



(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)



1-0036627

(51)⁸ C07D 233/64; A61K 31/4439; C07D 405/10; C07D 401/04; A61K 31/4174; A61P 21/00 (13) B

(21) 1-2018-01642 (22) 05/10/2016
(86) PCT/US2016/055521 05/10/2016 (87) WO2017/062468 13/04/2017
(30) 62/238,629 07/10/2015 US; 62/243,263 19/10/2015 US; 62/352,348 20/06/2016 US
(45) 25/08/2023 425 (43) 25/09/2018 366A

(73) 1. MITOBRIDGE, INC (US)

1030 Massachusetts Avenue, Suite 200, Cambridge, MA 02138, United States of America

2. THE SALK INSTITUTE FOR BIOLOGICAL STUDIES (US)

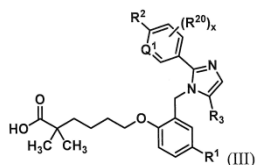
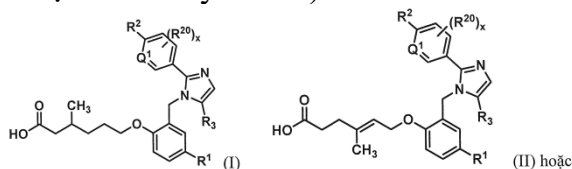
10010 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, United States of America

(72) DOWNES, Michael (AU); EVANS, Ronald, M. (US); KLUGE, Arthur (US); LAGU, Bharat (US); MIURA, Masanori (JP); PANIGRAHI, Sunil, Kumar (IN); PATANE, Michael (US); SAMAJDAR, Susanta (IN); SENAIAR, Ramesh (IN); TAKAHASHI, Taisuke (JP).

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ HOẠT HÓA YẾU TỐ TĂNG SINH PEROXISOME VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các chất chủ vận thụ thể hoạt hóa yếu tố tăng sinh peroxisome (peroxisome proliferator-activated receptors - PPAR), cụ thể là PPAR delta (PPAR δ) và dược phẩm chứa các chất chủ vận này. Các hợp chất và dược phẩm này là hữu dụng trong điều trị bệnh liên quan đến PPAR δ (ví dụ, bệnh về cơ, bệnh về mạch, bệnh não mất myelin, và bệnh về chuyển hóa).



(II) hoặc

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế liên quan đến các chất chủ vận thụ thể hoạt hóa yếu tố tăng sinh peroxisome (peroxisome proliferator-activated receptors - PPAR), cụ thể là PPAR delta (PPAR δ), và được phẩm chứa các chất chủ vận này. Các chất chủ vận này là hữu dụng để điều trị một hoặc nhiều bệnh liên quan đến PPAR δ .

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể hoạt hóa yếu tố tăng sinh peroxisome delta (peroxisome proliferator-activated receptor delta - PPAR δ) là thụ thể nhân có khả năng điều biến sự sinh tổng hợp của ti thể. Như được thể hiện trong PCT/2014/033088, được kết hợp vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn, việc điều biến hoạt tính của PPAR δ là hữu dụng để điều trị các bệnh, sự chậm phát triển, các triệu chứng liên quan đến sự loạn chức năng ti thể, như bệnh Alpers, bệnh động kinh mùa giập MERRF và bệnh sợi cơ không đều, hội chứng Pearson, và bệnh tương tự. Sự điều biến hoạt tính PPAR δ hữu hiệu trong việc điều trị các tình trạng khác, như các bệnh về cơ, các bệnh não mất myelin, các bệnh về mạch, và các bệnh về chuyển hóa. Quả thực, PPAR δ là đích sinh học quan trọng cho các hợp chất được dùng để hỗ trợ điều trị và phòng các bệnh về ti thể, các bệnh và các rối loạn liên quan đến cơ, và các tình trạng liên quan khác.

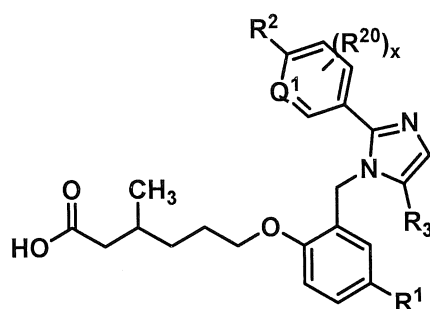
Do đó, vẫn có nhu cầu trong lĩnh vực đối với các hợp chất mới có khả năng hoạt hóa một cách hiệu quả và chắc chắn PPAR δ *in vitro* và *in vivo*. Cũng có nhu cầu đối với các hợp chất hoạt hóa PPAR δ với các đặc tính được động cải thiện và sự ổn định về chuyển hóa được cải thiện. Sáng chế giải quyết các nhu cầu này và các nhu cầu khác.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

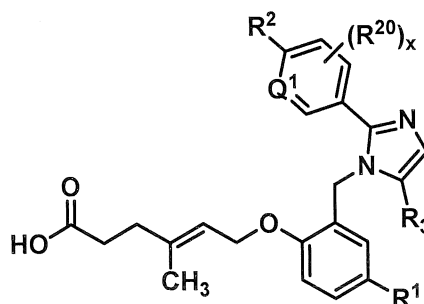
Được đề xuất trong bản mô tả này, trong số những cái khác, là các hợp chất và được phẩm chứa các hợp chất hữu dụng để làm tăng hoạt tính PPAR δ . Cụ thể, được bộc lộ ở đây là các phương pháp điều biến hoạt tính của PPAR δ để điều trị bệnh, tình trạng chậm phát triển và các triệu chứng liên quan đến sự loạn chức năng ty thể (xem,

ví dụ, ví dụ 1). Ví dụ, các hợp chất và các dược phẩm được bộc lộ là hữu dụng trong việc điều trị các bệnh về ti thể, như bệnh Alpers, bệnh liệt cơ mắt ngoài tiến triển mạn tính (Chronic Progressive External Ophthalmoplegia - CPEO), hội chứng Kearns-Sayra (Kearns-Sayra Syndrome - KSS), bệnh viêm thần kinh thị giác do di truyền Leber (Leber Hereditary Optic Neuropathy - LHON), bệnh cơ ti thể (MELAS), bệnh não, sự nhiễm axit lactic, và các dạng như đột quy, bệnh động kinh mùa giập (MERRF) và bệnh sợi cơ không đều, bệnh yếu cơ do thần kinh (NARP), sự mất điều hòa, và bệnh viêm vồng mạc sắc tố, và hội chứng Pearson. Theo cách khác, các hợp chất và dược phẩm được bộc lộ là hữu dụng trong điều trị các bệnh liên quan đến PPAR δ khác, như bệnh thận, bệnh cơ, bệnh não mất myelin, bệnh về mạch, và bệnh về chuyển hóa. Ví dụ, ví dụ 3 mô tả việc sử dụng hợp chất 2d để cải thiện sự sinh tổng hợp ti thể và chức năng trong các tế bào cơ trong bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne (Duchenne Muscular Dystrophy - DMD). Ví dụ 4 mô tả việc sử dụng hợp chất 2d để làm tăng khả năng chịu đựng của mẫu chuột bị bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne. Ví dụ 5 mô tả việc sử dụng hợp chất 2d để làm giảm kiểu hình cơ loạn dưỡng ở chuột bị bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne. Ví dụ 6 mô tả việc dùng theo đường miệng hợp chất 2a, 2d, và 2n để làm giảm tổn thương thận cảm ứng bởi sự tái tưới máu-thiếu máu cục bộ ở chuột.

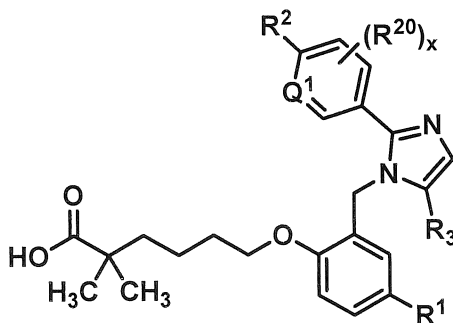
Theo một phương án, được đề xuất là hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III):



(I);



(II); hoặc



(III),

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

R^1 là hydro, halogen, $-C_1-C_4$ -alkyl, $-C_1-C_4$ -haloalkyl, $-CN$, C_1-C_4 -alkoxy, $-C_1-C_4$ -haloalkoxy, hoặc $-C_3-C_6$ -xycloalkyl;

Q^1 là CH hoặc N;

R^2 là hydro, halogen, $-CN$, $-C_1-C_4$ -alkyl, $-C_1-C_4$ -haloalkyl, $-C_3-C_6$ -xycloalkyl, $-C_1-C_4$ -alkoxy, $-C_1-C_4$ -haloalkoxy, $-S(C_1-C_4$ -alkyl), $-SO_2(C_1-C_4$ -alkyl), vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, aryl, heteroaryl có 5 cạnh, $-\equiv-R^{2A}$, $-O(CH_2)_mR^{2B}$, $-NH(C_1-C_4$ -alkyl), $-N(C_1-C_4$ -alkyl) $_2$, hoặc $-C(O)(C_1-C_4$ -alkyl), trong đó aryl và heteroaryl là tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-CN$, $-C_1-C_4$ -alkyl, formyl, axetyl, axetoxy, hoặc carboxy, và trong đó m là số nguyên là 1, 2, hoặc 3;

x là số nguyên là 1 hoặc 2;

mỗi R^{2A} và R^{2B} độc lập là $-C_1-C_4$ -alkyl, $-C_1-C_4$ -haloalkyl, hoặc $-C_3-C_6$ -xycloalkyl;

mỗi R^{20} độc lập là hydro, halogen, $-C_1-C_4$ -alkyl, $-CN$, hoặc $-C_1-C_4$ -alkoxy; và

R^3 là $-CH_3$ hoặc $-CD_3$.

Dược phẩm của hợp chất có công thức (I), (II), và (III) cũng được bộc lộ trong bản mô tả này. Các phương án cụ thể chứa chất mang được dụng hoặc tá dược và một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ, hoặc muối được dụng của nó. Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong điều trị, ví dụ, để điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến PPAR δ ở đối tượng.

Phần mô tả này bộc lộ phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến PPAR δ ở đối tượng bằng cách cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu điều trị của một

hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ, hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa (các) hợp chất.

Phần mô tả này cũng bộc lộ việc dùng một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ, hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ, để bào chế thuốc điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến PPAR δ .

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, hoặc được phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất để dùng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến PPAR δ .

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là sơ đồ thể hiện sự tăng oxy hóa axit béo với việc dùng hợp chất 2d ở các tế bào bệnh nhân mắc bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne (Duchenne Muscular Dystrophy - DMD).

FIG. 2 là sơ đồ thể hiện sự tăng sinh tổng hợp ti thể với việc điều trị bằng hợp chất 2d ở tế bào bệnh nhân DMD.

FIG. 3 là sơ đồ thể hiện quãng đường chạy trên máy của chuột mắc DMD (mdx) tăng lên do hợp chất 2d.

FIG. 4 là sơ đồ thể hiện sự hoại tử được cho điểm bệnh lý được giảm đi ở cơ bốn đầu mdx với việc điều trị bằng hợp chất 2d.

FIG. 5 là sơ đồ thể hiện kích thước vùng hoại tử giảm đi với việc dùng hợp chất 2d ở chuột nhất mdx.

FIG. 6 là sơ đồ thể hiện sự viêm bị giảm đi ở cơ bốn đầu mdx với việc sử dụng hợp chất 2d.

FIG. 7 là sơ đồ thể hiện sự tái sinh cơ bốn đầu tăng lên với việc dùng hợp chất 2d ở chuột nhất mdx.

FIG. 8 là sơ đồ thể hiện sự hoại tử cơ hoành giảm đi với việc dùng hợp chất 2d ở chuột nhất mdx.

FIG. 9 là sơ đồ thể hiện cơ hoành mdx là xơ hóa hơn cơ hoành của chuột đối chứng, khỏe mạnh, không bị mắc bệnh loạn dưỡng.

FIG. 10 là sơ đồ thể hiện việc dùng hợp chất 2d làm giảm sự xơ hóa cơ hoành ở chuột nhất mdx.

FIG. 11 là sơ đồ thể hiện hiệu quả điều trị của việc dùng theo đường miệng hợp chất 2a (FIG. 11A), hợp chất 2d (FIG. 11B), và hợp chất 2n (FIG. 11C) ở chuột cống bị tổn thương thận cấp tính.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thụ thể hoạt hóa yếu tố tăng sinh peroxisome delta (peroxisome proliferator-activated receptor delta - PPAR- δ), cũng được biết đến là thụ thể hoạt hóa yếu tố tăng sinh peroxisome beta (PPAR- β) hoặc là NR1C2 (phân họ thụ thể nhân 1, nhóm C, thành phần 2), đề cập đến protein thụ thể nhân đóng vai trò làm yếu tố phiên mã điều hòa sự biểu hiện gen. Các phối tử của PPAR δ có thể thúc đẩy sự tăng sinh nguyên bào cơ sau tổn thương, như tổn thương cơ xương. Các trình tự PPAR δ (OMIM 600409) là đã được công bố, ví dụ từ dữ liệu trình tự GenBank® (*ví dụ*, accession numbers NP_001165289.1 (protein người) NP_035275 (protein chuột nhắt), NM_001171818 (axit nucleic người) và NM_011145 (axit nucleic chuột nhắt)).

Ở đây, cụm “chất chủ vận PPAR δ ” đề cập đến các chất làm tăng hoạt tính của PPAR δ . Các chất có thể được thử nghiệm hoạt tính chủ vận PPAR δ của chúng bằng cách tiếp xúc chất đó với tế bào biểu hiện PPAR δ , phát hiện khả năng liên kết của chúng với PPAR δ và sau đó phát hiện tín hiệu đóng vai trò làm chỉ thị của sự hoạt hóa của PPAR δ .

Định nghĩa

Thuật ngữ “alkyl” được dùng một mình hoặc là một phần của gốc lớn hơn, như “alkoxy”, “haloalkyl”, “haloalkoxy”, “xycloalkyl”, và gốc tương tự, có nghĩa là gốc hydrocarbon hóa trị một mạch thẳng hoặc mạch nhánh béo, no. Trừ khi có quy định khác, nhóm alkyl thường có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, *đó là*, C₁–C₄-alkyl. Như được sử dụng trong bản mô tả này, nhóm “C₁–C₄-alkyl” có nghĩa là gốc có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon được bố trí theo mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và bao gồm methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl và tert-butyl.

“Alkoxy” có nghĩa là gốc alkyl được gắn thông qua nguyên tử liên kết với oxy, được biểu diễn bởi –O-alkyl. Ví dụ, “C₁–C₄-alkoxy” bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy và butoxy.

Các thuật ngữ “haloalkyl” và “haloalkoxy” có nghĩa là alkyl hoặc alkoxy, vì trường hợp này có thể được thể bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Ví dụ, “C₁–C₄-haloalkyl” bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, bromometyl, floetyl, difloetyl, dicloetyl và clopropyl, và “C₁–C₄-haloalkoxy” bao gồm flometoxy, diflometoxy, triflometoxy, clometoxy, diclometoxy, bromometoxy, floetoxo, difloetoxo, dicloetoxo và clopropoxy.

Thuật ngữ “halogen” có nghĩa là flo hoặc flo (F), clo hoặc clo (Cl), brom hoặc bromo (Br), hoặc iot hoặc iodo (I).

Ví dụ về “aryl” bao gồm phenyl, naphthyl, anthracenyl, 1,2-dihydronaphthyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphthyl, florenyl, indanyl và indenyl.

“Xycloalkyl” có nghĩa là gốc hydrocacbon vòng béo, no có 3–12 cạnh. Nó có thể là một vòng, hai vòng (ví dụ, vòng được tạo cầu nối hoặc vòng ngưng tụ), hoặc ba vòng. Ví dụ, C₃–C₆-xycloalkyl một vòng có nghĩa là gốc có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon trong vòng đơn. Ví dụ, “C₃–C₆-xycloalkyl” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

“Vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh” có nghĩa là gốc có 5 hoặc 6 nguyên tử của vòng (bao gồm 1 đến 3 nguyên tử khác loại của vòng) được bố trí trên vòng một vòng. Ví dụ về “vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, morpholiny, thiomorpholiny, pyrrolidinonyl, pyrrolidinyl, piperidiny, piperazinyl, hydantoinyl, valerolactamyl, dihydroimidazol, dihydrofuranyl, dihydropyranyl, dihydropyridiny, dihydropyrimidinyl, dihydrothienyl, dihydrothiophenyl, dihydrothiopyranyl, tetrahydroimidazol, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothienyl, tetrahydropyridiny, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydrothiophenyl, và tetrahydrothiopyranyl.

“Heteroaryl có 5 cạnh” có nghĩa là hệ vòng thơm một vòng có 5 nguyên tử của vòng được lựa chọn từ cacbon và ít nhất một (điển hình là từ 1 đến 3, điển hình hơn là 1 hoặc 2) nguyên tử khác loại (ví dụ, oxy, nitơ hoặc lưu huỳnh). Các ví dụ điển hình là heteroaryl có 5 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử được lựa chọn độc lập từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy như pyrrolyl, thienyl, furyl, imidazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, và gốc tương tự.

Nếu một nhóm được mô tả là “được thế”, phần tử thế không phải là hydro là ở vị trí hydro trên cacbon, lưu huỳnh hoặc nitơ của phần tử thế. Do đó, ví dụ, alkyl

được thế là alkyl trong đó ít nhất một phần tử thế không phải là hydro là ở vị trí của hydro trên phần tử thế alkyl. Để minh họa, monofloalkyl là alkyl được thế bằng phần tử thay thế flo, và difloalkyl là alkyl được thế bằng hai phần tử thay thế flo. Cần phải thấy rằng nếu việc thế là nhiều hơn một lần trên một phần tử thế, thì mỗi phần tử thế không phải hydro có thể là giống nhau hoặc khác nhau (trừ khi có quy định khác). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng các hợp chất và các định nghĩa đưa ra không bao gồm các dạng thế không cho phép (ví dụ, metyl được thế bằng 5 nhóm khác nhau, và tương tự). Các dạng thế không cho phép như vậy là rõ ràng được thấy bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các hợp chất có một hoặc nhiều tâm bất đối có thể tồn tại ở các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Các chất đồng phân lập thể là các hợp chất mà khác nhau chỉ ở sự bố trí về không gian của chúng. Các chất đồng phân lập thể gồm tất cả các dạng đồng phân không đối quang, đồng phân đối ảnh, và epime cũng như các raxemat và các hỗn hợp của chúng. Thuật ngữ “chất đồng phân hình học” đề cập đến các hợp chất có ít nhất một liên kết đôi, trong đó (các) liên kết đôi có thể tồn tại ở dạng cis, trans syn, anti, entgegen (E), và zusammen (Z) cũng như hỗn hợp của chúng. Khi một hợp chất bậc lộ được gọi tên hoặc được minh họa bởi cấu trúc mà không chỉ rõ hóa học lập thể thì tên hoặc cấu trúc được hiểu là bao gồm một hoặc nhiều đồng phân lập thể, hoặc đồng phân hình học có thể, hoặc hỗn hợp của các đồng phân lập thể hoặc đồng phân hình học bao gồm.

Khi chất đồng phân hình học được minh họa theo tên hoặc cấu trúc, độ tinh khiết đồng phân hình học của chất đồng phân hình học được gọi tên hoặc được minh họa được hiểu là ít nhất là 60%, 70%, 80%, 90%, 99%, hoặc 99,9% tinh khiết theo khối lượng. Độ tinh khiết đồng phân hình học được xác định bằng cách chia khối lượng của chất đồng phân hình học được gọi tên hoặc được minh họa trong hỗn hợp cho tổng khối lượng của tất cả các chất đồng phân hình học trong hỗn hợp.

Hỗn hợp triệt quang có nghĩa là 50% một đồng phân đối ảnh và 50% là đồng phân đối ảnh tương ứng. Khi hợp chất với một tâm bất đối được gọi tên hoặc được minh họa mà không chỉ ra hóa học lập thể của tâm bất đối, tên hoặc cấu trúc được hiểu là bao gồm cả các dạng đồng phân đối ảnh có thể có (ví dụ, cả dạng tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh, dạng được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh hoặc dạng triệt quang) của hợp chất. Khi hợp chất với hai hoặc nhiều tâm bất đối được gọi tên

hoặc được minh họa mà không chỉ ra hóa học lập thể của các tâm bất đối, tên hoặc cấu trúc được hiểu là bao gồm tất cả các dạng đồng phân không đối quang có thể có (ví dụ, dạng tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang, dạng được làm giàu về mặt đồng phân không đối quang và hỗn hợp đẳng mol của một hoặc nhiều đồng phân không đối quang (ví dụ, hỗn hợp triệt quang) của hợp chất.

Các hỗn hợp đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang có thể được phân giải thành các chất đồng phân đối ảnh hoặc đồng phân không đối quang thành phần bằng cách phương pháp đã biết rõ, như sắc kí khí pha bất đối, sắc ký lỏng hiệu năng cao pha bất đối, kết tinh hợp chất dưới dạng phức muối bất đối, hoặc kết tinh hợp chất dưới dạng dung môi bất đối. Các đồng phân đối ảnh và các đồng phân không đối quang cũng có thể thu được từ các chất trung gian, các chất phản ứng và các chất xúc tác tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang hoặc tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh bởi các phương pháp tổng hợp không đối xứng đã được biết rõ.

Khi hợp chất được chỉ định theo tên hoặc cấu trúc mà chỉ ra đồng phân đối ảnh đơn, trừ khi có quy định khác, hợp chất là tinh khiết về mặt quang học ít nhất là 60%, 70%, 80%, 90%, 99%, hoặc 99,9% (cũng được đề cập là “tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh”). Độ tinh khiết quang học là khối lượng trong hỗn hợp của đồng phân đối ảnh được gọi tên hoặc minh họa chia cho tổng khối lượng trong hỗn hợp của các đồng phân đối ảnh.

Khi hóa học lập thể của hợp chất bộc lộ được gọi tên hoặc minh họa theo cấu trúc, và cấu trúc được gọi tên hoặc minh họa bao gồm nhiều hơn một đồng phân lập thể (ví dụ, là trong cặp đồng phân không đối quang), một trong số các đồng phân lập thể bao gồm hoặc hỗn hợp bất kỳ của các đồng phân lập thể này được hiểu là được bao gồm. Độ tinh khiết về mặt đồng phân lập thể của các đồng phân lập thể được gọi tên hoặc được minh họa được hiểu là ít nhất là 60%, 70%, 80%, 90%, 99% hoặc 99,9% theo khối lượng. Độ tinh khiết về mặt đồng phân lập thể trong trường hợp này có thể được xác định bằng cách chia tổng khối lượng trong hỗn hợp của các đồng phân lập thể bao gồm theo tên hoặc cấu trúc cho tổng khối lượng trong hỗn hợp của tất cả các đồng phân lập thể.

Được bao gồm trong bộc lộ của sáng chế là các muối dược dụng của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này. Các hợp chất được bộc lộ có các nhóm amin bazơ và do đó có thể tạo thành các muối dược dụng với (các) axit dược dụng. Các muối

cộng axit được dụng thích hợp của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm muối của các axit vô cơ (như axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit nitric, và axit sulfuric) và của các axit vô cơ (như, *ví dụ*, axit axetic, axit benzenesulfonic, axit benzoic, axit metansulfonic, và axit *p*-toluensulfonic). Ví dụ, theo một phương án, muối cộng axit là muối hemisulfat. Các hợp chất theo sáng chế với các nhóm axit như axit carboxylic có thể tạo thành các muối được dụng với (các) bazơ được dụng. Các muối bazơ được dụng thích hợp bao gồm muối amoni, các muối kim loại kiềm (như muối natri và muối kali), các muối kim loại kiềm thổ (như muối magie và muối canxi) và các muối bazơ hữu cơ (như muối meglumin).

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “muối được dụng” chỉ các muối mà, trong phạm vi đánh giá về mặt y tế, là thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô người và động vật cấp thấp hơn mà không có độc tính, tính kích thích, phản ứng dị ứng quá mức, và tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý. Các muối - được dụng đã được biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ, S. M. Berge, và các đồng tác giả mô tả các muối được dụng trong *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66:1-19.

Các dạng trung tính của các hợp chất theo sáng chế được tạo từ các muối tương ứng của chúng bằng cách tiếp xúc muối với bazơ hoặc axit và phân tách hợp chất gốc theo cách thông thường. Dạng hợp chất gốc có thể khác nhau từ các dạng muối khác nhau ở các đặc tính vật lý cụ thể, như tính tan trong các dung môi phân cực. Các dạng trung tính của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này là cũng bao gồm trong sáng chế.

Các thuật ngữ “dùng”, “việc dùng”, “sự dùng”, và tương tự, như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến các phương pháp mà có thể được sử dụng để cho phép cấp các chế phẩm đến vị trí hoạt động sinh học mong muốn. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trong khớp (trong các khớp), trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khối u, trong da, trong màng bụng, dưới da, theo đường miệng, dùng cục bộ, theo đường trong vỏ, theo đường xông hít, qua da, theo đường trực tràng và đường tương tự. Các kỹ thuật dùng có thể được sử dụng với các tác nhân và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này được thấy trong *ví dụ*, Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; và Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, các thuật ngữ “đồng sử dụng”, “sử dụng phối hợp với”, và các dạng tương đương về mặt ngữ pháp của chúng, có nghĩa là bao gồm việc dùng hai hoặc nhiều tác nhân điều trị đối với mỗi đối tượng, và được dự định là bao gồm các chế độ điều trị trong đó các tác nhân được dùng theo đường dùng giống hoặc khác nhau hoặc ở thời điểm giống nhau hoặc khác nhau. Theo một số phương án một hoặc nhiều hợp chất được mô tả ở đây sẽ được sử dụng cùng với các tác nhân khác. Các thuật ngữ này bao gồm việc dùng hai hoặc nhiều tác nhân cho đối tượng sao cho cả hai tác nhân và/hoặc các chất chuyển hóa của chúng có mặt trong đối tượng ở cùng thời điểm. Việc dùng đồng thời bao gồm cả việc dùng đồng thời trong các chế phẩm riêng biệt, dùng tại các thời điểm khác nhau trong các chế phẩm riêng biệt, và/hoặc dùng trong một chế phẩm, trong đó cả hai tác nhân đều có mặt. Do đó, trong một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây và (các) tác nhân khác được dùng trong một chế phẩm. Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả ở đây và (các) tác nhân khác được trộn lẫn trong chế phẩm.

Thông thường, lượng hữu hiệu của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau, như thuốc hoặc hợp chất đưa ra, phối chế được, đường dùng, loại bệnh hoặc rối loạn, đặc tính của đối tượng hoặc vật chủ được điều trị, và yếu tố tương tự, nhưng tuy nhiên có thể được xác định theo cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định một cách dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực bằng các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu” hoặc “lượng hữu hiệu điều trị” có nghĩa là lượng khi được dùng cho đối tượng mang lại các kết quả có lợi hoặc mong muốn, bao gồm các kết quả lâm sàng, *ví dụ*, ức chế, ngăn chặn, làm giảm các triệu chứng của tình trạng được điều trị ở đối tượng so với đối chứng. Ví dụ, lượng hữu hiệu điều trị có thể đưa ra ở dạng liều đơn vị (*ví dụ*, từ 1 mg đến khoảng 50 g trên ngày, *ví dụ*, từ 1 mg đến khoảng 5 g trên ngày).

Phương thức dùng cụ thể và chế độ liều sẽ được xác định bởi bác sĩ điều trị, có xem xét đến sự đặc thù của từng trường hợp (*ví dụ*, đối tượng, bệnh, tình trạng bệnh liên quan, điều trị cụ thể, và liệu việc điều trị có phải là dự phòng). Việc điều trị có thể bao gồm các liều dùng hàng ngày hoặc nhiều ngày hoặc ít hơn hàng ngày (như hàng tuần hoặc hàng tháng v.v.) trong giai đoạn là vài ngày đến vài tháng, hoặc thậm

chỉ là hàng năm. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ lập tức nhận ra các liều thích hợp và/hoặc tương đương khi xem xét đến liều dùng của chế phẩm được chấp thuận để điều trị bệnh liên quan đến PPAR δ sử dụng các chất chủ vận PPAR được bộc lộ để hướng dẫn.

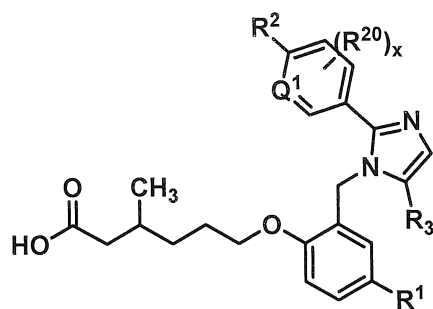
“Đối tượng” là động vật có vú, tốt hơn là người, nhưng cũng có thể là động vật cần điều trị, ví dụ động vật bầu bạn (chẳng hạn, chó, mèo, và các động vật tương tự), động vật trang trại (chẳng hạn, bò, cừu, lợn, ngựa, và các động vật tương tự) và động vật phòng thí nghiệm (chẳng hạn, chuột cống, chuột nhắt, chuột lang, và các động vật tương tự).

“Tá dược được dụng” và “chất mang được dụng” đề cập đến chất hỗ trợ việc phối chế và/hoặc việc dùng tác nhân hoạt tính và/hoặc sự hấp thụ bởi đối tượng và có thể được bao gồm trong các chế phẩm theo bộc lộ của sáng chế mà không gây ra các tác dụng độc có hại đáng kể ở đối tượng.

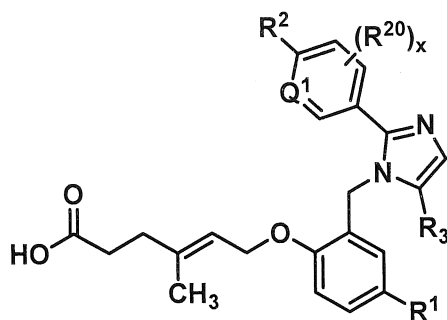
Ví dụ không giới hạn về các chất mang được dụng và tá dược được dụng bao gồm nước, NaCl, dung dịch muối thông thường, dung dịch lactat của Ringer, sucroza thông thường, glucoza thông thường, chất kết dính, chất độn, chất gây rã, chất bôi trơn, chất bao, chất làm ngọt, chất tạo hương, dung dịch muối (như dung dịch Ringer), rượu, dầu, gelatin, carbohydrat như lactoza, amyloza hoặc tinh bột, este của axit béo, hydroxymetyxenluloza, polyvinyl pyrrolidin, và chất màu, và chất tương tự. Các dạng điều chế này có thể được tiệt trùng và, nếu muốn, được trộn với các chất phụ trợ như chất bôi trơn, chất bảo quản, chất ổn định, chất làm ướt, chất nhũ hóa, muối để tạo áp suất thẩm lọc, chất đệm, chất màu và/hoặc chất thơm và chất tương tự mà không phản ứng theo cách có hại hoặc can thiệp đến hoạt tính của hợp chất được đề xuất theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rằng các chất mang được dụng và các tá dược được dụng khác là thích hợp để sử dụng với các hợp chất được bộc lộ.

Hợp chất theo sáng chế

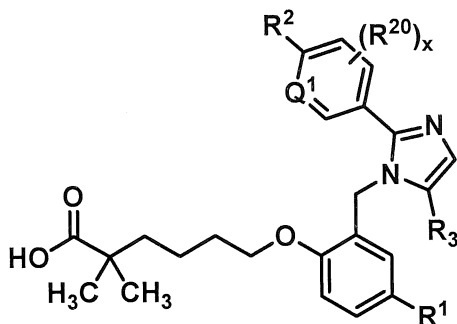
Các phương án được bộc lộ theo sáng chế là hợp chất có công thức chung (I), (II), hoặc (III):



(I);



(II); hoặc



(III),

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

R^1 là hydro, halogen, $-C_1-C_4$ -alkyl, $-C_1-C_4$ -haloalkyl, $-CN$, $-C_1-C_4$ -alkoxy, $-C_1-C_4$ -haloalkoxy, hoặc $-C_3-C_6$ -xycloalkyl;

Q^1 là CH hoặc N;

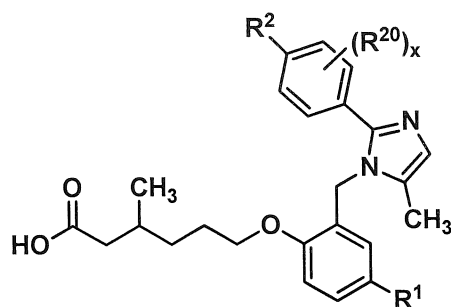
R^2 là hydro, halogen, $-CN$, $-C_1-C_4$ -alkyl, $-C_1-C_4$ -haloalkyl, $-C_3-C_6$ -xycloalkyl, $-C_1-C_4$ -alkoxy, $-C_1-C_4$ -haloalkoxy, $-S(C_1-C_4-alkyl)$, $-SO_2(C_1-C_4-alkyl)$, vòng dị vòng có 5 hoặc 6 cạnh, aryl, heteroaryl có 5 cạnh, $- \equiv -R^{2A}$, $-O(CH_2)_m R^{2B}$, $-NH(C_1-C_4-alkyl)$, $-N(C_1-C_4-alkyl)_2$, hoặc $-C(O)(C_1-C_4-alkyl)$, trong đó aryl và heteroaryl là tùy ý được thế bằng halogen, $-OH$, $-CN$, $-C_1-C_4$ -alkyl, formyl, axetyl, axetoxy, hoặc carboxy, và trong đó m là số nguyên là 1, 2, hoặc 3;

x là số nguyên là 1 hoặc 2;

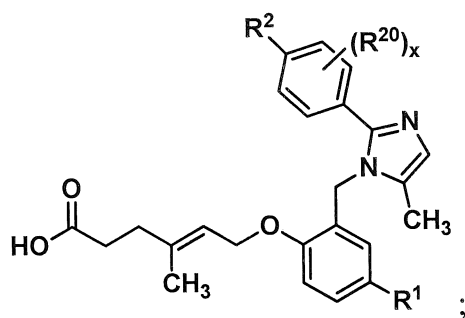
mỗi R^{2A} và R^{2B} độc lập là $-C_1-C_4$ -alkyl, $-C_1-C_4$ -haloalkyl, hoặc $-C_3-C_6$ -xycloalkyl;
mỗi R^{20} độc lập là hydro, halogen, $-C_1-C_4$ -alkyl, $-CN$, hoặc $-C_1-C_4$ -alkoxy; và
 R^3 là CH_3 hoặc CD_3 .

Theo phương án thứ nhất, hợp chất có công thức cấu trúc (I), (II), hoặc (III),
trong đó R^3 là CH_3 , và các biến số còn lại là như được xác định trên đây.

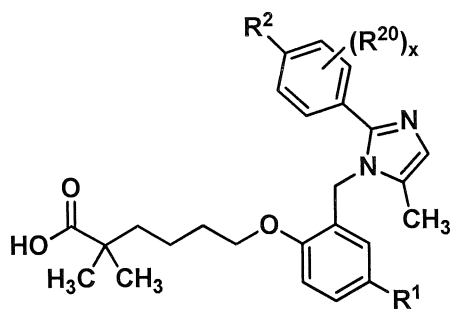
Theo phương án thứ hai, hợp chất có công thức cấu trúc (Ia), (IIa), hoặc (IIIa):



(Ia);



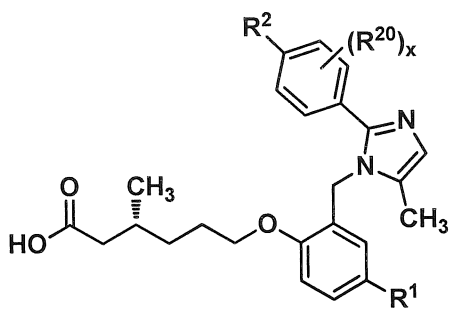
(IIa); hoặc



(IIIa);

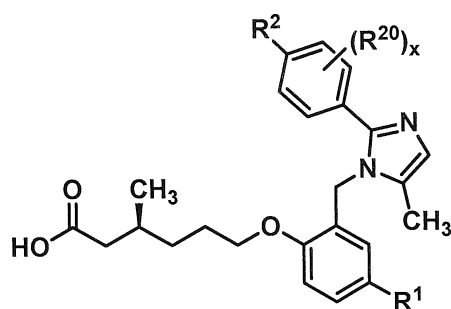
hoặc muối được dụng của nó, trong đó các biến số là như được xác định cho
các công thức (I), (II), và (III).

Theo phương án thứ ba, hợp chất có công thức cấu trúc (Iaa):



(Iaa);

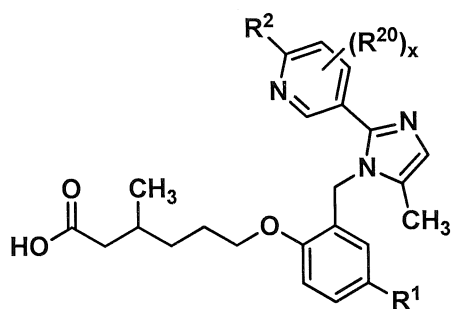
hoặc, công thức cấu trúc (Iaa'):



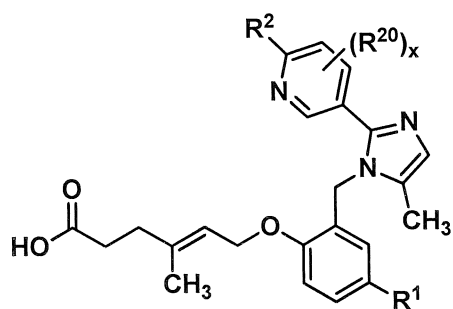
(Iaa');

hoặc muối được dụng của nó, trong đó các biến số là như được xác định trong phương án thứ nhất.

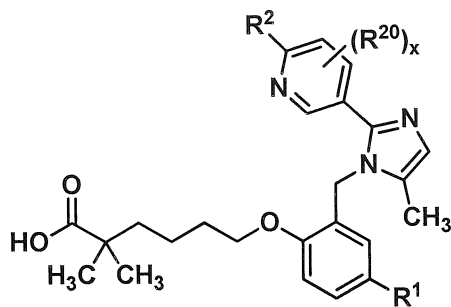
Theo phương án thứ tư, hợp chất có công thức cấu trúc (Ib), (IIb) hoặc (IIIb):



(Ib);



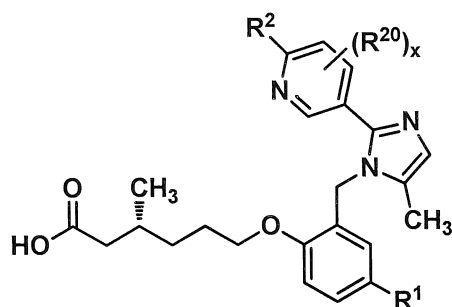
(IIb); hoặc



(IIIb);

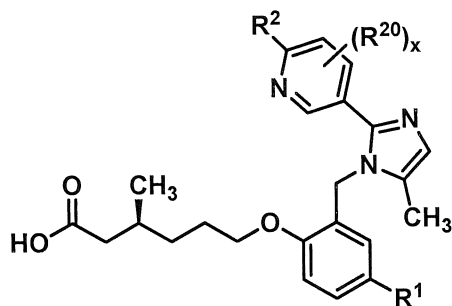
hoặc muối được dụng của nó, trong đó các biến số là như được xác định trong phương án thứ nhất.

Theo phương án thứ năm, hợp chất có công thức cấu trúc (Ibb):



(Ibb);

hoặc, công thức cấu trúc (Ibb'):



(Ibb');

hoặc muối được dụng của nó, trong đó các biến số là như được xác định trong phương án thứ nhất.

Theo phương án thứ sáu, hợp chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức (I)–(III), (Ia)–(IIIa), (Iaa), (Ib)–(IIIb), hoặc (Ibb), trong đó R² là halogen, -C₁–C₄-alkyl, -C₁–C₄-haloalkyl, -C₁–C₄-haloalkoxy, -S(C₁–C₄-alkyl), hoặc furanyl, trong đó furanyl có thể tùy ý được thế bằng -C₁–C₄-alkyl; và các biến số còn lại số là như được xác định trong phương án thứ nhất.

Theo phương án thứ bảy, hợp chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức (I)–(III), (Ia)–(IIIa), (Iaa), (Ib)–(IIIb), hoặc (Ibb), trong đó R² là halogen, -CH₃, -C₁-haloalkyl,

-C₁-haloalkoxy, -SCH₃, hoặc furanyl, trong đó furanyl có thể tùy ý được thế bằng -CH₃; và các biến số còn lại số là như được xác định trong phương án thứ nhất.

Theo phương án thứ tám, hợp chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức (I)–(III), (Ia)–(IIIa), (Iaa), (Ib)–(IIIb), hoặc (Ibb), trong đó R² là halogen, -CH₃, -C₁-haloalkyl, -C₁-haloalkoxy, hoặc -SCH₃, và các biến số còn lại số là như được xác định trong phương án thứ nhất.

Theo phương án thứ chín, hợp chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức (I)–(III), (Ia)–(IIIa), (Iaa), (Ib)–(IIIb), hoặc (Ibb), trong đó R² là clo, furanyl không được thế, -CH₃, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, hoặc -SCH₃, và các biến số còn lại số là như được xác định trong phương án thứ nhất.

Theo phương án thứ mười, hợp chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức (I)–(III), (Ia)–(IIIa), (Iaa), (Ib)–(IIIb), hoặc (Ibb), trong đó R² là -CF₃ hoặc -OCF₃, và các biến số còn lại số là như được xác định trong phương án thứ nhất.

Theo phương án thứ 11, hợp chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức (I)–(III), (Ia)–(IIIa), (Iaa), (Ib)–(IIIb), hoặc (Ibb), trong đó R² là -CF₃, và các biến số còn lại số là như được xác định trong phương án thứ nhất.

Theo phương án thứ 12, hợp chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức (I)–(III), (Ia)–(IIIa), (Iaa), (Ib)–(IIIb), hoặc (Ibb), trong đó R¹ là hydro hoặc halogen; và các biến số còn lại số là như được xác định trong phương án thứ 1, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc 11.

Theo phương án thứ 13, hợp chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức (I)–(III), (Ia)–(IIIa), (Iaa), (Ib)–(IIIb), hoặc (Ibb), trong đó R¹ là hydro hoặc flo; và các biến số còn lại số là như được xác định trong phương án thứ 1, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc 11.

Theo phương án thứ 14, hợp chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức (I)–(III), (Ia)–(IIIa), (Iaa), (Ib)–(IIIb), hoặc (Ibb), trong đó mỗi R²⁰ độc lập là hydro hoặc halogen; và các biến số còn lại số là như được xác định trong phương án thứ 1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, hoặc 13.

Theo phương án thứ 15, hợp chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức (I)–(III), (Ia)–(IIIa), (Iaa), (Ib)–(IIIb), hoặc (Ibb), trong đó R²⁰ là hydro hoặc flo; và các biến số còn lại số là như được xác định trong phương án thứ 1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, hoặc 13.

Theo phương án thứ 16, hợp chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức (Iaa) hoặc (Ibb), trong đó R¹ là hydro hoặc flo, R² là C₁–C₄-haloalkyl hoặc C₁–C₄-haloalkoxy, R²⁰ là hydro, và x là số nguyên là 1.

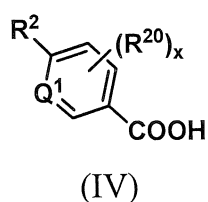
Theo phương án thứ 17, hợp chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức (Iaa) hoặc (Ibb), trong đó R^1 là hydro, R^2 là triflometyl hoặc triflometoxy, R^{20} là hydro, và x là số nguyên là 1.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế là một trong số các hợp chất được minh họa trong phần ví dụ của sáng chế; các muối được dụng cũng như các dạng trung tính của các hợp chất này là cũng được bao gồm trong sáng chế. Đặc biệt là, các phương án được bộc lộ liên quan đến hợp chất bất kỳ được minh họa trong các ví dụ 2a–2u; các muối được dụng cũng như các dạng trung tính của các hợp chất này là cũng được bao gồm trong các phương án được bộc lộ. Theo các phương án ưu tiên, các phương án được bộc lộ đề cập đến hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất **2a–2u**; các muối được dụng cũng như các dạng trung tính của các hợp chất này là cũng được bao gồm trong các phương án được bộc lộ.

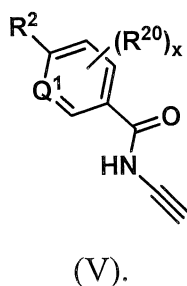
Phương án khác của sáng chế là các hydrat hoặc các solvat khác của các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này, như các etanolat, và các chất đa hình tinh thể của bất kỳ hợp chất có công thức (I), (II) và (III) hoặc muối được dụng của nó.

Phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế

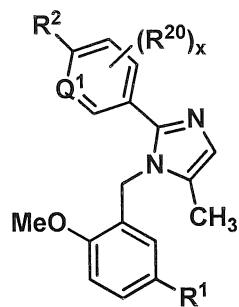
Phương pháp điều chế các hợp chất có công thức (I), (II), và (III) được bộc lộ. Nói chung, hợp chất có công thức (I), trong đó R^3 là $-\text{CH}_3$, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (IV)



phản ứng với prop-2-yn-1amin để tạo ra hợp chất có công thức (V):

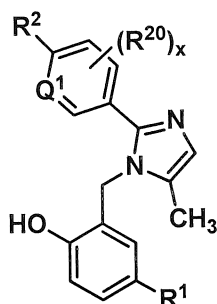


Hợp chất có công thức (V) sau đó có thể được cho phản ứng với 2-metoxybenzylamin để tạo ra hợp chất có công thức (VI):



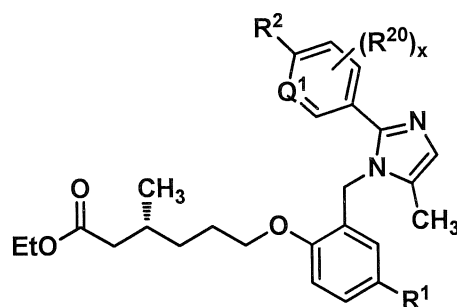
(VI).

Hợp chất có công thức (IV) sau đó có thể trải qua các điều kiện loại methyl để tạo ra hợp chất có công thức (VII):



(VII).

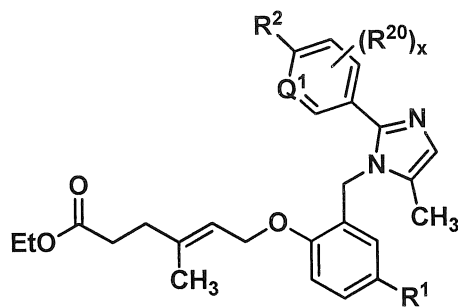
Hợp chất có công thức (VII) có thể được cho phản ứng với (*R*)-ethyl 6-bromo-3-methylhexanoat để tạo ra hợp chất có công thức (VIII):



(VIII).

Sau đó, hợp chất có công thức (VII) có thể trải qua các điều kiện thủy phân để tạo ra hợp chất có công thức (I).

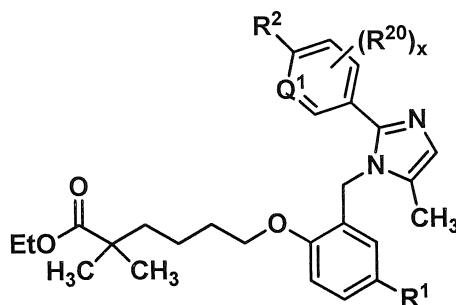
Tương tự, hợp chất có công thức (II) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (VII) phản ứng với (*E*)-ethyl 6-bromo-4-methylhex-4-enoat để tạo ra hợp chất có công thức (IX):



(IX).

Sự thủy phân sau đó của hợp chất có công thức (IX) tạo ra hợp chất có công thức (II).

Tương tự, hợp chất có công thức (III) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (VII) phản ứng với (*E*)-ethyl 6-bromo-2,2-dimethylhex-4-enoat để tạo ra hợp chất có công thức (X):



(X).

Sự thủy phân sau đó của hợp chất có công thức (X) tạo ra hợp chất có công thức (III).

Các phương pháp tổng hợp chi tiết để điều chế các hợp chất ví dụ có công thức (I), (II), và (III) được thể hiện trong các ví dụ 2a–2u.

Phương pháp điều trị

Các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến PPAR δ ở đối tượng được bộc lộ. Các phương pháp có thể bao gồm việc dùng cho đối tượng lượng hữu hiệu điều trị của một hoặc nhiều hợp chất hoặc dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này.

Theo một phương án, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh về ti thể. Ví dụ về các bệnh về ti thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, như bệnh Alpers, bệnh liệt cơ mắt ngoài tiến triển mạn tính (Chronic progressive external ophthalmoplegia - CPEO), hội chứng Kearns-Sayra (Kearns-Sayra Syndrome - KSS), bệnh viêm thần kinh thị giác do di truyền Leber (Leber Hereditary Optic Neuropathy - LHON), bệnh

cơ ti thể (MELAS), bệnh não, sự nhiễm axit lactic, và các dạng như đột quỵ, bệnh động kinh múa giật (MERRF) và bệnh sợi cơ không đều, bệnh yếu cơ do thần kinh (NARP), sự mất điều hòa, và bệnh viêm võng mạc sắc tố, và hội chứng Pearson.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ bệnh về mạch (như bệnh tim mạch hoặc bệnh bất kỳ mà có thể có lợi từ việc làm tăng sự phân bố mạch trong các mô có dòng máu yếu hoặc không thích hợp). Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh về cơ, như bệnh loạn dưỡng cơ. Ví dụ về bệnh loạn dưỡng cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở loạn dưỡng cơ Duchenne, loạn dưỡng cơ Becker, loạn dưỡng cơ đai chậu, loạn dưỡng cơ bẩm sinh, loạn dưỡng cơ thể mặt-vai-cánh tay, loạn dưỡng cơ tăng trương lực cơ, loạn dưỡng cơ mắt-hầu, loạn dưỡng cơ ngoại biên, và loạn dưỡng cơ Emery-Dreifuss.

Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng liên quan đến PPAR δ là bệnh não mất myelin, như đa xơ cứng, bệnh Charcot-Marie-Tooth, bệnh Pelizaeus-Merzbacher, bệnh viêm não tủy, viêm tủy-thị thần kinh, loạn dưỡng não chất trắng thượng thân, hoặc hội chứng Guillain-Barre.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh về chuyển hóa. Ví dụ về các bệnh về chuyển hóa bao gồm, nhưng không giới hạn ở béo phì, tăng triglycerit huyết, tăng lipid-huyết, giảm alphasipoprotein huyết, tăng cholesterol-huyết, rối loạn mỡ máu, hội chứng X, và bệnh tiểu đường loại II.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là rối loạn cấu trúc cơ. Ví dụ về các rối loạn cấu trúc cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh cơ Bethlem, bệnh lõi trung tâm, tình trạng mất cân đối loại sợi bẩm sinh, loạn dưỡng cơ (muscular dystrophy - MD) ngoại biên, MD Duchenne & Becker, MD Emery-Dreifuss, MD thể mặt-vai-cánh tay, bệnh cơ thể thủy tinh, MD mắt-hầu, rối loạn kênh natri cơ, loạn dưỡng sụn tăng trương lực cơ, loạn dưỡng tăng trương lực cơ, bệnh cơ trung tâm nhân (myotubular), bệnh cơ nemaline, MD mắt-hầu, và chứng không chế tiểu được do căng thẳng.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ chứng rối loạn hoạt hóa thần kinh. Ví dụ về các rối loạn hoạt hóa thần kinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Charcot-Marie-Tooth, hội chứng Guillain-Barre, hội chứng Lambert-Eaton, đa xơ cứng, bệnh nhược cơ, tổn thương thần kinh, bệnh

thần kinh ngoại biên, bệnh teo cơ tủy sống, tê liệt dây thần kinh trụ chậm, và rối loạn cơ-thần kinh do độc.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là rối loạn mỡ cơ. Ví dụ về các chứng rối loạn mỡ cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở hội chứng mệt mỏi mãn tính, bệnh tiểu đường (typ I hoặc II), bệnh dự trữ glycogen, đau xơ cơ, bệnh mất điều hòa vận động Friedreich, tình trạng què gián đoạn, bệnh cơ dự trữ lipid, MELAS, rối loạn chuyển hóa thể tiêu bào, bệnh Pompe, và bệnh cơ nhiễm độc do tuyến giáp.

Theo một số phương án, bệnh liên quan đến PPAR δ là rối loạn khối cơ. Ví dụ về các rối loạn khối cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng suy mòn, thoái hóa sụn, liệt não, hội chứng khoang, bệnh cơ do ốm nghiêm trọng, viêm mô cơ thể vùi, teo cơ (do không sử dụng), chứng mất cơ, bệnh cơ steroid, và luput ban đỏ hệ thống.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh oxy hóa beta. Ví dụ về các bệnh oxy hóa beta bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vận chuyển carnitin hệ thống, bệnh thiếu hụt carnitin palmitoyltransferaza (CPT) II, thiếu hụt CoA dehydrogenaza (LCHAD hoặc VLCAD) mạch axyl rất dài, thiếu hụt enzym ba chức năng, thiếu hụt CoA dehydrogenaza (MCAD) mạch axyl trung bình, thiếu hụt CoA dehydrogenaza (SCAD) mạch axyl ngắn, và rối loạn đáp ứng riboflavin của việc oxy hóa β (RR -MADD).

Theo một số phương án, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh về mạch. Ví dụ về các bệnh về mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiếu hụt mạch ngoại vi, bệnh mạch ngoại vi, tình trạng khập khiễng gián đoạn, bệnh mạch ngoại vi (peripheral vascular disease - PVD), bệnh động mạch ngoại vi (peripheral artery disease - PAD), bệnh tắc nghẽn động mạch ngoại vi (peripheral artery occlusive disease - PAOD), và bệnh động mạch ngoại vi tắc do viêm.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh mạch ở mắt. Ví dụ về bệnh mạch ở mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thoái hóa mạch liên quan đến tuổi tác (age-related macular degeneration - AMD), bệnh stargardt, bệnh võng mạc do cao huyết áp, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc, bệnh thoái hóa điểm vàng, xuất huyết võng mạc, và bệnh tăng nhãn áp.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh cơ mắt. Ví dụ về các bệnh cơ mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lác mắt (lệ mắt/lệch

mắt/chứng liệt mắt lác phân kỳ), liệt mắt cơ ngoài tiền triển, lác trong, lác ngoài, rối loạn khúc xạ và điều tiết, chứng viễn thị, cận thị, loạn thị, tật khúc xạ hai mắt không đều, chứng lão thị, rối loạn điều tiết, hoặc liệt mắt cơ trong.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh về chuyển hóa. Ví dụ về rối loạn chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tăng lipit-huyết, rối loạn mỡ máu, tăng cholesterol-huyết, tăng triglycerit-huyết, tăng cholesterol-huyết HDL, tăng cholesterol-huyết LDL và/hoặc không cholesterol huyết HLD, tăng protein-huyết VLDL, rối loạn lipoprotein huyết, giảm protein-huyết do apolipoprotein A-I, chứng vữa xơ động mạch, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh về hệ thống tim mạch, bệnh mạch máu não, bệnh về lưu thông máu ngoại vi, hội chứng chuyển hóa, hội chứng X, bệnh béo phì, bệnh tiểu đường (typ I hoặc II), tăng glucoza-huyết, chứng kháng insulin, dung nạp glucoza suy yếu, tăng tiết insulin, biến chứng tiểu đường, chứng suy tim, nhồi máu cơ tim, bệnh cơ tim, cao huyết áp, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD), bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (nonalcoholic steatohepatitis - NASH), chứng huyết khối, bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh não mất myelin, bệnh đa xơ cứng, chứng loạn dưỡng chất trắng thượng thận, viêm da, bệnh vẩy nến, mụn trứng cá, lão hóa da, bệnh lông tóc, viêm, viêm khớp, hen, hội chứng quá mẫn ruột, viêm ruột kết gây loét, bệnh Crohn, và bệnh viêm tụy.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là ung thư. Ví dụ về bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư ruột kết, ruột già, da, ngực, tuyến tiền liệt, buồng trứng, và/hoặc phổi.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ tổn thương do thiếu máu cục bộ. Ví dụ về các tổn thương do thiếu máu cục bộ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiếu máu tim, như nhồi máu cơ tim; thiếu máu não (*ví dụ*, đột quy do thiếu máu cục bộ cấp tính; thiếu máu cục bộ ở não mạn tính, như chứng sa sút trí tuệ liên quan đến mạch máu; và cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua (transient ischemic attack - TIA); thiếu máu cục bộ ruột, như viêm ruột kết do thiếu máu cục bộ; thiếu máu cục bộ ở chân tay, như thiếu máu cục bộ ở cánh tay hoặc chân cấp tính; thiếu máu cục bộ dưới da, như chứng xanh tím hoặc hoại tử; và tổn thương cơ quan do thiếu máu cục bộ, như tổn thương thận do thiếu máu cục bộ (ischemic renal injury - IRI).

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh thận. Ví dụ về bệnh thận bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm thận tiểu cầu, xơ cứng thận tiểu cầu, hội chứng hư thận, xơ cứng thận do tăng huyết áp, viêm thận cấp, chứng tiểu ra máu tái diễn, chứng tiểu ra máu dai dẳng, viêm thận mạn tính, viêm thận tiến triển nhanh, tổn thương thận cấp (cũng được biết đến là suy thận cấp), suy thận mạn tính, bệnh thận do tiểu đường, hoặc hội chứng Bartter. PCT/US2014/033088, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, minh họa sự hoạt hóa gen và dược lý PPAR δ thúc đẩy tạo cơ ở mẫu chuột bị tổn thương do nhiệt cấp tính. Theo đó, việc dùng PPAR δ làm đích điều trị để tăng hiệu quả tạo cơ xương cũng được đề xuất.

Dược phẩm và cách dùng

Các tác nhân điều trị bổ sung

Dược phẩm được bộc lộ bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này (như 1, 2, 3, 4, hoặc 5 hợp chất như vậy), và thường là ít nhất một chất bổ sung, như tá dược, chất điều trị đã biết khác với các chất được bộc lộ theo sáng chế, và tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, chất chủ vận PPAR bộc lộ có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân đã biết khác để có hoạt tính có lợi với các chất chủ vận PPAR được bộc lộ. Ví dụ, các hợp chất được bộc lộ này có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất chủ vận PPAR khác, như thiazolidinedione, bao gồm rosiglitazone, pioglitazone, troglitazone, và tổ hợp của chúng, hoặc tác nhân sulfonylurê hoặc muối được dụng của nó, như tolbutamide, tolazamide, glipizide, carbutamide, glisoxepide, glisentide, glibornuride, glibenclamide, gliquidone glimepiride, gliclazide và các muối được dụng của các hợp chất này, hoặc muraglitazar, farglitazar, naveglitazar, netoglitazone, rivoglitazone, K-111, GW-677954, (-)-Halofenate, axit, axit arachidonic, clofbrate, gemfibrozil, fenofibrate, ciprofibrate, bezafibrate, lovastatin, pravastatin, simvastatin, mevastatin, fluvastatin, indomethacin, fenoprofen, ibuprofen, và các muối được dụng các hợp chất này.

Theo một phương án, các hợp chất được bộc lộ có thể được dùng kết hợp với dexamphetamine, amphetamine, mazindole hoặc phentermine; và được dùng kết hợp với các thuốc có tác dụng kháng viêm.

Ngoài ra, khi được sử dụng để điều trị tình trạng chuyển hóa, các dược phẩm được đề xuất trong bản mô tả này có thể được dùng dưới dạng liệu pháp điều trị kết hợp với một hoặc nhiều chất có hoạt tính dược lý có các tác dụng có lợi đối với các nhiễu loạn hoặc rối loạn chuyển hóa. Ví dụ, các dược phẩm có thể được dùng kết hợp với các chất chủ vận RXR làm thuốc điều trị bệnh tim mạch và bệnh tiểu đường, để làm giảm glucoza huyết; các thuốc chống bệnh tiểu đường, như insulin và các dẫn xuất insulin, bao gồm Lantus, Apidra, và các insulin tác dụng nhanh khác, và các chất điều biến thụ thể GLP-1; các thành phần hoạt tính để điều trị bệnh rối loạn mỡ máu; thuốc chống vữa xơ động mạch; thuốc chống béo phì; hoạt chất chống viêm; hoạt chất để điều trị khối u ác tính; hoạt chất chống huyết khối; hoạt chất để điều trị cao huyết áp; hoạt chất để điều trị chứng suy tim, và tổ hợp của chúng.

Phương pháp sử dụng

Lượng chính xác của hợp chất được sử dụng để đưa ra lượng hữu hiệu điều trị cho đối tượng sẽ phụ thuộc vào phương pháp sử dụng, loại, và độ nặng của bệnh và/hoặc tình trạng và đặc tính của đối tượng, như tình trạng sức khỏe chung, độ tuổi, giới tính, thể trọng, và sự dung nạp thuốc. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ xác định được liều lượng thích hợp tùy theo các yếu tố này và các yếu tố khác. Khi được dùng kết hợp với các tác nhân điều trị khác, “lượng hữu hiệu điều trị” của bất kỳ (các) tác nhân điều trị bổ sung nào sẽ phụ thuộc vào loại thuốc được dùng. Liều dùng thích hợp là đã được biết đối với các tác nhân điều trị được chấp thuận và có thể được điều chỉnh bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực theo tình trạng của đối tượng, loại (các) tình trạng được điều trị và lượng hợp chất theo sáng chế được sử dụng theo, ví dụ, các liều được báo cáo trong tài liệu và được khuyến nghị trong *Physician's Desk Reference* (57th ed., 2003). Ví dụ, lượng hữu hiệu điều trị có thể đưa ra ở dạng liều đơn vị (ví dụ, 0,1 mg đến khoảng 50 g trên ngày).

Các chất chủ vận PPAR δ bộc lộ có thể được dùng cho đối tượng theo các đường dùng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Ví dụ về các đường dùng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ngoài ruột, ví dụ, trong tĩnh mạch, trong da, dưới da, đường miệng, đường trong mũi (ví dụ, xông hít), qua da, dùng cục bộ, qua niêm mạc, và dùng cho trực tràng. Phương pháp ví dụ về việc dùng qua đường miệng các hợp chất theo sáng chế được thể hiện cho hợp chất 2a, hợp chất 2d,

và hợp chất 2n trong bản mô tả này (xem Ví dụ 6). Các phương pháp ví dụ về việc dùng trong tĩnh mạch các hợp chất theo sáng chế được mô tả trong đơn tạm thời Mỹ số 62/404,390, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Việc dùng các tác nhân điều trị bằng phối chế dùng trong tĩnh mạch là đã được biết rõ trong ngành dược phẩm. Các phối chế dùng trong tĩnh mạch chứa tác nhân có hoạt tính được hòa tan trong dung môi hoặc dung dịch được dùng, như nước muối, dung dịch muối thông thường, dung dịch lactat Ringer, hoặc các dung dịch muối khác như dung dịch Ringer.

Phối chế dùng qua đường miệng thường được bào chế dưới dạng dạng bào chế nén, ví dụ, ở dạng viên nén hoặc viên tròn. Viên nén có thể bao gồm, ví dụ, khoảng 5–10% thành phần hoạt tính (ví dụ, muối có công thức (I), (II), hoặc (III)); khoảng 80% chất độn, chất gây rã, chất bôi trơn, chất trượt, và chất kết dính; và 10% hợp chất mà đảm bảo sự gây rã, gây tan, và hòa tan viên nén dễ dàng trong dạ dày hoặc trong ruột. Viên tròn có thể được bọc đường, vecni, hoặc sáp để che vị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1a

Sàng lọc hoạt tính PPAR δ

Nuôi cấy và chuyển nhiễm tế bào: Các tế bào CV-1 được sinh trưởng trong DMEM+10% FCS tách than. Các tế bào được cấy vào đĩa 384 giếng vào ngày trước khi chuyển nhiễm để tạo dòng 50-80% khi chuyển nhiễm. Tổng 0,8 g ADN chứa 0,64 microgram pCMX-PPAR Δ LBD, 0,1 microgram pCMX.beta.Gal, 0,08 microgram gen thông báo pGLMH2004 và 0,02 microgram vector trống pCMX được chuyển nhiễm trên giếng sử dụng các chất phản ứng chuyển nhiễm FuGene theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Roche). Các tế bào được cho biểu hiện protein trong 48 giờ sau khi thêm hợp chất.

Các plasmid: PPAR δ của người được dùng để khuếch đại PCR PPAR δ LBD. Vùng liên kết phối tử (ligand binding domain - LBD) cADN được khuếch đại của isoform PPAR δ là (axit amin PPAR δ 128 đối với đầu C) và được dung hợp với vùng liên ADN (DNA binding domain -DBD) của yếu tố phiên mã nấm men GAL4 bằng các đoạn tách dòng phụ trong khung vào vector pCMX GAL (Sadowski *et al.* (1992),

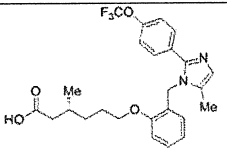
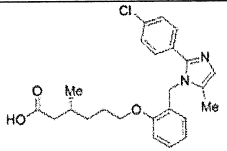
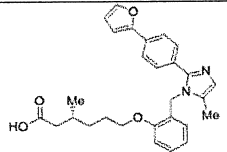
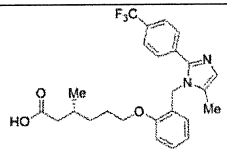
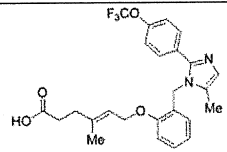
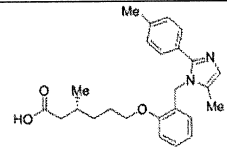
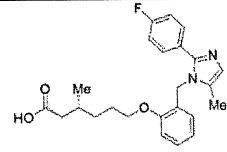
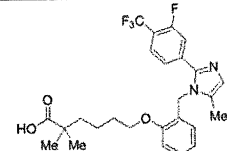
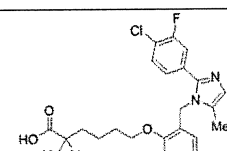
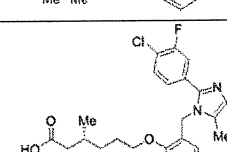
Gene 118, 137) tạo ra các plasmid pCMX-PPARDelta LBD. Các dung hợp tiếp theo được kiểm tra bằng cách đọc trình tự. Gen thông báo luciferaza pCMXMH2004 chứa nhiều bản sao của yếu tố đáp ứng ADN GAL4 trong gen khởi đầu của sinh vật nhân chuẩn tối thiểu (Hollenberg and Evans, 1988). pCMX β Gal được tạo ra.

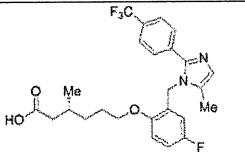
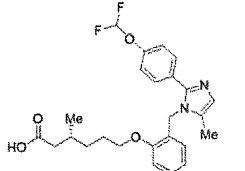
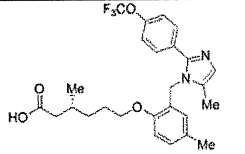
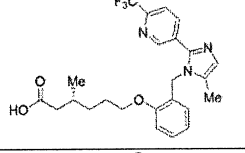
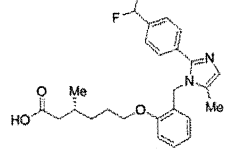
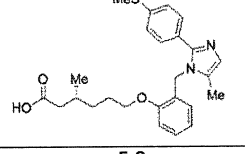
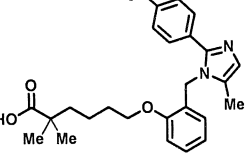
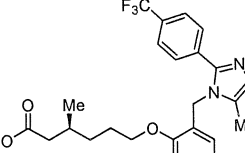
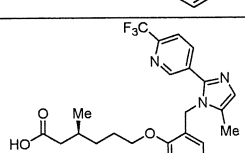
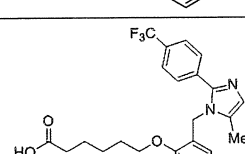
Các hợp chất: Tất cả các hợp chất được hòa tan trong DMSO và được pha loãng 1:1000 khi thêm vào các tế bào. Các hợp chất được thử nghiệm theo bộ bốn trong khoảng nồng độ từ 0,001 đến 100 μ M. Các tế bào được xử lý bằng hợp chất trong 24 giờ sau đó là thử nghiệm luciferaza. Mỗi hợp chất được thử nghiệm ở ít nhất hai thử nghiệm tách biệt.

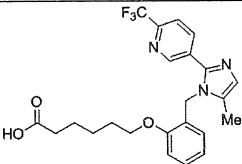
Thử nghiệm Luciferaza: Môi trường bao gồm hợp chất thử nghiệm được hút ra và rửa bằng PBS. 50 μ l PBS bao gồm 1 mM Mg⁺⁺ và Ca⁺⁺ sau đó được thêm vào mỗi giếng. Thử nghiệm luciferaza được thực hiện sử dụng kit LucLite theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Packard Instruments). Sự phát ánh sáng được định lượng bằng cách đếm trên máy Perkin Elmer Envision. Để đo hoạt tính 3-galactosidaza, 25 μ l dịch nổi từ mỗi sản phẩm thủy phân chuyên nhiễm được đưa vào vi đĩa 384 giếng. Các thử nghiệm beta-galactosidaza được thực hiện trong mỗi đĩa vi giếng sử dụng kit từ Promega và đọc trên máy Perkin Elmer Envision. Dữ liệu beta-galactosidaza được sử dụng để chuẩn hóa (hiệu quả chuyển nhiễm, sự sinh trưởng tế bào, v.v.) dữ liệu luciferaza.

Các phương pháp thống kê: Hoạt tính của hợp chất được tính toán là số lần cảm ứng so với mẫu không được xử lý. Đối với mỗi hợp chất, hiệu quả (hoạt tính tối đa) được đưa ra là hoạt tính tương đối so với GW501516, chất chủ vận PPAR δ . EC₅₀ là nồng độ đưa ra 50% hoạt tính quan sát được tối đa. Các giá trị EC₅₀ được tính toán thông qua hồi quy không tuyến tính sử dụng GraphPad PRISM (GraphPad Software, San Diego, Calif.).

Bảng 1. Sàng lọc hoạt tính PPARdelta

Hợp chất	Cấu trúc	Khối lượng mol.	EC50 hoạt hóa vận chuyển PPAR delta (nM)
Hợp chất 2a		476,50	1,00
Hợp chất 2b		426,93	7,80
Hợp chất 2c		458,54	3,70
Hợp chất 2d		460,41	0,10
Hợp chất 2e		474,47	0,20
Hợp chất 2f		406,52	24,30
Hợp chất 2g		410,48	39,00
Hợp chất 2h		492,50	3,50
Hợp chất 2i		458,95	18,80
Hợp chất 2j		444,93	0,80

Hợp chất	Cấu trúc	Khối lượng mol.	EC50 hoạt hóa vận chuyển PPAR delta (nM)
Hợp chất 2k		478,47	6,60
Hợp chất 2l		458,50	13,50
Hợp chất 2m		490,51	0,50
Hợp chất 2n		461,49	4,40
Hợp chất 2o		442,50	9,90
Hợp chất 2p		438,58	13,10
Hợp chất 2q		473,51	14,30
Hợp chất 2s		460,41	18
Hợp chất 2t		461,49	227
Hợp chất so sánh I		446,18	0,10

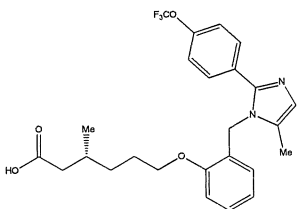
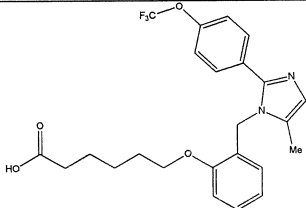
Hợp chất	Cấu trúc	Khối lượng mol.	EC50 hoạt hóa vận chuyển PPAR delta (nM)
Hợp chất so sánh 2		447,18	3,80

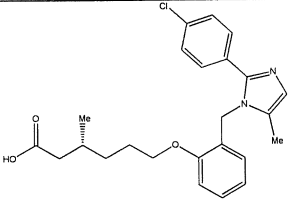
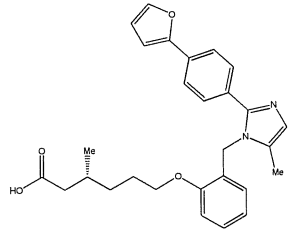
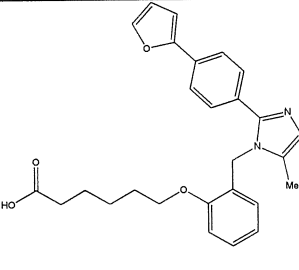
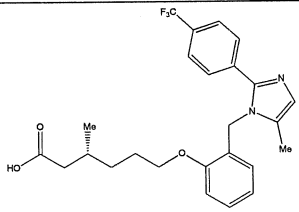
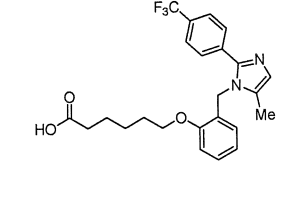
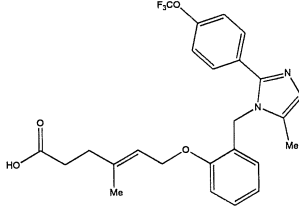
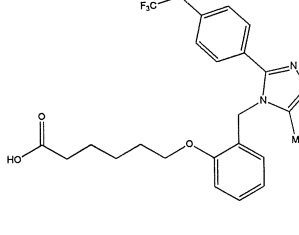
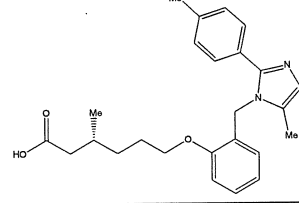
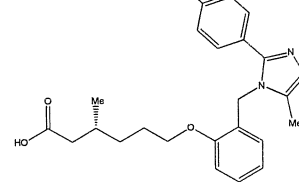
Các hợp chất cụ thể theo sáng chế thể hiện hoạt tính chủ vận chọn lọc PPAR δ đối với PPAR δ . Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế thể hiện sự thanh thải cải thiện so với các hợp chất so sánh. Tương tự, các hợp chất cụ thể theo sáng chế thể hiện sự ức chế hERG chậm so với các hợp chất so sánh.

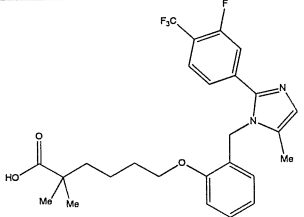
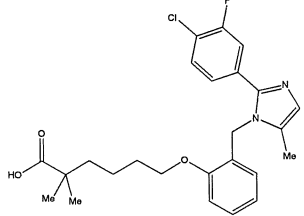
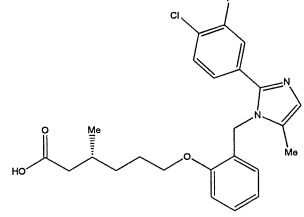
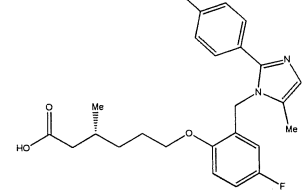
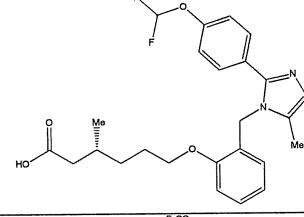
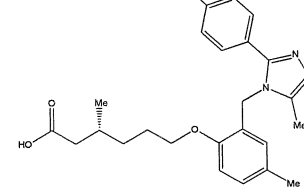
Ví dụ 1b

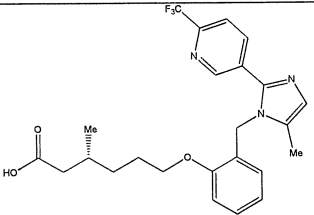
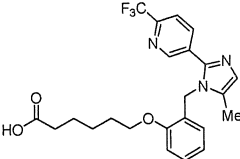
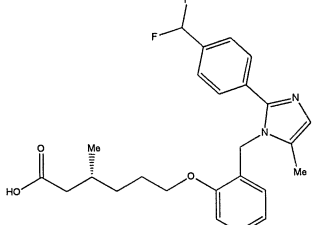
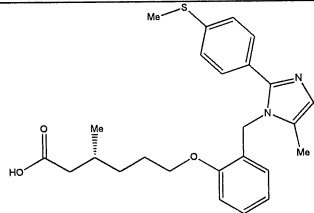
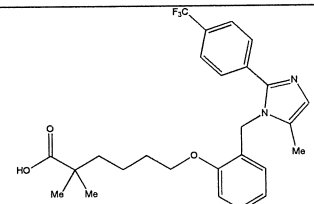
Sàng lọc (trong tĩnh mạch) dược động học (PK)

Trong ví dụ này, profin PK trong tĩnh mạch của vài chất chủ vận PPAR δ được liệt kê trong bản mô tả này ở chuột CD1 được được xác định. Các phương pháp tương tự cũng có thể được sử dụng để phân tích các hợp chất khác được đề xuất trong bản mô tả này. Tất cả các hợp chất được sử dụng riêng rẽ cho chuột CD1 ở 1 mg/kg (trong tĩnh mạch), ngoại trừ hợp chất so sánh đối với 2c được dùng ở 3 mg/kg (trong tĩnh mạch), như ghi chú dưới đây.

Ví dụ Hợp chất số	Cấu trúc	Trong tĩnh mạch (Liều 1 mg/kg)		Cấu trúc đối chứng	Trong tĩnh mạch (Liều 1 mg/kg)	
		CL cao hoặc thấp	CL (mL/phút/kg)		CL cao hoặc thấp	CL (mL/phút/kg)
2a		Thấp	33		Cao	185

Ví dụ Hợp chất số	Cấu trúc	Trong tĩnh mạch (Liều 1 mg/kg)		Cấu trúc đối chứng	Trong tĩnh mạch (Liều 1 mg/kg)	
		CL cao hoặc thấp	CL (mL/p hút/kg)		CL cao hoặc thấp	CL (mL/ph út/kg)
2b		Thấp	22	---	--	--
2c		Thấp	73		Cao	270*
2d		Thấp	25		Do dữ liệu thể hiện thấp không đo được	
2e		Thấp	70		Cao	185
2f		--	--	---	--	--
2g		--	--	---	--	--

Ví dụ Hợp chất số	Cấu trúc	Trong tĩnh mạch (Liều 1 mg/kg)		Cấu trúc đối chứng	Trong tĩnh mạch (Liều 1 mg/kg)	
		CL cao hoặc thấp	CL (mL/p hút/kg)		CL cao hoặc thấp	CL (mL/ph út/kg)
2h		Thấp	25	---	--	--
2i		--	--	---	--	--
2j		Thấp	38	---	--	--
2k		Thấp	17	---	--	--
2l		--	--	---	--	--
2m		Thấp	85	---	--	--

Ví dụ Hợp chất số	Cấu trúc	Trong tĩnh mạch (Liều 1 mg/kg)		Cấu trúc đối chứng	Trong tĩnh mạch (Liều 1 mg/kg)	
		CL cao hoặc thấp	CL (mL/p hút/kg)		CL cao hoặc thấp	CL (mL/ph út/kg)
2n		Thấp	62		Do dữ liệu thể hiện thấp không đo được	
2o		--	--	---	--	--
2p		--	--	---	--	--
2q		Thấp	11	---	--	--

*Liều dùng 3 mg/kg trong tĩnh mạch

Các giá trị thanh thải (CL) cao hoặc thấp được chỉ định dựa trên giá trị đã báo cáo cho dòng máu ở gan của chuột (CL= 85 mL/phút/kg). Các giá trị CL huyết tương thu được từ profin được động trong tĩnh mạch của các hợp chất ở chuột CD-1 sau khi dùng liều 1 mg/kg hoặc 3 mg/kg. Xem Boxenbaum H. (1980), các biến đổi liên loài về khối lượng gan, dòng máu ở gan và sự thanh thải antipyrine bên trong trong phép ngoại suy của các benzodiazepine và phenytoin. *J. Pharmacokinetic Biopharm* 8: 165-176, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Các hợp chất theo sáng chế có profin thanh thải mong muốn, sự tiếp cận được cải thiện và/hoặc các đặc tính bán hủy được cải thiện so với các hợp chất so sánh.

Ví dụ 2

Điều chế tổng hợp các hợp chất

Các chữ viết tắt

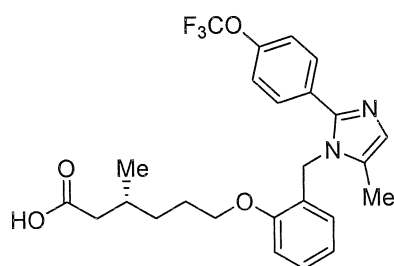
Me	metyl
Et	etyl
nPr	<i>n</i> -propyl
iPr	isopropyl
cPr	cyclopropyl
nBu	<i>n</i> -butyl
iBu	isobutyl
tBu	<i>tert</i> -butyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
Ac	acetyl
Ph	phenyl
Tf	trifluoromethylsulfonyl
Ts	4-methylphenylsulfonyl
DIAD	diisopropyl azodicarboxylat
EDCI	3-(3-dimethylaminopropyl)-1-ethylcarbodiimide
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HATU	1-[bis(dimethylamino)methylen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5-
b]pyridinium	3-oxide hexafluorophosphate
HBTU	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl-O-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uronium hexafluorophosphate
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
DIPEA	diisopropylethylamine
mCPBA	meta-chloroperoxybenzoic acid
Togni's reagent	3,3-dimethyl-1-(trifluoromethyl)-1,2-benziodoxol
DCM	diclorometan
DME	dimethoxyetan

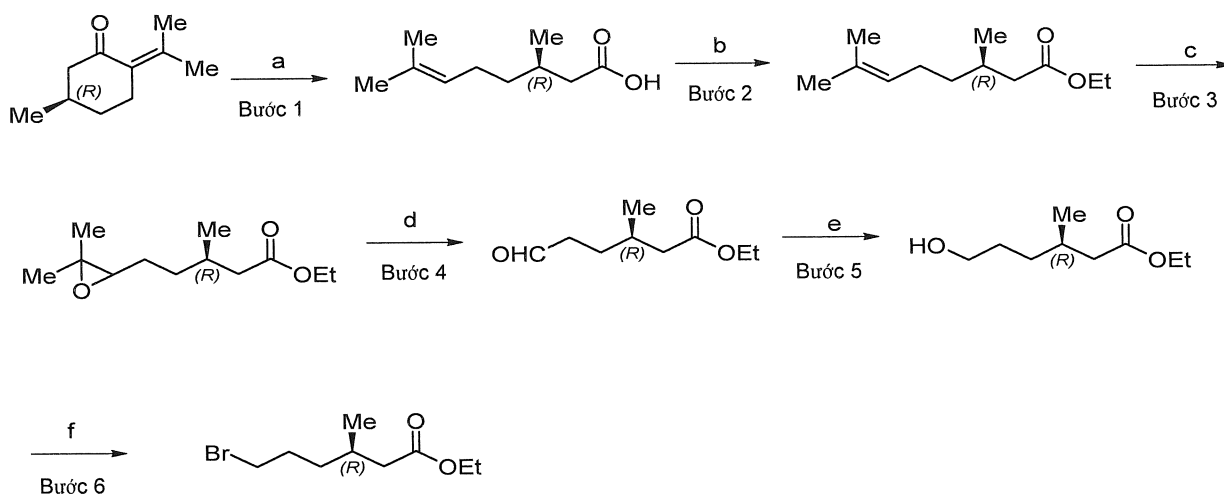
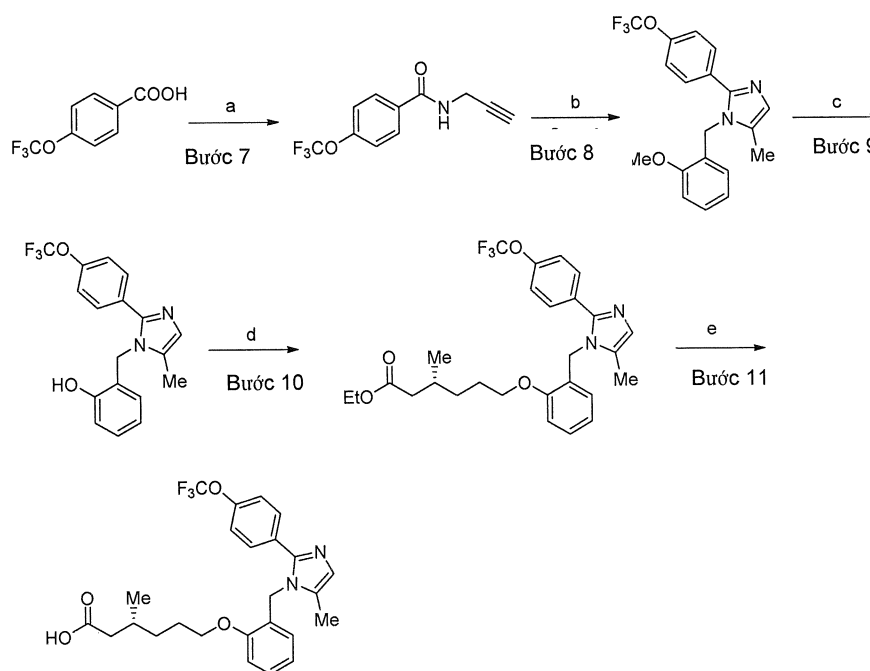
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamit
DMF.DMA	<i>N,N</i> -dimethylformamit dimetyl axetal
DMSO	dimetylsulfoxit
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
MW	bức xạ vi sóng
aq	dung dịch nước
M	nồng độ thể hiện bằng mol/L
RT	nhiệt độ phòng
TLC	sắc kí lớp mỏng
HPLC	sắc kí lỏng hiệu năng cao
MPLC	sắc ký lỏng áp suất trung bình
LCMS	sắc kí lỏng-phổ khối
ESI+	phương pháp ion hóa phun điện tử dương
ESI-	phương pháp ion hóa phun điện tử âm

^1H NMR (DMSO- d_6)	δ (ppm) của đỉnh trong ^1H NMR trong DMSO- d_6
s	vạch đơn (phổ)
d	vạch đôi (phổ)
t	vạch ba (phổ)
q	vạch bốn (phổ)
dd	vạch đôi của vạch đôi (phổ)
br	dải rộng (phổ)
m	đa vạch (phổ)

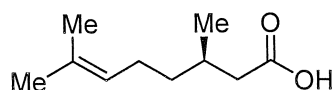
Ví dụ-2a:

Tổng hợp axit (*R*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2a)



Sơ đồ 1:**Sơ đồ 2:**

Bước 1: Tổng hợp axit (R)-3,7-dimetyloct-6-enoic:

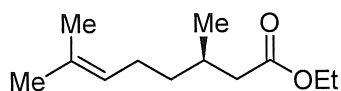


Trong bình ba cổ đáy tròn 5 L, (R)-pulegon (150,0 g, 986,84 mmol) được làm sạch bằng khí HCl trong 3 giờ ở -30°C. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào ống phản ứng có thể bịt lại và hỗn hợp được để ở RT trong 12 giờ. Hỗn hợp được xử lý

bằng dung dịch NaOH (4N, 3L) và hỗn hợp thu được được khuấy ở RT thêm 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (1000 mL) và được rửa bằng diethyl ete (3 x 1000 mL). Lớp nước được axit hóa (pH 4) với HCl loãng trước khi chiết bằng diethyl ete (3 x 1000 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo thành hợp chất ở đề mục (125 g, 74,8%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,01 (s, 1H), 5,07 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 2,22 (dd, *J* = 15,0, 6,0 Hz, 1H), 2,03-1,78 (m, 4H), 1,64 (s, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,36-1,17 (m, 2H), 0,88 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

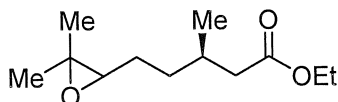
Bước 2: Tổng hợp etyl (R)-3,7-dimetyloct-6-enoat:



Trong bình đáy tròn 5 L, huyền phù của axit (*R*)-3,7-dimetyloct-6-enoic (100,0 g, 587,41 mmol) và K₂CO₃ (243,59 g, 1762,23 mmol) trong DMF (1000 mL) được xử lý bằng etyl bromua (95,94 g, 881,12 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 2 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (1000 mL) và được chiết bằng diethyl ete (3 x 1000 mL). Các sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm để thu hợp chất nêu ở đề mục (101,1 g (86,7%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 5,08 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,29 (dd, *J* = 14,7, 6,0 Hz, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 3H), 1,66 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,39-1,16 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Bước 3: Tổng hợp etyl (3R)-5-(3,3-dimetyloxiran-2-yl)-3-metylpentanoat:

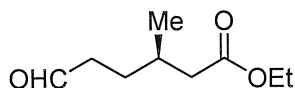


Trong bình đáy tròn 5L, thêm từng giọt dung dịch gồm 65% *m*CPBA (267,51 g, 1,01 mol) trong diethyl ete (1 L) ở -30°C vào dung dịch gồm etyl (*R*)-3,7-dimetyloct-6-enoat (100,0 g, 504,51 mmol) trong diethyl ete (1 L). Khi thêm xong, hỗn hợp được làm ấm đến 0°C và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ, trước khi để

qua đêm (~ 14 giờ) ở 0-3°C. Sau khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diethyl ete (1 L) và được rửa bằng NaOH 1N (2 x 1 L), sau đó là nước (1 L). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (99,5 g, 92,0%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,69 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,30 (dd, *J* = 8,7, 1,5 Hz 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

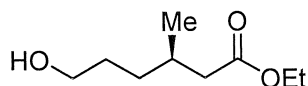
Bước 4: Tổng hợp etyl (R)-3-metyl-6-oxohexanoat:



Trong bình đáy tròn 5L, dung dịch gồm etyl (3*R*)-5-(3,3-dimetyloxiran-2-yl)-3-metylpentanoat (99,0 g, 462,07 mmol) trong 1, 4 - dioxan (1 L) được xử lý bằng dung dịch gồm NaIO₄ (296,49 g, 1,386 mol) trong nước (1L) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), các muối vô cơ được lọc qua đệm Celite® và dịch lọc được chiết bằng EtOAc (3 x 1 L). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối và được làm khô qua Na₂SO₄ khan. Dung dịch được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (79,56 g, 99,3%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,79 (s, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,27 (dd, *J* = 15, 6,6 Hz, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Bước 5: Tổng hợp etyl (R)-6-hydroxy-3-metylhexanoat:

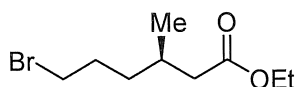


Trong bình đáy tròn 1L, dung dịch gồm etyl (R)-3-metyl-6-oxohexanoat (79,0 g, 458,76 mmol) trong metanol (400 mL) được xử lý bằng NaBH₄ (27,75 g, 734,02 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 2 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (500 mL) và được

chiết bằng EtOAc (3 x 500 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (70,0 g).

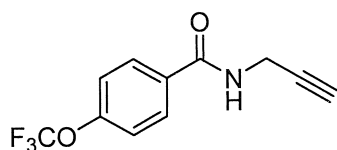
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,64 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 2,30 (dd, *J* = 14,7, 6,6 Hz, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 5H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H).

Bước 6: Tổng hợp etyl (R)-6-bromo-3-methylhexanoat:



Trong bình đáy tròn 1L, dung dịch gồm etyl (*R*)-6-hydroxy-3-methylhexanoat (65,0 g, 373,56 mmol) trong DCM (650 mL) được xử lý bằng PBr₃ (101,0 g, 373,56 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 3 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (500 mL) và được chiết bằng diethyl ete (3 x 500 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ được phân tách và được làm khô qua Na₂SO₄ khan. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm mong muốn thu được (57,12 g) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh sạch thêm.

Bước 7: Tổng hợp N-(prop-2-yn-1-yl)-4-(triflometoxy)benzamid:

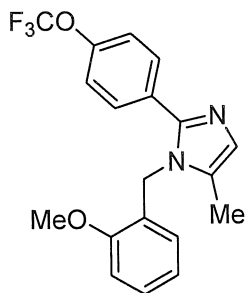


Trong bình đáy tròn 500 mL, dung dịch được khuấy gồm axit 4-(triflometoxy)benzoic (20,0 g, 97,08 mmol) và prop-2-yn-1-amin (6,44 g, 116,49 mmol) trong DMF (200 mL) được xử lý liên tiếp bằng EDCI.HCl (22,24 g, 116,49 mmol), HOBT (16,01 g, 116,49 mmol) và Et₃N (20,4 mL, 145,62 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 12 giờ trong môi trường nitơ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước đá lạnh và chất rắn kết tủa ra. Chất rắn được lọc và được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (22,0 g, 95,4%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,08 (brs, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 4,05-4,03 (m, 2H), 3,14 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 244,2 (M+H) $^+$.

Bước 8: Tổng hợp 1-(2-metoxybenzyl)-5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-imidazol:



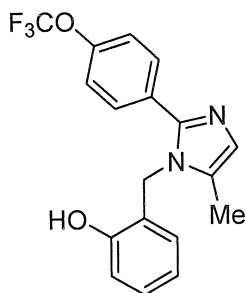
Trong ống 500 mL có thể bịt lại được, dung dịch gồm N-(prop-2-yn-1-yl)-4-(triflometoxy)benzamid (15,0 g, 61,73 mmol) và 2-metoxybenzyl amin (21,10 g, 154,32 mmol) trong toluen (150 mL) được xử lý bằng $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2,30 g, 6,17 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 120°C trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, nước muối và được làm khô qua Na_2SO_4 khan. Dung dịch được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải, 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15,2 g, 67,8%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 7,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,28 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,37 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

^{19}F NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ - 52,0.

LCMS (ESI+, m/z): 363,6 (M+H) $^+$.

Bước 9: Tổng hợp 2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:



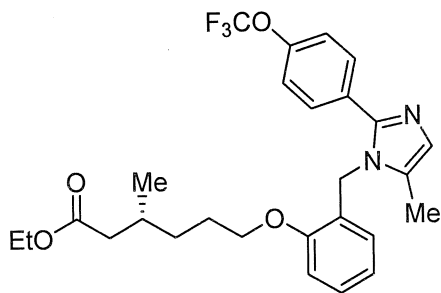
Trong bình đáy tròn 500 ml, dung dịch gồm 1-(2-metoxymetyl)-5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-imidazol (30,0 g, 82,64 mmol) trong diclometan (300 mL) được xử lý bằng từng giọt BBr₃ (30,0 mL, 82,64 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 2 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa (pH ~ 9) bằng nước NaHCO₃ và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (27,1 g, 94,4%).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 9,93 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 7,39 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,11- 7,06 (m, 1H), 6,91-6,82 (m, 2H), 6,70 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 6,27 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,06 (s, 3H).

¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ -56,76.

LCMS (ESI+, *m/z*): 349,3 (M+H)⁺.

Bước 10: Tổng hợp etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat:

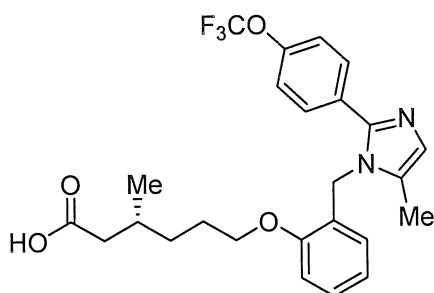


Trong bình đáy tròn 250 ml, dung dịch được khuấy gồm 2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (10,0 g, 28,71 mmol) trong

DMF (100 mL) được xử lý bằng KO^tBu (9,66 g, 86,13 mmol) và etyl (*R*)-6-bromo-3-methylhexanoat (20,33 g, 86,13 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở RT trong 2 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng nước đá lạnh và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột trên silica gel (gradient rửa giải, 15-30% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,5 g, 52,1%).

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 505,4 (M+H)⁺.

Bước 11: Tổng hợp axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2a):



Trong bình đáy tròn 250 ml, dung dịch được khuấy gồm etyl (*R*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat (7,5 g, 14,86 mmol) trong THF (75 mL), ethanol (32 mL) và nước (32 mL) được xử lý bằng lithi hydroxit monohydrat (3,12 g, 74,33 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được rửa bằng EtOAc, được pha loãng bằng nước lạnh và được axit hóa (pH ~5) bằng HCl 1N. Chất rắn được lọc và được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5,3 g, 75,7%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80 °C): δ 11,70 (brs, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,02 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,20 (dd, *J* = 14,8, 6,0 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,90-1,88

(m, 1H), 1,75-1,71 (m, 2H), 1,48-1,45 (m, 1H), 1,33-1,29 (m, 1H), 0,91(d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

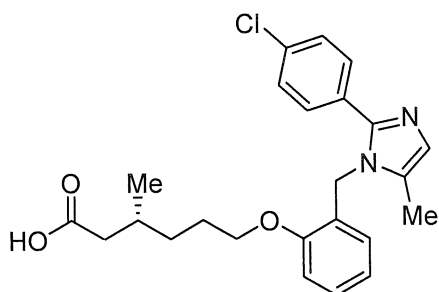
^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -5,80

LCMS (ESI+, m/z): 477,8 (M+H) $^+$.

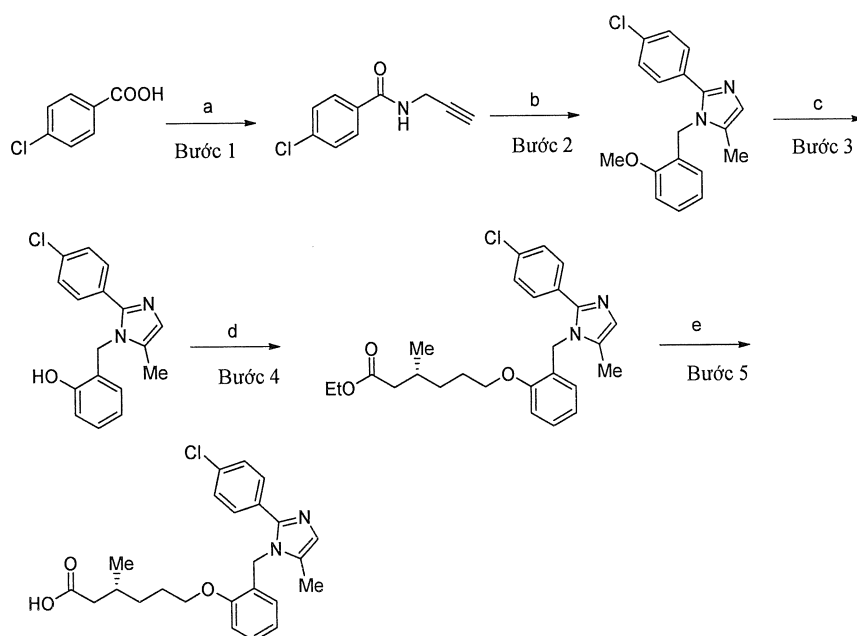
HPLC: 98,19% (210 nm).

Ví dụ-2b:

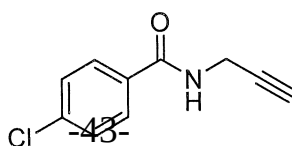
Tổng hợp axit (*R*)-6-(2-((2-(4-clophenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-methylhexanoic (*hợp chất 2b*)



Sơ đồ:



Bước 1: Tổng hợp 4-clo-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamid:



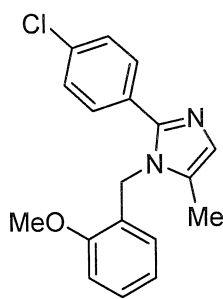
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit 4-clobenzoic (5,0 g, 31,94 mmol) và prop-2-yn-1-amin (1,75 g, 31,94 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 7 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 4,52 g (73,0%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,21 (brs, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,12 (t, J = 2,8 Hz, 1H) .

LCMS (ESI+, m/z): 194,0, 196,0 ($M+H$) $^+$.

Bước 2: Tổng hợp 2-(4-clophenyl)-1-(2-metoxymethyl)-5-metyl-1H-imidazol:



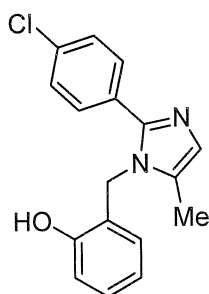
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 4-clo-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamidit (1,0 g, 5,16 mmol) và 2-metoxymethyl amin (1,06 g, 7,74 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 8 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,81 g (51,1%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,41 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,30-7,25 (m, 3H), 6,98 (s, 1H), 6,93-6,88 (m, 2H), 6,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 2,11 (s, 3H),

LCMS (ESI+, m/z): 313,1, 315,1 ($M+H$) $^+$.

Bước 3: Tổng hợp 2-((2-(4-clophenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenol:

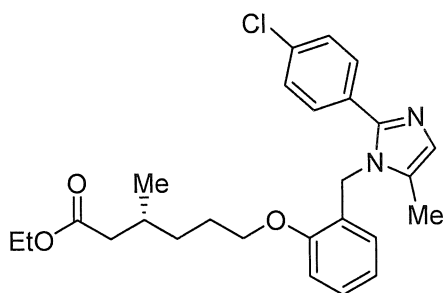


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-(4-clophenyl)-1-(2-metoxymethyl)-5-metyl-1*H*-imidazol (0,8 g, 2,56 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 9 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,62 g (81,15%).

LCMS (ESI+, m/z): 299,3, 301,3 ($M+H$)⁺.

*Bước 4: Tổng hợp etyl (R)-6-(2-((2-(4-clophenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenoxy)-3-metylhexanoat:*

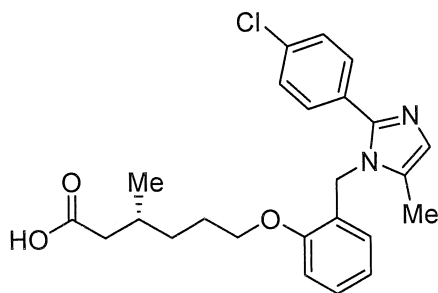


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-((2-(4-clophenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenol (0,6 g, 2,1 mmol) và etyl (R)-6-bromo-3-metylhexanoat (0,186 g, 1,48 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 10 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,321 g (35,1%).

LCMS (ESI+, m/z): 454,5, 456,5 ($M+H$)⁺.

*Bước 5: Tổng hợp axit (R)-6-(2-((2-(4-clophenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenoxy)-3-metylhexanoic (hợp chất 2b):*



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ etyl (R)-6-(2-((2-(4-clophenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenoxy)-3-metylhexanoat (0,3 g, 0,66 mmol) theo

quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a và được tinh sạch bằng sắc kí lớp mỏng điều chế trên silica gel (rửa giải, 4% MeOH-CH₂Cl₂).

Hiệu suất: 0,05 g (18%).

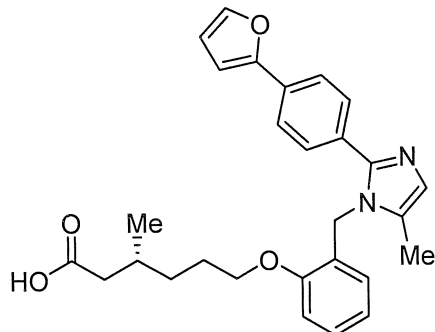
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C): δ 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,24 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,00 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,84 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 3,99 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,19-2,16 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,06-2,00 (m, 1H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,72-1,67 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 1H), 1,32-1,26 (m, 1H), 0,91 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

LCMS (ESI+, *m/z*): 427,2, 429,2 (M+H)⁺.

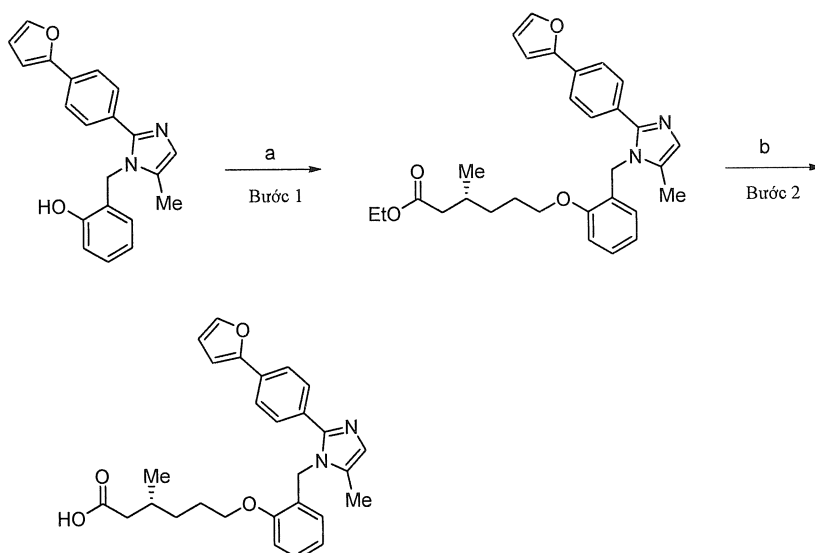
HPLC: 95,84% (210 nm).

Ví dụ-2c:

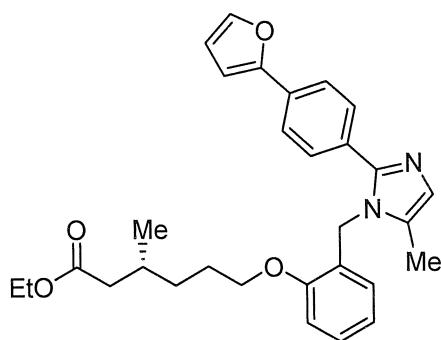
Tổng hợp axit (*R*)-6-(2-((2-(4-(furan-2-yl)phenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)metyl) phenoxy)-3-metylhexanoic (*hợp chất 2c*):



Sơ đồ:



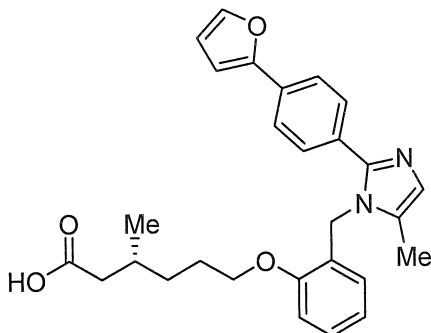
Bước 1: Tổng hợp ethyl (R)-6-(2-((2-(4-(furan-2-yl)phenyl)-5-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenoxy)-3-methylhexanoat:



Trong bình đáy tròn 50 ml, dung dịch được khuấy gồm 2-((2-(4-(furan-2-yl)phenyl)-5-methyl-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenol (0,2 g, 0,60 mmol) (quy trình điều chế được mô tả trong đơn Mỹ số 62/061,483, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn) trong DMF (5 mL) được xử lý bằng K₂CO₃ (0,25 g, 1,81 mmol) và ethyl (R)-6-bromo-3-methylhexanoat (0,42 g, 1,81 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được đun ở 60°C trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng nước đá lạnh và được chiết bằng ethyl axetat (25 mL X 3). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột trên silica gel (gradient rửa giải, 15-30% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,181 g, 61,2%).

LCMS (ESI+, *m/z*): 487,3 (M+H)⁺.

Bước 2: Tổng hợp axit (R)-6-(2-((2-(4-(furan-2-yl)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoic (hợp chất 2c):



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ etyl (R)-6-(2-((2-(4-(furan-2-yl)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoat (0,180 g, 0,37 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a và được tinh sạch bằng HPLC điều chế [Luna (250 mm x 21,20 mm, 5 μ); dòng: 18,0 ml/phút; pha động: A/B = 0,1% TFA trong nước/ MeCN; T/%B = 0/20, 2/20/ 8/70].

Hiệu suất: 0,04g (23,6%).

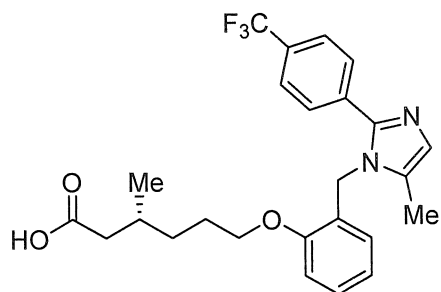
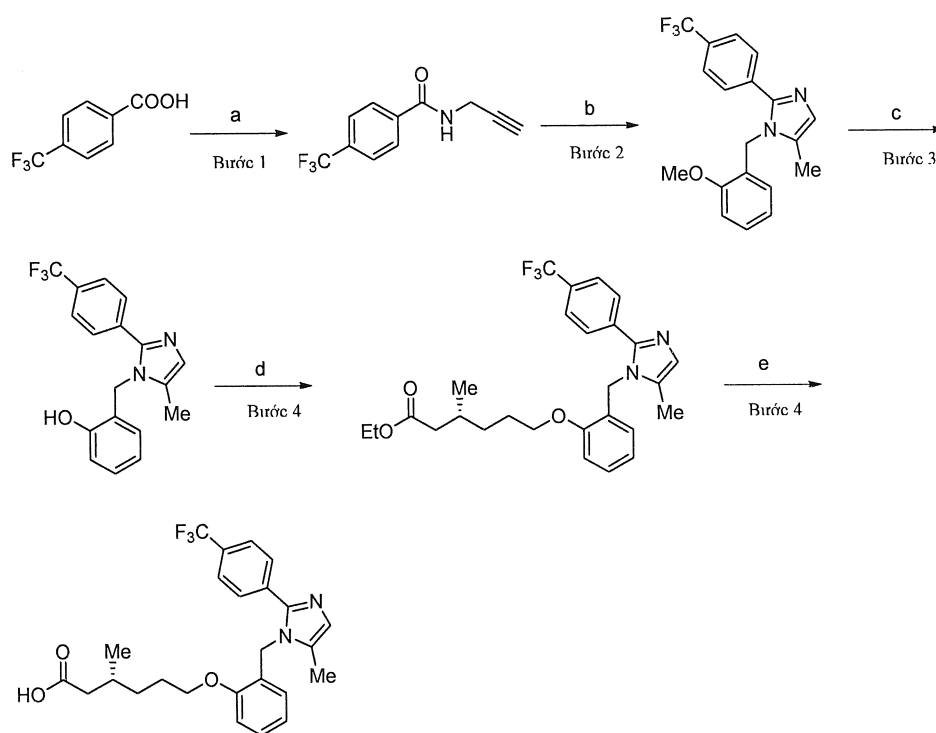
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 $^\circ\text{C}$): δ 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 8,0 Hz 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90-6,84 (m, 3H), 6,57-6,56 (m, 1H), 6,48 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,02 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,19-2,15 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,04-1,98 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,72-1,70 (m, 2H), 1,47-1,42 (m, 1H), 1,31-1,29 (m, 1H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 459,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

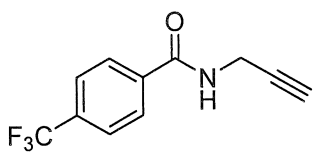
HPLC: 97,50% (210 nm).

Ví dụ-2d:

Tổng hợp axit (*R*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (*hợp chất 2d*)

**Sơ đồ:**

Bước 1: Tổng hợp N-(prop-2-yn-1-yl)-4-(triflometyl)benzamid:

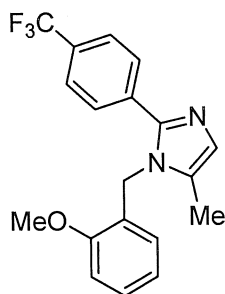


Trong bình đáy tròn 500 ml, dung dịch được khuấy gồm axit 4-(triflometyl)benzoic (10 g, 52,63 mmol) và prop-2-yn-1-amin (3,47 g, 63,15 mmol) trong DMF (200 mL) được xử lý liên tiếp bằng EDCI.HCl (20,09 g, 105,2 mmol), HOBt (14,2 g, 105,2 mmol) và Et₃N (14,6 mL, 105,2 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 12 giờ trong môi trường nitơ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước đá lạnh và chất rắn kết tủa ra. Chất rắn được lọc và được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8,42 g, 70,5%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,90 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,71 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H), 6,47 (brs, 1H), 4,28-4,62 (m, 2H), 3,12 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H) .

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 228,2 (M+H)⁺.

Bước 2: Tổng hợp 1-(2-metoxybenzyl)-5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol:



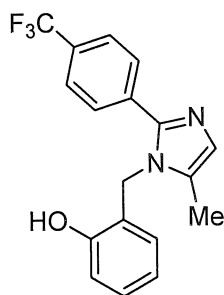
Trong ống phản ứng có thể bịt lại dung tích 500 mL, dung dịch gồm N-(prop-2-yn-1-yl)-4-(triflometyl)benzamid (13,3 g, 58,59 mmol) và 2-metoxybenzyl amin (12,0 g, 87,84 mmol) trong toluen (150 mL) được xử lý bằng Zn(OTf)₂ (6,67 g, 17,5 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 110°C trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, nước muối và được làm khô qua Na₂SO₄ khan. Dung dịch được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc

kí cột trên silica gel (rửa giải, 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17,3 g, 85,3%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59-7,54 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 347,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: Tổng hợp 2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:

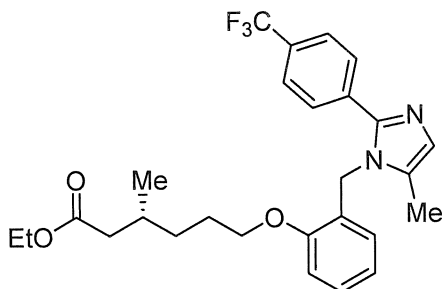


Trong bình đáy tròn 500 ml, dung dịch gồm 1-(2-metoxymetyl)-5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol (17,3 g, 49,94 mmol) trong DCM (150 mL) được xử lý bằng từng giọt BBr_3 (1,0 M, 90,0 mL) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 4 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa (pH $\sim$ 9) với nước NaHCO_3 và được chiết bằng EtOAc (3 x 500 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (19,2 g, sản phẩm thô).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,99 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 333,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

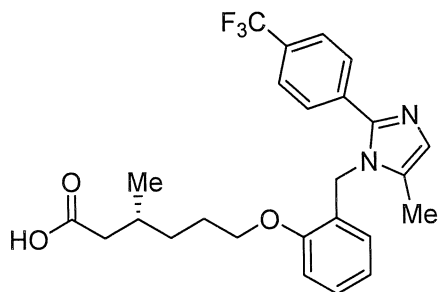
Bước 4: Tổng hợp etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat:



Trong bình đáy tròn 250 ml, dung dịch được khuấy gồm 2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl) phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (4,0 g, 12,0 mmol) trong DMF (100 mL) được xử lý bằng KO^tBu (4,03 g, 36.1 mmol) và etyl (R)-6-bromo-3-metylhexanoat (8,52 g, 36,10 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở RT trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng nước đá lạnh và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc kí cột trên silica gel (gradient rửa giải, 15-30% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,31 g, 56,3%).

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 489,3 (M+H)⁺.

Bước 5: Tổng hợp axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2d):



Trong bình đáy tròn 250 ml, dung dịch được khuấy gồm etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat (3.3 g, 6,75 mmol) trong THF (30 mL), ethanol (10 mL) và nước (10 mL) được xử lý bằng lithi hydroxit monohydrat (1,42 g, 33,8 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được

khuấy ở RT trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được rửa bằng EtOAc, được pha loãng bằng nước lạnh và được axit hóa (pH ~5) bằng HCl 1N. Chất rắn thu được được lọc và được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,12 g, 36,0%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,00 (brs, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H) ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -56,4

LCMS (ESI+, m/z): 460,8 (M+H) $^+$.

HPLC: 98,89% (210 nm).

Điều chế các đa hình và muối của hợp chất 2d

Các dạng khác nhau của hợp chất 2d có thể được tạo từ các thử nghiệm kết tinh khác nhau, được mô tả chi tiết dưới đây.

Hợp chất 2d dạng B

Dạng B mới của hợp chất 2d thu được bằng cách tạo hồ hợp chất 2d trong etyl axetat ở 50 °C, 2-propanol ở 50 °C, axeton ở 25 °C, nước ở 25 °C, nước/metanol ở 25 °C, hoặc etanol ở 25 °C.

Hợp chất 2d dạng C

Dạng C mới của hợp chất 2d thu được bằng cách tạo hồ hợp chất 2d trong axetonitril ở 50 °C, nước/axetonitril ở 4 °C, và 2-metyltetrahydrofuran ở 4 °C.

Hợp chất 2d dạng D

Dạng D mới của hợp chất 2d thu được bằng cách tạo hồ hợp chất 2d trong xyclopentyl methyl ete ở 50 °C, toluen ở 25 °C, và từ việc kết tinh chất dễ bay hơi từ diclometan.

Hợp chất 2d dạng E

Dạng E mới của hợp chất 2d thu được bằng cách tạo hồ hợp chất 2d trong metanol ở 25 °C.

Điều chế muối hemisulfat dạng 1 của hợp chất 2d

Trong lọ 50 mL hòa tan 883,2 mg hợp chất 2d trong 35 mL metanol. Sau đó, H₂SO₄ (1920 µL, 1M trong H₂O, 1 đương lượng) được đưa bằng pipet vào. Dung môi được cho bay hơi trong N₂. Khi được bay hơi, 2-propanol (18 mL) được đưa bằng pipet vào sau đó khuấy. Lọ được đóng lại và đặt trên đĩa khuấy ở 50°C trong 1 giờ, sau đó nhiệt độ được giảm xuống 25°C, và khuấy tiếp trong 1 ngày. Sau 1 ngày, chất rắn được lọc trong chân không và cho làm khô bằng không khí.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,85 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,96 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,21-2,16 (m, 4H), 1,96 (dd, *J* = 8,0, 15,2 Hz, 1H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,85 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

Phổ khối (ESI) m/e 461,2.

Phân tích nguyên tố: tính toán: C 58,93%; H 5,54%; N 5,50%; S 3,15. Quan sát thấy: C 58,30%; H 5,36%; N 5,42%; S 3,47,

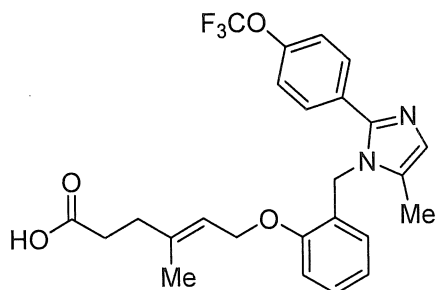
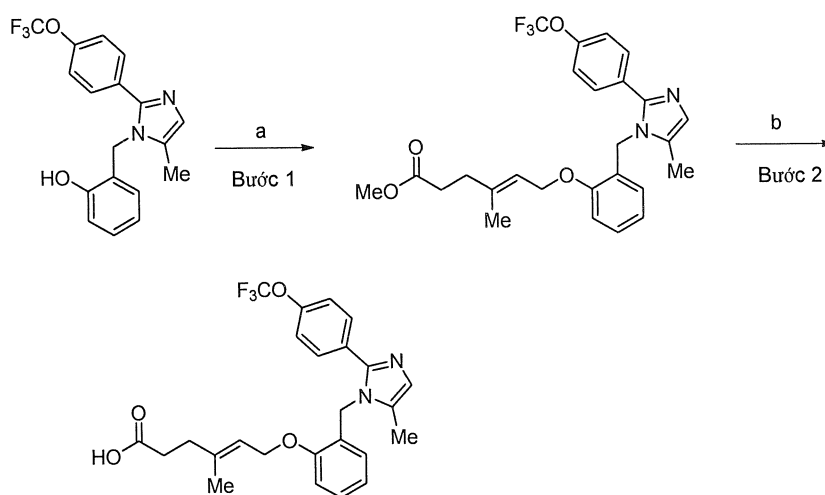
Muối hemisulfat dạng 1 của hợp chất 2d cũng thu được theo cách tương tự như nêu trên đây sử dụng axetonitril (18 mL) là dung môi thay vì 2-propanol (18 mL).

Điều chế muối hemisulfat dạng 2 của hợp chất 2d

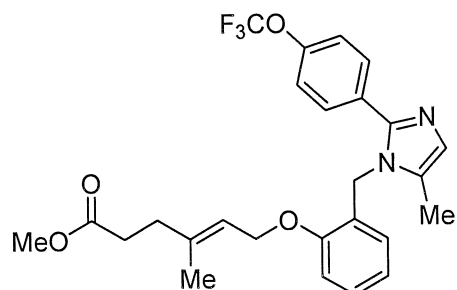
Xấp xỉ 90 đến 110 mg hemisulfat dạng 1 của hợp chất 2d được cân ra và đưa vào bình thủy tinh hổ phách 4 mL sau đó là 0,8 mL metanol và thanh khuấy từ. Lọ được đóng nắp và đặt vào trong đĩa khuấy được kiểm soát nhiệt độ đưa đến 25°C và được khuấy trong 15 ngày 500 vòng/phút. Chất rắn phân tách từ thử nghiệm này, được nhận diện là dạng hemisulfat dạng 2 của hợp chất 2d, thu được và được xác định đặc tính, cụ thể là, bằng XRPD.

Ví dụ-2e:

Tổng hợp axit (*E*)-4-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hex-4-enoic (hợp chất 2e)

**Sơ đồ:**

*Bước 1: Tổng hợp methyl (*E*)-4-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy) phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hex-4-enoat:*



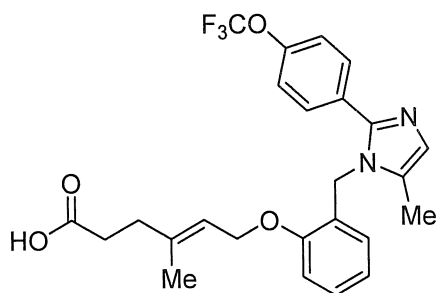
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenol (0.3 g, 0.86 mmol) và methyl (*E*)-6-bromo-4-metylhex-4-enoat (0,57 g, 2,58 mmol) (quy trình điều chế được mô tả

trong đơn Mỹ số 62/061,483, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 1 của ví dụ 2c.

Hiệu suất: 0,180 g.

LCMS (ESI+, m/z): 489,4 (M+H)⁺.

Bước 2: Tổng hợp axit (E)-4-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hex-4-enoic (hợp chất 2e):



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ metyl (E)-4-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hex-4-enoat (0,18 g, 0,36 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7,69 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,33-5,28 (m, 3H), 4,52 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 2,34-2,27 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,66 (s, 3H).

¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -56,77

LCMS (ESI+, m/z): 475,3 (M+H)⁺.

HPLC: 95,75% (210 nm).

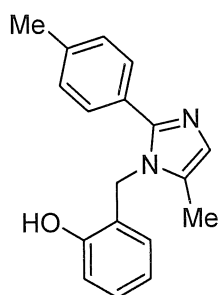
Ví dụ-2f:

Tổng hợp axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(p-tolyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy) hexanoic (hợp chất 2f):

ethyl axetat (30 mL x 3). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,26 g, 89,9%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,91 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp 2-((5-metyl-2-(p-tolyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:

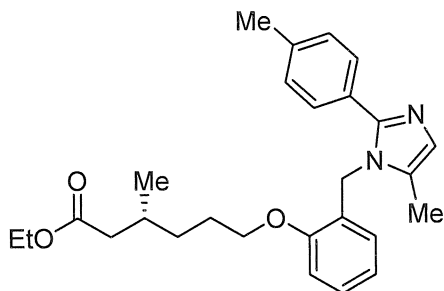


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 1-(2-metoxymetyl)-5-metyl-2-(p-tolyl)-1H-imidazol (0,25 g, 0,85 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 9 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,23 g.

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 279,3 (M+H)⁺.

Bước 3: Tổng hợp etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(p-tolyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat:

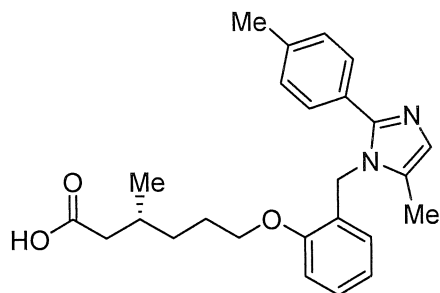


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-((5-metyl-2-(p-tolyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (0,23 g, 0,83 mmol) và etyl (R)-6-bromo-3-metylhexanoat (0,392 g, 1,65 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 1 của ví dụ 2c.

Hiệu suất: 0,21 g (58,4%).

LCMS (ESI+, m/z): 436,5 (M+H)⁺.

Bước 4: Tổng hợp axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(p-tolyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2f):



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(p-tolyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat (0,2 g, 0,46 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a và được tinh sạch bằng HPLC điều chế [Luna C18 (21,2 mm x 250mm, 5 μ m); dòng: 18 mL/phút; pha động: A/B = 0,1% TFA trong nước/MeCN; T/%B = 0/30, 2/40/ 8/80].

Hiệu suất: 0,029 g (15,5%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C): δ 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,00 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87-6,84 (m, 2H), 6,48 (brs, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,04 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,14-2,13 (m, 1H), 2,07 (s, 3H),

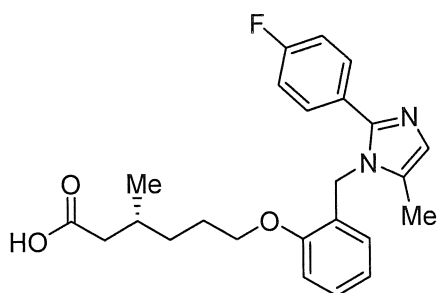
2,05-1,99 (m, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,71-1,69 (m, 2H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,35-1,23 (m, 1H), 0,91 (d, $J = 8,0$ Hz, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 407,1 ($M+H$)⁺.

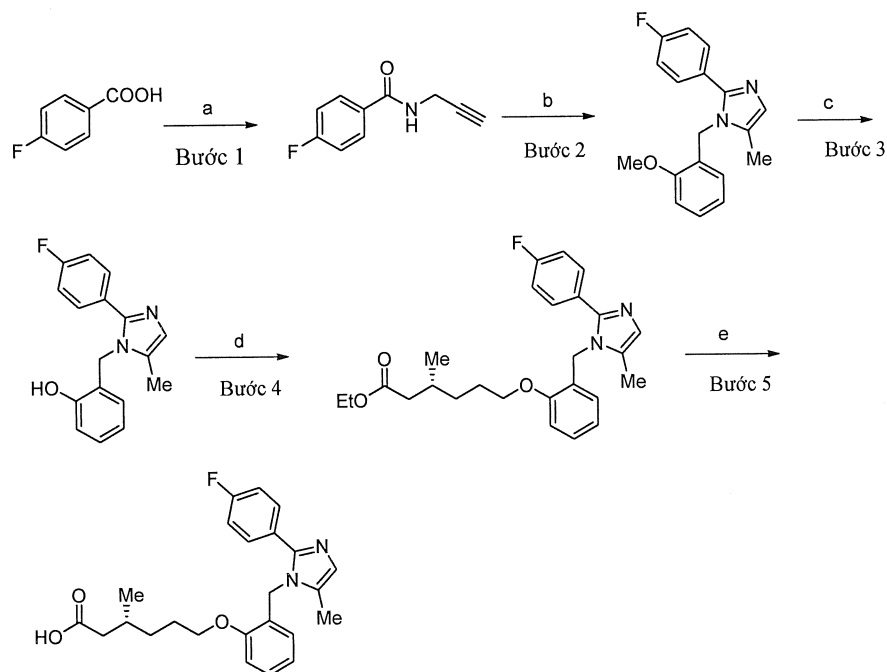
HPLC: 99,28% (210 nm).

Ví dụ-2g:

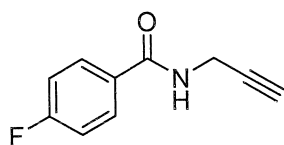
Tổng hợp axit (*R*)-6-(2-((2-(4-flophenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoic (*hợp chất 2g*)



Sơ đồ:



Bước 1: Tổng hợp 4-flo-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamidit:

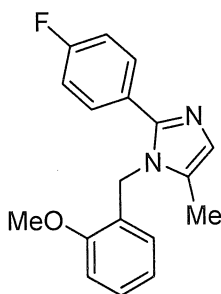


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit 4-flobenzoic (5,0 g, 35,68 mmol) và prop-2-yn-1-amin (2,35 g, 42,81 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 7 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 4,25 g (67,22%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,82-7,77 (m, 2H), 7,12 (t, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,21 (bs, 1H), 4,26-4,23 (m, 2H), 2,29 (t, $J = 2,8$ Hz, 1H).

Bước 2: Tổng hợp 2-(4-flophenyl)-1-(2-metoxymethyl)-5-metyl-1H-imidazol:



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 4-flo-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamidit (3,0 g, 16,93 mmol) và 2-metoxymethyl amin (3,47 g, 25,39 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 8 của ví dụ 2a.

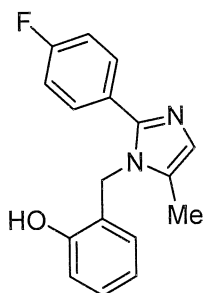
Hiệu suất: 3,51 g (69,9%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,46-7,41 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,04-6,87 (m, 5H), 6,58 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 2,11 (s, 3H).

^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3): δ -113,0

LCMS (ESI+, m/z): 297,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: Tổng hợp 2-((2-(4-flophenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenol:

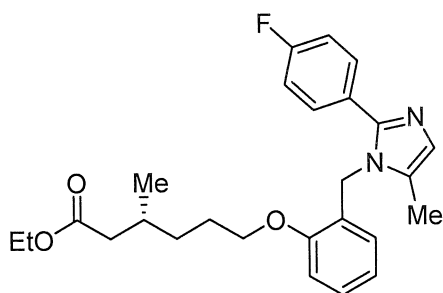


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-(4-flophenyl)-1-(2-metoxymethyl)-5-metyl-1*H*-imidazol (3.5 g, 11,81 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 9 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 2,7 g (81,1%).

LCMS (ESI+, m/z): 283,3 (M+H)⁺.

*Bước 4: Tổng hợp etyl (R)-6-(2-((2-(4-flophenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenoxy)-3-metylhexanoat:*

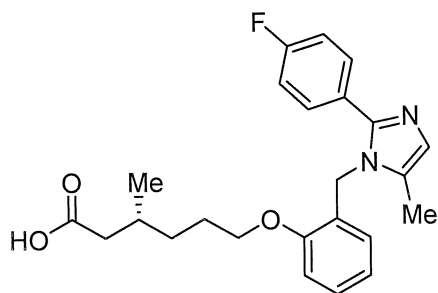


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-((2-(4-flophenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenol (0,6 g, 2,12 mmol) và etyl (*R*)-6-bromo-3-metylhexanoat (1,51 g, 6,38 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 10 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,62 g.

LCMS (ESI+, m/z): 439,4 (M+H)⁺.

*Bước 5: Tổng hợp axit (R)-6-(2-((2-(4-flophenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenoxy)-3-metylhexanoic (hợp chất 2g):*



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ etyl (*R*)-6-(2-((2-(4-flophenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenoxy)-3-metylhexanoat (0,62 g, 1,41 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a và được tinh sạch bằng

HPLC điều chế [Phenomenex Luna C 18 (21,2 mm x 250 mm, 5 μ m); dòng: 15 mL/phút; pha động: A/B = 0,1% TFA trong nước/MeCN; T/%B = 0/40, 2/40/ 8/80].

Hiệu suất: 0,111 g (18,9%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 7,50-7,47 (m, 2H), 7,28-7,16 (m, 3H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89-6,85 (m, 2H), 6,46 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,03 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,24-2,20 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,95-1,90 (m, 1H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,50-1,42 (m, 1H), 1,38-1,28 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

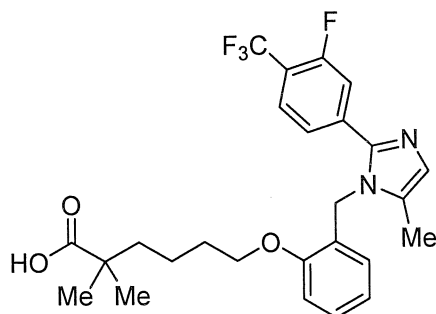
^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -113,00

LCMS (ESI+, m/z): 411,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

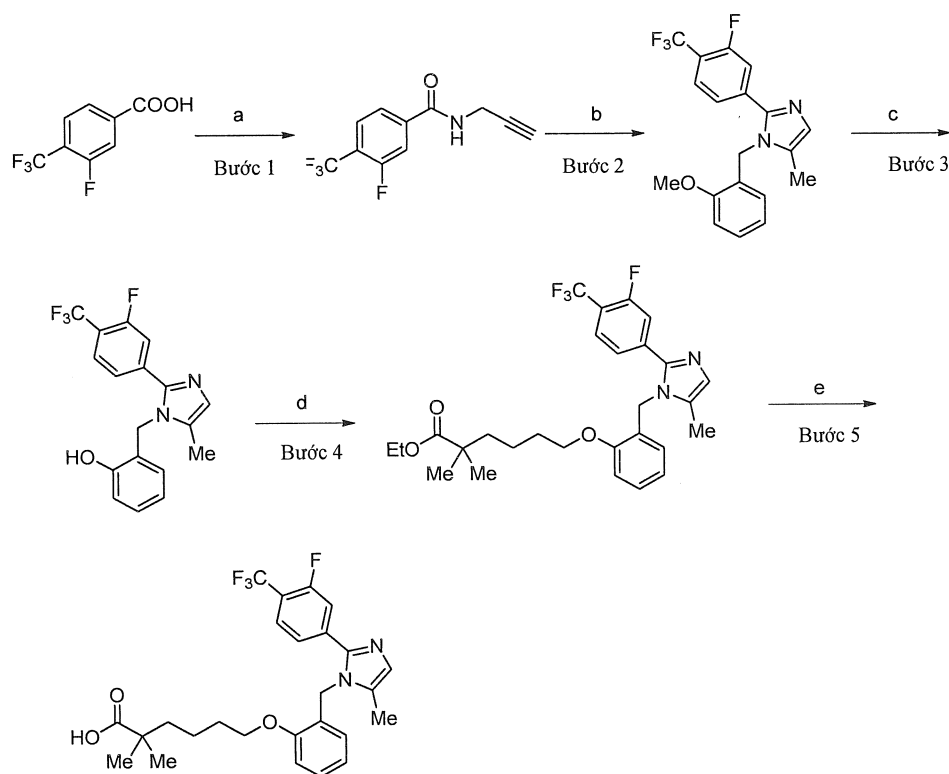
HPLC: 99,3% (210 nm).

Ví dụ-2h:

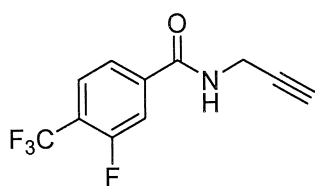
Tổng hợp axit 6-(2-((2-(3-flu-4-(triflometyl)phenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-2,2-dimethylhexanoic (hợp chất 2h):



Sơ đồ:



*Bước 1: Tổng hợp 3-flu-*N*-(prop-2-yn-1-yl)-4-(triflometyl)benzamid:*



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit 3-flu-4-(triflometyl)benzoic (5,0 g, 24,03 mmol) và prop-2-yn-1-amin (1,59 g, 28,84 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 7 của ví dụ 2a.

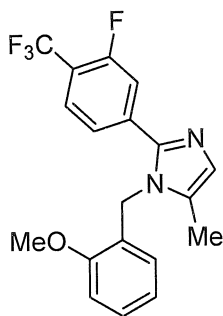
Hiệu suất: 4,71 g (79,7%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,25 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,93-7,83 (m, 3H), 4,07-4,05 (m, 2H), 3,16 (t, J = 2,4 Hz, 1H).

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ : -115,11, -60,32

LCMS (ESI+, m/z): 246,1 ($M+H$) $^+$.

Bước 2: Tổng hợp 2-(3-flu-4-(triflometyl)phenyl)-1-(2-metoxybenzyl)-5-metyl-1H-imidazol:



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 3-flu-N-(prop-2-yn-1-yl)-4-(triflometyl)benzamid (2,5 g, 10,1 mmol) và 2-metoxymethyl amin (2,1 g, 15,2 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 8 của ví dụ 2a.

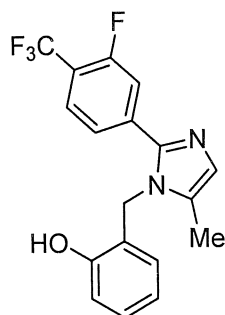
Hiệu suất: 2,3 g (61,8%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,78 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,30-7,24 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,88-6,83 (m, 1H), 6,38 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,10 (s, 3H).

^{19}F NMR(400 MHz, DMSO- d_6): δ : -115,36, -59,90

LCMS (ESI+, m/z): 365,0 ($M+H$) $^+$.

Bước 3: Tổng hợp 2-((2-(3-flu-4-(triflometyl)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:

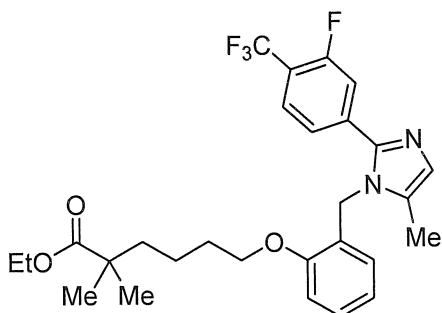


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-(3-flu-4-(triflometyl)phenyl)-1-(2-metoxymethyl)-5-metyl-1H-imidazol (1,0 g, 2,74 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 9 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 1,1 g, (sản phẩm thô)

LCMS (ESI+, m/z): 351,2 ($M+H$) $^+$.

Bước 4: Tổng hợp etyl 6-(2-((2-(3-flu-4-(triflometyl)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-2,2-dimetylhexanoat:

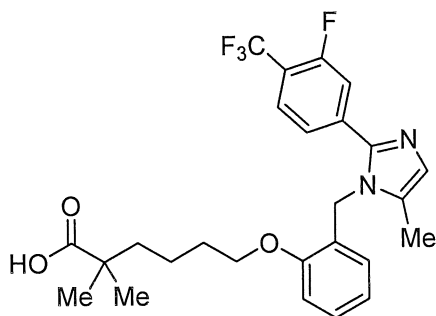


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-((2-(3-flu-4-(triflometyl)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (0,5 g, 1,42 mmol) và etyl 6-bromo-2,2-dimetylhexanoat (1,07 g, 4,28 mmol) (các quy trình điều chế được mô tả trong đơn Mỹ số 62/061,483, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 1 của ví dụ 2c.

Hiệu suất: 0,31 g (41,81%).

LCMS (ESI+, m/z): 520,7 (M+H)⁺.

Bước 5: Tổng hợp axit 6-(2-((2-(3-flu-4-(triflometyl)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-2,2-dimetylhexanoic (hợp chất 2h):



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ etyl 6-(2-((2-(3-flu-4-(triflometyl)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-2,2-dimetylhexanoat (0,3 g, 0,57 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,120 g, (46,4%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆, 80°C): δ 7,73 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49-7,45 (m, 2H), 7,26 (m, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,86 (t, J = 7,6

Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 4,03 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,53-1,49 (m, 2H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,06 (s, 6H).

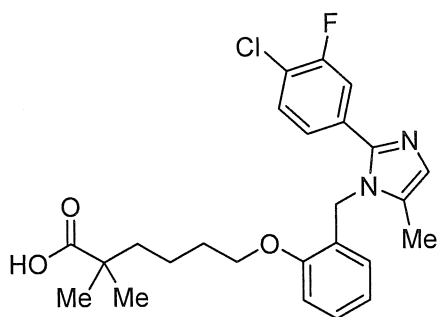
^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -115,25, -59,87

LCMS (ESI+, m/z): 493,3 (M+H) $^+$.

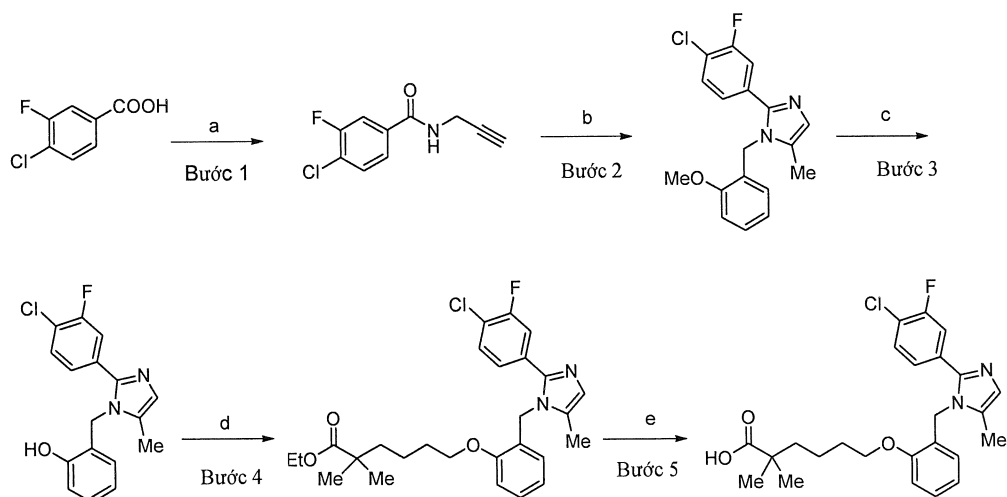
HPLC: 97,62% (210 nm):

Ví dụ-2i:

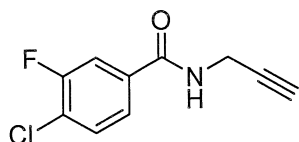
Tổng hợp axit 6-(2-((2-(4-clo-3-flophenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)-phenoxy)-2,2-dimethylhexanoic (hợp chất 2i)



Sơ đồ:



Bước 1: Tổng hợp 4-clo-3-flo-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamidit:



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit 4-clo-3-flobenzoic (5,0 g, 28,73 mmol) và prop-2-yn-1-amin (1,89 g, 34,48 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 7 của ví dụ 2a.

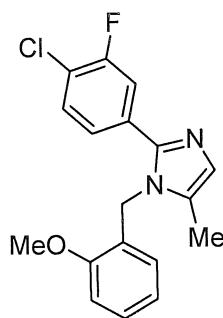
Hiệu suất: 5,2 g, (85,5%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,09 (t, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,82 (dd, $J = 10,0, 0,8$ Hz, 1H), 7,72-7,69 (m, 2H), 4,04-4,02 (m, 2H), 3,13 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ : -115,48

LCMS (ESI+, m/z): 212,0, 214,0 ($M+H$) $^+$.

Bước 2: Tổng hợp 2-(4-clo-3-flophenyl)-1-(2-metoxybenzyl)-5-metyl-1H-imidazol:



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 4-clo-3-flo-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamid (3,5 g, 16,54 mmol) và 2-metoxybenzyl amin (4,54 g, 33,08 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 8 của ví dụ 2a.

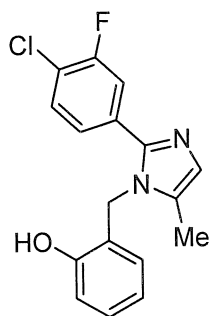
Hiệu suất: 1,3 g, (23,7%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,28 (m, 3H), 7,21-7,17 (m, 1H), 6,99 (brs, 1H), 6,95-6,88 (m, 2H), 6,56 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -114,79

LCMS (ESI+, m/z): 330,7, 332,7 ($M+H$) $^+$.

Bước 3: Tổng hợp 2-((2-(4-clo-3-flophenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:

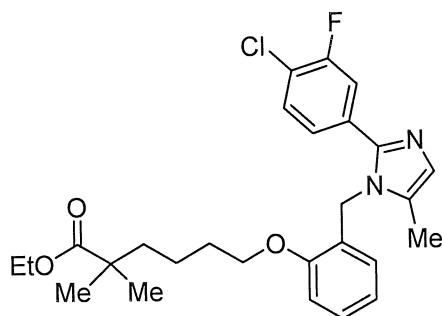


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-(4-clo-3-flophenyl)-1-(2-metoxymethyl)-5-metyl-1*H*-imidazol (1,3 g, 3,93 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 9 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 1,1 g, (88,7%).

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 317,0, 319,0 (M+H)⁺.

Bước 4: Tổng hợp etyl 6-(2-((2-(4-clo-3-flophenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-2,2-dimetylhexanoat:

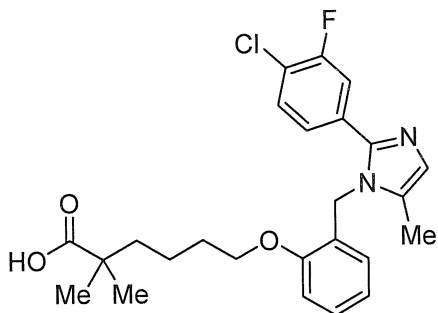


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-((2-(4-clo-3-flophenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenol (0,35 g, 1,11 mmol) và etyl 6-bromo-2,2-dimetylhexanoat (0,831 g, 3,32 mmol) (các quy trình điều chế được mô tả trong đơn Mỹ số 62/061,483, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 10 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,25 g, (46,3%).

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 486,9, 488,9 (M+H)⁺.

Bước 5: Tổng hợp axit 6-(2-((2-(4-clo-3-flophenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-2,2-dimethylhexanoic (hợp chất 2i):



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ ethyl 6-(2-((2-(4-clo-3-flophenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-2,2-dimethylhexanoat (0,25 g, 0,51 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a và được tinh sạch bằng HPLC điều chế [cột: Zorbax C18 (21,2 mm x 150 mm, 5 μ m); Dòng: 20 mL/phút; pha động: A/B = 0,1% TFA trong nước/MeCN; T/%B = 0/20, 2/20, 8/70].

Hiệu suất: 0,070 g (29,8%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C): δ 12,02 (brs, 1H), 7,59 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,87 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,50-1,46 (m, 2H), 1,41-1,33 (m, 2H), 1,08 (s, 6H).

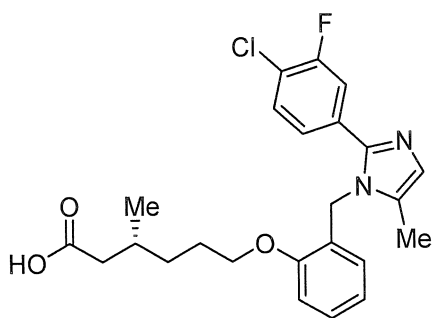
^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -110,89

LCMS (ESI+, m/z): 459,2, 461,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

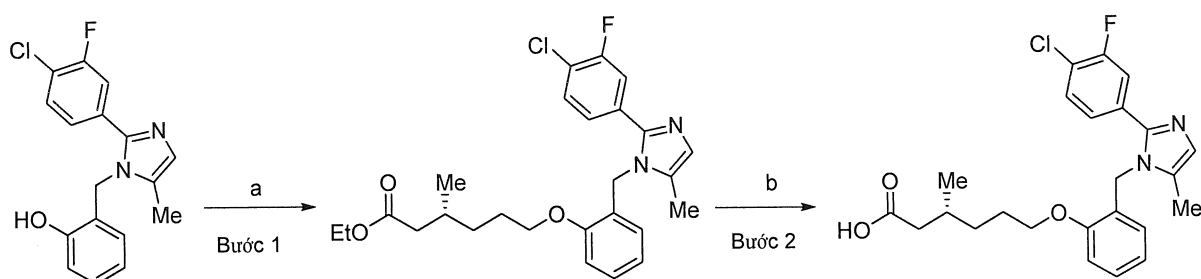
HPLC: 98,95% (210 nm).

Ví dụ-2j:

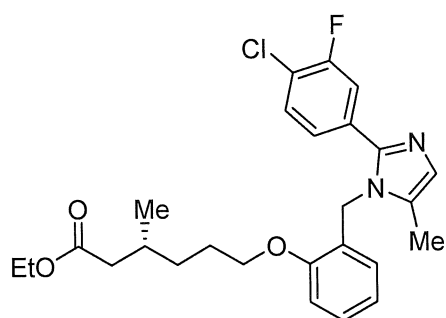
Tổng hợp axit (R)-6-(2-((2-(4-clo-3-flophenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-methylhexanoic (hợp chất 2j):



Sơ đồ:



Bước 1: Tổng hợp etyl (R)-6-(2-((2-(4-clo-3-flophenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoat:

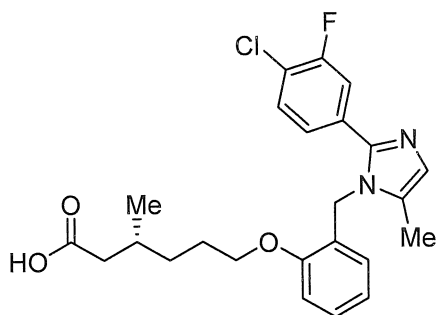


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-((2-(4-clo-3-flophenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (0,350 g, 1,11 mmol) và etyl (R)-6-bromo-3-metylhexanoat (0,784 g, 3,32 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 10 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,15 g (28,6%).

LCMS (ESI+, m/z): 472,9, 474,9 ($M+H$)⁺.

Bước 2: Tổng hợp axit (R)-6-(2-((2-(4-clo-3-flophenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoic (hợp chất 2j):



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ ethyl (*R*)-6-(2-((2-(4-clo-3-flophenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoat (0,15 g, 0,32 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,115 g (81,5%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 80°C): δ 12,02 (brs, 1H), 7,61 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,00 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,99 (m, 1H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,31-1,25 (m, 1H), 0,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

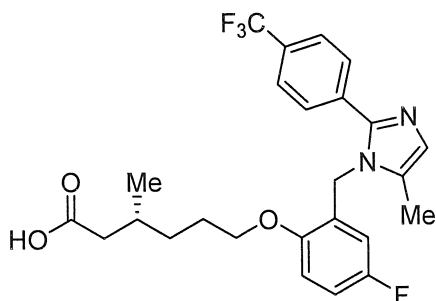
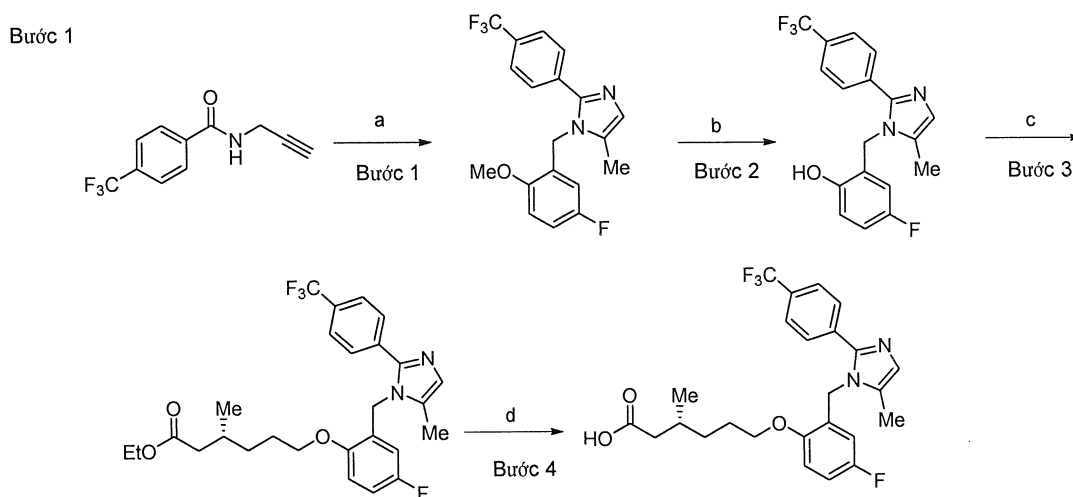
^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -115,50

LCMS (ESI+, m/z): 445,2, 447,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

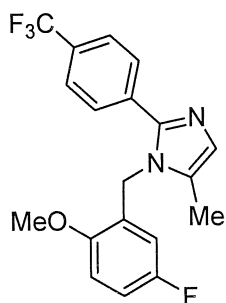
HPLC: 97,30% (210 nm).

Ví dụ-2k:

Tổng hợp axit (R)-6-(4-flu-2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoic (*hợp chất 2k*)

**Sơ đồ:**

Bước 1: Tổng hợp 1-(5-flu-2-metoxibenzyl)-5-metyl-2-(4-(triflometyl) phenyl)-1H-imidazol:

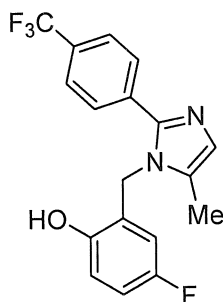


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ N-(prop-2-yn-1-yl)-4-(triflometyl)benzamid (1,0 g, 4,39 mmol) và 5-flu-2-metoxibenzyl amin (1,36 g, 8,79 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 8 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,901 g (56,3%).

LCMS (ESI+, m/z): 365,6 (M+H)⁺.

Bước 2: Tổng hợp 4-flo-2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:

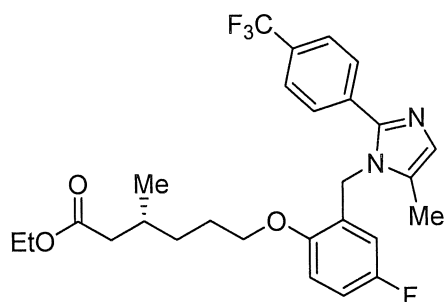


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 1-(5-flo-2-metoxymethyl)-5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol (0,45 g, 1,24 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 9 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,3 g (sản phẩm thô).

LCMS (ESI+, m/z): 350,9 (M+H)⁺.

Bước 3: Tổng hợp etyl (R)-6-(4-flo-2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoat:

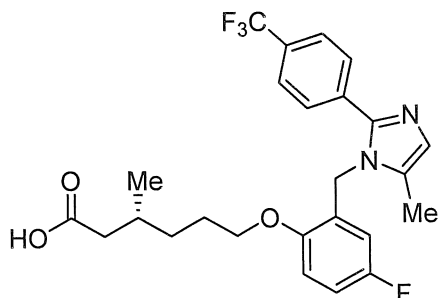


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 4-flo-2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (0,3 g, 0,86 mmol) và etyl (R)-6-bromo-3-metylhexanoat (0,61 g, 2,57 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 10 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,2 g (46,2%).

LCMS (ESI+, m/z): 507,5 (M+H)⁺.

Bước 4: Tổng hợp axit (*R*)-6-(4-flo-2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoic (hợp chất 2k):



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ etyl (*R*)-6-(4-flo-2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoat (0,1 g, 0,19 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,06 g (63,4%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,08 (brs, 1H), 7,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,67 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,97 (s, 1H), 6,14 (brs, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,97 (brs, 2H), 2,25-2,13 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 1H), 1,29-1,19 (m, 1H), 0,86 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

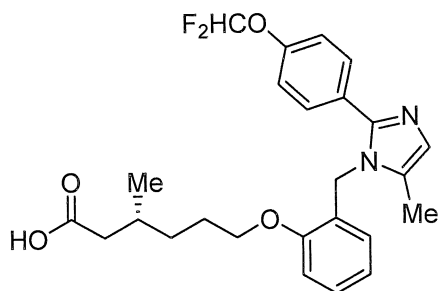
^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -123.,14, -61,17

LCMS (ESI+, m/z): 478,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

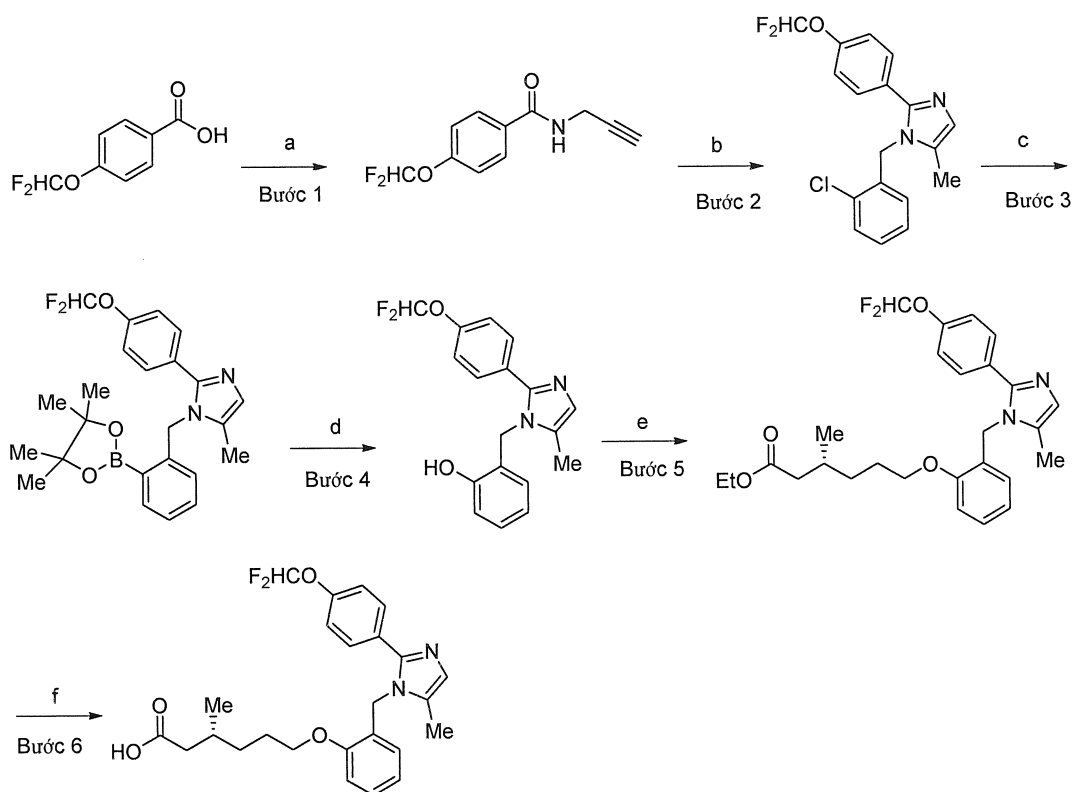
HPLC: 94,6% (210 nm).

Ví dụ-2l:

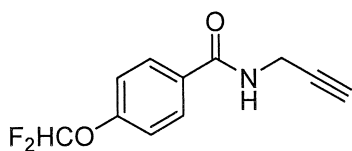
Tổng hợp axit (*R*)-6-(2-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoic (hợp chất 2l)



Sơ đồ:



Bước 1: Tổng hợp 4-(diflometoxy)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamidit:



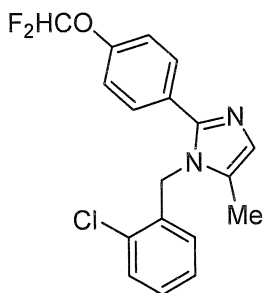
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit 4-(diflometoxy)benzoic (2,0 g, 10,63 mmol) và prop-2-yn-1-amin (0,70 g, 12,76 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 7 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 1,61 g (66,9%).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,97 (t, $J = 5,1$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J = 73,8$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 4,07-4,04 (m, 2H), 3,14 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 226,0 ($M+H$) $^+$.

Bước 2: Tổng hợp 1-(2-clobenzyl)-2-(4-(diflometoxy)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol:

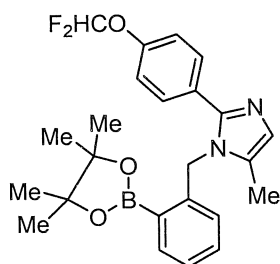


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 4-(difluoromethoxy)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamid (1,6 g, 7,10 mmol) và 2-clobenzyl amin (2,0 g, 14,21 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 8 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 2,5 g (sản phẩm thô).

LCMS (ESI+, m/z): 349,3, 351,3 ($M+H$)⁺.

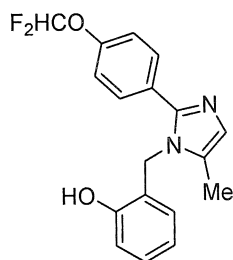
Bước 3: Tổng hợp 2-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-5-metyl-1-(2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-1H-imidazol:



Trong 100 mL ống phản ứng có thể bịt lại, 1-(2-clobenzyl)-2-(4-(difluoromethoxy)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol (1,0 g, 2,86 mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (2,18 g, 8,60 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan tách khí (10 mL) ở RT trong môi trường nitơ. Pd₂(dba)₃ (0,13 g, 0,14 mmol), Xphos (0,14 g, 0,29 mmol) và KOAc (0,84 g, 8,61 mmol) được thêm vào dung dịch trên trong môi trường nitơ. Hỗn hợp thu được được tách khí bằng cách xối khí argon trong 15 phút, và hỗn hợp phản ứng được đun đến 90 °C đến khi hoàn thành phản ứng (theo dõi bằng TLC). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến RT. Chất rắn được lọc qua đệm Celite® và dịch lọc được rửa bằng nước (2 x 20 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan và dung dịch được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch sử dụng MPLC Combiflash (Silasep™, gradient rửa giải 50-60% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,45 g, 35,7%).

LCMS (ESI+, m/z): 441,2 ($M+H$)⁺

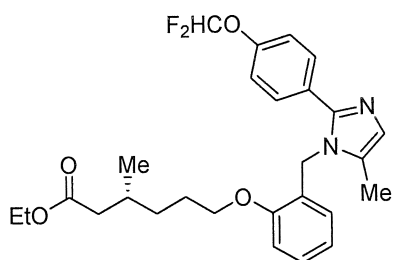
Bước 4: Tổng hợp 2-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:



Trong bình đáy tròn 100 mL, dung dịch gồm 2-(4-(diflometoxy)phenyl)-5-metyl-1-(2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-1H-imidazol (0,45 g, 1,02 mmol) trong THF-H₂O (1:1, 10 mL) được xử lý bằng NaBO₃. 4H₂O (0,47 g, 3,07 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 2 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan và dung dịch được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch sử dụng Combiflash MPLC (Silasep™, gradient rửa giải, 50-60% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,33 g, 97,9%).

LCMS (ESI+, *m/z*): 331,4 (M+H)⁺.

Bước 5: Tổng hợp etyl (R)-6-(2-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoat:

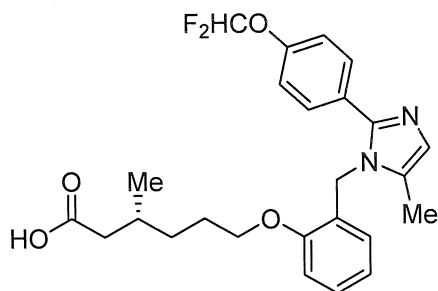


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (0,33 g, 0,99 mmol) và etyl (R)-6-bromo-3-metylhexanoat (0,71 g, 2,99 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 10 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,25 g (51,4%).

LCMS (ESI+, *m/z*): 487,6 (M+H)⁺.

Bước 6: Tổng hợp axit (*R*)-6-(2-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoic (hợp chất 2l):



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ etyl (*R*)-6-(2-((2-(4-(diflometoxy)phenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoat (0,1 g, 0,19 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,05 g (53,2%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,50 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 74,0 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,87-6,83 (m, 2H), 6,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,01 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,08-2,02 (m, 1H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,75-1,69 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 1H), 1,33-1,27 (m, 1H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

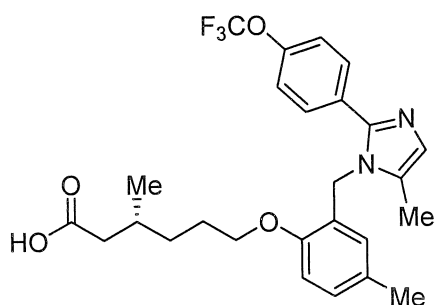
^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -82,36

LCMS (ESI+, m/z): 458,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

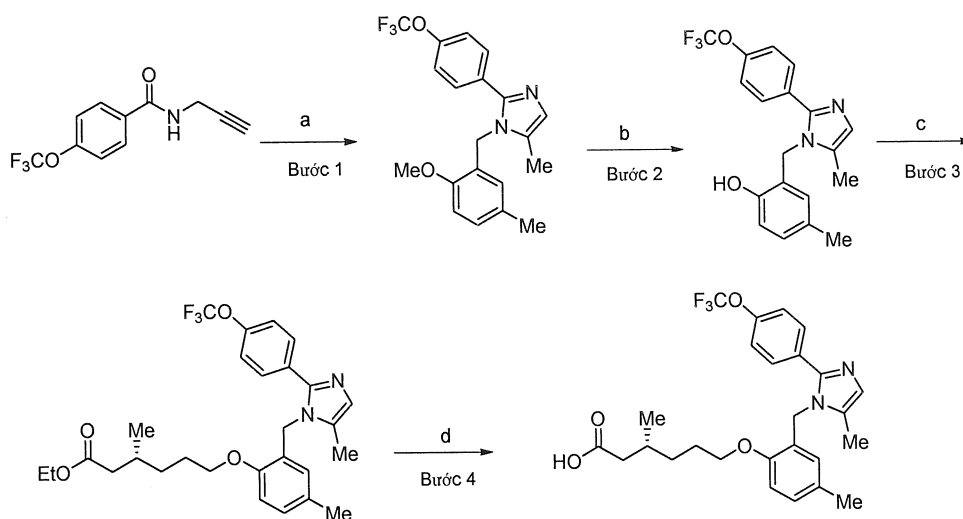
HPLC: 95,49% (210 nm).

Ví dụ-2m:

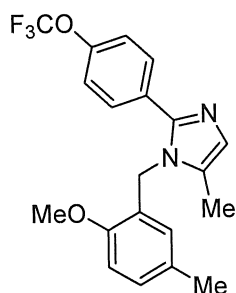
Tổng hợp axit (*R*)-3-metyl-6-(4-metyl-2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2m)



Sơ đồ:



Bước 1: Tổng hợp 1-(2-metoxi-5-metylbenzyl)-5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-imidazol:



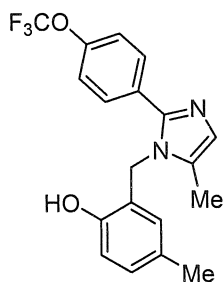
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ N-(prop-2-yn-1-yl)-4-(triflometoxy)benzamid (0,7 g, 2,88 mmol) và 2-metoxi-5-metylbenzyl amin (1,36 g, 8,79 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 8 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,35 g (32,3%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,51 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,09 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 377,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Tổng hợp 4-metyl-2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:

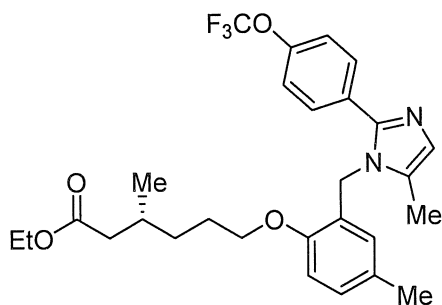


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 1-(2-methoxy-5-methylbenzyl)-5-methyl-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-imidazol (0,35 g, 0,93 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 9 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,22 g (65,4%).

LCMS (ESI+, m/z): 363,3 (M+H)⁺.

*Bước 3: Tổng hợp etyl (R)-3-metyl-6-(4-metyl-2-((5-metyl-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat:*

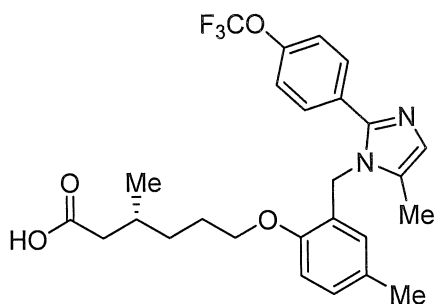


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 4-metyl-2-((5-metyl-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenol (0,1 g, 0,27 mmol) và etyl (*R*)-6-bromo-3-metylhexanoat (0,196 g, 0,83 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 10 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,14 g (98,5%).

LCMS (ESI+, m/z): 519,0 (M+H)⁺.

*Bước 4: Tổng hợp axit (R)-3-metyl-6-(4-metyl-2-((5-metyl-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2m):*



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ ethyl (*R*)-3-methyl-6-(4-methyl-2-((5-methyl-2-(4-(trifluoromethoxy)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenoxy)hexanoat (0,15 g, 0,29 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,01 g (10,6%).

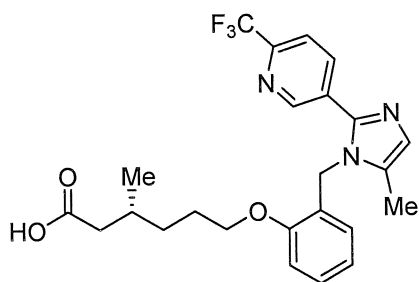
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90°C): δ 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85-6,82 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 5,09 (s, 2H), 3,89 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 2,09 (s, 6H), 2,08-2,03 (m, 2H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,60-1,59 (m, 2H), 1,38-1,18 (m, 2H), 0,87(d, J = 6,4 Hz, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 490,8 ($M+H$) $^+$.

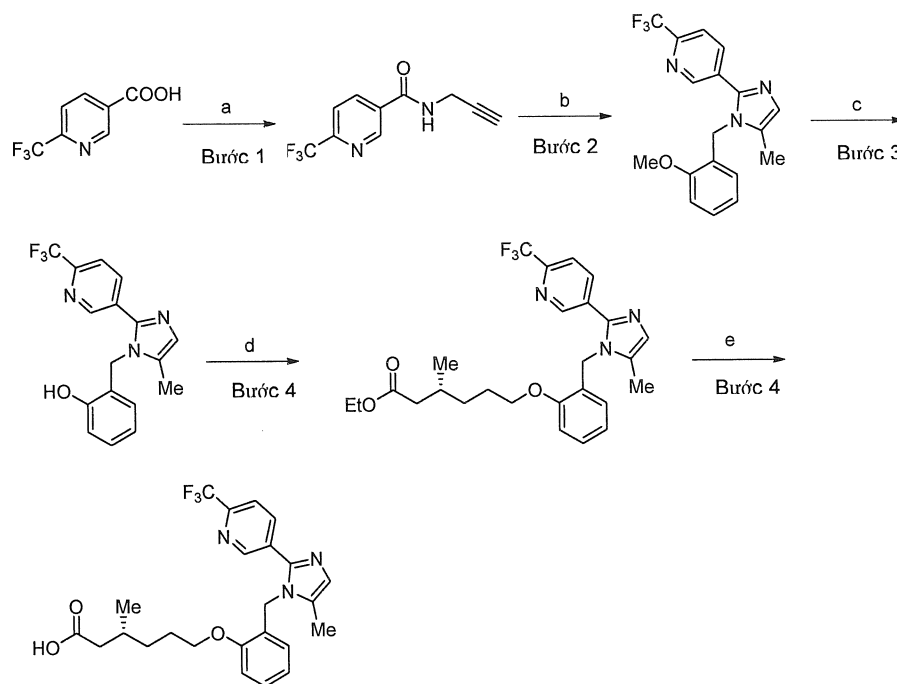
HPLC: 95,7% (210 nm).

Ví dụ-2n:

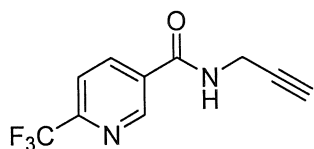
Tổng hợp axit (*R*)-3-methyl-6-(2-((5-methyl-2-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2n).



Sơ đồ:



Bước 1: Tổng hợp N-(prop-2-yn-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit:

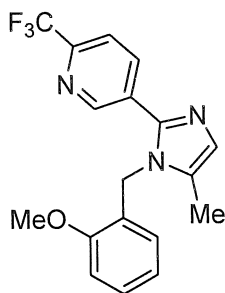


Trong bình đáy tròn 100 mL, dung dịch được khuấy gồm axit 6-(triflometyl)nicotinic (3 g, 15,70 mmol) và prop-2-yn-1-amin (1,05 g, 18,84 mmol) trong DMF (50 mL) được xử lý bằng HATU (7,2 g, 18,84 mmol) và Et₃N (3,1 mL, 23,55 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở RT trong 3 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh và chất rắn kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,6 g, 72,6%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,62 (brs, 1H), 4,30-4,28 (m, 2H), 2,33 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H).

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 229,2 (M+H)⁺.

Bước 2: Tổng hợp 5-(1-(2-metoxibenzy)-5-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin:



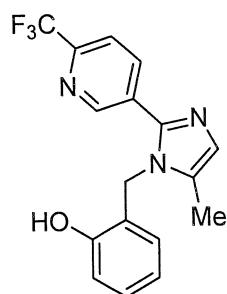
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ N-(prop-2-yn-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinamide (1,0 g, 4,38 mmol) và 2-metoxyphenybenzyl amin (1,2 g, 8,77 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 8 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,8 g (52,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H), 6,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,87 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 348,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: Tổng hợp 2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:



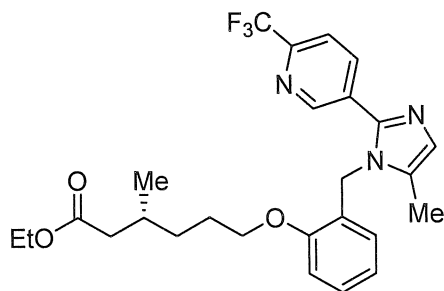
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 5-(1-(2-metoxybenzyl)-5-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)pyridine (0,8 g, 2,31 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 9 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,5 g (65,1%).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,15 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 334,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 4: Tổng hợp etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat:

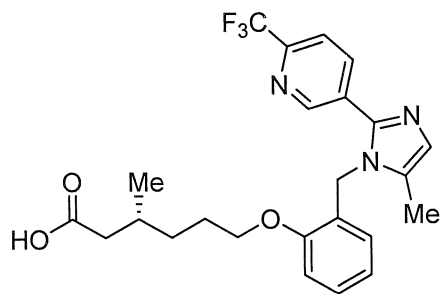


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (0,5 g, 1,50 mmol) và etyl (R)-6-bromo-3-metylhexanoat (0,710 g, 3,00 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 1 của ví dụ 2c.

Hiệu suất: 0,45 g (61,3%).

LCMS (ESI+, m/z): 491,0 (M+H)⁺.

Bước 5: Tổng hợp axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2n):



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat (0,45 g, 0,92 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,166 g (39,2%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11,96 (brs, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,84 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,43 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,0

Hz, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,85 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -66,46

LCMS (ESI+, m/z): 462,3 (M+H) $^+$.

HPLC: 95,11% (210 nm).

Điều chế muối Meglumine của hợp chất 2n

Hai phương pháp tách biệt được sử dụng để tạo ra muối meglumine của hợp chất **2n**.

Phương pháp 1

Hợp chất **2n** (102,7 mg) được kết hợp với meglumine (43,7 mg) và 2 mL 2-propanol trong bình thủy tinh 4 mL. Lọ được đóng bằng nắp và hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm ở 25 °C trong 20 phút sau đó khuấy ở 50 °C trong 60 phút. Lọ sau đó được chuyển đến đĩa khuấy mới và hồ trong lọ được khuấy ở 25 °C.

Phương pháp 2

Hợp chất **2n** (102,2 mg) được kết hợp với meglumine (43,2 mg) và 2 mL axetonitril trong lọ thủy tinh 4 mL. Lọ được đóng bằng nắp và hỗn hợp được nghiền bằng sóng âm ở 25 °C trong 20 phút sau đó khuấy ở 50 °C trong 60 phút. Lọ sau đó được chuyển đến đĩa khuấy mới và hồ trong lọ được khuấy ở 25 °C.

Cả hai phương pháp 1 và 2, sau 2 ngày khuấy ở 25 °C, cả hai mẫu được ly tâm, dịch nổi được loại bỏ, và chất rắn được làm khô bằng không khí.

Điều chế hydrat của muối Meglumine của hợp chất 2n

Trong bình đáy tròn 500 mL, dung dịch được khuấy gồm axit ((*R*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl) pyridin-3-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (20 g, 43,33 mmol) trong THF (100 mL) và nước (100 mL) được xử lý bằng meglumin (8,45 g, 43,33 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở RT trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm và chất rắn thu được được làm khô trong áp suất giảm (3 giờ) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn trắng (28,5 g, 98,95%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,75 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,09-3,99 (m, 3H), 3,97-3,77 (m, 2H), 3,74-3,61 (m, 3H), 3,29-3,06 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,99 - 1,94 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,51 - 1,38 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 1H), 0,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD): δ -69,39

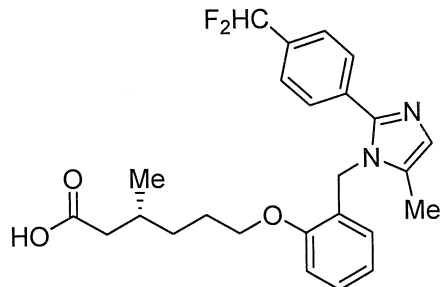
Phân tích nguyên tố: Tính toán cho $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 55,18; H, 6,72; N, 8,30.

Tìm thấy: C, 54,95; H, 6,89; N, 8,07

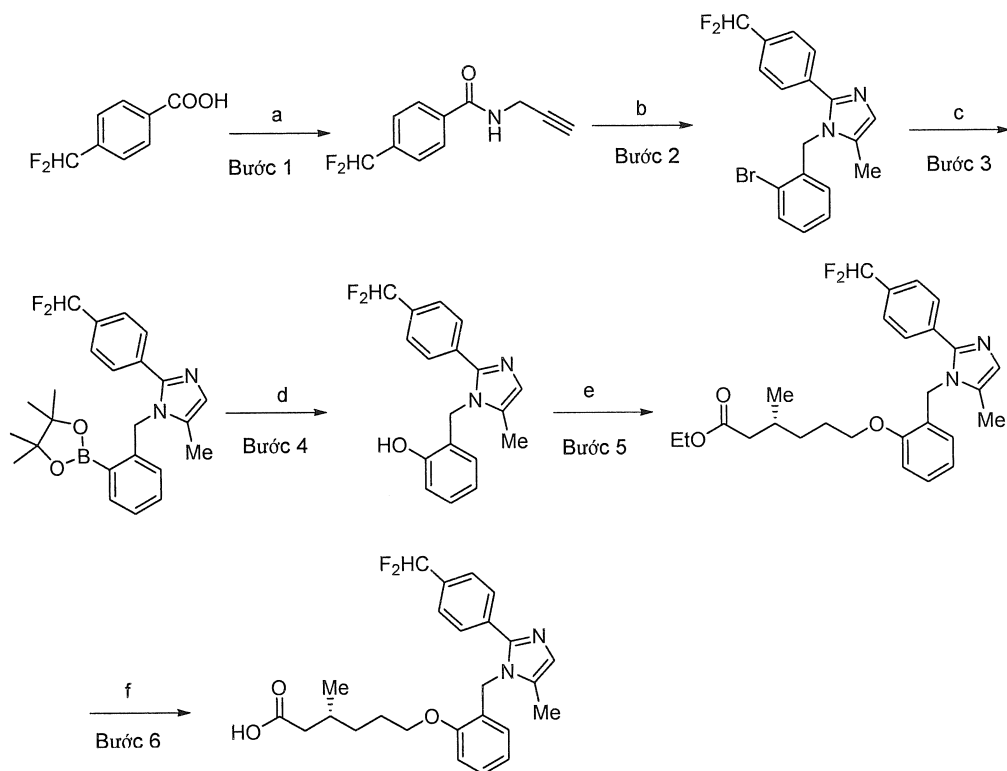
Hàm lượng ẩm (Karl Fischer): 2,33%

Ví dụ-2o:

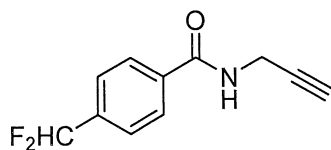
Tổng hợp axit (*R*)-6-(2-((2-(4-(diflometyl)phenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)metyl) phenoxy)-3-metylhexanoic (*hợp chất 2o*)



Sơ đồ:



Bước 1: Tổng hợp 4-(diflometyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamidit:

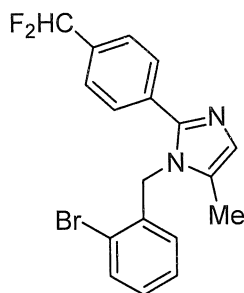


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit 4-(diflometyl)benzoic (2,0 g, 11,61 mmol) và prop-2-yn-1-amin (0,77 g, 13,94 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 7 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 1,5 g (62,5%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,88 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,60 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,70 (t, $J = 56,0$ Hz, 1H), 6,47 (brs, 1H), 4,29-4,27 (m, 2H), 2,31 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Bước 2: Tổng hợp 1-(2-bromobenzyl)-2-(4-(diflometyl)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol:



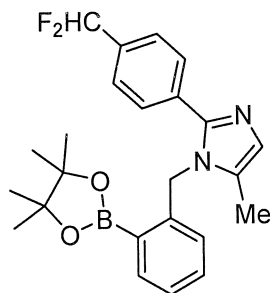
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 4-(difluorometyl)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamid (3,0 g, 14,44 mmol) và 2-bromobenzyl amin (5,4 g, 28,88 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 8 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 2,3 g (43,3%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,65 (dd, $J = 7,8, 1,2$ Hz, 1H), 7,55-7,48 (m, 4H), 7,32-7,19 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 6,64 (t, $J = 56,0$ Hz, 1H), 6,63-6,62 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 2,13 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 376,8, 378,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: Tổng hợp 2-(4-(difluorometyl)phenyl)-5-metyl-1-(2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-1H-imidazol:



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 1-(2-bromobenzyl)-2-(4-(difluorometyl)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol (0,5 g, 1,32 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 3 của ví dụ 2l.

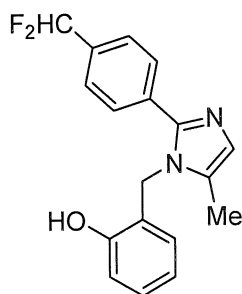
Hiệu suất: 0,18 g (32,2%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,92 (dd, $J = 7,2, 1,5$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,32-7,26 (m, 1H), 7,02 (bs, 1H), 6,75 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,62 (t, $J = 56,1$ Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,31-1,23 (s, 12).

^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3): δ -111,02

LCMS (ESI+, m/z): 424,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 4: Tổng hợp 2-((2-(4-(diflometyl)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:

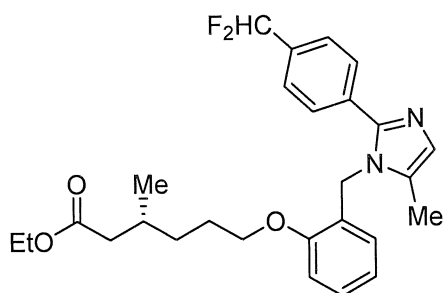


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-(4-(diflometyl)phenyl)-5-metyl-1-(2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-1H-imidazol (0,18 g, 0,424 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 4 của ví dụ 2l.

Hiệu suất: 0,12 g (44,4%).

LCMS (ESI+, m/z): 314,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 5: Tổng hợp etyl (R)-6-(2-((2-(4-(diflometyl)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoat:

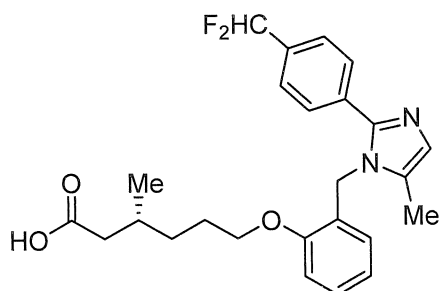


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-((2-(4-(diflometyl)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (0,11 g, 1,5 mmol) và etyl (R)-6-bromo-3-metylhexanoat (0,25 g, 1,05 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 1 của ví dụ 2c.

Hiệu suất: 0,13 g (sản phẩm thô).

LCMS (ESI+, m/z): 471,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 6: Tổng hợp axit (*R*)-6-(2-((2-(4-(diflometyl)phenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoic (hợp chất 2o):



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ etyl (*R*)-6-(2-((2-(4-(diflometyl)phenyl)-5-metyl-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoat (0,30 g, 0,638 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,091 g (32,3%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,03 (s, 1H), 7,57 (bs, 4H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 7,02 (t, *J* = 56,0 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 6,39-6,37 (m, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,99 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 1H), 1,86-1,84 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,87 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H).

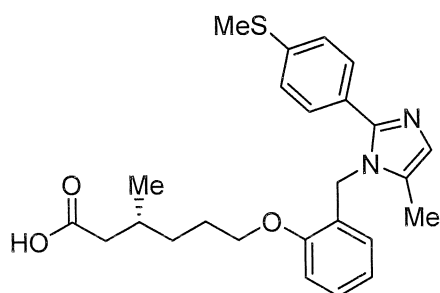
¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ -110,00

LCMS (ESI+, *m/z*): 443,0 (M+H)⁺.

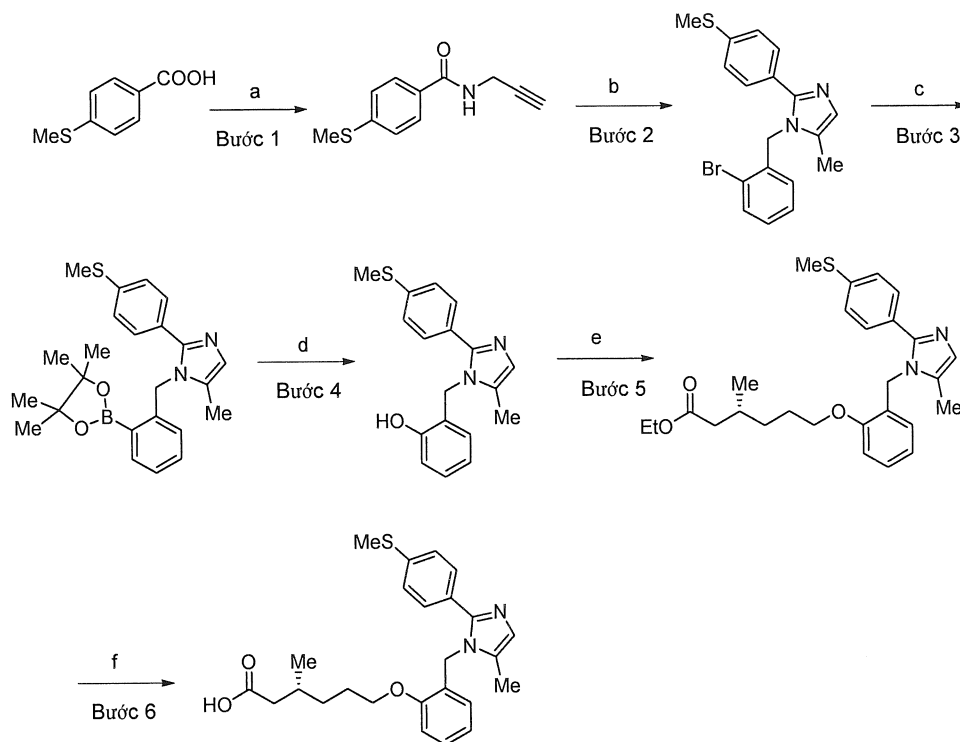
HPLC: 95,65% (210 nm).

Ví dụ-2p:

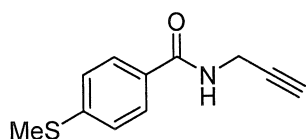
Tổng hợp axit (*R*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(metylthio)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2p)



Sơ đồ:



Bước 1: Tổng hợp 4-(methylthio)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamid:



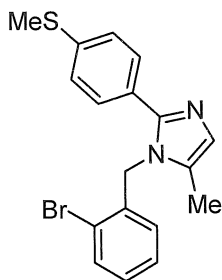
Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ axit 4-(methylthio)benzoic (12,0 g, 58,53 mmol) và prop-2-yn-1-amin (5,89 g, 107,14 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 7 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 13,81 g (94,5%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,32 (brs, 1H), 4,26-4,24 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,29 (t, $J = 2,7$ Hz, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 206,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: Tổng hợp 1-(2-bromobenzyl)-5-metyl-2-(4-(methylthio)phenyl)-1H-imidazol:

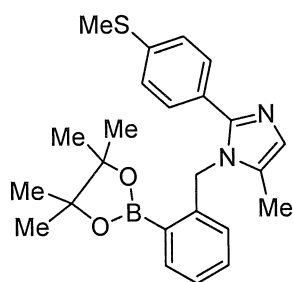


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 4-(methylthio)-N-(prop-2-yn-1-yl)benzamid (3,0 g, 14,63 mmol) và 2-bromobenzyl amine, (4,0 g, 21,95 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 8 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 4,38 g (80,3%).

LCMS (ESI+, m/z): 372,9, 374,9 ($M+H$)⁺.

Bước 3: Tổng hợp 5-metyl-2-(4-(methylthio)phenyl)-1-(2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-1H-imidazol:

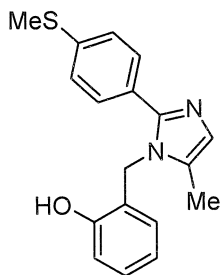


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 1-(2-bromobenzyl)-5-metyl-2-(4-(methylthio)phenyl)-1H-imidazol (1,5 g, 4,02 mmol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolane) (1,22 g, 4,82 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 3 của ví dụ 2l.

Hiệu suất: 2,1g

LCMS (ESI+, m/z): 421,2 ($M+H$)⁺

Bước 4: Tổng hợp 2-((5-metyl-2-(4-(metylthio)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:

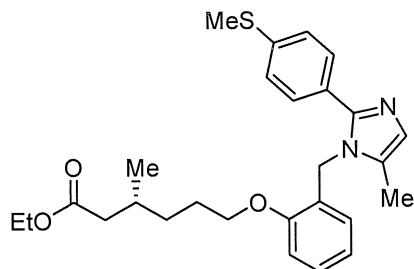


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 5-metyl-2-(4-(metylthio)phenyl)-1-(2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzyl)-1H-imidazol (1,0 g, 2,38 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 4 của ví dụ 2l.

Hiệu suất: 0,530 g.

LCMS (ESI+, m/z): 311,4 (M+H)⁺.

Bước 5: Tổng hợp etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(metylthio)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat:

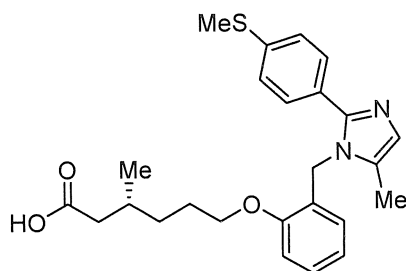


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-((5-metyl-2-(4-(metylthio)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (0,3 g, 0,96 mmol) và etyl (R)-6-bromo-3-methylhexanoat (0,685 g, 2,90 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 1 của ví dụ 2c.

Hiệu suất: 0,43 g

LCMS (ESI+, m/z): 467,3 (M+H)⁺.

Bước 6: Tổng hợp axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(metylthio)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2p):



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(metylthio)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat (0,310 g, 0,66 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,075 g (25,7%).

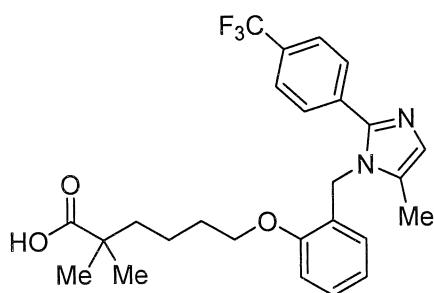
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 90 °C): δ 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26–7,22 (m, 3H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88–6,84 (m, 2H), 6,42 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,24–2,18 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,04–1,99 (m, 1H), 1,92–1,89 (m, 1H), 1,76–1,70 (m, 2H), 1,49–1,43 (m, 1H), 1,35–1,26 (m, 1H), 0,92 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 439,0 ($M+H$) $^+$.

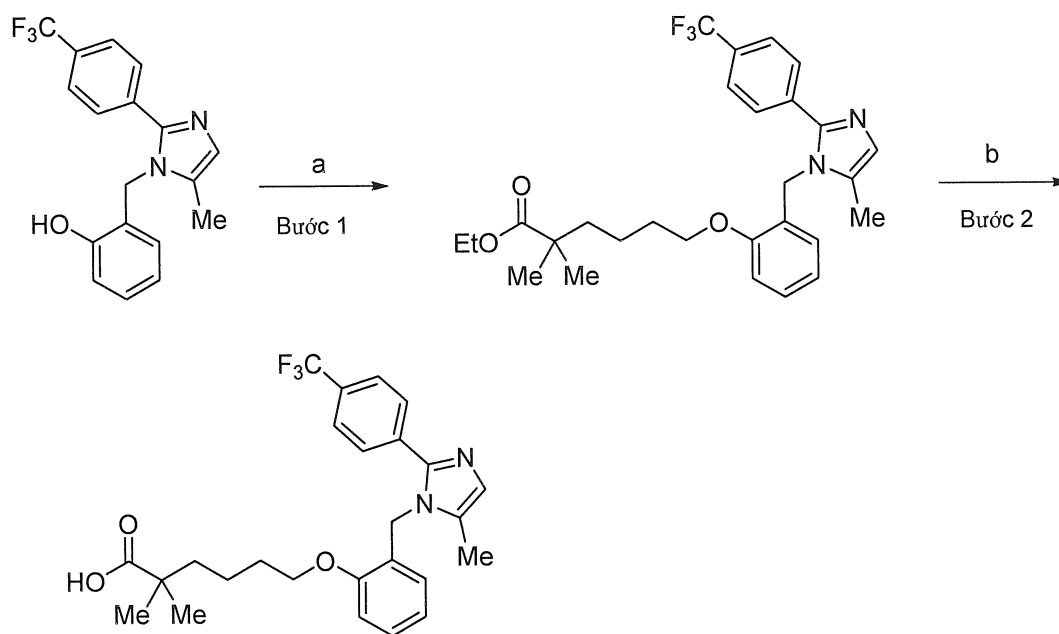
HPLC: 98,5% (210 nm).

Ví dụ-2q:

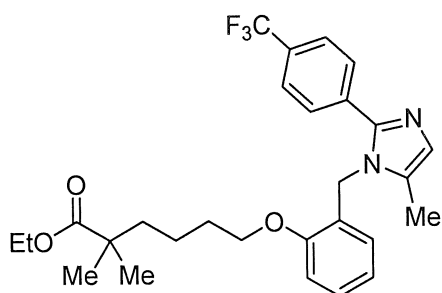
Tổng hợp axit 2, 2-dimetyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2q)



Sơ đồ:



Bước 1: Tổng hợp etyl 2,2-dimetyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat:

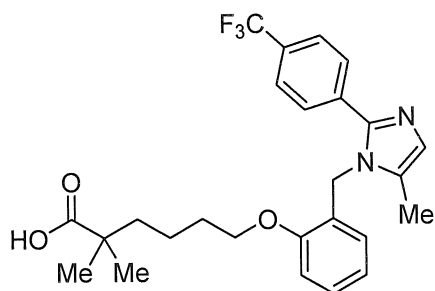


Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ 2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (0,25 g, 0,75 mmol) và etyl 6-bromo-2,2-dimetylhexanoat (0,6 g, 2,25 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 1 của ví dụ 2c.

Hiệu suất: 0,121 g.

LCMS (ESI+, m/z): 502,7 ($M+H$)⁺.

Bước 2: Tổng hợp axit 2, 2-dimetyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp từ etyl 2, 2-dimetyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat (0,12 g, 0,24 mmol) theo quy trình thử nghiệm được mô tả trong bước 11 của Ví dụ 2a.

Hiệu suất: 0,04 g (35,0%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7,71-7,66 (m, 4H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,86 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,45 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,03 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 2H), 1,41-1,34 (m, 2H), 1,07 (s, 6H).

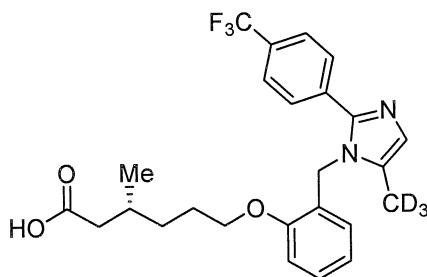
^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -61,16

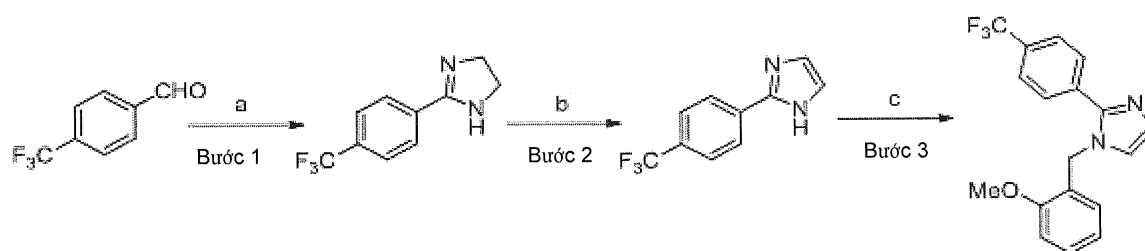
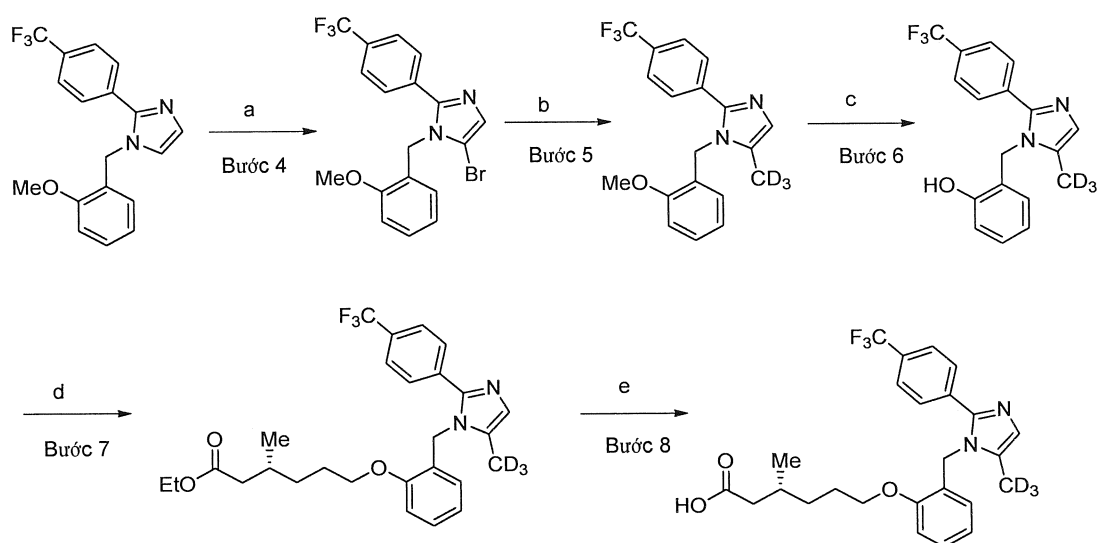
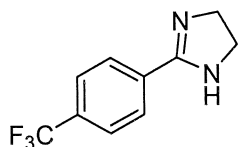
LCMS (ESI+, m/z): 474,8 ($M+H$) $^+$.

HPLC: 98,49% (210 nm).

Ví dụ 2r:

Tổng hợp axit (*R*)-3-metyl-6-(2-((5-(metyl- d_3)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2r)



Sơ đồ 1:**Sơ đồ 2:****Bước 1: Tổng hợp 2-(4-(triflôm etyl)phenyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol:**

Trong bình đáy tròn 250 ml, dung dịch khuấy gồm 4-(triflôm etyl)benzaldehyde (5,0 g, 27,17 mmol) và etan-1,2-diamin (1,80 g, 29,89 mmol) trong ^tBuOH (80 mL) được xử lý bằng iot (8,60 g, 33,96 mmol) và K₂CO₃ (11,30 g, 81,51 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 85°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Khi kết thúc phản ứng (TLC), hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm để thu được sản phẩm là chất rắn màu vàng, được đưa sang bước tiếp theo mà không tinh sạch thêm (5,1 g, 83,1%).

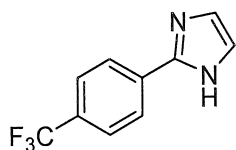
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 3,64 (s, 4H).

^{19}F NMR (300 MHz, DMSO- d_6) : δ -66,22

LCMS (ESI+, m/z): 215,2 ($M+H$) $^+$.

HPLC (210 nm): 90,59%

Bước 2: Tổng hợp 2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol:



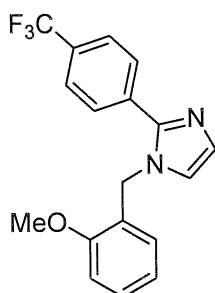
Trong bình đáy tròn 250 ml, dung dịch khuấy gồm 2-(4-(triflometyl)phenyl)-4,5-dihydro-1H-imidazol (5,0 g, 23.36 mmol) trong DMSO (80 mL) được xử lý bằng K_2CO_3 (3,55 g, 25,7 mmol) và (diacetoxymethyl)benzene (8,30 g, 25,7 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 12 giờ trong môi trường nitơ. Khi kết thúc phản ứng (TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước đá lạnh và được chiết bằng ethyl axetat (100 mL x 3). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải, 40% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu vàng (2,70 g, 54,7%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,81 (brs, 1H), 8,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,23 (s, 2H).

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ -60,98

LCMS (ESI+, m/z): 213,0 ($M+H$) $^+$.

Bước 3: Tổng hợp 1-(2-metoxymethyl)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol:



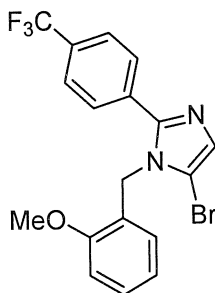
Trong bình đáy tròn 250 ml, dung dịch khuấy gồm 2-(4-(triflometyl)phenyl)-1*H*-imidazol (6,5 g, 30,66 mmol) trong DMF (70 mL) được xử lý bằng NaH (60% dispersion, 1,41 g, 36,79 mmol) ở 0°C và được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ trong môi trường nitơ. Sau 30 phút, hỗn hợp được xử lý bằng 2-metoxybenzyl bromit (7,40 g, 36,79 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 4 giờ trong môi trường nitơ. Khi kết thúc phản ứng (TLC), hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc kí cột trên silica gel (rửa giải, 20% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu (8 g, 82.5%)

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,80 (brs, 4H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,01 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H) 6,75 (dd, *J* = 7,5, 1,8 Hz, 1H), 5,29 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).

¹⁹F NMR (300 MHz, DMSO-d₆) : δ -61,10

LCMS (ESI+, *m/z*): 333,2 (M+H)⁺.

Bước 4: Tổng hợp 5-bromo-1-(2-metoxybenzyl)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol:



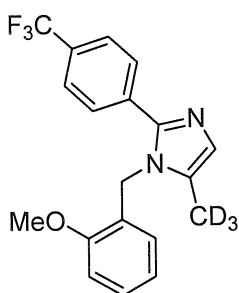
Trong bình đáy tròn 50 ml, dung dịch được khuấy gồm 1-(2-metoxybenzyl)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1*H*-imidazol (1 g, 3,01 mmol) trong DMF (10 mL) được xử lý bằng NBS (0,643 g, 3,61 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 45°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng nước đá và được chiết bằng etyl axetat (30 mL X 2). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc kí cột trên silica gel (gradient rửa giải,

5% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (0,4 g, 33,4%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59 (s, 4H), 7,33 - 7,29 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,93 - 6,90 (m, 2H), 6,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 5,24 (s, 2H), 3,85 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 410,5 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

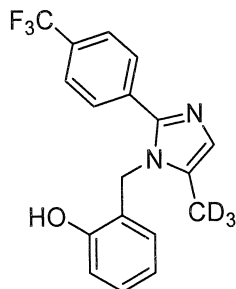
Bước 5: Tổng hợp 1-(2-metoxybenzyl)-5-(metyl- d_3)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol:



Trong ống phản ứng có thể bật lại dung tích 20 mL, dung dịch gồm ZnCl_2 (0,5 M trong THF, 820 mg, 12,0 mL, 6,0 mmol) trong THF (5 mL) được xử lý bằng từng giọt CD_3MgI (1 M trong diethyl ete, 890 mg, 5,3 mL, 5,0 mmol,) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở RT trong 1 giờ và được xử lý bằng 5-bromo-1-(2-metoxybenzyl)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol (100 mg, 0,2 mmol) và $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (8 mg, 0,01 mmol) ở cùng nhiệt độ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở RT trong 48 giờ trong môi trường nitơ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng nước đá lạnh và được chiết bằng EtOAc (10 mL x 2). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột trên silica gel (gradient rửa giải, 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 mg) pha tạp với vật liệu khởi đầu được khử brom.

LCMS (ESI+, m/z): 350,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

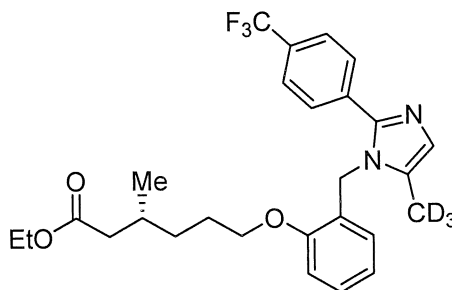
Bước 6: Tổng hợp 2-((5-(metyl-d₃)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:



Trong bình đáy tròn 10 mL, dung dịch gồm 1-(2-metoxymetyl)-5-(metyl-d₃)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol (20 mg) trong DCM (2 mL) được xử lý bằng từng giọt BBr₃ nguyên chất (0,1 mL) ở -78°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 3 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa (pH ~ 9) với nước NaHCO₃ và chất rắn thu được được lọc và được rửa bằng n-hexan (3 x 5 mL). Sản phẩm rắn được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12 mg). Vật liệu thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh sạch thêm.

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 336,3 (M+H)⁺.

Bước 7: Tổng hợp etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-(metyl-d₃)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat:

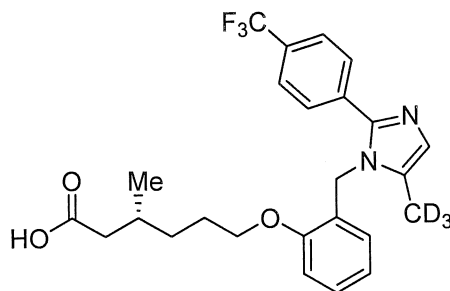


Trong bình đáy tròn 25 mL, dung dịch được khuấy gồm 2-((5-(metyl-d₃)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (150 mg, 0,44 mmol) trong toluen (3 mL) được xử lý liên tiếp bằng DIAD (135 mg, 0,67 mmol) và PPh₃ (175 mg, 0,67 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở RT

trong 15 phút và được xử lý bằng ethyl (*R*)-6-bromo-3-methylhexanoat (93 mg, 0,53 mmol) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến 65°C và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến RT và được ngừng bằng nước đá lạnh trước khi chiết bằng n-hexan (50 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được lọc qua cột silica gel (gradient rửa giải, 5-10% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (200 mg). Vật liệu này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh sạch thêm

LCMS (ESI+, *m/z*): 492,4 (M+H)⁺.

Bước 8: Tổng hợp axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-(metyl-d₃)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2r):



Trong bình đáy tròn 500 ml, dung dịch được khuấy gồm ethyl (*R*)-3-metyl-6-(2-((5-(metyl-d₃)-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat (1,0 g, 2,03 mmol) trong THF (10 mL), MeOH (10 mL) và nước (10 mL), được xử lý bằng lithi hydroxit monohydrat (853 mg, 20,3 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 16 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được rửa bằng dietyl ete. Lóp nước được trung hòa bằng HCl 1N và chất rắn thu được được lọc để thu phần còn cặn (400 mg). Phần cặn được tinh sạch hai lần sử dụng HPLC điều chế [cột: WATERS X BRIDGE C18 (150 mm x 21,20 mm, 5,0μ), dòng: 15,0 mL/min, pha động: A= nước, B= MeCN, T/%B = 0/30, 3/40, 10/90] để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (40 mg).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12,00 (br s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,28 - 7,23 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,89 -

6,84 (m, 1H), 6,40 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 4,01 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,27-2,16 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,67 - 1,65 (m, 2H), 1,45 - 1,38 (m, 1H), 1,28 - 1,23 (m, 1H), 0,85 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

^{19}F NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ -61,11

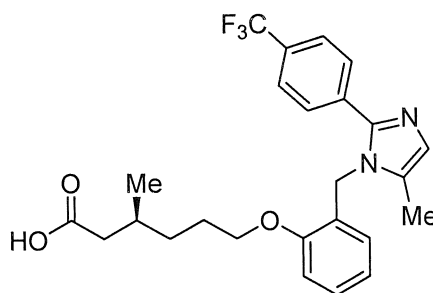
^2D NMR (600 MHz, CD_3OD): δ 2,04

LCMS (ESI+, m/z): 464,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

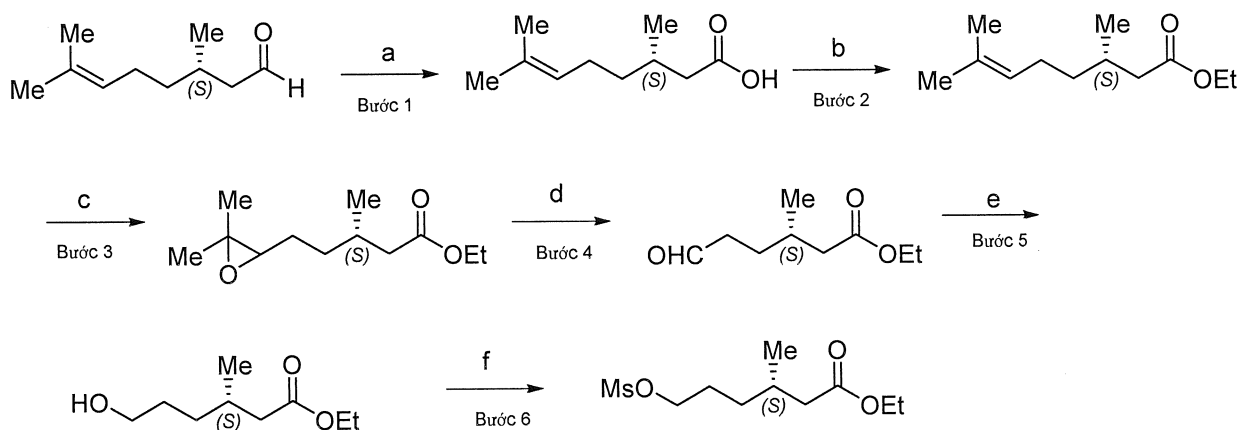
HPLC: 98,21% (210 nm).

Ví dụ 2s:

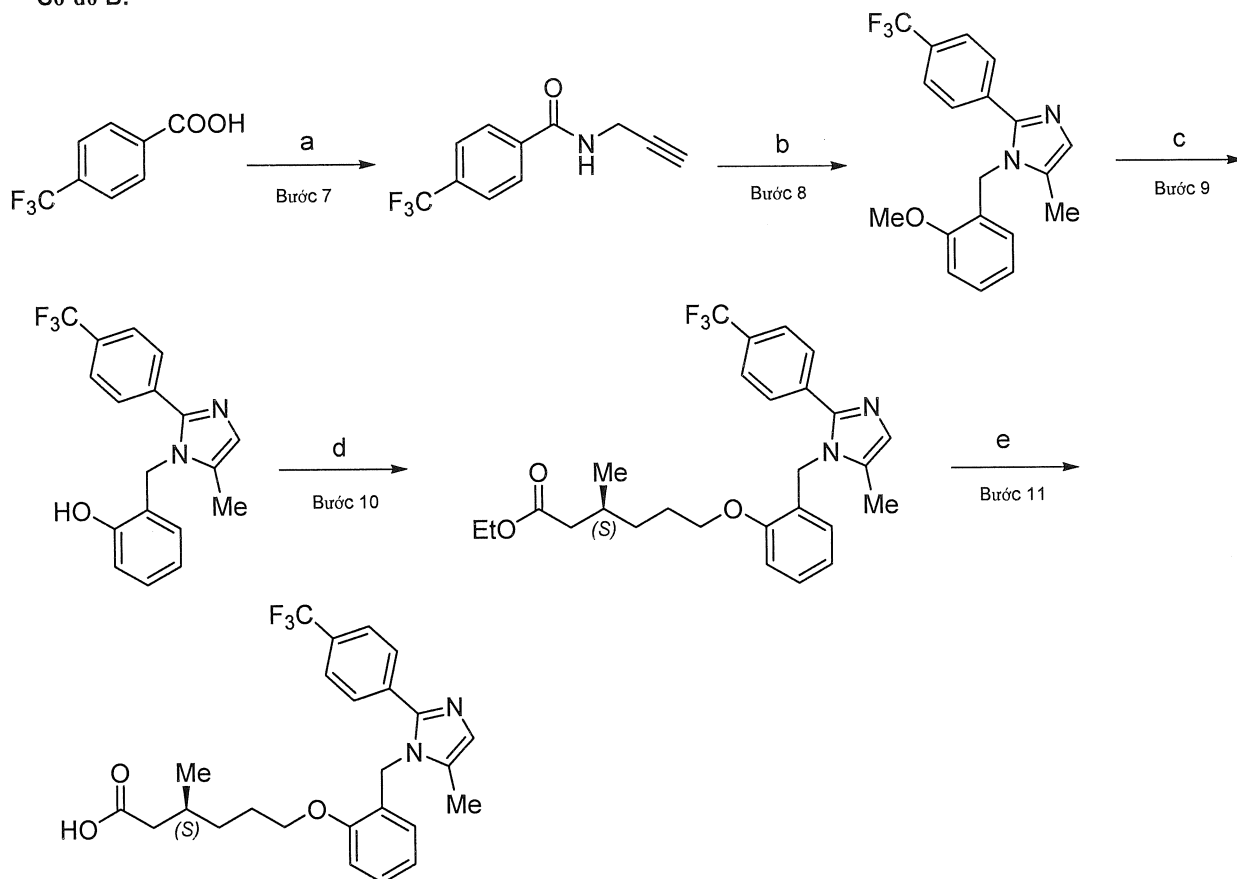
Tổng hợp axit (*S*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (*hợp chất 2s*)



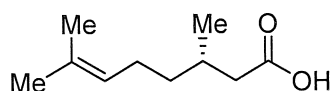
Sơ đồ A:



Sơ đồ B:



Bước 1: Tổng hợp axit (S)-3,7-dimetyloct-6-enoic:

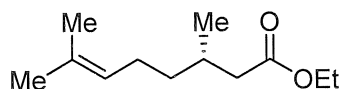


Trong bình đáy tròn 500 mL, dung dịch gồm NaOH (12.92 g, 325,0 mmol) trong nước (100 mL) được xử lý bằng AgNO₃ (25,2 g, 149,0 mmol) trong nước (100 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bóng tối trong 30 phút và được xử lý (3S)-3,7-dimetyloct-6-enal (10.0 g, 65.0 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 18 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite® và được rửa bằng nước nóng. Dịch lọc kết hợp được axit hóa (pH 2) bằng HCl đậm đặc và được chiết bằng diethyl ete. Sản phẩm chiết hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh sạch thêm.

Hiệu suất: 10,0 g (90,9%)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,8 (brs, 1H), 5,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 2,39-2,34 (dd, $J = 15,0, 6,0$ Hz, 1H), 2,17-2,12 (dd, $J = 15,0, 6,0$ Hz, 1H), 2,03-1,94 (m, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,36-1,17 (m, 2H), 0,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

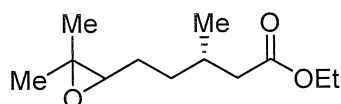
Bước 2: Tổng hợp etyl (S)-3,7-dimetyloct-6-enoat:



Trong bình đáy tròn 500 ml, huyền phù gồm axit (S)-3,7-dimetyloct-6-enoic (10,0 g, 58,0 mmol) và K_2CO_3 (20,29 g, 140,0 mmol) trong DMF (100 mL) được xử lý bằng etyl bromua (8,25 g, 76,0 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 16 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (1000 mL) và được chiết bằng diethyl ete (100 mL x 2). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (11,3 g, 96,5%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 5,08 (t, $J = 6,9$ Hz, 1H), 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,29 (dd, $J = 14,7, 6,0$ Hz, 1H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,99-1,94 (m, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,59 (s, 3H), 1,39-1,16 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

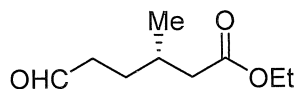
Bước 3: Tổng hợp Etyl (S)-5-(3,3-dimetyloxiran-2-yl)-3-metylpentanoat:



Trong bình đáy tròn 5L, dung dịch gồm etyl (S)-3,7-dimetyloct-6-enoat (25,0 g, 126,0 mmol) trong diethyl ete (200 mL) được xử lý bằng từng giọt dung dịch gồm *m*CPBA (65%, 32,5 g, 189,0 mmol) trong diethyl ete (300 mL) ở -30°C . Hỗn hợp thu được được làm ấm đến 0°C và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 6 giờ, trước khi để qua đêm (~ 14 giờ) ở $0-3^\circ\text{C}$. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diethyl ete (500 mL) và được rửa bằng 1N NaOH (2 x 1 L), sau đó là nước (1 L). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (24,0 g, 88,8%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 4,11 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H), 2,30 (dd, $J = 8,7, 1,5$ Hz, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,04 - 1,98 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,30 (s, 3H), 1,27 (s, 3H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

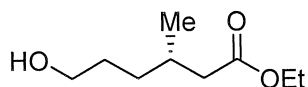
Bước 4: Tổng hợp etyl (S)-3-metyl-6-oxohexanoat:



Trong bình đáy tròn 500 ml, dung dịch gồm etyl (S)-5-(3,3-dimetyloxiran-2-yl)-3-metylpentanoat (24,0 g, 11,00 mmol) trong 1, 4 - dioxane (240 L) được xử lý bằng dung dịch gồm NaIO_4 (71,6 g, 33,0 mol) trong nước (240 mL) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), các muối vô cơ được lọc qua đệm Celite[®] và dịch lọc được chiết bằng EtOAc (3 x 500 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, nước muối và được làm khô qua Na_2SO_4 khan. Dung dịch được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9,79 (s, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,27 (dd, $J = 15, 6,6$ Hz, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,25 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,95 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

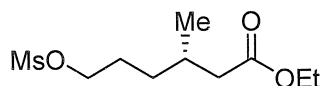
Bước 5: Tổng hợp etyl (S)-6-hydroxy-3-methylhexanoat:



Trong bình đáy tròn 1L, dung dịch gồm etyl (S)-3-metyl-6-oxohexanoat (20,0 g, 116,0 mmol) trong metanol (100 mL) được xử lý bằng NaBH_4 (7,0 g, 186,0 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 4 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (500 mL) và được chiết bằng EtOAc. Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (20,0 g, 99,0%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4,15-4,07 (m, 2H), 3,65 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,30 (dd, $J = 14,7, 6,6$ Hz, 1H), 2,17-2,09 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 5H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

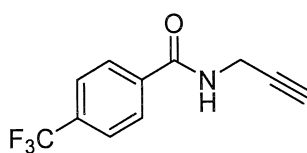
Bước 6: Tổng hợp ethyl (S)-3-metyl-6-((metylsulfonyl)oxy)hexanoat:



Trong bình đáy tròn 100 mL, dung dịch gồm ethyl (S)-6-hydroxy-3-methylhexanoat (2,5 g, 14,3 mmol) trong DCM (25 mL) được xử lý bằng Et_3N (4,35 g, 43,0 mmol) và MsCl (2,45 g, 21,5 mmol) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 3 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng DCM (50 mL x 3). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo thành sản phẩm mong muốn (2,5 g, 69,5%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4,23-4,09 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 2,32-2,11 (m, 2H), 2,02-1,96 (m, 1H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,46-1,41 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,96 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

Bước 7: Tổng hợp N-(prop-2-yn-1-yl)-4-(triflometyl)benzamid:

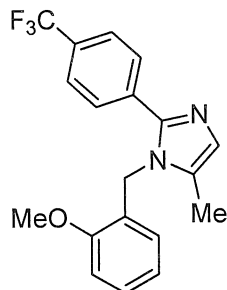


Trong bình đáy tròn 2 L, dung dịch được khuấy gồm axit 4-(triflometyl)benzoic (100 g, 5,26 mol) và prop-2-yn-1-amin (34,73 g, 6,31 mol) trong DMF (1000 mL) được xử lý liên tiếp bằng $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ (200,8 g, 1,05 mol), HOBt (142 g, 1,052 mol) và Et_3N (53,12 g, 1,578 mol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 12 giờ trong môi trường nitơ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước đá lạnh và chất rắn kết tủa ra. Chất rắn được lọc và được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (111 g, 93,2%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,47 (brs, 1H), 4,28-4,62 (m, 2H), 3,12 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H) .

LCMS (ESI+, m/z): 228,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 8: Tổng hợp 1-(2-metoxymethyl)-5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol:

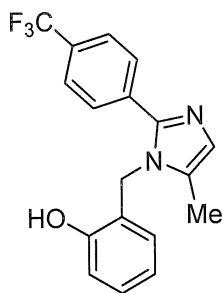


Trong ống phản ứng có thể bật lại dung tích 500 mL, dung dịch gồm N-(prop-2-yn-1-yl)-4-(triflometyl)benzamidit (30 g, 132,15 mmol) và 2-metoxymethyl amin (27,31 g, 198,23 mmol) trong toluen (300 mL) được xử lý bằng $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (15,06 g, 39,6 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100 °C trong 16 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (30 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, nước muối và được làm khô qua Na_2SO_4 khan. Dung dịch được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc kí cột trên silica gel (rửa giải, 25% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (30,4 g, 66,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59-7,54 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,11 (s, 3H),

LCMS (ESI+, m/z): 347,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 9: Tổng hợp 2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenol:

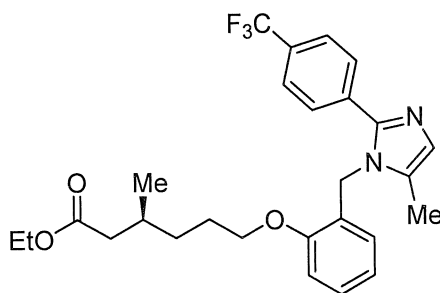


Trong bình đáy tròn 1000 mL, dung dịch gồm 1-(2-metoxymethyl)-5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1*H*-imidazol (60 g, 173,4 mmol) trong diclometan (600 mL) được xử lý bằng từng giọt BBr₃ (60 mL) ở -78°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 3 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng nước NaHCO₃. Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng n-hexan (500 mL x 3) và được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (53,1 g, 92,3%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,99 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,77 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,16 (s, 3H).

LCMS (ESI+, *m/z*): 333,3 (M+H)⁺.

*Bước 10: Tổng hợp etyl (S)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat:*



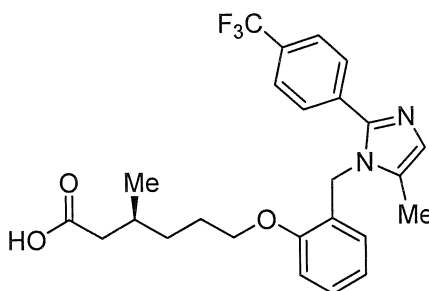
Trong bình đáy tròn 100 mL, dung dịch được khuấy gồm 2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenol (1,0 g, 3,0 mmol) trong DMF (15 mL) được xử lý bằng K₂CO₃ (1,24 g, 9,0 mmol) và etyl (S)-3-metyl-6-((metylsulfonyl)oxy)hexanoat (1,13 g, 4,5 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến RT; chất rắn được lọc và được

rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được pha loãng bằng nước lạnh (50 mL), trước khi chiết bằng etyl axetat (50 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc kí cột trên silica gel (gradient rửa giải, 15-30% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,8 g, 57,1%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,59 (d, *J* = 1,5 Hz, 4H), 7,33 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,15-4,01 (m, 4H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,10- 1,95 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,40-1,30 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 4H), 0,83 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H).

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 488,5 (M+H)⁺.

Bước 11: Tổng hợp hợp chất (S)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2s):



Trong bình đáy tròn 50 ml, dung dịch được khuấy gồm etyl (*S*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat (0.4 g, 0,81 mmol) trong THF (40 mL) và nước (10 mL), được xử lý bằng lithi hydroxit monohydrat (60 mg, 2,4 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được rửa bằng dietyl ete. Lóp nước được trung hòa bằng HCl 1N và chất rắn thu được được lọc. Hợp chất rắn được rửa bằng 50% dietyl ete-pentan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (180 mg, 48,6%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12,00 (br s, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,65 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,26 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,87 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,18 (s, 2H), 3,99 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H),

2,19-2,14 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,28-1,23 (m, 1H), 0,84 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

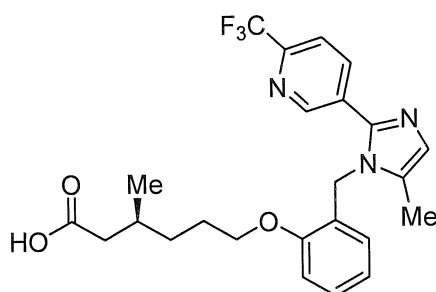
^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -61,61

LCMS (ESI+, m/z): 460,7 ($M+H$) $^+$.

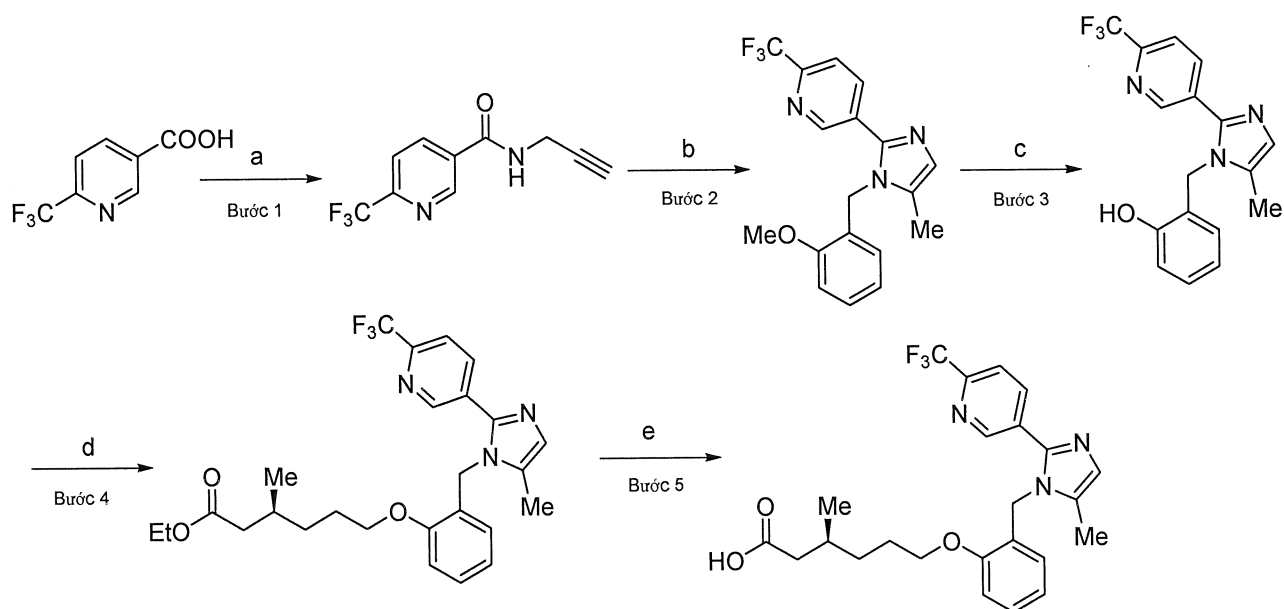
HPLC: 98,65% (210 nm).

Ví dụ 2t

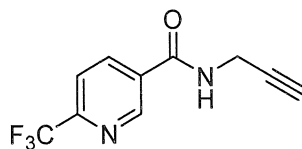
Tổng hợp axit (*S*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (*hợp chất 2t*)



Sơ đồ:



Bước 1: Tổng hợp *N*-(prop-2-yn-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit:



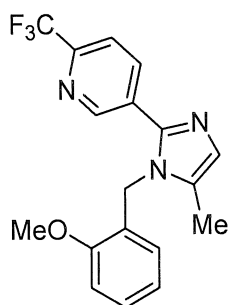
Trong bình đáy tròn 3L, dung dịch được khuấy gồm axit 6-(triflometyl)nicotinic (150 g, 785,34 mmol) và prop-2-yn-1-amin (51,83 g, 942,40 mmol) trong DMF (1,5 L) được xử lý bằng HATU (447 g, 1177,50 mmol) và Et₃N (120 g, 1177,5 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 3 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước đá và chất kết tủa thu được được lọc, được rửa bằng nước và 50% etyl axetat trong hexan. Chất rắn được làm khô trong áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (137 g, 76,5%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9,39 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,12-4,10 (m, 2H), 3,20 (t, *J* = 0,4 Hz, 1H).

¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -66,70.

LCMS (ESI+, *m/z*): 229,2 (M+H)⁺.

Bước 2: Tổng hợp 5-(1-(2-metoxybenzyl)-5-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin:



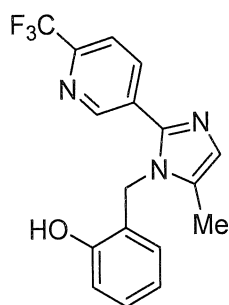
Trong ống phản ứng có thể bịt lại dung tích 500 mL, dung dịch gồm N-(prop-2-yn-1-yl)-6-(triflometyl)nicotinamit (50 g, 219,29 mmol) và 2-metoxybenzyl amin (39,0 g, 285,08 mmol) trong toluen (300 mL) được xử lý bằng Zn(OTf)₂ (23,8 g, 65,78 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C trong 16 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (30 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa, nước muối và được làm khô qua Na₂SO₄ khan.

Dung dịch được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh sạch bằng được rửa bằng diethyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (46 g, 60,65%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,83 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,88 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,13 (s, 3H).

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -66,43.

Bước 3: Tổng hợp 2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:



Trong bình đáy tròn 1000 mL, dung dịch gồm 5-(1-(2-metoxymetyl)-5-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)pyridine (80 g, 230,54 mmol) trong diclometan (800 mL) được xử lý bằng từng giọt BBr_3 (80 mL) ở -78°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở RT trong 3 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa bằng nước NaHCO_3 . Chất rắn thu được được lọc, được rửa bằng n-hexan (500 mL x 3) và được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (65,0 g, 84,66%).

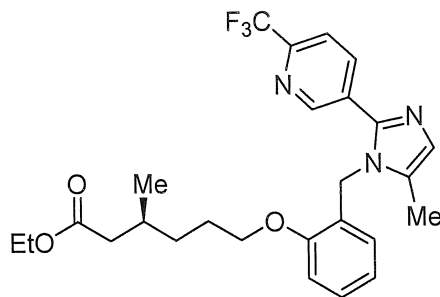
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,94 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,86 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,36 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,14 (s, 3H).

^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -66,44.

LCMS (ESI+, m/z): 334,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

HPLC: 99,23% (210 nm).

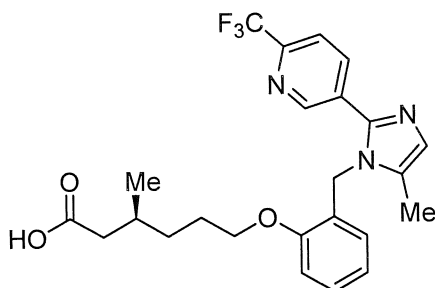
Bước 4: Tổng hợp etyl (S)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat:



Trong bình đáy tròn 100 mL, dung dịch được khuấy gồm 2-((5-methyl-2-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenol (1,0 g, 3,0 mmol) trong DMF (15 mL) được xử lý bằng K₂CO₃ (1,13 g, 4,5 mmol) và ethyl (S)-3-methyl-6-((methylsulfonyl)oxy)hexanoat (1,24 g, 9,0 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến RT; chất rắn được lọc và được rửa bằng ethyl axetat. Dịch lọc kết hợp được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được pha loãng bằng nước lạnh (50 mL), trước khi chiết bằng ethyl axetat (50 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc kí cột trên silica gel (gradient rửa giải, 15-30% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,7 g, sản phẩm thô).

LCMS (ESI+, *m/z*): 490,2 (M+H)⁺.

Bước 5: Tổng hợp axit (S)-3-methyl-6-(2-((5-methyl-2-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2t):



Trong bình đáy tròn 50 mL, dung dịch được khuấy gồm ethyl (S)-3-methyl-6-(2-((5-methyl-2-(6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenoxy)hexanoat (0,4 g, 0,81 mmol) trong THF (40 mL) và nước (10 mL), được xử lý bằng lithi hydroxit monohydrat (60 mg, 2,4 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 12 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được

pha loãng bằng nước và được rửa bằng diethyl ete. Lớp nước được trung hòa bằng HCl 1N và chất rắn thu được được lọc. Chất rắn được rửa bằng 50% diethyl ete-pentan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (200 mg, 53,0%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,01 (brs, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,05 – 7,02 (m, 2H), 6,86 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 3,99 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,22-2,14 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,01-1,86 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 1H), 1,72-1,66 (m, 2H), 1,43-1,37 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 1H), 0,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

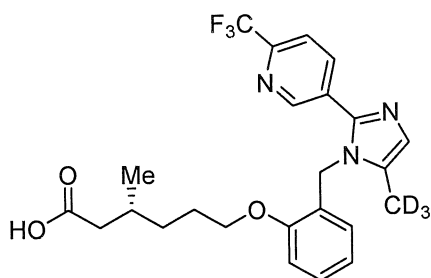
^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -66,77.

LCMS (ESI+, m/z): 463,1 (M+H) $^+$.

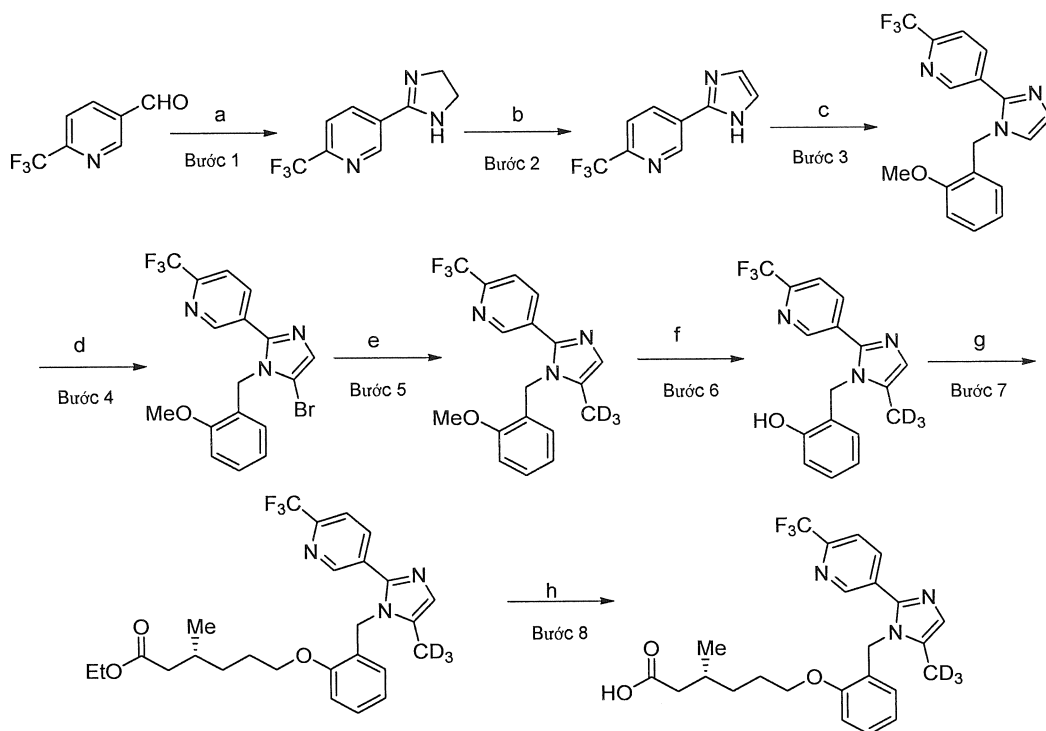
HPLC: 97,23% (210 nm).

Ví dụ 2u

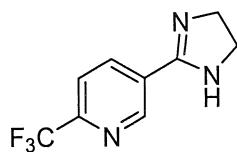
Tổng hợp axit (*R*)-3-metyl-6-(2-((5-(metyl- d_3)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl) metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2u)



Sơ đồ:



Bước 1: Tổng hợp 5-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin:



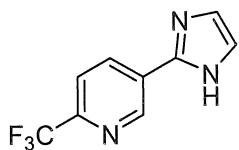
Trong bình đáy tròn 500 ml, dung dịch khuấy gồm 6-(triflometyl)nicotinaldehyde (15,0 g, 85,71 mmol) và etan-1,2-diamin (5,14 g, 85,71 mmol) trong ^tBuOH (150 mL) được khuấy trong 45 phút ở RT trong môi trường nitơ. Iot (25,8 g, 102,85 mmol) và K₂CO₃ (35,48 g, 257,13 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 85°C trong 12 giờ trong môi trường nitơ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng dung dịch Na₂S₂O₃ bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (100 mL X 3). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng, chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh sạch thêm (13,1 g, 71,1%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,05 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,10 – 3,50 (bs, 4H). (Chú ý: proton NH không quan sát thấy trong NMR)

¹⁹F NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ – 68,07

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 216,2 (M+H)⁺.

Bước 2: Tổng hợp 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin:

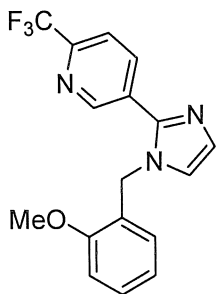


Trong bình đáy tròn 250 ml, dung dịch khuấy gồm 5-(4,5-dihydro-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin (6,0 g, 27,9 mmol) trong DMSO (50 mL) được xử lý bằng K₂CO₃ (4,62 g, 33,4 mmol) và (diacetoxiyodo)benzen (10,78 g, 33,4 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 18 giờ trong môi trường nitơ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước đá lạnh và chất rắn thu được được lọc. Chất rắn được rửa bằng nước và n-hexan và được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn là chất rắn màu vàng (4,0 g, 67,7%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13,0 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,16 (s, 1H).

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 214,2 (M+H)⁺.

Bước 3: Tổng hợp 5-(1-(2-metoxybenzyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl) pyridin:



Trong bình đáy tròn 100 mL, dung dịch khuấy gồm 5-(1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin (3 g, 14,0 mmol) trong DMF (30 mL) được xử lý bằng NaH (60% phân tán trong dầu, 1,12 g, 28,1 mmol) ở 0°C và được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ trong môi trường nitơ. 2-Metoxybenzyl bromide (3,68 g, 18,3 mmol) được thêm vào hỗn hợp trên đây trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở RT trong môi trường nitơ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và được chiết bằng etyl axetat (200 mL X 3). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn

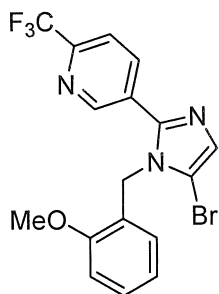
lại thu được được rửa bằng n-hexane để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (3,5 g, 76,1%)

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ 8,96 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,67 (s, 3H)

^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ – 66,43

LCMS (ESI $^+$, m/z): 334,2 (M+H) $^+$.

Bước 4: Tổng hợp 5-(5-bromo-1-(2-metoxybenzyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin:



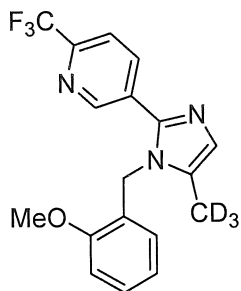
Trong bình đáy tròn 50 ml, dung dịch được khuấy gồm 5-(1-(2-metoxybenzyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin (3 g, 9,00 mmol) trong DMF (30 mL) được xử lý bằng NBS (1,6 g, 9,00 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 3 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng nước đá và được chiết bằng etyl axetat (30 mL X 2). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột trên silica gel (rửa giải 5% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn màu trắng (0,9 g, 24,3%) và hỗn hợp (2 g) 5-(4-bromo-1-(2-metoxybenzyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl) pyridin và 5-(4,5-dibromo-1-(2-metoxybenzyl)-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl) pyridin.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 8,87 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,47 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

^{19}F NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ – 66,55

LCMS (ESI $^+$, m/z): 412,2, 414,2 (M+H) $^+$.

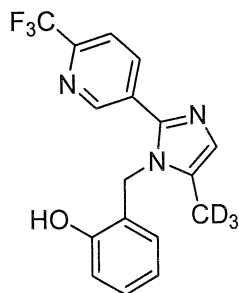
Bước 5: Tổng hợp 5-(1-(2-metoxibenzy)-5-(metyl-d₃)-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin:



Trong ống phản ứng có thể bật lại dung tích 100 mL, dung dịch gồm ZnCl₂ (0,5 M trong THF, 20,0 mL, 40,0 mmol) được xử lý bằng từng giọt CD₃MgI (1 M trong dietyl ete, 12 mL, 12,0 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở RT trong 1 giờ và được xử lý bằng 5-(5-bromo-1-(2-metoxibenzy)-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl)pyridin (200 mg, 0,486 mmol) và Ni(PPh₃)₂Cl₂ (26 mg, 0,0486 mmol) ở cùng nhiệt độ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở RT trong 48 giờ trong môi trường nitơ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được ngừng bằng nước đá lạnh và được chiết bằng EtOAc (10 mL x 2). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc kí cột trên silica gel (rửa giải 50% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (50 mg) pha tạp với sản phẩm phụ được khử brom, 5-(1-(2-metoxibenzy)-1H-imidazol-2-yl)-2-(triflometyl) pyridin (như được chỉ ra bởi NMR (~ 1:1))

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 351,1 (M+H)⁺.

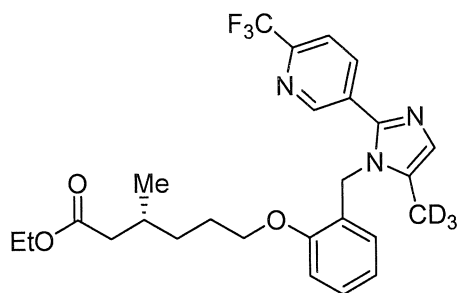
Bước 6: Tổng hợp 2-((5-(metyl-d₃)-2-(6-(triflometyl) pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:



Trong bình đáy tròn 100 mL, dung dịch gồm 5-(1-(2-metoxymethyl)-5-(methyl- d_3)-1*H*-imidazol-2-yl)-2-(triflormetyl)pyridin (200 mg, 0,571 mmol) trong DCM (5 mL) được xử lý bằng từng giọt BBr_3 nguyên chất (0,2 mL) ở -78°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến RT và được khuấy ở RT trong 3 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa (pH ~ 9) với nước NaHCO_3 và chất rắn thu được được lọc và được rửa bằng n-hexan (3 x 5 mL). Sản phẩm rắn được làm khô trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (180 mg), được sử dụng cho bước tiếp theo mà không tinh sạch thêm.

LCMS (ESI^+ , m/z): 337,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

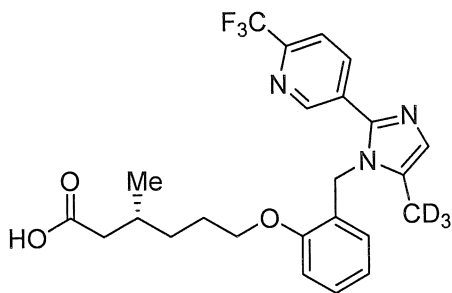
*Bước 7: Tổng hợp etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-(methyl- d_3)-2-(6-(triflormetyl) pyridin-3-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenoxy)hexanoat:*



Trong bình đáy tròn 50 mL, dung dịch được khuấy gồm 2-((5-(methyl- d_3)-2-(6-(triflormetyl)pyridin-3-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenol (180 mg, 0,365 mmol) trong DMF (5 mL) được xử lý bằng K_2CO_3 (151 mg, 1,09 mmol) và etyl (R)-3-metyl-6-((methylsulfonyl)oxy)hexanoat (138 mg, 0,548 mmol) ở RT trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở 80°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước (50 mL) và được chiết bằng etyl axetat (3 x 20 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và được làm khô qua Na_2SO_4 khan. Dung dịch được cô đặc trong áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch nhanh bằng sắc ký cột trên silica gel (gradient rửa giải, 15-30% EtOAc trong hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (258 mg), pha tạp với sản phẩm phụ, etyl (R)-3-metyl-6-(2-((2-(6-(triflormetyl)pyridin-3-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)methyl)phenoxy)hexanoat.

LCMS (ESI^+ , m/z): 493,6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 8: Tổng hợp axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-(metyl-d₃)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (hợp chất 2u):



Trong bình đáy tròn 50 ml, dung dịch được khuấy gồm etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-(metyl-d₃)-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy) hexanoat (250 mg, 0,508 mmol) trong THF (5 mL), EtOH (1 mL) và nước (5 mL), được xử lý bằng lithi hydroxit monohydrat (213 mg, 5,08 mmol) ở RT. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 16 giờ. Khi kết thúc phản ứng (theo dõi bằng TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được rửa bằng dietyl ete. Lớp nước được trung hòa bằng HCl 1N và chất rắn thu được được lọc. Chất rắn còn lại thu được được tinh sạch thêm bằng HPLC điều chế [Kinetex C18, (21,2 mm x 150 mm) 5,0μ; Dòng: 15,0 mL/phút; pha động: A= 0,1% TFA, B= MeCN, T/%B = 0/25, 2/35, 8/65]. Các phân đoạn HPLC được cô đặc trong áp suất giảm và phần còn lại thu được được pha loãng bằng nước, trước khi chiết bằng etyl axetat (2 x 15 mL). Sản phẩm chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ khan và được cô đặc trong áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (30,5 mg, 12,9%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 12,00 (br s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz 1H), 7,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,86 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,99 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,28-2,17 (m, 1H), 2,02 - 1,96 (m, 1H), 1,84 - 1,76 (m, 1H), 1,70 - 1,65 (m, 2H), 1,45 - 1,38 (m, 1H), 1,28-1,22 (m, 1H), 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).

¹⁹F NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ -66,45

²D NMR (600 MHz, CH₃OH): δ 2,10 (s, 3D)

LCMS (ESI⁺, *m/z*): 465,2 (M+H)⁺.

HPLC: 95,27% (210 nm).

Ví dụ 3

Cải thiện sự sinh tổng hợp và chức năng ty thể ở tế bào cơ mắc bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne (Duchenne Muscular Dystrophy - DMD)

Lý do căn bản: Các thiếu sót của ty thể quan sát thấy ở hệ mẫu của bệnh DMD bao gồm, nhưng không giới hạn ở, sự trao đổi chất và sinh tổng hợp axit béo. Xem Rybalka, E., et al., *Defects in mitochondrial ATP synthesis in dystrophin-deficient mdx skeletal muscles may be caused by complex I insufficiency*. PLoS One, 2014. 9(12): p. e115763. Trong ví dụ này, các tế bào nguyên bào cơ có từ bệnh nhân mắc bệnh DMD bán trên thị trường được điều trị bằng hợp chất 2d và được thử nghiệm sự cải thiện oxy hóa axit béo và sự sinh tổng hợp ty thể.

Môi trường nuôi cấy và xử lý tế bào: Các tế bào cơ xương ở người mắc DMD được cấy vào đĩa Seahorse XF (Agilent Technologies) và để biệt hóa trong 7 ngày. Các tế bào biệt hóa được xử lý bằng tá dược hoặc hợp chất 2d trong 24 giờ trước khi thử nghiệm trong môi trường DMEM không có Pyruvate, Glucoza, Glutamin được bổ sung với galactoza và 500 μ M carnitine.

Thử nghiệm oxy hóa axit béo: Các thành phần thử nghiệm sự căng thẳng ở ty thể được tải lên đệm Krebs-Henseleit ở các nồng độ cuối là 2,5 μ M Oligomycin A (Sigma 75351); 7 μ M FCCP (Sigma C2920); 1 μ M both Rotenone (Sigma R8875) và Antimycin A (Sigma A8674). Sau khi chuẩn định, 200 μ L KHB được trộn với đối chứng BSA (nồng độ cuối 0,037 mM) hoặc BSA-palmitate (nồng độ cuối 0,037 mM BSA 500 μ M palmitate) được thêm vào các giếng thích hợp. Tiếp theo, đĩa nuôi cấy tế bào được đặt vào trong máy phân tích Seahorse XFe96 (Agilent Technologies) và thử nghiệm bắt đầu.

Dữ liệu được phân tích như sau: Sự hô hấp không ở ty thể (Rot/AA) được trừ đi tất cả các giá trị về tỷ lệ tiêu thụ oxy (Oxygen Consumption Rate - OCR). Các giá trị đo trong mỗi giếng cho cả ba FCCP OCR từ BSA/PAL được chia cho giá trị trung bình các mỗi giếng đối với mỗi giá trị FCCP OCR từ BSA. Tỷ lệ này đóng vai trò là lượng hô hấp thu được từ sự oxy hóa palmitate. Các số liệu này sau đó được chuẩn hóa thành giá trị FCCP OCR trung bình của tá dược để tạo ra số lần thay đổi được báo cáo trong việc oxy hóa palmitate.

Sinh tổng hợp ty thể: Các tế bào cơ xương người mắc DMD được đặt vào trong đĩa 96 giếng. Môi trường được thay đổi thành môi trường biệt hóa và các tế bào được để biệt hóa trong 7 ngày. Vào ngày biệt hóa thứ 4, các tế bào được xử lý bằng tá được, hợp chất 2d, hoặc được gây nhiễm bằng adenovirut PGC-1 α hoặc adenovirut LacZ ở phương thức gây nhiễm 200. Ba ngày sau, các tế bào được dán nhãn bằng bromodeoxyuridine (BrdU) trong môi trường nuôi cấy trong 2 giờ. Sau khi ủ, các tế bào được rửa, và sau đó được ủ với kháng thể kháng BrdU qua đêm ở 4°C. Ngày tiếp theo, các mẫu được ủ với HRP IgG kháng chuột trong 45 phút ở 37°C, và sau đó rửa. Mật độ quang được đo ở bước sóng 450 nM trên thiết bị SpectraMax M5 (Molecular Devices).

Phân tích thống kê: Dữ liệu được phân tích trong Graph Pad Prism. Sự chuẩn hóa sự phân loại được xác định bằng thử nghiệm chuẩn hóa nhiều nội dung D'Agostino-Pearson. Nếu các mẫu được phân loại bình thường, chúng được phân tích bằng One-Way ANOVA sau đó là thử nghiệm hậu định Dunnett so với đối các tế bào đối chứng DMSO hoặc thử nghiệm T hai phía không ghép cặp. Nếu các mẫu không được phân loại bình thường, thử nghiệm Kruskal-Wallis sau đó được sử dụng để xác định sự có nghĩa. Các kết quả thử nghiệm thống kê được minh họa dưới đây: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

Kết quả: Sự oxy hóa palmitate tăng lên theo cách phụ thuộc liều với hợp chất 2d (Fig. 1).

Sự sinh tổng hợp ty thể tăng lên theo cách phụ thuộc liều với việc điều trị bằng hợp chất 2d (Fig. 2). Sự biểu hiện quá mức của yếu tố phiên mã PGC1 α đóng vai trò là đối chứng dương cho thử nghiệm.

Ví dụ 4

Sự tăng khả năng chịu đựng trong vận động ở mẫu chuột mắc bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne

Lý do căn bản: PPAR δ được hoạt hóa đáp ứng với vận động khi nó dẫn đến sự tăng sử dụng axit béo. Bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne là bệnh cơ tiến triển, thoái hóa khởi phát sớm với sự thiếu hụt chức năng cơ liên quan là kết quả của việc mất sự loạn dưỡng protein. Sự chuyển hóa axit béo và chức năng ty thể biến đổi được ghi nhận là một khía cạnh của bệnh. Trong việc chứng minh này, mẫu chuột nhắt mdx mắc bệnh

loạn dưỡng cơ Duchenne được điều trị hàng ngày trong 5 tuần với việc dùng qua đường miệng hợp chất 2d và được thử nghiệm khả năng chịu đựng vận động bằng máy chạy.

Động vật và phân liều: Chuột nhắt C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J và C57BL/10ScSnJ ~5–7 tuần tuổi được nhận và nhốt riêng trong lồng polycarbonat. Động vật được cho ăn thức ăn tiêu chuẩn và được cho tiếp cận với thức ăn và nước tùy thích ở mọi thời điểm. Hợp chất 2d được phối chế mới mỗi ngày trong phương pháp này với tá dược, 5% Etanol + 5% Solutol trong nước tinh khiết và được thử nghiệm ở 10 hoặc 30 mg trên kg (mpk). Tá dược được phân liều cho các nhóm đối chứng. Tất cả các động vật được phân liều dùng bằng ống thông qua miệng (oral gavage - PO) trong 34-35 ngày. Chuột được phân liều ở 8 AM vào ngày thử nghiệm cuối cùng và việc mổ khám nghiệm được bắt đầu 2 giờ sau liều cuối cùng.

Thử nghiệm khả chịu đựng đối với việc chạy: Chuột được cho thích nghi với môi trường máy chạy đai chuyển động trong chuỗi các hoạt động chạy thích nghi trước khi đánh giá khả năng chịu đựng tổng thể ở tốc độ đặt tối đa. Mỗi chuột được chạy ở làn riêng bao gồm lưới kích thích điện. Số lần tiếp xúc lưới kích thích điện và số lần sốc của mỗi chuột được ghi lại bằng thiết bị và kỹ thuật viên đánh giá động vật trong quá trình chạy để xác định thời gian và khoảng cách đến khi kiệt sức. Tốc độ tối đa cho ba lần chạy thử nghiệm sự chịu đựng được đặt ở 20 m/phút. Chuột được xem là kiệt sức nếu chúng vẫn ở trên lưới kích thích mà không có chân nào trên đai máy chạy trong hơn 10 giây liên tiếp.

Phân tích thống kê Các giá trị được thử nghiệm để chuẩn hóa trong tất cả các nhóm thông qua thử nghiệm chuẩn hóa nhiều nội dung D'Agostino-Pearson và thử nghiệm chuẩn hóa Shapiro-Wilk và thử nghiệm bằng Kruskal-Wallis 1-Way ANOVA (không có tham biến) sau đó là thử nghiệm đa so sánh hậu định Dunn's so với nhóm dùng tá dược mdx. Các kết quả thử nghiệm thống kê được minh họa dưới đây: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

Kết quả: Chuột mdx loạn dưỡng được thấy là làm tốt hơn một cách thống nhất bởi chuột C57BL10 ở cả ba lần chạy thử nghiệm khả năng chịu đựng. Chuột mdx được điều trị bằng hợp chất 2d thể hiện khoảng cách tăng lên so với chuột mdx dùng tá dược ở cả tổng khoảng cách mỗi lần chạy và khi đánh giá hiệu quả chung ở cả ba lần chạy (Fig. 3).

Ví dụ 5

Giảm kiểu hình cơ loạn dưỡng ở chuột mắc bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne

Lý do căn bản: Tương tự như bệnh lý cơ ở bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, chuột mdx có các bệnh lý cơ ở cơ xương rõ ràng ngay sau khi sinh. Các khía cạnh chủ chốt của kiểu hình này rõ ràng bởi bệnh lý mất tơ cơ thông qua sự chết tế bào theo chương trình/sự hoại tử, bằng chứng của việc tạo sợi cơ, sự thâm nhiễm tế bào miễn dịch và tăng xơ hoá cơ. Trong việc chứng minh này, chuột mdx được dùng hợp chất 2d hàng ngày và đánh giá bệnh lý cơ.

Động vật và phân liều: Động vật và phân liều được mô tả như trên đây. Xem Ví dụ 4.

Đánh giá bệnh lý mô học: Cơ bốn đầu, cơ bụng chân, cơ cẳng chân trước được thu khi mổ, và được bố định bằng cách nhúng trong formalin đậm trung tính 10% và gắn vào paraffin. Mô được cắt ở 5 µm từ mỗi khối và các lát được đánh giá bằng chuyên gia nghiên cứu bệnh học thú y được chứng nhận. Sự đánh giá mô bệnh học bao gồm đánh giá định tính và bán định lượng về việc hoại tử tơ cơ, sự viêm, sự tạo tơ cơ và sự xơ kẽ, như được nêu tương ứng trong bảng 1, 2, và 3.

Bảng 1: Tiêu chuẩn chấm điểm đối với việc chết hoạt tơ cơ/tái tạo hoạt tính

Điểm	Mô tả
0	Không
0,5	Hiếm: từng cá thể rải rác hoặc cụm rất nhỏ hoại tử/tái tạo tơ cơ, chiếm <3% phần cắt
1	Tối thiểu: từng cá thể rải rác hoặc cụm hoại tử/tái tạo tơ cơ rất nhỏ, chiếm 3-10% phần cắt
2	Nhẹ: cụm hoại tử/tái tạo tơ cơ đa tâm, đáng chú ý hơn, chiếm 11-30% phần cắt
3	Vừa phải: ổ hoại tử/tái tạo tơ cơ liên, lớn hơn, chiếm 31-50% phần cắt
4	Rõ ràng: cụm hoại tử/tái tạo tơ cơ rộng, chiếm 51-70% phần cắt

5	Nghiêm trọng: hoại tử/tái tạo cơ khuếch tán, chiếm >70% phần cắt
---	--

Bảng 2: Tiêu chuẩn chấm điểm viêm

Điểm	Mô tả
0	Không
0,5	Hiếm: sự thâm nhiễm viêm rải rác, chiếm <3% phần cắt
1	Tối thiểu: sự thâm nhiễm viêm rải rác, chiếm 3-10% phần cắt
2	Nhẹ: cụm thâm nhiễm viêm đa tâm đáng chú ý hơn, chiếm 11-30% phần cắt
3	Vừa phải: cụm thâm nhiễm viêm liên, lớn hơn chiếm 31-50% phần cắt
4	Rõ ràng: sự thâm nhiễm tế bào viêm rộng, chiếm 51-70% phần cắt
5	Nghiêm trọng: sự thâm nhiễm tế bào viêm khuếch tán, chiếm >70% phần cắt

Bảng 3: Tiêu chuẩn chấm điểm đối với sự xơ kẽ

Điểm	Mô tả
0	Không
0,5	Hiếm: xơ kẽ rải rác, chiếm <3% phần cắt
1	Tối thiểu: xơ kẽ rải rác, chiếm 3-10% phần cắt
2	Nhẹ: vùng xơ kẽ đa tâm đáng chú ý hơn, chiếm 11-30% phần cắt
3	Vừa phải: cụm xơ kẽ liên mạch, lớn hơn, chiếm 31-50% phần cắt
4	Rõ ràng: xơ kẽ rộng, chiếm 51-70% phần cắt
5	Nghiêm trọng: xơ kẽ khuếch tán, chiếm >70% phần cắt

Đánh giá miễn dịch huỳnh quang sự hoại tử cơ: Các lát cắt parafin cắt trước được tách parafin và được ủ bằng AlexaFluor 488 được liên hợp với agglutinin mầm lúa mì sau đó là ủ với Alexa 568 được liên hợp với IgM kháng chuột (abcam, Product #ab175702). Các lát cắt được rửa và được gắn với các kính dạ sử dụng ProLong Diamond Antifade Mountant với DAPI. Thực hiện việc chụp ảnh trên kính hiển vi huỳnh quang Nikon sử dụng vật kính 40X và hình ảnh phức hợp được ghim lại với

nhau sử dụng phần mềm NIS Elements, V4.4 (Nikon, Tokyo, Japan). Việc phân tích được thực hiện sử dụng Image J 1.50b, Java 1.8.0_60 (64 bit).

Sự xơ hóa cơ hoành: Các mẫu cơ hoành được thu cẩn thận và gân trung tâm được cắt bỏ để đảm bảo tín hiệu hydroxyprolin được thu từ cơ và không phải gân giàu collagen. Thử nghiệm hydroxyprolin được thực hiện theo hướng dẫn của nhà sản xuất (kít thử nghiệm Sigma-Aldrich Hydroxyprolin). Các giá trị cuối được tính toán như sau:

$$\frac{\frac{\mu\text{g hydroxyprolin}}{\text{mg khối lượng cơ ướt}} \left(\mu\text{g HPL được xác định bởi đường cong tiêu chuẩn} \times \frac{\mu\text{L axit cơ hòa tan}}{\mu\text{L dịch nổi thử nghiệm}} \right)}{\text{mg cơ được cắt}}$$

Phân tích thống kê: Khối lượng cơ hoành, điểm số mô học và dữ liệu huỳnh quang miễn dịch được thử nghiệm sử dụng thử nghiệm tham số nếu việc chuẩn hóa được xác nhận bởi thử nghiệm chuẩn hóa Shapiro-Wilk (thử nghiệm t không ghép cặp cho 2 nhóm hoặc One way ANOVA sau đó là thử nghiệm đa so sánh hậu định Dunn so với nhóm dùng tá dược mdx cho 3 nhóm) và thử nghiệm Mann-Whitney (2 nhóm) hoặc Kruskal-Wallis One-Way ANOVA (không có tham số) sau đó là thử nghiệm đa so sánh hậu định Dunn's so với nhóm dùng tá dược mdx (3 nhóm) nếu dữ liệu không được phân loại bình thường. Các kết quả thử nghiệm thống kê được minh họa dưới đây: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001, **** p<0,0001.

Kết quả: Tổng thương tổn cơ được đo qua việc xét nghiệm định tính mô và theo cách định lượng bằng cách đánh dấu huỳnh quang miễn dịch. Sự hoại tử giảm đi quan sát thấy ở cơ bốn đầu của chuột mdx được điều trị bằng hợp chất 2d (Fig. 4).

Phần cắt cơ bốn đầu được đánh dấu huỳnh quang để phát hiện sự kết tụ kháng thể IgM trong tơ cơ bị tổn thương, chỉ thị của việc mất sự nguyên vẹn của tơ cơ và hoại tử hoạt hóa. Mỗi phần cắt cơ được chụp ảnh toàn bộ và số lượng và kích thước của vùng hoại tử được đo. Thực hiện việc chụp ảnh trên kính hiển vi huỳnh quang Nikon sử dụng vật kính 40X và hình ảnh phức hợp được ghim lại với nhau sử dụng phần mềm NIS Elements, V4.4 (Nikon, Tokyo, Japan). Việc phân tích được thực hiện sử dụng Image J 1.50b, Java 1.8.0_60 (64 bit). Kích thước trung bình của vùng hoại tử được giảm đi một cách đáng kể (Fig. 5).

Sự viêm giảm đi cũng quan sát thấy, chỉ thị của sự tổn thương cơ giảm đi, ở cơ mdx được điều trị bằng hợp chất 2d (Fig. 6).

Trong khi lượng thương tổn cơ được giảm đi ở chuột mdx được điều trị bằng hợp chất 2d, sự tạo cơ có ích cũng tăng lên với hợp chất 2d (Fig. 7).

Các bệnh nhân DMD và mẫu mdx mắc DMD đã bị làm yếu chức năng hô hấp do, một phần, là sự xơ hoá của cơ hoành. See Huang, P., et al., *Impaired respiratory function in mdx and mdx/utrn(+/-) mice*. Muscle Nerve, 2011. **43**(2): p. 263-7. Sự xơ hóa, sự thay thế cơ với nền ngoại bào xơ hoá, là thành phần của bệnh loạn dưỡng cơ mà đóng góp vào sự làm yếu cơ tổng thể và sự tái tạo cơ kém. Các chu trình lặp lại của sự thoái hóa cơ và sự tái tạo cơ có thể đóng góp vào sự phát triển của xơ hoá. Việc điều trị bằng hợp chất 2d làm giảm sự hoại tử cơ hoành (Fig. 8), gợi ý rằng sự xơ hóa cũng có thể được giảm đi.

Cơ hoành được đánh giá về việc xơ hóa bằng cách đo hydroxyprolin, axit amin duy nhất với collagen, ở cơ bị tiêu hóa. Chuột mdx được xác nhận là có sự xơ hóa giảm đi so với chuột đối chứng không bị bệnh loạn dưỡng (Fig. 9).

Việc dùng hợp chất 2d làm giảm sự xơ hóa ở cơ hoành mdx (Fig. 10).

Ví dụ 6

Sự điều biến PPAR δ sau tái tưới máu thiếu máu cục bộ làm giảm tổn thương thận

Động vật, phẫu thuật và phân liều: Chuột cống đực Sprague-Dawley xấp xỉ 280-300g, được tùy ý tiếp cận thức ăn tiêu chuẩn và nước được sử dụng trong các thử nghiệm này. Chuột cống được gây mê bằng isoflurane và được đặt phần bụng lên nền đốt nóng được điều khiển nhiệt độ. Vết rạch trên da được tạo trên bề mặt lưng, để phô ra cả hai thận thông qua vết rạch ở sườn. Việc kẹp mạch được áp dụng đối với cả hai mảnh ghép thận và giữ trong 45 phút. Sau 45 phút, kẹp được tháo bỏ, thận được theo dõi việc tái tưới máu thành công, và các vị trí phẫu thuật được khâu lại. Nhóm đối chứng được trải qua các quy trình phẫu thuật tương tự, ngoại trừ việc kẹp bít mạch không được áp dụng. Bốn nghiên cứu độc lập, việc thử nghiệm mỗi hợp chất được thực hiện. Các hợp chất được phối chế ở dạng huyền phù mới hàng ngày trong 0,25% natri carboxymetyl-xenluloza, 0,25% Tween-80 trong nước tinh khiết. Các hợp chất

được phân liều dùng qua đường miệng ở 30mg/kg 4 giờ sau khi động vật tỉnh sau phẫu thuật và nhóm phẫu thuật giả và các động vật IRI đối chứng được phân liều tương tự với tá được.

Thu máu và đo creatinin huyết tương: Hai mươi bốn (24) giờ sau khi tái tưới máu, máu được thu vào ống K2 EDTA bằng cách gây chảy máu sau hốc mắt từ tất cả các nhóm trong sự gây mê bằng isofluran nhẹ. Huyết tương được phân tách bằng ly tâm ở 3000 vòng/phút trong 10 phút ở 4°C. Creatinin huyết tương được phân tích sử dụng thiết bị phân tích hóa sinh lâm sàng tự động (Siemens Dimension ® Xpand ® Plus Integrated Chemistry System)

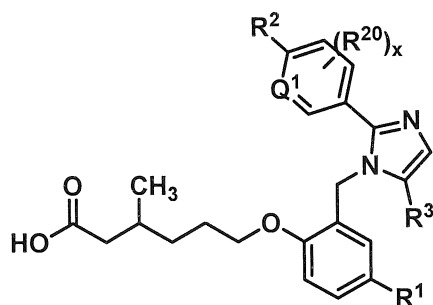
Phân tích dữ liệu và phân tích thống kê:

Phần mềm GraphPad Prism, Version 6.05 được sử dụng để vẽ đồ thị và thử nghiệm thống kê. Creatinin được thử nghiệm về sự phân bố bình thường ở tất cả các nhóm thông qua thử nghiệm chuẩn hóa nhiều nội dung D'Agostino-Pearson và thử nghiệm chuẩn hóa Shapiro-Wilk. Dữ liệu phân loại bình thường được tiến hành thử nghiệm t hai phía không ghép cặp. Dữ liệu phân loại không bình thường được tiến hành thử nghiệm Mann-Whitney (không tham số). Ý nghĩa thống kê được xác định bởi $p < 0,05$ của tá được dùng cho nhóm IRI so với nhóm điều trị bằng hợp chất.

Kết quả: Các chất chủ vận PPAR δ , được phân liều 4 giờ sau khi thiếu máu cục bộ, làm giảm tổn thương thận. *Hợp chất 2a* (Fig 11A), *hợp chất 2d* (Fig 11B), và *hợp chất 2n* (Fig 11C) làm giảm creatinin huyết tương khi được dùng qua đường miệng. Đồ thị thể hiện mức creatin huyết tương ở chuột cống 24 giờ sau tổn thương thận làm giảm creatinin huyết tương khi được dùng qua đường miệng. Các cột từ trái sang phải biểu thị nồng độ creatin huyết tương ở chuột cống với phẫu thuật giả được phân liều tá được 30 mpk; chuột cống có tổn thương thận cấp tính được phân liều tá được 30 mpk; và chuột cống có tổn thương thận cấp tính được phân liều 30 mpk hợp chất 2a (FIG. 11A), hợp chất 2d (FIG. 11B), và hợp chất 2n (FIG. 11C).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

R¹ là hydro, halogen, -C₁-C₄-alkyl, -C₁-C₄-haloalkyl, -CN, -C₁-C₄-alkoxy, -C₁-C₄-haloalkoxy, hoặc -C₃-C₆-xycloalkyl;

Q¹ là CH hoặc N;

R² là halogen, -C₁-C₄-alkyl, -C₁-C₄-haloalkyl, -C₁-C₄-haloalkoxy, -S(C₁-C₄-alkyl), hoặc furanyl, trong đó furanyl là tùy ý được thế bằng -C₁-C₄-alkyl;

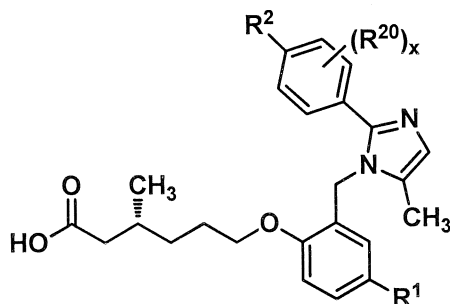
x là số nguyên là 1 hoặc 2;

mỗi R²⁰ độc lập là hydro, halogen, -C₁-C₄-alkyl, -CN, hoặc -C₁-C₄-alkoxy; và

R³ là -CH₃ hoặc -CD₃.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R³ là -CH₃.

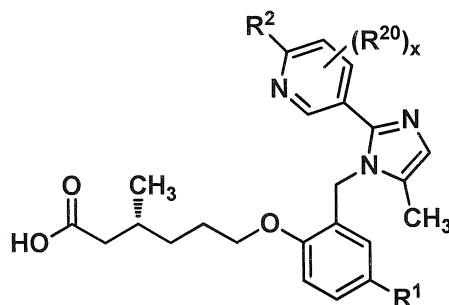
3. Hợp chất theo điểm 2, có công thức cấu trúc (Iaa):



(Iaa);

hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 2, có công thức cấu trúc (Ibb):



(Ibb);

hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1–4, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là halogen, -CH₃, -C₁-haloalkyl, -C₁-haloalkoxy, -SCH₃, hoặc furanyl, trong đó furanyl có thể tùy ý được thế bằng -CH₃.
6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1–5, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ là hydro hoặc halogen.
7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1–6, hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R²⁰ độc lập là hydro hoặc halogen.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 5–7, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là clo, furanyl không được thế, -CH₃, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂, hoặc -SCH₃.
9. Hợp chất theo điểm 1–8, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là -CF₃ hoặc -OCF₃.
10. Hợp chất theo điểm 1–9, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R² là -CF₃.
11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 6–10, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹ là hydro hoặc flo.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 7-11, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{20} là hydro hoặc flo.
13. Axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometoxy)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic hoặc muối được dụng của nó.
14. Axit (R)-6-(2-((2-(4-(furan-2-yl)phenyl)-5-metyl-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)-3-metylhexanoic hoặc muối được dụng của nó.
15. Axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic hoặc muối được dụng của nó.
16. Axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic hoặc muối được dụng của nó.
17. Dược phẩm chứa chất mang được dụng hoặc tá dược và hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1–16, hoặc muối được dụng của nó.

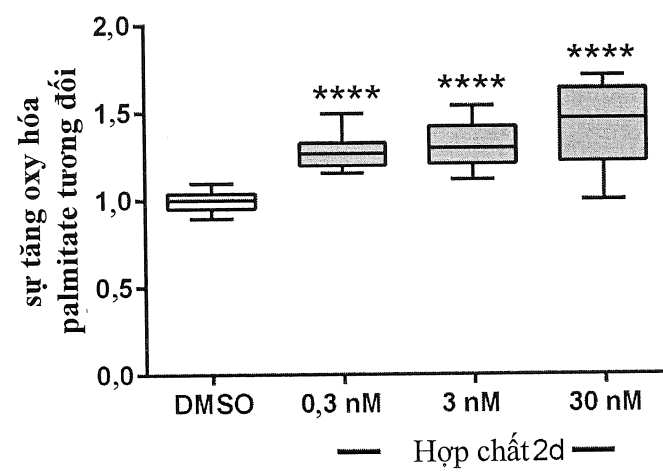
FIG. 1

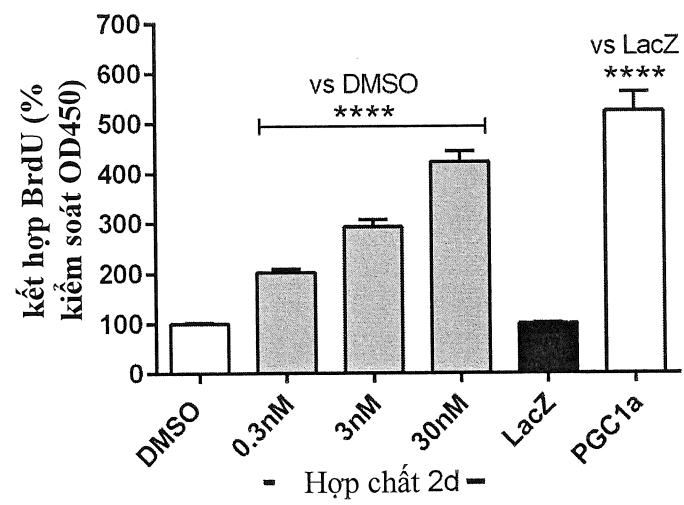
FIG. 2

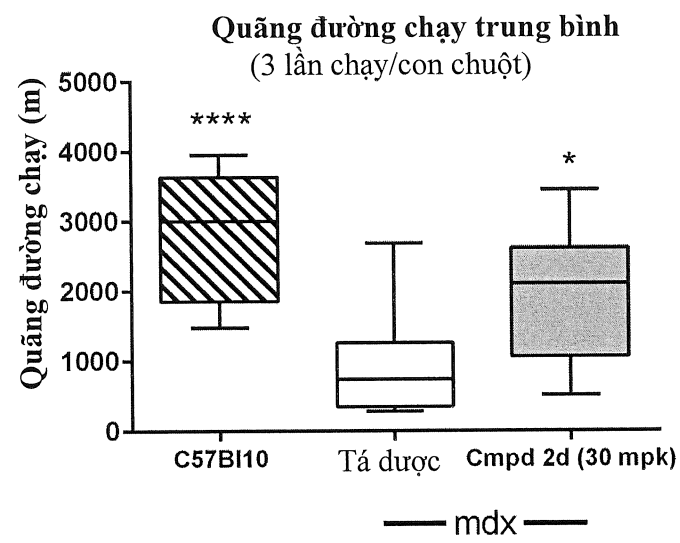
FIG. 3

FIG. 4

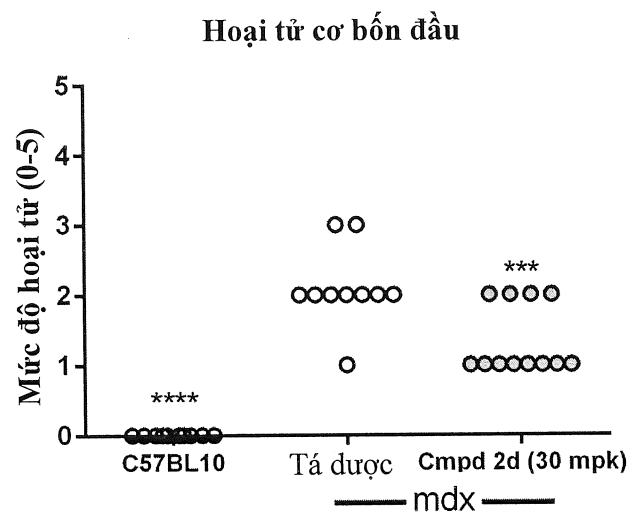


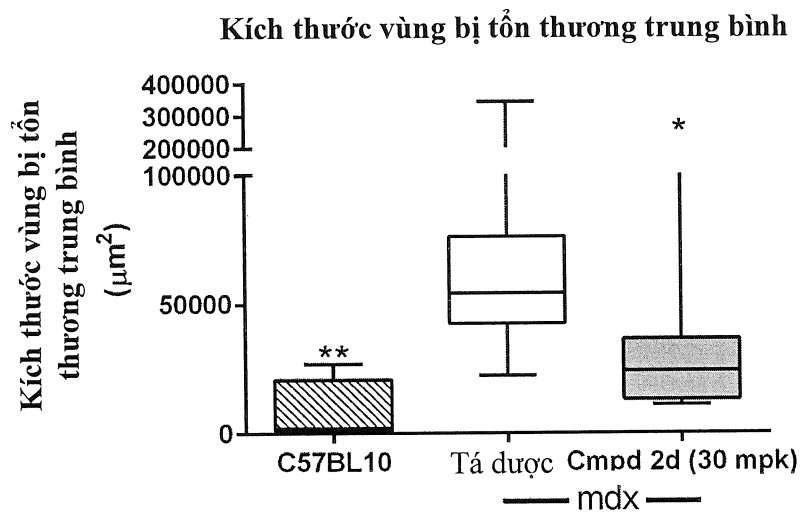
FIG. 5

FIG. 6

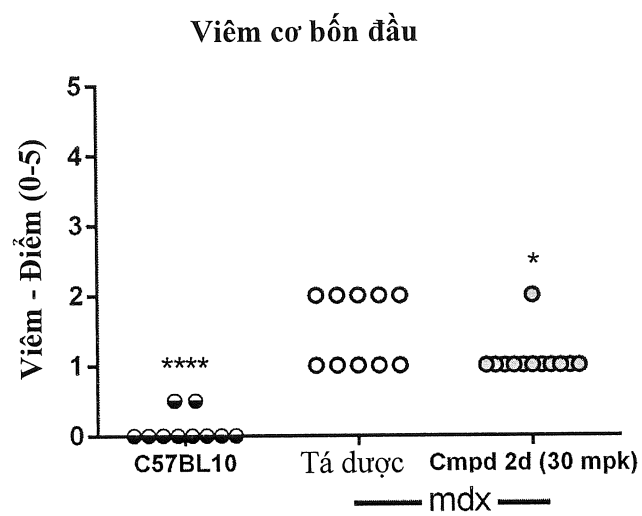


FIG. 7

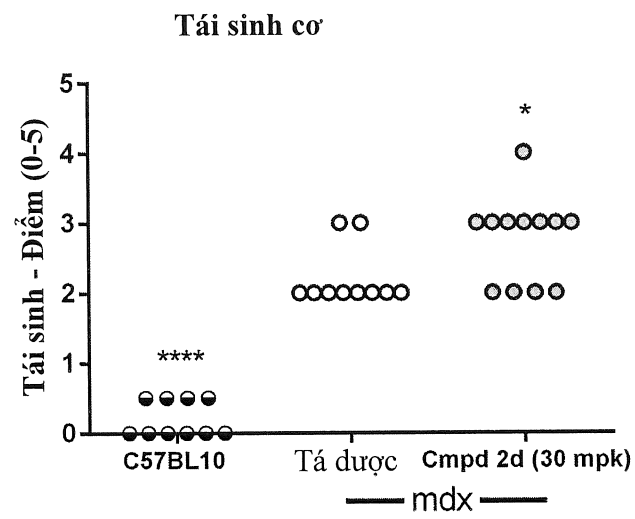


FIG. 8

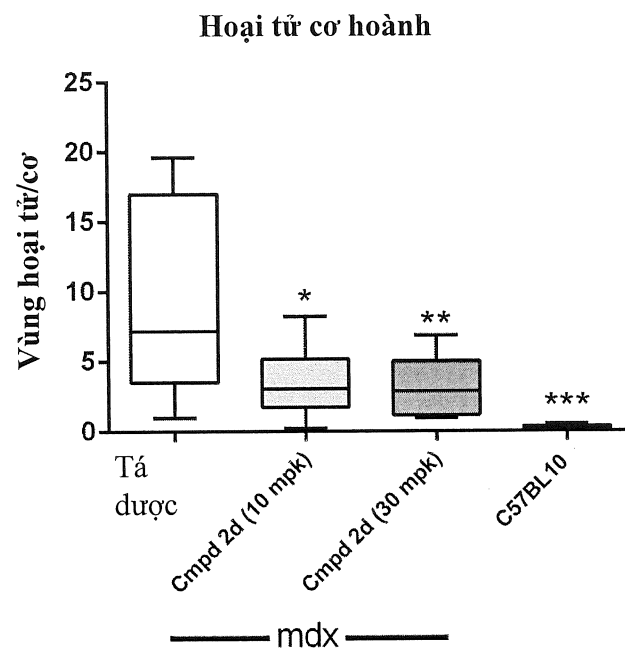


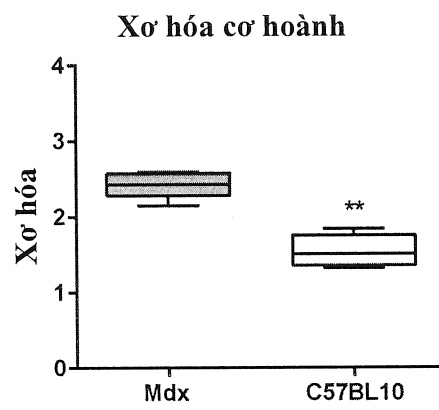
FIG. 9

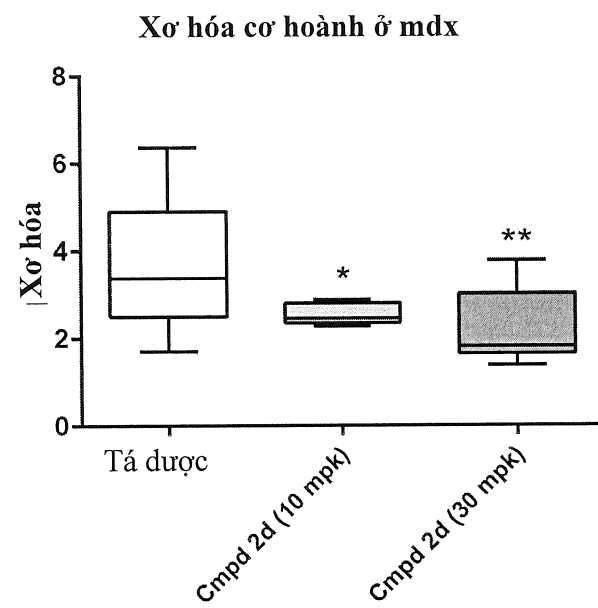
FIG. 10

FIG. 11