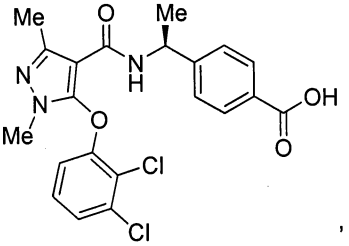


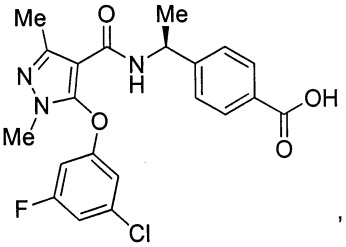


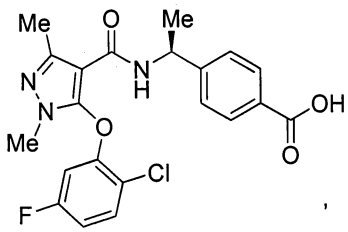


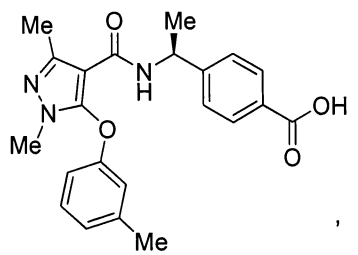


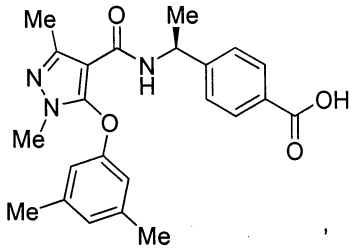


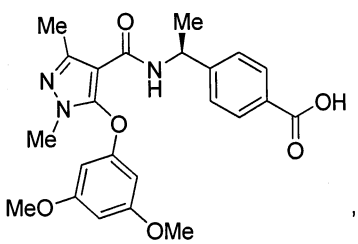


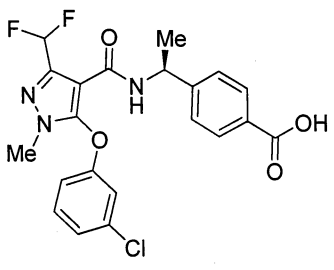


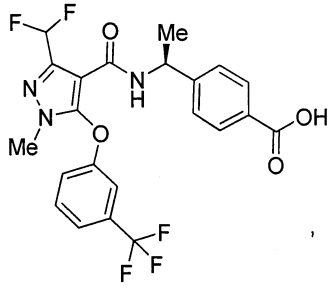


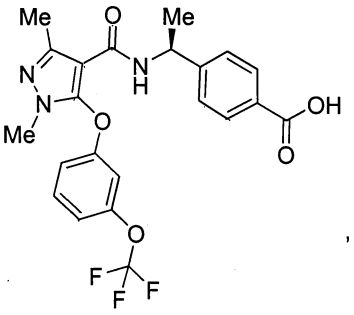


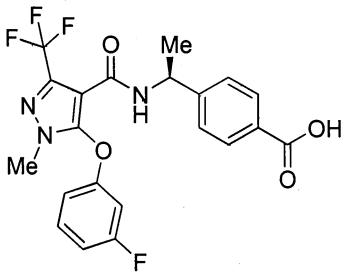


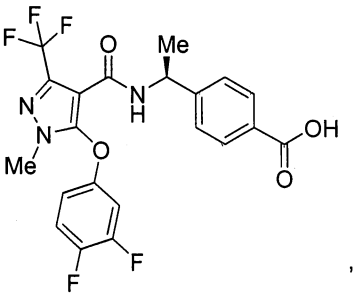


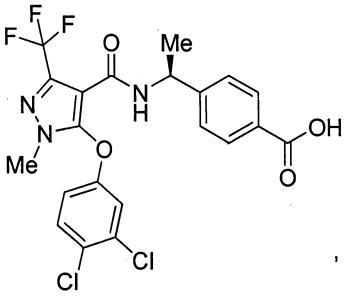


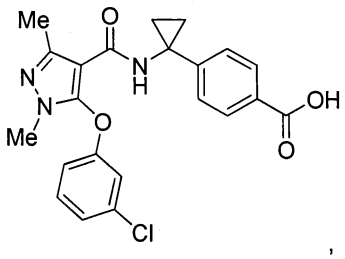


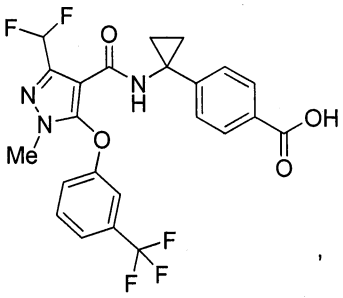


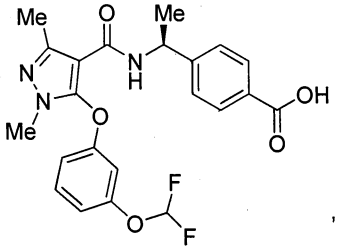


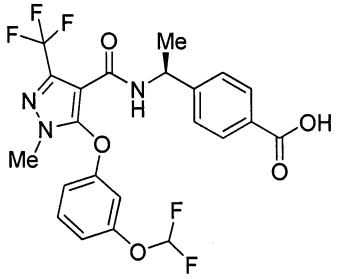


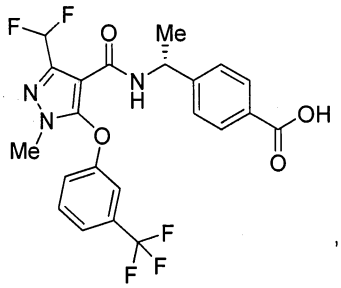


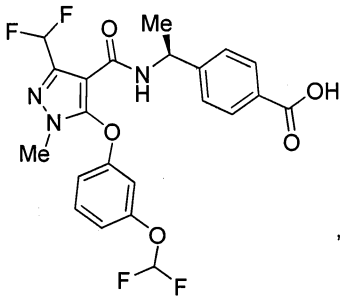


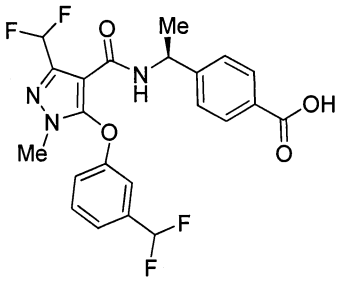


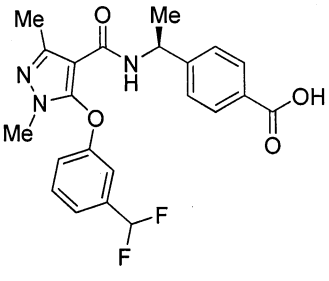


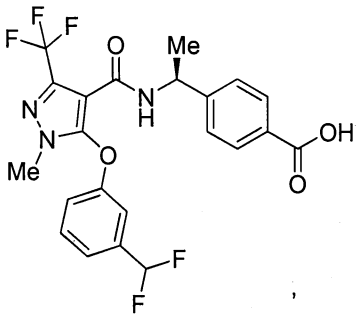


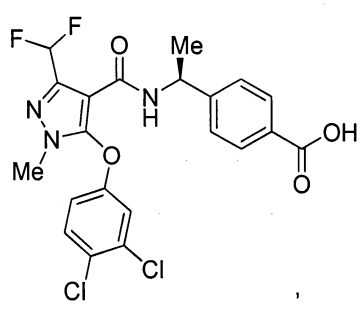


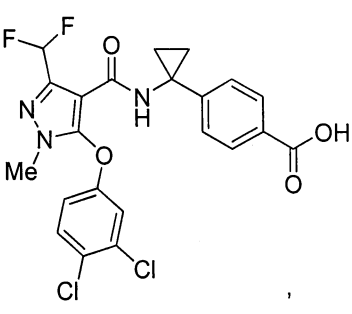


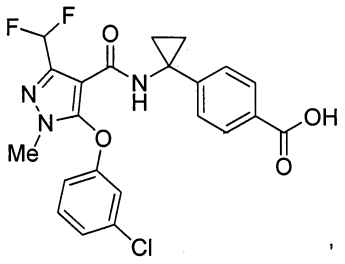
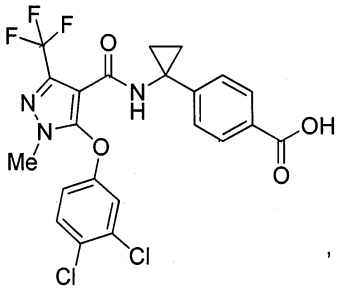
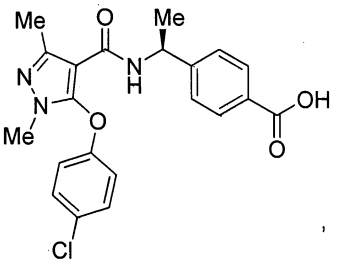
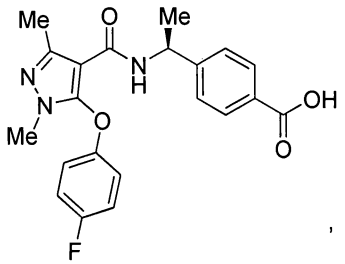
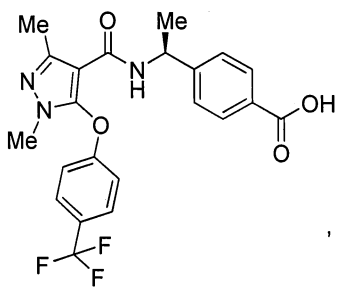
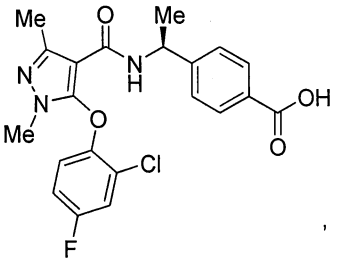
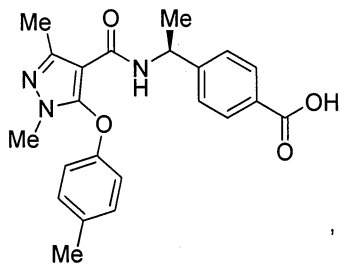
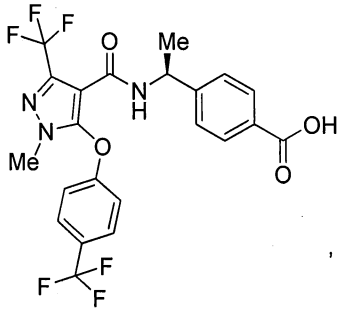
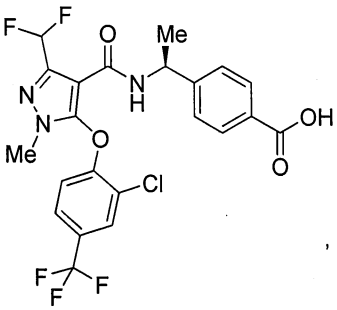
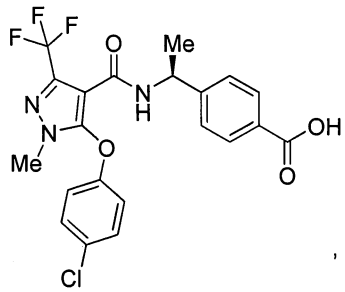
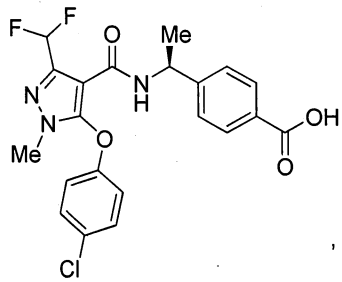
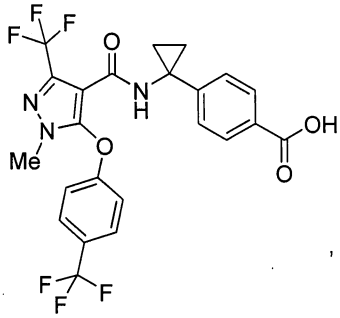
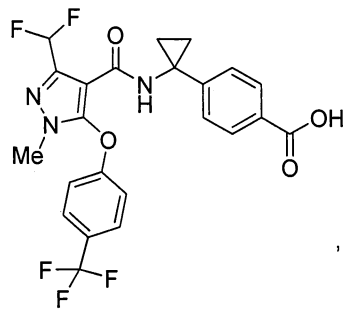
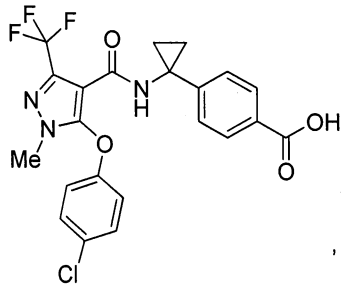
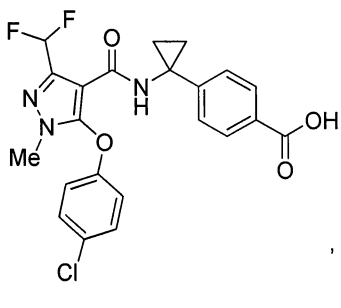











,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

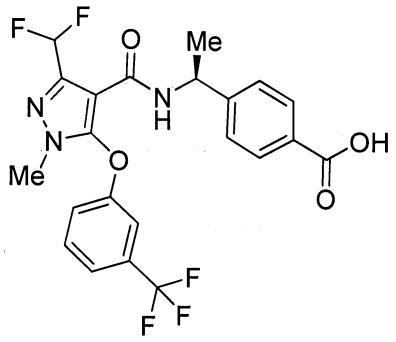
,

,

,

và các muối dược dụng của chúng.

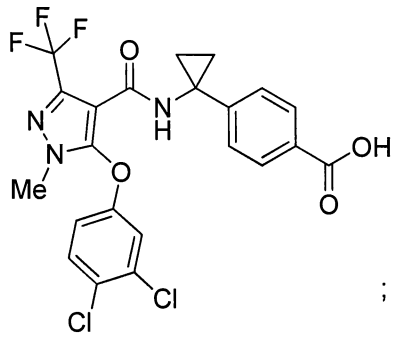
11. Hợp chất theo phương án 10, là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

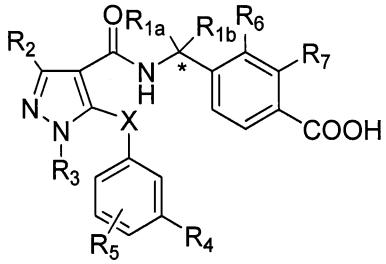
12. Hợp chất theo phương án 10, là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

13. Dược phẩm, chứa hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

X là oxy;

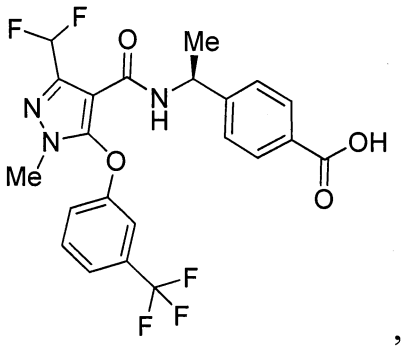
hoặc muối dược dụng của chúng;

và chất mang dược dụng.

14. Dược phẩm, chứa hợp chất theo phương án 10, hoặc muối dược dụng của nó;

và chất mang dược dụng.

15. Dược phẩm, chứa hợp chất là:

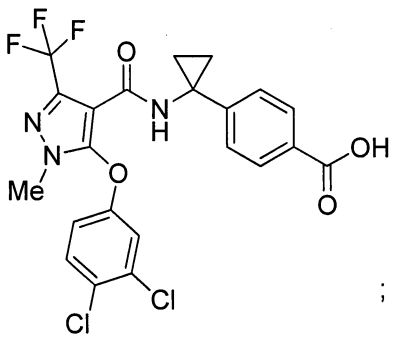


,

hoặc muối dược dụng của nó;

và chất mang dược dụng.

16. Dược phẩm, chứa hợp chất là:



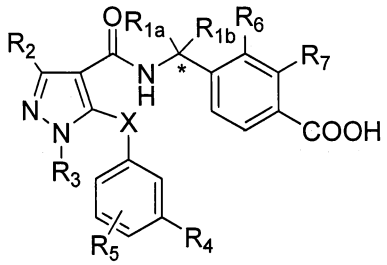
;

hoặc muối dược dụng của nó;

và chất mang dược dụng.

Ngoài ra, sáng chế còn mô tả các phương pháp điều trị bệnh và việc sử dụng sau:

17. Phương pháp điều trị bệnh đa xơ cứng ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

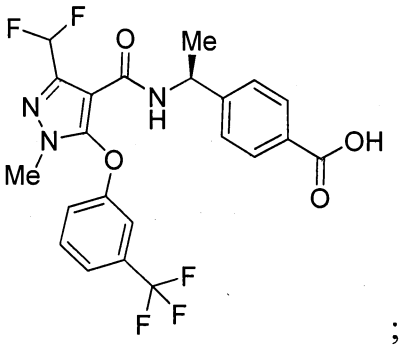
X là oxy;

hoặc các muối dược dụng của chúng.

18. Phương pháp điều trị bệnh đa xơ cứng ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất theo phương án 10;

hoặc muối dược dụng của chúng.

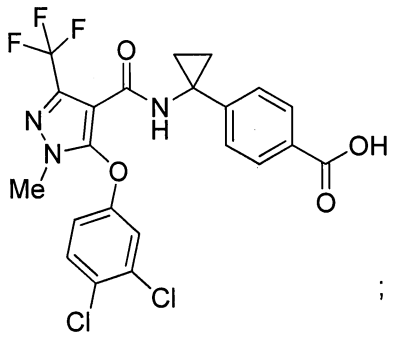
19. Phương pháp điều trị bệnh đa xơ cứng ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

20. Phương pháp điều trị bệnh đa xơ cứng ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:



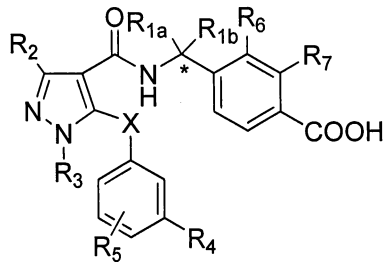
;

;

hoặc muối dược dụng của nó.

21. Sử dụng hợp chất theo phương án 1 để bào chế thuốc điều trị bệnh đa xơ cứng.

22. Phương pháp điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

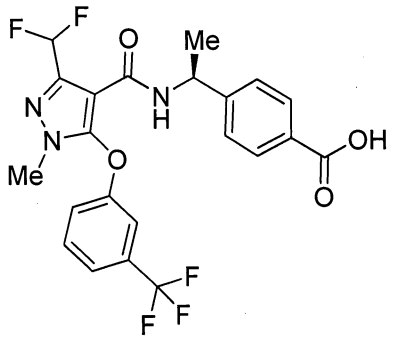
R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

X là oxy;

hoặc các muối dược dụng của chúng.

23. Phương pháp điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất theo phương án 10; hoặc muối dược dụng của chúng.

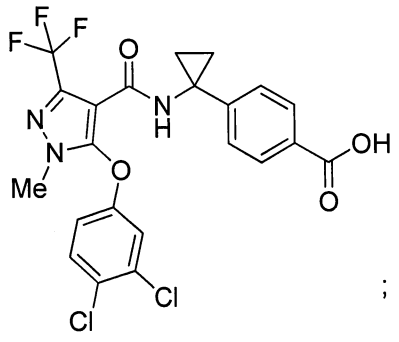
24. Phương pháp điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

25. Phương pháp điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:

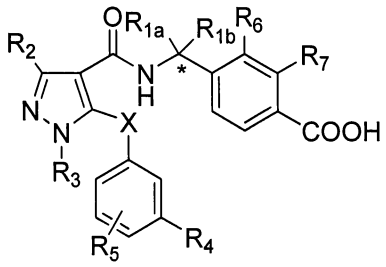


;

hoặc muối dược dụng của nó.

26. Sử dụng hợp chất theo phương án 1 để bào chế thuốc điều trị bệnh viêm khớp dạng thấp.

27. Phương pháp điều trị bệnh luput ban đỏ hệ thống ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

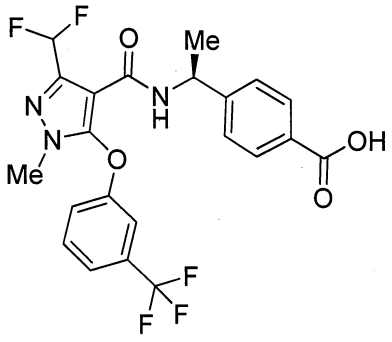
R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

X là oxy;

và các muối dược dụng của chúng;

28. Phương pháp điều trị bệnh luput ban đỏ toàn thân ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất theo phương án 10, hoặc muối dược dụng của nó.

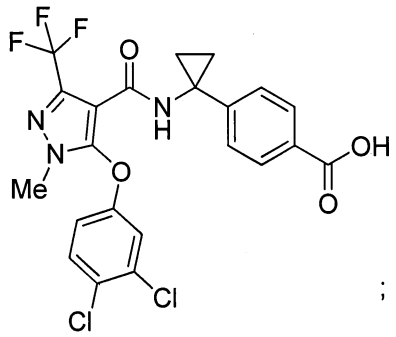
29. Phương pháp điều trị bệnh luput ban đỏ hệ thống ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

30. Phương pháp điều trị bệnh luput ban đỏ hệ thống ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:

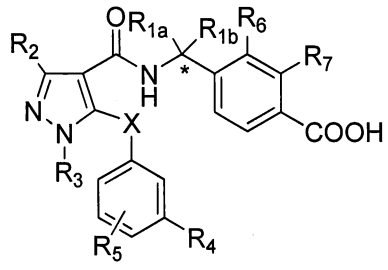


;

hoặc muối dược dụng của nó.

31. Sử dụng hợp chất theo phương án 1 để bào chế thuốc điều trị bệnh luput ban đỏ hệ thống.

32. Phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường typ 1 ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

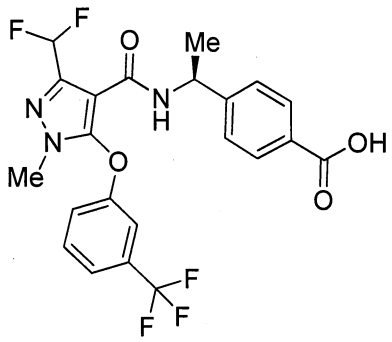
R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

X là oxy;

và các muối dược dụng của chúng;

33. Phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường typ 1 ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất theo phương án 10; hoặc muối dược dụng của nó.

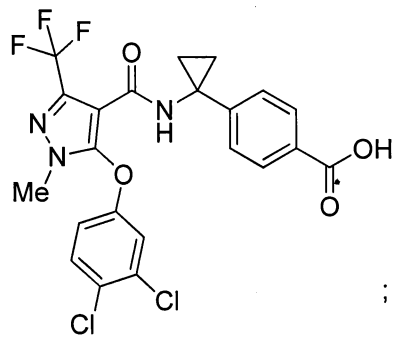
34. Phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường typ 1 ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

35. Phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường typ 1 ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:

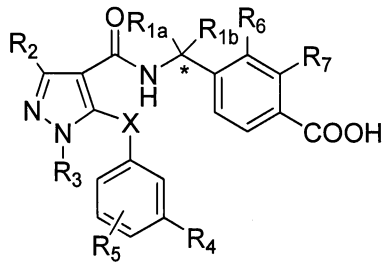


;

hoặc muối dược dụng của nó.

36. Sử dụng hợp chất theo phương án 1 để bào chế thuốc điều trị bệnh đái tháo đường typ 1.

37. Phương pháp điều trị bệnh vảy nến ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

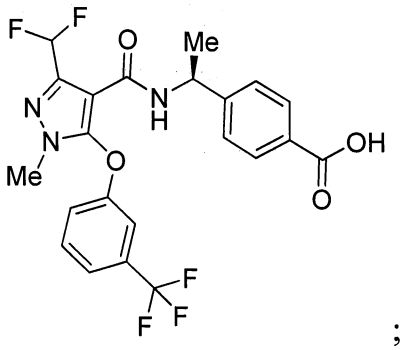
X là oxy;

và các muối dược dụng của chúng;

38. Phương pháp điều trị bệnh vảy nến ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất theo phương án 10;

hoặc muối dược dụng của nó.

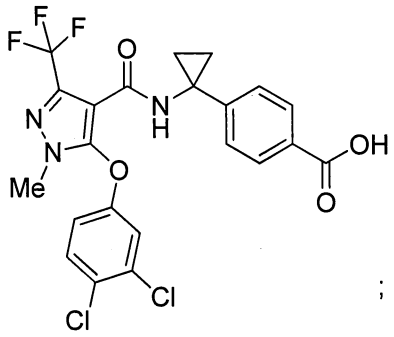
39. Phương pháp điều trị bệnh vảy nến ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

40. Phương pháp điều trị bệnh vảy nến ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:

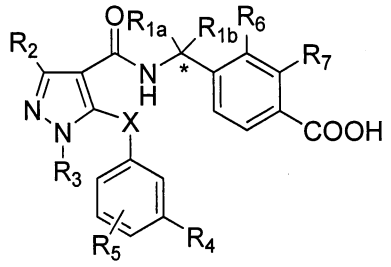


;

hoặc muối dược dụng của nó.

41. Sử dụng hợp chất theo phương án 1 để bào chế thuốc điều trị bệnh vảy nến.

42. Phương pháp điều trị bệnh xơ vữa động mạch ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

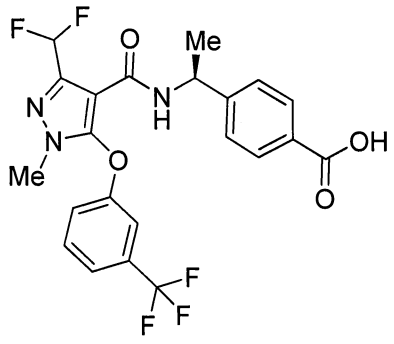
R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

X là oxy;

và các muối dược dụng của chúng;

43. Phương pháp điều trị bệnh xơ vữa động mạch ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất theo phương án 10; hoặc muối dược dụng của nó.

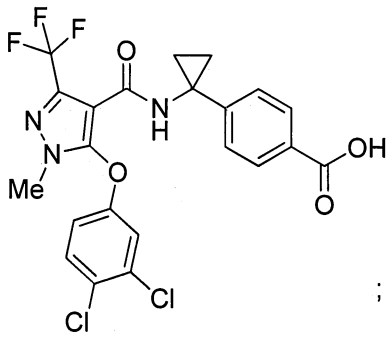
44. Phương pháp điều trị bệnh xơ vữa động mạch ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

45. Phương pháp điều trị bệnh xơ vữa động mạch ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:

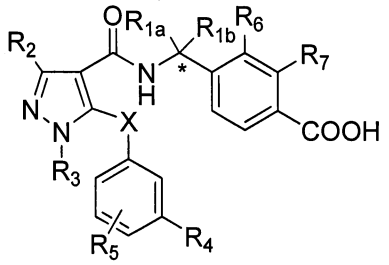


;

hoặc muối dược dụng của nó.

46. Sử dụng hợp chất theo phương án 1 để bào chế thuốc điều trị bệnh xơ vữa động mạch.

47. Phương pháp điều trị chứng đau do viêm ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

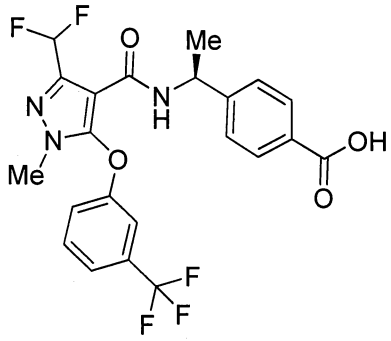
R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

X là oxy;

và các muối dược dụng của chúng;

48. Phương pháp điều trị chứng đau do viêm ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất theo phương án 10; hoặc muối dược dụng của nó.

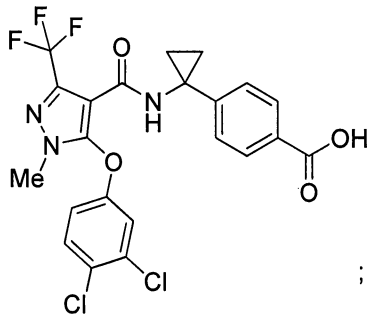
49. Phương pháp điều trị chứng đau do viêm ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

50. Phương pháp điều trị chứng đau do viêm ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:

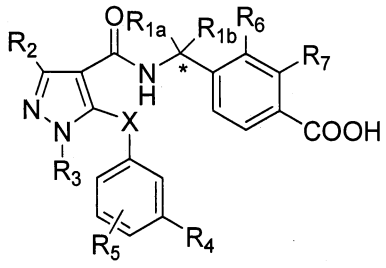


;

hoặc muối dược dụng của nó.

51. Sử dụng hợp chất theo phương án 1 để bào chế thuốc điều trị chứng đau do viêm.

52. Phương pháp điều trị chứng đau thần kinh ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

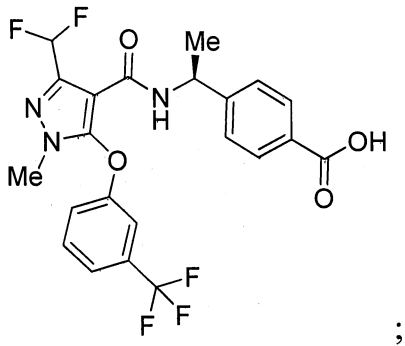
R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

X là oxy;

và các muối dược dụng của chúng;

53. Phương pháp điều trị chứng đau thần kinh ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất theo phương án 10; hoặc muối dược dụng của nó.

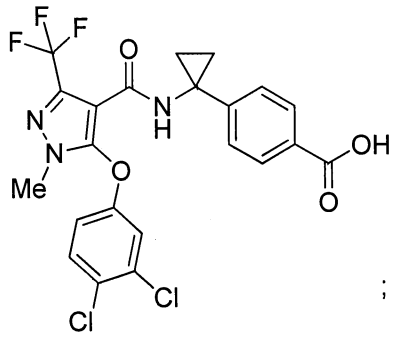
54. Phương pháp điều trị chứng đau thần kinh ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

55. Phương pháp điều trị chứng đau thần kinh ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:

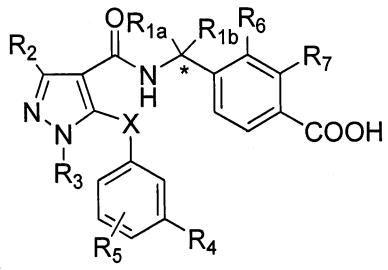


;

hoặc muối dược dụng của nó.

56. Sử dụng hợp chất theo phương án 1 để bào chế thuốc điều trị chứng đau thần kinh.

57. Phương pháp điều trị chứng đau liên quan đến đau nửa đầu ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

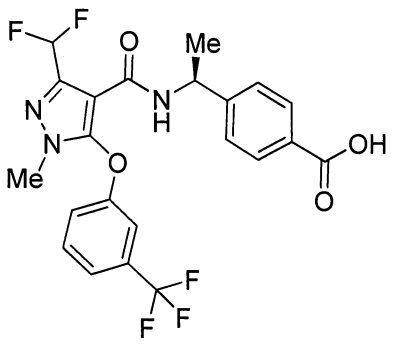
R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

X là oxy;

và các muối dược dụng của chúng;

58. Phương pháp điều trị chứng đau liên quan đến đau nửa đầu ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất theo phương án 10; hoặc muối dược dụng của nó.

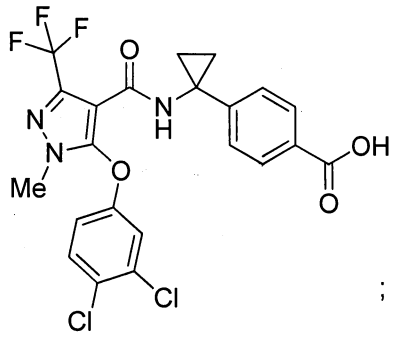
59. Phương pháp điều trị chứng đau liên quan đến đau nửa đầu ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

60. Phương pháp điều trị chứng đau liên quan đến đau nửa đầu ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:

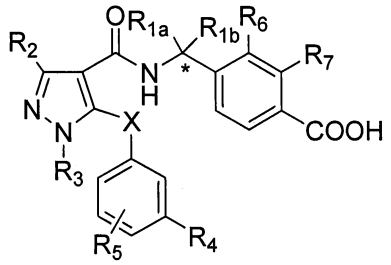


;

hoặc muối dược dụng của nó.

61. Sử dụng hợp chất theo phương án 1 để bào chế thuốc điều trị chứng đau liên quan đến đau nửa đầu.

62. Phương pháp điều trị bệnh viêm đốt sống ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

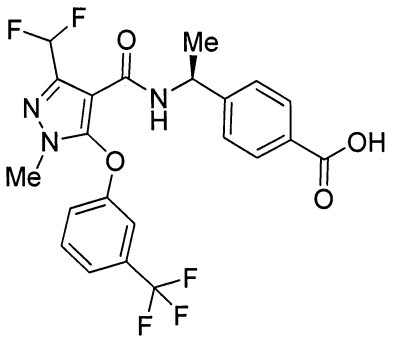
R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

X là oxy;

và các muối dược dụng của chúng;

63. Phương pháp điều trị bệnh viêm đốt sống ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất theo phương án 10; hoặc muối dược dụng của nó.

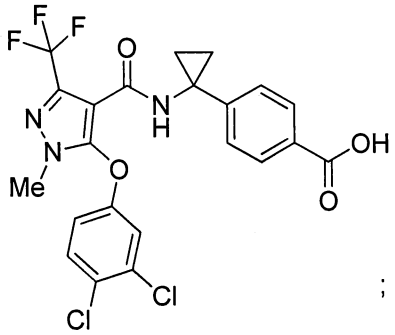
64. Phương pháp điều trị bệnh viêm đốt sống ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

65. Phương pháp điều trị bệnh viêm đốt sống ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:

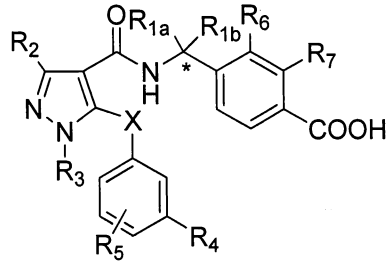


;

hoặc muối dược dụng của nó.

66. Sử dụng hợp chất theo phương án 1 để bào chế thuốc điều trị bệnh viêm đốt sống.

67. Phương pháp điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I:



trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

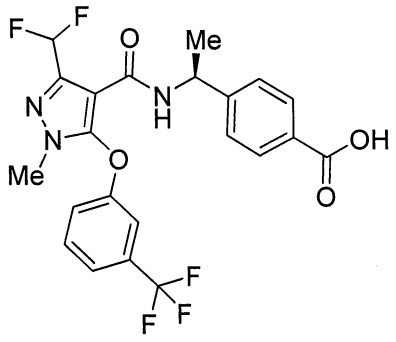
X là oxy;

và các muối dược dụng của chúng;

68. Phương pháp điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất theo phương án 10;

hoặc muối dược dụng của nó.

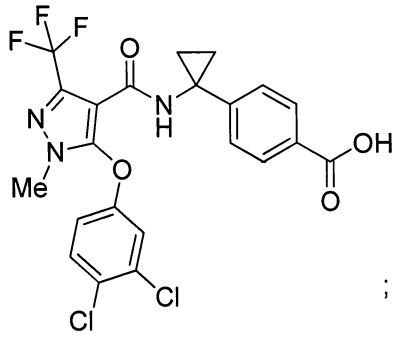
69. Phương pháp điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

70. Phương pháp điều trị bệnh ung thư ở động vật có vú, bao gồm bước cho động vật có vú này dùng dược phẩm chứa hợp chất có công thức I là:



;

hoặc muối dược dụng của nó.

71. Sử dụng hợp chất theo phương án 1 để bào chế thuốc điều trị bệnh ung thư.

72. Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án 67 – 71, trong đó bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư da, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư nội mạc tử cung, u nguyên bào xốp, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư đầu và cổ, u nguyên bào tủy, và bệnh ung thư đường tiết niệu.

73. Phương pháp theo phương án 72, trong đó bệnh ung thư này là bệnh ung thư da.

74. Phương pháp theo phương án 72, trong đó bệnh ung thư này là bệnh ung thư vú.

75. Phương pháp theo phương án 72, trong đó bệnh ung thư này là bệnh ung thư kết-trực tràng.

76. Phương pháp theo phương án 72, trong đó bệnh ung thư này là bệnh ung thư tuyến tiền liệt.

77. Phương pháp theo phương án 72, trong đó bệnh ung thư này là bệnh ung thư thận.

78. Phương pháp theo phương án 72, trong đó bệnh ung thư này là bệnh ung thư buồng trứng.

79. Phương pháp theo phương án 72, trong đó bệnh ung thư này là bệnh ung thư cổ tử cung.

80. Phương pháp theo phương án 72, trong đó bệnh ung thư này là bệnh ung thư nội mạc tử cung.

81. Phương pháp theo phương án 72, trong đó bệnh ung thư này là u nguyên bào xốp.

82. Phương pháp theo phương án 72, trong đó bệnh ung thư này là bệnh ung thư phổi.

83. Phương pháp theo phương án 72, trong đó bệnh ung thư này là bệnh ung thư đầu và cổ.

84. Phương pháp theo phương án 72, trong đó bệnh ung thư này là u nguyên bào tủy.

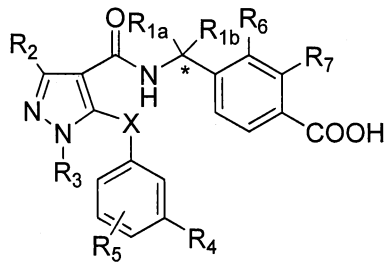
85. Phương pháp theo phương án 72, trong đó bệnh ung thư này là bệnh ung thư đường tiết niệu.

Các phương án khác: Trong khi các tác giả sáng chế mô tả một số phương án của sáng chế này, thì hiển nhiên là các ví dụ cơ bản có thể được thay đổi để tạo ra các phương án khác sử dụng các hợp chất và các phương pháp của sáng chế này. Do

đó, cần hiểu rằng phạm vi của sáng chế này được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo chứ không phải bằng các phương án cụ thể được thể hiện bằng các ví dụ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

X là oxy;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; R_2 là metyl, điflometyl, hoặc triflometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là clo, flo, triflometyl, điflometyl, metyl, metoxy, điflometoxy, hoặc triflometoxy;

R_5 là hyđro, clo, flo, metyl, hoặc metoxy;

R_6 và R_7 là hyđro;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

3. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R_5 là hyđro; hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R_4 được chọn từ clo, triflometyl, điflometyl, điflometoxy, và triflometoxy; hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

5. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm 1-4, trong đó,

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và hợp chất có công thức I bao gồm hỗn hợp chất đồng phân lập thể;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

6. Hợp chất theo điểm bất kì trong số các điểm 1-4, trong đó,

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và hợp chất có công thức I bao gồm chất đồng phân lập thể gần như tinh khiết;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó,

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và nguyên tử carbon của hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng * hầu hết có cấu hình S;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

8. Hợp chất theo điểm 6, trong đó,

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl, và nguyên tử carbon của hợp chất có công thức I được đánh dấu bằng * hầu hết có cấu hình R;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl, triflometyl, hoặc điflometyl;

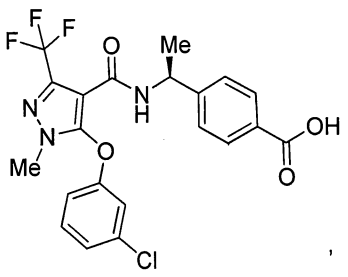
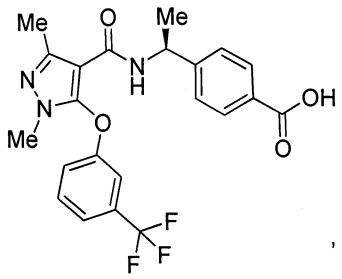
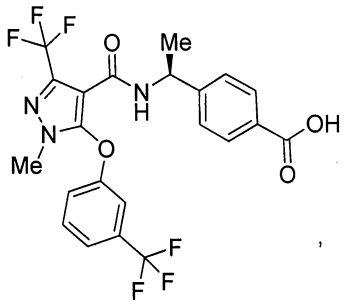
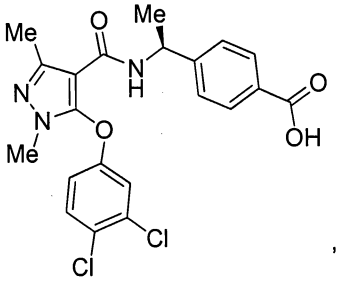
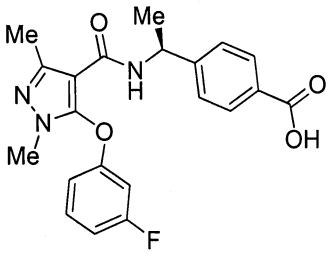
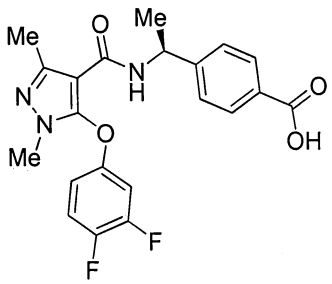
R_3 là metyl;

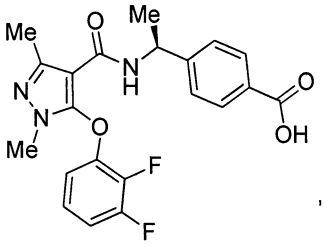
R_4 là triflometyl, điflometyl, clo, hoặc flo;

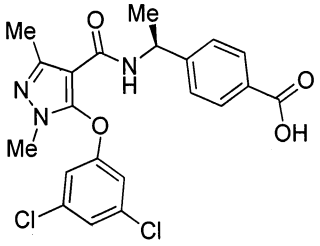
R_6 và R_7 là hyđro;

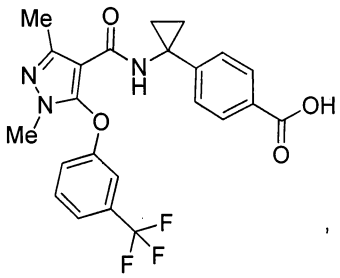
hoặc muối dược dụng của chúng.

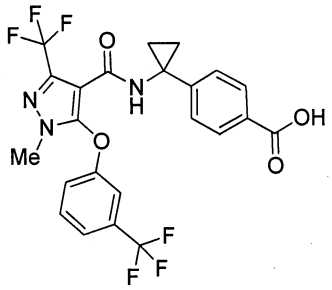
10. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ nhóm bao gồm:

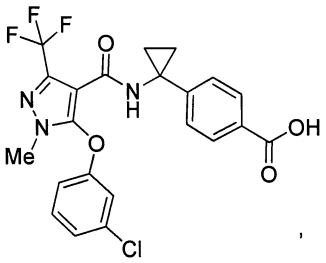

,

,

,

,

,

,

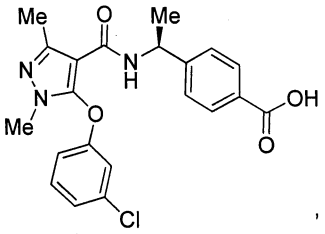


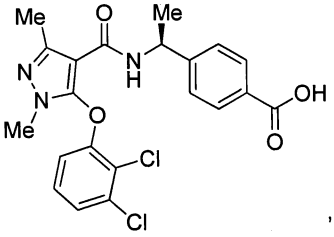


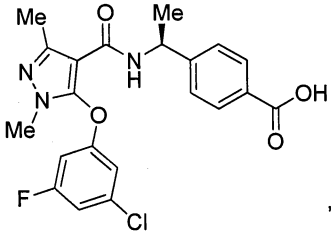


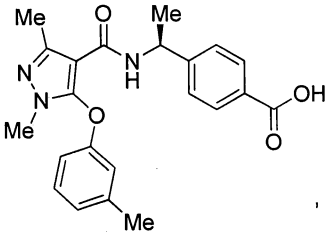


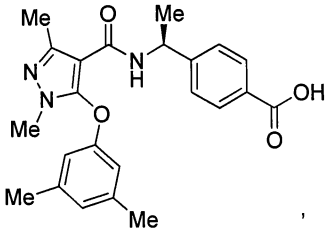


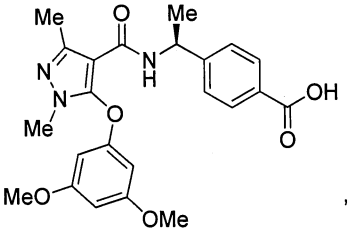


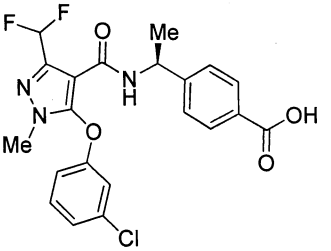


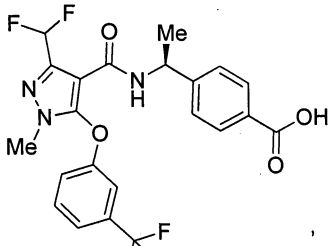


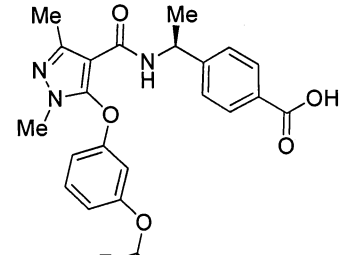


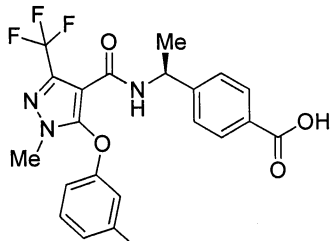


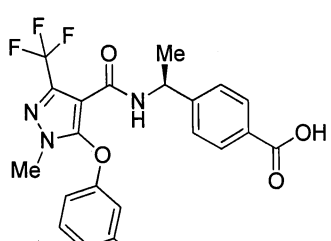


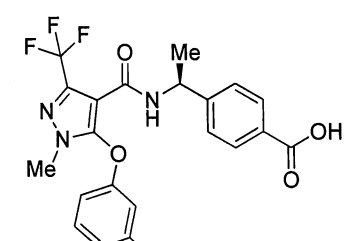


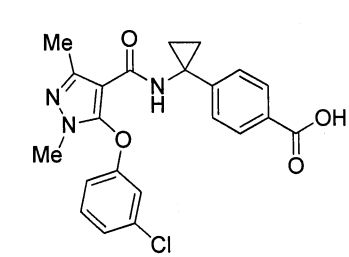


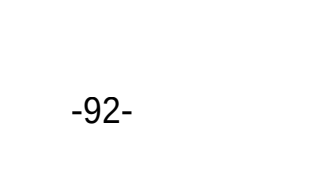


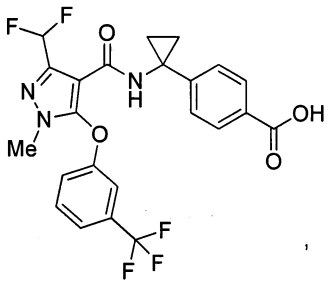


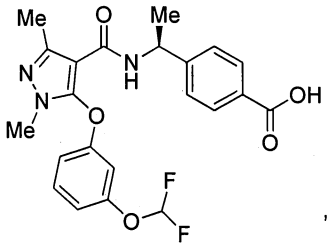


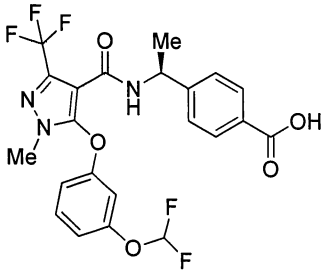


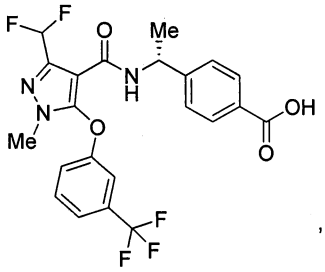


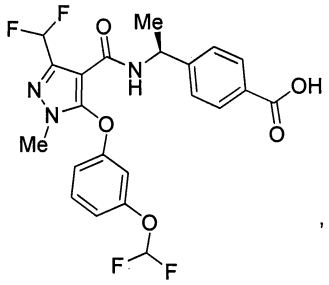


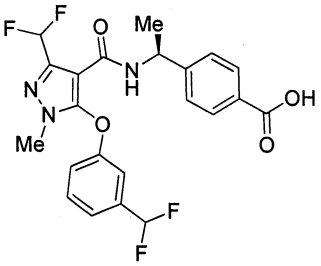


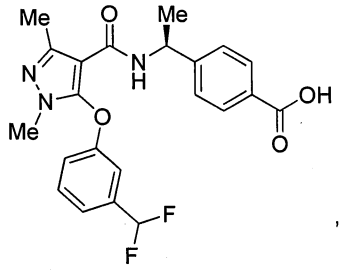


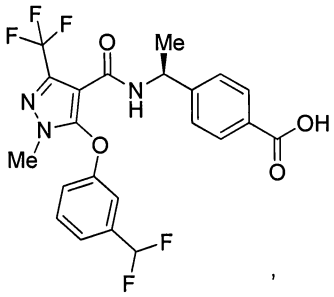


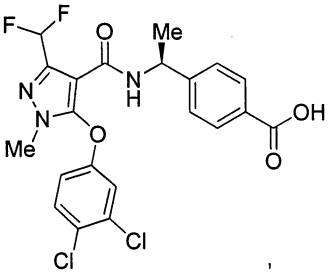


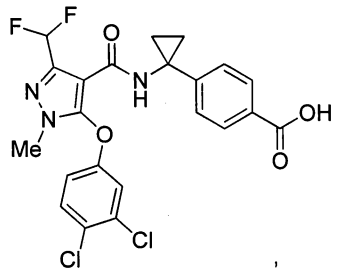


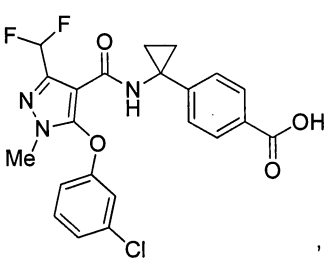


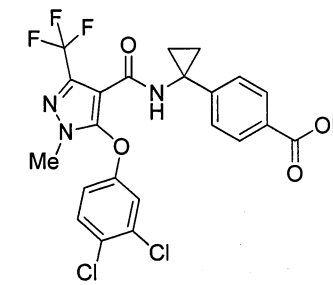


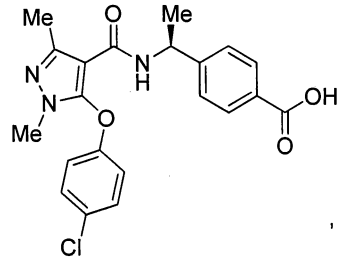


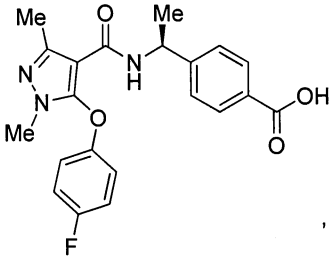


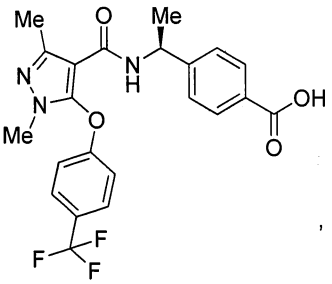


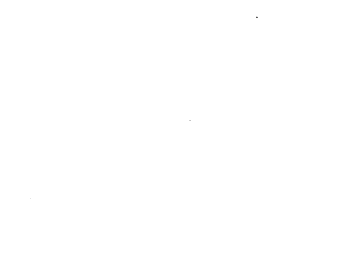


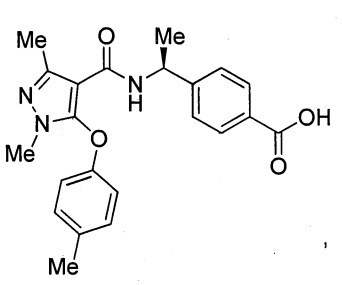
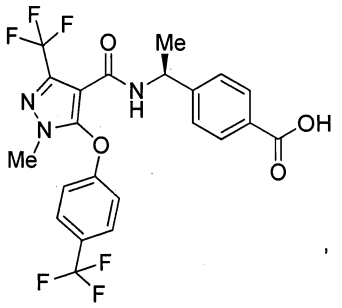
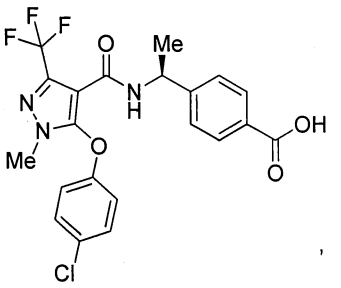
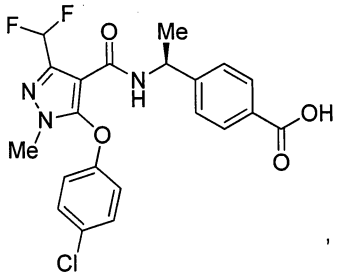
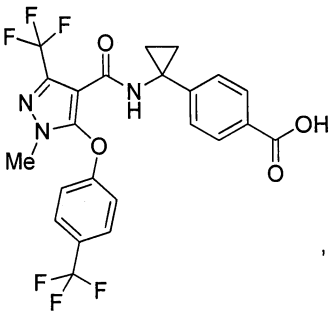
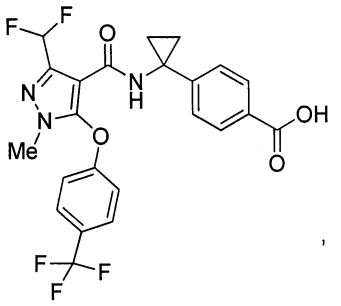
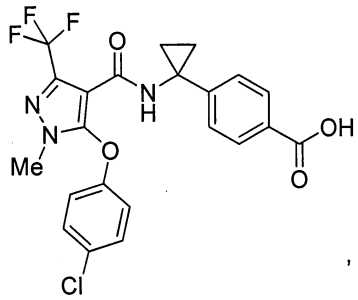
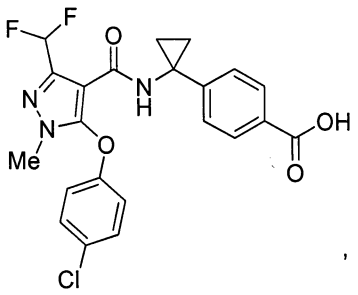






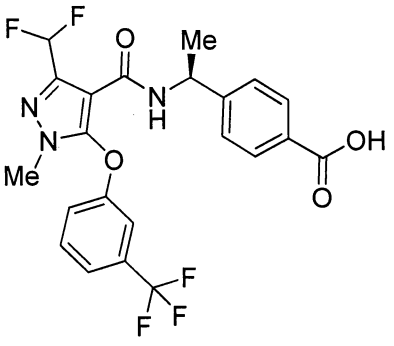





,

,

,

,

,

,

,

,

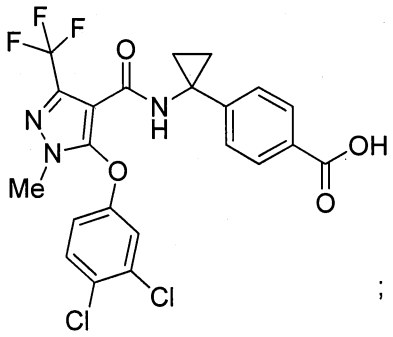
và các muối dược dụng của chúng.

11. Hợp chất theo điểm 1, là:


;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

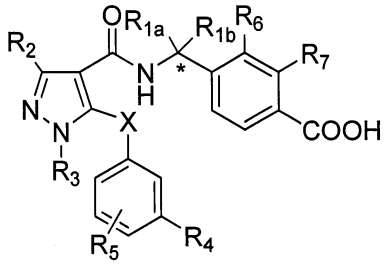
12. Hợp chất theo điểm 1, là:



;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này.

13. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

một trong số R_{1a} và R_{1b} là hyđro, và gốc kia là metyl; hoặc R_{1a} và R_{1b} cùng tạo thành vòng xyclopropyl;

R_2 là metyl hoặc flometyl;

R_3 là metyl;

R_4 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_5 là hyđro, halo, flometyl, metyl, metoxy, hoặc flometoxy;

R_6 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy;

R_7 là hyđro, halo, metyl, hoặc metoxy; và

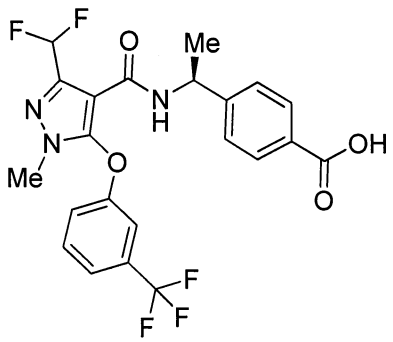
X là oxy;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này;

và chất mang dược dụng.

14. Dược phẩm, chứa hợp chất theo điểm 10, hoặc muối dược dụng của hợp chất này; và chất mang dược dụng.

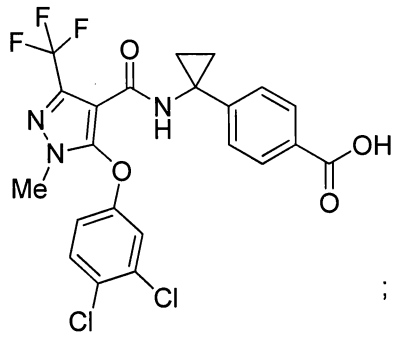
15. Dược phẩm, chứa hợp chất là:



,

hoặc muối dược dụng của hợp chất này; và chất mang dược dụng.

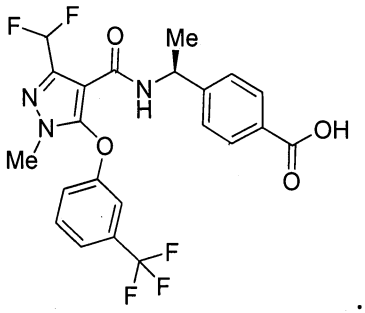
16. Dược phẩm, chứa hợp chất là:



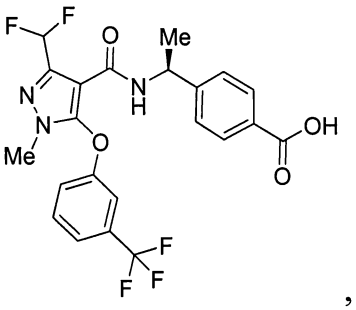
;

hoặc muối dược dụng của hợp chất này; và chất mang dược dụng.

17. Hợp chất theo điểm 1, là:



18. Dược phẩm, chứa hợp chất là:



và chất mang dược dụng.

1/1

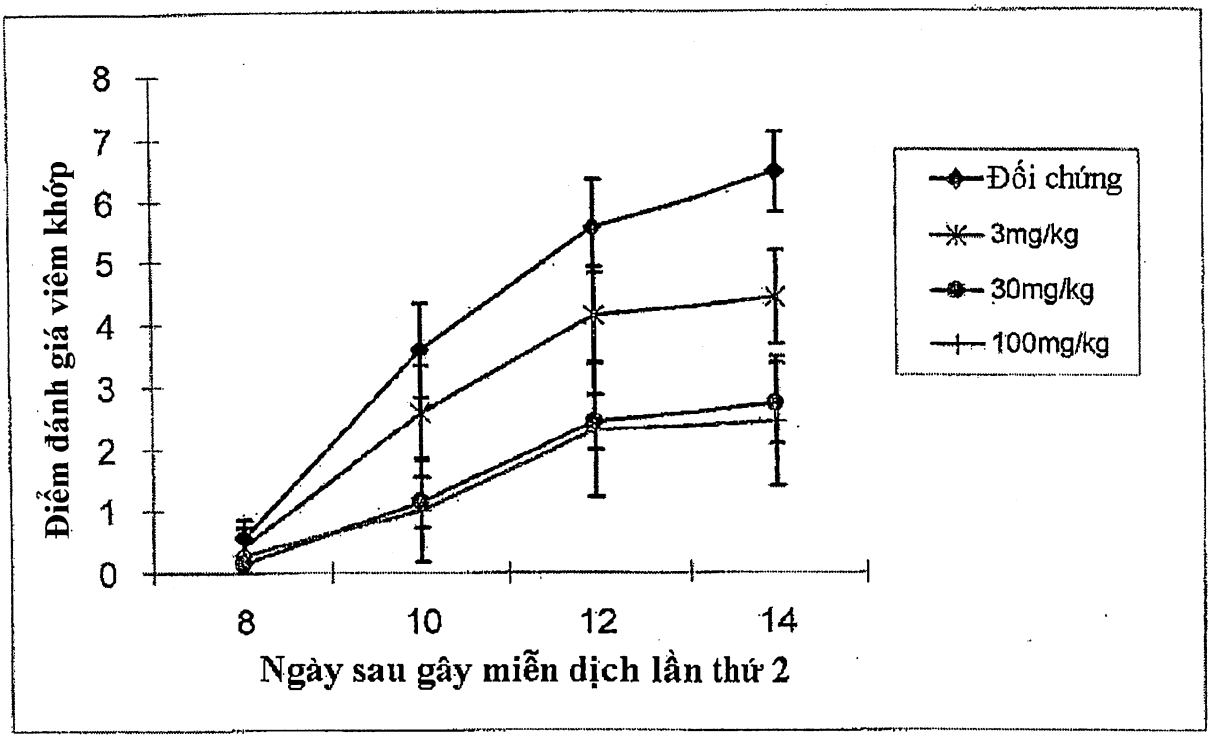

Điểm đánh giá viêm khớp
0
1
2
3
4
5
6
7
8
8
10
12
14
Ngày sau gây miễn dịch lần thứ 2
Đối chứng
3mg/kg
30mg/kg
100mg/kg

FIG. 1

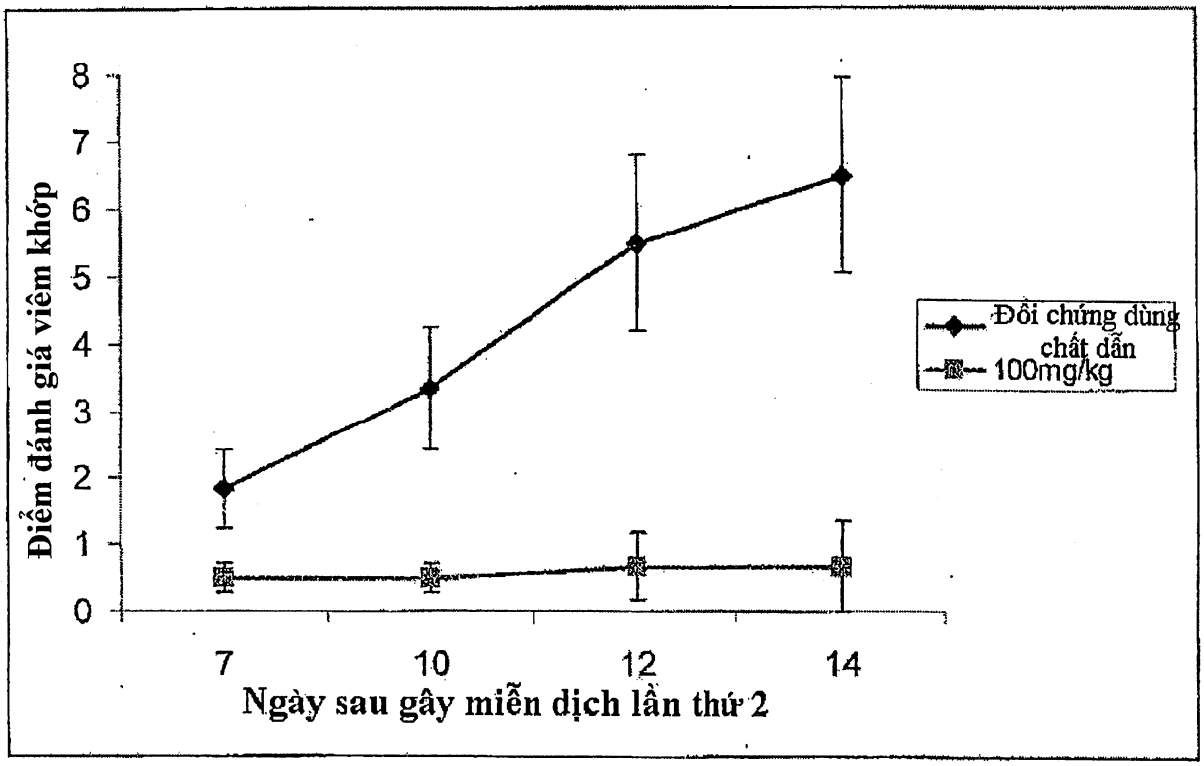

Điểm đánh giá viêm khớp
0
1
2
3
4
5
6
7
8
7
10
12
14
Ngày sau gây miễn dịch lần thứ 2
Đối chứng dùng chất dẫn
100mg/kg

FIG. 2