



(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

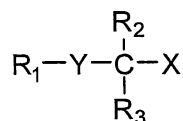
(11) 
1-0021636

(51)⁷ **A61K 31/10, A23L 1/29, A61K 31/22,** (13) **B**
C07C 317/04, 317/06, 317/12, 321/14,
321/18, 321/22, A61P 3/04, 9/10

(21)	1-2011-00380	(22)	13.07.2009		
(86)	PCT/NO2009/000262	13.07.2009	(87)	WO2010/008299	21.01.2010
(30)	08160450.6	15.07.2008	EP		
	61/080,804	15.07.2008	US		
(45)	25.09.2019	378	(43)	26.12.2011	285
(73)	PRONOVA BIOPHARMA NORGE AS (NO) P.O. Box 420, N-1327 Lysaker, Norway				
(72)	HOLMEIDE, Anne, Kristin (NO), HOVLAND, Ragnar (NO), BRANDVANG, Morten (NO)				
(74)	Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)				

(54) **HỢP CHẤT LIPIT CHỨA LƯU HUỖNH, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY, CHẾ PHẨM LIPIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

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



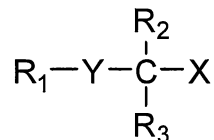
(I)

trong đó R₁ được chọn từ C₁₀-C₂₂ alkyl, C₁₀-C₂₂ alkenyl có 1 đến 6 liên kết đôi, và C₁₀-C₂₂ alkynyl có 1 đến 6 liên kết ba; R₂ và R₃ là giống hoặc khác nhau và có thể được chọn từ các nhóm thế khác nhau; Y được chọn từ lưu huỳnh, sulfoxit, và sulfon; và X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, este của axit carboxylic, carboxylic anhydrua hoặc carboxamit; hoặc muối, phức hoặc solvat được dựng của nó.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm, chế phẩm thực phẩm bổ sung và chế phẩm lipit chứa hợp chất lipit này, và quy trình điều chế hợp chất lipit này. Các hợp chất lipit theo sáng chế hữu dụng để làm thuốc hoặc để trị liệu, cụ thể là để điều trị các bệnh liên quan đến tim mạch, chuyển hóa và viêm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

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



(I)

trong đó:

- R₁ được chọn từ C₁₀-C₂₂ alkyl, C₁₀-C₂₂ alkenyl có 1 đến 6 liên kết đôi, và C₁₀-C₂₂ alkynyl có 1 đến 6 liên kết ba;
- R₂ và R₃ là giống hoặc khác nhau và có thể được chọn từ các nhóm thế bao gồm nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm alkyl, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy, nhóm alyloxy, nhóm axyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm aryl, nhóm alkylthio, nhóm alkoxyacetyl, nhóm carboxy, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amin, và nhóm alkylamin, với điều kiện là cả R₂ và R₃ không cùng là nguyên tử hydro; hoặc
- R₂ và R₃ có thể được liên kết với nhau để tạo ra xycloalkan như xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan hoặc xyclohexan;
- Y được chọn từ lưu huỳnh, sulfoxit, và sulfon;
- X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, este của axit carboxylic hoặc carboxamit;

hoặc muối, solvat, solvat của muối hoặc tiền dược chất dược dụng của nó.

Trong các trường hợp R₂ và R₃ là khác nhau, hợp chất có công thức (I) có khả năng tồn tại ở dạng đồng phân lập thể. Cần phải hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các dạng đồng phân quang học của hợp chất có công thức (I) và hỗn hợp của các dạng trên.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm và chế phẩm lipit chứa hợp chất theo sáng chế, và hợp chất này được sử dụng làm thuốc hoặc được sử dụng trong điều trị, đặc biệt là điều trị các bệnh liên quan đến tim mạch, chuyển hóa và viêm.

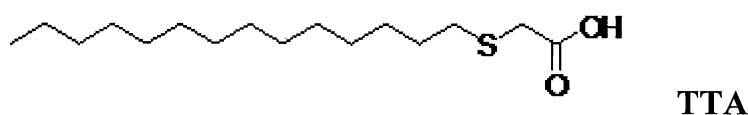
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đến nay, đã có nhiều nghiên cứu về các đồng phân axit béo và tác dụng của chúng lên nhiều quá trình sinh lý ảnh hưởng đến sức khỏe và các bệnh mạn tính.

Chẳng hạn, axit béo đa bất bão hòa (PUFA) đã được xác định là điều hòa mức lipit trong huyết tương, chức năng tim mạch và miễn dịch, quá trình hoạt động của insulin, và quá trình phát triển thần kinh và chức năng hình ảnh.

Axit tetradexylthioaxetic (TTA) là axit béo biến đổi có rất nhiều tác dụng được chứng minh trong cả in-vivo và in-vitro.

TTA có đặc tính rất giống với các axit béo tự nhiên, sự khác biệt chủ yếu là nó không thể oxy hóa được bằng quá trình oxy hóa β ty thể, nhưng lại làm gia tăng đáng kể quá trình oxy hóa các axit béo khác. Mặc dù, TTA không thể bị β -oxy hóa, nhưng nó được chuyển hóa trong hầu hết các con đường như một axit béo no bình thường.



TTA ảnh hưởng đến trạng thái oxy hóa ở các mức độ khác nhau do có khả năng thay đổi hệ thống bảo vệ chống oxy hóa, ngoài ra bản thân chất này cũng là một chất chống oxy hóa thông qua khả năng làm sạch gốc tự do.

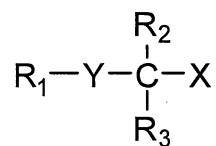
Việc thêm TTA có thể ngăn ngừa sự biến đổi oxy hóa các hạt lipoprotein mật độ thấp (LDL) trong huyết tương và giảm tạo ra các lipit peroxit.

Một số dẫn xuất axit béo đa bất bão hòa có lưu huỳnh ở vị trí 3 đã được tạo ra (Flock et al, Acta Chemica Scand., 1999, 53, 436). Metyl (all-Z)-3-thia-6,9,12,15-octadecatetraenoat đã được thử nghiệm trong mẫu chuột Wistar, và tác dụng được so sánh với tác dụng của TTA. Kết quả cho thấy rằng cả hai axit béo no và axit béo không no này đều làm giảm mức triglyxerit trong huyết tương với mức độ như nhau (Willumsen et al, J. Lipid Mediators Cell Signalling, 1997, 17, 115)

Các tác giả sáng chế đã tình cờ phát hiện ra rằng dẫn xuất axit béo có công thức chung (I) có ái lực cao hơn đối với thụ thể PPAR α và PPAR γ so với TTA và axit (all-Z)-3-thia-6,9,12,15-octadecatetraenoic. Dẫn xuất axit béo có công thức chung (I) cũng làm giảm mức triglycerit, cholesterol và axit béo tự do ở mẫu chuột bị rối loạn lipid máu với mức độ lớn hơn so với TTA và axit (all-Z)-3-thia-6,9,12,15-octadecatetraenoic.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất lipid có hoạt tính sinh học được cải thiện so với axit béo có lưu huỳnh ở vị trí số 3. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất lipid có công thức (I):



(I)

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó:

- R₁ được chọn từ C₁₀-C₂₂ alkyl, C₁₀-C₂₂ alkenyl có 1 đến 6 liên kết đôi, và C₁₀-C₂₂ alkynyl có 1 đến 6 liên kết ba;
- R₂ và R₃ là giống hoặc khác nhau và có thể được chọn từ các nhóm thế bao gồm nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm alkyl, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy, nhóm alkyloxy, nhóm axyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm aryl, nhóm alkylthio, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carboxy, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amin, và nhóm alkylamin, với điều kiện là R₂ và R₃ không cùng là nguyên tử hydro; hoặc
- R₂ và R₃ có thể được liên kết với nhau để tạo ra xycloalkan như xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan hoặc xyclohexan;
- Y được chọn từ lưu huỳnh, sulfoxit, và sulfon;
- X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, este của axit carboxylic hoặc carboxamit;

hoặc muối, solvat, solvat của muối hoặc tiền dược chất dược dụng của nó.

Trong hợp chất theo sáng chế, nhóm alkyl nói trên có thể được chọn từ nhóm bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, và n-hexyl; nhóm alkenyl có thể được chọn từ nhóm bao gồm alyl, 2-butenyl, và 3-hexenyl; nhóm alkynyl có thể được chọn từ nhóm bao gồm propargyl, 2-butynyl, và 3-hexynyl; nguyên tử halogen có thể được chọn từ nhóm bao gồm flo, clo, brom, và iot; nhóm alkoxy có thể được chọn từ nhóm bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, sec-butoxy, phenoxy, benzyloxy, OCH_2CF_3 , và $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$; nhóm axyloxy có thể được chọn từ axetoxyl, propionoxyl, và butyroxyl; nhóm aryl là nhóm phenyl; nhóm alkylthio có thể được chọn từ nhóm bao gồm metylthio, etylthio, isopropylthio, và phenylthio; nhóm alkoxycarbonyl có thể được chọn từ nhóm bao gồm metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propoxycarbonyl, và butoxycarbonyl; nhóm alkylsulfinyl có thể được chọn từ nhóm bao gồm metansulfinyl, etansulfinyl, và isopropansulfinyl; nhóm alkylsulfonyl có thể được chọn từ nhóm bao gồm metansulfonyl, etansulfonyl, và isopropansulfonyl; nhóm alkylamin có thể được chọn từ nhóm bao gồm metylamin, dimethylamin, etylamin, và diethylamin; nhóm carboxylat có thể được chọn từ nhóm bao gồm etyl carboxylat, metyl carboxylat, n-propyl carboxylat, isopropyl carboxylat, n-butyl carboxylat, sec-butyl carboxylat, và n-hexyl carboxylat; nhóm carboxamid có thể được chọn từ nhóm bao gồm carboxamid như N-metyl carboxamid, N,N-dimetyl carboxamid, N-etyl carboxamid và N,N-dietyl carboxamid.

Theo một phương án của sáng chế, một trong các nhóm thế R_2 và R_3 trong hợp chất có công thức (I) là hydro và nhóm còn lại được chọn từ các nhóm thế bao gồm nhóm hydroxy, nhóm alkyl, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy, nhóm axyloxy, nhóm axyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm aryl, nhóm alkylthio, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carboxyl, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amin, và nhóm alkylamin.

Theo một phương án được ưu tiên, R_2 và R_3 được chọn một cách độc lập từ nguyên tử hydro, nhóm alkyl, nhóm alkoxy hoặc nhóm aryl; hoặc R_2 và R_3 có thể được liên kết với nhau để tạo ra xycloalkan.

Theo một phương án được ưu tiên khác, R_2 và R_3 được chọn một cách độc lập từ nguyên tử hydro, nhóm alkyl, hoặc nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy.

Theo một phương án được ưu tiên khác nữa, R_2 và R_3 được chọn một cách độc lập từ nguyên tử hydro, etyl, nhóm metoxy hoặc nhóm etoxy, phenyl; hoặc R_2 và R_3 được liên kết với nhau để tạo thành nhóm xyclobutan.

Theo một phương án khác của sáng chế, nhóm thế R_2 và R_3 trong hợp chất có công thức (I) là giống hoặc khác nhau và có thể được chọn từ các nhóm thế bao gồm nhóm hydroxy, nhóm alkyl, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy, nhóm axyloxy, nhóm axyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm aryl, nhóm alkylthio, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carboxy, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amin. Tốt hơn nếu, R_2 và R_3 là nhóm alkyl được chọn từ metyl, etyl, n-propyl, hoặc isopropyl, tốt hơn nữa nếu được chọn từ metyl hoặc etyl, và tốt nhất nếu R_2 và R_3 là etyl.

Theo một phương án của sáng chế, nhóm thế R_1 trong hợp chất có công thức (I) là C_{10} - C_{22} alkyl, và hợp chất này thu được từ axit béo no.

Tốt hơn nếu, nhóm thế R_2 và R_3 trong hợp chất có công thức (I) là giống hoặc khác nhau và có thể được chọn từ các nhóm thế nêu trên, và nhóm thế R_1 là C_{10} - C_{22} alkyl, và hợp chất này thu được từ axit béo no.

Khi thu được từ axit béo đa bất bão hòa, R_1 thường là C_{10} - C_{22} alkenyl có 2 đến 6 liên kết đôi, ví dụ 3 đến 6 liên kết đôi, ví dụ 3 đến 6 liên kết đôi được cách nhau bằng metylen trong cấu hình Z. Ví dụ R_1 là:

- C_{15} alkenyl với 4 liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen trong cấu hình Z
- C_{18} alkenyl với 3-5 liên kết đôi, ví dụ C_{18} alkenyl với 5 liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen trong cấu hình Z
- nhóm C_{14} - C_{22} alkenyl với ít nhất một liên kết đôi, có cấu hình Z, và có liên kết đôi thứ nhất ở liên kết cacbon-cacbon thứ 3 tính từ đầu omega (ω) của mạch cacbon
- C_{20} alkenyl có 5 liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen trong cấu hình Z
- C_{22} alkenyl có 6 liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen trong cấu hình Z.

Hơn nữa, R_1 có thể là C_{10} - C_{22} alkynyl, ví dụ C_{16} - C_{22} alkynyl có 1 đến 6 liên kết ba.

Theo một phương án của sáng chế, nhóm thế Y trong hợp chất có công thức (I) là lưu huỳnh.

Theo một phương án khác của sáng chế, nhóm thế Y trong hợp chất có công thức (I) là sulfoxit.

Theo một phương án khác của sáng chế, nhóm thế Y trong hợp chất có công thức (I) là sulfon.

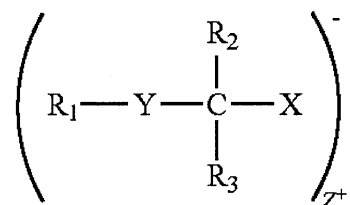
Theo một phương án của sáng chế, nhóm thế X trong hợp chất có công thức (I) là axit carboxylic ở dạng este, axit tự do, triglyxerit hoặc phospholipit.

Tốt hơn nữa, nhóm thế X là axit carboxylic ở dạng este, hoặc axit tự do, và tốt hơn nữa nếu X là axit carboxylic ở dạng axit tự do.

Theo một phương án khác của sáng chế, nhóm thế R_1 là C_{10} - C_{22} alkyl, và hợp chất lipid thu được từ axit béo no; R_2 và R_3 là giống hoặc khác nhau và có thể được chọn từ các nhóm thế bao gồm nhóm hydroxy, nhóm alkyl, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy, nhóm alkoxy, nhóm axyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm aryl, nhóm alkylthio, nhóm alkoxyacetyl, nhóm carboxy, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amin; tốt hơn nếu R_2 và R_3 là nhóm alkyl; và

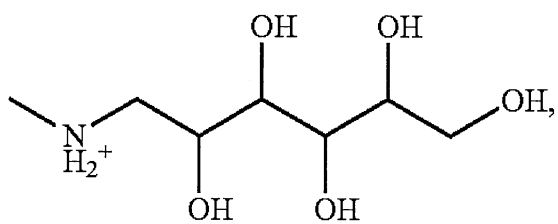
X là axit carboxylic ở dạng axit tự do.

Sáng chế còn đề xuất muối của hợp chất có công thức (I). Hợp chất muối này có thể có công thức:

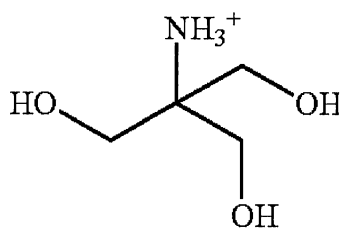


trong đó X là COO^- ,

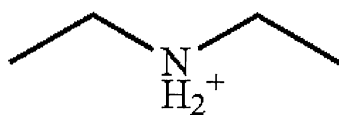
Z^+ được chọn từ nhóm bao gồm Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ ,



Meglumine

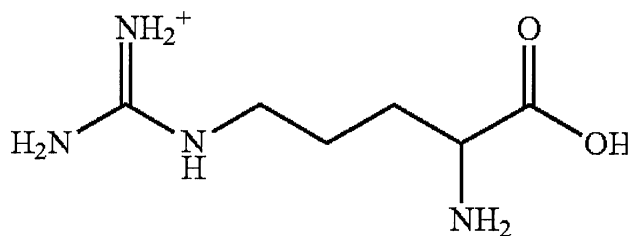


Tris(hydroxymetyl)aminmetan,



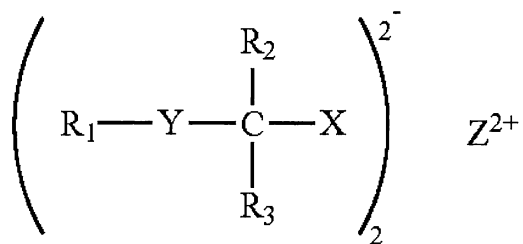
Dietylamin,

và

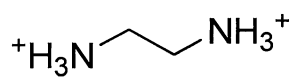


Arginin;

hoặc công thức:

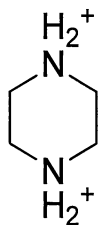


trong đó $\text{X} = \text{COO}^-$, Z^{2+} được chọn từ nhóm bao gồm Mg^{2+} , Ca^{2+} ,



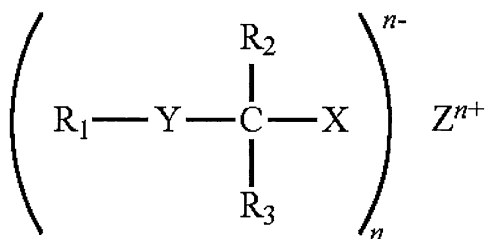
Etylendiamin,

và

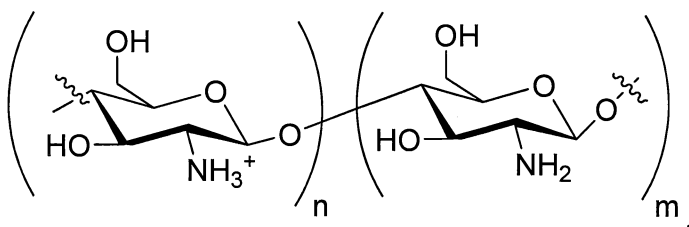


Piperazin.

Một loại muối khác là:

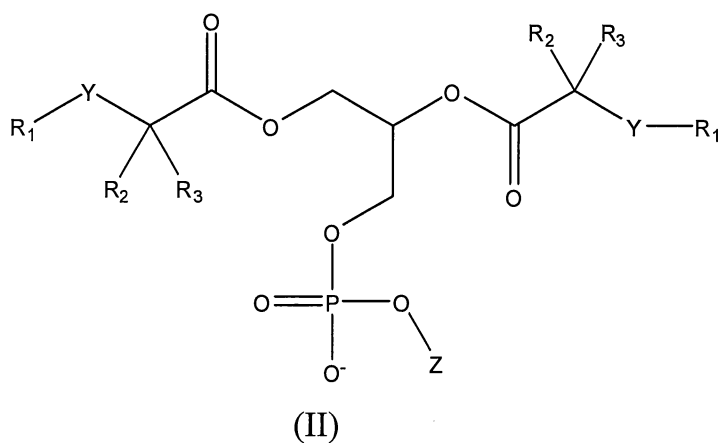


trong đó X là COO^- , Z^{n+} là:

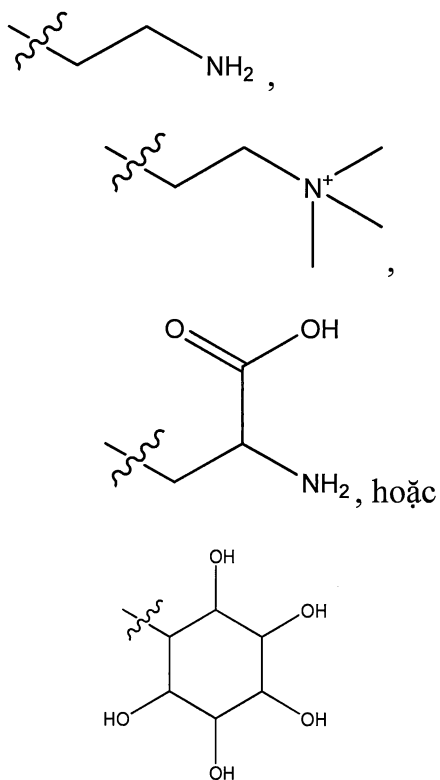


Chitosan

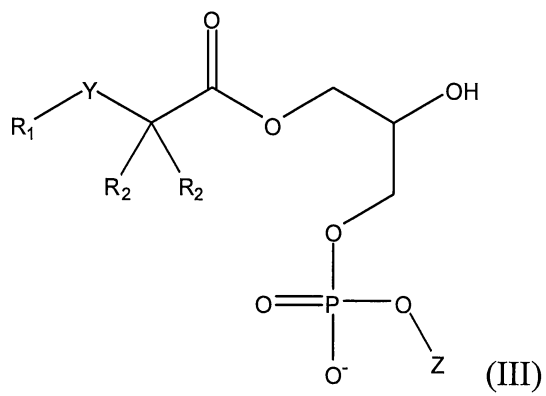
Trong trường hợp hợp chất có công thức (I) ở dạng phospholipit, hợp chất này có thể có công thức (II đến IV) sau:



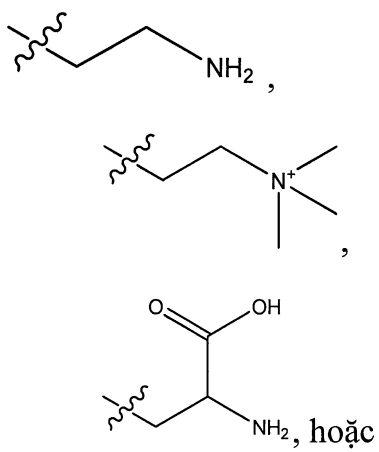
trong đó Z là:

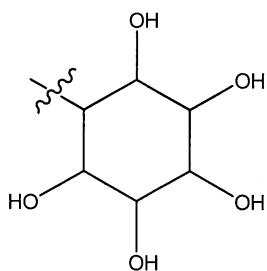


và

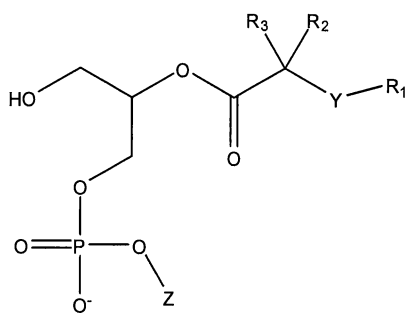


trong đó Z là:



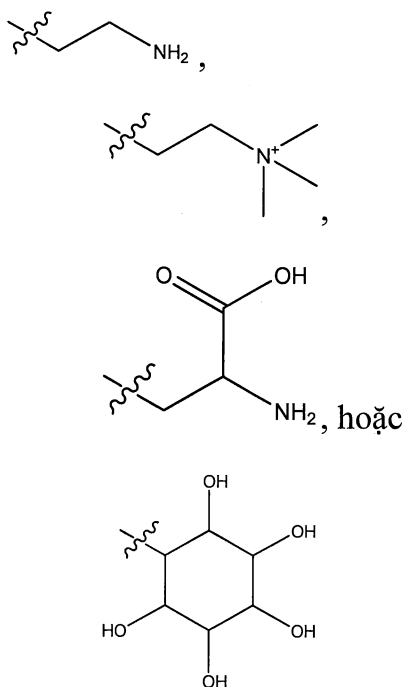


và

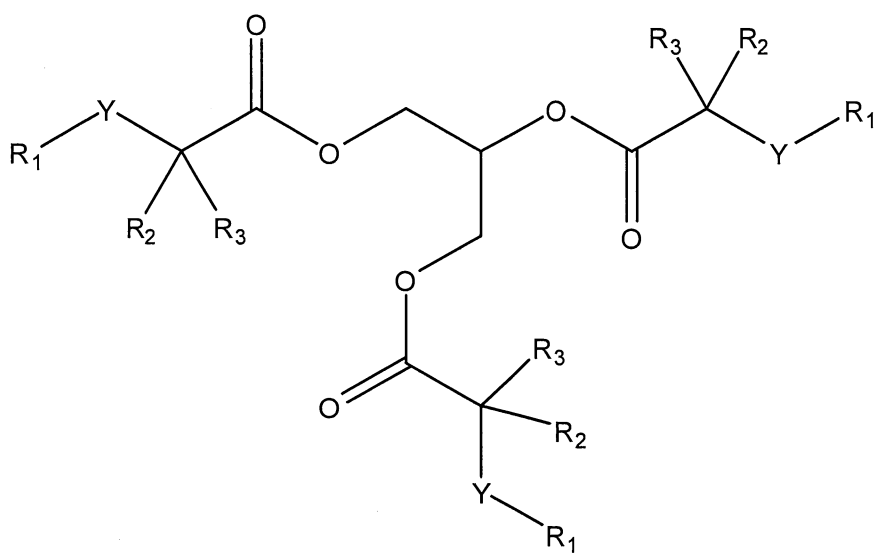


(IV)

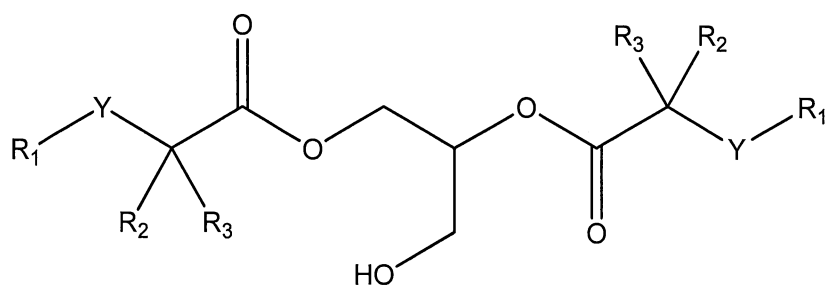
trong đó Z là:



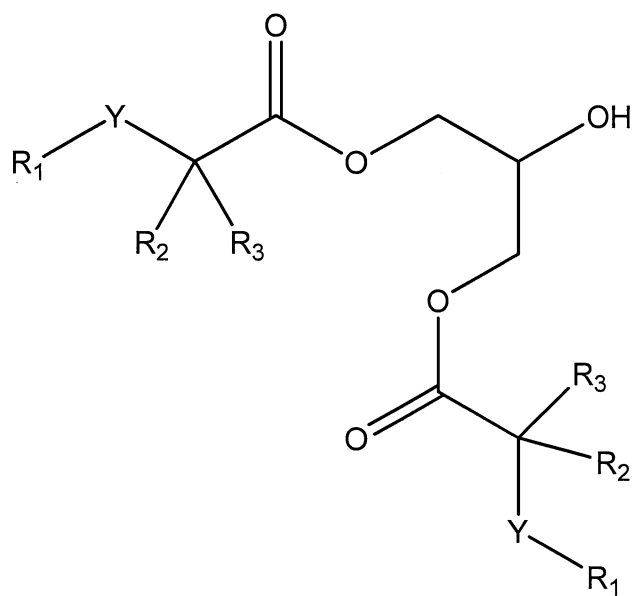
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), trong đó X là axit carboxylic ở dạng triglyxerit, 1,2-diglyxerit, 1,3 diglyxerit, 1-monoglyxerit và 2-monoglyxerit. Các hợp chất này có công thức lần lượt là (V), (VI), (VII), (VIII) và (IX):



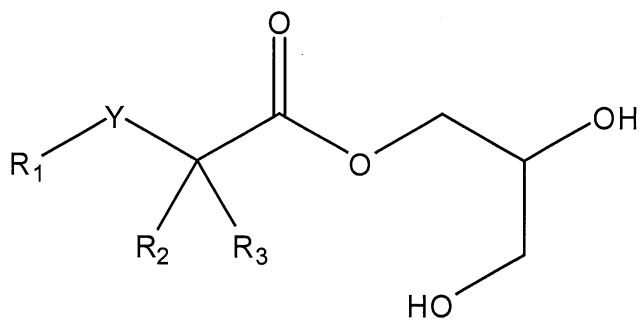
(V)



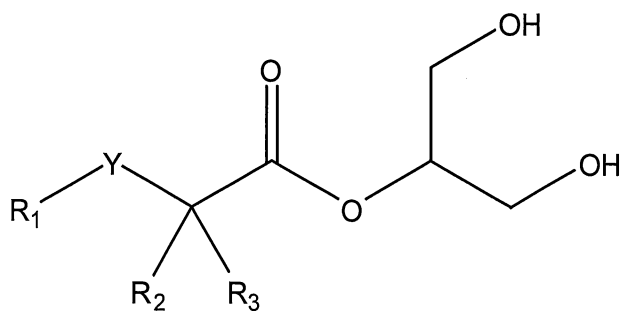
(VI)



(VII)



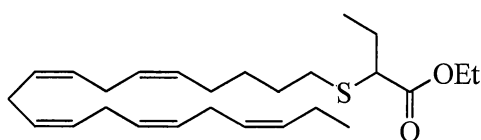
(VIII)



(IX)

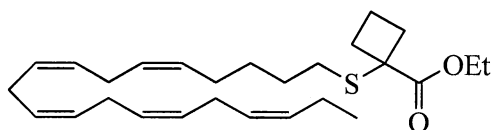
Hợp chất có công thức (I) có khả năng tồn tại ở dạng đồng phân lập thể. Cần phải hiểu rằng sáng chế còn bao gồm tất cả các dạng đồng phân quang học của hợp chất có công thức (I) và hỗn hợp của các dạng trên. Do đó, hợp chất có công thức (I) có thể ở dạng đồng phân không đối quang, raxemat và đồng phân đối hình.

Theo một phương án được ưu tiên của sáng chế hợp chất có công thức (I) là:



ethyl 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoat.

Theo một phương án được ưu tiên khác của sáng chế hợp chất có công thức (I) là:



Etyl 1-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)-xyclobutancarboxylat.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất lipid có công thức (I) để sử dụng làm dược phẩm.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất thực phẩm bổ sung, phụ gia thực phẩm, hoặc chế phẩm dinh dưỡng chứa hợp chất lipit có công thức (I).

Thực phẩm bổ sung có thể được sản xuất để sử dụng qua đường dùng bất kỳ, ví dụ, thực phẩm bổ sung có thể được sử dụng như chế phẩm dinh dưỡng lỏng hoặc đồ uống.

Thực phẩm bổ sung có thể ở dạng viên nang, ví dụ, viên nang gelatin, và viên nang có thể được tạo mùi thơm.

Theo một khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), tốt hơn nếu cùng với một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dùng.

Hợp chất lipit và chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành dạng sử dụng qua đường miệng thông thường, ví dụ, viên nén, viên nén được bao, viên nang, bột, viên cốm, dung dịch, dung dịch phân tán, hỗn dịch, xi-rô, nhũ tương, chế phẩm dạng xịt, v.v, sử dụng tá dược thông thường, ví dụ, dung môi, chất pha loãng, chất liên kết, chất điều vị, hương thơm, chất biến đổi pH, chất biến đổi độ nhớt, chất chống oxy hóa, tinh bột ngô, lactoza, glucoza, xenluloza vi tinh thể, magie stearat, polyvinylpyrrolidon, axit xitric, axit tartaric, nước, etanol, glyxerol, sorbitol, polyetylen glycol, propylen glycol, xetylstearyl alcohol, carboxymetylxenluloza hoặc chất béo như mỡ cứng hoặc hỗn hợp của các hợp chất trên, v.v. Có thể sử dụng các kỹ thuật bào chế thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Chế phẩm có thể được sử dụng qua đường dùng thông thường, như đường miệng. Việc sử dụng các chế phẩm dùng qua đường miệng, ví dụ, viên nén, viên nén được bao, viên nang, xi-rô, v.v., được đặc biệt ưu tiên.

Liều dùng hàng ngày thích hợp hợp chất có công thức (I) là 1mg đến 10g hợp chất; 50mg đến 1g hợp chất, hoặc 50mg đến 200mg hợp chất.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm lipit chứa hợp chất lipit có công thức (I). Thích hợp là, ít nhất 60% theo trọng lượng, hoặc ít nhất 80% theo trọng lượng chế phẩm lipit là hợp chất.

Chế phẩm lipid còn có thể bao gồm chất chống oxy hóa được dùng, ví dụ, tocopherol.

Hơn nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng chế phẩm lipid để làm thuốc. Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất lipid có công thức (I) để:

- hoạt hóa hoặc điều biến ít nhất một đồng phân thụ thể được hoạt hóa bằng chất tăng sinh peroxisom của người (peroxisome proliferator-activated receptor - PPAR) α , γ hoặc δ , trong đó hợp chất nêu trên, ví dụ, là chất pan-agonist hoặc chất điều biến,
- ngăn ngừa và/hoặc điều trị tình trạng rối loạn lipid máu, ví dụ. triglyxerit máu cao (HTG),
- ngăn ngừa và/hoặc điều trị nồng độ triglyxerit, nồng độ LDL cholesterol, và/hoặc nồng độ VLDL cholesterol tăng,
- điều trị và/hoặc ngăn ngừa tình trạng béo phì hoặc quá cân,
- giảm trọng lượng cơ thể và/hoặc ngăn ngừa tăng cân,
- điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh gan nhiễm mỡ, ví dụ, gan nhiễm mỡ không do rượu (NAFLD),
- điều trị và/hoặc ngăn ngừa xơ vữa động mạch,
- ngăn ngừa nhồi máu cơ tim,
- điều trị và/hoặc ngăn ngừa tình trạng kháng insulin ngoại vi và/hoặc đái tháo đường,
- điều trị và/hoặc ngăn ngừa đái tháo đường typ 2,
- giảm nồng độ insulin trong huyết tương, đường máu và/hoặc triglyxerit huyết thanh,
- điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng viêm.

Sáng chế cũng mô tả hợp chất lipid có công thức (I) để điều trị các tình trạng nêu trên, và phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa các tình trạng nêu trên, bao gồm việc sử dụng trên động vật có vú lượng có hiệu quả được lý hợp chất có công thức (I).

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất lipid có công thức (I). Nguyên liệu thô có thể có nguồn gốc từ thực vật, vi sinh vật và/hoặc động vật, như dầu gan cá biển. Tốt hơn nếu sử dụng dầu gan cá biển hoặc dầu của nhuyễn thể.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: Thể hiện kết quả hoạt hóa PPAR ở các dòng tế bào báo cáo PPAR α , PPAR δ , và PPAR γ luciferaza bằng các hợp chất theo sáng chế so với hoạt tính PPAR β , PPAR δ , PPAR γ của lần lượt GW7647, L-165041, và BRL49653.

Fig. 2: Thể hiện mức triglyxerit trong huyết tương và mức cholesterol trong huyết tương ở chuột nhắt APOE*3Leiden sau khi cho sử dụng các hợp chất theo sáng chế và các hợp chất đối chứng không được thể.

Fig. 3: Thể hiện mức glucoza trong huyết tương ở chuột nhắt ob/ob sau khi cho sử dụng axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic, pioglitazon, và thuốc vờ.

Fig. 4: Thể hiện mức insulin trong huyết tương ở chuột nhắt ob/ob sau khi cho sử dụng axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic, pioglitazon, và thuốc vờ.

Fig. 5: Thể hiện mức HbA1c trong máu toàn phần ở chuột nhắt ob/ob sau khi cho sử dụng axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic, pioglitazon, và thuốc vờ.

Fig. 6: Thể hiện sự khác biệt về thể trọng ở chuột nhắt ob/ob sau khi cho sử dụng axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic, pioglitazon, và thuốc vờ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các tác giả sáng chế đã tìm ra hợp chất có công thức (I) nêu trên có hoạt tính được lý tốt.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hợp chất lipid” đề cập đến đồng phân axit béo thu được từ, ví dụ, axit béo no, axit béo không no một lần, axit béo đa bất bão hòa (axit béo không no nhiều lần) và lipid chứa từ 1 đến 6 liên kết ba.

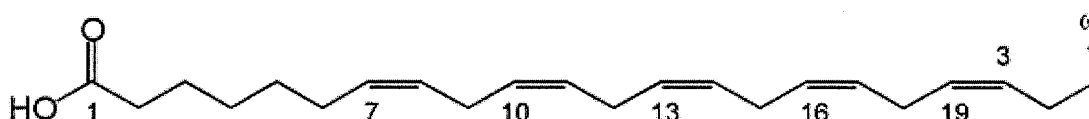
"Lượng có hiệu quả dược lý" đề cập đến lượng có thể tạo ra tác dụng dược lý và/hoặc trị liệu, nghĩa là lượng của sản phẩm kết hợp có hiệu quả để đạt được mục tiêu đề ra. Mặc dù nhu cầu của từng bệnh nhân là khác nhau, nhưng việc xác định khoảng tối ưu của lượng có hiệu quả sản phẩm kết hợp là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Chế độ liều để điều trị một tình trạng bằng sản phẩm theo sáng chế thường sẽ được chọn theo nhiều yếu tố, bao gồm loại, tuổi, thể trọng, giới tính, chế độ ăn và tình trạng của bệnh nhân.

Thuật ngữ "dược phẩm" dùng để chỉ hợp chất lipit theo sáng chế ở dạng bất kỳ thích hợp để sử dụng cho mục đích y học.

"Điều trị" bao gồm một ứng dụng trị liệu bất kỳ có thể tạo ra lợi ích đối với người hoặc động vật không phải người. Cả hai phương pháp điều trị cho người và điều trị thú y đều thuộc phạm vi của sáng chế. Quá trình điều trị có thể là điều trị một tình trạng đã có hoặc điều trị dự phòng.

Hệ thống danh pháp và thuật ngữ

Axit béo là các hydrocarbon mạch thẳng có nhóm carboxyl (COOH) ở một đầu (α) và (thường) một nhóm methyl ở đầu còn lại (ω). Trong hóa học, việc đánh số nguyên tử cacbon bắt đầu từ đầu α .



Nguyên tử cacbon α dùng để chỉ nguyên tử cacbon đầu tiên sau nguyên tử cacbon gắn với nhóm chức, và nguyên tử cacbon thứ hai là nguyên tử cacbon β .

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen" đề cập đến trường hợp khi nhóm metylen nằm giữa ngăn cách liên kết đôi trong mạch cacbon của hợp chất lipit.

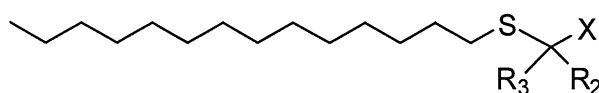
Các tác giả sáng chế đã phát hiện được rằng các hợp chất lipit sau đây, mà được phân loại vào các nhóm từ A đến E, là được đặc biệt ưu tiên.

Nhóm A

- thu được từ axit béo no
- R_1 là C_{10} - C_{22} alkyl
- X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, este của axit carboxylic hoặc carboxamit

Ví dụ i:

$R_1 = C_{14}$, Y = S

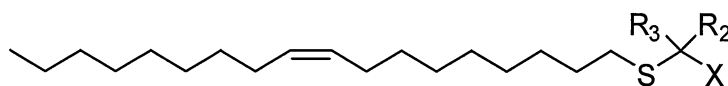


Nhóm B

- thu được từ axit béo không no một lần
- R_1 là C_{10} - C_{22} alkenyl có 1 liên kết đôi
- X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, este của axit carboxylic hoặc carboxamit

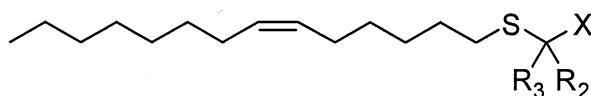
Ví dụ ii:

$R_1 = C_{18}$, Y = S



Ví dụ iii:

$R_1 = C_{14}$, Y = S



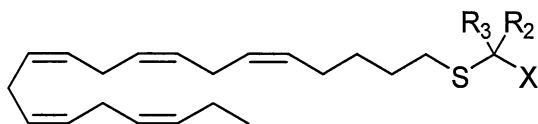
Nhóm C

- thu được từ axit béo đa bất bão hòa
- R_1 là C_{10} - C_{22} alkenyl có 2 đến 6 liên kết đôi

- X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, este của axit carboxylic hoặc carboxamit

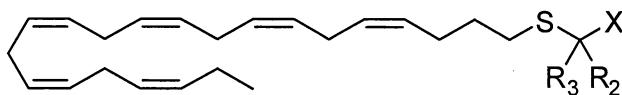
Ví dụ iv:

$R_1 = C_{20}$ có 5 liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen trong cấu hình Z, $Y = S$



Ví dụ v:

$R_1 = C_{22}$ có 6 liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen trong cấu hình Z, $Y = S$



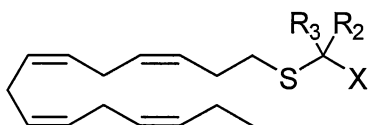
Ví dụ vi:

$R_1 = C_{18}$ có 3 liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen trong cấu hình Z, $Y = S$



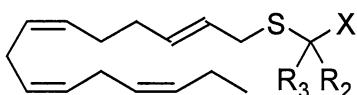
Ví dụ vii:

$R_1 = C_{15}$ có 4 liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen trong cấu hình Z, $Y = S$



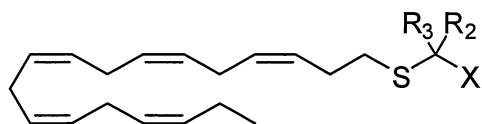
Ví dụ viii:

$R_1 = C_{15}$ có 3 liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen trong cấu hình Z và 1 liên kết đôi trong cấu hình E, $Y = S$



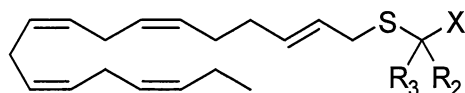
Ví dụ ix:

$R_1 = C_{18}$ có 5 liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen trong cấu hình Z, $Y = S$



Ví dụ x:

$R_1 = C_{18}$ có 4 liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen trong cấu hình Z và 1 liên kết đôi trong cấu hình E, Y = S

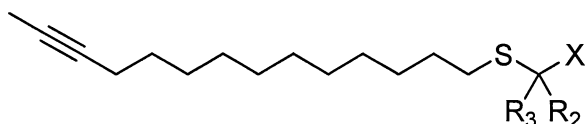


Nhóm D

- thu được từ lipid chứa 1 đến 6 liên kết ba
- R_1 là C_{10} - C_{22} alkynyl
- X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, este của axit carboxylic hoặc carboxamit

Ví dụ xi:

$R_1 = C_{14}$ có 1 liên kết ba, Y = S

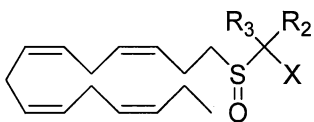


Nhóm E

- R_1 được chọn từ C_{10} - C_{22} alkyl, C_{10} - C_{22} alkenyl có 1 đến 6 liên kết đôi, và C_{10} - C_{22} alkynyl có 1 đến 6 liên kết ba
- X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, este của axit carboxylic hoặc carboxamit
- Y là sulfoxit hoặc sulfon

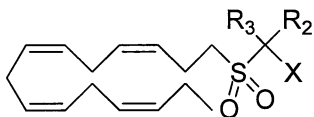
Ví dụ xii:

$R_1 = C_{15}$ có 4 liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen trong cấu hình Z, Y = SO



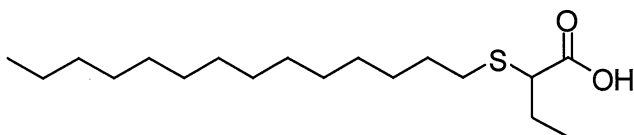
Ví dụ xiii:

$R_1 = C_{15}$ có 4 liên kết đôi được cách nhau bởi nhóm metylen trong cấu hình Z, $Y = SO_2$



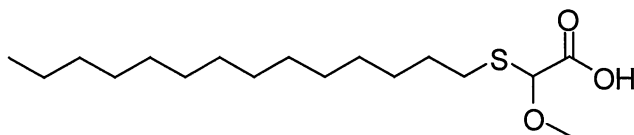
Các ví dụ cụ thể về hợp chất lipid được ưu tiên của sáng chế là:

Nhóm A – Axit béo no:



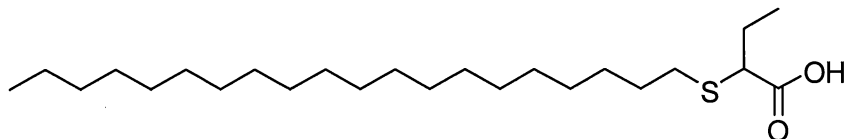
Axit 2-(tetradexylthio)butanoic (1)

$R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = \text{etyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = COOH$



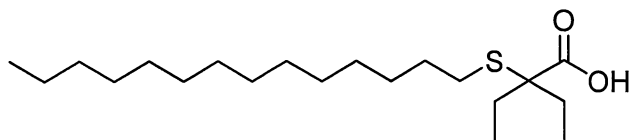
Axit 2-metoxi-2-(tetradexylthio)axetic (2)

$R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = \text{metoxy}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = COOH$



Axit 2-(icosylthio)butanoic (3)

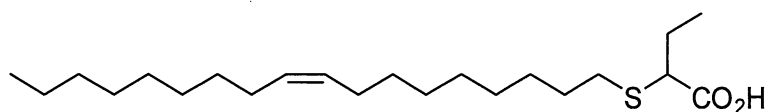
$R_1 = C_{20}H_{41}$, $R_2 = \text{etyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = COOH$



Axit 2-etyl-2-(tetradexylthio)butanoic (4)

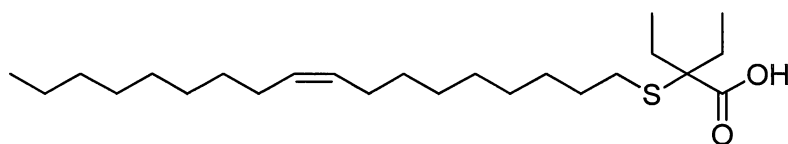
$R_1 = C_{14}H_{29}$, $R_2 = R_3 = \text{ethyl}$, $Y = S$ và $X = COOH$

Nhóm B – Axit béo không no một lần:



Axit 2-etyl-3-thia-12Z-heneicosaenoic (5)

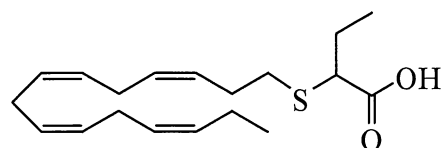
$R_1 = C_{18}H_{35}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = COOH$



Axit (Z)-2-etyl-2-(octadec-9-enylthio)butanoic (6)

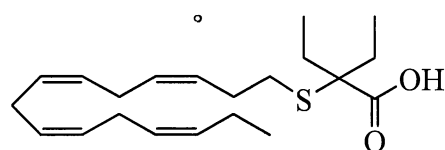
$R_1 = C_{18}H_{35}$, $R_2 = R_3 = \text{ethyl}$, $Y = S$ và $X = COOH$

Nhóm C – dẫn xuất axit béo đa bất bão hòa:



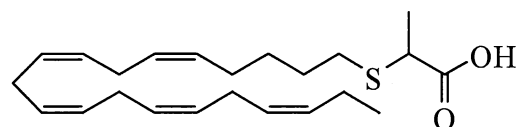
Axit 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylthio)butanoic (7)

$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = \text{ethyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = COOH$



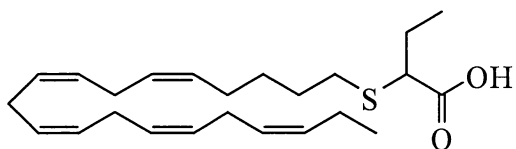
2-etyl-2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylthio)butanoic acid (8)

$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = R_3 = \text{ethyl}$, $Y = S$ và $X = COOH$



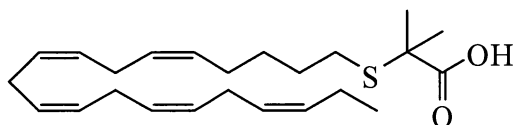
Axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)propanoic (9)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{metyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = COOH$



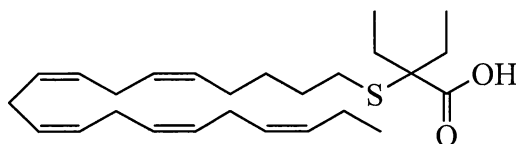
Axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic (10)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{etyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = COOH$



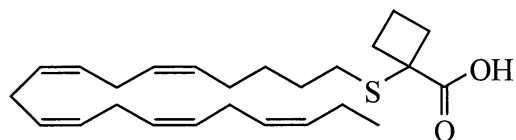
Axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)-2-metylpropanoic (11)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{metyl}$, $R_3 = \text{metyl}$, $Y = S$ và $X = COOH$



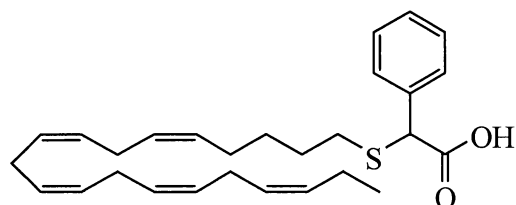
Axit 2-etyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic (12)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = R_3 = \text{etyl}$, $Y = S$ và $X = COOH$



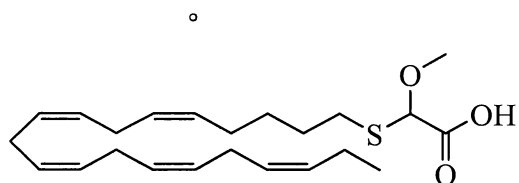
Axit 1-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)xyclobutancarboxylic (13)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, R_2 và R_3 combines to form xyclobutan ring, $Y = S$ và $X = COOH$



Axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)-2-phenylaxetic (14)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{phenyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = COOH$



Axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)-2-metoxyaxetic (15)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{metoxy}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = COOH$



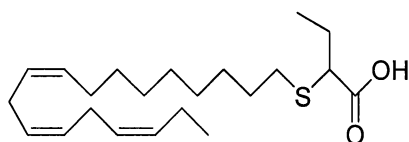
Axit 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenylthio)butanoic (16)

$R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = \text{etyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = COOH$



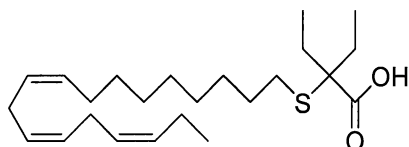
Axit 2-((4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenylthio)-2-etylbutanoic (17)

$R_1 = C_{22}H_{33}$, $R_2 = R_3 = \text{etyl}$, $Y = S$ và $X = COOH$



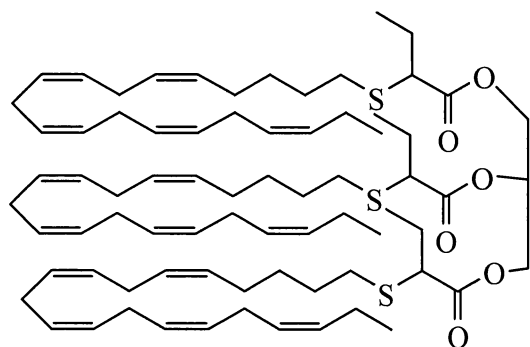
Axit 2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienylthio)butanoic (18)

$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = \text{etyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = COOH$



Axit 2-etyl-2-((9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienylthio)butanoic (19)

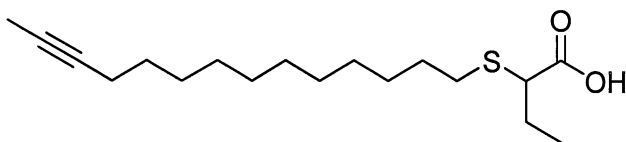
$R_1 = C_{18}H_{31}$, $R_2 = R_3 = \text{etyl}$, $Y = S$ và $X = COOH$



propan-1,2,3-triyl tris(2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoate) (20)

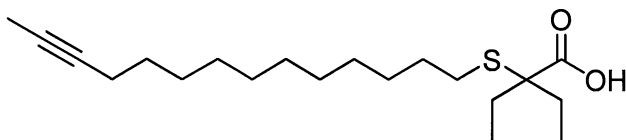
$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{etyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = \text{axit carboxylic ở dạng triglyxerit}$

Nhóm D – axit béo có liên kết ba:



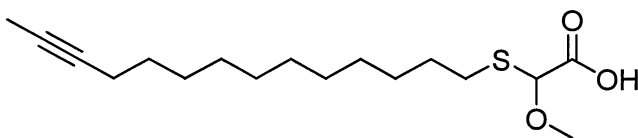
Axit 2-(tetradec-12-ynylthio)butanoic (21)

$R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = \text{etyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = COOH$



Axit 2-etyl-2-(tetradec-12-ynylthio)butanoic (22)

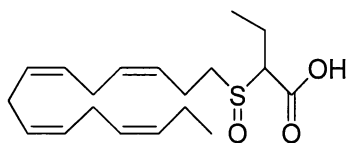
$R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = R_3 = \text{etyl}$, $Y = S$ và $X = COOH$



Axit 2-metoxi-2-(tetradec-12-ynylthio)axetic (23)

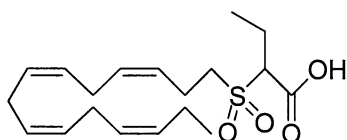
$R_1 = C_{14}H_{25}$, $R_2 = \text{metoxy}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = S$ và $X = COOH$

Nhóm E – Sulfon và sulfoxit:



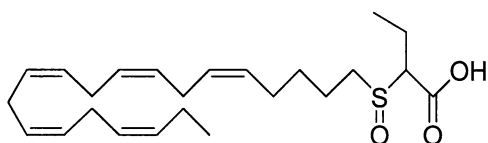
Axit 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylsulfinyl)butanoic (24)

$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = \text{etyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = \text{SO}$ và $X = \text{COOH}$



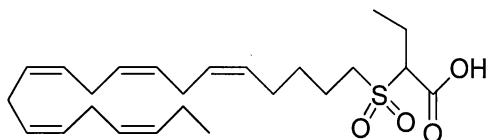
2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylsulfonyl)butanoic acid (25)

$R_1 = C_{15}H_{23}$, $R_2 = \text{etyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = \text{SO}_2$ và $X = \text{COOH}$



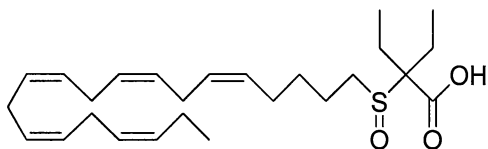
Axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylsulfinyl)butanoic (26)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{etyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = \text{SO}$ và $X = \text{COOH}$



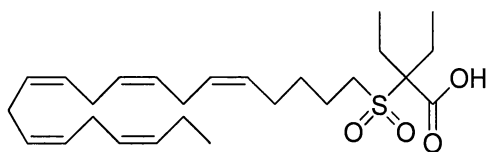
Axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylsulfonyl)butanoic (27)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = \text{etyl}$, $R_3 = \text{nguyên tử hydro}$, $Y = \text{SO}_2$ và $X = \text{COOH}$



Axit 2-etyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylsulfinyl)butanoic (28)

$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = R_3 = \text{etyl}$, $Y = \text{SO}$ và $X = \text{COOH}$



Axit 2-ethyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylsulfonyl)butanoic (29)

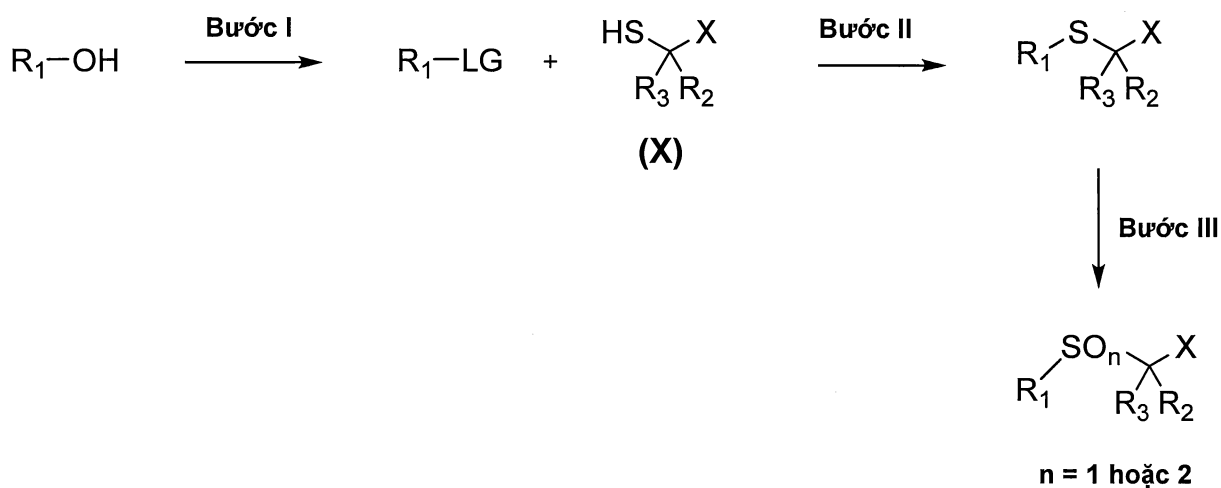
$R_1 = C_{20}H_{31}$, $R_2 = R_3 = \text{ethyl}$, $Y = SO_2$ và $X = COOH$

Các hợp chất thuộc các nhóm A đến E nêu trên, trong đó R_2 và R_3 là khác nhau, có khả năng tồn tại ở dạng đồng phân lập thể, nghĩa là tất cả các đồng phân quang học của hợp chất và hỗn hợp của các dạng nêu trên đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Do đó, các hợp chất nói trên có thể ở dạng đồng phân không đối quang, raxemat và đồng phân đối ảnh.

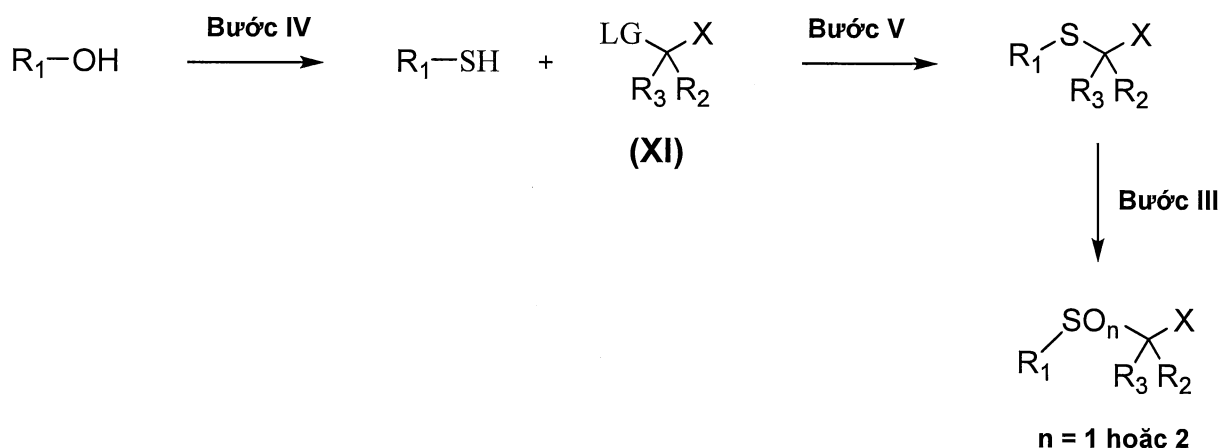
Phương pháp tổng hợp chung các hợp chất nêu trên

Hợp chất có công thức chung (I) có thể được tổng hợp theo các quy trình chung sau đây:

Phương pháp I



Phương pháp II



Các phân tử rượu trong phương pháp I và II có thể được điều chế trực tiếp từ este của axit carboxylic của, ví dụ, axit béo có nguồn gốc tự nhiên; chẳng hạn, axit alpha-linolenic, axit linoleic liên hợp, axit eicosapentaenoic (EPA), v.v, bằng phản ứng khử với chất khử như liti nhôm hydrua hoặc diisobutyl nhôm hydrua ở -10 đến 0°C. Rượu cũng có thể được điều chế bằng phản ứng thoái biến axit béo đa bất bão hòa EPA và DHA, như được mô tả bởi Holmeide et al. (J.Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2000, 2271). Trong trường hợp này, có thể bắt đầu từ EPA hoặc DHA tinh khiết, nhưng cũng có thể bắt đầu từ dầu cá chứa hỗn hợp EPA và DHA.

Hợp chất có công thức (X) và (XI) đã được bán sẵn trên thị trường, hoặc đã được biết trong lĩnh vực, hoặc có thể được điều chế bằng các quy trình chuẩn trong lĩnh vực. Nhóm rời chuyển (LG) có trong hợp chất có công thức (XI) có thể là, ví dụ, mesylat, tosylat hoặc một nguyên tử halogen thích hợp, như brom.

Sử dụng phương pháp I, rượu tạo thành có thể được chuyển hóa, sử dụng phản ứng chuyển hóa trung gian nhóm chức, bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này (bước I), thành các hợp chất trong đó nhóm hydroxy tận cùng đã được chuyển thành nhóm rời chuyển thích hợp (LG). Nhóm rời chuyển thích hợp bao gồm brom, mesylat và tosylat. Các hợp chất này có thể được thực hiện phản ứng tiếp theo (bước II) trong phản ứng thế với dẫn xuất axit thiol axetic được thế thích hợp (X), có mặt bazơ.

Sử dụng phương pháp II, rượu có thể được chuyển hóa thành thiol tương ứng (bước IV) bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Sau đó, thiol có thể được cho phản ứng tiếp theo (bước V) trong

phản ứng thế với hợp chất có công thức (XI), có mặt bazơ trong hệ dung môi thích hợp.

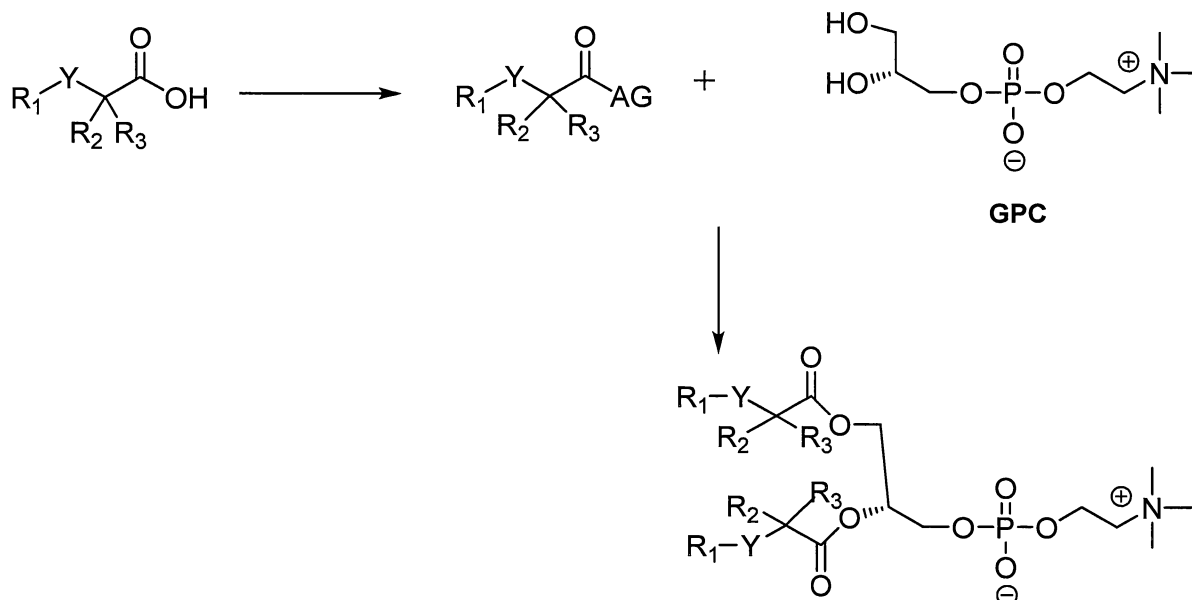
Sulfoxit và sulfon ($Y = SO$ hoặc SO_2) tương ứng có thể được điều chế bằng phản ứng oxy hóa các thioete ($Y = S$) với chất oxy hóa thích hợp (bước III). Ví dụ về chất oxy hóa là axit m-clo-perbenzoic (MCPBA), hydro peroxit (H_2O_2) và oxon (kali peroxymonosulfat). Bằng cách sử dụng 1 đương lượng hoặc ít hơn chất oxy hóa, sản phẩm chính sẽ là sulfoxit. Nếu sử dụng dư chất oxy hóa, sản phẩm chính sẽ là sulfon.

Nếu sử dụng dẫn xuất axit là este của axit carboxylic, quá trình thủy phân có thể thực hiện để thu được axit béo tự do. Các nhóm este hóa như nhóm metyl của etyl có thể được tách loại, ví dụ, bằng phản ứng thủy phân kiềm sử dụng bazơ như hydroxit kim loại kiềm, ví dụ LiOH, NaOH hoặc KOH hoặc sử dụng bazơ hữu cơ, ví dụ Et_3N cùng với muối vô cơ, ví dụ LiCl trong dung môi thích hợp. Nhóm tert-butyl có thể được loại bỏ, ví dụ, xử lý bằng axit, ví dụ axit hữu cơ như trifloaxetic hoặc axit formic trong dung môi thích hợp. Nhóm arylmetyl như benzyl có thể được loại bỏ, ví dụ, bằng phản ứng hydro hóa trong xúc tác như paladi-trên than hoạt tính trong dung môi thích hợp.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức I, theo phương pháp I hoặc II, có thể tạo ra hỗn hợp đồng phân lập thể. Nếu cần, các đồng phân này có thể được tách bằng cách sử dụng chất hòa tan không đối xứng và/hoặc sắc ký cột không đối xứng qua các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Phương pháp III

Hợp chất có công thức (I) trong đó X là axit carboxylic và ở dạng phospholipit có thể được điều chế bằng quy trình sau.



Quá trình axyl hóa sn-glyxero-3-phosphocholin (GPC) bằng axit béo được hoạt hóa, như axit béo imidazolit, là quy trình tiêu chuẩn trong phương pháp tổng hợp phosphatidylcholin. Quy trình này thường được tiến hành khi có mặt DMSO anion với DMSO là dung môi (Hermetter; Chemistry and Physics of Lipids, 1981, 28, 111). Sn-Glyxero-3-phosphocholin, ở dạng sản phẩm cộng cadmi (II) cũng có thể được cho phản ứng với axit béo được hoạt hóa bằng imidazolit khi có mặt DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) để điều chế phosphatidylcholin của axit béo tương ứng (Đơn quốc tế số PCT/GB2003/002582). Phản ứng chuyển phosphatidyl hóa bằng enzym có thể ảnh hưởng đến quá trình chuyển dạng của phosphatidylcholin thành phosphatidyletanolamin (Wang et al, J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 10487).

Phospholipit cũng có thể được tổng hợp bằng phản ứng este hóa bằng enzym và chuyển este hóa phospholipit hoặc chuyển phosphatidyl hóa phospholipit bằng enzym (Hosokawa, J. Am. Oil Chem. Soc. 1995, 1287, Lilja-Hallberg, Biocatalysis, 1994, 195).

Phương pháp IV

Hợp chất có công thức (I) trong đó X là axit carboxylic ở dạng triglyxerit có thể được tổng hợp bằng quy trình sau. Lượng dư axit béo có thể được kết hợp với

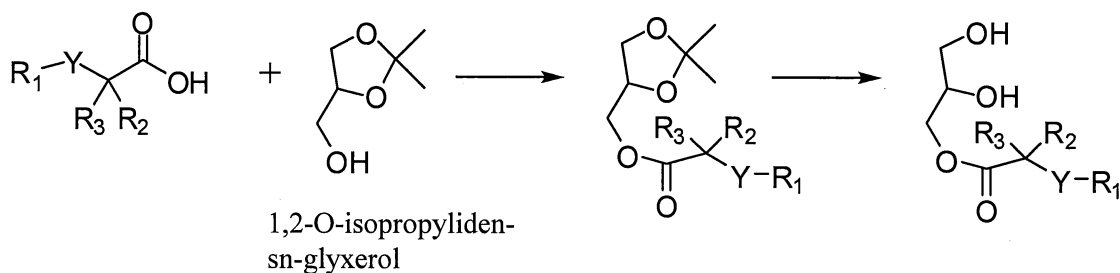
glyxerol sử dụng dimetylaminpyridin (DMAP) và 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroniumhexaflophosphat (HBTU).

Phương pháp V

Hợp chất có công thức (I) trong đó X là axit carboxylic ở dạng diglyxerit có thể được tổng hợp bằng phản ứng của axit béo (2 đương lượng) với glyxerol (1 đương lượng) khi có mặt 1,3-dixyclohexylcacbondiimit (DCC) và 4-dimetylaminpyridin (DMAP).

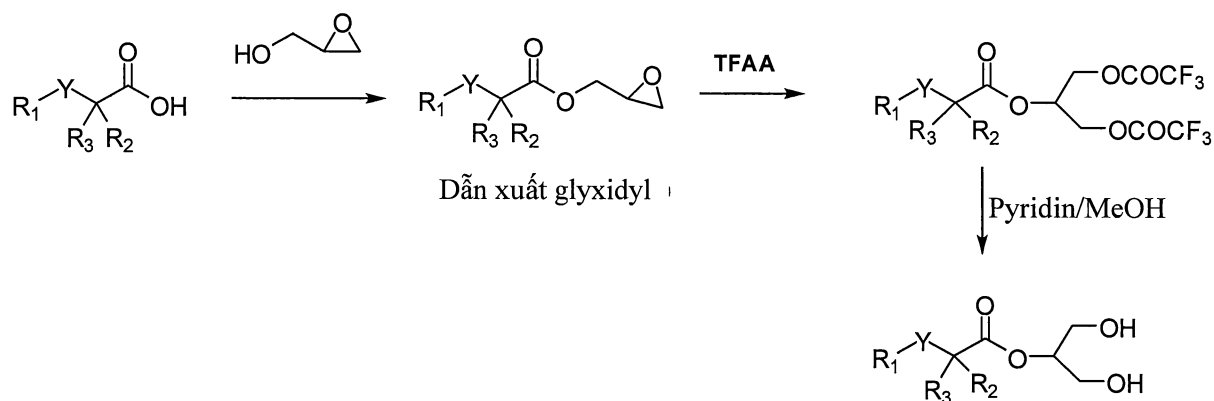
Phương pháp VI

Hợp chất có công thức (I) trong đó X là axit carboxylic và ở dạng monoglyxerit có thể được tổng hợp theo quy trình sau.



Quá trình axyl hóa 1,2-O-isopropyliden-sn-glyxerol bằng axit béo sử dụng DCC và DMAP trong cloroform tạo ra monodienoylglyxerol. Quá trình khử bảo vệ nhóm isopropyliden có thể được thực hiện bằng cách xử lý glyxerol được bảo vệ bằng axit (HCl, axit axetic, v.v.) (O'Brian, J.Org.Chem., 1996, 5914).

Có một số phương pháp dùng để tổng hợp monoglyxerit có axit béo ở vị trí 2. Một phương pháp sử dụng phản ứng este hóa axit béo bằng glyxidol khi có mặt 1-(3-dimetylaminpropyl)-3-etylcarbodiimithydroclorua (EDC) và 4-dimetylaminpyridin (DMAP) để tạo dẫn xuất glyxidyl. Quá trình xử lý dẫn xuất glyxidyl bằng trifloaxetic anhydra (TFAA) trước khi tiến hành phản ứng chuyển este hóa monoglyxerit được thực hiện (Parkkari et al, Bioorg. Med.Chem.Lett. 2006, 2437).



Các phương pháp khác để tổng hợp mono-, di- và tri-glycerit của dẫn xuất axit béo được mô tả trong đơn quốc tế số PCT/FR02/02831.

Cũng có thể sử dụng các quy trình enzym (phản ứng lipaza) để biến đổi axit béo thành mono-, di-, tri-glycerit. Lipaza đặc hiệu vị trí 1,3 của loài nấm *Mucor miehei* có thể được sử dụng để tạo ra triglycerit hoặc diglycerit từ axit béo đa bất bão hòa và glyxerol. Lipaza khác, lipaza không đặc hiệu vị trí từ loài nấm *Candida antartica* có hiệu quả cao trong việc tạo ra triglycerit từ axit béo đa bất bão hòa (Haraldsson, Pharmazie, 2000, 3).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tổng hợp, xác định đặc điểm và thử nghiệm hoạt tính sinh học của các dẫn xuất axit béo có công thức (I)

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông các ví dụ chỉ nhằm mục đích minh họa mà không giới hạn sáng chế, trong đó các kỹ thuật tiêu chuẩn đã được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và các kỹ thuật tương tự với các kỹ thuật được mô tả trong ví dụ này có thể được sử dụng khi thích hợp. Trừ khi có quy định khác:

- Quá trình bay hơi được tiến hành theo quá trình bay hơi kiểu quay trong chân không;
- Tất cả các phản ứng được tiến hành ở nhiệt độ phòng, thường trong khoảng từ 18 đến 25°C với các dung môi tinh khiết dùng cho HPLC ở điều kiện khan;
- Sắc ký cột được thực hiện theo quy trình nhanh trên gel silica từ 40 đến 63µm (Merck) hoặc bằng cột Armen Spotflash sử dụng cột silica gel đóng sẵn “MiniVarioFlash”, “SuperVarioFlash”, “SuperVarioPrep” hoặc

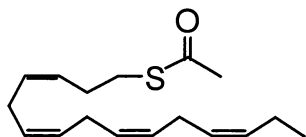
“EasyVarioPrep” (Merck);

- Hiệu suất được đưa ra với mục đích minh họa và không nhất thiết phải là hiệu suất tối đa;
- Giá trị chuyển cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được đo trên công cụ Bruker Avance DPX 200 hoặc 300, và tính đa bội đỉnh được xác định như sau: s, đỉnh đơn; d, đỉnh kép; dd, cặp đỉnh đôi; t, đỉnh ba; q, đỉnh bốn; p, đỉnh năm; m, đa đỉnh; br, rộng;
- Phổ khối lượng được đo bằng máy quang phổ LC/MS. Quá trình tách được thực hiện sử dụng mô-đun chuỗi 1100 trên cột Eclipse XDB-C18 2,1 x 150mm với gradien rửa giải. Chất rửa giải được sử dụng là gradien 5 đến 95% axetonitril trong đệm chứa axit trifloaxetic 0,01% hoặc natri format 0,005%. Phổ khối được đo bằng máy đo quang phổ khối G 1956 A (phun điện tử, 3000V) chế độ ion hóa chuyển đổi dương và âm.

Điều chế các chất trung gian

Ví dụ 1:

Điều chế S-(3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenyl etanthioat.



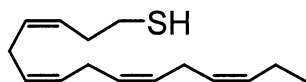
Triphenylphosphin (PPh_3) (41,7g, 159mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (THF) (250mL) ở 0°C trong khí quyển trơ và được thêm diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) (30,8mL, 159mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 40 phút và sau đó được thêm nhỏ giọt vào dung dịch (all-Z)-3,6,9,12-pentadecatetraenol (17,5g, 79,4mmol) và axit thioaxetic (11,4mL, 159mmol) trong THF khan (150mL). Hỗn hợp được tạo thành được khuấy ở 0°C trong 40 phút, sau đó ở nhiệt độ xung quanh trong hai giờ. Heptan được thêm vào (300mL), hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và chất rắn màu trắng kết tủa được tách ra bằng cách lọc. Quy trình này được lặp lại hai lần và cuối cùng phần còn lại sau khi cô được khuấy trong Heptan (100mL) trong 16 giờ. Quá trình lọc và tinh chế phần còn lại bằng sắc ký

nhanh (EtOAc 1% trong Heptan) tạo ra 13,7 g (hiệu suất 62%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,31 (s+m, 5H), 2,76-2,92 (m, 8H), 5,32-5,45 (m, 8H).

Ví dụ 2:

Điều chế (3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-thiol.

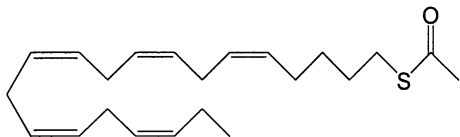


LiAlH_4 (2,05g, 54,1mmol) được phân tán trong diethyl ete khô (100mL) ở 0°C trong khí quyển trơ. Thêm nhỏ giọt vào hỗn dịch nói trên dung dịch S-(3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenyl etanthioat (13,7g, 49,2mmol) trong diethyl ete khô (50mL) và hỗn hợp màu sẫm tạo thành được khuấy ở 0°C trong 10 phút và sau đó ở nhiệt độ xung quanh trong 30 phút. Hỗn hợp được làm lạnh đến $\sim 5^\circ\text{C}$, được thêm HCl 1M cho đến khi pH=2 và lọc qua tấm xelit ngắn. Tấm xelit được rửa bằng nước và diethyl ete, các pha được phân tách và pha lỏng được chiết hai lần bằng diethyl ete (100mL mỗi lần). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo ra 7,8 g (hiệu suất 67%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, 3H), 2,06 (m, 2H), 2,39 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,81 (m, 6H), 5,28-5,54 (m, 8H); MS (ESI): 235 $[\text{M-H}]^-$.

Ví dụ 3:

Điều chế S-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyl etanthioat.



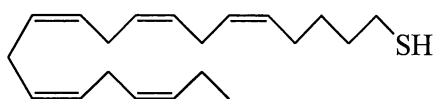
Triphenylphosphin (21,0g, 80mmol) được hòa tan trong THF khô (170mL) ở 0°C trong khí quyển trơ và được thêm nhỏ giọt DIAD (15,8mL, 80mmol). Sau 40 phút ở 0°C , hỗn dịch màu trắng được thêm nhỏ giọt vào dung dịch (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (11,5g, 40mmol) và axit thioaxetic (5,7mL, 80mmol) trong THF khô (50mL) trong 15 phút. Hỗn hợp đục tạo thành được khuấy ở 0°C trong

30 phút, sau đó là ở nhiệt độ xung quanh trong 1,5 giờ. Heptan được thêm vào (200mL), hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và chất rắn màu trắng kết tủa được tách ra bằng cách lọc và rửa bằng Heptan (150mL). Phần còn lại được cô để loại bỏ gần như hoàn toàn THF và được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 18 giờ. Hỗn hợp được lọc, cô và thêm Heptan (200mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong 2 giờ, lọc và bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel, sử dụng EtOAc: Heptan (2:98), sau đó là EtOAc: Heptan (4:96) và cuối cùng là EtOAc: Heptan (5:95). Quá trình cô các phân đoạn thích hợp tạo ra 11,0g (hiệu suất 79%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, 3H, $J=7,5$ Hz), 1,40 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 2,06 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 2,77 – 2,87 (m, 10H), 5,25 – 5,42 (m, 10H); MS (CI (CH_4)): 387 $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$, 375 $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$, 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 333 $[\text{M}-\text{CH}_2]^+$, 305 $[\text{R}-\text{SH}]^+$.

Ví dụ 4:

Điều chế (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-thiol.

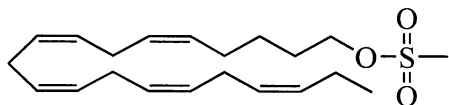


S-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-Icosa-5,8,11,14,17-pentaenyl etanthioat (7,00g, 20,2mmol) được hòa tan trong MeOH (100mL) bằng cách khuấy trong 10 phút cho đến khi các giọt dầu hòa tan, trước khi kali cacbonat khan, K_2CO_3 (2,79g, 20,2mmol) được thêm vào trong một phần. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và 20 phút ở nhiệt độ xung quanh và phản ứng được dừng bằng cách thêm HCl 1M (50mL) và nước (150mL). Hỗn hợp màu đục tạo thành được thêm vào Et_2O (250mL) và các pha được tách ra. Pha nước được chiết bằng Et_2O ($2 \times 250\text{mL}$). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (250mL) và làm khô (MgSO_4). Sau khi lọc và bay hơi tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu (5,99g, hiệu suất 97%), được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, 3H, $J=7,5$ Hz), 1,31 (t, 1H, $J=7,8$ Hz), 1,44 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 2,06 (m, 4H), 2,51 (m, 2H), 2,77 – 2,85 (m, 8H), 5,28 – 5,41 (m, 10H); MS (CI (CH_4)): 345 $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$, 333 $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$, 305 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 271 $[\text{M}-\text{SH}]^+$.

Ví dụ 5:

Điều chế (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyl metansulfonat



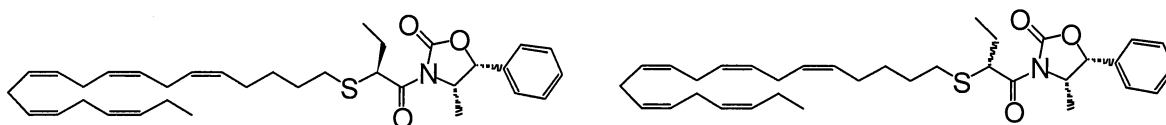
Et₃N (1,50mL, 10,8mmol) và metansulfonyl clorua (402μL, 5,20mmol) được thêm vào dung dịch (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-ol (1,15g, 4,0mmol) trong CH₂Cl₂ (40mL) được giữ ở 0°C trong nitrogen. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và được đổ vào nước đá (100g) và pha nước được chiết bằng Et₂O (50mL). Dịch chiết pha hữu cơ kết hợp được thêm H₂SO₄ 0,5M (35mL), pha hữu cơ được rửa bằng NaHCO₃ (dung dịch bão hòa) (25mL), trước khi được làm khô (MgSO₄, 10g). Sau khi lọc và cô trong chân không thu được 1,24g sản phẩm thô ở dạng dầu. Quá trình tinh chế trên cột Armen, SVP D26 được nhồi 30gram Merck silica 15 đến 40μm, tốc độ chảy 20mL/phút, UV 210nm và thu phân đoạn 15mL, được thực hiện bằng cách sử dụng gradien rửa giải: (bắt đầu là Heptan: EtOAc (100:0) và tăng dần trong 10 phút đến EtOAc 10%, sau đó tăng dần trong 5 phút đến EtOAc 20% (giữ 10 phút), sau đó tăng dần trong 5 phút đến EtOAc 40% (giữ trong 0 phút). Các phân đoạn từ 6 đến 14 tạo ra 1,16g (hiệu suất 79%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,97 (t, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,03-2,15 (m, 4H), 2,76-2,86 (m, 8H), 2,99 (s, 3H), 4,22 (t, 2H), 5,27-5,40 (m, 10H); MS (phun điện tử): 389,2 [M+Na]⁺.

Ví dụ 6

Điều chế (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoyl)-4-metyl-5-phenyloxazolidin-2-on và

(4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoyl)-4-metyl-5-phenyloxazolidin-2-on



Hỗn hợp axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic (3,0g, 7,9mmol) trong diclometan khô (40mL) được giữ ở 0°C trong nito được thêm vào DMAP (1,0g, 9,5mmol) và 1,3-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (1,8g, 8,7mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong 20 phút, (4S,5R)-4-metyl-5-phenyl-2-oxazolidinon (1,7g, 9,5mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 24 giờ. Hỗn hợp được lọc và cô trong áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô chứa sản phẩm mong muốn ở dạng hỗn hợp hai đồng phân không đối quang. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên máy Armen Spotflash trên silica gel sử dụng etyl axetat 2% trong heptan là chất rửa giải. Hai đồng phân không đối quang được tách và các phân đoạn thích hợp được cô. (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-Icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoyl)-4-metyl-5-phenyloxazolidin-2-on được rửa giải đầu tiên và thu được trong 0,95g (hiệu suất 47%) ở dạng dầu. 1,47g (hiệu suất 67%) (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoyl)-4-metyl-5-phenyloxazolidin-2-on thu được ở dạng dầu.

(4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-Icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoyl)-4-metyl-5-phenyloxazolidin-2-on (E1):

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,93-1,06 (m, 9H), 1,45-1,60 (m, 4H), 1,75-1,85 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 5H), 2,55-2,70 (m, 2H), 2,87 (m, 8H), 4,69 (t, 1H), 4,79 (p, 1H), 5,30-5,45 (m, 10H), 5,72 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,43 (m, 3H).

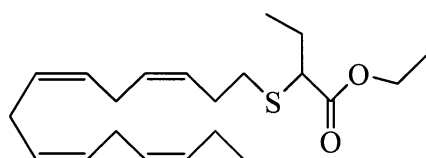
(4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-Icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoyl)-4-metyl-5-phenyloxazolidin-2-on:

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,93 (d, 3H), 0,99 (t, 3H), 1,05 (t, 3H), 1,40-1,56 (m, 4H), 1,50-1,75 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 5H), 2,47-2,65 (m, 2H), 2,83 (m, 8H), 4,62 (t, 1H), 4,85 (p, 1H), 5,25-5,45 (m, 10H), 5,70 (d, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,43 (m, 3H).

Điều chế hợp chất theo sáng chế

Ví dụ 7:

Điều chế etyl 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylthio)butanoat (30)

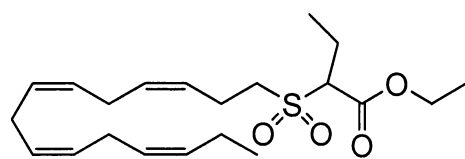


Dung dịch 3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraen-1-thiol (9,80g, 41,5mmol) trong dimetylformamit (DMF) khô (70mL) ở 0°C trong khí quyển trơ được thêm vào NaH (60% trong dầu khoáng, 1,82g, 45,6mmol) và được khuấy ở nhiệt độ này trong 10 phút. Etyl bromobutyrat (6,39mL, 43,5mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 30 phút. Hỗn hợp được chia thành nhiều phần giữa NH₄Cl bão hòa (150mL) và heptan (150mL). Lớp nước được chiết hai lần bằng Heptan (100mL mỗi lần) và dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100mL) và nước muối (100mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô. Phần còn lại được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silica gel (Heptan : EtOAc 99:1 sau đó 95:5). Sau khi cô các phân đoạn thích hợp thu được 14,1g (hiệu suất 97%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ 0,92-1,01 (2 x t, 6H), 1,27 (t, 3H), 1,60-1,80 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 2H) 2,25-2,45 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,80 (m, 6H), 3,15 (t, 1H), 4,17 (q, 2H), 5,31-5,43 (m, 8H); MS (ESI): 373 [M+Na]⁺.

Ví dụ 8:

Điều chế etyl 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylsulfonyl)butanoat (31).



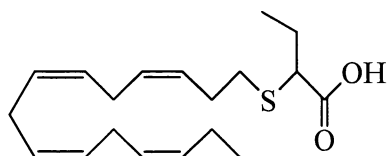
Etyl 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylthio)butanoat (2,7g, 7,7mmol) được hòa tan trong CHCl₃ khô (40mL) và dung dịch được làm lạnh đến -20°C trong khí quyển trơ. Axit meta-cloroperoxybenzoic (mCPBA) (~77%, 4,0g, 18mmol) được hòa tan trong CHCl₃ khô (10mL) được thêm nhỏ giọt vào và dung dịch tạo thành được khuấy ở -20°C trong 30 phút, được để đến khi đạt nhiệt độ xung quanh và sau đó khuấy qua đêm. Dung môi được cho bay hơi trong chân không, phần còn lại được thêm vào heptan (30mL) và chất kết tủa màu trắng tạo thành được tách ra bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô trong chân không và phần còn lại được thêm vào

heptan (10mL). Chất kết tủa màu trắng lại được tách ra bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô trong chân không và phần còn lại được tinh chế by sắc ký nhanh trên silica gel (Heptan : EtOAc 4:1). Sau khi cô các phân đoạn thích hợp thu được 0,37 g (hiệu suất 13%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, 3H), 1,03 (t, 3H), 1,31 (t, 3H), 2,02-2,15 (m, 4H), 2,62 (m, 2H), 2,82 (m, 6H), 3,05 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,70 (dd, $J=10,3$ Hz, $J=4,7$ Hz, 1H), 4,28 (q, 2H), 5,26-5,41 (m, 7H), 5,46-5,52 (m, 1H); MS (phun điện tử): 405,2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$

Ví dụ 9:

Điều chế axit 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylthio)butanoic (7).

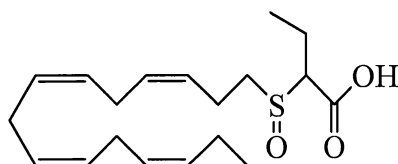


Etyl 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylthio)butanoat (14,1g, 40,2mmol) được hòa tan trong ethanol (200mL) và thêm vào dung dịch $\text{LiOH} \times \text{H}_2\text{O}$ (13,5g, 322mmol) trong nước (50mL). Dung dịch đục tạo thành được khuấy ở 70°C trong khí quyển trơ trong 90 phút, làm lạnh, thêm nước (100mL) và HCl 3M cho đến khi $\text{pH}=2$. Hỗn hợp được chiết ba lần bằng heptan (100mL mỗi lần). Dịch chiết hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), lọc và cô trong áp suất giảm để tạo ra 11,8g (hiệu suất 91%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0,91-1,06 (2 x t, $J=7,2$ Hz, $J=7,5$ Hz, 6H), 1,60-1,80 (m, 1H), 1,80-1,95 (m, 1H), 2,05 (p, $J=7,2$ Hz, 2H), 2,35 (m, 2H), 2,60-2,75 (m, 2H), 2,75-2,90 (m, 6H), 3,14 (t, $J=7,1$ Hz, 1H), 5,31-5,47 (m, 8H); MS (ESI): 321 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

Ví dụ 10:

Điều chế axit 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylsulfinyl)butanoic (24)

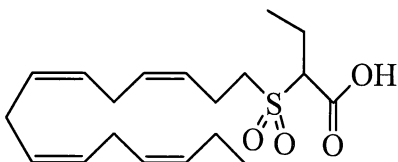


Axit 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-Pentadeca-3,6,9,12-tetraenylthio)butanoic (0,20g, 0,62mmol) được hòa tan trong CHCl_3 khô (10mL) và dung dịch được làm lạnh đến -20°C trong khí quyển trơ. mCPBA (~77%, 0,15g, 0,68mmol) được hòa tan trong CHCl_3 (2mL) khô được thêm nhỏ giọt vào và dung dịch tạo thành được khuấy ở -20°C trong 35 phút. Dung môi được làm bay hơi trong chân không, phần còn lại được thêm vào heptan (10mL) và chất kết tủa màu trắng tạo thành được tách ra bằng cách lọc. Dịch lọc được cô trong chân không và phần còn lại được thêm vào heptan (10mL). Chất kết tủa màu trắng tạo thành lại được tách ra bằng cách lọc. Phần nước lọc được cô trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (Heptan:EtOAc + %1% HCOOH 4:1 – 1:1). Sau khi cô các phân đoạn thích hợp thu được 100mg (hiệu suất 48%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, 3H), 1,10 (2 x q, 3H), 1,70-1,80 (m, 1H), 2,05 (m, 3,5H), 2,20-2,40 (m, 0,5H), 2,60 (m, 2H), 2,81 (m, 7H), 2,90-3,00 (m, 0,5H), 3,10-3,25 (m, 1H), 3,70 (dd, 0,5H), 5,25-5,55 (m, 8H); MS (phun điện tử): 337,1 $[\text{M}-\text{H}]^-$

Ví dụ 11:

Điều chế axit 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylsulfonyl)butanoic (25)

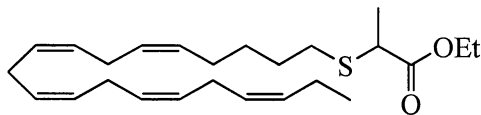


Etyl 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylsulfonyl)butanoat (370 mg, 0,97mmol) được hòa tan trong ethanol (10mL) và được thêm dung dịch LiOH trong H_2O (1M, 3,9mL, 3,9mmol). Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 60°C trong 3 giờ, làm lạnh, thêm HCl 0,1M cho đến khi pH=2 và được chiết hai lần bằng diethyl ete (15mL mỗi lần). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (15mL), làm khô, lọc, cô trong chân không và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel (Heptan : EtOAc %5% HCOOH 4:1). Sau khi cô các phân đoạn thích hợp thu được 250mg (hiệu suất 73%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0,96 (t, 3H), 1,09 (t, 3H), 2,02-2,25 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,82 (m, 6H), 3,10 (m, 1H), 3,20 (m, 1H),

Ví dụ 12:

Điều chế ethyl 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)propanoat (32).

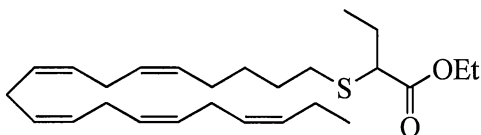


(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-Icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-thiol (305 mg, 1,00mmol) được thêm vào dung dịch NaH (60% trong dầu khoáng, 44mg, 1,10mmol) trong DMF khô (10mL) được giữ ở 0°C trong khí quyển trơ. Sau 10 phút, ethyl bromopropionat (136μL, 1,05mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được thêm dung dịch NH₄Cl bão hòa (20mL) và heptan (50mL). Các pha được tách và pha nước được chiết bằng heptan (2×25mL). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (25mL), làm khô (MgSO₄), lọc và bay hơi để tạo ra 376mg hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu thô. Sau khi tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien rửa giải (bắt đầu Heptan tinh khiết và tăng dần đến Heptan:EtOAc 95:5) tạo ra 318mg (hiệu suất 79%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 1,41 (d, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 2,06 (m, 4H), 2,60 (m, 2H), 2,71 – 2,85 (m, 8H), 3,36 (d, 1H), 4,17 (m, 2H), 5,25 – 5,40 (m, 10H); MS (CI (CH₄)): 445 [M+C₃H₅]⁺, 433 [M+C₂H₅]⁺, 405 [M+H]⁺, 359 [M-OEt]⁺, 331 [M-CO₂Et]⁺, 303 [R-S]⁺.

Ví dụ 13:

Điều chế ethyl 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoat (33).



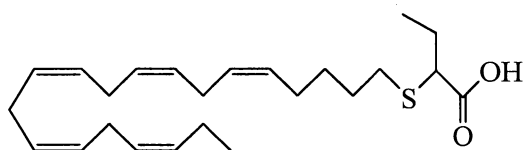
Dung dịch (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-thiol (305mg, 1,00mmol) trong DMF khô (10mL) ở 0°C trong khí quyển trơ được thêm NaH (60% trong dầu khoáng, 44mg, 1,1mmol). Sau 15 phút, ethyl bromobutyrat (154μL, 1,05mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Dung dịch NH₄Cl bão hòa (20mL), nước (20mL) và heptan (50mL) được thêm vào hỗn hợp. Các pha

được tách và pha nước được chiết bằng Heptan (2×25mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (25mL) và nước muối (25mL), làm khô (MgSO₄), lọc và bay hơi để tạo ra 379mg hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu thô. Quá trình tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien rửa giải (bắt đầu bằng heptan tinh khiết và tăng dần đến heptan:EtOAc 95:5) tạo ra 345mg (hiệu suất 82%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,93 – 1,00 (m, 6H), 1,25 (t, 3H), 1,44 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,07 (m, 4H), 2,57 (m, 2H), 2,73 – 2,88 (m, 8H), 3,12 (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 5,27 – 5,46 (m, 10H); MS (CI (CH₄)): 459 [M+C₃H₅]⁺, 447 [M+C₂H₅]⁺, 419 [M+H]⁺, 373 [M-OEt]⁺, 345 [M-CO₂Et]⁺, 303 [R-S]⁺.

Ví dụ 14:

Điều chế axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic (10)

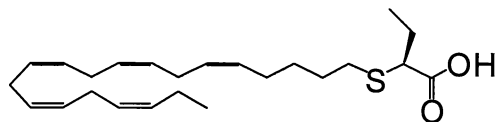


Etyl 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoat (209mg, 0,50mmol) được hòa tan trong etanol (2,5mL) và thêm vào dung dịch LiOH × H₂O (168mg, 4,0mmol) trong nước (2,5mL). Dung dịch đục tạo thành được khuấy ở 70°C trong khí quyển trơ trong 2 giờ, làm lạnh và thêm nước (10mL) và HCl 1M (5mL) cho đến khi pH = 1 đến 2. Hỗn hợp được chiết bằng Heptan (2×20mL) và diethyl ete (20mL). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄), lọc và cô trong áp suất giảm để tạo ra 154mg hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu thô. Quá trình tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien rửa giải (bắt đầu bằng heptan tinh khiết và tăng dần đến Heptan:EtOAc (với 5% HOAc) 80:20) tạo ra 151mg (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (t, 3H), 1,02 (t, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,52 – 1,78 (m, 3H), 1,90 (m, 1H), 2,05 (m, 4H), 2,63 (m, 2H), 2,75 – 2,90 (m, 8H), 3,14 (t, 1H) (m, 1H), 4,17 (m, 2H), 5,27 – 5,46 (m, 10H).

Ví dụ 15:

Điều chế axit (S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic (34).

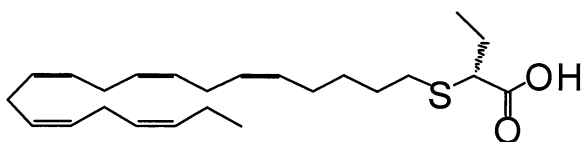


Hydro peroxit (30% trong nước, 0,71mL, 6,91mmol) và liti hydroxit monohydrat (0,15g, 3,46mmol) được thêm vào dung dịch (4S,5R)-3-((S)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoyl)-4-metyl-5-phenyloxazolidin-2-on (0,95g, 1,73mmol) trong tetrahydrofuran (12mL) và nước (4mL) được giữ ở 0°C trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Na₂SO₃ (nước) 10% (30mL) được thêm vào, pH được điều chỉnh đến ~2 bằng HCl 5M và hỗn hợp được chiết hai lần bằng heptan (30mL). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô. Phần còn lại được tiến hành sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng hỗn hợp phân cực tăng dần của heptan và etyl axetat (98:8 → 1:1) là chất rửa giải. Sau khi cô các phân đoạn thích hợp thu được 0,15g (hiệu suất 17%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,00 (t, 3H), 1,07 (t, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 2,10 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 8H), 3,21 (t, 1H), 5,35-5,45 (m, 10H); MS (phun điện tử): 389,3 [M-H]⁻; [α]_D -49° (c=0,12, ethanol).

Ví dụ 16:

Điều chế axit (R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic (35).



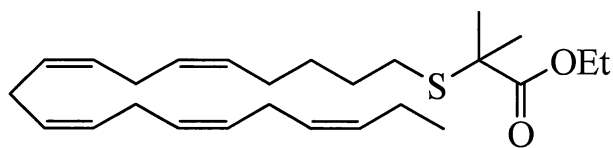
Hydro peroxit (30% trong nước, 1,04mL, 10,2mmol) và liti hydroxit monohydrat (0,21g, 5,09mmol) được thêm vào dung dịch (4S,5R)-3-((R)-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoyl)-4-metyl-5-phenyloxazolidin-2-on (1,40g, 2,55mmol) trong tetrahydrofuran (15mL) và nước

(5mL) được giữ ở 0°C trong nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 45 phút. Na₂SO₃ (nước) 10% (35mL) được thêm vào, pH được điều chỉnh đến ~2 bằng HCl 5M và hỗn hợp được chiết hai lần bằng Heptan (35mL). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na₂SO₄), lọc và cô. Phần còn lại được tiến hành sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng hỗn hợp phân cực tăng dần của heptan và etyl axetat (98:8 → 1:1) là chất rửa giải. Sau khi cô các phân đoạn thích hợp thu được 0,17g (hiệu suất 22%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1,00 (t, 3H), 1,07 (t, 3H), 1,46 (m, 2H), 1,60-1,75 (m, 3H), 1,85 (m, 1H), 2,10 (m, 4H), 2,66 (m, 2H), 2,80-2,90 (m, 8H), 3,21 (t, 1H), 5,35-5,45 (m, 10H); MS (phun điện tử tích): 389,3 [M-H]⁻; [α]_D+50° (c=0,14, etanol).

Ví dụ 17:

Điều chế etyl 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)-2-methylpropanoat (36)



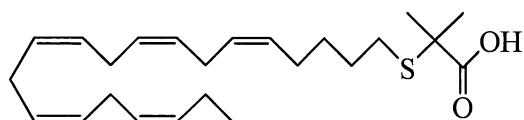
Dung dịch (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-thiol (305mg, 1,00mmol) trong DMF khô (10mL) ở 0°C trong khí quyển trơ được thêm vào NaH (60% trong dầu khoáng, 44mg, 1,1mmol). Sau 15 phút, etyl 2-bromo-2-methylbutyrat (154μL, 1,05mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được dừng lại bằng cách thêm dung dịch NH₄Cl bão hòa (20mL). Nước (20mL) và heptan (50mL) được thêm vào và các pha được tách. Pha nước được chiết bằng heptan (2×25mL). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (25mL) và nước muối (2 × 25mL), làm khô (MgSO₄), lọc và bay hơi để tạo ra 377mg hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu thô. Quá trình tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng dung dịch rửa giải đồng thể (Heptan:EtOAc 98:2) tạo ra 307mg (hiệu suất 77%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (t, 3H), 1,28 (t, 3H), 1,42 (m, 2H), 1,48 (s, 6H), 1,54 (m, 2H), 2,06 (m, 4H), 2,58 (m, 2H), 2,71 – 2,85 (m, 8H), 4,15 (m, 2H),

5,22 – 5,48 (m, 10H); MS (CI (CH₄)): 459 [M+C₃H₅]⁺, 447 [M+C₂H₅]⁺, 419 [M+H]⁺, 373 [M-OEt]⁺, 345 [M-CO₂Et]⁺, 303 [R-S]⁺.

Ví dụ 18:

Điều chế axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)-2-methylpropanoic (11)



Etyl

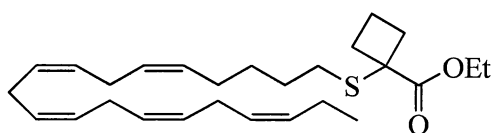
2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)-2-

methylpropanoat (209mg, 0,50mmol) được hòa tan trong ethanol (2,5mL) và thêm vào dung dịch LiOH × H₂O (168mg, 4,0mmol) trong nước (2,5mL). Dung dịch đục tạo thành được khuấy ở 70°C trong khí quyển trơ trong 2 giờ, làm lạnh và thêm nước (10mL) và HCl 1M (5mL) cho đến khi pH = 1 đến 2. Hỗn hợp được chiết ba lần bằng heptan (3 × 20mL). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (MgSO₄), lọc và cô trong áp suất giảm để tạo ra 101mg hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu thô. Quá trình tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien rửa giải (bắt đầu bằng heptan tinh khiết và tăng dần đến Heptan:EtOAc (with 5% HOAc) 80 : 20) tạo ra 78mg (40%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0,95 (t, 3H), 1,35 – 1,66 (m, 4H), 1,50 (s, 6H), 2,07 (m, 4H), 2,63 (t, 3H), 2,70 – 2,92 (m, 8H), 5,13 – 5,50 (m, 10H).

Ví dụ 19:

Điều chế etyl 1-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)xyclobutancarboxylat (37).



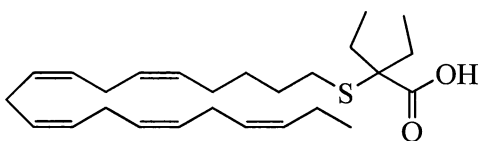
Dung dịch (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-thiol (305mg, 1,00mmol) trong DMF (10mL) ở 0°C trong khí quyển trơ được thêm NaH (60% trong dầu khoáng, 44mg, 1,1mmol). Sau 15 phút, etyl 2-bromo-xyclobutan carboxylat (170 μL, 1,05mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở 0°C. Phản ứng

được dừng lại bằng cách thêm dung dịch bão hòa NH_4Cl (20mL). Heptan (50mL) được thêm vào, và các pha được tách. Pha nước được chiết bằng Heptan ($2 \times 25\text{mL}$). Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước (25mL) và nước muối (25mL), làm khô (MgSO_4), lọc và bay hơi để tạo ra 409mg hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu thô. Quá trình tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng dung dịch rửa giải đồng thể (Heptan:axeton 98:2) tạo ra 243mg (hiệu suất 56%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,42 (d, 3H), 1,54 (m, 2H), 1,84 (m, 1H), 1,96 – 2,23 (m, 7H), 2,51 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,73 – 2,90 (m, 8H), 4,18 (m, 2H), 5,23 – 5,43 (m, 10H); MS (CI (CH_4)): 471 $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$, 459 $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$, 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 385 $[\text{M}-\text{OEt}]^+$, 357 $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$, 303 $[\text{R}-\text{S}]^{\bullet+}$.

Ví dụ 20:

Điều chế axit 2-ethyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio) butanoic (12).

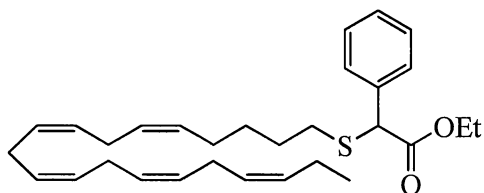


NaOEt (21% theo trọng lượng trong EtOH , 0,37mL, 0,98mmol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch axit 2-mercapto-2-ethyl butyric (0,08g, 0,49mmol) trong EtOH khô (7mL) được giữ ở 0°C trong khí quyển trơ. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở 0°C trong 30 phút trước khi dung dịch (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenyl metansulfonat (0,15g, 0,41mmol) trong EtOH khô (3mL) được thêm nhỏ giọt vào. Hỗn hợp đục tạo thành được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong 24 giờ, đổ vào dung dịch NH_4Cl bão hòa (15mL), thêm HCl 3M cho đến khi pH bằng ~2 trước khi được chiết hai lần bằng EtOAc ($2 \times 20\text{mL}$). Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối (10mL), làm khô (MgSO_4), lọc và bay hơi trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng gradien 10 đến 25% ethyl axetat trong heptan là chất rửa giải. Sau khi cô các phân đoạn thích hợp thu được 0,12 g (hiệu suất 70%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,88-1,02 (m, 9H), 1,45-1,58 (2xm, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,82 (m, 2H) 2,09 (m, 4H), 2,53 (t, 2H), 2,76-2,86 (m, 8H), 5,29-5,39 (m, 10H). MS (phun điện tử): 417,3 $[\text{M-H}]^-$;

Ví dụ 21:

Điều chế ethyl ethyl 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)-2-phenylaxetat (38).



Dung dịch (5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaen-1-thiol (305mg, 1,00mmol) trong DMF khô (10mL) ở 0°C trong khí quyển trơ được thêm vào NaH (60% trong dầu khoáng, 44mg, 1,1mmol). Sau 15 phút, ethyl 2-bromo-2-phenyl axetat (255mg, 1,05mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được dừng lại bằng cách thêm dung dịch NH_4Cl bão hòa (25mL). Heptan (50mL) được thêm vào và các pha được tách. Pha nước được chiết bằng Heptan ($2 \times 25\text{mL}$). Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng nước (25mL) và nước muối (25mL), làm khô (MgSO_4), lọc và bay hơi để tạo ra 453mg hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu thô. Quá trình tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silica gel sử dụng dung dịch rửa giải đồng thể (Heptan:EtOAc 98:2) tạo ra 177mg (hiệu suất 38%) hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,95 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,41 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 2,05 (m, 2H), 2,51 (m, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,67 – 2,92 (m, 8H), 4,17 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 5,21 – 5,46 (m, 10H), 7,27 – 7,35 (m, 3H), 7,43 – 7,46 (m, 2H); MS (CI (CH_4)): 507 $[\text{M}+\text{C}_3\text{H}_5]^+$, 495 $[\text{M}+\text{C}_2\text{H}_5]^+$, 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 421 $[\text{M}-\text{OEt}]^+$, 393 $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$, 303 $[\text{R}-\text{S}]^{+\bullet}$.

Thử nghiệm sinh học

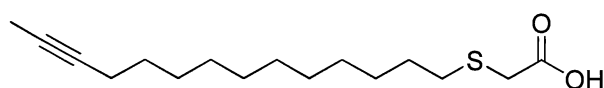
Ví dụ 22:

Đánh giá quá trình hòa hóa PPAR in-vitro

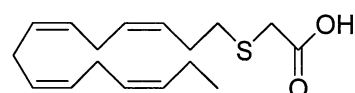
Thử nghiệm được tiến hành in-vitro trên ba dòng tế bào chỉ thị ổn định, PPAR α , PPAR δ hoặc PPAR γ , biểu hiện protein thể khảm tương ứng chứa vùng liên kết phối tử (LBD) của PPAR α , PPAR δ hoặc PPAR γ của người được dung hợp với chất chuyển hoạt hóa GAL4 vùng liên kết với ADN của nấm (DBD).

Gen chỉ thị luciferaza (Luc) được điều khiển bởi một trình tự pentame nhận biết GAL4 nằm ở phía trước đoạn khởi đầu β -globin. Việc sử dụng các gen chỉ thị GAL4-PPAR α , GAL4-PPAR δ và GAL4-PPAR γ dạng khảm sẽ giúp loại bỏ các hoạt tính gây nhiễu từ các gen chỉ thị nội sinh và định lượng hoạt tính tương đối theo ba phân nhóm PPAR bằng cùng một gen chỉ thị.

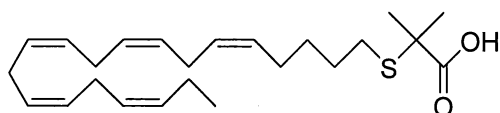
Hai hợp chất đối chứng không được thể, đối chứng 1 và 2, và 5 hợp chất thử nghiệm, (7), (10), (11), (24) và (25) được thử nghiệm ở nồng độ 10 μ M. Cấu trúc hóa học của các hợp chất thử nghiệm được xác định dưới đây:



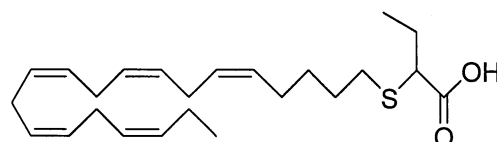
Hợp chất đối chứng 1



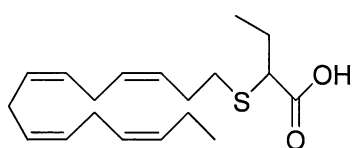
Hợp chất đối chứng 2



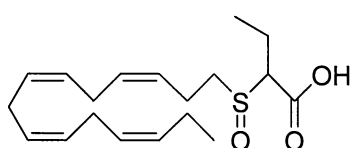
(11)



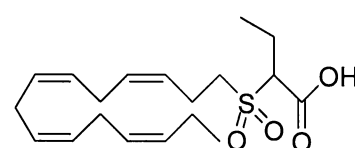
(10)



(7)



(24)



(25)

Đặc tính chọn lọc PPAR của các hợp chất được đánh giá bằng cách so sánh với các dược chất đối chứng đã biết (1 μ M GW7647 đối với PPAR α , 1 μ M L-165041 đối với PPAR δ và 1 μ M BRL49653 đối với PPAR γ) được coi là có hoạt tính 100%.

Kết quả được thể hiện trên Fig. 1.

Ví dụ 23:

Đánh giá khả năng hoạt hóa PPAR α in-vitro (số liệu đáp ứng với nồng độ)

Thử nghiệm được tiến hành in-vitro sử dụng tế bào lai động vật có vú (M1H) chứa cấu trúc thể dung hợp vùng liên kết GAL4-ADN-PPAR α -LBD liên hợp với các cấu trúc gen chỉ thị luciferaza *Photinus pyralis* được kiểm soát bằng các vị trí 5xGAL4 trong các tế bào HEK293 được biến nạp tạm thời.

Hợp chất (12) và đối chứng dương (GW7647) được thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau. Kết quả được mô tả trong bảng 1.

Bảng 1

	PPAR α	
Hợp chất	EC50 (nM)	Hiệu quả (%)
GW7647	0,45	100
(12)	286	84

Ví dụ 24:

Đánh giá hiệu quả lên quá trình chuyển hóa lipid in-vivo trong mẫu động vật bị rối loạn lipid máu (chuột chuyển gen APOE*3Leiden)

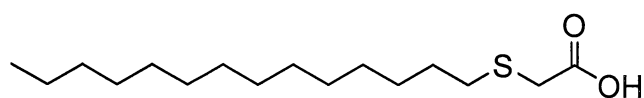
Đây là mẫu động vật đã được chứng minh là đại diện cho người về nồng độ lipoprotein huyết tương, đặc điểm lipoprotein, khả năng đáp ứng với các thuốc giảm lipid máu (như statin, fibrat, v.v) và chế độ dinh dưỡng. Ngoài ra, phụ thuộc vào nồng độ cholesterol trong huyết tương, chuột APOE*3Leiden sẽ phát triển các tổn thương xơ vữa động mạch trong động mạch chủ giống như các tổn thương ở người về các đặc điểm thành phần tế bào, hình thái và hóa mô miễn dịch.

Chuột cái APOE*3Leiden được cho ăn chế độ ăn bán tổng hợp kiểu phương Tây (WTD, 15% bơ cacao, 40% sucroza và 0,25% cholesterol; tất cả đều tính theo trọng lượng). Với chế độ ăn này, nồng độ cholesterol trong huyết tương sẽ tăng nhẹ khoảng 12 đến 15mmol/l. Sau giai đoạn trước thử nghiệm kéo dài 4 tuần, chuột được chia thành các nhóm mỗi nhóm 10 con, phù hợp về nồng độ cholesterol, triglycerit trong huyết tương và thể trọng (t=0).

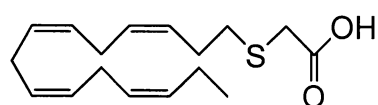
Hợp chất thử nghiệm được sử dụng qua đường miệng bằng cách trộn với chế độ ăn kiểu phương Tây. Để hỗ trợ việc trộn hợp chất, dầu hướng dương được thêm vào với tổng thể tích là 10mL/kg chế độ ăn.

Sau 3 tuần điều trị ($t = 3$ tuần) được cho bỏ đói qua đêm (o/n) và mẫu máu được lấy để đo nồng độ thể keton và axit béo tự do trong huyết tương. Tại các thời điểm $t = 0$ và 4 tuần mẫu máu được lấy sau giai đoạn bỏ đói 4 giờ để đo nồng độ cholesterol và triglycerit trong huyết tương.

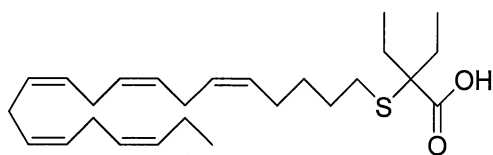
Hai hợp chất đối chứng không được thử, đối chứng 3 và 2, và ba hợp chất thử nghiệm, (7), (10) và (12), được thử nghiệm với liều 0,3mmol/kg thể trọng/ngày. Công thức cấu tạo của hợp chất thử nghiệm được xác định dưới đây:



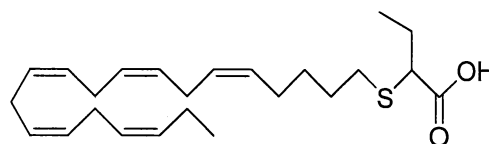
Hợp chất đối chứng 3



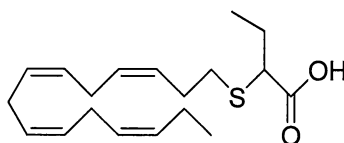
Hợp chất đối chứng 2



(12)



(10)



(7)

Kết quả được thể hiện trên Fig. 2.

Ví dụ 25:

Đánh giá hiệu quả lên quá trình chuyển hóa glucoza trong mẫu động vật đái tháo đường typ-II (chuột đực ob/ob)

Chuột ob/ob có thể được sử dụng là mẫu đái tháo đường typ II. Chuột là đồng hợp tử về gen đột biến gây béo phì tức thì (Lep^{ob}) gây thiếu hụt leptin. Ngoài béo phì (chuột ob/ob có thể đạt đến thể trọng gấp 3 lần thể trọng bình thường so với đối chứng kiểu đại), chuột ob/ob biểu hiện kiểu hình giống đái tháo đường typ II là đường huyết tăng, không dung nạp glucoza, nồng độ insulin trong huyết tương tăng, vô sinh, khả năng làm lành vết thương bị suy giảm, và sự gia tăng sản xuất hoocmon ở cả tuyến yên và tuyến thượng thận.

Chuột ob/ob được cho ăn chế độ ăn ít béo bình thường trong một vài tuần để thích nghi. Sau giai đoạn thích nghi, chuột được chia thành 3 nhóm mỗi nhóm 10 con, phù hợp về thể trọng, nồng độ glucoza trong huyết tương và insulin ($t=0$).

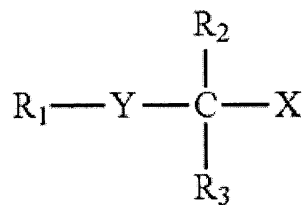
Tất cả các hợp chất được dùng qua đường miệng bằng cách trộn vào chế độ ăn AM II. Để hỗ trợ việc trộn hợp chất, dầu hướng dương được thêm vào với tổng thể tích là 10mL/kg chế độ ăn.

Tại các thời điểm $t=0$, 2 và 4 tuần, thể trọng và lượng thức ăn ăn vào được đo. Tại các thời điểm $t=0$, 2 và 4 tuần mẫu máu được lấy sau giai đoạn bỏ đói 4 giờ để đo nồng độ HbA1c toàn phần trong máu và glucoza, insulin, cholesterol và triglyxerit trong huyết tương.

Pioglitazon được sử dụng làm hợp chất đối chứng (15mg/kg thể trọng/ngày). Hợp chất (10) được thử nghiệm với liều 0,6mmol/kg thể trọng/ngày. Kết quả ($t = 4$) được thể hiện trên các Fig. 3 đến 6.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất lipid có công thức (I):



(I)

trong đó:

R₁ được chọn từ nhóm C₁₀-C₂₂ alkenyl có từ 3 đến 6 liên kết đôi được ngăn cách bởi metylen trong cấu hình Z và nhóm C₁₀-C₂₂ alkynyl có từ 1 đến 6 liên kết ba;

R₂ và R₃ là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm alkyl, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy, nhóm axyloxy, nhóm axyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm aryl, nhóm alkylthio, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carboxy, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amino, hoặc nhóm alkylamino, miễn là R₂ và R₃ không cùng là nguyên tử hydro; hoặc

R₂ và R₃ được kết nối để tạo ra xycloalkan;

Y được chọn từ lưu huỳnh, sulfoxit, và sulfon;

X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, trong đó dẫn xuất này là este của axit carboxylic, hoặc carboxamit, monoglyxerit, diglyxerit, triglyxerit hoặc phospholipit;

hoặc muối được dụng của nó, với điều kiện là hợp chất có công thức (I) không phải là axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic.

2. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó mỗi nhóm R₂ và R₃ độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm alkyl, nhóm alkoxy, hoặc nhóm aryl; hoặc R₂ và R₃ được kết nối để tạo ra xycloalkan.

3. Hợp chất lipid theo điểm 2, trong đó mỗi nhóm R₂ và R₃ độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm alkyl, nhóm metoxy, hoặc nhóm etoxy.

4. Hợp chất lipid theo điểm 2, trong đó mỗi nhóm R_2 và R_3 độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm etyl, nhóm metoxy, nhóm etoxy, hoặc nhóm phenyl; hoặc R_2 và R_3 được kết nối để tạo ra nhóm xyclobutan.

5. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó một trong số R_2 và R_3 là nguyên tử hydro và nhóm còn lại được chọn từ nhóm hydroxy, nhóm alkyl, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy, nhóm axyloxy, nhóm axyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm aryl, nhóm alkylthio, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carboxy, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amino, hoặc nhóm alkylamino.

6. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó R_2 và R_3 là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm hydroxy, nhóm alkyl, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy, nhóm axyloxy, nhóm axyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm aryl, nhóm alkylthio, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carboxy, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, hoặc nhóm amino.

7. Hợp chất lipid theo điểm 6, trong đó R_2 và R_3 là các nhóm alkyl.

8. Hợp chất lipid theo điểm 7, trong đó R_2 và R_3 là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, hoặc nhóm isopropyl.

9. Hợp chất lipid theo điểm 7, trong đó R_2 và R_3 là các nhóm etyl.

10. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó R_1 là nhóm C_{10} - C_{22} alkenyl có từ 3 đến 6 liên kết đôi được ngăn cách bởi metylen trong cấu hình Z.

11. Hợp chất lipid theo điểm 10, trong đó hợp chất lipid này được tạo ra từ axit béo đa bất bão hòa.

12. Hợp chất lipid theo điểm 10, trong đó R_1 là nhóm C_{10} - C_{22} alkenyl có từ 3 đến 6 liên kết đôi.

13. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó R_1 là nhóm $C_{14}-C_{22}$ alkenyl có từ 3 đến 6 liên kết đôi được ngăn cách bởi metylen trong cấu hình Z, trong đó liên kết đôi thứ nhất trong số ít nhất một liên kết đôi nằm ở liên kết cacbon-cacbon thứ ba từ đầu omega (w) của mạch cacbon.

14. Hợp chất lipid theo điểm 13, trong đó R_1 là nhóm $C_{14}-C_{22}$ alkenyl có 5 hoặc 6 liên kết đôi.

15. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó R_1 là nhóm $C_{10}-C_{22}$ alkynyl, hợp chất lipid này được tạo ra từ các lipid chứa từ 1 đến 6 liên kết ba.

16. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó Y là lưu huỳnh.

17. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó Y là sulfoxit.

18. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó Y là sulfon.

19. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó ở dạng este.

20. Hợp chất lipid theo điểm 19, trong đó X là axit carboxylic.

21. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó:

R_2 và R_3 là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nhóm hydroxy, nhóm alkyl, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy, nhóm alkyloxy, nhóm axyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm aryl, nhóm alkylthio, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carboxy, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, hoặc nhóm amino; và X là axit carboxylic.

22. Hợp chất lipid theo điểm 21, trong đó R_2 và R_3 là các nhóm alkyl.

23. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó muối của hợp chất lipid này chứa cation hóa trị một, cation hóa trị hai, hoặc cation đa hóa trị.

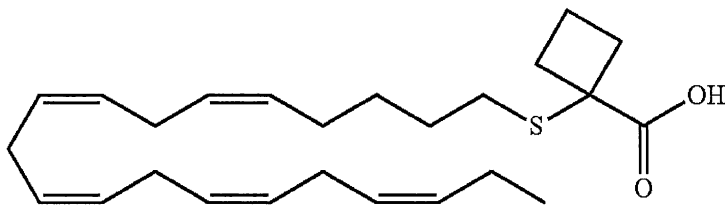
24. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó hợp chất lipid này chứa hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang hoặc ở dạng racemic.

25. Hợp chất lipid theo điểm 24, trong đó hợp chất này ở dạng chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh.

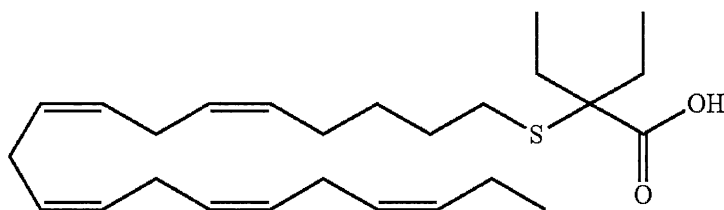
26. Hợp chất lipid theo điểm 24, trong đó hợp chất này ở dạng chất đồng phân lập thể R của nó.

27. Hợp chất lipid theo điểm 24, trong đó hợp chất này ở dạng chất đồng phân lập thể S của nó.

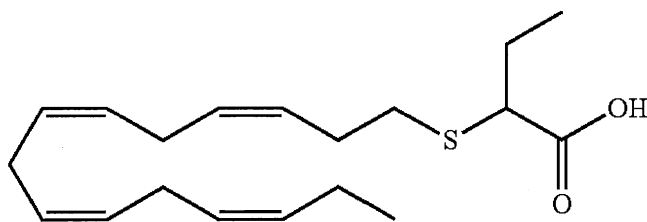
28. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:



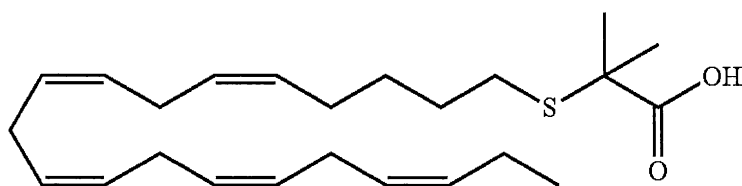
axit 1-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)cyclobutancarboxylic;



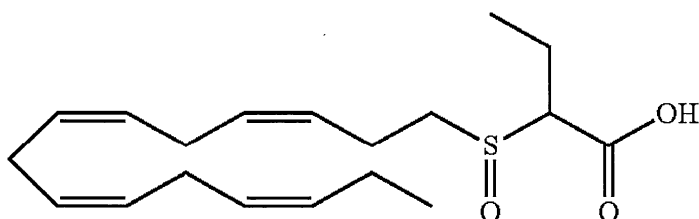
axit 2-ethyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic;



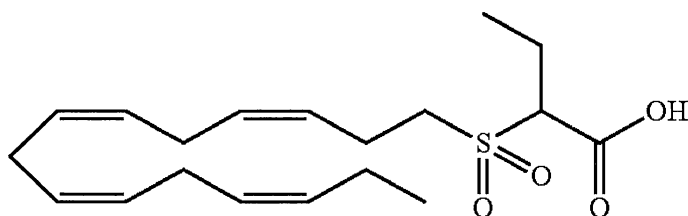
axit 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylthio)butanoic;



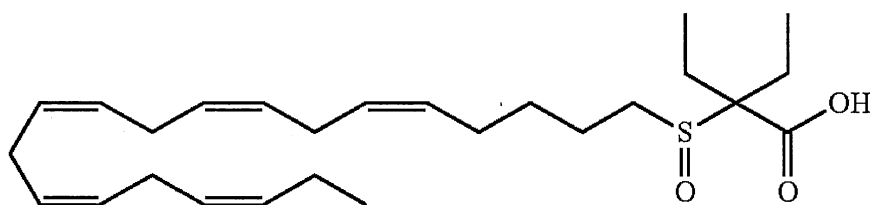
axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)-2-metylpropanoic;



axit 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylsulfinyl)butanoic;

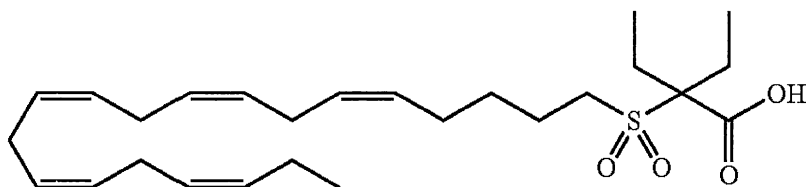


axit 2-((3Z,6Z,9Z,12Z)-pentadeca-3,6,9,12-tetraenylsulfonyl)butanoic;



axit 2-etyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylsulfinyl)butanoic;

hoặc



axit 2-etyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylsulfonyl)butanoic.

29. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó:

X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, trong đó dẫn xuất này là monoglyxerit, diglyxerit, triglyxerit, phospholipit, este của axit carboxylic, hoặc carboxamit; và Y là lưu huỳnh.

30. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó:

R_1 là nhóm C_{10} - C_{22} alkenyl có từ 3 đến 6 liên kết đôi được ngăn cách bởi metylen trong cấu hình Z, hợp chất lipid này được tạo ra từ axit béo đa bất bão hòa;

X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, trong đó dẫn xuất này là monoglyxerit, diglyxerit, triglyxerit, phospholipit, este của axit carboxylic, hoặc carboxamit; và Y là lưu huỳnh.

31. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó:

R_1 là nhóm C_{10} - C_{22} alkynyl, hợp chất lipid được tạo ra từ các lipid chứa từ 1 đến 6 liên kết ba; và

X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, trong đó dẫn xuất này là monoglyxerit, diglyxerit, triglyxerit, phospholipit, este của axit carboxylic, hoặc carboxamit; và Y là lưu huỳnh.

32. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó:

R_1 được chọn từ nhóm C_{10} - C_{22} alkenyl có từ 3 đến 6 liên kết đôi được ngăn cách bởi metylen trong cấu hình Z hoặc nhóm C_{10} - C_{22} alkynyl có từ 1 đến 6 liên kết ba;

X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, trong đó dẫn xuất này là monoglyxerit, diglyxerit, triglyxerit, phospholipit, este của axit carboxylic, hoặc carboxamit; và Y là sulfoxit hoặc sulfon.

33. Chế phẩm thực phẩm bổ sung chứa ít nhất một hợp chất lipid theo điểm 1.

34. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất lipid theo điểm 1.

35. Dược phẩm theo điểm 34, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một chất mang, tá dược, chất pha loãng dược dụng, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

36. Dược phẩm theo điểm 34, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một chất chống oxy hóa dược dụng.

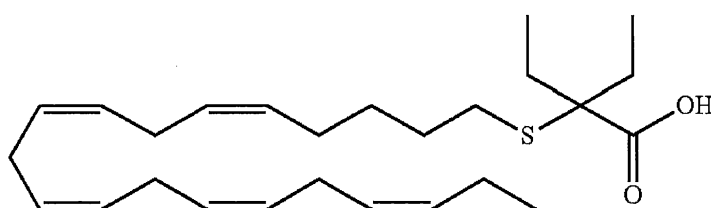
37. Dược phẩm theo điểm 36, trong đó ít nhất một chất chống oxy hóa được dụng là tocopherol.
38. Dược phẩm theo điểm 34, trong đó dược phẩm này được bào chế để dùng qua đường miệng.
39. Dược phẩm theo điểm 38, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nang hoặc viên nén.
40. Dược phẩm theo điểm 34, trong đó dược phẩm này được bào chế để tạo ra liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 1 mg đến 10 g hợp chất lipid.
41. Dược phẩm theo điểm 40, trong đó dược phẩm này được bào chế để tạo ra liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 50 mg đến 1 g hợp chất lipid.
42. Dược phẩm theo điểm 41, trong đó dược phẩm này được bào chế để tạo ra liều hàng ngày nằm trong khoảng từ 50 mg đến 200 mg hợp chất lipid.
43. Chế phẩm lipid chứa ít nhất một hợp chất lipid theo điểm 1.
44. Chế phẩm lipid theo điểm 43, trong đó ít nhất một hợp chất lipid chiếm ít nhất 60% trọng lượng của chế phẩm lipid này.
45. Chế phẩm lipid theo điểm 43, trong đó ít nhất một hợp chất lipid chiếm ít nhất 80% trọng lượng của chế phẩm lipid này.
46. Chế phẩm lipid theo điểm 43, trong đó chế phẩm này còn chứa ít nhất một chất chống oxy hóa được dụng.
47. Chế phẩm lipid theo điểm 46, trong đó ít nhất một chất chống oxy hóa được dụng là tocopherol.

48. Hợp chất lipid theo điểm 23, trong đó cation hóa trị một được chọn từ Li^+ , Na^+ , K^+ , NH_4^+ , meglumin, tris(hydroxymetyl)aminometan, dietylamín, hoặc arginin.

49. Hợp chất lipid theo điểm 23, trong đó cation hóa trị hai được chọn từ Mg^{2+} , Ca^{2+} , etylendiamin, hoặc piperazin.

50. Hợp chất lipid theo điểm 23, trong đó cation đa hóa trị được chọn từ chitosan.

51. Hợp chất lipid theo điểm 28, trong đó hợp chất này là:



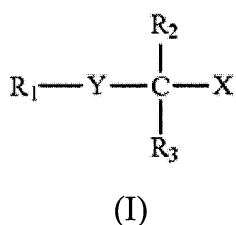
axit 2-etyl-2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic.

52. Chế phẩm lipid chứa hợp chất lipid theo điểm 51.

53. Chế phẩm lipid theo điểm 52, trong đó chế phẩm này là dược phẩm.

54. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó xycloalkan được chọn từ xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, hoặc xyclohexan.

55. Hợp chất lipid có công thức (I):



trong đó:

R_1 được chọn từ nhóm $\text{C}_{10}\text{-C}_{22}$ alkenyl có từ 3 đến 6 liên kết đôi được ngăn cách bởi metylen trong cấu hình Z;

R_2 và R_3 là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm alkyl, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy, nhóm

axyloxy, nhóm axyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm aryl, nhóm alkylthio, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carboxy, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amino, hoặc nhóm alkylamino, miễn là R_2 và R_3 không cùng là nguyên tử hydro; hoặc

R_2 và R_3 được kết nối để tạo ra xycloalkan;

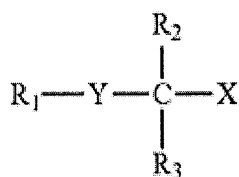
Y được chọn từ lưu huỳnh, sulfoxit, và sulfon;

X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, trong đó dẫn xuất này là este của axit carboxylic, hoặc carboxamid, monoglycerit, diglycerit, triglycerit hoặc phospholipit;

hoặc muối được dụng của nó,

với điều kiện là hợp chất có công thức (I) không phải là axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic.

56. Hợp chất lipid có công thức (I):



(I)

trong đó:

R_1 được chọn từ nhóm C_{10} - C_{22} alkenyl có từ 3 đến 6 liên kết đôi được ngăn cách bởi metylen trong cấu hình Z hoặc nhóm C_{18} - C_{22} alkynyl có từ 1 đến 6 liên kết ba;

R_2 và R_3 là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm alkyl, nguyên tử halogen, nhóm alkoxy, nhóm axyloxy, nhóm axyl, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm aryl, nhóm alkylthio, nhóm alkoxycarbonyl, nhóm carboxy, nhóm alkylsulfinyl, nhóm alkylsulfonyl, nhóm amino, hoặc nhóm alkylamino, miễn là R_2 và R_3 không cùng là nguyên tử hydro; hoặc

R_2 và R_3 được kết nối để tạo ra xycloalkan;

Y được chọn từ lưu huỳnh, sulfoxit, và sulfon;

X là axit carboxylic hoặc dẫn xuất của nó, trong đó dẫn xuất này là este của axit carboxylic, hoặc carboxamit, monoglyxerit, diglyxerit, triglyxerit hoặc phospholipit;

hoặc muối được dụng của nó,

với điều kiện là hợp chất có công thức (I) không phải là axit 2-((5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-icosa-5,8,11,14,17-pentaenylthio)butanoic.

57. Hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó X là carboxamit được chọn từ nhóm bao gồm N-metyl carboxamit, N,N-dimetyl carboxamit, N-etyl carboxamit, và N,N-dietyl carboxamit.

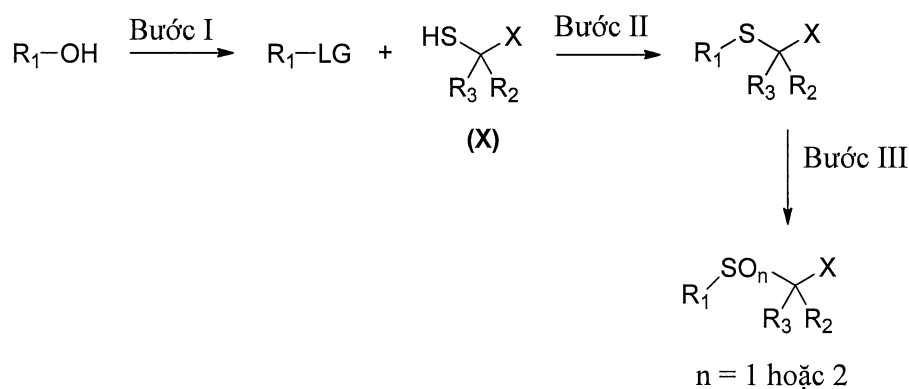
58. Hợp chất lipid theo điểm 55, trong đó X là carboxamit được chọn từ nhóm bao gồm N-metyl carboxamit, N,N-dimetyl carboxamit, N-etyl carboxamit, và N,N-dietyl carboxamit.

59. Hợp chất lipid theo điểm 56, trong đó X là carboxamit được chọn từ nhóm bao gồm N-metyl carboxamit, N,N-dimetyl carboxamit, N-etyl carboxamit, và N,N-dietyl carboxamit.

60. Phương pháp điều chế hợp chất lipid theo điểm 1, trong đó phương pháp này được chọn trong số các phương pháp sau đây:

Phương pháp I

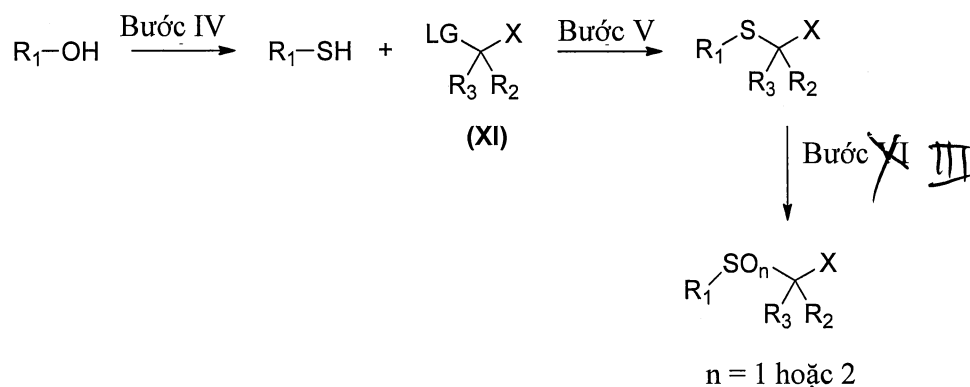
Phương pháp này bao gồm các bước:



trong đó R₁, R₂, R₃, và X như được xác định trong các điểm từ 1 đến 25, và LG là nhóm rời chuyển như mesylat, tosylat, hoặc halogen thích hợp;

Phương pháp II

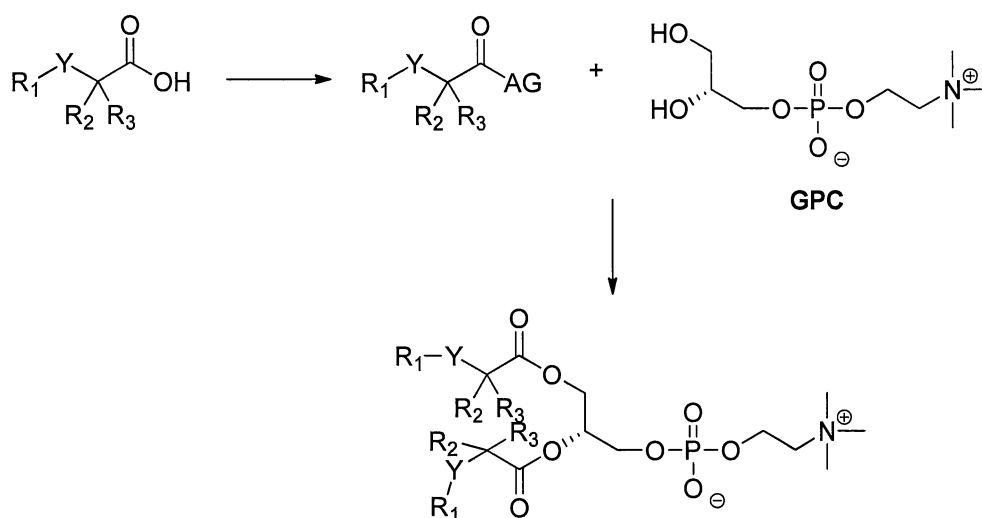
Phương pháp này bao gồm các bước:



trong đó R_1, R_2, R_3 , và X như được xác định trong các điểm từ 1 đến 25;

Phương pháp III

Phương pháp này bao gồm các bước:



trong đó R_1 , R_2 , R_3 , và Y như được xác định trong các điểm từ 1 đến 25, và AG là nhóm axyl;

Phương pháp IV

Phương pháp này bao gồm bước kết hợp lượng dư axit béo với glyxerol bằng cách sử dụng dimethylaminopyridin (DMAP) và 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) để điều chế có công thức (I), trong đó R₁,

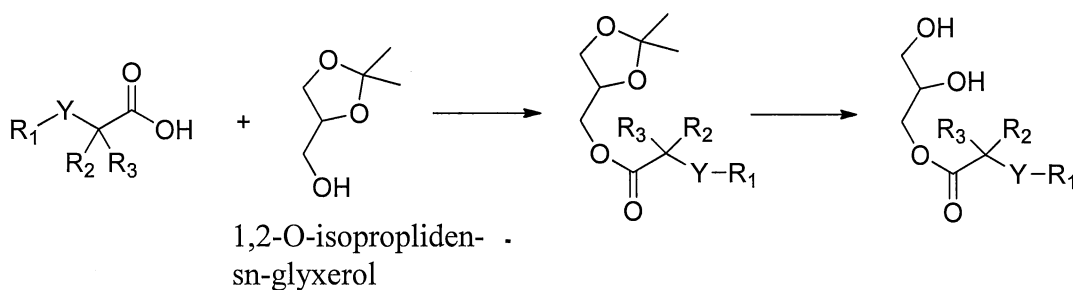
R_2 , R_3 và Y như được xác định trong các điểm từ 1 đến 25, và X là axit carboxylic ở dạng triglyxerit;

Phương pháp V

Phương pháp này bao gồm bước cho 2 đương lượng axit béo phản ứng với 1 đương lượng glyxerol với sự có mặt của 1,3-dioxyclohexylcarbodiimide (DCC) và 4-dimethylaminopyridin (DMAP) để điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó R_1 , R_2 , R_3 và Y như được xác định trong các điểm từ 1 đến 25, và X là axit carboxylic ở dạng diglyxerit; hoặc

Phương pháp VI

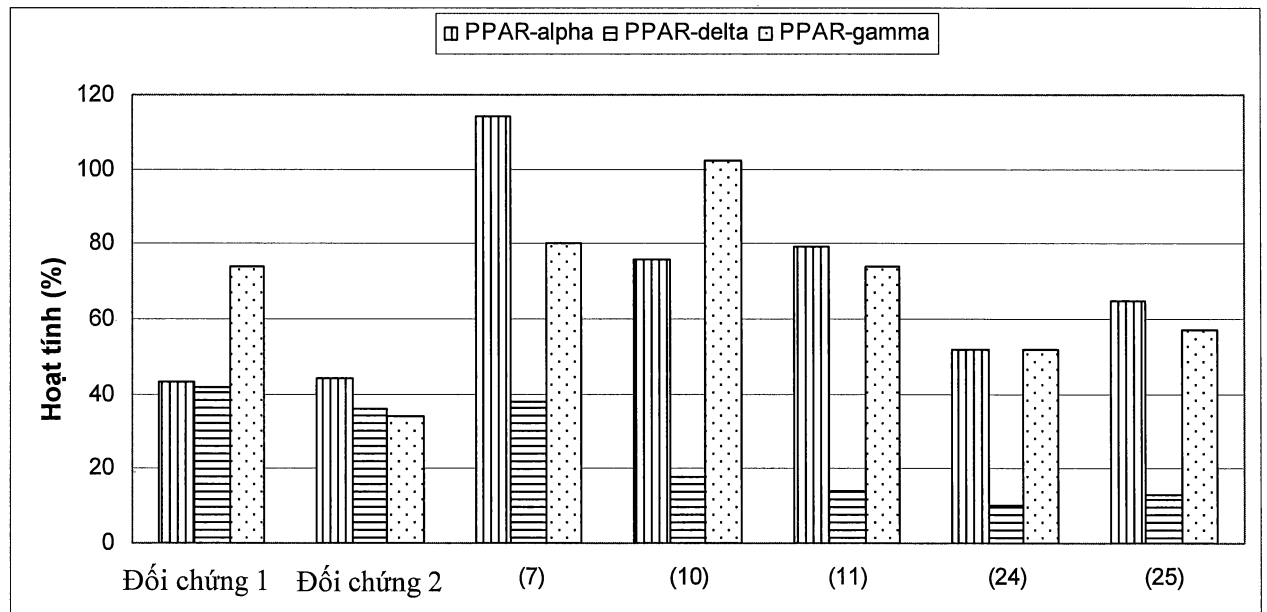
Phương pháp này bao gồm các bước:

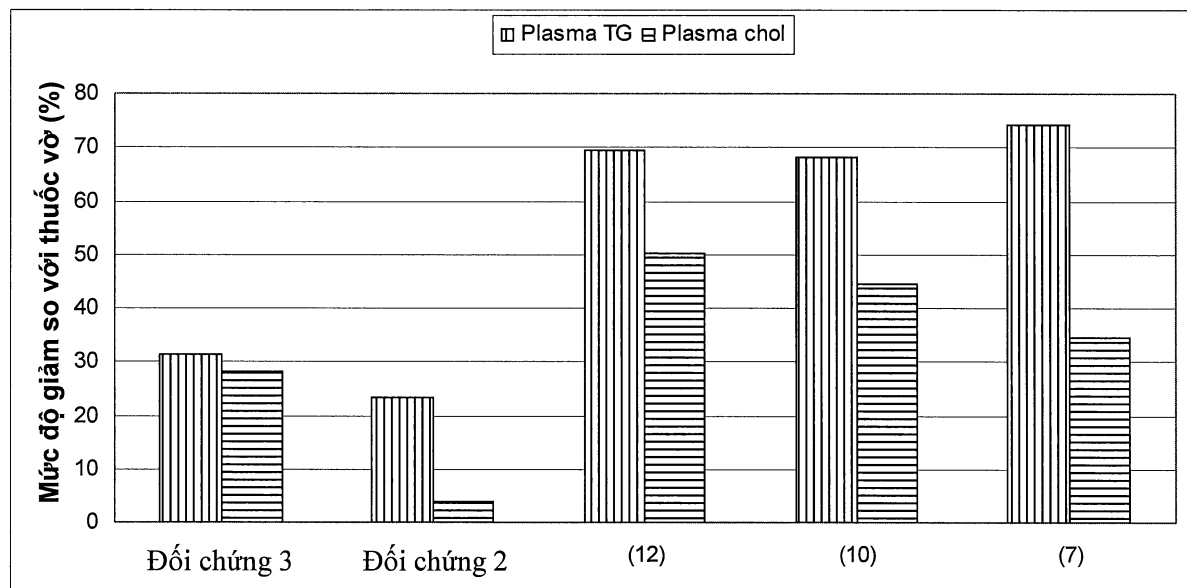


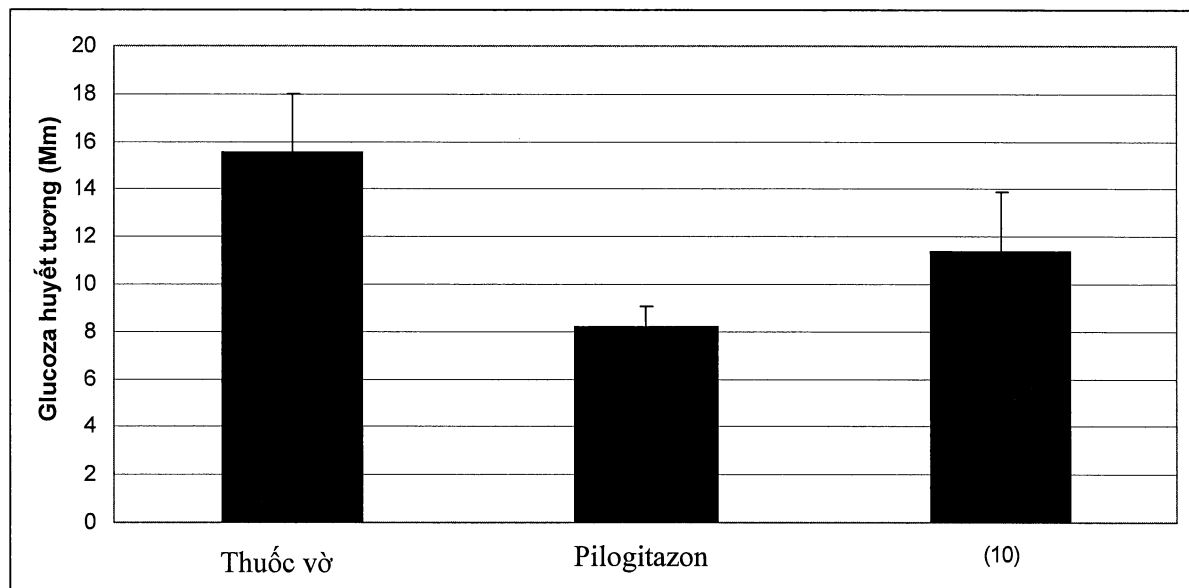
trong đó R_1 , R_2 , R_3 và Y như được xác định trong các điểm từ 1 đến 25.

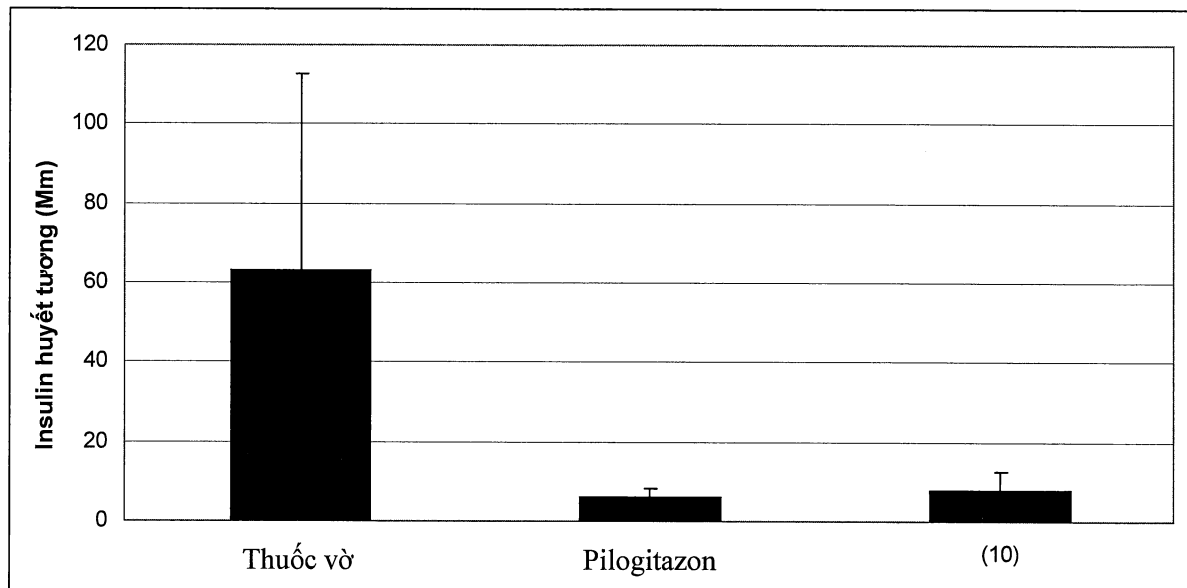
61. Phương pháp theo điểm 60, trong đó nguyên liệu thô có thể có nguồn gốc từ nguồn thực vật, vi sinh vật, và/hoặc động vật.

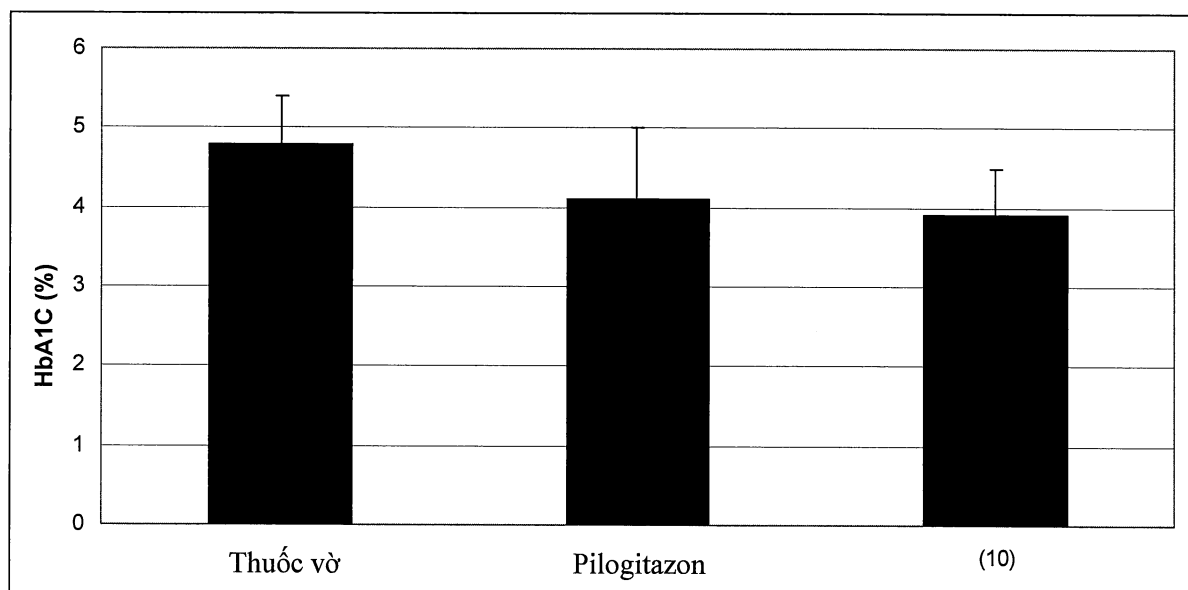
62. Phương pháp theo điểm 61, trong đó nguồn động vật là dầu hải sản, dầu cá hoặc dầu nhuyễn thể.

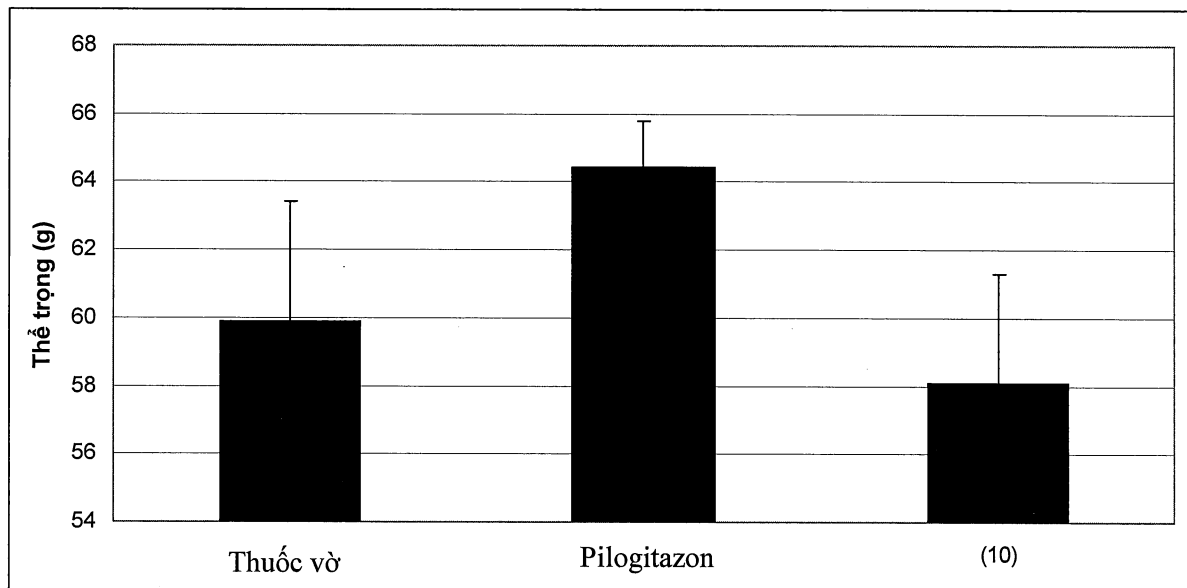
**Fig. 1**

**Fig. 2**

**Fig. 3**

**Fig. 4**

**Fig. 5**

**Fig. 6**