



(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)



1-0027264

(51)<sup>7</sup> C07D 233/90; C07D 413/12; A61K (13) B  
31/4178; A61K 31/4439; A61P 19/00;  
A61P 19/02; A61P 21/00; A61P 25/04;  
A61P 29/00; A61P 43/00; C07D 401/06;  
C07D 401/12; C07D 403/12; A61K  
31/4164; A61K 31/4174

(21) 1-2016-00128

(22) 12/06/2014

(86) PCT/JP2014/065643 12/06/2014

(87) WO2014/200075 A1 18/12/2014

(30) 2013-123968 12/06/2013 JP

(45) 25/02/2021 395

(43) 25/05/2016 338A

(73) KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

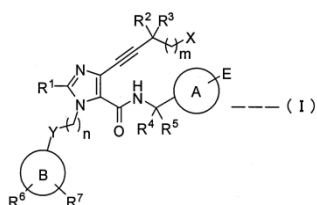
28-8, Honkomagome 2-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8650 Japan

(72) IKEGAMI, Satoru (JP); WATANABE, Atsushi (JP); HIRANO, Kimio (JP);  
OHYAMA, Tadashi (JP).

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

(54) HỢP CHẤT 4-ALKYNYLIMIDAZOL, DƯỢC PHẨM VÀ CHẾ PHẨM ĐỐI  
KHÁNG THỤ THỂ EP4 CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất 4-alkynylimidazol có công thức chung (I) dưới đây hoặc muối dược dụng của chúng; hợp chất này có hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 vượt trội và hữu ích làm dược phẩm để điều trị các bệnh có liên quan đến thụ thể EP4, ví dụ, làm thuốc chống viêm và hoặc giảm đau cho các bệnh do viêm và các bệnh liên quan đến các loại chứng đau, và còn làm dược phẩm điều trị các bệnh miễn dịch do viêm gây ra do phá hủy mô từ việc hoạt hóa tế bào Th1 và/hoặc tế bào Th17:



Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và chất đối kháng thụ thể EP4 chứa hợp chất chứa hợp chất này.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất 4-alkynylimidazol, dược phẩm và chế phẩm đối kháng thụ thể EP4 chứa chúng làm thành phần hoạt tính. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất mới có hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 prostaglandin E2 (PGE2).

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Prostaglandins (PGs) là chuỗi các hoạt chất sinh lý có khung axit prostanoic. Là một thành viên của nhóm này, prostaglandin E2 (PGE2) được sinh ra từ axit aracidonic bằng phản ứng tổng hợp bốn giai đoạn mà được gọi là tầng axit aracidonic và được biết là có nhiều hoạt tính gồm hoạt tính gây đau, phản ứng viêm, hoạt tính bảo vệ tế bào, co rút tử cung, thúc đẩy nhu động của ống tiêu hóa, hoạt tính chống buồn ngủ, hoạt tính triệt tiêu sự bài tiết axit gastric, hoạt tính giảm huyết áp, hoạt tính tạo mạch, hoạt tính lợi tiểu, v.v.. Thông thường, với thuốc điều trị các bệnh có liên quan đến PGs này, thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) được sử dụng rộng rãi để triệt tiêu sự sản sinh prostaglandin bằng phương pháp ức chế xyclooxygenaza (COX) là một trong các phương pháp tổng hợp tham gia vào tầng axit arachidonic. Tuy nhiên NSAIDs có vấn đề là do ức chế giai đoạn ngược dòng của tầng axit arachidonic, nhiều tác dụng phụ khác nhau như biến chứng rối loạn dạ dày. Xét về các tác dụng phụ này, các thuốc được mong đợi ức chế được sự liên kết của PGE2 vào các thụ thể PGE2.

Thụ thể PGE2 tồn tại ở bốn dạng nhỏ, EP1, EP2, EP3 và EP4 được phân phối rộng khắp ở nhiều loại mô.

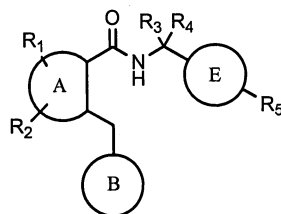
Các hoạt tính PGE2 có thụ thể EP4 làm trung gian có liên quan trong các phản ứng viêm (gồm phản ứng viêm miễn dịch), giãn cơ trơn, đau khởi phát, sự khác biệt tế bào bạch huyết, sự mở rộng hoặc sinh sôi tế bào màng nang cuộn mao mạch, sự bài tiết chất nhầy dạ dày. Vì thế, các thuốc kháng vận thụ thể EP4 được xem là có hứa hẹn làm thuốc chống viêm và hoặc giảm đau cho các bệnh có liên quan đến hoạt tính PGE2 có thụ thể EP4 làm trung gian (như, ví dụ, các bệnh viêm và các bệnh có liên quan đến các chứng viêm). Ngoài ra, gần đây có báo cáo rằng hoạt tính PGE2 có thụ thể EP4 làm trung gian trên bề mặt các tế bào đuôi gai hoặc tế bào T đã gây ra sự hoạt hóa của tế bào Th1 hoặc tế bào Th17; tế bào Th1 hoặc Th17 hoạt hóa đã gây ra sự phá huỷ mô và gây ra viêm, cuối cùng là gây nên các bệnh đa xơ cứng và miễn dịch khác;

vì thế, thuốc đối kháng thụ thể EP4 làm thuốc điều trị các bệnh miễn dịch cũng đang được các nhà nghiên cứu chú ý (các tài liệu phi sáng chế 1 và 2). Về việc này, đã có xác nhận rằng nhiều chất đối kháng thụ thể EP4 có các khung khác nhau thực sự có hiệu quả trong mẫu EAE (viêm trung ương thần kinh tự miễn dịch), là các mẫu động vật cho các bệnh miễn dịch điển hình là đa xơ cứng (các tài liệu phi sáng chế 2 và 3).

Vì thế, các hợp chất đối kháng hoạt tính của PGE2 có thụ thể EP4 làm trung gian hứa hẹn làm thuốc điều trị các bệnh liên quan đến các chứng viêm khác nhau gồm các chứng viêm miễn dịch cấp và/hoặc mãn tính cũng như các chứng viêm miễn dịch, và vì thế nhiều nghiên cứu khác nhau đã được tiến hành trên thuốc đối kháng thụ thể EP4.

Các thuốc đối kháng thụ thể EP4 đã biết đến nay gồm, ví dụ, hợp chất có công thức dưới đây (các tài liệu sáng chế 1, 2 và 3):

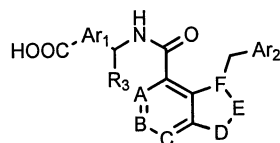
Công thức 1



(trong đó vòng A là phenyl hoặc pyridyl; về chi tiết, xem tài liệu trích dẫn ở trên).

Làm chất đối kháng thụ thể EP4, hợp chất có công thức dưới đây cũng đã biết (tài liệu sáng chế 4):

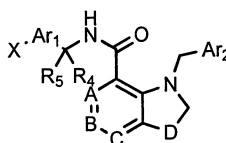
Công thức 2



(đối với các biểu tượng trong công thức, xem tài liệu trích dẫn ở trên).

Làm chất đối kháng thụ thể EP4, hợp chất có công thức dưới đây cũng đã biết (tài liệu sáng chế 5):

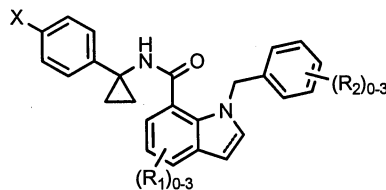
Công thức 3



(đối với các biểu tượng trong công thức, xem tài liệu trích dẫn ở trên).

Làm chất đối kháng thụ thể EP4, hợp chất có công thức dưới đây cũng đã biết (tài liệu sáng chế 6):

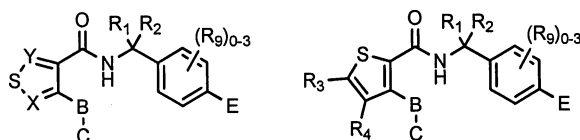
Công thức 4



(đối với các biểu tượng trong công thức, xem tài liệu trích dẫn ở trên).

Làm chất đối kháng thụ thể EP4, hợp chất có công thức dưới đây cũng đã biết (tài liệu sáng chế 7):

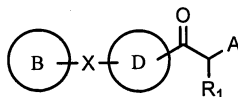
Công thức 5



(đối với các biểu tượng trong công thức, xem tài liệu trích dẫn ở trên).

Làm chất đối kháng thụ thể EP4, hợp chất có công thức dưới đây cũng đã biết (tài liệu sáng chế 8):

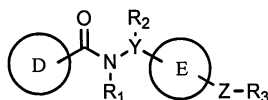
Công thức 6



(đối với các biểu tượng trong công thức, xem tài liệu trích dẫn ở trên).

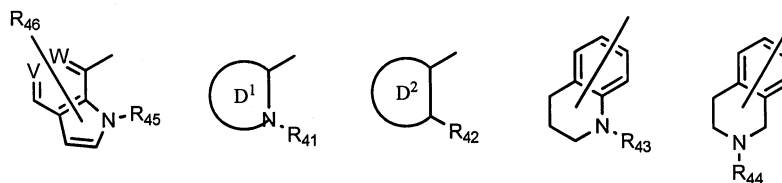
Làm chất đối kháng thụ thể EP4, hợp chất có công thức dưới đây cũng đã biết (tài liệu sáng chế 9):

Công thức 7



(trong đó vòng D nhóm được thể hiện bởi:

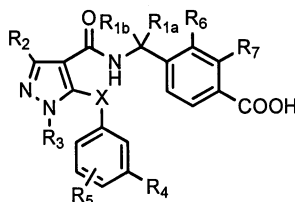
Công thức 8



về chi tiết xem tài liệu trích dẫn ở trên).

Làm chất đối kháng thụ thể EP4, hợp chất có công thức dưới đây cũng đã biết (tài liệu sáng chế 10):

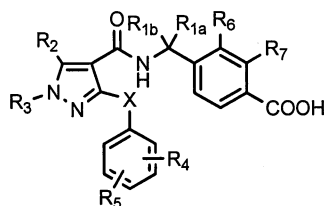
Công thức 9



(đối với các biểu tượng trong công thức, xem tài liệu trích dẫn ở trên).

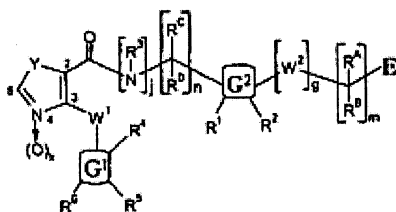
Làm chất đối kháng thụ thể EP4, hợp chất có công thức dưới đây cũng đã biết (tài liệu sáng chế 11):

Công thức 10



(đối với các ký hiệu trong công thức, xem tài liệu trích dẫn ở trên).

Hơn nữa, WO 02/060898 A1 có liên quan đến các hợp chất có công thức dưới đây mà được cho là hữu ích làm các chất ức chế của PDE4 trong điều trị các bệnh được điều hòa bởi sự hoạt hóa và sự mất hạt của các bạch cầu ái toan, đặc biệt là bệnh hen, viêm phế quản mãn tính, và bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính.



Không có tài liệu kỹ thuật đã biết nào bộc lộ hoặc gợi ý hợp chất 4-alkynylimidazol.

Danh sách đối chứng

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2005/021508

Tài liệu sáng chế 2: WO2005/105732

Tài liệu sáng chế 3: WO2005/105733

Tài liệu sáng chế 4: WO2007/121578

Tài liệu sáng chế 5: WO2007/143825

Tài liệu sáng chế 6: WO2008/104055

Tài liệu sáng chế 7: WO2008/017164

Tài liệu sáng chế 8: WO2009/005076

Tài liệu sáng chế 9: WO2009/139373

Tài liệu sáng chế 10: WO2012/039972

Tài liệu sáng chế 11: WO2012/103071

#### Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Sakata D, et al, J Pharmacol Sci, 112, 1-5, 2010

Tài liệu phi sáng chế 2: Yao C, et al, Nature Medicine, 15, 633-640, 2009

Tài liệu phi sáng chế 3: Kenzo Muramoto, “The regulation of immune response by a novel synthetic compound E6201 and EP4 antagonists and their pharmacological effects” in Repository of Kumamoto University, ngày phát hành: 2011-01-04, (<http://hdl.handle.net/2298/22144>)

#### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết bởi sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mà có hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 và hữu ích trong việc điều trị nhiều loại bệnh sinh ra từ hoạt tính của PGE2 có thụ thể EP4 làm trung gian, hoặc muối của hợp chất này.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa hợp chất mới này hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

Cách thức giải quyết vấn đề

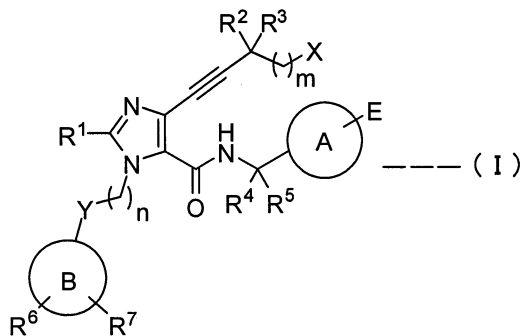
Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu chuyên sâu nhằm giải quyết các vấn đề nêu trên và đã phát hiện ra kết quả là hợp chất như được xác định ở điểm 1 có công thức chung (I) dưới đây mà có alkynyl ở vị trí 4 của imidazol có hoạt tính đối kháng thụ thể EP4; sáng chế đã hoàn thành trên cơ sở phát hiện này.

Sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây. Trong bản mô tả dưới đây, các hợp chất 4-alkynylimidazol có công thức chung (I) hoặc muối được lý dụng của chúng được gọi chung là “hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế.”

Các phương án theo sáng chế được thể hiện dưới đây.

(1) Hợp chất 4-alkynylimidazol có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó:

## Công thức 11



[trong đó vòng A là xyclohexyl được thế bởi E ở vị trí 4 hoặc phenyl được thế bởi E ở vị trí 4;

vòng B là xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

m là số nguyên bất kỳ từ 0 đến 2;

n là số nguyên bất kỳ từ 1 đến 3;

R<sup>1</sup> là nguyên tử hydro, nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> alkyl, nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> alkoxy, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> haloalkyl;

mỗi R<sup>2</sup> và R<sup>3</sup> độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> alkyl hoặc có thể, kết hợp với nguyên tử cacbon liền kề R<sup>2</sup> và R<sup>3</sup>, tạo thành vòng cacbon C<sub>3</sub> đến C<sub>6</sub>;

mỗi R<sup>4</sup> và R<sup>5</sup> độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> alkyl hoặc có thể, kết hợp với nguyên tử cacbon liền kề R<sup>4</sup> và R<sup>5</sup>, tạo thành vòng cacbon C<sub>3</sub> đến C<sub>6</sub>, và mỗi R<sup>6</sup> và R<sup>7</sup> độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> alkyl, nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> alkoxy, nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> hydroxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm xyano, nguyên tử halogen, nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> haloalkyl hoặc nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> haloalkoxy;

X là -OR<sup>8</sup>, -NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> hoặc nguyên tử halogen;

R<sup>8</sup> là nguyên tử hydro, nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> alkyl hoặc nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> haloalkyl;

mỗi R<sup>9</sup> và R<sup>10</sup> độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> alkyl hoặc có thể, kết hợp với nguyên tử nitơ liền kề R<sup>9</sup> và R<sup>10</sup>, tạo thành dị vòng chứa nitơ, Y là liên kết đơn, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; và

E là -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>P với P là alkyl, proxetil, và medoxomil; hoặc bioisostere của nhóm carboxyl tiêu biểu là (-CO-NH-OH) của axit hydroxamic, sulfonamit (-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> alkyl), axylxyanamit (-CO-NH-CN), axylsulfonamit (-CO-NH-SO<sub>2</sub>-C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> alkyl, -SO<sub>2</sub>-NH-CO-C<sub>1</sub> đến C<sub>6</sub> alkyl), tetrazolyl, oxadiazolonyl, oxadiazolthionyl, oxathiadiazolyl, thiadiazolonyl, triazolthionyl, và hydroxyisoxazolyl ].

(2) Hợp chất 4-alkynylimidazol được đề cập trong mục (1) hoặc muối được dụng của nó, trong đó theo công thức chung (I) nêu trên, X là  $-OR^8$  ( $R^8$  được định nghĩa trong (1)) và m là 0.

(3) Hợp chất 4-alkynylimidazol được đề cập trong mục (1) hoặc (2) hoặc muối được dụng của nó, trong đó theo công thức chung (I) nêu trên, cả hai  $R^2$  và  $R^3$  là nhóm methyl.

(4) Hợp chất 4-alkynylimidazol được đề cập trong mục bất kỳ từ (1) đến (3) hoặc muối được dụng của nó, trong đó theo công thức chung (I) nêu trên,  $R^1$  là nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm xyclopropyl, nguyên tử clo, nhóm diflometyl hoặc nhóm triflometyl.

(5) Hợp chất 4-alkynylimidazol được đề cập trong mục (4) hoặc muối được dụng của nó, trong đó theo công thức chung (I) nêu trên,  $R^1$  là nguyên tử clo.

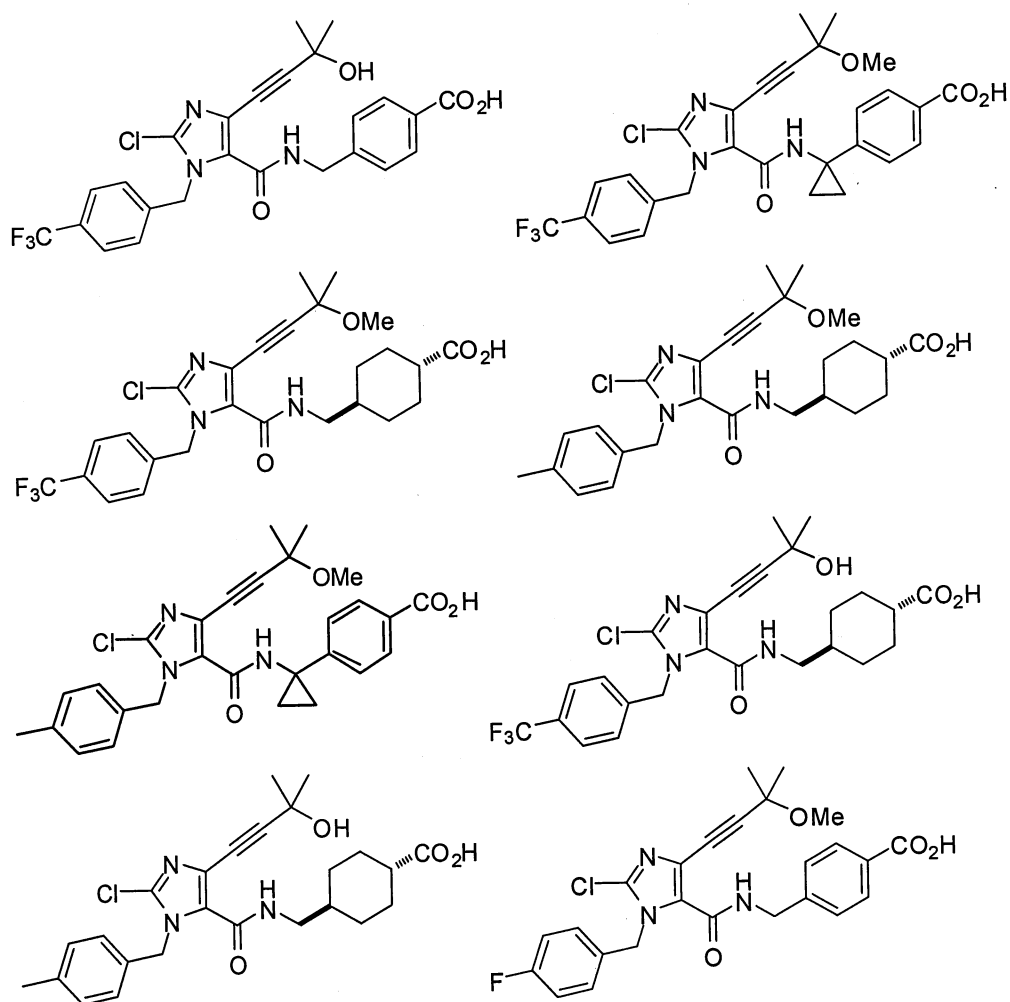
(6) Hợp chất 4-alkynylimidazol được đề cập trong mục bất kỳ từ (1) đến (5) hoặc muối được dụng của nó, trong đó theo công thức (I) trên đây, E là  $-CO_2H$  hoặc tetrazolyl.

(7) Hợp chất 4-alkynylimidazol được đề cập trong mục bất kỳ từ (1) đến (6) hoặc muối được dụng của nó, trong đó theo công thức (I) trên đây, vòng B là phenyl, n là 1, và Y là liên kết đơn.

(8) Hợp chất 4-alkynylimidazol được đề cập trong mục (7) hoặc muối được dụng của nó, trong đó theo công thức (I) trên đây, vòng B là phenyl được thế bằng  $R^6$  ở vị trí 4,  $R^7$  là nguyên tử hydro, và  $R^6$  là bất kỳ trong số nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  alkyl, nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  alkoxy, nhóm xyano, nguyên tử halogen, nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  haloalkyl, và nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  haloalkoxy.

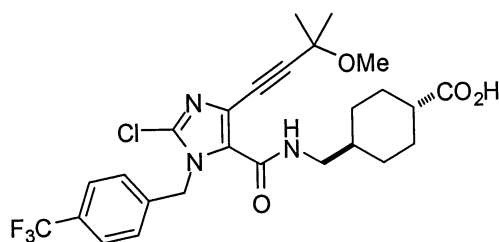
(9) Hợp chất 4-alkynylimidazol được đề cập trong mục (1) hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức chung (I) nêu trên là hợp chất bất kỳ trong:

Công thức 12



(10) Hợp chất 4-alkynylimidazol được đề cập trong mục (9) hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức chung (I) nêu trên là:

Công thức 13



(11) Dược phẩm chứa hợp chất 4-alkynylimidazol được đề cập trong mục bất kỳ từ (1) đến (10) hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

(12) Chế phẩm đối kháng thụ thể EP4 chứa hợp chất 4-alkynylimidazol được đề cập trong mục bất kỳ từ mục (1) đến (10) hoặc muối được dụng của nó.

(13) Dược phẩm được đề cập trong mục (11), để sử dụng trong điều trị viêm hoặc chứng đau do viêm.

(14) Dược phẩm để sử dụng được đề cập trong mục (13), trong đó viêm hoặc chứng đau do viêm là ít nhất một bệnh được chọn từ nhóm gồm chứng đau do viêm khớp, bệnh thấp khớp cấp, thoái hóa khớp, chứng đau lưng, viêm quanh khớp vai cánh tay, hội chứng cổ-vai-cánh tay, viêm gân, và viêm bao gân.

(15) Dược phẩm để sử dụng được đề cập trong mục (13) hoặc (14), trong đó việc điều trị là chống viêm và/hoặc giảm đau.

(16) Dược phẩm được đề cập trong mục (11) để sử dụng trong điều trị ít nhất là một bệnh được chọn từ nhóm gồm đa xơ cứng, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm da cơ địa, bệnh vẩy nến, và viêm da tiếp xúc.

(17) Dược phẩm để sử dụng được đề cập trong mục (16), trong đó bệnh là đa xơ cứng.

**Hiệu quả của sáng chế**

Hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế có hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 vượt trội như được mô tả cụ thể trong phần ví dụ thử nghiệm được thể hiện dưới đây. Vì thế, hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế hữu ích làm thuốc điều trị các bệnh có thụ thể EP4 làm trung gian, ví dụ, làm thuốc chống viêm và hoặc giảm đau cho các bệnh do viêm hoặc các bệnh có liên quan đến nhiều loại chứng đau.

#### **Mô tả chi tiết sáng chế**

Dưới đây hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế được mô tả chi tiết. Việc mô tả thuật ngữ dưới đây thường dựa trên các phương án đại diện và các ví dụ cụ thể theo sáng chế không làm giới hạn ở các phương án và ví dụ đó. Cũng cần lưu ý rằng các phạm vi số thể hiện trong bản mô tả này sử dụng biểu tượng “đến” có nghĩa là các trị số đặt trước và sau “đến” lần lượt là các giới hạn thấp hơn và cao hơn.

Hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế

Để bắt đầu, các phần tử thể đơn lẻ theo công thức chung (I) nêu trên được giải thích. Biểu tượng “C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub>” được sử dụng để giải thích từng phần tử thể có nghĩa là số lượng nguyên tử cacbon nằm trong phạm vi từ 1 đến 4.

“nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> alkyl” là nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> alkyl mạch thẳng, nhánh hoặc vòng và các ví dụ cụ thể gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm xyclopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm tert-butyl, nhóm sec-butyl, nhóm xyclobutyl, và nhóm xyclopropylmetyl.

“nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> hydroxyalkyl” là nhóm alkyl mà một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong “nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> alkyl” nêu trên được thế bằng nhóm hydroxyl và các ví

dụ cụ thể gồm nhóm hydroxymetyl, và nhóm hydroxyetyl.

“nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  haloalkyl” là nhóm alkyl mà một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong “nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  alkyl” nêu trên được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nguyên tử halogen và các ví dụ cụ thể gồm nhóm monoflometyl, nhóm diflometyl, và nhóm triflometyl.

“Nguyên tử halogen” là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, hoặc nguyên tử iôt.

“nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  alkoxy” là nhóm alkoxy gốc alkyl mà có nghĩa như định nghĩa cho “nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  alkyl” nêu trên và có thể ví dụ là nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm sec-butoxy, và nhóm xyclopropylmetyloxy.

“nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  haloalkoxy” là nhóm haloalkoxy gốc haloalkyl mà có nghĩa như định nghĩa cho “nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  haloalkyl” nêu trên và có thể ví dụ là nhóm diflometoxy, và nhóm triflometoxy.

“Xycloalkyl” làm vòng B đề cập đến vòng hydrocacbon vòng bão hòa, tốt hơn là vòng hydrocacbon bão hòa vòng  $C_4$  đến  $C_8$ , và có thể ví dụ là xyclopentyl và xyclohexyl. Vòng A có thể là xyclohexyl, trong đó phần tử thế E thế ở vị trí 4 và cấu hình của nó có thể là *trans* hoặc *cis*, với cấu hình *trans* đặc biệt được ưu tiên.

“Ayl” làm vòng B là vòng hydrocacbon thơm, tốt hơn là vòng hydrocacbon thơm  $C_6$  đến  $C_{10}$ , và có thể ví dụ là phenyl và naphtyl. Phenyl được ưu tiên hơn.

“Heteroaryl” làm vòng B là dị vòng không bão hòa đơn vòng có 5 đến 8 cạnh chứa 1 đến 4 nguyên tử khác loại, làm vòng tạo thành nguyên tử, mà được chọn trong số nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử nitơ, hoặc dị vòng không bão hòa hai vòng mà được tạo thành từ dị vòng không bão hòa đơn vòng nêu trên ngưng tụ với, ví dụ, vòng benzen. Ở đây, dị vòng không bão hòa đề cập đến dị vòng có ít nhất một liên kết không bão hòa trong vòng. Ví dụ cụ thể về heteroaryl này gồm pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyridyl, dihydropyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, isothiazolyl, thidiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thienyl, indolyl, isoindolyl, benzimidazolyl, quynoliny, tetrahydroquynoliny, isoquynoliny, imidazopyridyl, quynoxaliny, benzopyrimidinyl, quynazoliny, benzothiazolyl, benzoxazolyl; được ưu tiên trong số này là pyridyl, thienyl, và indolyl.

“Vòng  $C_3$  đến  $C_6$  cacbon” được tạo bởi  $R^4$  và  $R^5$  cùng với nguyên tử cacbon

liền kề với chúng có nghĩa là vòng hydrocacbon bão hòa vòng  $C_3$  đến  $C_6$  và các ví dụ cụ thể gồm vòng xyclopropan, vòng xyclobutan, vòng xyclopentan và vòng xyclohexan.

“Dị vòng chứa nito” được tạo bởi  $R^9$  và  $R^{10}$  cùng với nguyên tử nito liền kề với chúng có nghĩa là dị vòng bão hòa đơn vòng có 3 đến 8 cạnh chứa ít nhất một nguyên tử nito làm vòng tạo thành nguyên tử và các ví dụ cụ thể gồm vòng azetidin, vòng pyrrolidin, và vòng piperidin.

Thuật ngữ “bioisostere của nhóm carboxyl” có nghĩa là một nguyên tử hoặc nhóm nguyên tử có các đặc tính sinh lý tương đương với nhóm carboxyl, mà có cấu hình điện tử hoặc không gian có thể so với  $-CO_2H$  và có khả năng giải phóng các proton có tính axit theo cùng phương thức. Bioisostere của nhóm carboxyl được chọn từ  $(-CO-NH-OH)$  của axit hydroxamic, sulfonamit  $(-NH-SO_2-C_1$  đến  $C_6$  alkyl), axylxanomit  $(-CO-NH-CN)$ , axylsulfonamit  $(-CO-NH-SO_2-C_1$  đến  $C_6$  alkyl,  $-SO_2-NH-CO-C_1$  đến  $C_6$  alkyl), hoặc tetrazolyl, oxadiazolonyl, oxadiazolthionyl, oxathiadiazolyl, thiadiazolonyl, triazolthionyl, và hydroxyisoxazolyl, và được ưu tiên là tetrazolyl hoặc oxadiazolonyl.

Trong trường hợp cacbon không đối xứng có trong hợp chất có công thức chung (I), raxemat của chúng, chất đồng phân phi đối ảnh của chúng, và các dạng hoạt tính quang đơn lẻ của chúng đều bao hàm trong phạm vi sáng chế.

Trong trường hợp mà hợp chất có công thức chung (I) tạo thành các hydrat hoặc solvat, chúng cũng bao hàm trong phạm vi sáng chế.

Muối được dụng của hợp chất 4-alkynylimidazol có công thức chung (I) không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng là được dụng và chúng gồm, ví dụ, muối có bazơ vô cơ, muối có bazơ hữu cơ, muối có axit hữu cơ, muối có axit vô cơ, và muối có axit amin. Ví dụ về muối có bazơ vô cơ gồm muối kim loại kiềm và muối kim loại kiềm thổ, như muối liti, muối natri, muối kali, muối canxi, và muối magiê. Ví dụ về muối có bazơ hữu cơ gồm muối trietylamin, muối pyridin, muối etanolamin, muối xyclohexylamin, muối dixyclohexylamin, và muối dibenzyletanolamin. Ví dụ về muối có axit hữu cơ gồm format, axetat, tartrat, maleat, succinat, lactat, malat, ascorbat, oxalat, glycolat, phenylaxetat, metansulfonat, và benzensulfonat. Ví dụ về muối có axit vô cơ gồm hydroclorua, hydrobromua, phosphat, sulfamat, và nitrat. Và ví dụ về muối có axit amin gồm muối glyxin, muối alanin, muối arginin, glutamat, và aspartat.

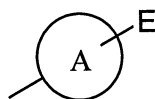
Trong số các hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế, các hợp chất trong đó phần tử thế E theo công thức chung (I) nêu trên là  $-\text{CO}_2\text{P}$  sử dụng làm dược dụng, các tiền dược chất axit carboxylic este hóa (mà dưới đây được gọi là “tiền dược chất este”). Ở đây tiền dược chất este được dụng là các tiền dược chất mà, khi được thủy phân *in vivo*, giải phóng rượu ở dạng tự do mà sử dụng được với liều dùng của chúng. Tiền dược chất este được dụng cho hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế được chọn từ tiền dược chất este dựa trên các alkyl este như etyl este, và este đôi proxetil este và medoxomil este.

Các phương án ưu tiên của hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế được mô tả dưới đây theo công thức chung (I).

Vòng A là xyclohexyl hoặc phenyl.

Gốc được mô tả dưới đây:

Công thức 14



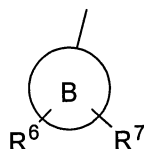
là xyclohexyl được thế bằng E ở vị trí 4 hoặc phenyl được thế bằng E ở vị trí 4. Ở đây E được định nghĩa như trên, tốt hơn nữa là,  $-\text{CO}_2\text{H}$  hoặc tetrazolyl.

Ví dụ ưu tiên về  $\text{R}^1$  là nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm xyclopropyl, nguyên tử clo, nhóm diflometyl hoặc nhóm triflometyl, với nguyên tử clo được ưu tiên.

Ví dụ ưu tiên về vòng B là phenyl.

Ví dụ ưu tiên về gốc được mô tả dưới đây:

Công thức 15



là phenyl được thế bằng  $\text{R}^6$  ở vị trí 4, có  $\text{R}^7$  là nguyên tử hydro, trong trường hợp mà  $\text{R}^6$  là bất kỳ trong số nhóm  $\text{C}_1$  đến  $\text{C}_4$  alkyl, nhóm  $\text{C}_1$  đến  $\text{C}_4$  alkoxy, nhóm xyano, nguyên tử halogen, nhóm  $\text{C}_1$  đến  $\text{C}_4$  haloalkyl và nhóm  $\text{C}_1$  đến  $\text{C}_4$  haloalkoxy.

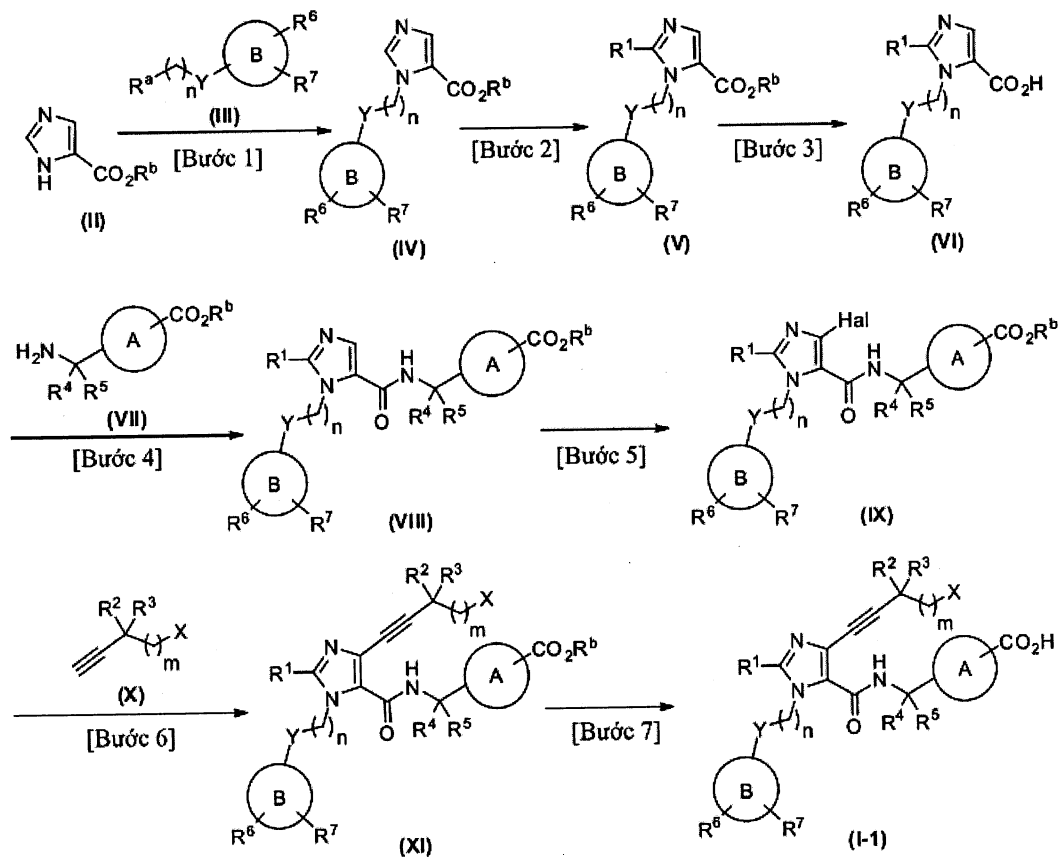
Và n tốt hơn là 1, có Y tốt hơn là liên kết đơn.

Phương án ưu tiên của gốc dưới đây được định nghĩa sau đây:

Công thức 16



## Công thức 17



[trong đó A, B, m, n, R<sup>1</sup> đến R<sup>7</sup>, X và Y được định nghĩa theo công thức chung (I) nêu trên; R<sup>a</sup> là nhóm hydroxyl hoặc nguyên tử halogen, R<sup>b</sup> là nhóm alkyl có 1 đến 15 nguyên tử cacbon, và Hal là nguyên tử halogen.]

## (Bước 1)

Hợp chất este của axit 1H-imidazol-5-carboxylic có công thức chung (II) và rượu có công thức chung (III) (R<sup>a</sup> là nhóm hydroxyl) được cho phản ứng bằng hợp chất este của axit azodicarboxylic như ethyl azodicarboxylat hoặc diisopropyl azodicarboxylat và hợp chất phosphin như triphenylphosphin hoặc tri-n-butylphosphin trong dung môi trung hòa thích hợp (như tetrahydrofuran, toluen hoặc hỗn hợp dung môi của chúng), bằng cách đó hợp chất tương ứng có công thức chung (IV) có thể được điều chế. Trong trường hợp sử dụng halogenua có công thức chung (III) (R<sup>a</sup> là nguyên tử halogen), hợp chất có công thức chung (II) và bazơ được cho phản ứng với halogenua, bằng cách đó hợp chất tương ứng có công thức chung (IV) có thể được điều chế. Ví dụ về bazơ nêu trên gồm nhưng không giới hạn cụ thể ở: các hydroxit kim loại kiềm như liti hydroxit, natri hydroxit, và kali hydroxit; các hydroxit kim loại kiềm thổ như magiê hydroxit và canxi hydroxit; các cacbonat kim loại kiềm như natri

cacbonat, kali cacbonat, natri hydrogencacbonat, và kali hydrogencacbonat; các hydrua kim loại như natri hydrua và kali hydrua; và bazơ hữu cơ như trietylamin và diisopropyletylamin. Các dung môi có thể sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng là dung môi trơ và chúng gồm, ví dụ: các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, và xylene; các hydrocacbon halogen hóa như diclometan, clorofom, và 1,2-dicloetan; các nitril như axetonitril và propionitril; các keton như axeton; các ête như dietyl ête, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan; các dung môi cực aprotic như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và dimetyl sulfoxit. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn là có thể nằm trong khoảng từ 0°C đến 60°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ.

(Bước 2)

Có thể đưa nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iốt trên vị trí thứ 2 của vòng imidazol trong hợp chất có công thức chung (IV) theo phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, và sau đó có thể điều chế hợp chất tương ứng có công thức chung (V). Ví dụ, hợp chất có công thức chung (IV) có thể được chuyển hóa thành clorua có công thức chung (V) bằng cách hoạt động trên N-closuxinimit trong N,N-dimetylformamit. Dung môi mà có thể được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng là dung môi trơ và chúng gồm, ví dụ: các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, và xylene; các hydrocacbon halogen hóa như diclometan, clorofom, và 1,2-dicloetan; các nitril như axetonitril và propionitril; các ête như dietyl ête, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan; các dung môi cực aprotic như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và dimetyl sulfoxit. Nhiệt độ phản ứng không được giới hạn cụ thể và tốt hơn là có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng (RT) đến 80°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ.

Hợp chất có công thức chung (V) như đã thu được ở bước 2 này có thể được cho phản ứng với hợp chất kim loại điển hình hữu cơ khác nhau mà đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (như hợp chất axit alkylboronic) hoặc hợp chất có nguyên tử hydro có thể thế (như metanol) dưới sự có mặt của bazơ hoặc ở dạng đơn nhất hoặc dạng kết hợp với chất xúc tác paladi, rồi sau đó phần tử thế halogen mà được đưa vào R<sup>1</sup> có thể được chuyển hóa thành nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> alkyl, nhóm C<sub>1</sub> đến C<sub>4</sub> alkoxy, nhóm monoflometyl, nhóm diflometyl hoặc nhóm triflometyl. Phản ứng này có thể được thực hiện sau khi kết thúc bước 2 hoặc nó có thể được thực hiện khi thích

hợp sau bước tiếp theo miễn là nó không ảnh hưởng đến bước tiếp theo. Ví dụ, hợp chất có công thức chung (V) có thể cho phản ứng với hợp chất axit alkylboronic như hỗn hợp dung môi pinacol este của axit xyclopropylboronic chứa 1,4-dioxan và nước dưới sự có mặt của chất xúc tác paladi như tetrakis(triphenylphosphin)paladi và bazơ như xesi cacbonat, rồi sau đó phần tử thế halogen mà đã được đưa vào  $R^1$  có thể được chuyển hóa thành nhóm xyclopropyl. Các ví dụ về dung môi mà có thể được sử dụng ở đây gồm nhưng không bị giới hạn ở: các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, và xylen; các hydrocacbon halogen hóa như diclometan, clorofom, và 1,2-dicloetan; các ête như dietyl ête, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan; dung môi cực aprotic như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và dimetyl sulfoxit; và hỗn hợp dung môi của chúng. Các bazơ ví dụ gồm bazơ vô cơ như natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydroxit, và xesi cacbonat. Các chất xúc tác paladi ví dụ gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(triphenylphosphin)paladi, paladi axetat, và paladi clorua-1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn là có thể nằm trong khoảng từ RT đến 110°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ. Một cách khác, hợp chất có công thức chung (V) có thể cho phản ứng với bazơ như natri metoxit trong hợp chất có nguyên tử hydro, như metanol, rồi sau đó phần tử thế halogen mà được đưa vào  $R^1$  có thể được chuyển hóa thành nhóm metoxy. Các ví dụ về dung môi mà có thể được sử dụng ở đây gồm nhưng không giới hạn ở dung môi cực protic như metanol và etanol. Các bazơ lấy làm ví dụ gồm natri metoxit và natri etoxit. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn có thể là nằm trong khoảng từ RT đến 80°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ.

Cần lưu ý rằng nếu  $R^1$  trong công thức chung (I) là nguyên tử hydro, bước 2 này bị bỏ qua và bước 3 dưới đây được thực hiện.

(Bước 3)

Hợp chất este có công thức chung (V) được thủy phân sử dụng dung dịch nước chứa hydroxit kim loại kiềm như liti hydroxit, natri hydroxit hoặc kali hydroxit, bằng cách đó hợp chất axit carboxylic có công thức chung (VI) có thể được điều chế. Dung môi phản ứng mà có thể được sử dụng không được giới hạn cụ thể miễn là chúng là dung môi hữu cơ có thể trộn với nước và có thể gồm: dung môi cực protic như metanol và etanol; các ête như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan; và các nitril như

axetonitril và propionitril. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn có thể nằm trong khoảng từ RT đến 90°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ.

(Bước 4)

Hợp chất axit carboxylic có công thức chung (VI) và hợp chất amin có công thức chung (VII) hoặc muối của chúng được cho vào phản ứng cô đặc, rồi sau đó hợp chất có công thức chung (VIII) có thể được điều chế. Phản ứng cô đặc có thể ví dụ là phản ứng sử dụng chất làm cô trong dung môi trơ dưới sự có mặt hoặc không có bazơ. Ví dụ về chất làm cô mà có thể được sử dụng trong trường hợp này gồm carbodiimite như N,N'-dicyclohexylcarbodiimite và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluron hexafluorophosphate (HATU). Một cách khác, hợp chất axit carboxylic có công thức chung (VI) trước hết có thể được hợp chất vào chất trung gian phản ứng sử dụng chất hoạt hóa cho nhóm carboxyl và sau đó phản ứng với hợp chất amin có công thức chung (VII) hoặc muối của nó, rồi sau đó hợp chất có công thức chung (VIII) cũng có thể được điều chế. Ví dụ về chất hoạt hóa cho nhóm carboxyl mà có thể được sử dụng cho trường hợp này gồm thionyl clorua, oxyclophospho, oxalyl clorua, phosgen, triphosgen, 1,1'-carbonyldiimidazol, và ethyl chlorocarbonat. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn có thể nằm trong khoảng từ 0°C đến 80°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ.

(Bước 5)

Có thể đưa nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iốt lên vị trí thứ 4 của vòng imidazol trong hợp chất có công thức chung (VIII) bằng phương pháp đã biết với người có trình độ bình thường trong lĩnh vực. Ví dụ, hợp chất có công thức chung (VIII) có thể được chuyển hóa thành bromua có công thức chung (IX) bằng cách hoạt động trên N-bromosuccinimide trong N,N-dimethylformamide. Dung môi mà có thể sử dụng không bị giới hạn cụ thể nếu chúng là dung môi trơ và chúng gồm, ví dụ: các hydrocarbon như benzen, toluen, và xylene; các hydrocarbon halogen hóa như dichlorometan, chloroform, và 1,2-dichloroetan; các nitril như axetonitril và propionitril; các ête như diethyl ête, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan; các dung môi cực aprotic như N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, và dimethyl sulfoxide. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn có thể nằm trong khoảng từ RT đến 90°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ.

## (Bước 6)

Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức chung (IX) và hợp chất alkyn có công thức chung (X) được cho phản ứng bằng chất xúc tác paladi và chất xúc tác đồng dưới sự có mặt của bazơ, rồi sau đó có thể điều chế hợp chất có công thức chung (XI). Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện trong khí quyển khí trơ (như argon). Dung môi mà có thể sử dụng trong phản ứng không bị giới hạn cụ thể nếu chúng là dung môi trơ và chúng gồm, ví dụ: các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, và xylen; các hydrocacbon halogen hóa như diclometan, clorofom và 1,2-dicloetan; các nitril như axetonitril và propionitril; các ête như dietyl ête, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan; các dung môi cực aprotic như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và dimetyl sulfoxit. Các ví dụ về bazơ gồm bazơ hữu cơ như trietylamin, và diisopropyletylamin. Lưu ý rằng ở bước này, thay vì dung môi trơ như nêu trên, các bazơ nêu trên có thể được sử dụng là dung môi. Các ví dụ về các chất xúc tác paladi gồm tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(triphenylphosphin)paladi, paladi axetat, và paladi clorua-1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen. Chất xúc tác paladi thường được bổ sung đủ một lượng từ 1 đến 50%mol, tốt hơn là khoảng 5 đến 20%mol, của hợp chất có công thức chung (IX). Các ví dụ về chất xúc tác đồng gồm đồng iodua. Chất xúc tác đồng thường được bổ sung đủ một lượng từ 1 đến 50%mol, tốt hơn là khoảng 5 đến 20%mol, của hợp chất có công thức chung (IX). Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn có thể nằm trong khoảng từ RT đến 90°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ.

Trong việc điều chế hợp chất có công thức chung (XI), hợp chất có công thức chung (X) có thể được điều chế sơ bộ để thu được hợp chất mong muốn bằng các phương pháp đã biết hoặc quen thuộc với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc những biến thể của chúng; Một cách khác, bước 6 có thể được thực hiện trước với một phần tử thế có thể chuyển hóa đang có mặt và sau đó việc chuyển hóa phần tử thế được thực hiện khi thích hợp để thu được hợp chất mong muốn bằng các phương pháp đã biết hoặc quen thuộc với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc những biến thể của chúng. Các ví dụ của cách tiếp cận sau gồm phương pháp mà thực hiện bước 6 sử dụng hợp chất có công thức chung (X) trong đó phần tử thế X là nhóm hydroxyl và sau đó chuyển hóa nhóm hydroxyl thành nguyên tử flo hoặc nhóm alkoxy. Khi cần thiết, bước 6 có thể được thực hiện bằng nhóm hydroxyl nêu trên đang được

bảo vệ bằng nhóm bảo vệ sau đó loại bỏ nhóm bảo vệ hydroxyl.

Khi cần thiết, hợp chất este có công thức chung (XI) như đã thu được ở bước này có thể được thiết kế làm tiền dưc chất của este được dụng cho hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế.

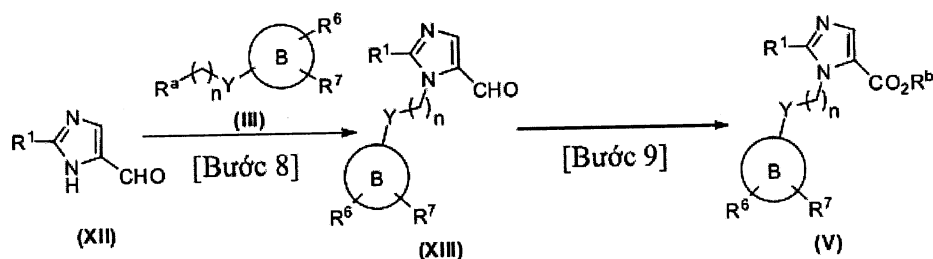
(Bước 7)

Hợp chất este có công thức chung (XI) được thủy phân sử dụng dung dịch nước hydroxit kim loại kiềm như liti hydroxit, natri hydroxit, và kali hydroxit, rồi sau đó có thể điều chế hợp chất có công thức chung (I-1). Dung môi phản ứng mà có thể được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn chúng là dung môi hữu cơ có thể hòa với nước và có thể gồm: dung môi cực protic như metanol, etanol, và isopropanol; các ête như tetrahydrofuran và 1,4-dioxan; các nitril như axetonitril và propionitril; hoặc hỗn hợp dung môi của chúng. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn có thể nằm trong khoảng từ RT đến 90°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ.

Hợp chất có công thức chung (V) trong sơ đồ phản ứng 1 nêu trên cũng có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 2 dưới đây (bước 8 và bước 9).

<Sơ đồ phản ứng 2>

Công thức 18



[trong đó B, n, R<sup>1</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> và Y đã được định nghĩa như nêu trên theo công thức chung (I) nêu trên; R<sup>a</sup> là nhóm hydroxyl hoặc nguyên tử halogen, và R<sup>b</sup> là nhóm alkyl có từ 1 đến 15 nguyên tử cacbon.]

(Bước 8)

Hợp chất este của axit 1H-imidazol-5-carboxylic có công thức chung (XII) và rượu có công thức chung (III) (R<sup>a</sup> là nhóm hydroxyl) được cho phản ứng bằng hợp chất este của axit azodicarboxylic như ethyl azodicarboxylat hoặc diisopropyl azodicarboxylat và hợp chất phosphin như triphenylphosphin hoặc tri-n-butylphosphin trong dung môi trung hòa thích hợp (như tetrahydrofuran, toluen hoặc hỗn hợp dung

môi của chúng), bằng cách đó có thể điều chế hợp chất tương ứng có công thức chung (XIII). Trong trường hợp sử dụng halogenua có công thức chung (III) ( $R^a$  là nguyên tử halogen), hợp chất có công thức chung (XII) và bazơ được cho phản ứng bằng halogenua nêu trên, bằng cách đó có thể điều chế hợp chất có công thức chung (XIII). Các ví dụ về bazơ nêu trên gồm nhưng không bị giới hạn ở: các hydroxit kim loại kiềm như liti hydroxit, natri hydroxit, và kali hydroxit; các hydroxit kim loại kiềm thổ như magiê hydroxit và canxi hydroxit; các cacbonat kim loại kiềm như natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydrocacbonat, và kali hydrocacbonat; các hydrua kim loại như natri hydrua và kali hydrua; và bazơ hữu cơ như trietylamin và diisopropyletylamin. Dung môi mà có thể sử dụng không bị giới hạn cụ thể nếu chúng là dung môi trơ và chúng gồm, ví dụ: các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, và xylen; các hydrocacbon đã halogen hóa như diclometan, clorofom, và 1,2-dicloetan; các nitril như axetonitril và propionitril; các keton như axeton; các ête như dietyl ête, tetrahydrofuran, và 1,4-dioxan; các dung môi cực aprotic như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và dimetyl sulfoxit. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn có thể nằm trong khoảng từ  $-20^{\circ}\text{C}$  đến RT. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ.

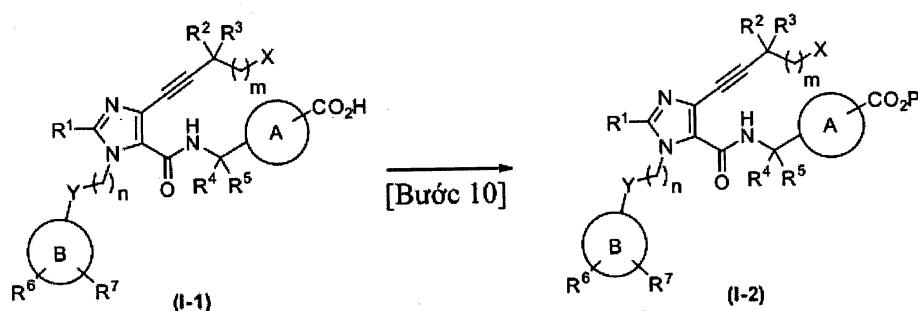
(Bước 9)

Hợp chất formyl có công thức chung (XIII) được cho phản ứng bằng hydroxit kim loại kiềm (như kali hydroxit) và iốt trong dung môi rượu như metanol hoặc etanol, rồi sau đó có thể điều chế hợp chất có công thức chung (V). Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn có thể nằm trong khoảng từ  $0^{\circ}\text{C}$  đến RT. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ.

Trong số hợp chất có công thức chung (I), hợp chất có công thức chung (I-2) trong đó phần tử thế E là  $-\text{CO}_2\text{P}$  có thể được điều chế từ hợp chất có công thức chung (I-1) trong sơ đồ phản ứng 1 nêu trên bằng phương pháp của sơ đồ phản ứng 3 (bước 10), ví dụ.

<Sơ đồ phản ứng 3>

Công thức 19



[trong đó A, B, m, n, R<sup>1</sup> đến R<sup>7</sup>, X, Y và CO<sub>2</sub>P được định nghĩa theo công thức chung (I) nêu trên.]

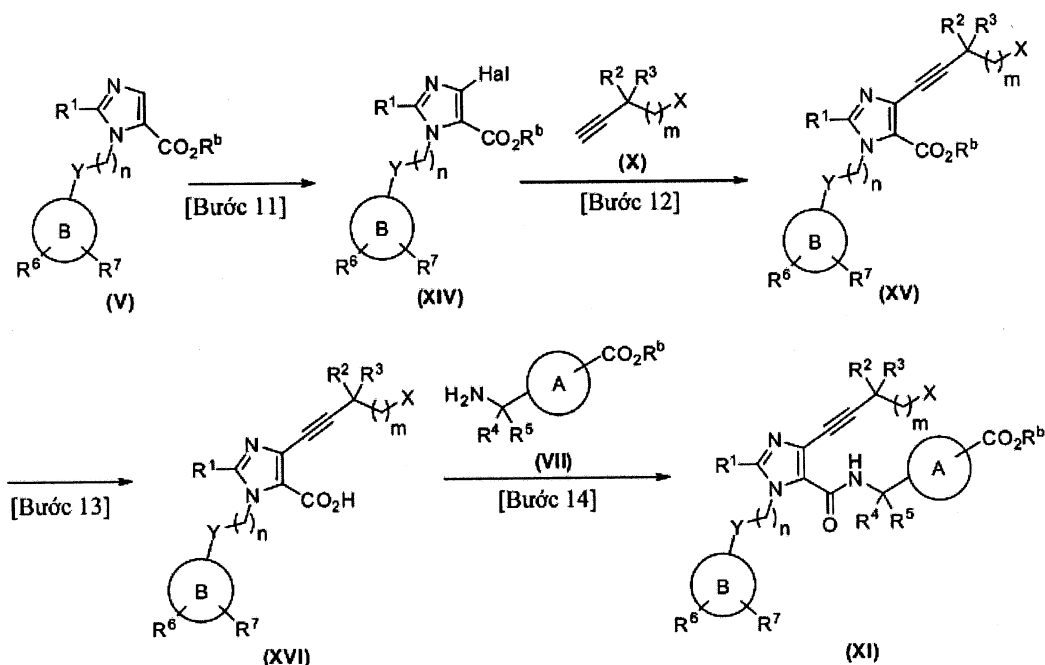
(Bước 10)

Hợp chất có công thức chung (I-1) được este hóa theo các điều kiện thông thường đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, bằng cách đó nó có thể dễ dàng được chuyển hóa thành hợp chất este có công thức chung (I-2). Ví dụ, axit carboxylic (I-1) được cho phản ứng với alkyl halogenua như etyl bromua hoặc este của axit sulfonic như etyl metansulfonat trong dung môi hữu cơ thích hợp như N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, axeton hoặc axetonitril sử dụng bazơ thích hợp như kali cacbonat, natri cacbonat hoặc natri hydrua, rồi sau đó có thể điều chế hợp chất có công thức chung (I-2). Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn có thể nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ.

Hợp chất có công thức chung (XI) trong sơ đồ phản ứng 1 nêu trên cũng có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong sơ đồ phản ứng 4 nêu trên (bước 11 đến bước 14), ví dụ.

<Sơ đồ phản ứng 4> dưới đây

## Công thức 20



[trong đó A, B, m, n,  $R^1$  đến  $R^7$ , X và Y được định nghĩa theo công thức chung (I) nêu trên;  $R^b$  là nhóm alkyl có từ 1 đến 15 nguyên tử cacbon, và Hal là nguyên tử halogen.]

(Bước 11)

Hợp chất có công thức chung (V) được điều chế theo cùng phương pháp như ở bước 5, rồi sau đó nó có thể được chuyển hóa thành halogenua có công thức chung (XIV).

(Bước 12)

Halogenua có công thức chung (XIV) được điều chế theo cùng phương pháp như ở bước 6, rồi sau đó nó có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức chung (XV).

(Bước 13)

Hợp chất có công thức chung (XV) được điều chế theo cùng phương pháp như ở bước 3, rồi sau đó nó có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức chung (XVI).

(Bước 14)

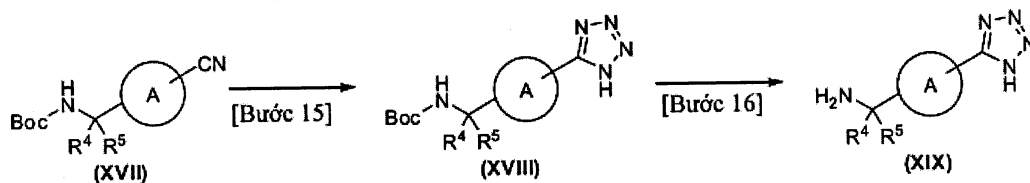
Hợp chất có công thức chung (XVI) được điều chế theo cùng phương pháp như ở bước 4, rồi sau đó nó có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức chung (XI).

Trong số hợp chất có công thức chung (I), có thể điều chế hợp chất trong đó

phần tử thế E là tetrazolyl, ví dụ, theo cùng phương pháp, khác là amin trung gian có công thức chung (XIX) được điều chế theo phương pháp được mô tả trong sơ đồ phản ứng 5 dưới đây và amin trung gian có công thức chung (XIX) này được sử dụng thay vì hợp chất có công thức chung (VII) ở (bước 4) có sơ đồ phản ứng 1 nêu trên hoặc thay vì hợp chất có công thức chung (VII) ở bước 14 của sơ đồ phản ứng 4 nêu trên.

<Sơ đồ phản ứng 5>

Công thức 21



[trong đó A, R<sup>4</sup> và R<sup>5</sup> được định nghĩa theo công thức chung (I) nêu trên.]

(Bước 15)

Hợp chất có công thức chung (XVII) có nhóm xyano được chuyển hóa thành nhóm tetrazolyl bằng phương pháp đã biết với người có trình độ bình thường trong lĩnh vực, rồi sau đó nó có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức chung (XVIII). Ví dụ, hợp chất có công thức chung (XVII) được cho phản ứng bằng thuốc thử thích hợp để tạo vòng tetrazol (như natri azit, liti azit, trimetyltin azit, và tributyltin azit) trong dung môi trơ vào phản ứng, một cách tùy ý dưới sự có mặt của axit hoặc bazơ, rồi sau đó có thể điều chế hợp chất có công thức chung (XVIII). Các ví dụ về dung môi trơ mà có thể được sử dụng ở đây gồm N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, và tetrahydrofuran. Các ví dụ về axit mà có thể được sử dụng gồm amoni clorua, axit clohydric, và kẽm bromua. Các ví dụ về bazơ mà có thể được sử dụng gồm trietylamin và N,N-diisopropyletylamin. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể và tốt hơn có thể nằm trong khoảng từ RT đến 150°C. Thời gian phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 giờ đến 24 giờ.

(Bước 16)

Hợp chất có công thức chung (XVIII) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức chung (XIX) bằng cách loại bỏ nhóm tert-butoxycarbonyl bảo vệ bằng phương pháp khử bảo vệ mà đã biết với người có trình độ bình thường trong lĩnh vực. Các phương pháp khử bảo vệ gồm các phương pháp được mô tả trong Greene và Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3<sup>rd</sup> ed., 1999.

Vì thế, trong số hợp chất có công thức chung (I), hợp chất trong đó phần tử thế

E là bioisostere của nhóm carboxyl có thể được điều chế bằng quy trình mà amin trung gian được điều chế để thu được hợp chất mong muốn bằng cách sử dụng phương pháp đã biết hoặc biến thể của nó, sau đó bằng phương pháp như sơ đồ phản ứng 1 hoặc sơ đồ phản ứng 4. Hợp chất trong đó bioisostere của nhóm carboxyl nêu trên có thể dễ dàng được chuyển hóa từ axit carboxylic cũng có thể được điều chế từ hợp chất (I-1) bằng phương pháp đã biết hoặc biến thể của nó.

Hợp chất theo sáng chế mà có công thức chung (I) được điều chế bằng các phương pháp nêu trên được tách và tinh chế làm hợp chất tự do, muối của chúng, hydrat hoặc các solvat khác nhau của chúng (như etanol solvat) hoặc đa hình tinh thể của chúng. Muối được dùng của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các phản ứng hình thành muối thông thường. Việc tách và tinh chế được thực hiện bằng cách ứng dụng các phương pháp hóa học gồm tách chiết, tinh thể hóa, và các kỹ thuật sắc ký phân đoạn khác nhau.

Hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế có hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 vượt trội, như thể hiện dưới đây ở ví dụ thử nghiệm 1. “Hoạt tính đối kháng thụ thể EP4” đề cập đến việc khóa hoạt tính trung gian thụ thể EP4 của prostaglandin E2 (PGE2). Khi thụ thể EP4 làm trung gian, PGE2 tham gia vào các phản ứng viêm (gồm phản ứng viêm miễn dịch), giãn cơ trơn, đau khởi phát, sự biệt hóa tế bào bạch huyết, sự tăng lên hoặc tăng sinh tế bào màng nang cuộn mao mạch, và sự bài tiết chất nhầy dạ dày. Vì thế, hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế mà có hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 hữu ích làm được phẩm đặc biệt cho việc điều trị, cụ thể là, điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh có liên quan đến hoạt tính của PGE2 có thụ thể EP4 làm trung gian và, cụ thể là, vì PGE2 có liên quan đến các phản ứng viêm (gồm phản ứng viêm miễn dịch) và khởi phát đau, hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế hữu ích đặc biệt ích hơn cho kháng viêm và/hoặc giảm đau cho các bệnh có liên quan đến hoạt tính của PGE2 có thụ thể EP4 làm trung gian, ví dụ, kháng viêm và/hoặc giảm đau cho các bệnh viêm (gồm các bệnh miễn dịch) và các bệnh có liên quan đến các loại bệnh đau khác nhau. Ngoài ra, hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế cũng đặc biệt hữu ích làm được phẩm để điều trị, cụ thể là, điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh miễn dịch do bị viêm gây ra bởi việc phá hủy mô do hoạt hóa của tế bào Th1 và/hoặc tế bào Th17. Hợp chất có hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 có hiệu quả điều trị với các bệnh miễn dịch nêu trên vì nhiều hợp chất có các khung khác nhau mà có hoạt tính đối kháng thụ

thể EP4 đã được xác nhận có hiệu quả trong mẫu EAE (viêm trung ương thần kinh tự miễn dịch) mà là các mẫu động vật cho các bệnh miễn dịch. Vì thế, có thể hoàn toàn thừa nhận bằng cách suy luận rằng hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế mà có hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 vượt trội cũng có hiệu quả điều trị với các bệnh miễn dịch nêu trên. Ngoài ra, không giống các chất ức chế NSAIDs/COX, hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế có cơ chế hoạt tính duy nhất sẽ không ức chế tăng axit arachidonic mà chỉ khóa vùng hoạt tính PGE2 và vì thế, được mong đợi không có tác dụng phụ như đặc tính của chất ức chế NSAIDs/COX.

Rất nhiều báo cáo đã được công bố có liên quan đến mối quan hệ giữa hoạt tính của PGE2 có thụ thể EP4 làm trung gian và nhiều loại bệnh. Trong số các bệnh có liên quan đến hoạt tính của PGE2 có thụ thể EP4 làm trung gian, điển hình là các bệnh liên quan đến các chứng viêm (bệnh viêm) hoặc các bệnh có liên quan đến các chứng đau do viêm (các chứng đau do viêm) và các ví dụ cụ thể gồm: chứng đau do viêm khớp (các tài liệu tham khảo 1, 2, 3), bệnh thấp khớp cấp (các tài liệu tham khảo 2, 3), thoái hóa khớp (tài liệu tham khảo 3), chứng đau lưng (tài liệu tham khảo 1), viêm quanh khớp vai cánh tay (tài liệu tham khảo 1), hội chứng cổ-vai-cánh tay (tài liệu tham khảo 1), viêm gân (tài liệu tham khảo 4), viêm bao gân (tài liệu tham khảo 4), đa xơ cứng (các tài liệu tham khảo 2, 6), lupus ban đỏ hệ thống (tài liệu tham khảo 1), gút (tài liệu tham khảo 1), viêm đa cơ/viêm da cơ (tài liệu tham khảo 1), hội chứng viêm mạch (tài liệu tham khảo 1), viêm cột sống dính khớp (tài liệu tham khảo 1), viêm cầu thận cấp (tài liệu tham khảo 14), viêm cầu thận kinh niên (tài liệu tham khảo 14), viêm loét đại tràng (tài liệu tham khảo 2), bệnh Crohn (tài liệu tham khảo 2), bệnh viêm da cơ địa (tài liệu tham khảo 6), bệnh vẩy nến (tài liệu tham khảo 6), viêm da tiếp xúc (tài liệu tham khảo 6), viêm bao hoạt dịch (tài liệu tham khảo 5), viêm bàng quang kẽ (tài liệu tham khảo 12), đau đầu (tài liệu tham khảo 15), và bệnh xơ cứng thành động mạch (tài liệu tham khảo 1).

Trong số các bệnh nêu trên, đa xơ cứng, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm da cơ địa, bệnh vẩy nến, và viêm da tiếp xúc là các bệnh miễn dịch mà do các chứng viêm gây ra do phá hủy mô do sự hoạt hóa của tế bào Th1 và/hoặc tế bào Th17 (tức là, các bệnh miễn dịch trong đó tế bào Th1 và/hoặc tế bào Th17 có liên quan) (các tài liệu tham khảo 2, 6).

Trong số các bệnh liên quan đến hoạt tính PGE2 có thụ thể EP4 làm trung gian,

điển hình là các bệnh liên quan đến các chứng đau khởi phát là do sự kích thích bộ cảm nhận đau thần kinh ngoại vi (tức là thụ cảm đau) và các ví dụ cụ thể gồm: đau hậu phẫu (tài liệu tham khảo 1), đau sau trích (tài liệu tham khảo 1), sưng/đau sau chấn thương (vết bầm tím, bong gân, vết đung dập, vết bỏng) (tài liệu tham khảo 1), đau do ung thư (tài liệu tham khảo 1), và viêm lợi (tài liệu tham khảo 1). Ngoài ra, các bệnh liên quan đến hoạt tính có thụ thể EP4 làm trung gian của PGE2 cũng bao gồm đau về thần kinh, đó là các bệnh khởi phát từ việc suy giảm thần kinh do một nguyên nhân nào đó (tài liệu tham khảo 7) và các ví dụ cụ thể gồm: dị cảm đau, đau sau herpes, đau cơ xơ hóa, đau hoặc tê mà đi kèm các biến chứng tiểu đường, đau thần kinh tọa, cũng như các chứng đau do bị đánh hoặc chấn thương tuỷ sống.

Còn các bệnh khác liên quan đến hoạt tính có thụ thể EP4 làm trung gian của PGE2 gồm: bệnh Alzheimer (tài liệu tham khảo 8), u ác tính (tài liệu tham khảo 9) và những di căn của chúng (tài liệu tham khảo 10), chứng phình động mạch chủ (tài liệu tham khảo 11), bàng quang hoạt động quá độ (tài liệu tham khảo 12), suy thận (tài liệu tham khảo 14), tổn lưu ống động mạch (tài liệu tham khảo 13), tổn thương phổi cấp/hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (tài liệu tham khảo 16), bệnh vớng mạc tiểu đường (tài liệu tham khảo 17), bệnh thoái hóa điểm vàng do lão hóa (tài liệu tham khảo 17), và dính hậu phẫu (tài liệu tham khảo 18). Tuy nhiên, cần lưu ý là các bệnh liên quan đến hoạt tính có thụ thể EP4 làm trung gian của PGE2 không chỉ bị giới hạn ở các ví dụ nêu trên.

#### Tài liệu tham khảo

- Tài liệu tham khảo 1: Handbook on How to Select and Use NSAIDs, ed. by S. Sano, Yodosha
- Tài liệu tham khảo 2: Sakata D, et al, J Pharmacol Sci, 112, 1-5, 2010
- Tài liệu tham khảo 3: Clark P, et al, J Pharmacol Exp Ther, 325, 425-434, 2008
- Tài liệu tham khảo 4: Thampatty BP, et al, Gene, 386, 154-161, 2007
- Tài liệu tham khảo 5: Petri M, et al. J Rheumatol 31, 1614-1620, 2004
- Tài liệu tham khảo 6: Yao C, et al, Nature Medicine, 15, 633-640, 2009
- Tài liệu tham khảo 7: St-Jacques B, et al, J Neurochem, 118, 841-854, 2011
- Tài liệu tham khảo 8: Hoshino T, et al, J Neurochem, 120, 795-805, 2012
- Tài liệu tham khảo 9: Katoh H, et al, Inflammation và Regeneration, 31, 316-324, 2011

Tài liệu tham khảo 10: Ma X, et al, Oncoimmunology, 2, e22647, 2013

Tài liệu tham khảo 11: Yokoyama U, et al, PloS One, 7, e36724, 2012

Tài liệu tham khảo 12: Chuang YC, et al, BJU Int, 106, 1782-1787, 2010

Tài liệu tham khảo 13: Wright DH, et al, Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 281, R1345-1360, 2001

Tài liệu tham khảo 14: WO2003/099857

Tài liệu tham khảo 15: Antonova M, et al. J Headache Pain 12, 551-559, 2011

Tài liệu tham khảo 16: Aso H, et al. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 302, L266-73, 2011

Tài liệu tham khảo 17: Yanni SE, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 50, 5479-5486, 2009

Tài liệu tham khảo 18: Zhang Y, et al. Blood 118, 5355-5364, 2011

Như thể hiện ở các ví dụ thử nghiệm được mô tả dưới đây, hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế có hiệu quả giảm đau vượt trội bằng cách gia tăng đáng kể các ngưỡng đau ở các mẫu đau do carrageenin và các mẫu viêm khớp kinh niên do tá dược và chúng cũng triệt tiêu chứng đau khớp trên các mẫu đau khớp do axit monoiodoxetic.

Ngoài ra, như thể hiện trong các ví dụ thử nghiệm được mô tả dưới đây, hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế có hiệu quả kháng viêm vượt trội ở các mẫu viêm do carrageenin và chúng cũng có hiệu quả kháng viêm vượt trội ở các mẫu viêm khớp kinh niên do tá dược.

Từ những thực tế này, có thể thấy rằng hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế có hiệu quả kháng viêm và/hoặc giảm đau vượt trội ở các mẫu đau do viêm cấp tính hoặc kinh niên.

Vì thế, để điều trị các bệnh liên quan đến hoạt chất có thụ thể EP4 làm trung gian của PGE2, hợp chất theo sáng chế được ưu tiên hơn làm dược phẩm chỉ định cụ thể cho việc kháng viêm và/hoặc giảm đau với các bệnh mà liên quan đến các chứng viêm (các bệnh viêm) hoặc các bệnh có liên quan đến các chứng đau khởi phát do viêm (các chứng đau do viêm); chúng còn được ưu tiên hơn làm dược phẩm chỉ định cụ thể cho việc kháng viêm và/hoặc giảm đau với ít nhất một bệnh được chọn từ nhóm gồm chứng đau do viêm khớp, bệnh thấp khớp cấp, thoái hóa khớp, chứng đau lưng, viêm quanh khớp vai cánh tay, hội chứng cổ-vai-cánh tay, viêm gân, và viêm bao gân.

Ngoài ra, hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế mà có hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 vượt trội còn hữu ích làm chất đối kháng thụ thể EP4 và cũng hữu ích làm thuốc cụ thể chỉ định cho việc điều trị các bệnh miễn dịch do các chứng viêm gây ra bởi việc phá huỷ cơ do sự hoạt hoá của các tế bào Th1 và/hoặc tế bào Th17 (tức là các bệnh miễn dịch liên quan đến tế bào Th1 và/hoặc tế bào Th17). Cụ thể là, chúng được ưu tiên hơn làm được phẩm được sử dụng để điều trị ít nhất một bệnh được chọn từ nhóm gồm đa xơ cứng, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, bệnh viêm da cơ địa, bệnh vẩy nến, và viêm da tiếp xúc, và chúng còn được ưu tiên hơn làm được phẩm cụ thể chỉ định cho việc điều trị bệnh đa xơ cứng.

Dược phẩm chứa hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế được sử dụng hoặc theo hệ thống hoặc khu trú bằng đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hoá, ví dụ, qua chân bì, qua khí quản, qua phổi, mắt, tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, và trong trực tràng. Dạng định liều có thể được lựa chọn thích hợp phụ thuộc vào đường sử dụng và gồm, ví dụ, viên nén, thuốc đặt, viên nén đặt dưới lưỡi, viên nén bọc đường, viên nang, viên tròn, bột, hạt, dạng lỏng, nhũ tương, kem, thuốc mỡ, thuốc xức ngoài da, chất đông, huyền phù, sirô, thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ mũi, thuốc xông, thuốc đạn, và thuốc tiêm. Ngoài ra, dược phẩm chứa hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế có thể chứa các chất mang được dùng, cụ thể là tá dược, và phụ thuộc vào nhu cầu, có thể chứa thêm nhiều loại chất phụ gia thông thường được sử dụng gồm chất liên kết, chất gây rắn, chất phủ, chất bôi trơn, kháng sinh, chất làm ướt, chất tạo nhũ tương, chất ổn định, chất bảo quản, chất tạo màu, chất tạo ngọt, và chất hòa tan; các dược phẩm này có thể được bào chế theo các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực.

Liều dùng dược phẩm gồm hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế có thể được xác định thích hợp theo các điều kiện khác nhau gồm đối tượng được sử dụng, đường sử dụng và triệu chứng được kiểm soát; ví dụ, trong trường hợp sử dụng qua đường miệng cho bệnh nhân trưởng thành, một liều duy nhất hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1000 mg thường là đủ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 400 mg, và một lần đến ba lần một ngày, được ưu tiên.

#### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Các ví dụ và ví dụ thử nghiệm dưới đây mô tả các đặc điểm của sáng chế một cách chi tiết hơn. Các nguyên liệu, hàm lượng mà chúng được sử dụng, các tỉ lệ của chúng, và thuốc đặc hiệu và quy trình điều chế có thể thay đổi thích hợp. Vì thế, phạm

vì của sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ cụ thể này.

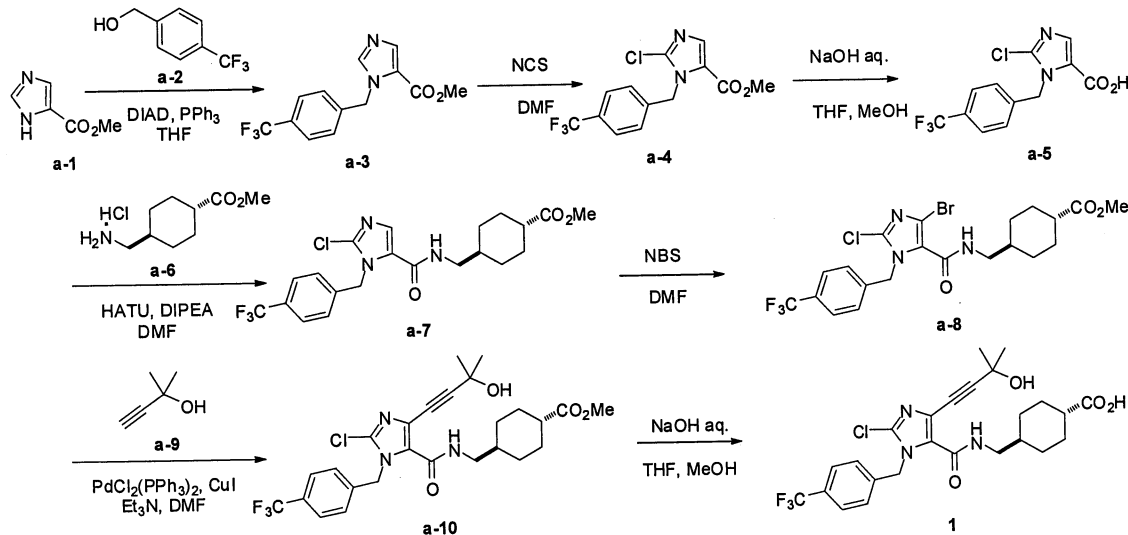
Lưu ý rằng phổ  $^1\text{H-NMR}$  thể hiện dưới đây được đo bằng phổ kế Model JNM-ECA400 (400 MHz, JEOL Ltd.) sử dụng đơtêroclorofom ( $\text{CDCl}_3$ ), đơtorometanol ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) hoặc dimetyl sulfoxit đơtêri hóa ( $\text{DMSO-d}_6$ ) làm dung môi, và tetrametylsilan (TMS) làm tiêu chuẩn bên trong. Các pha hóa được đo biểu thị bằng các trị số  $\delta$  trong ppm và trị số J (hằng số ngẫu hợp) trong Hz. Các từ viết tắt s, d, t, q, m và br lần lượt là vạch đơn, vạch đôi, vạch ba, vạch bốn, vạch bội và dải rộng. Để đo phổ khối, (ion hóa tia điện: ESI-MS), Exactive do Thermo Fisher Scientific K. K. sản xuất được sử dụng.

#### Ví dụ 1

Axit trans-4-({2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylic (hợp chất 1)

Hợp chất 1 được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

#### Công thức 22



(1) Bổ sung rượu p-triflometyl benzyl (a-2) (6,5ml, 48mmol) và triphenylphosphin ( $\text{PPh}_3$ ) (12g, 47mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-imidazol carboxylat (a-1) (5,0g, 39mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (100ml), và sau khi bổ sung nhỏ giọt dung dịch toluen (25ml, 48mmol) chứa 1,9 mol/l diisopropyl azodicarboxylat (DIAD), khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi chưng cất dung môi dưới áp suất giảm, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 50:50 đến 0:100) và tinh chế một lần nữa bằng sắc ký cột silica gel (NH) (n-hexan:etyl axetat = 90:10 đến 50:50) để thu được metyl 1-[4-

(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxylat (a-3) (hàm lượng 7,7g; hiệu suất 69%).

(2) Bổ sung N-closuxinimit (NCS) (3,6g, 27mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (a-3) nêu trên (7,7g, 27mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (54ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và sau khi chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 90:10 đến 50:50) để thu được metyl 2-clo-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxylat (a-4) (hàm lượng 3,7g; hiệu suất 43%).

(3) Bổ sung dung dịch nước (14,6ml, 58,4mmol) chứa 4 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (a-4) nêu trên (3,72g, 11,7mmol) hỗn hợp dung môi chứa THF (80ml) và metanol (80ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung 6 mol/l axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng để điều chỉnh pH đến 5 hoặc thấp hơn và tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được axit 2-clo-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxylic (a-5) (hàm lượng 3,50g; hiệu suất 98%).

(4) Bổ sung metyl trans-4-aminometyl xyclohexancarboxylat hydroclorua (a-6) (0,293g, 1,41mmol), N,N-diisopropyletylamin (DIPEA) (0,543ml, 3,20mmol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU) (0,535g, 1,41mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (a-5) nêu trên (0,390g, 1,28mmol) trong DMF (3,9ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 50:50 đến 0:100) để thu được metyl trans-4-({2-clo-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylat (a-7) (hàm lượng 0,516g; hiệu suất 88%).

(5) Bổ sung N-bromosuxinimit (NBS) (0,261g, 1,47mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (a-7) nêu trên (0,516g, 1,23mmol) trong DMF (4ml) và khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 6 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và lớp hữu cơ

được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 70:30 đến 30:70) để thu được methyl trans-4-({4-bromo-2-clo-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylat (a-8) (hàm lượng 0,536g; hiệu suất 82%).

(6) Bổ sung 2-metyl-3-butyn-2-ol (a-9) (0,260ml, 2,66mmol) và trietylamin (2,5ml) vào dung dịch chứa hợp chất (a-8) nêu trên (0,476g, 0,888mmol) trong DMF (7,5ml). Hỗn hợp thu được trong dung dịch được khử khí và sau khi bổ sung diclobis(triphenylphosphin)paladi (0,0311g, 0,0444mmol) và đồng iodia (0,0169g, 0,0887mmol), hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 50:50 đến 0:100) để thu được methyl trans-4-({2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylat (a-10) (hàm lượng 0,442g; hiệu suất 92%).

(7) Bổ sung dung dịch nước (0,70ml, 1,4mmol) chứa 2 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (a-10) nêu trên (68 mg, 0,13mmol), hỗn hợp dung môi chứa THF (0,70ml) và metanol (0,70ml) và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng 2 mol/l axit clohydric và sau khi chiết bằng clorofom, lóp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 98:2 đến 90:10) để thu được axit trans-4-({2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylic (hợp chất 1) (hàm lượng 59 mg; hiệu suất 90%). Công thức cấu trúc của hợp chất 1 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

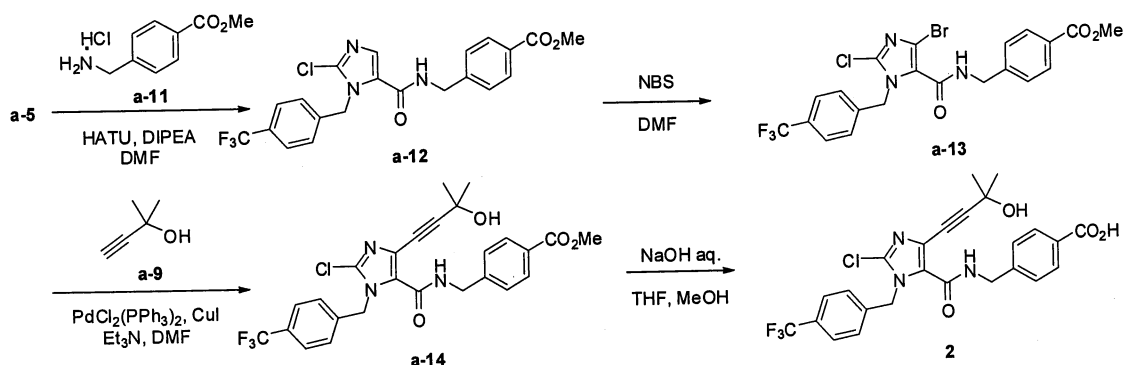
(8) Theo cùng cách thức, hợp chất 15 đến 17, 23, 24, 26, 27, 29 đến 34, 36, 38 và 39 cũng được liệt kê dưới đây trong bảng 1 được điều chế từ nguyên liệu ban đầu tương ứng. Các công thức cấu trúc của các hợp chất này và dữ liệu trên các đặc tính của chúng sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 2

Axit 4-((2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido)metyl)benzoic (hợp chất 2)

Hợp chất 2 được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 23



- (1) Bổ sung metyl p-(aminometyl)benzoat hydroclorua (a-11) (6,9g, 34mmol), DIPEA (12ml, 71mmol) và HATU (12g, 31mmol) vào dung dịch trong DMF (87ml) chứa hợp chất (a-5) (8,7g, 29mmol) như đã thu được ở ví dụ 1 và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và sau khi chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 50:50 đến 0:100) để thu được metyl 4-((2-clo-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido)metyl)benzoat (a-12) (hàm lượng 11g; hiệu suất 85%).
- (2) Bổ sung NBS (24 mg, 0,14mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (a-12) nêu trên (56 mg, 0,12mmol) trong DMF (0,6ml) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ, sau đó khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và sau khi chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 90:10 đến 50:50) để thu được metyl 4-((4-bromo-2-clo-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido)metyl)benzoat (a-13) (hàm lượng 44 mg; hiệu suất 66%).
- (3) Bổ sung 2-metyl-3-butyn-2-ol (a-9) (3,8ml, 39mmol) và trietylamin (34ml) vào dung dịch chứa hợp chất (a-13) nêu trên (6,9g, 13mmol) trong DMF (100ml). Hỗn hợp thu được trong dung dịch được khử khí và sau khi bổ sung diclobis(triphenylphosphin)paladi (0,45g, 0,65mmol) và đồng iodua (0,25g, 1,3mmol),

khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 70:30 đến 0:100) để thu được metyl 4-({2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)benzoat (a-14) (hàm lượng 4,5g; hiệu suất 65%).

(4) Bổ sung dung dịch nước (87  $\mu$ L, 0,17mmol) chứa 2 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (a-14) nêu trên (31 mg, 0,058mmol), hỗn hợp dung môi chứa THF (0,3ml) và metanol (0,3ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng 2 mol/l axit clohydric và sau khi chiết bằng clorofom, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 98:2 đến 80:20) để thu được axit 4-({2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)benzoic (hợp chất 2) (hàm lượng 19 mg; hiệu suất 70%). Công thức cấu trúc của hợp chất 2 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

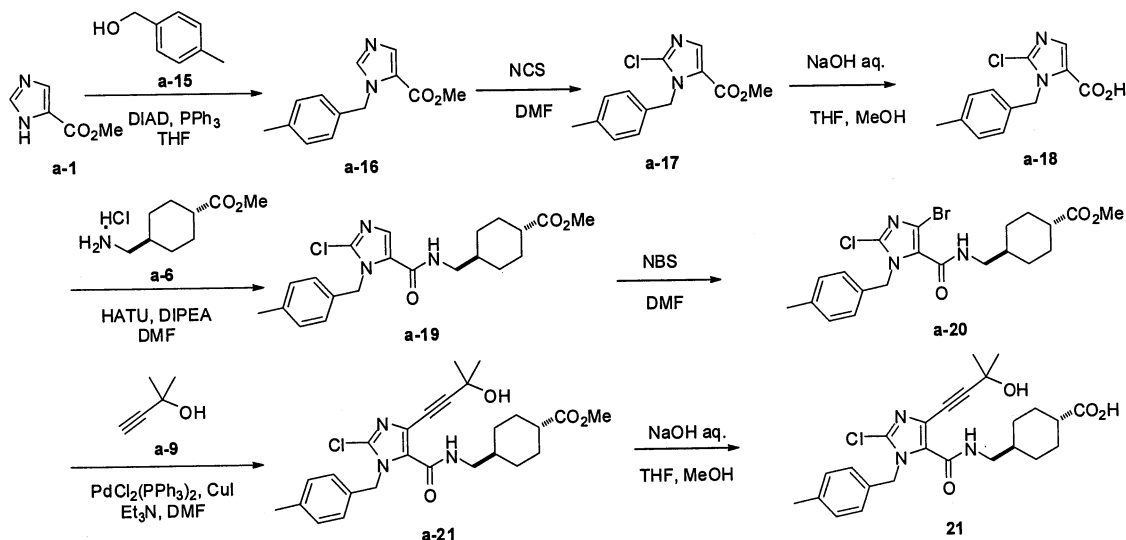
(5) Theo cùng cách thức, hợp chất 3 đến 5 và 44 cũng được liệt kê dưới đây trong bảng 1 được điều chế từ nguyên liệu ban đầu tương ứng. Các công thức cấu trúc của các hợp chất này và dữ liệu trên các đặc tính của chúng sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 3

Axit trans-4-{{2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl}xyclohexancarboxylic (hợp chất 21)

Hợp chất 21 được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 24



(1) Bổ sung rượu p-metylbenzyl (a-15) (2,9g, 24mmol) và PPh<sub>3</sub> (16g, 60mmol) vào dung dịch chứa metyl 4-imidazol carboxylat (a-1) (3,0g, 24mmol) trong THF (60ml) và sau khi bổ sung nhỏ giọt dung dịch toluen (32ml, 60mmol) chứa 1,9 mol/l DIAD, khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Sau khi chưng cất dung môi dưới áp suất giảm, thực hiện việc tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được metyl 1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat (a-16) (hàm lượng 4,3g; hiệu suất 78%).

(2) Bổ sung NCS (2,7g, 21mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (a-16) nêu trên (4,3g, 19mmol) trong DMF (90ml) và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và sau khi chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa. Sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được metyl 2-clo-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat (a-17) (hàm lượng 2,3g; hiệu suất 46%).

(3) Bổ sung dung dịch nước (3,1ml, 6,1mmol) chứa 2 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (a-17) nêu trên (0,54g, 2,0mmol) hỗn hợp dung môi chứa THF (5ml) và metanol (5ml) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Bổ sung 1mol/l axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng để điều chỉnh pH đến 5 hoặc thấp hơn và chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc để thu được axit 2-clo-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylic (a-18) (hàm lượng 0,42g; hiệu suất 81%).

(4) Bổ sung metyl trans-4-aminometyl xyclohexancarboxylat hydroclorua (a-6) (0,45g,

2,2mmol), DIPEA (0,89ml, 5,0mmol) và HATU (0,82g, 2,2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (a-18) nêu trên (0,42g, 1,7mmol) trong DMF (15ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được methyl trans-4-{[2-clo-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxamido]metyl}xyclohexancarboxylat (a-19) (hàm lượng 0,56g; hiệu suất 83%).

(5) Bổ sung NBS (0,32g, 1,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (a-19) nêu trên (0,55g, 1,4mmol) trong DMF (5ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở 60°C. Bổ sung dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 3:1) để thu được methyl trans-4-{[4-bromo-2-clo-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxamido]metyl}xyclohexancarboxylat (a-20) (hàm lượng 0,44g; hiệu suất 66%).

(6) Bổ sung 2-metyl-3-butyn-2-ol (a-9) (56  $\mu$ L, 0,57mmol) và trietylamin (0,27ml) vào dung dịch chứa hợp chất (a-20) nêu trên (0,18g, 0,38mmol) trong DMF (1ml). Hỗn hợp trong dung dịch được khử khí và sau khi bổ sung diclobis(triphenylphosphin)paladi (13 mg, 0,019mmol) và đồng iodua (3,6 mg, 0,019mmol), khuấy hỗn hợp thu được ở 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được methyl trans-4-{[2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxamido]metyl}xyclohexancarboxylat (a-21) (hàm lượng 0,097g; hiệu suất 53%).

(7) Bổ sung dung dịch nước (1ml, 2,0mmol) chứa 2 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (a-21) nêu trên (97 mg, 0,20mmol) hỗn hợp dung môi chứa THF (1ml) và metanol (1ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng 1 mol/l axit clohydric và sau khi chiết bằng clorofom, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất

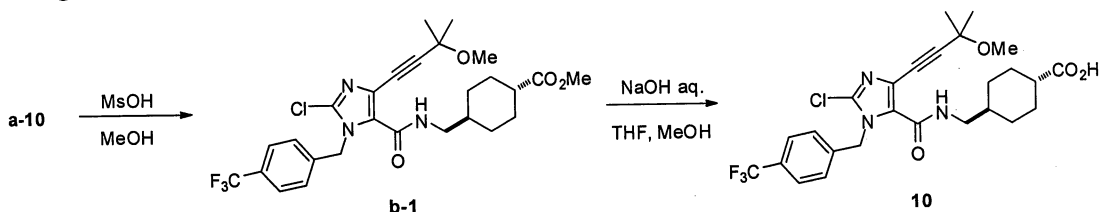
dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 10:1) để thu được axit trans-4-([2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxamido]metyl)xyclohexancarboxylic (Hợp chất 21) (hàm lượng 81 mg; hiệu suất 86%). Công thức cấu trúc của Hợp chất 21 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 4

Axit trans-4-([2-clo-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(trifluormetyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido]metyl)xyclohexancarboxylic (hợp chất 10)

Hợp chất 10 được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 25



(1) Bổ sung axit metansulfonic (MsOH) (10  $\mu$ L, 0,15mmol) vào dung dịch trong metanol (1,6ml) chứa hợp chất (a-10) (81 mg, 0,15mmol) như đã thu được ở ví dụ 1 và khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa. Tiến hành chiết bằng etyl axetat và sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 90:10 đến 30:70) để thu được metyl trans-4-([2-clo-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido]metyl)xyclohexancarboxylat (b-1 (hàm lượng 70 mg; hiệu suất 84%).

(2) Bổ sung dung dịch nước (0,19ml, 0,38mmol) chứa 2 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (b-1) nêu trên (70 mg, 0,13mmol) hỗn hợp dung môi chứa THF (1ml) và metanol (1ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng 2 mol/l axit clohydric và sau khi chiết bằng clorofom, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 98:2 đến 90:10) để thu được axit trans-4-([2-clo-4-(3-metoxi-3-

metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-

carboxamido)metyl}xyclohexancarboxylic (hợp chất 10) (hàm lượng 60 mg; hiệu suất 88%). Công thức cấu trúc của hợp chất 10 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

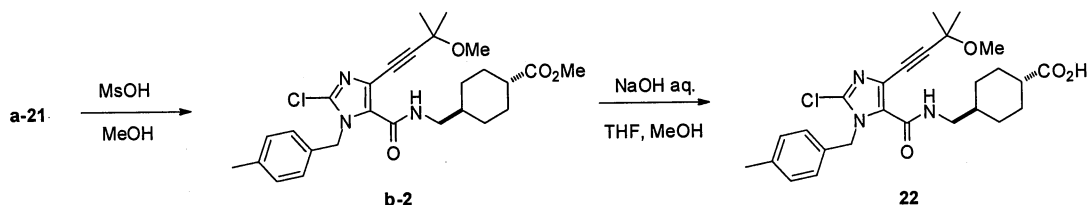
(3) Theo cùng cách thức, hợp chất 11 đến 13, 25, 28, 35, 37, 40, 41, 43, 45, 66, và 69 cũng được liệt kê dưới đây trong bảng 1 được điều chế từ nguyên liệu ban đầu tương ứng. Các công thức cấu trúc của các hợp chất này và dữ liệu trên các đặc tính của chúng sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 5

Axit trans-4-{[2-clo-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxamido]metyl}xyclohexancarboxylic (hợp chất 22)

Hợp chất 22 được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 26



(1) Bổ sung MsOH (2,5ml, 38mmol) vào dung dịch metanol (76ml) chứa hợp chất (a-21) (3,7g, 7,61mmol) như đã thu được ở ví dụ 3, và khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa. Tiến hành chiết bằng etyl axetat và sau khi làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat khan, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được metyl trans-4-{[2-clo-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxamido]metyl}xyclohexancarboxylat (b-2) (hàm lượng 2,8 mg; hiệu suất 74%).

(2) Bổ sung dung dịch nước (0,11ml, 0,47mmol) chứa 4 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (b-2) nêu trên (23 mg, 0,047mmol) hỗn hợp dung môi chứa THF (0,2ml) và metanol (0,2ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng 2 mol/l axit clohydric và sau khi chiết bằng clorofom, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel

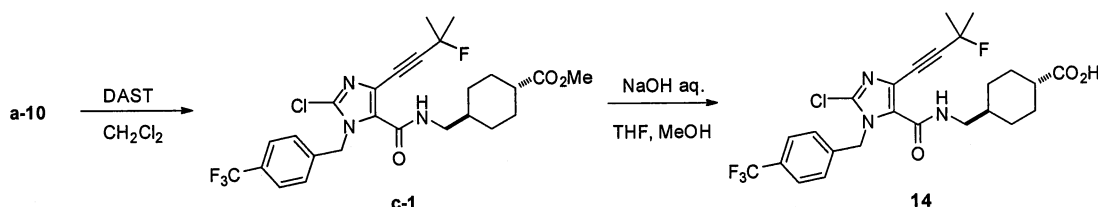
(clorofom:metanol = 4:1) để thu được trans-4-{[2-clo-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxamido]metyl}xyclohexancarboxylic acid (hợp chất 22) (hàm lượng 18 mg; hiệu suất 77%). Công thức cấu trúc của hợp chất 22 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 6

axit trans-4-({2-clo-4-(3-flo-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylic (hợp chất 14)

Hợp chất 14 được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 27



(1) Dung dịch trong diclometan (1,9ml) chứa hợp chất (a-10) (100 mg, 0,185mmol) như đã thu được ở ví dụ 1 được làm lạnh đến 0°C. Bổ sung (diethylamino)sulfat triflorua (DAST) (29  $\mu$ L, 0,22mmol) vào dung dịch được làm lạnh, và khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 3 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và sau khi chiết bằng clorofom, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 70:30 đến 0:100) để thu được metyl trans-4-({2-clo-4-(3-flo-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylat (c-1) (hàm lượng 68 mg; hiệu suất 68%).

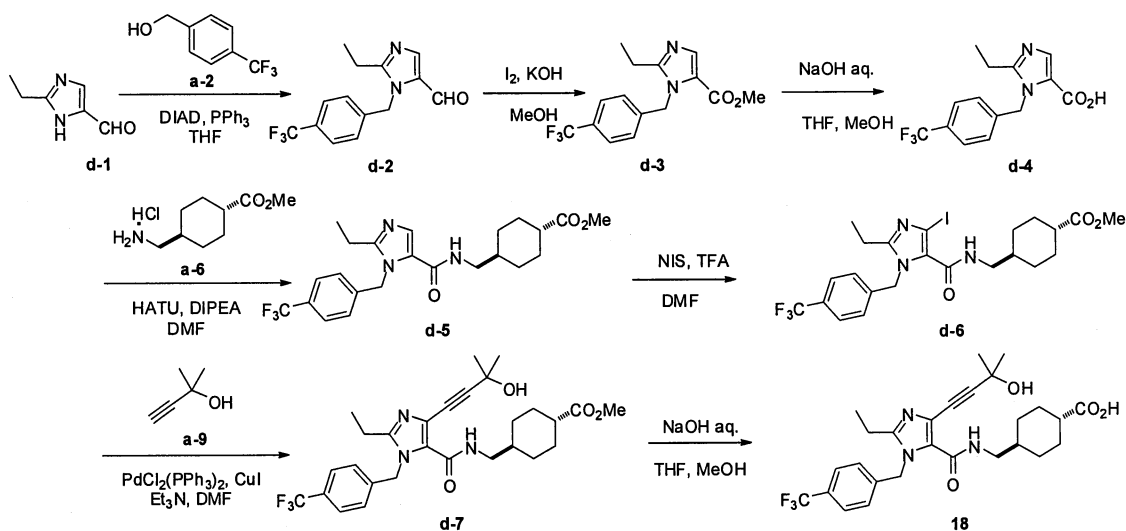
(2) Hợp chất (c-1) nêu trên được thủy phân theo cùng phương thức như ở ví dụ 1(7) để thu được axit trans-4-({2-clo-4-(3-flo-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylic (Hợp chất 14). Công thức cấu trúc của hợp chất 14 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 7

Axit trans-4-({2-Etyl-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylic (hợp chất 18)

Hợp chất 18 được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 28



(1) Bổ sung 4-triflometyl benzyl alcohol (a-2) (1,56g, 8,87mmol) và PPh<sub>3</sub> (2,5g, 9,7mmol) vào dung dịch chứa 2-etyl-1H-imidazol-5-carbaldehyt (d-1) (1,0g, 8,1mmol) trong THF (80ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C. Bổ sung dung dịch toluen (5,1ml, 9,7mmol) chứa 1,9 mol/l DIAD vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 60:40 đến 0:100) để thu được 2-etyl-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carbaldehyt (d-2) làm sản phẩm thô. Bổ sung dung dịch iodin (4,10g, 16mmol) trong metanol (60ml) và dung dịch kali hydroxit (1,80g, 32mmol) trong metanol (41ml) vào dung dịch chứa hợp chất (d-2) nêu trên trong metanol (5,6ml) ở 0°C và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung 1 mol/l axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng để điều chỉnh pH đến khoảng 5 và sau khi bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 60:40 đến 0:100) để thu được metyl 2-etyl-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxylat (d-3) (hàm lượng 780 mg; hiệu suất 31% (theo 2 bước)).

(2) Bổ sung dung dịch nước (2,0ml, 8,0mmol) chứa 4 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (d-3) nêu trên (250 mg, 0,801mmol) hỗn hợp dung môi chứa THF (4,0ml) và metanol (4,0ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng 1 mol/l axit clohydric và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel

(clorofom:metanol = 99:1 đến 80:20) để thu được 2-etyl-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxylic acid (d-4) làm sản phẩm thô. Bổ sung lần lượt methyl trans-4-aminometyl xyclohexancarboxylat hydroclorua (a-6) (270 mg, 1,30mmol), HATU (390 mg, 0,103mmol) và DIPEA (0,410ml, 2,35mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (d-4) nêu trên trong DMF (9,4ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và tiến hành chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 99:1 đến 70:30) và tinh chế một lần nữa bằng sắc ký cột silica gel (NH) (n-hexan:etyl axetat = 60:40 đến 0:100) để thu được methyl trans-4-({2-etyl-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylat (d-5) (hàm lượng 240 mg; hiệu suất 57% (theo 2 bước)).

(3) Vào dung dịch chứa the foregoing hợp chất (d-5) (50 mg, 0,11mmol) trong DMF (0,60ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở 100°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 99:1 đến 70:30) và tinh chế một lần nữa bằng sắc ký cột silica gel (NH) (n-hexan:etyl axetat = 60:40 đến 0:100) để thu được methyl trans-4-({2-etyl-4-iodo-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylat (d-6) (hàm lượng 40 mg; hiệu suất 63%).

(4) Bổ sung triethylamin (0,43ml), diclobis(triphenylphosphin)paladi (4,4 mg, 6,3  $\mu$ mol) và đồng iodua (2,4 mg, 0,013mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (d-6) nêu trên (73 mg, 0,13mmol) trong DMF (1,3ml), 2-methyl-3-butyn-2-ol (a-9) (0,037ml, 0,38mmol), và khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và sau khi chưng cất dung môi dưới áp suất giảm, chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH) (n-hexan:etyl axetat = 80:20 đến 0:100) để thu được methyl trans-4-({2-etyl-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylat (d-7) (hàm lượng 69 mg; hiệu suất 100%).

(5) Bổ sung hỗn hợp dung môi chứa THF (0,20ml) và metanol (0,20ml), dung dịch nước (0,10ml, 0,41mmol) chứa 4 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (d-7) nêu trên (22 mg, 0,040mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung 1 mol/l axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa và sau khi chiết bằng clorofom, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 99:1 đến 70:30) để thu được axit trans-4-({2-etyl-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylic (hợp chất 18) (hàm lượng 21 mg; hiệu suất 98%).

Sử dụng hợp chất 18, phương pháp giống như mô tả ở ví dụ 4 được áp dụng để điều chế hợp chất 19.

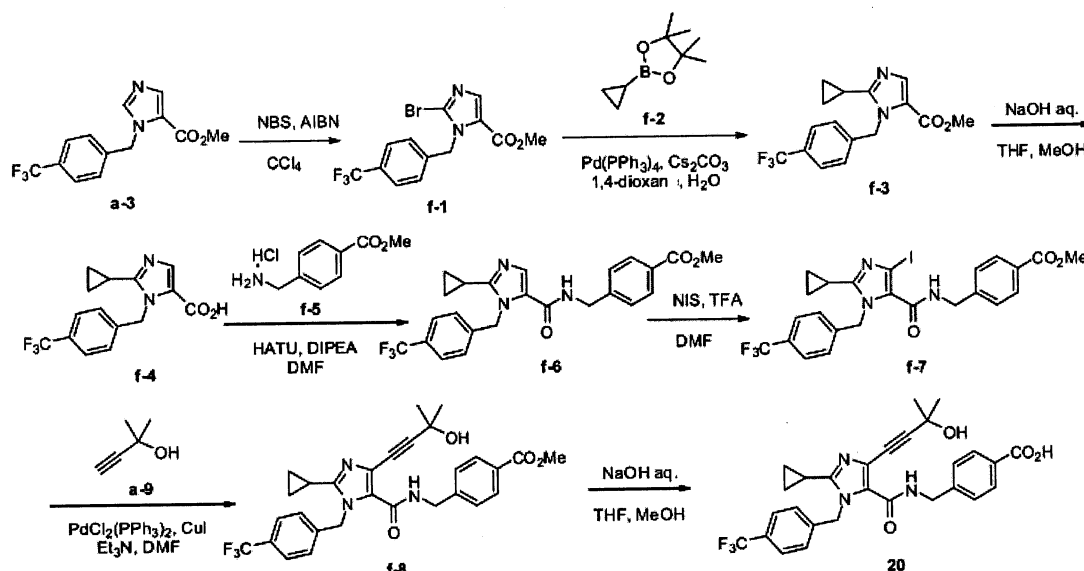
Các công thức cấu trúc của các hợp chất 18 và 19 và dữ liệu trên các đặc tính của chúng sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 8

Axit 4-({2-Xyclopropyl-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-carboxamido}metyl)benzoic (hợp chất 20)

Hợp chất 20 được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 29



(1) Bổ sung NBS (2,30g, 12,9mmol) và 2,2'-azobis(isobutyronitril) (AIBN) (53 mg, 0,323mmol) vào dung dịch trong cacbon tetracolorua (18,3ml) chứa hợp chất (a-3) (1,83g, 6,45mmol) như thu được theo phương pháp của Ví dụ 1, và khuấy hỗn

hợp thu được ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung dung dịch nước natri hydrosulfit bão hòa, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 2:1) để thu được metyl 2-bromo-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxylat (f-1) (hàm lượng 1,48g; hiệu suất 63%).

(2) Bổ sung hỗn hợp dung môi chứa 1,4-dioxan (1,0ml) và nước (0,10ml), pinacol este của axit xyclopropyl boronic (f-2) (0,559ml, 3,06mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (f-1) nêu trên (741 mg, 2,04mmol) và hỗn hợp thu được được khử khí. Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (236 mg, 0,204mmol) và xesi cacbonat (2,00g, 6,12mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở 100°C. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và tiến hành chiết bằng etyl axetat, sau đó làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được metyl 2-xyclopropyl-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxylat (f-3) (hàm lượng 80,5 mg; hiệu suất 12%).

(3) Bổ sung hỗn hợp dung môi chứa THF (1ml) và metanol (1ml), dung dịch nước (1,10ml, 4,38mmol) chứa 4 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (f-3) nêu trên (142 mg, 2,04mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung 1 mol/l axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa và tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 10:1) để thu được axit 2-xyclopropyl-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxylic (f-4) (hàm lượng 153 mg; hiệu suất 100%).

(4) Bổ sung metyl 4-aminometylbenzoat hydroclorua (f-5) (106 mg, 0,526mmol), DIPEA (0,191ml, 1,10mmol) và HATU (183 mg, 0,482mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (f-4) nêu trên (136 mg, 0,438mmol) trong DMF (4,4ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và sau khi chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất

dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 10:1) để thu được metyl 4-({2-xyclopropyl-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)benzoat (f-6) (hàm lượng 178 mg; hiệu suất 89%).

(5) Bổ sung N-iodosuxinimit (74 mg, 0,33mmol) và TFA (0,11ml) vào dung dịch chứa hợp chất (f-6) nêu trên (50 mg, 0,11mmol) trong DMF (1,1ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 10:1) để thu được metyl 4-({2-xyclopropyl-4-iodo-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)benzoat (f-7) (hàm lượng 38 mg; hiệu suất 59%).

(6) Bổ sung 2-metyl-3-butyn-2-ol (a-9) (0,018ml, 0,18mmol) và trietylamin (0,35ml) vào dung dịch chứa hợp chất (f-7) nêu trên (35 mg, 0,060mmol) trong DMF (1,0ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và bổ sung diclobis(triphenylphosphin)paladi (2,1 mg, 3,0  $\mu$ mol) và đồng iodua (1,1 mg, 6,0  $\mu$ mol), sau đó khuấy ở 50°C trong một giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 10:1) để thu được metyl 4-({2-xyclopropyl-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)benzoat (f-8) (hàm lượng 23 mg; hiệu suất 70%).

(7) Bổ sung hỗn hợp dung môi chứa THF (0,30ml) và metanol (0,30ml), dung dịch nước (0,10ml, 0,41mmol) chứa 4 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (f-8) nêu trên (22 mg, 0,041mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng 2 mol/l axit clohydric và sau khi chiết bằng clorofom, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 10:1) để thu được axit 4-({2-xyclopropyl-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)benzoic (Hợp chất 20) (hàm lượng 22 mg; hiệu suất 100%).

Sử dụng hợp chất 20, phương pháp giống như mô tả ở ví dụ 4 được áp dụng để điều chế hợp chất 46.

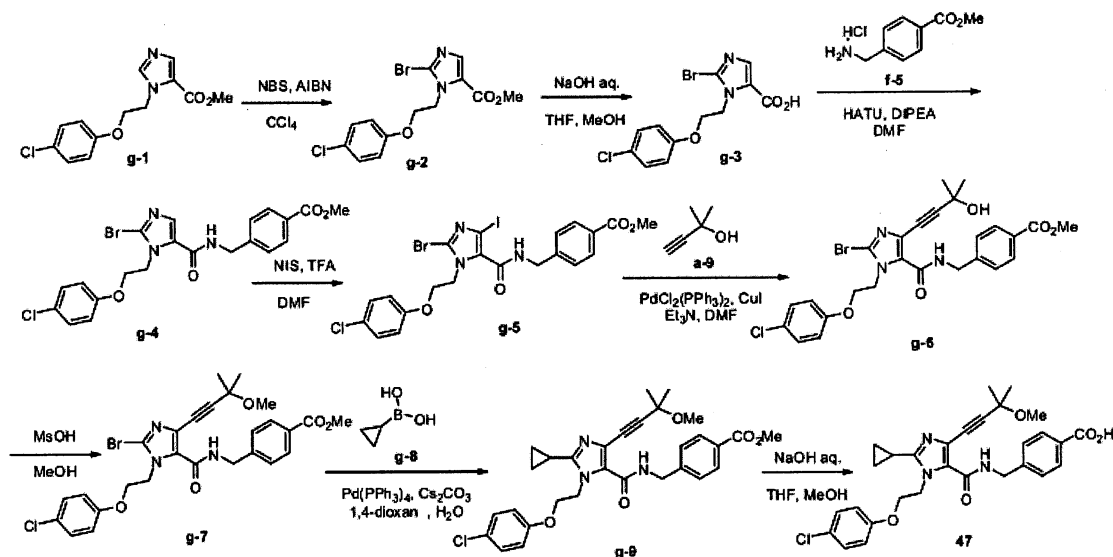
Các công thức cấu trúc của các hợp chất 20 và 46 và dữ liệu trên các đặc tính của chúng sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 9

Axit 4-((1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-2-xyclopropyl-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido)metyl)benzoic (hợp chất 47)

Hợp chất 47 được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 30



(1) Bổ sung NBS (1,27g, 7,12mmol) và 2,2'-azobis(isobutyronitril) (29 mg, 0,18mmol) vào dung dịch trong cacbon tetrachlorua (10ml) chứa methyl 1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-1H-imidazol-5-carboxylat (g-1) (1,00g, 3,56mmol) như đã thu được theo cùng phương thức như ở các ví dụ từ 1 đến 3, và khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung dung dịch nước natri hydrosulfit bão hòa, tiến hành chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydrosulfit bão hòa, nước và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được methyl 2-bromo-1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-1H-imidazol-5-carboxylat (g-2) (hàm lượng 398g; hiệu suất 31%).

(2) Bổ sung hỗn hợp dung môi chứa THF (1,4ml) và metanol (1,4ml), dung dịch nước (2,7ml, 11mmol) chứa 4 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (g-2) nêu

trên (388 mg, 1,08mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung 2 mol/l axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng, và chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc và rửa bằng nước. Các chất rắn thu được được làm khô dưới áp suất giảm để thu được axit 2-bromo-1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-1H-imidazol-5-carboxylic (g-3) (hàm lượng 325 mg; hiệu suất 87%).

(3) Bổ sung metyl 4-aminometylbenzoat hydroclorua (f-5) (220 mg, 1,09mmol), DIPEA (0,397ml, 2,27mmol) và HATU (380 mg, 1,00mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (g-3) nêu trên (314 mg, 0,909mmol) trong DMF (9,1ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 10:1) để thu được metyl 4-({2-bromo-1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)benzoat (g-4) (hàm lượng 398 mg; hiệu suất 89%).

(4) Bổ sung N-iodosuxinimit (NIS) (399 mg, 1,77mmol) và TFA (0,41ml) vào dung dịch chứa hợp chất (g-4) nêu trên (175 mg, 0,354mmol) trong DMF (3,5ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung dung dịch nước natri hydrosulfit bão hòa, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydrosulfit bão hòa, nước và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được metyl 4-({2-bromo-1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-4-iodo-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)benzoat (g-5) (hàm lượng 88,8 mg; hiệu suất 41%).

(5) Bổ sung trietylamin (0,35ml) vào dung dịch chứa hợp chất (g-5) nêu trên (84,1 mg, 0,136mmol) trong DMF (1ml), và hỗn hợp thu được được khử khí. Bổ sung 2-metyl-3-butyn-2-ol (a-9) (0,023ml, 0,23mmol), diclobis(triphenylphosphin)paladi (4,8 mg, 0,0068mmol) và đồng iodua (2,6 mg, 0,014mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl

axetat = 1:1) để thu được methyl 4-({2-bromo-1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)benzoat (g-6) (hàm lượng 120 mg; hiệu suất 75%).

(6) Bổ sung MsOH (0,028ml, 0,42mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (g-6) nêu trên (49 mg, 0,085mmol) trong metanol (1,0ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được methyl 4-({2-bromo-1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)benzoat (g-7) (hàm lượng 38 mg; hiệu suất 76%).

(7) Bổ sung hỗn hợp dung môi chứa 1,4-dioxan (1,0ml) và nước (0,10ml), monohidrat của axit xyclohexylboronic (g-8) (32 mg, 0,31mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (g-7) nêu trên và hỗn hợp phản ứng được khử khí. Bổ sung xesi cacbonat (60 mg, 0,18mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (7,1 mg, 6,1  $\mu$ mol) và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được methyl 4-({1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-2-xyclopropyl-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)benzoat (g-9) (hàm lượng 21 mg; hiệu suất 64%).

(8) Bổ sung hỗn hợp dung môi chứa THF (0,50ml) và metanol (0,50ml), dung dịch nước (46  $\mu$ L, 0,19mmol) chứa 4 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (g-9) nêu trên (20 mg, 0,037mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung 2 mol/l axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng để điều chỉnh pH đến khoảng 5 và tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 10:1) để thu được axit 4-({1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-2-

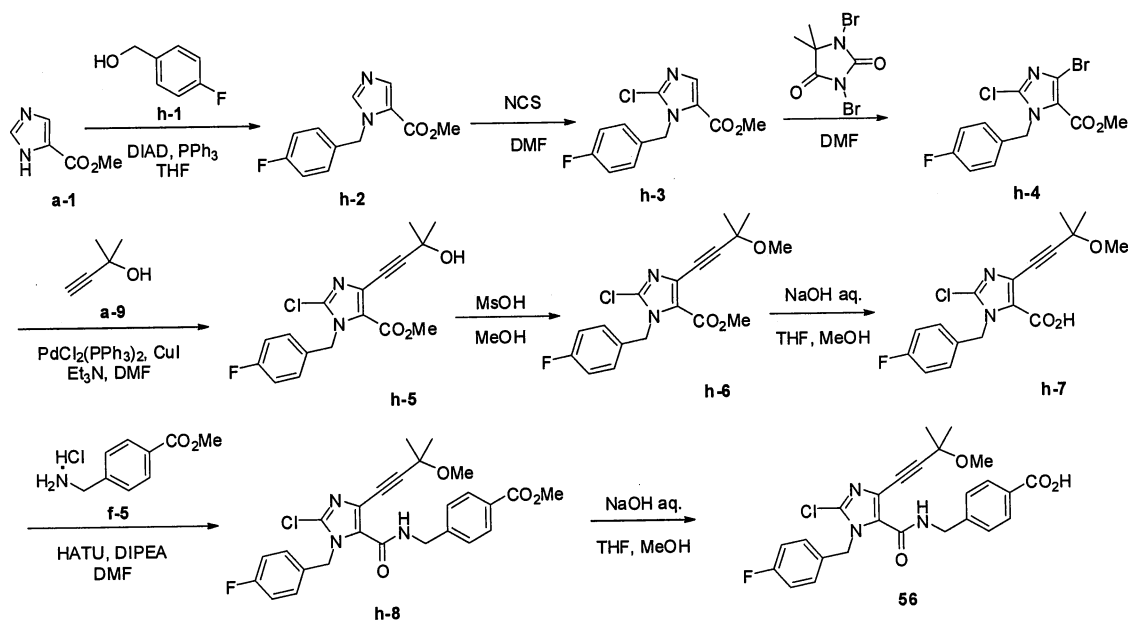
xyclopropyl-4-(3-methoxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl}benzoic (hợp chất 47) (hàm lượng 20 mg; hiệu suất 100%). Công thức cấu trúc của hợp chất 47 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 10

Axit 4-{[2-clo-1-(4-flobenzyl)-4-(3-methoxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido]metyl}benzoic (hợp chất 56)

Hợp chất 56 được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 31



(1) Bổ sung  $\text{PPh}_3$  (3,0g, 11mmol) và DIAD (2,2ml, 11mmol) vào dung dịch chứa methyl 4-imidazol carboxylat (a-1) (1,2g, 9,5mmol) và (4-flophenyl)metanol (h-1) (1,2ml, 11mmol) trong THF (12ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và bổ sung etyl axetat và n-hexan; chất rắn thu được bằng cách lọc. Dung môi trong chất lọc được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 90:10 đến 50:50) để thu được methyl 1-(4-flobenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat (h-2) (hàm lượng 1,6g; hiệu suất 73%).

(2) Khuấy dung dịch hợp chất (h-2) (1,6g, 7,0mmol) và NCS (1,0g, 7,7mmol) trong DMF (11ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Vào hỗn hợp phản ứng, dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa được bổ sung và sau khi chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, sau đó được làm khô

trên natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:ethyl axetat = 90:10 đến 50:50) để thu được metyl 2-clo-1-(4-flobenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat (h-3) (hàm lượng 0,96g; hiệu suất 52%).

(3) Khuấy dung dịch chứa hợp chất (h-3) nêu trên (0,96g, 3,6mmol) và 1,3-dibromo-5,5-dimetylimidazolin-2,4-dion (1,0g, 3,6mmol) trong DMF (7,0ml) qua đêm ở 60°C. Bổ sung thêm 1,3-dibromo-5,5-dimetylimidazolin-2,4-dion (1,0g, 3,6mmol) vào dung dịch khuấy, và khuấy hỗn hợp thu được trong 4 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa và dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và tiến hành chiết bằng ethyl axetat; lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:ethyl axetat = 90:10 đến 50:50) để thu được metyl 4-bromo-2-clo-1-(4-flobenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat (h-4) (hàm lượng 0,82g; hiệu suất 66%).

(4) Dung dịch chứa hợp chất (h-4) nêu trên (0,66g, 1,9mmol), đồng iodia (36 mg, 0,19mmol) và triethylamin (3,3ml, 24mmol) trong DMF (10ml) được khử khí và sau đó, bổ sung lần lượt diclobis(triphenylphosphin)paladi (66 mg, 0,094mmol) và 2-metyl-3-butyn-2-ol (0,55ml, 5,7mmol) và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở 60°C dưới khí quyển argon. Bổ sung nước và ethyl axetat vào dung dịch khuấy, và hỗn hợp thu được được lọc qua xelit; lớp hữu cơ trong chất lọc được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:ethyl axetat = 70:30 đến 30:70) để thu được metyl 2-clo-1-(4-flobenzyl)-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxylat (h-5) (hàm lượng 0,45g; hiệu suất 68%).

(5) Bổ sung MsOH (0,41ml, 6,3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (h-5) nêu trên (0,45g, 1,3mmol) trong metanol (8,5ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và sau khi chiết bằng clorofom, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:ethyl axetat = 90:10 đến 50:50) để thu được metyl 2-clo-1-(4-flobenzyl)-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxylat

(h-6) (hàm lượng 0,34g; hiệu suất 73%).

(6) Bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp dung môi chứa THF (3,5ml) và metanol (3,5ml), dung dịch nước (1,4ml, 2,8mmol) chứa 2 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (h-6) nêu trên (0,34g, 0,94mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung 2 mol/l axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa và sau đó dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm; bổ sung clorofom và nước vào chất cặn, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được axit 2-clo-1-(4-flobenzyl)-4-(3-metoxymethyl-1-butyl)-1H-imidazol-5-carboxylic (h-7) (hàm lượng 0,35g; hiệu suất 100%).

(7) Bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,15ml, 0,83mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (h-7) nêu trên (0,12g, 0,33mmol) và methyl 4-aminomethylbenzoat hydroclorua (f-5) (67 mg, 0,33mmol) trong DMF (1,5ml), và sau đó bổ sung HATU (0,14g, 0,37mmol) và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và tiến hành chiết bằng ethyl axetat; lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:ethyl axetat = 70:30 đến 30:70) để thu được methyl 4-{[2-clo-1-(4-flobenzyl)-4-(3-metoxymethyl-1-butyl)-1H-imidazol-5-carboxamido]methyl}benzoat (h-8) (hàm lượng 0,10g; hiệu suất 63%).

(8) Bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp dung môi chứa THF (24ml) và metanol (24ml), dung dịch nước (24ml, 96mmol) chứa 4 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (h-8) nêu trên (4,8g, 9,6mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Bổ sung 3 mol/l axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa và sau đó chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc để thu được axit 4-{[2-clo-1-(4-flobenzyl)-4-(3-metoxymethyl-1-butyl)-1H-imidazol-5-carboxamido]methyl}benzoic (hợp chất 56) (hàm lượng 4,3g; hiệu suất 93%). Công thức cấu trúc của hợp chất 56 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

(9) Theo cùng cách thức như ví dụ 10, hợp chất 48 đến 55 và 57 cũng được liệt kê dưới đây trong bảng 1 được điều chế từ nguyên liệu ban đầu tương ứng. Cũng theo cùng cách thức như ví dụ 10, hợp chất 58 và 59 cũng được liệt kê dưới đây trong bảng 1 được điều chế từ nguyên liệu ban đầu tương ứng, với điều kiện là phản ứng chuyển

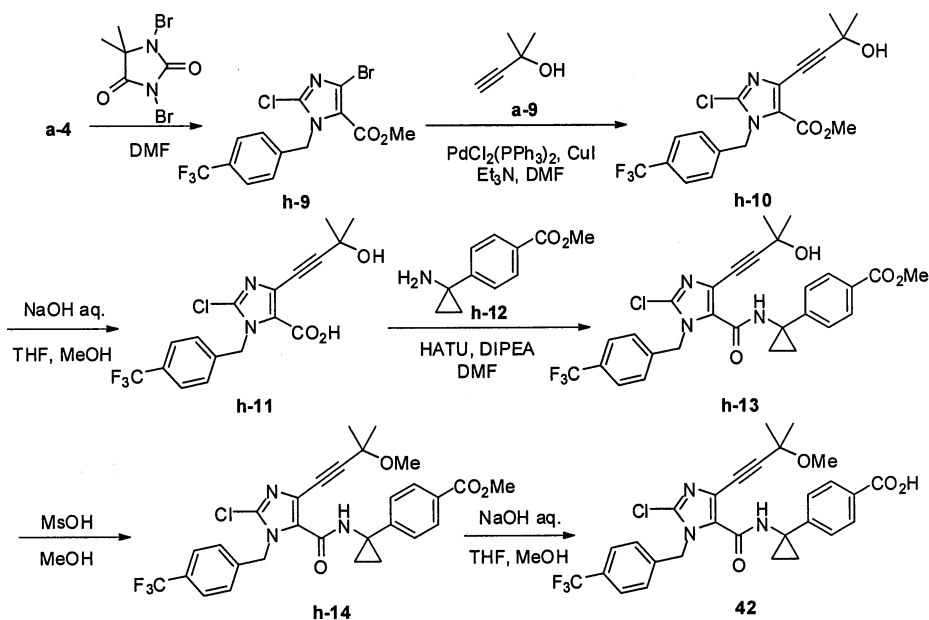
hóa nhóm hydroxyl thành nhóm metoxy như từ hợp chất (h-5) thành hợp chất (h-6) không được thực hiện.

Ví dụ 11

Axit 4-(1-{2-clo-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}xyclopropyl)benzoic (hợp chất 42)

Hợp chất 42 được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 32



(1) Dung dịch trong DMF (42ml) chứa hợp chất (a-4) (4,0g, 13mmol) như thu được theo phương pháp của ví dụ 1 và 1,3-dibromo-5,5-dimetylimidazolin-2,4-dion (7,2g, 25mmol) được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Bổ sung thêm 1,3-dibromo-5,5-dimetylimidazolin-2,4-dion (3,6g, 13mmol) vào dung dịch khuấy, và khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 6 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa và dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa vào dung dịch khuấy, và tiến hành chiết bằng etyl axetat; lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 đến 76:24) để thu được metyl 4-bromo-2-clo-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxylat (h-9) (hàm lượng 3,9g; hiệu suất 79%).

(2) Dung dịch chứa hợp chất (h-9) nêu trên (0,30g, 0,77mmol), đồng iodua (14 mg, 0,075mmol) và trietylamin (1,5ml, 11mmol) trong DMF (4,5ml) được khử khí và sau đó, bổ sung lần lượt diclobis(triphenylphosphin)paladi (53 mg, 0,075mmol) và 2-

metyl-3-butyn-2-ol (a-9) (0,22ml, 2,3mmol) và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở 60°C trong khí quyển argon. Bổ sung nước và etyl axetat vào dung dịch khuấy, và hỗn hợp thu được được lọc qua xelit; lớp hữu cơ trong chất lọc được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 90:10 đến 30:70) để thu được metyl 2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxylat (h-10) (hàm lượng 0,22g; hiệu suất 72%).

(3) Bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp dung môi chứa THF (2ml) và metanol (2ml), dung dịch nước (0,55ml, 1,1mmol) of 2 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (h-10) nêu trên (0,22g, 0,55mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Bổ sung 2 mol/l axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa và sau đó dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm; clorofom và nước được bổ sung vào chất cặn và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được axit 2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxylic (h-11) (hàm lượng 0,21 g, hiệu suất 100%).

(4) Bổ sung nhỏ giọt DIPEA (0,24ml, 1,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (h-11) nêu trên (0,21g, 0,55mmol) và metyl 4-(1-aminocyclopropyl)benzoat (h-12) (0,12g, 0,60mmol) trong DMF (3,2ml), và sau đó, bổ sung HATU (0,23g, 0,60mmol) và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và tiến hành chiết bằng etyl axetat; lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 70:30 đến 0:100) để thu được metyl 4-(1-{2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}xyclopropyl)benzoat (h-13) (hàm lượng 0,26g; hiệu suất 84%).

(5) Vào dung dịch chứa hợp chất (h-13) nêu trên (98 mg, 0,18mmol) trong metanol (2ml), bổ sung MsOH (0,057ml, 0,88mmol) và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở 60°C. Bổ sung dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và sau khi chiết bằng clorofom, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế

bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 70:30 đến 30:70) để thu được metyl 4-(1-{2-clo-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}xyclopropyl)benzoat (h-14) (hàm lượng 96 mg; hiệu suất 95%).

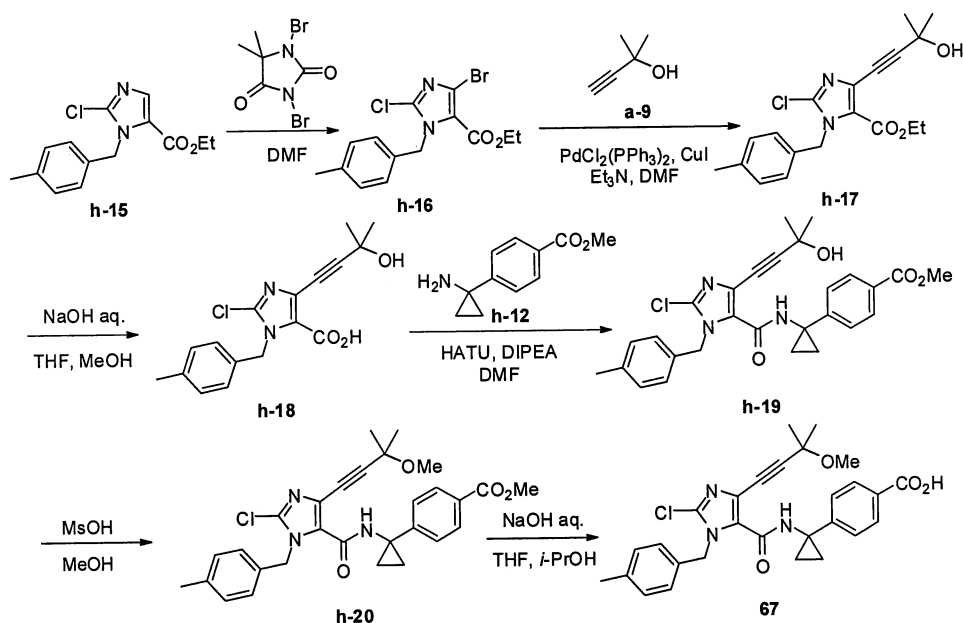
(6) Bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp dung môi chứa THF (1ml) và metanol (1ml), dung dịch nước (0,25ml, 0,50mmol) chứa 2 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (h-14) nêu trên (96 mg, 0,17mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở 50°C trong 2 giờ. Bổ sung 1 mol/l axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa và sau đó, bổ sung etyl axetat và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 98:2 đến 90:10) thu được axit 4-(1-{2-clo-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}xyclopropyl)benzoic (hợp chất 42) (hàm lượng 58 mg; hiệu suất 62%). Công thức cấu trúc của hợp chất 42 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 12

Axit 4-(1-{2-clo-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxamido}xyclopropyl)benzoic (hợp chất 67)

Hợp chất 67 được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 33



(1) Khuấy dung dịch etyl 2-clo-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat

(h-15) (7,5g, 27mmol) và 1,3-dibromo-5,5-dimetylimidazolin-2,4-dion (20g, 67mmol) trong DMF (67ml) ở 60°C trong 5 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa và dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa vào dung dịch khuấy, và tiến hành chiết bằng etyl axetat; lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 2:1) để thu được etyl 4-bromo-2-clo-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat (h-16) (hàm lượng 5,6g; hiệu suất 58%).

(2) Dung dịch hợp chất (h-16) nêu trên (5,5g, 15mmol), đồng iodua (29 mg, 0,15mmol) và triethylamin (32ml, 230mmol) trong DMF (0,65ml) được khử khí và sau đó, bổ sung lần lượt diclobis(triphenylphosphin)paladi (0,22g, 0,31mmol) và 2-metyl-3-butyn-2-ol (a-9) (3,0ml, 31mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở 90°C trong 20 giờ trong khí quyển argon. Bổ sung dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa vào hỗn hợp khuấy, và tiến hành chiết bằng etyl axetat; lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 2:1) để thu được etyl 2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylat (h-17) (hàm lượng 4,2g; hiệu suất 75%).

(3) Bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp dung môi chứa THF (16ml) và metanol (16ml), dung dịch nước (14ml, 57mmol) chứa 4 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (h-17) nêu trên (4,1g, 11mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung 2 mol/l axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa và chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc để thu được axit 2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxylic (h-18) (hàm lượng 3,8g; hiệu suất 100%).

(4) Bổ sung nhỏ giọt DIPEA (3,9ml, 22mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (h-18) nêu trên (3,0g, 8,9mmol) và metyl 4-(1-aminocyclopropyl)benzoat (h-12) (2,0g, 11mmol) trong DMF (22ml); sau đó, bổ sung HATU (3,7g, 9,8mmol) và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng và sau đó chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc để thu được metyl 4-(1-{2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-

carboxamido}xyclopropyl)benzoat (h-19) (hàm lượng 4,2g; hiệu suất 93%).

(5) Bổ sung MsOH (2,6ml, 40mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (h-19) nêu trên (4,1g, 8,1mmol) trong metanol (20ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở 60°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc; sau đó, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:ethyl axetat = 1:1), thu được methyl 4-(1-{2-clo-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxamido}xyclopropyl)benzoat (h-20) (hàm lượng 3,3g; hiệu suất 78%).

(6) bổ sung nhỏ giọt hỗn hợp dung môi chứa THF (9ml) và isopropanol (9ml), dung dịch nước (7,8ml, 31mmol) chứa 4 mol/l natri hydroxit vào dung dịch chứa hợp chất (h-20) nêu trên (3,3g, 6,3mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở 90°C trong 5 giờ. Bổ sung 2 mol/l axit clohydric vào hỗn hợp phản ứng, và chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc; sau đó, tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 10:1), thu được axit 4-(1-{2-clo-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-(4-metylbenzyl)-1H-imidazol-5-carboxamido}xyclopropyl)benzoic (hợp chất 67) (hàm lượng 2,1g; hiệu suất 67%). Công thức cấu trúc của hợp chất 67 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

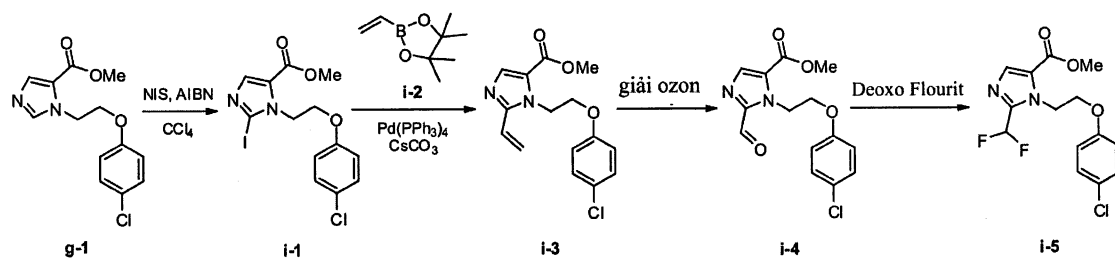
(7) Hợp chất (h-19) được thủy phân theo cùng phương thức (6) của ví dụ 12, tạo ra hợp chất 68 được nêu trong bảng 1 dưới đây.

Ví dụ 13

Axit trans-4-((1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-2-(diflometyl)-4-(3-metoxi-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido)metyl)xyclohexancarboxylic (Hợp chất 63)

Sau khi điều chế hợp chất (i-5) theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây, các quy trình giống như đã mô tả trong các ví dụ từ 1 đến 3 được sử dụng để điều chế hợp chất 63.

Công thức 34



(1) Bổ sung NIS (3,3g, 15mmol) và 2,2'-azobis(isobutyronitril) (0,12g,

0,73mmol) vào dung dịch trong cacbon tetrachlorua (150ml) chứa metyl 1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-1H-imidazol-5-carboxylat (g-1) (4,1g, 15mmol) thu được theo cùng cách thức của các ví dụ từ 1 đến 3, và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng lần lượt được rửa bằng dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa và dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa; sau khi chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được metyl 1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-2-iodo-1H-imidazol-5-carboxylat (i-1) (hàm lượng 3,7g; hiệu suất 62%).

(2) Bổ sung hỗn hợp dung môi chứa 1,4-dioxan (9,0ml) và nước (2,0ml), pinacol este của axit vinylboronic (i-2) (0,63ml, 3,7mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (i-1) nêu trên (0,50g, 1,2mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khử khí. Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0,14g, 0,12mmol) và xesi cacbonat (1,2g, 3,7mmol) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp thu được ở 110°C trong 30 phút trong ống ngưng tụ bằng chiếu xạ vi sóng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và tiến hành chiết bằng etyl axetat; lớp hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được metyl 1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-2-vinyl-1H-imidazol-5-carboxylat (i-3) (hàm lượng 0,16 mg; hiệu suất 42%).

(3) Dung dịch chứa hợp chất (i-3) nêu trên (80 mg, 0,26mmol) hỗn hợp dung môi chứa diclometan (1,3ml) và metanol (1,3ml) được tạo bọt bằng ozon trong một giờ trong khi khuấy ở -78°C. Bổ sung dimetyl sunfua (96 µL) vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó hỗn hợp được đặt ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ tiếp theo. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được metyl 1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-2-formyl-1H-imidazol-5-carboxylat (i-4) (hàm lượng 74 mg; hiệu suất 92%).

(4) Dung dịch chứa hợp chất (i-4) nêu trên (50 mg, 0,16mmol) trong diclometan (0,81ml) được làm lạnh đến 0°C. Bổ sung etanol (5 µL) và bis(2-metoxyletyl)aminosulfat triflorua (Deoxo Fluor®) (36 µL, 0,19mmol) vào dung dịch lạnh, và khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 3 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và tiến hành chiết bằng clorofom; lớp hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó được

làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:ethyl axetat = 1:1) để thu được metyl 1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-2-(diflometyl)-1H-imidazol-5-carboxylat (i-5) (hàm lượng 45 mg; hiệu suất 84%).

(5) Hợp chất 63 thu được theo cùng phương pháp như ở các ví dụ từ 1 đến 3 và Ví dụ 4, khác là hợp chất (a-4) được thay bằng hợp chất (i-5).

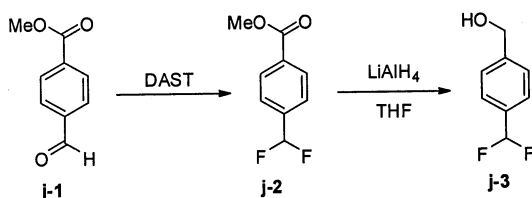
Hợp chất 64 thu được theo cùng phương pháp như ở các ví dụ từ 1 đến 3 và ví dụ 4, khác là hợp chất (a-4) được thay bằng hợp chất (i-5), và hợp chất (a-6) được thay bằng hợp chất (f-5). Các công thức cấu trúc của hợp chất 63 và 64 và dữ liệu trên các đặc tính của chúng sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 14

Axit trans-4-({2-clo-1-[4-(diflometyl)benzyl]-4-(3-metoxo-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylic (Hợp chất 60)

Sau khi tổng hợp [4-(diflometyl)phenyl]metanol (j-3) theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây, phương pháp điều chế giống như ở ví dụ 10 được áp dụng để điều chế hợp chất 60.

Công thức 35



Dưới đây mô tả phương pháp điều chế [4-(diflometyl)phenyl]metanol (j-3).

- (1) Khuấy dung dịch metyl 4-formylbenzoat (j-1) (0,90g, 5,5mmol) trong (diethylamino)sulfat triflorua (DAST) (3,6ml, 27mmol) qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và bổ sung nhỏ giọt nước vào đó. Tiến hành chiết bằng ethyl axetat và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:ethyl axetat = 1:1) để thu được metyl 4-(diflometyl)benzoat (j-2) (hàm lượng 0,98g; hiệu suất 96%).
- (2) Dung dịch chứa hợp chất (j-2) nêu trên (1,0g, 5,4mmol) trong THF (27ml) được làm lạnh đến 0°C. Bổ sung liti nhôm hydrua (0,20g, 5,4mmol) vào dung dịch lạnh này, và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung natri sulfat khan

vào hỗn hợp phản ứng, sau đó lọc qua xelit. Dung môi trong chất lọc được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được [4-(diflometyl)phenyl]metanol (j-3) (hàm lượng 0,60g; hiệu suất 70%).

(3) Hợp chất 60 thu được theo phương pháp giống như ở ví dụ 10, khác là hợp chất (h-1) được thay bằng hợp chất (j-3), và hợp chất (f-5) được thay bằng hợp chất (a-6). Công thức cấu trúc của hợp chất 60 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

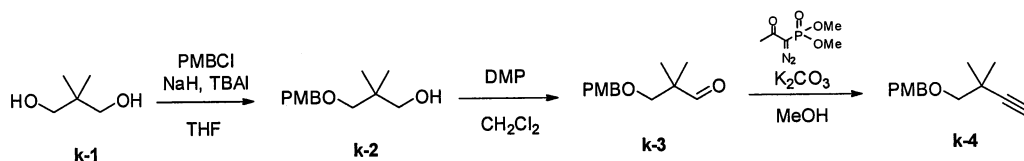
Ví dụ 15

Axit trans-4-({2-clo-1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-4-(4-hydroxy-3,3-dimetyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylic (hợp chất 61)

(1) 1-{[2,2-Dimetyl-3-butyn-1-yl]oxy}metyl}-4-metoxybenzen (hợp chất k-4)

Hợp chất (k-4) được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 36



(2) Dung dịch 2,2-dimetylpropan-1,3-diol (k-1) (1,0g, 9,6mmol) trong THF (120ml) được làm lạnh đến 0°C và sau khi bổ sung natri hydrua (60% trong dầu, 0,38g, 9,6mmol), khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 50 phút. Sau đó, bổ sung lần lượt tetra-n-butylamoni iodua (3,6g, 120mmol) và p-metoxybenzyl clorua (PMBCl) (1,5g, 9,6mmol), sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và tiến hành chiết bằng etyl axetat; sau đó, dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 70:30 đến 0:100) để thu được 3-[(4-metoxibenzyloxy)-2,2-dimetylpropan-1-ol (k-2) (hàm lượng 1,5g; hiệu suất 70%).

(3) Bổ sung periodinan Dess-Martin (3,4g, 8,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (k-2) nêu trên (1,5g, 6,7mmol) trong diclometan (33ml) dưới đá lạnh và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung natri thiosulfat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và sau khi chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 80:20 đến 20:80) để

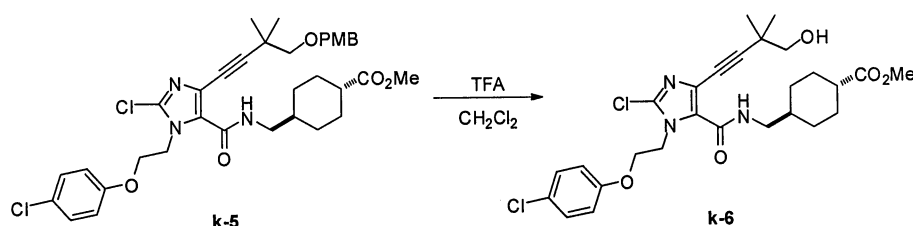
thu được 3-[(4-metoxymethyl)oxy]-2,2-dimethylpropanal (k-3) (hàm lượng 1,4g; hiệu suất 95%).

(4) Bổ sung kali cacbonat (1,3g, 9,5mmol) và dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (0,66ml, 4,4mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (k-3) nêu trên (0,70g, 3,2mmol) trong metanol (13ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica (n-hexan:etyl axetat = 80:20 đến 20:80) để thu được 1-[[2,2-dimetyl-3-butyn-1-yl]oxy]metyl}-4-metoxymethylbenzen (k-4) (hàm lượng 0,66g; hiệu suất 95%).

(5) Metyl trans-4-({2-clo-1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-4-(4-hydroxy-3,3-dimetyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylat (hợp chất k-6)

Sử dụng hợp chất (k-4) nêu trên, phương pháp giống như ví dụ 1 được áp dụng để điều chế metyl trans-4-[(2-clo-1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-4-{4-[(4-metoxymethyl)oxy]-3,3-dimetyl-1-butyn-1-yl}-1H-imidazol-5-carboxamido)metyl]xyclohexancarboxylat (k-5). Tiếp theo, theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây, loại bỏ nhóm p-metoxymethyl khỏi hợp chất (k-5) nêu trên để từ đó điều chế hợp chất (k-6):

Công thức 37



(6) Bổ sung nhỏ giọt TFA (0,17ml, 2,2mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (k-5) nêu trên (0,14g, 0,22mmol) trong diclometan (2,1ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa và sau đó, bổ sung clorofom và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được metyl trans-4-({2-clo-1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-4-(4-hydroxy-3,3-dimetyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylat (k-6) (hàm lượng 83 mg; hiệu suất 70%).

(7) Theo cùng cách thức như ví dụ 1(7), hợp chất (k-6) được thuỷ phân để điều chế hợp chất 61.

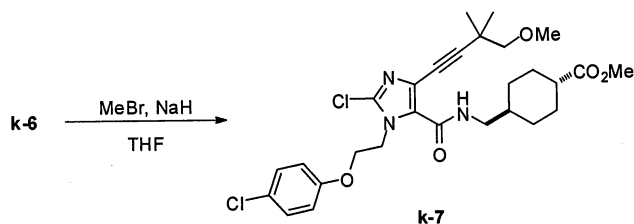
Cũng theo cùng cách thức như ví dụ 15, hợp chất 65 được điều chế từ nguyên liệu ban đầu tương ứng. Các công thức cấu trúc của hợp chất 61 và 65 và dữ liệu trên các đặc tính của chúng sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 16

trans-4-({2-clo-1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-4-(4-metoxi-3,3-dimetyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylat (hợp chất 62)

Hợp chất (k-6) được tổng hợp ở ví dụ 15 được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây, điều chế metyl trans-4-({2-clo-1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-4-(4-metoxi-3,3-dimetyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylat (hợp chất k-7):

Công thức 38



(1) Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu, 21 mg, 0,52mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (k-6) nêu trên (0,14g, 0,25mmol) trong THF (2,4ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 30 phút; sau đó, bổ sung bromometan (0,18ml, 0,37mmol) vào hỗn hợp phản ứng mà sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa và clorofom vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi trong lớp hữu cơ được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được metyl trans-4-({2-clo-1-[2-(4-clophenoxy)etyl]-4-(4-metoxi-3,3-dimetyl-1-butyn-1-yl)-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)xyclohexancarboxylat (k-7) (hàm lượng 25 mg; hiệu suất 18%).

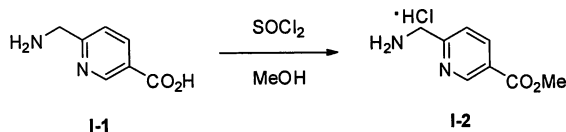
(2) Theo cùng cách thức như ví dụ 1(7), hợp chất (k-7) được thuỷ phân để điều chế hợp chất 62. Công thức cấu trúc của hợp chất 62 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 17

Axit 6-({2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)nicotinic (hợp chất 6)

Metyl 6-(aminometyl)nicotinat hydroclorua (l-2) được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 39



(1) Bổ sung thionyl clorua (0,950ml, 13,2mmol) vào dung dịch chứa axit 6-(aminometyl)nicotinic (l-1) (201 mg, 1,32mmol) trong metanol (5,0ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở 70°C. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được metyl 6-(aminometyl)nicotinat hydroclorua (l-2) làm sản phẩm thô.

(2) Hợp chất 6 được điều chế theo phương pháp giống như ở các ví dụ 1 đến 3, khác là hợp chất (a-6) được thay bằng hợp chất (l-2). Công thức cấu trúc của hợp chất 6 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

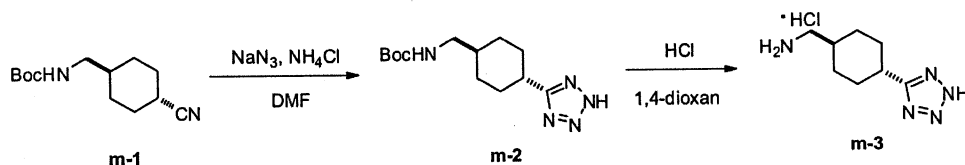
Ví dụ 18

trans-4-({2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)-1-(2H-tetrazol-5-yl)xyclohexan (hợp chất 8)

(1) Trans-4-(2H-tetrazol-5-yl)xyclohexylmetanamin hydroclorua (m-3)

Hợp chất (m-3) được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 40



(1) Bổ sung amoni clorua (1,01g, 18,9mmol) và natri azit (1,23g, 18,9mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl trans-4-xyanoxyclohexylmetylcarbamat (m-1) (1,50g, 6,29mmol) trong DMF (15ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở 140°C trong 5 giờ dưới khí quyển argon. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung nước, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (clorofom:metanol = 98:2 đến 90:10) để thu được tert-butyl trans-4-(2H-tetrazol-5-yl)xyclohexylmetylcarbamat (m-2) (hàm lượng 1,35g; hiệu suất 76%).

(2) Bổ sung dung dịch 1,4-dioxan (40ml, 160mmol) chứa 4 mol/l hydro clorua vào

dung dịch chứa hợp chất (m-2) nêu trên (1,35g, 4,80mmol) trong 1,4-dioxan (13ml), và khuấy hỗn hợp thu được qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi trong hỗn hợp phản ứng được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được trans-4-(2H-tetrazol-5-yl)xyclohexylmetanamin hydroclorua (m-3) (hàm lượng 1,09g; hiệu suất 100%).

(3) Hợp chất 8 được điều chế theo phương pháp giống như ở ví dụ 1, khác là hợp chất (a-6) được thay bằng hợp chất (m-3) nêu trên.

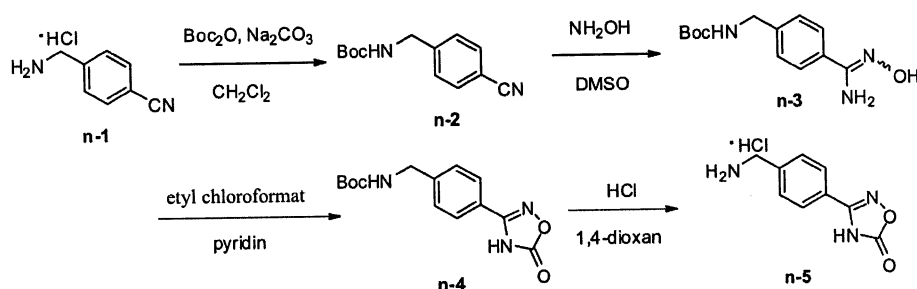
Hợp chất 7 cũng được điều chế theo phương pháp giống như ở ví dụ 1, khác là 4-(2H-tetrazol-5-yl)phenylmetanamin hydroclorua được điều chế theo cùng cách thức như hợp chất (m-3) được thế cho hợp chất (a-6). Các công thức cấu trúc của các hợp chất này 7 và 8 và dữ liệu trên các đặc tính của chúng sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Ví dụ 19

3-[4-({2-clo-4-(3-hydroxy-3-metyl-1-butyn-1-yl)-1-[4-(triflometyl)benzyl]-1H-imidazol-5-carboxamido}metyl)-phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on (hợp chất 9)

3-[4-(Aminometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on hydroclorua (n-5) được điều chế theo sơ đồ phản ứng được mô tả dưới đây:

Công thức 41



(1) Bổ sung natri cacbonat (7,54g, 71,2mmol) vào dung dịch chứa 4-aminometylbenzonitril hydroclorua (n-1) (5,00g, 29,7mmol) trong diclometan(167ml). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (7,57ml, 32,6mmol); hỗn hợp thu được được đặt vào nhiệt độ phòng để khuấy qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH) (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được tert-butyl 4-xyanobenzylcarbamate (n-2) (hàm lượng 6,48g; hiệu suất 94%).

(2) Bổ sung trietylamin (4,51ml, 32,4mmol) vào dung dịch chứa hydroxylamin

hydroclorua (2,24g, 32,3mmol) trong dimetyl sulfoxit (10,6ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Muối kết tủa được lọc và rửa bằng THF. THF được chưng cất dưới áp suất giảm và sau khi bổ sung hợp chất (n-2) nêu trên (1,50g, 6,46mmol), khuấy hỗn hợp thu được ở 75°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung nước, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được tert-butyl 4-(N'-hydroxycarbamimidoyl)benzylcarbamate (n-3) (hàm lượng 1,70g; hiệu suất 99%).

(3) Dung dịch chứa hợp chất (n-3) nêu trên (1,46g, 5,50mmol) trong pyridin (27,5ml) được làm lạnh đến 0°C. Bổ sung etyl cloformat (0,550ml, 5,78mmol) vào dung dịch lạnh, và sau khi khuấy 1 giờ ở 0°C, nhiệt độ phản ứng được nâng lên 100°C rồi khuấy tiếp qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và sau khi bổ sung nước, tiến hành chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa và được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 1:1) để thu được tert-butyl 4-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)benzylcarbamate (n-4) (hàm lượng 1,14g; hiệu suất 71%).

(4) Bổ sung dung dịch 1,4-dioxan (1,50ml, 6,00mmol) chứa 4 mol/l hydro clorua vào dung dịch chứa hợp chất (n-4) nêu trên (147 mg, 0,504mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml), và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được 3-[4-(aminometyl)phenyl]-1,2,4-oxadiazol-5(4H)-on hydroclorua (n-5) (122 mg, 100%).

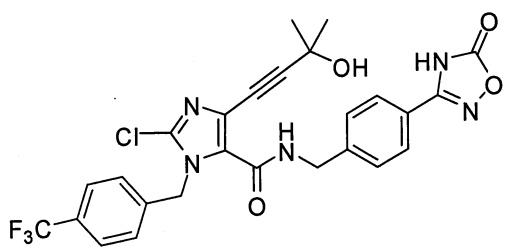
(5) Hợp chất 9 được điều chế theo phương pháp giống như ở ví dụ 1, khác là hợp chất (a-6) được thay bằng hợp chất (n-5). Công thức cấu trúc của hợp chất 9 và dữ liệu trên đặc tính của nó sẽ được thể hiện dưới đây theo bảng 1.

Bảng 1-1

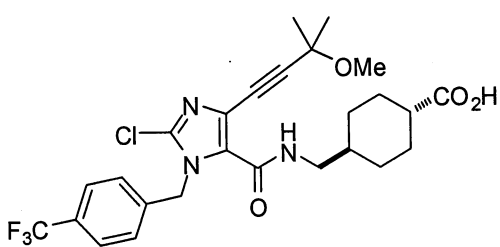
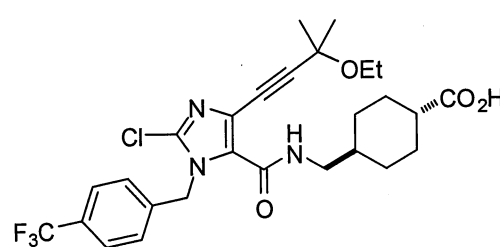
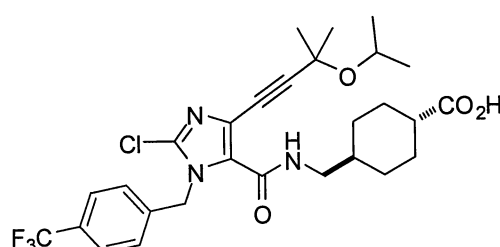
| Hợp chất số | Công thức cấu trúc | NMR, Khối lượng                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1           |                    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,95-1,05 (2H, m), 1,33-1,48 (2H, m), 1,50-1,60 (1H, m), 1,63 (6H, s), 1,82-1,91 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,18-2,30 (1H, m), 3,24 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 5,78 (2H, s), 7,20-7,28 (3H, m), 7,57 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 524 (M-H) $^-$ . |
| 2           |                    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1,44 (6H, s), 4,56 (2H, s), 5,69 (2H, s), 7,31 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,63 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,95 (2H, d, $J = 8,7$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 520 (M+H) $^+$ .                                                               |
| 3           |                    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{DMSO-}d_6$ ) $\delta$ : 1,42 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 1,44 (3H, s), 1,46 (3H, s), 5,00-5,08 (1H, m), 5,46-5,56 (2H, m), 5,60 (1H, s), 7,22 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,83 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 534 (M+H) $^+$ .  |
| 4           |                    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1,35-1,39 (4H, m), 1,55 (6H, s), 5,63 (2H, s), 7,14 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,27 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,85 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 546 (M+H) $^+$ .                                                          |

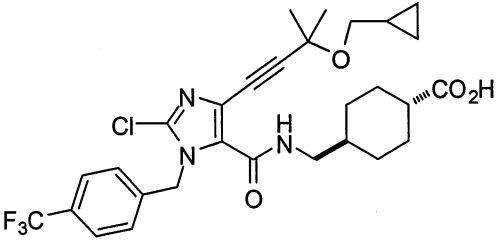
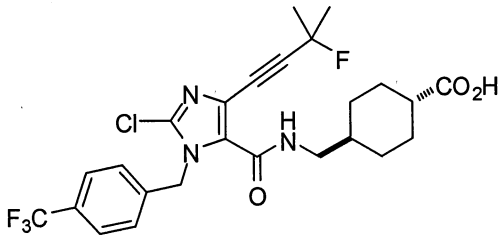
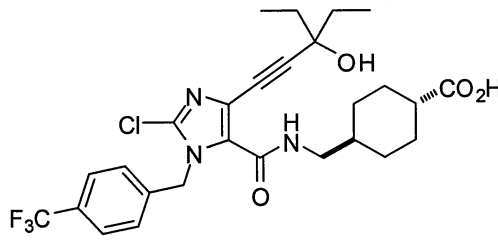
Bảng 1-2

|   |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1,40 (6H, s), 2,53 (3H, s), 4,50-4,54 (2H, m), 5,71 (2H, s), 7,16 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,21 (1H, s), 7,30 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,61 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,39-8,45 (1H, m).<br>$\text{ESI-MS } m/z$ : 534 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .                 |
| 6 |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1,54 (6H, s), 4,88 (2H, s), 5,70 (2H, s), 7,29 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,38 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 9,02 (1H, s).<br>$\text{ESI-MS } m/z$ : 521 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .                                                       |
| 7 |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1,45 (6H, s), 4,58-4,61 (2H, m), 5,70 (2H, s), 7,32 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,52 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,97 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,50-8,55 (1H, m).<br>$\text{ESI-MS } m/z$ : 542 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ .                                             |
| 8 |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1,11-1,22 (2H, m), 1,51-1,62 (8H, m), 1,62-1,73 (1H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 2,92-3,02 (1H, m), 3,21-3,27 (2H, m), 5,70 (2H, s), 7,32 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,65 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,01-8,08 (1H, m).<br>$\text{ESI-MS } m/z$ : 550 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . |

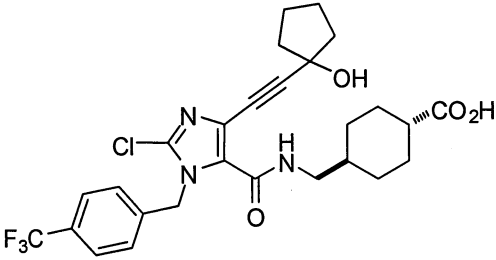
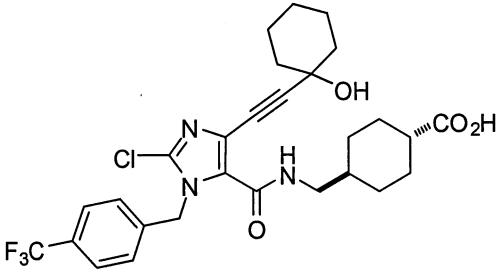
|   |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 9 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1,39 (6H, s), 4,49 (2H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 5,55-5,61 (3H, m), 7,29 (2H, d, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,45 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,68-7,76 (4H, m), 8,64 (1H, t, <i>J</i> = 6,4 Hz).<br>ESI-MS: <i>m/z</i> 558 (M-H) <sup>-</sup> . |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Bảng 1-3

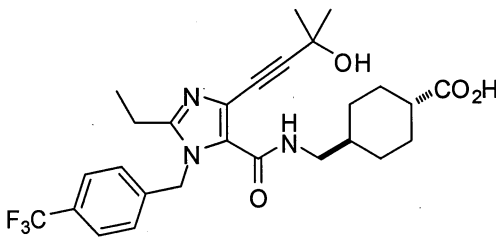
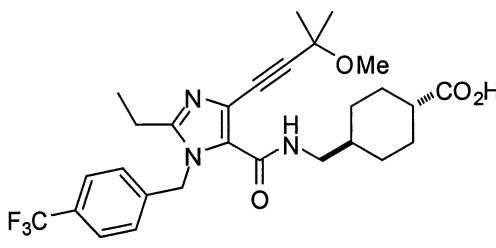
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10 |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,92-1,05 (2H, m), 1,37-1,60 (9H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 3,24 (2H, dd, <i>J</i> = 6,4, 6,4 Hz), 3,40 (3H, s), 5,77 (2H, s), 7,22 (1H, t, <i>J</i> = 6,0 Hz), 7,27 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,57 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 540 (M+H) <sup>+</sup> .                         |
| 11 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,93-1,04 (2H, m), 1,21 (3H, t, <i>J</i> = 6,9 Hz), 1,37-1,50 (2H, m), 1,50-1,61 (7H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 3,24 (2H, dd, <i>J</i> = 6,4, 6,4 Hz), 3,65 (2H, q, <i>J</i> = 7,0 Hz), 5,77 (2H, s), 7,21-7,29 (3H, m), 7,57 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 554 (M+H) <sup>+</sup> . |
| 12 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,93-1,07 (2H, m), 1,20 (6H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 1,35-1,48 (2H, m), 1,50-1,58 (7H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,22-2,33 (1H, m), 3,21-3,28 (2H, m), 4,03-4,14 (1H, m), 5,77 (2H, s), 7,20-7,30 (3H, m), 7,58 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 568 (M+H) <sup>+</sup> .                                   |

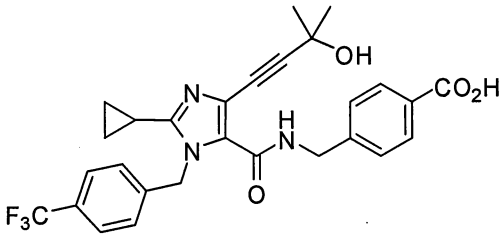
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 13 |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,19-0,24 (2H, m), 0,53-0,57 (2H, m), 0,94-1,07 (3H, m), 1,37-1,47 (2H, m), 1,51-1,61 (7H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 3,24 (2H, dd, $J$ = 6,4, 6,4 Hz), 3,42 (2H, d, $J$ = 6,9 Hz), 5,77 (2H, s), 7,21-7,29 (3H, m), 7,58 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 580 (M+H) <sup>+</sup> . |
| 14 |   | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,95-1,08 (2H, m), 1,37-1,49 (2H, m), 1,50-1,62 (1H, m), 1,72 (3H, s), 1,77 (3H, s), 1,85-1,92 (2H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J$ = 6,4, 6,4 Hz), 5,76 (2H, s), 7,09 (1H, t, $J$ = 5,7 Hz), 7,26 (2H, d, $J$ = 7,8 Hz), 7,57 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 528 (M+H) <sup>+</sup> .  |
| 15 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,92-1,14 (8H, m), 1,34-1,47 (2H, m), 1,47-1,60 (1H, m), 1,72-1,90 (6H, m), 1,99-2,07 (2H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 3,23 (2H, dd, $J$ = 6,4, 6,4 Hz), 5,77 (2H, s), 7,22-7,29 (3H, m), 7,57 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 554 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                   |

Bảng 1-4

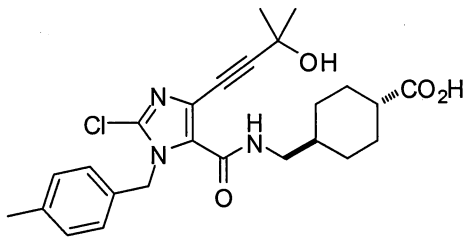
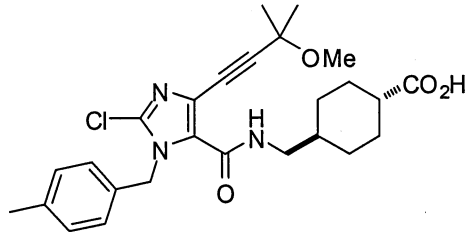
|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 16 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,94-1,07 (2H, m), 1,36-1,48 (2H, m), 1,49-1,60 (1H, m), 1,76-1,95 (6H, m), 2,00-2,08 (6H, m), 2,20-2,32 (1H, m), 3,24 (2H, dd, <i>J</i> = 6,4, 6,4 Hz), 5,77 (2H, s), 7,23-7,29 (3H, m), 7,57 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 552 (M+H) <sup>+</sup> . |
| 17 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,92-1,05 (2H, m), 1,20-2,15 (17H, m), 2,20-2,35 (1H, m), 3,23 (2H, dd, <i>J</i> = 6,4, 6,4 Hz), 5,77 (2H, s), 7,23-7,32 (3H, m), 7,57 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 566 (M+H) <sup>+</sup> .                                                         |

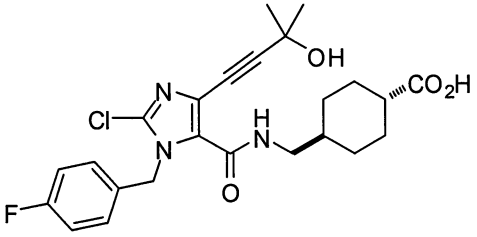
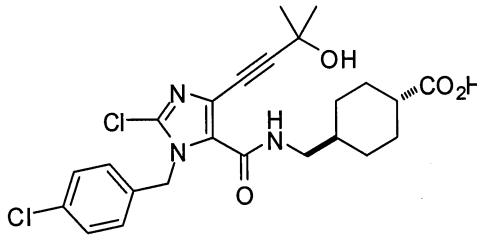
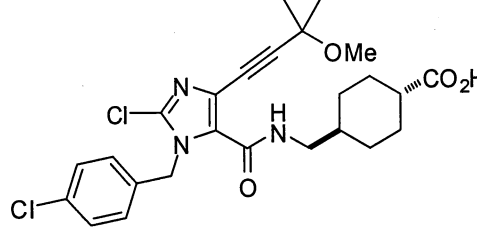
Bảng 1-5

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 18 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,91-1,05 (2H, m), 1,22-1,29 (3H, m), 1,33-1,47 (2H, m), 1,48-1,63 (7H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,61 (2H, q, <i>J</i> = 7,5 Hz), 3,22 (2H, dd, <i>J</i> = 6,4, 6,4 Hz), 5,73 (2H, s), 7,08 (2H, d, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,25-7,31 (1H, m), 7,55 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 520 (M+H) <sup>+</sup> .               |
| 19 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,92-1,06 (2H, m), 1,22-1,31 (3H, m), 1,33-1,47 (2H, m), 1,48-1,60 (7H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 1,98-2,10 (2H, m), 2,19-2,31 (1H, m), 2,61 (2H, q, <i>J</i> = 7,5 Hz), 3,22 (2H, dd, <i>J</i> = 6,4, 6,4 Hz), 3,42 (3H, s), 5,73 (2H, s), 7,08 (2H, d, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,25-7,31 (1H, m), 7,55 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 534 (M+H) <sup>+</sup> . |

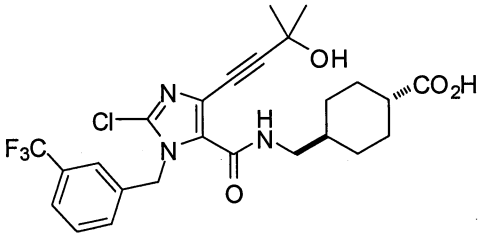
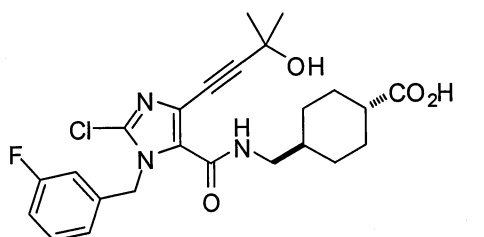
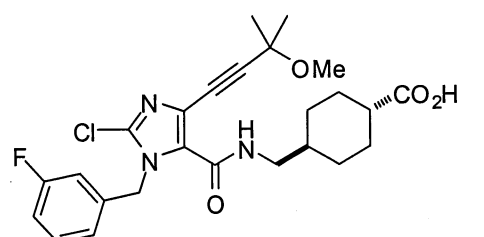
|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 20 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 0,85-0,89 (4H, m), 1,36 (6H, s), 1,98-2,02 (1H, m), 4,48 (2H, d, <i>J</i> = 6,4 Hz), 5,50 (1H, s), 5,74 (2H, s), 7,24 (2H, d, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,32 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,70 (2H, d, <i>J</i> = 8,3 Hz), 7,84 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz), 8,27 (1H, t, <i>J</i> = 6,4 Hz).<br>ESI-MS: <i>m/z</i> 526 (M+H) <sup>+</sup> . |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Bảng 1-6

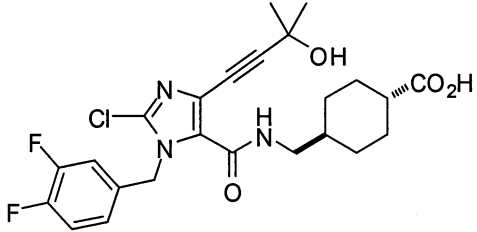
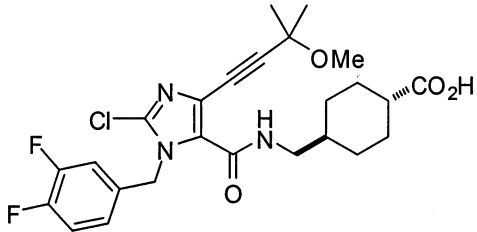
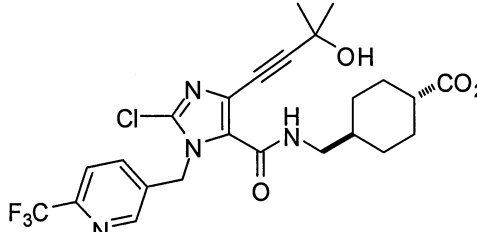
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 21 |   | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 0,84-0,95 (2H, m), 1,16-1,27 (2H, m), 1,45 (6H, s), 1,70-1,74 (2H, m), 1,84-1,88 (2H, m), 2,10 (1H, tt, <i>J</i> = 12,1, 3,3 Hz), 2,26 (3H, s), 2,49-2,52 (1H, m), 3,07 (2H, t, <i>J</i> = 6,4 Hz), 5,44 (2H, s), 5,54 (1H, s), 6,99 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,13 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz), 8,05 (1H, t, <i>J</i> = 6,0 Hz), 12,03 (1H, s).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 472 (M+H) <sup>+</sup> . |
| 22 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,92-1,06 (2H, m), 1,35-1,49 (2H, m), 1,49-1,60 (7H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,21-2,34 (4H, m), 3,25 (2H, dd, <i>J</i> = 6,4, 6,4 Hz), 3,39 (3H, s), 5,67 (2H, s), 7,06-7,13 (5H, m).<br>ESI-MS: <i>m/z</i> 486 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                                                      |

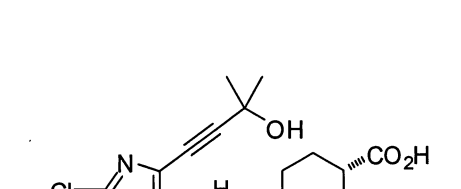
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 23 |    | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 0,84-0,95 (2H, m), 1,16-1,29 (3H, m), 1,45 (6H, s), 1,70-1,74 (2H, m), 1,84-1,88 (2H, m), 2,07-2,15 (1H, m), 3,07 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 5,47 (2H, s), 5,56 (1H, s), 7,16-7,20 (4H, m), 8,04 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,04 (1H, br s).<br>ESI-MS $m/z$ : 476 (M+H) <sup>+</sup> .                    |
| 24 |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,93-1,07 (2H, m), 1,36-1,48 (2H, m), 1,50-1,66 (7H, m), 1,84-1,92 (2H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 5,66 (2H, s), 7,11 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,19 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,26-7,29 (2H, m).<br>ESI-MS $m/z$ : 492, 494 (M+H) <sup>+</sup> .                  |
| 25 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,92-1,07 (2H, m), 1,35-1,49 (2H, m), 1,49-1,60 (7H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,21-2,40 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,40 (3H, s), 5,67 (2H, s), 7,13 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,17 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).<br>ESI-MS: $m/z$ 506 (M+H) <sup>+</sup> . |

Bảng 1-7

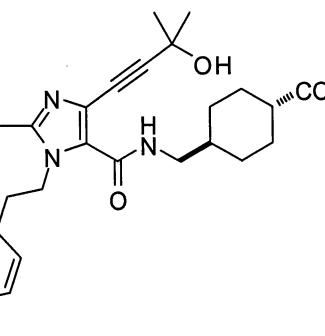
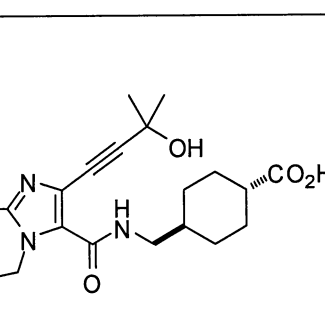
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 26 |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,93-1,06 (2H, m), 1,34-1,48 (2H, m), 1,49-1,58 (1H, m), 1,63 (6H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,19-2,28 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,66 (3H, s), 5,77 (2H, s), 7,19 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,43 (1H d, $J = 7,8$ Hz), 7,55 (1H, d, $J = 7,8$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 526 (M+H) <sup>+</sup> . |
| 27 |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,93-1,06 (2H, m), 1,35-1,48 (2H, m), 1,53-1,63 (7H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,00-2,08 (2H, m), 2,21-2,31 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 5,70 (2H, s), 6,82-6,87 (1H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 7,24-7,31 (1H, m).<br>ESI-MS $m/z$ : 576 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                |
| 28 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,93-1,06 (2H, m), 1,34-1,48 (2H, m), 1,49-1,59 (7H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,21-2,32 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,40 (3H, s), 5,71 (2H, s), 6,84-6,89 (1H, m), 6,94-7,00 (2H, m), 7,18 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 7,24-7,31 (1H, m).<br>ESI-MS $m/z$ : 490 (M+H) <sup>+</sup> .                                         |

Bảng 1-8

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 29 |    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 0,94-1,07 (2H, m), 1,31-1,43 (2H, m), 1,51-1,61 (7H, m), 1,78-1,86 (2H, m), 1,94-2,02 (2H, m), 2,16-2,26 (1H, m), 3,18 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 5,56 (2H, s), 6,95-7,00 (1H, m), 7,09-7,16 (1H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 7,96-8,02 (1H, m).<br>ESI-MS $m/z$ : 494 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .                           |
| 30 |    | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,95-1,08 (2H, m), 1,36-1,49 (2H, m), 1,51-1,60 (7H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,23-2,33 (1H, m), 3,26 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,40 (3H, s), 5,66 (2H, s), 6,94-6,99 (1H, m), 7,00-7,15 (2H, m), 7,22 (1H, t, $J = 6,4$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 508 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .                              |
| 31 |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,95-1,09 (2H, m), 1,37-1,50 (2H, m), 1,51-1,68 (7H, m), 1,85-1,93 (2H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 5,80 (2H, s), 7,26-7,31 (1H, m), 7,65 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,73 (1H, dd, $J = 8,3, 1,8$ Hz), 8,65 (1H, d, $J = 1,8$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 527 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . |

|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 32 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,93-1,06 (2H, m), 1,34-1,48 (2H, m), 1,49-1,58 (1H, m), 1,63 (6H, s), 1,82-1,90 (2H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,19-2,28 (1H, m), 3,25 (2H, dd, $J$ = 6,4, 6,4 Hz), 3,66 (3H, s), 5,77 (2H, s), 7,19 (1H, t, $J$ = 6,0 Hz), 7,35 (1H, d, $J$ = 7,3 Hz), 7,43 (1H d, $J$ = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, $J$ = 7,8 Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 473 (M+H) <sup>+</sup> . |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Bảng 1-9

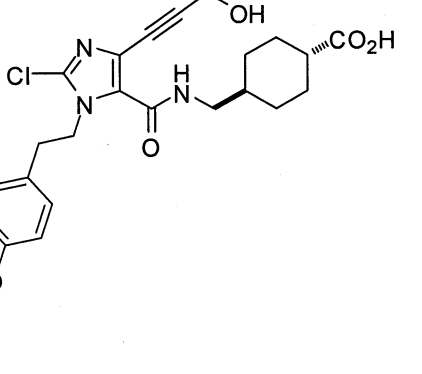
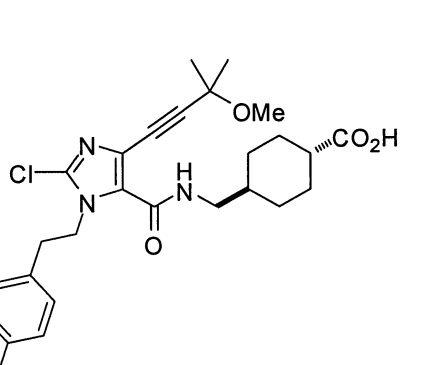
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 33 |   | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 0,92-1,03 (2H, m), 1,20-1,32 (2H, m), 1,46-1,55 (7H, m), 1,79-1,94 (4H, m), 2,09-2,17 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 3,13 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 4,35 (2H, t, $J = 7,4$ Hz), 5,58 (1H, s), 6,82 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,97 (2H, dd, $J = 7,8, 7,4$ Hz), 7,04 (2H, d, $J = 7,4$ Hz), 7,87 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,03 (1H, s).<br>ESI-MS: $m/z$ 500 (M+H) <sup>+</sup> . |
| 34 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 0,98-1,04 (2H, m), 1,19-1,24 (2H, m), 1,46-1,56 (7H, m), 1,78-1,95 (4H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 2,92 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,12 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 4,42 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 5,58 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,91 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,03 (1H, s).<br>ESI-MS: $m/z$ 504 (M-H) <sup>-</sup> .                                                               |

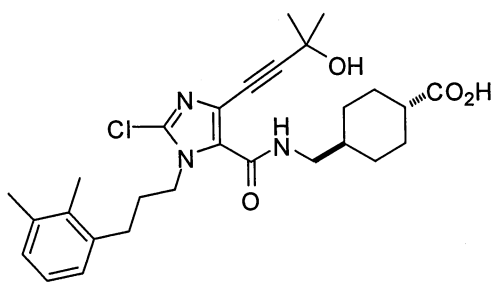
35

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0,95-1,04 (2H, m), 1,20-1,32 (2H, m), 1,46-1,55 (7H, m), 1,78-1,92 (4H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 2,91 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 3,11 (2H, dd,  $J = 6,4, 6,4$  Hz), 3,29 (3H, s), 4,38 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz), 7,12 (2H, d,  $J = 8,7$  Hz), 7,34 (2H, d,  $J = 8,3$  Hz), 8,14 (1H, t,  $J = 6,0$  Hz), 12,04 (1H, s).

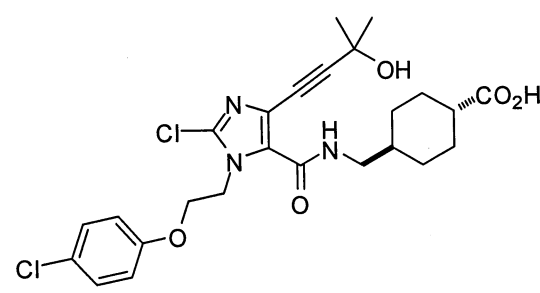
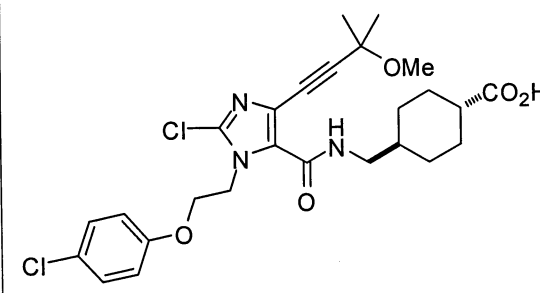
ESI-MS:  $m/z$  520 (M+H)<sup>+</sup>.

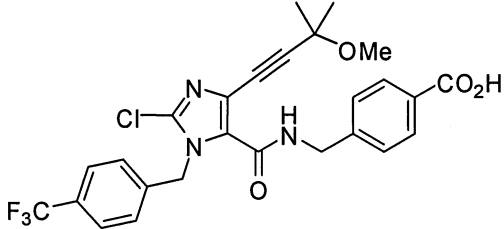
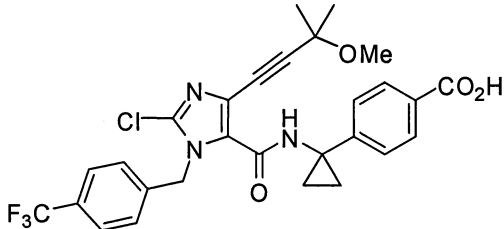
Bảng 1-10

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 36 |   | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0,98-1,04 (2H, m), 1,19-1,24 (2H, m), 1,46-1,56 (7H, m), 1,78-1,95 (4H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 2,92 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,12 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 4,42 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 5,58 (1H, s), 7,11 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,91 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,03 (1H, s).<br>ESI-MS: $m/z$ 556 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . |
| 37 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 0,92-1,03 (2H, m), 1,20-1,31 (2H, m), 1,46-1,52 (7H, m), 1,78-1,95 (4H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,96 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 3,11 (2H, dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz), 3,29 (3H, s), 4,39 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,29 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,15 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 12,04 (1H, s).<br>ESI-MS: $m/z$ 568 ( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$ . |

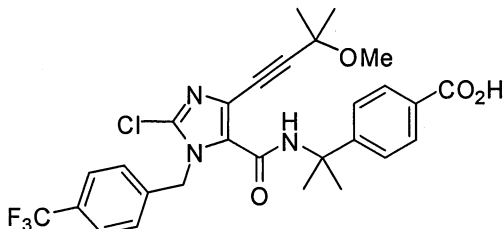
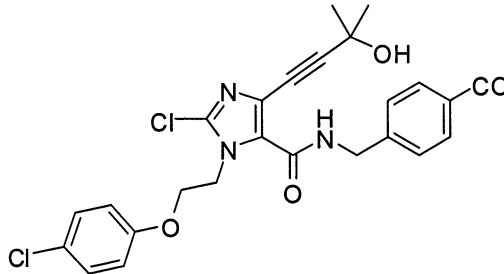
|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 38 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 0,90-1,00 (2H, m), 1,19-1,29 (3H, m), 1,45 (6H, s), 1,78-1,89 (7H, m), 2,09 (3H, s), 2,10-2,18 (2H, m), 2,21 (3H, s), 3,12 (2H, t, $J$ = 6,4 Hz), 4,28 (2H, t, $J$ = 7,1 Hz), 5,56 (1H, s), 6,92-6,98 (3H, m), 8,04 (1H, t, $J$ = 6,0 Hz), 12,03 (1H, br s).<br>ESI-MS $m/z$ : 512 (M-H) <sup>-</sup> . |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

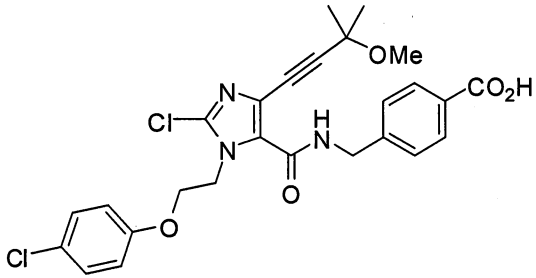
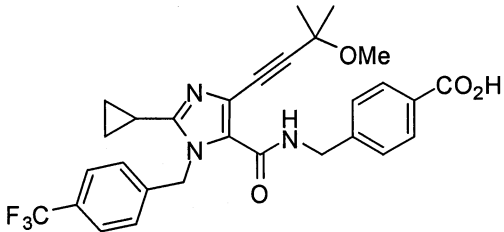
Bảng 1-11

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 39 |   | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 0,90-1,02 (2H, m), 1,18-1,32 (2H, m), 1,45-1,55 (7H, m), 1,78-1,92 (4H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 3,11 (2H, dd, $J$ = 6,4, 6,4 Hz), 4,21 (2H, t, $J$ = 5,0 Hz), 4,62 (2H, t, $J$ = 5,0 Hz), 5,54 (1H, s), 6,89 (2H, d, $J$ = 9,2 Hz), 7,30 (2H, d, $J$ = 9,2 Hz), 8,02 (1H, t, $J$ = 6,0 Hz), 12,02 (1H, s).<br>ESI-MS: $m/z$ 522 (M+H) <sup>+</sup> . |
| 40 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 0,91-1,02 (2H, m), 1,20-1,29 (2H, m), 1,45-1,55 (7H, m), 1,76-1,92 (4H, m), 3,09 (2H, dd, $J$ = 6,4, 6,4 Hz), 3,28 (3H, s), 4,20 (2H, t, $J$ = 5,0 Hz), 4,59 (2H, t, $J$ = 5,0 Hz), 6,89 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,31 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 8,26 (1H, t, $J$ = 6,0 Hz), 12,02 (1H, s).<br>ESI-MS: $m/z$ 536 (M+H) <sup>+</sup> .                    |

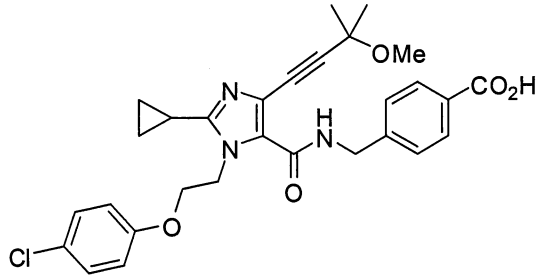
|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 41 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1,38 (6H, s), 3,28 (3H, s), 4,64 (2H, d, $J$ = 6,0 Hz), 5,80 (2H, s), 7,28 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,38 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,54-7,62 (3H, m), 8,07 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 534 (M+H) <sup>+</sup> .               |
| 42 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1,39-1,47 (4H, m), 1,55 (6H, s), 3,39 (3H, s), 5,74 (2H, s), 7,19 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,28 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,56 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,83 (1H, s), 7,97 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 560 (M+H) <sup>+</sup> . |

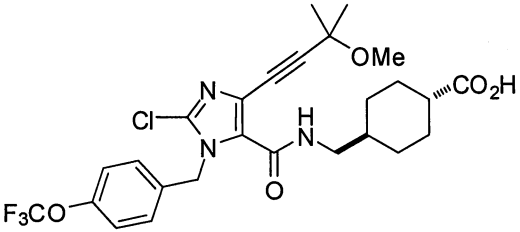
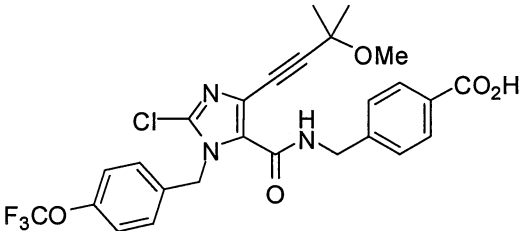
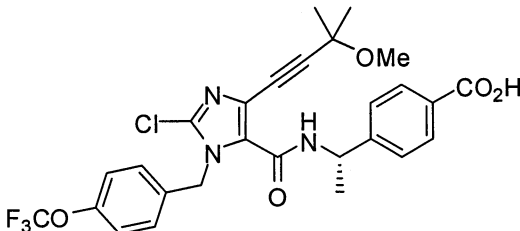
Bảng 1-12

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 43 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1,57 (6H, s), 1,74 (6H, s), 3,44 (3H, s), 5,64 (2H, s), 7,20 (2H, d, $J$ = 7,8 Hz), 7,40 (1H, s), 7,42 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,54 (2H, d, $J$ = 7,8 Hz), 8,01 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz).<br>ESI-MS: $m/z$ 562 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                 |
| 44 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1,36 (6H, s), 4,21 (2H, t, $J$ = 5,0 Hz), 4,54 (2H, d, $J$ = 6,0 Hz), 4,63 (2H, t, $J$ = 5,0 Hz), 5,52 (1H, s), 6,86 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,29 (2H, d, $J$ = 9,2 Hz), 7,48 (2H, d, $J$ = 8,3 Hz), 7,89 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 8,65 (1H, t, $J$ = 6,4 Hz).<br>ESI-MS: $m/z$ 516 (M+H) <sup>+</sup> . |

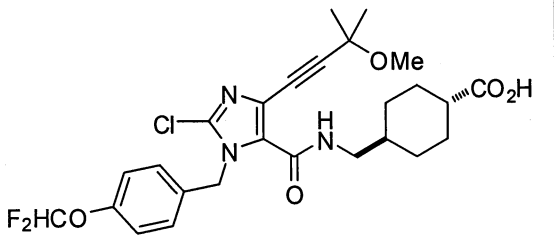
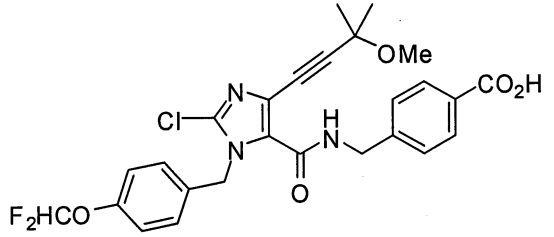
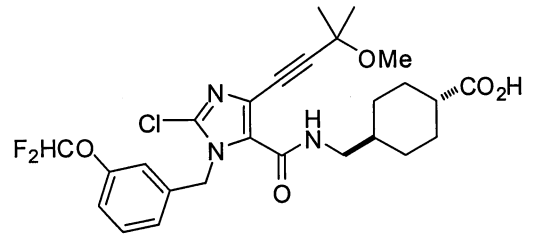
|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 45 |  | <sup>1</sup> H-NMR (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1,34 (6H, s), 3,19 (3H, s), 4,20 (2H, t, $J$ = 5,0 Hz), 4,52 (2H, d, $J$ = 6,0 Hz), 4,62 (2H, t, $J$ = 5,0 Hz), 6,86 (2H, d, $J$ = 9,2 Hz), 7,29 (2H, d, $J$ = 9,2 Hz), 7,47 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,89 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 8,87 (1H, t, $J$ = 6,0 Hz).<br>ESI-MS: $m/z$ 530 (M+H) <sup>+</sup> . |
| 46 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ : 0,95-1,00 (4H, m), 1,38 (6H, s), 1,91-2,00 (1H, m), 3,29 (3H, s), 4,55 (2H, br, s), 5,80 (2H, s), 7,27 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,35 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,63 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,94 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 540 (M+H) <sup>+</sup> .                                                    |

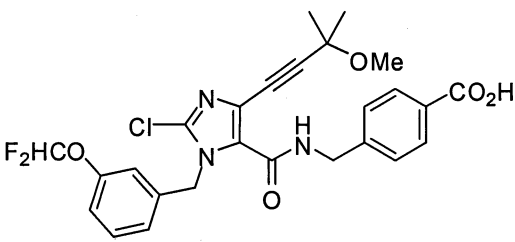
Bảng 1-13

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 47 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1,03-1,08 (2H, m), 1,12-1,17 (2H, m), 1,36 (6H, s), 2,08-2,18 (1H, m), 3,25 (3H, s), 4,33 (2H, t, $J$ = 5,0 Hz), 4,67 (2H, d, $J$ = 5,5 Hz), 4,89 (2H, d, $J$ = 5,0 Hz), 6,76 (2H, d, $J$ = 9,2 Hz), 7,20 (2H, d, $J$ = 9,2 Hz), 7,44 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,74 (1H, t, $J$ = 5,5 Hz), 8,07 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz).<br>ESI-MS: $m/z$ 536 (M+H) <sup>+</sup> . |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

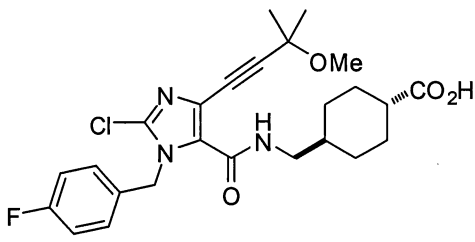
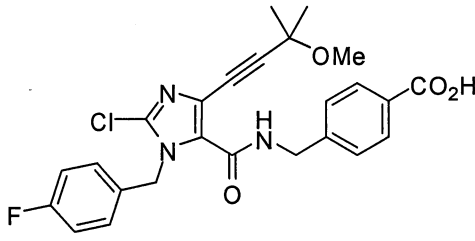
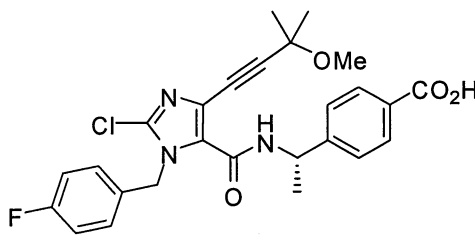
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 48 |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,95-1,05 (2H, m), 1,37-1,60 (9H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,22-2,32 (1H,m), 3,26 (2H, t, $J$ = 6,4 Hz), 3,40 (3H, s), 5,71 (2H, s), 7,12-7,29 (5H, m).<br>ESI-MS $m/z$ : 556 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                                                                       |
| 49 |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1,37 (6H, s), 3,27 (3H, s), 4,65 (2H, d, $J$ = 6,0 Hz), 5,66 (2H, s), 7,10 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,19 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,31 (2H, d, $J$ = 7,9 Hz), 7,56 (1H, t, $J$ = 5,7 Hz), 8,06 (2H, d, $J$ = 7,9 Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 550 (M+H) <sup>+</sup> .                                                                              |
| 50 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1,50 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,59 (3H, d, $J$ = 6,9 Hz), 3,38 (3H, s), 5,21-5,31 (1H, m), 5,60 (1H, d, $J$ = 15,6 Hz), 5,75 (1H, d, $J$ = 15,6 Hz), 7,13 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,20 (2H, d, $J$ = 8,6 Hz), 7,43 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz), 7,48 (1H, d, $J$ = 7,3 Hz), 8,08 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 564 (M+H) <sup>+</sup> . |

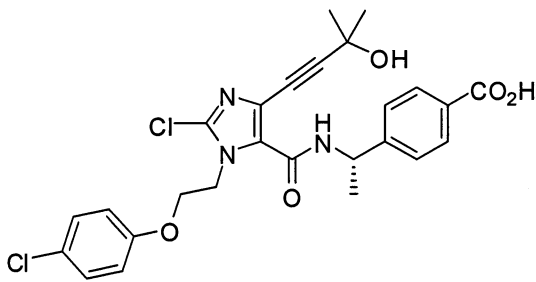
Bảng 1-14

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 51 |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,95-1,05 (2H, m), 1,37-1,48 (3H, m), 1,55 (6H, s), 1,85-1,89 (2H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 3,25 (2H, t, <i>J</i> = 6,4 Hz), 3,40 (3H, s), 5,69 (2H, s), 6,48 (1H, t, <i>J</i> <sub>H-F</sub> = 73,7 Hz), 7,06 (2H, d, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,17-7,22 (3H, m).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 538 (M+H) <sup>+</sup> .                                                      |
| 52 |   | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,38 (6H, s), 3,28 (3H, s), 4,66 (2H, d, <i>J</i> = 6,0 Hz), 5,71 (2H, s), 6,50 (1H, t, <i>J</i> <sub>H-F</sub> = 73,5 Hz), 7,07 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,22 (2H, d, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,39 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,55 (1H, t, <i>J</i> = 6,0 Hz), 8,07 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 532 (M+H) <sup>+</sup> .                                    |
| 53 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,95-1,05 (2H, m), 1,37-1,48 (3H, m), 1,56 (6H, s), 1,85-1,89 (2H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 3,25 (2H, t, <i>J</i> = 6,4 Hz), 3,40 (3H, s), 5,72 (2H, s), 6,49 (1H, t, <i>J</i> <sub>H-F</sub> = 73,5 Hz), 6,95 (1H, s), 7,00-7,05 (2H, m), 7,19 (1H, t, <i>J</i> = 6,0 Hz), 7,31 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 8,0 Hz).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 538 (M+H) <sup>+</sup> . |

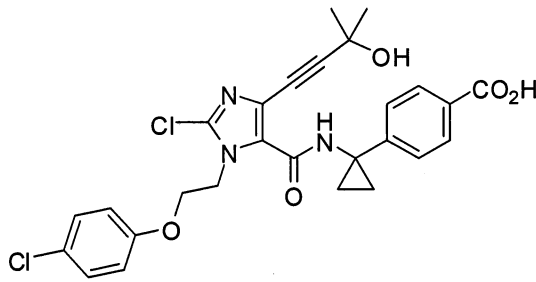
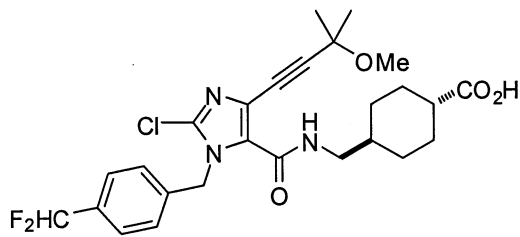
|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 54 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,39 (6H, s), 3,28 (3H, s), 4,66 (2H, d, <i>J</i> = 5,5 Hz), 5,74 (2H, s), 6,49 (1H, t, <i>J</i> <sub>H-F</sub> = 73,7 Hz), 6,98 (1H, s), 7,02-7,07 (2H, m), 7,32 (1H, dd, <i>J</i> = 8,0, 8,0 Hz), 7,39 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz), 7,56 (1H, t, <i>J</i> = 5,7 Hz), 8,07 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 532 (M+H) <sup>+</sup> . |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Bảng 1-15

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 55 |   | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 0,95-1,05 (2H, m), 1,37-1,59 (9H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 3,26 (2H, t, <i>J</i> = 6,4 Hz), 3,40 (3H, s), 5,67 (2H, s), 6,96-7,02 (2H, m), 7,14-7,22 (3H, m).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 490 (M+H) <sup>+</sup> .                                                           |
| 56 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,38 (6H, s), 3,27 (3H, s), 4,66 (2H, d, <i>J</i> = 5,5 Hz), 5,70 (2H, s), 6,99-7,04 (2H, m), 7,20-7,23 (2H, m), 7,39 (2H, d, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,54 (1H, t, <i>J</i> = 5,7 Hz), 8,07 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 484 (M+H) <sup>+</sup> .                                         |
| 57 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 1,50 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,59 (3H, d, <i>J</i> = 6,9 Hz), 3,38 (3H, s), 5,24-5,32 (1H, m), 5,57 (1H, d, <i>J</i> = 15,1 Hz), 5,70 (1H, d, <i>J</i> = 15,1 Hz), 6,94-6,99 (2H, m), 7,14-7,21 (2H, m), 7,40-7,48 (3H, m), 8,08 (2H, d, <i>J</i> = 8,2 Hz).<br>ESI-MS <i>m/z</i> : 498 (M+H) <sup>+</sup> . |

|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 58 |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1,53 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,60 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), 4,09-4,22 (2H, m), 4,65-4,75 (2H, m), 5,21 (1H, q, $J = 6,9$ Hz), 6,72 (2H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,54 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,99 (2H, d, $J = 8,2$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 530 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

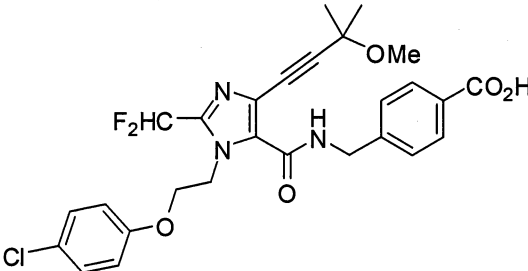
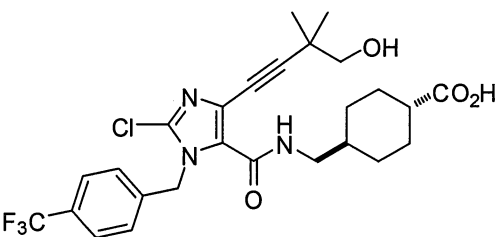
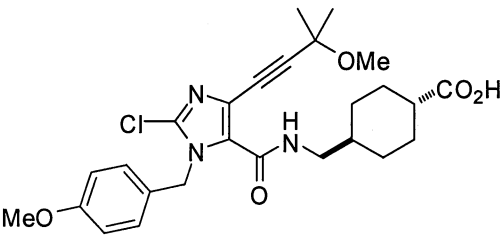
Bảng 1-16

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 59 |   | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ : 1,41-1,51 (4H, m), 1,55 (6H, s), 4,22 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,73 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 6,80 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,21 (2H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,38 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,92 (2H, d, $J = 8,5$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 542 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .                                                                            |
| 60 |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,92-1,07 (2H, m), 1,34-1,48 (2H, m), 1,48-1,62 (7H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 1,98-2,10 (2H, m), 2,20-2,31 (1H, m), 3,24 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,40 (3H, s), 5,75 (2H, s), 6,61 (1H, t, $J = 56,3$ Hz), 7,19 (1H, t, $J = 5,7$ Hz), 7,24 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,45 (2H, d, $J = 7,8$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 522 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . |

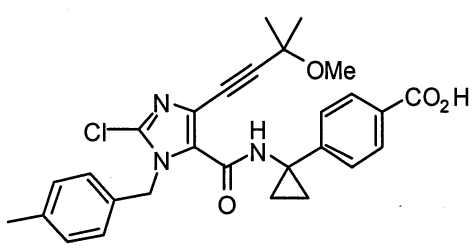
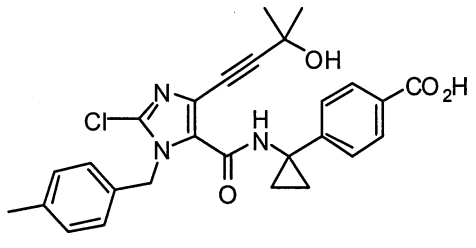
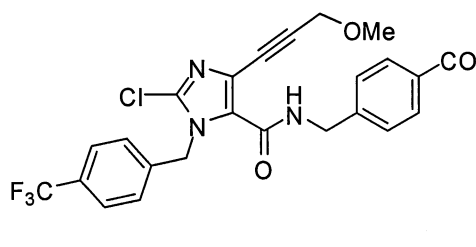
|    |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 61 |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,95-1,08 (2H, m), 1,27-1,50 (8H, m), 1,52-1,65 (1H, m), 1,87-2,10 (4H, m), 2,20-2,34 (1H, m), 3,25 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,53 (2H, s), 4,24 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 4,82 (2H, t, $J = 4,8$ Hz), 6,74 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,19 (2H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,53 (1H, t, $J = 6,0$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 536 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . |
| 62 |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,91-1,05 (2H, m), 1,28-1,66 (9H, m), 1,80-1,89 (2H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 2,20-2,31 (1H, m), 3,22 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,31 (2H, s), 3,40 (3H, s), 5,78 (2H, s), 7,25 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,56 (1H, t, $J = 8,2$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 554 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .                                                         |

Bảng 1-17

|    |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 63 |  | $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 0,98-1,12 (2H, m), 1,38-1,51 (2H, m), 1,52-1,66 (7H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 2,22-2,34 (1H, m), 3,29 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 3,39 (3H, s), 4,27 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 4,95 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 6,74 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,91 (1H, t, $J_{\text{H-F}} = 52,6$ Hz), 7,20 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,34 (1H, t, $J = 5,9$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 552 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ . |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 64 |    | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1,38 (6H, s), 3,27 (3H, s), 4,28 (2H, t, $J$ = 5,0 Hz), 4,69 (2H, d, $J$ = 5,9 Hz), 4,98 (2H, t, $J$ = 5,3 Hz), 6,73 (2H, d, $J$ = 9,1 Hz), 6,91 (1H, t, $J_{\text{H-F}}$ = 52,6 Hz), 7,20 (2H, d, $J$ = 9,1 Hz), 7,45 (2H, d, $J$ = 7,8 Hz), 7,70 (1H, t, $J$ = 5,9 Hz), 8,08 (2H, d, $J$ = 7,8 Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 546 (M+H) <sup>+</sup> . |
| 65 |    | <sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ : 0,92-1,03 (2H, m), 1,28-1,61 (9H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 3,22 (2H, t, $J$ = 6,4 Hz), 3,55 (2H, s), 5,77 (2H, s), 7,25 (2H, d, $J$ = 9,6 Hz), 7,46 (1H, t, $J$ = 6,2 Hz), 7,56 (2H, d, $J$ = 8,2 Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 540 (M+H) <sup>+</sup> .                                                            |
| 66 |  | <sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 0,95-1,05 (2H, m), 1,37-1,48 (3H, m), 1,54 (6H, s), 1,85-1,89 (2H, m), 2,03-2,07 (2H, m), 2,24-2,30 (1H, m), 3,26 (2H, t, $J$ = 6,4 Hz), 3,39 (3H, s), 3,77 (3H, s), 5,64 (2H, s), 6,82 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz), 7,12 (1H, t, $J$ = 6,2 Hz), 7,17 (2H, d, $J$ = 8,7 Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 502 (M+H) <sup>+</sup> .                                |

Bảng 1-18

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 67 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,22-1,34 (4H, m), 1,45 (6H, s), 2,32 (3H, s), 3,28 (3H, s), 5,37 (2H, s), 6,98 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,17 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,73 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 9,15 (1H, s).<br>ESI-MS $m/z$ : 506 (M+H) $^+$ .          |
| 68 |    | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 1,27-1,34 (4H, m), 1,45 (6H, s), 2,31 (3H, s), 5,38 (2H, s), 5,56 (1H, s), 6,97 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,74 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,97 (1H, s).<br>ESI-MS $m/z$ : 492 (M+H) $^+$ .          |
| 69 |  | $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 3,27 (3H, s), 4,31 (2H, s), 4,48 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,56 (2H, s), 7,30 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,35 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,71 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,85 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,95 (1H, t, $J = 6,0$ Hz).<br>ESI-MS $m/z$ : 506 (M+H) $^+$ . |

## Ví dụ thử nghiệm 1

Thử nghiệm đánh giá hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 ở chuột bằng Phương pháp thử nghiệm báo cáo

Bước đầu tiên là nhân dòng vô tính thụ thể EP4 ở chuột. Tổng RNA được chiết từ thận của chuột. Với tổng RNA được sử dụng làm mẫu, gen thụ thể EP4 chuột được nhân dòng vô tính bằng RT-PCR và vùng biến đổi của nó được tích hợp vào pShooter vector biểu hiện (Invitrogen) để bào chế vector biểu hiện thụ thể EP4 của chuột (ratEP4-pShooter).

Ở bước tiếp theo, tế bào biểu hiện thụ thể EP4 của chuột được sử dụng trong thử nghiệm báo cáo. Tế bào COS-7 (chiết từ thận của *Cercopithecus aethiops*) được

nuôi cấy trong Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) (được thế bằng 10% huyết tương từ nhau thai bò) trong bình thót cổ nuôi cấy tế bào 75 cm<sup>2</sup>. Sau khi tế bào sinh sôi đến trạng thái mảnh nhỏ, môi trường được loại bỏ và rửa bằng nước muối sinh lý được đệm bằng phosphat (PBS). Trypsin-EDTA và môi trường tăng trưởng được sử dụng để khôi phục tế bào, mà sau đó được quay ly tâm. Chất nổi bề mặt bị loại bỏ và các tế bào được tạo huyền phù trong DMEM. Huyền dịch tế bào được gieo cấy trên đĩa 96 lỗ có mật độ  $2 \times 10^4$  tế bào/100  $\mu$ L/lỗ và được nuôi cấy. DMEM được trộn với thuốc thử Plus, Lipofectamin 2000, vector biểu hiện thụ thể EP4 của chuột (ratEP4-pShooter) và vector báo cáo CRE-LUC (CLONTECH) để bào chế dung dịch chuyển nạp. Ba giờ sau khi gieo cấy tế bào, 50  $\mu$ L môi trường bị loại bỏ và bổ sung 50  $\mu$ L/lỗ chứa dung dịch chuyển nạp, sau đó nuôi cấy qua đêm. Tế bào đối chứng âm được bào chế sử dụng pShooter thay cho vector biểu hiện thụ thể. Tế bào được gieo cấy trên đĩa có 96 lỗ cho thử nghiệm báo cáo và được nuôi cấy.

Môi trường trên đĩa 96 lỗ được loại bỏ và bổ sung hợp chất thử nghiệm ở lượng 50  $\mu$ L/lỗ. Sau khi nuôi cấy ca. 30 phút, bổ sung dung dịch PGE<sub>2</sub> ( $2 \times 10^{-8}$  mol/l) một lượng 50  $\mu$ L/lỗ (nồng độ đích của PGE<sub>2</sub>:  $1 \times 10^{-8}$  mol/l). Làm đối chứng tự do PGE<sub>2</sub>, các lỗ được bổ sung môi trường thử nghiệm với một lượng 50  $\mu$ L/lỗ. Khoảng ba giờ sau, môi trường bị loại bỏ và thử nghiệm báo cáo được thực hiện theo quy trình kèm theo kit Steady-Glo Luciferase Assay System. Cường độ ánh sáng được đo bằng máy đọc vi đĩa (Fusion-FP $\alpha$ , PerkinElmer) và hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 (%) được xác định bằng công thức tính dưới đây:

$$\text{Hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 (\%)} = [1 - (\text{RLU(A,X)} - \text{RLU(0)})/(\text{RLU(PGE}_2) - \text{RLU(0)})] \times 100$$

RLU(A,X): Cường độ ánh sáng thể hiện trong các đơn vị phát quang tương ứng (RLU) cho trường hợp cả hai hợp chất thử nghiệm (A) X (mol/l) và PGE<sub>2</sub>  $10^{-8}$  mol/l được bổ sung;

RLU(PGE<sub>2</sub>): Cường độ ánh sáng cho trường hợp chỉ PGE<sub>2</sub>  $10^{-8}$  mol/l được bổ sung;

RLU(0): Cường độ ánh sáng cho trường hợp không có hợp chất thử nghiệm cũng không có PGE<sub>2</sub> được bổ sung.

Ngoài ra, đường cong liều lượng-phản ứng được lập từ các hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 ở các nồng độ khác nhau của mỗi hợp chất thử nghiệm và sử dụng công thức gần đúng dưới đây, IC<sub>50</sub> (nồng độ của hợp chất thử nghiệm cần thiết để ức chế

hoạt tính gây ra PGE<sub>2</sub> bằng 50%) được tính toán để xác định cường độ của hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 của hợp chất. Các kết quả được thể hiện ở bảng 2:

$$Y = \text{Đáy} + (\text{Đỉnh} - \text{Đáy}) / \{1 + 10^{(\text{LogIC}_{50} - \text{LogX})}\}$$

Đáy: 0

Đỉnh: 100

X: Nồng độ của hợp chất thử nghiệm (mol/l)

Y: Hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 (%)

Bảng 2

Bảng 2: Cường độ của hoạt tính đối kháng thụ thể EP4

| Hợp chất số | IC <sub>50</sub><br>(nmol/l) |
|-------------|------------------------------|
| 1           | 23,8                         |
| 2           | 14,1                         |
| 4           | 3,0                          |
| 10          | 10,9                         |
| 16          | 7,3                          |
| 20          | 64,6                         |
| 21          | 26,4                         |
| 22          | 11,8                         |
| 39          | 35,0                         |
| 40          | 9,5                          |
| 41          | 8,4                          |
| 42          | 1,7                          |
| 44          | 17,5                         |
| 45          | 5,1                          |
| 47          | 34,7                         |
| 50          | 1,1                          |
| 51          | 7,9                          |
| 52          | 7,9                          |
| 54          | 16,1                         |
| 56          | 49,9                         |
| 60          | 10,2                         |
| 61          | 26,6                         |
| 64          | 26,1                         |
| 67          | 2,1                          |
| 68          | 6,1                          |

(Các trị số là từng số trung bình hình học của ba trường hợp.)

Ví dụ thử nghiệm 2

Thử nghiệm đánh giá hiệu quả kháng viêm trên mẫu phù chân do carrageenin

ở chuột

Động vật là chuột đực Wistar (7 tuần tuổi). Thể tích của chân sau bên phải chuột được đo bằng máy đo thể tích chân (PLETHYSMOMETER, Ugo Basile Model 7141 hoặc 7150). Một giờ sau khi sử dụng hợp chất thử nghiệm qua đường miệng ở liều lượng 10 mg/5ml/kg, nhóm được xử lý carrageenin được cho dùng dung dịch carrageenin 1% trọng lượng/thể tích và nhóm không được xử lý carrageenin được cho dùng nước chung cất, mỗi nhóm được tiêm dưới da vào chân sau bên phải ở liều lượng 0,1ml. Bốn giờ sau khi xử lý bằng carrageenin (hoặc nước chung cất), thể tích chân được đo để tính toán sự thay đổi ở thể tích chân so với trị số trước khi điều trị. Hiệu quả kháng viêm của hợp chất thử nghiệm được xác nhận bằng cách sử dụng chỉ số phần trăm kháng viêm ở chân chuột (xem dưới đây). Ở các mẫu thí nghiệm này, Cerecoxib (chất ức chế COX có bán sẵn là chất chống viêm/giảm đau) được sử dụng làm đối chứng dương. Cerecoxib, khi được sử dụng trong các mẫu này, đã biểu hiện hiệu quả tối đa ở các liều lượng từ 10 đến 30 mg/kg và phần trăm kháng viêm ở chân chuột như xác định dưới đây có các trị số từ 32 đến 37 (%) đạt mức hiệu quả tối đa:

phần trăm kháng viêm ở chân chuột (%) =  $\frac{[(\text{thay đổi thể tích chân ở nhóm đối chứng} - \text{thể tích chân ở mỗi nhóm được xử lý}) / (\text{thay đổi thể tích chân ở nhóm đối chứng} - \text{thay đổi thể tích chân ở nhóm không được xử lý})] \times 100}$

Các kết quả của hợp chất theo sáng chế được thể hiện ở bảng 3. Hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế được xác nhận có hiệu quả kháng viêm xét về chỉ số phần trăm kháng viêm ở chân chuột.

Bảng 3

Bảng 3: Hiệu quả kháng viêm trên mẫu phù chân do carrageenin ở chuột

| Hợp chất số | Chỉ số phần trăm<br>kháng viêm ở chân<br>chuột (%) |
|-------------|----------------------------------------------------|
| 10          | 26                                                 |
| 22          | 19                                                 |
| 39          | 22                                                 |
| 40          | 29                                                 |
| 42          | 28                                                 |
| 47          | 26                                                 |

(Các trị số là số trung bình của các trường hợp từ 5 đến 8.)

#### Ví dụ thử nghiệm 3

Thử nghiệm đánh giá hiệu quả giảm đau trên chúng tăng cảm giác đau do carrageenin ở chuột

Động vật là chuột đực SD (5 tuần tuổi). Trước khi xử lý bằng carrageenin (hoặc nước chung cất), chuột được đo ngưỡng cảm thụ đau ở chân sau bên phải bằng phương pháp Randall-Selitto và chia thành nhóm được xử lý carrageenin và nhóm không được xử lý carrageenin nhưng đồng nhất về ngưỡng cảm thụ đau. Nhóm được xử lý carrageenin được cho dùng dung dịch carrageenin 1% trọng lượng/thể tích và nhóm không được xử lý carrageenin được cho dùng nước chung cất, mỗi nhóm được tiêm dưới da vào chân sau bên phải ở liều lượng 0,1ml. Năm giờ sau khi xử lý, tiến hành đo ngưỡng cảm thụ đau và từng con chuột có ngưỡng giảm được chọn và gom nhóm sao cho trong nhóm không có sự khác biệt về ngưỡng. Sáu giờ sau xử lý, mỗi hợp chất thử nghiệm được sử dụng bằng đường miệng ở liều lượng 10mg/5ml/kg. Nhóm đối chứng được sử dụng metylxenuloza 0,5%. Hai giờ sau khi sử dụng hợp chất thử nghiệm (8 giờ sau điều trị), tiến hành đo ngưỡng cảm thụ đau. Động vật ở nhóm sử dụng hợp chất thử nghiệm có ngưỡng cảm thụ đau lớn hơn [(ngưỡng cảm thụ đau trung bình của nhóm đối chứng) +  $2 \times$  độ lệch tiêu chuẩn] được tìm thấy là “động vật có hiệu quả” và đo phần trăm hiệu quả của mỗi hợp chất.

Các kết quả được thể hiện ở bảng 4. Hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế được xác nhận có hiệu quả giảm đau trên cơ sở xem xét phần trăm hiệu quả.

Bảng 4: Hiệu quả giảm đau trên chứng tăng cảm giác đau do Carrageenin ở chuột

| Hợp chất số | Phần trăm hiệu quả (%) |
|-------------|------------------------|
| 10          | 100                    |
| 22          | 83                     |
| 39          | 100                    |
| 40          | 100                    |
| 42          | 83                     |
| 44          | 50                     |
| 45          | 50                     |
| 47          | 67                     |
| 67          | 100                    |

(Các trị số là số trung bình của các trường hợp từ 5 đến 7)

#### Ví dụ thử nghiệm 4

Thử nghiệm đánh giá hiệu quả kháng viêm và giảm đau trên chứng viêm khớp do tá được ở chuột

Động vật là chuột đực Lewis (6 tuần tuổi). Dung dịch tá được (2 mg/mL) được tiêm trong da vào bàn chân sau bên trái của mỗi động vật ở liều lượng 0,1ml để tạo mẫu viêm khớp. Đo thể tích chân bằng máy đo thể tích chân (PLETHYSMOMETER, Ugo Basile Model 7141). Để đánh giá ngưỡng đau, sử dụng dụng cụ dò vừa với vùng thụ cảm của Pressure Application Measurement (PAM, Ugo Basile Model 38500) để chuyển gang bàn chân chuột lên cao (dorsiflexion) đến khi có biểu hiện đau hoặc không thoải mái (vocalization) và tiến hành đo lượng tải. Tám ngày sau khi được xử lý tá được, đo thể tích chân và ngưỡng đau của mỗi bàn chân được điều trị và động vật được gom nhóm để sử dụng hợp chất thử nghiệm qua đường miệng (0,3 mg/kg) trong 9 ngày theo liệu trình mỗi ngày một lần bắt đầu từ ngày 9 và kết thúc ngày 17 sau khi điều trị. Ở ngày 18 sau điều trị, tiến hành đo thể tích chân và ngưỡng đau của mỗi chân không được điều trị.

Hiệu quả kháng viêm của hợp chất thử nghiệm được xác nhận sử dụng chỉ số phần trăm triệt tiêu chứng phù chân dạng.

Phần trăm triệt tiêu chứng phù chân (%) = [(thay đổi thể tích chân ở nhóm đối chứng – thể tích chân ở mỗi nhóm điều trị)/(thay đổi thể tích chân ở nhóm đối chứng – thay đổi

thể tích chân ở nhóm không điều trị]]  $\times 100$

Đối với hiệu quả giảm đau, động vật trong nhóm hợp chất mà có ngưỡng thụ cảm đau lớn hơn [(ngưỡng thụ cảm đau trung bình của nhóm đối chứng) +  $2 \times$  độ lệch tiêu chuẩn] được phát hiện là “động vật có hiệu quả” và phần trăm hiệu quả của mỗi hợp chất được tính.

Kết quả về hiệu quả chống viêm được thể hiện ở bảng 5 và kết quả về hiệu quả giảm đau được thể hiện ở bảng 6. Hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế được xác nhận có hiệu quả chống viêm xét trên chỉ số phần trăm triệt tiêu chứng phù chân, và hiệu quả giảm đau xét trên phần trăm hiệu quả của chúng.

Bảng 5

Bảng 5: Hiệu quả chống viêm trên chứng viêm khớp do tá dược ở chuột

| Hợp chất số | Phần trăm triệt tiêu chứng phù chân (%) |
|-------------|-----------------------------------------|
| 1           | 54                                      |
| 2           | 21                                      |
| 10          | 82                                      |
| 21          | 53                                      |
| 22          | 90                                      |
| 42          | 88                                      |

(Các trị số là số trung bình của các trường hợp từ 8 đến 10)

Bảng 6

Bảng 6: Hiệu quả giảm đau trên chứng viêm khớp do tá dược ở chuột

| Hợp chất số | Phần trăm hiệu quả (%) |
|-------------|------------------------|
| 1           | 30                     |
| 2           | 38                     |
| 10          | 78                     |
| 21          | 20                     |
| 22          | 60                     |
| 42          | 90                     |

(Các trị số là số trung bình của các trường hợp từ 8 đến 10)

Ví dụ thử nghiệm 5

Thử nghiệm đánh giá hiệu quả giảm đau trên chứng đau khớp do axit monoiodoaxetic ở chuột

Động vật là chuột đực SD (6 tuần tuổi). Tiêm axit monoiodoaxetic (MIA) vào trong khớp mắt cá chân bên phải của mỗi con vật để gây ra chứng đau khớp. Ba ngày sau khi tiêm MIA, cho sử dụng hợp chất thử nghiệm (10 mg/kg) bằng đường miệng và hai giờ sau, đo lượng tải trên chân sau bên phải và trái bằng incapitance tester (Linton). Kết quả là, ở các nhóm sử dụng hợp chất 10, 22 và 42, chỉ số triệt tiêu chứng đau khớp mắt cá chân phải được xác nhận theo tỉ lệ đo giữa lượng tải trên các chân bên phải và trái.

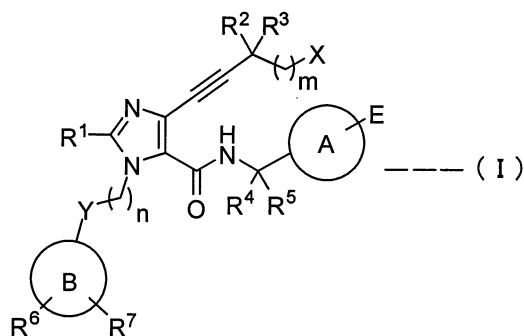
Kết quả đã xác nhận theo ví dụ thử nghiệm 5 là hợp chất 4-alkynylimidazol theo sáng chế có hiệu quả giảm đau tốt.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất 4-alkynylimidazol (I) theo sáng chế có hoạt tính đối kháng thụ thể EP4 mạnh và hữu ích làm được phẩm cụ thể dự định cho việc điều trị các bệnh liên quan đến thụ thể EP4. Ví dụ, chúng có hiệu quả làm thuốc chống viêm và hoặc giảm đau cho các bệnh viêm và các bệnh có liên quan đến các loại chứng đau. Ngoài ra, chúng hữu ích để điều trị các bệnh miễn dịch do viêm gây ra do phá hủy mô từ việc hoạt hóa tế bào Th1 và/hoặc tế bào Th17.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất 4-alkynylimidazol có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó vòng A là xyclohexyl được thế bởi E ở vị trí số 4 hoặc phenyl được thế bởi E ở vị trí số 4;

vòng B là xycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl;

m là 0 đến 2;

n là 1 đến 3;

R¹ là nguyên tử hydro, nhóm C₁ đến C₄ alkyl, nhóm C₁ đến C₄ alkoxy, nguyên tử halogen, hoặc nhóm C₁ đến C₄ haloalkyl;

mỗi R² và R³ độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen hoặc nhóm C₁ đến C₄ alkyl hoặc có thể, kết hợp với nguyên tử cacbon liền kề với R² và R³, tạo thành vòng cacbon C₃ đến C₆;

mỗi R⁴ và R⁵ độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁ đến C₄ alkyl hoặc có thể, kết hợp với nguyên tử cacbon liền kề với R⁴ và R⁵, tạo thành vòng cacbon C₃ đến C₆, và mỗi R⁶ và R⁷ độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C₁ đến C₄ alkyl, nhóm C₁ đến C₄ alkoxy, nhóm C₁ đến C₄ hydroxyalkyl, nhóm carboxyl, nhóm xyano, nguyên tử halogen, nhóm C₁ đến C₄ haloalkyl, hoặc nhóm C₁ đến C₄ haloalkoxy;

X là -OR⁸, -NR⁹R¹⁰ hoặc nguyên tử halogen;

R⁸ là nguyên tử hydro, nhóm C₁ đến C₄ alkyl hoặc nhóm C₁ đến C₄ haloalkyl;

mỗi  $R^9$  và  $R^{10}$  độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  alkyl hoặc có thể, kết hợp với nguyên tử nitơ liền kề với  $R^9$  và  $R^{10}$ , tạo thành dị vòng chứa nitơ, Y là liên kết đơn, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; và

E là  $-CO_2H$ ,  $-CO_2P$  với P là alkyl, proxetil, và medoxomil; hoặc bioisostere của nhóm carboxyl tiêu biểu là axit hydroxamic ( $-CO-NH-OH$ ), sulfonamit ( $-NH-SO_2-C_1$  đến  $C_6$  alkyl), axylxyanamit ( $-CO-NH-CN$ ), axylsulfonamit ( $-CO-NH-SO_2-C_1$  đến  $C_6$  alkyl.  $-SO_2-NH-CO-C_1$  đến  $C_6$  alkyl), tetrazolyl, oxadiazolonyl, oxadiazolthionyl, oxathiadiazolyl, thiadiazolonyl, triazolthionyl, và hydroxyisoxazolyl].

2. Hợp chất 4-alkynylimidazol theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức chung (I) nêu trên, X là  $-OR^8$ ,  $R^8$  là như được định nghĩa trong điểm 1 và m là 0.

3. Hợp chất 4-alkynylimidazol theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức chung (I) nêu trên, cả  $R^2$  và  $R^3$  là nhóm methyl.

4. Hợp chất 4-alkynylimidazol theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức chung (I) nêu trên,  $R^1$  là nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm xyclopropyl, nguyên tử clo, nhóm diflometyl, hoặc nhóm triflometyl.

5. Hợp chất 4-alkynylimidazol theo điểm 4 hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức chung (I) nêu trên,  $R^1$  là nguyên tử clo.

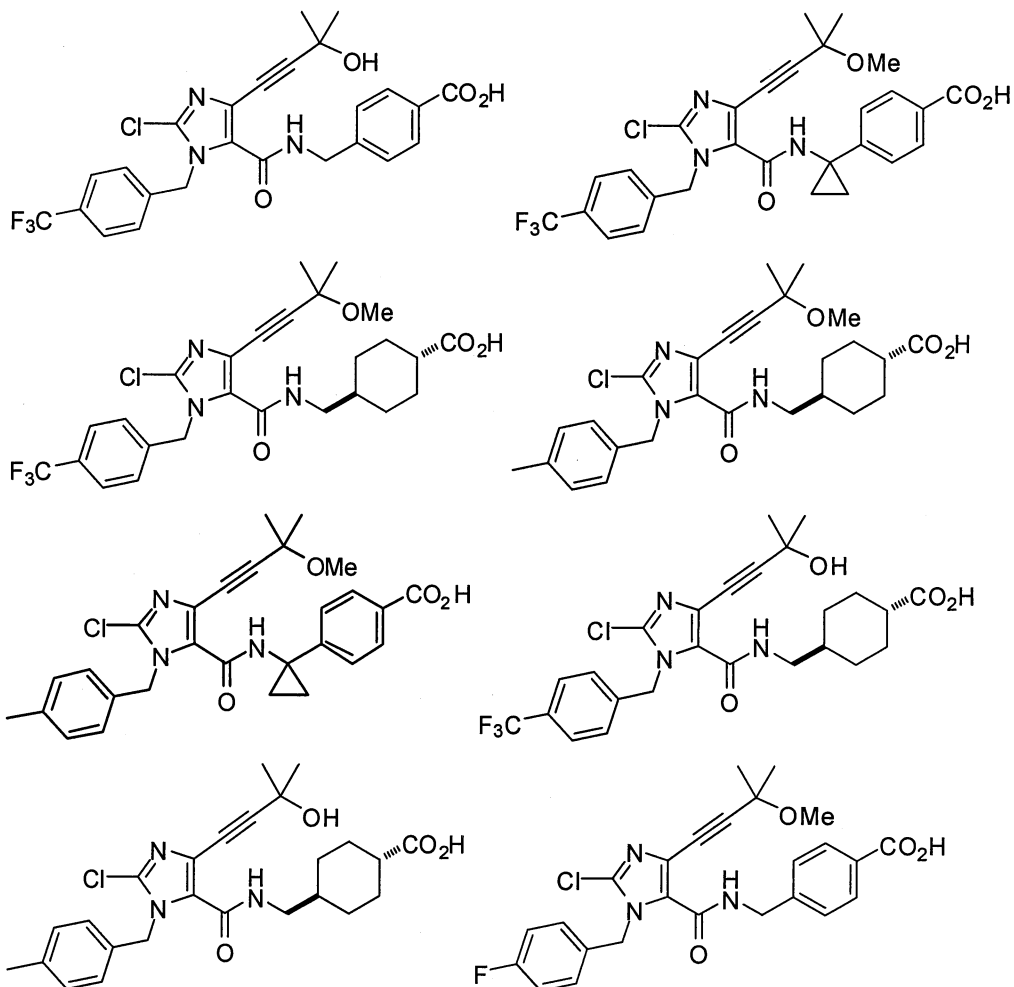
6. Hợp chất 4-alkynylimidazol theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức (I) nêu trên, E là  $-CO_2H$  hoặc tetrazolyl.

7. Hợp chất 4-alkynylimidazol theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức (I) nêu trên, vòng B là phenyl, n là 1, và Y là liên kết đơn.

8. Hợp chất 4-alkynylimidazol theo điểm 7 hoặc muối được dụng của nó, trong đó trong công thức (I) nêu trên, vòng B là phenyl được thế bằng  $R^6$  ở vị trí 4,  $R^7$  là nguyên tử hydro, và  $R^6$  là nhóm bất kỳ trong số nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  alkyl, nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  alkoxy, nhóm xyano, nguyên tử halogen, nhóm  $C_1$  đến  $C_4$  haloalkyl, và nhóm  $C_1$

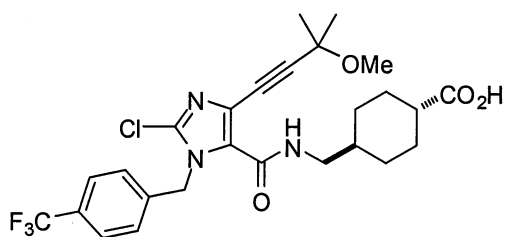
đến C<sub>4</sub> haloalkoxy.

9. Hợp chất 4-alkynylimidazol theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức chung (I) nêu trên là hợp chất bất kỳ trong số:



10. Hợp chất 4-alkynylimidazol theo điểm 9 hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức chung (I) nêu trên là:

Công thức 3



11. Dược phẩm chứa hợp chất 4-alkynylimidazol theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.
12. Chế phẩm đối kháng thụ thể EP4 chứa hợp chất 4-alkynylimidazol theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10 hoặc muối dược dụng của nó.