

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 037371

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.03.19

(21) Номер заявки
201890776

(22) Дата подачи заявки
2016.10.05

(51) Int. Cl. C07D 233/64 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 405/10 (2006.01)
A61K 31/4174 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 21/00 (2006.01)

(54) АГОНИСТЫ PPAR, СОЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/238,629; 62/243,263; 62/352,348

(32) 2015.10.07; 2015.10.19; 2016.06.20

(33) US

(43) 2018.09.28

(86) PCT/US2016/055521

(87) WO 2017/062468 2017.04.13

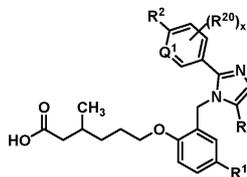
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МИТОБРИДЖ, ИНК.; ДЗЕ
СОЛК ИНСТИТЮТ ФОР
БАЙОЛОДЖИКАЛ СТАДИЗ (US)

(56) WO-A1-2016057658
WO-A1-2014165827

(72) Изобретатель:
Даунс Майкл, Эванс Рональд М.,
Клюге Артур, Лагу Бхарат (US),
Миура Масанори (JP), Паниграхи
Сунил Кумар (IN), Патейн Майкл
(US), Самаждар Сусанта, Сенайар
Рамеш (IN), Такахаши Тайсукэ (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении представлено соединение формулы (I)



(I):

или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой водород, галоген, -C₁-C₄-алкил, -C₁-C₄-галогеналкил, -CN, -C₁-C₄-алкокси, -C₁-C₄-галогеналкокси или -C₃-C₆-циклоалкил; Q¹ представляет собой CH; R² представляет собой галоген, -C₁-C₄-алкил, -C₁-C₄-галогеналкил, -S(C₁-C₄-алкил) или фуранил, где фуранил необязательно может быть замещен -C₁-C₄-алкилом; x равен 1 или 2; каждый R²⁰ независимо представляет собой водород, галоген, -C₁-C₄-алкил, -CN или -C₁-C₄-алкокси и R³ представляет собой -CH₃ или -CD₃. В изобретении также представлены фармацевтическая композиция, способ лечения и применение соединения или композиции по изобретению в лечении связанного с PPAR δ заболевания или состояния у субъекта, выбранного из нарушения мышечной структуры и почечного заболевания.

B1

037371

037371

B1

Ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США с серийным № 62/238629, поданной 7 октября 2015 г, предварительной заявкой на выдачу патента США с серийным № 62/243263, поданной 19 октября 2015 г, и предварительной заявкой на выдачу патента США с серийным № 62/352348, поданной 20 июня 2016 г. Полное содержание каждой из данных заявок включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящая заявка относится к агонистам активируемых пролифератором пероксисом рецепторов (PPAR), в частности PPAR-дельта (PPAR δ), и к способам их применения, таким как для лечения или предупреждения одного или нескольких связанных с PPAR δ заболеваний.

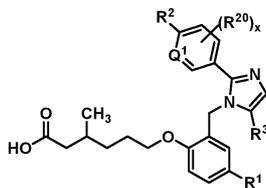
Предшествующий уровень техники изобретения

Активируемый пролифератором пероксисом рецептор-дельта (PPAR δ) является ядерным рецептором, который способен регулировать митохондриальный биосинтез. Как показано в PCT/2014/033088, включенной в настоящий документ посредством ссылки, модулирующая активность PPAR δ применима для лечения заболеваний, задержек развития и симптомов, связанных с дисфункцией митохондрий, таких как болезнь Альперса, MERRF - миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами, синдром Пирсона и подобных. Модуляция активности PPAR δ эффективна при лечении других состояний, таких как мышечные заболевания, демиелинизирующие заболевания, сосудистые заболевания и метаболические заболевания. Действительно, PPAR δ является важной биологической целью для соединений, используемых для лечения и предупреждения митохондриальных заболеваний, связанных с мышцами заболеваний и расстройств, а также других родственных состояний.

Следовательно, в данной области сохраняется потребность в новых соединениях, способных эффективно и безопасно активировать PPAR δ *in vitro* и *in vivo*. Также существует потребность в активирующих PPAR δ соединениях с улучшенными фармакокинетическими свойствами и улучшенной метаболической стабильностью. Настоящее изобретение отвечает этим и другим таким потребностям.

Краткое раскрытие изобретения

Представленный в настоящем изобретении один вариант осуществления относится к соединению формулы (I)



(I);

или его фармацевтически приемлемой соли,

где R¹ представляет собой водород, галоген, -C₁-C₄-алкил, -C₁-C₄-галогеналкил, -CN, -C₁-C₄-алкокси, -C₁-C₄-галогеналкокси или -C₃-C₆-циклоалкил;

R² представляет собой H;

R² представляет собой галоген, -C₁-C₄-алкил, -C₁-C₄-галогеналкил, -S(C₁-C₄-алкил) или фуранил, где фуранил необязательно может быть замещен -C₁-C₄-алкилом;

x представляет собой целое число со значением 1 или 2;

каждый R²⁰ независимо представляет собой водород, галоген, -C₁-C₄-алкил, -CN или -C₁-C₄-алкокси;

R³ представляет собой -CH₃ или -CD₃.

Другой вариант осуществления изобретения относится к соединению, представляющему собой (R)-6-(2-((2-(4-(фуран-2-ил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

Еще один вариант осуществления изобретения относится к соединению, представляющему собой (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановую кислоту или ее фармацевтически приемлемую соль.

Еще один вариант осуществления изобретения относится к фармацевтической композиции для лечения связанного с PPAR δ заболевания или состояния у субъекта, содержащей фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель и соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

Еще один вариант осуществления изобретения относится к способу лечения связанного с PPAR δ заболевания или состояния у субъекта, выбранного из нарушения мышечной структуры и почечного заболевания, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более соединений согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно изобретению.

Еще один вариант осуществления изобретения относится к применению соединения согласно на-

стоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции согласно изобретению в лечении связанного с PPAR δ заболевания или состояния у субъекта, выбранного из нарушения мышечной структуры и почечного заболевания.

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 изображен график, демонстрирующий усиления окисления жирных кислот при введении соединения 2d в клетках больного мышечной дистрофией Дюшенна (DMD).

На фиг. 2 изображен график, демонстрирующий усиления митохондриального биогенеза при лечении соединением 2d в клетках больного DMD.

На фиг. 3 изображен график, демонстрирующий повышения расстояния пробега на беговой дорожке на мышинной модели DMD (mdx) с соединением 2d.

На фиг. 4 изображен график, демонстрирующий снижение патологической оценки некроза в квадрицепсе mdx при обработке соединением 2d.

На фиг. 5 изображен график, демонстрирующий уменьшение размера некротической области при введении соединения 2d мышам mdx.

На фиг. 6 изображен график, демонстрирующий уменьшение воспаления в четырехглавой мышце на mdx при введении соединения 2d.

На фиг. 7 изображен график, демонстрирующий усиление регенерации четырехглавой мышцы при введении соединения 2d мышам mdx.

На фиг. 8 изображен график, демонстрирующий уменьшение некроза диафрагмальной мышцы при введении соединения 2d мышам mdx.

На фиг. 9 изображен график, демонстрирующий, что диафрагмальные мышцы mdx являются более фиброзными, чем диафрагмы здоровых недистрофичных контрольных мышей.

На фиг. 10 изображен график, демонстрирующий, что введение соединения 2d снижает фиброз диафрагмы у мышей mdx.

На фиг. 11 изображен график, демонстрирующий терапевтический эффект перорального введения соединения 2a (фиг. 11A), соединения 2d (фиг. 11B) и соединения 2n (фиг. 11C) на крысиной модели острого поражения почек.

Подробное раскрытие изобретения

В настоящем документе представлены, *inter alia*, соединения и композиции, содержащие такие соединения, которые применимы для усиления активности PPAR δ . В частности, в настоящем документе раскрываются способы модулирования активности PPAR δ для лечения заболеваний, задержек развития и симптомов, связанных с дисфункцией митохондрий (см., например, пример 1). Например, раскрываемые соединения и композиции применимы в лечении митохондриальных заболеваний, таких как болезнь Альперса, CPEO - хроническая прогрессирующая внешняя офтальмоплегия, синдром Кирнса-Сейра (KSS), наследственная оптическая нейропатия Лебера (LHON), MELAS - митохондриальная миопатия, энцефаломиопатия, лактатацидоз и подобные инсульту эпизоды, MERRF - миоклоническая эпилепсия с рваными мышечными волокнами, NARP - нейрогенная мышечная слабость, атаксия, пигментный ретинит и синдром Пирсона. В качестве альтернативы, раскрываемые соединения и композиции применимы в лечении других связанных с PPAR δ заболеваний, таких как почечные заболевания, мышечные заболевания, демиелинизирующие заболевания, сосудистые заболевания и метаболические заболевания. Например, в примере 3 описывается применение соединения 2d для улучшения митохондриального биогенеза и функции в мышечных клетках при мышечной дистрофии Дюшенна (DMD). В примере 4 описывается применение соединения 2d для усиления способности к упражнению на выносливость на мышинной модели мышечной дистрофии Дюшенна. В примере 5 описывается применение соединения 2d для уменьшения фенотипа дистрофической мышцы на мышинной модели мышечной дистрофии Дюшенна. В примере 6 описывается пероральное введение соединений 2a, 2d и 2n для снижения индуцированного ишемией-реперфузией повреждения почки у крыс.

Активируемый пролифератором пероксисом рецептор-дельта (PPAR- δ), также известный как активируемый пролифератором пероксисом рецептор-бета (PPAR- β) или как NR1C2 (подсемейство ядерных рецепторов 1, группа C, представитель 2), относится к белку ядерного рецептора, который функционирует как фактор транскрипции, регулирующий экспрессию генов. Лиганды PPAR δ могут обеспечивать пролиферацию миобластов после повреждения, такого как повреждение скелетной мускулатуры. Последовательности PPAR δ (OMIM 600409) являются общедоступными, например, из базы данных последовательностей GenBank® (например, под номерами доступа NP_001165289.1 (человек, белок), NP_035275 (мышь, белок), NM_001171818 (человек, нуклеиновая кислота) и NM_011145 (мышь, нуклеиновая кислота)).

В настоящем документе фраза "агонист PPAR δ " относится к веществам, которые повышают активность PPAR δ . Вещества могут быть тестированы по их агонистической активности в отношении PPAR δ путем введения вещества в контакт с клетками, экспрессирующими PPAR δ , выявления их связывания с PPAR δ , а затем выявления сигналов, которые служат индикатором активации PPAR δ .

Определения.

Термин "алкил", используемый отдельно или как часть большего фрагмента, такого как "алкокси", "галогеналкил", "галогеналкокси", "циклоалкил" и т.п., означает насыщенный алифатический одновалентный углеводородный радикал с неразветвленной или разветвленной цепью. Если конкретно не отмечено иное, алкильная группа типично содержит от 1 до 4 атомов углерода, например C₁-C₄-алкил. Используемая в настоящем описании "C₁-C₄-алкильная" группа означает радикал, содержащий от 1 до 4 атомов углерода в неразветвленном или разветвленном расположении, и включает в себя метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

"Алкокси" означает алкильный радикал, присоединенный через связывающий атом кислорода, представленный как -О-алкил. Например, "C₁-C₄-алкокси" включает в себя метокси, этокси, пропокси, изопропокси и бутокси.

Термины "галогеналкил" и "галогеналкокси" означают алкил или алкокси соответственно, замещенный одним или несколькими атомами галогена. Например, "C₁-C₄-галогеналкил" включает в себя фторметил, дифторметил, трифторметил, хлорметил, дихлорметил, бромметил, фторэтил, дифторэтил, дихлорэтил и хлорпропил, и "C₁-C₄-галогеналкокси" включает в себя фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, хлорметокси, дихлорметокси, бромметокси, фторэтокси, дифторэтокси, дихлорэтокси и хлорпропокси.

Термин "галоген" означает фтористый или фтор (F), хлористый или хлор (Cl), бромистый или бром (Br) или йодистый или йод (I).

Примеры "арила" включают в себя фенил, нафтил, антраценил, 1,2-дигидронафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, флуоренил, инданил и инденил.

"Циклоалкил" означает 3-12-членный насыщенный алифатический циклический углеводородный радикал. Он может быть моноциклическим, бициклическим (например, с мостиковыми связями или конденсированным бициклическим кольцом) или трициклическим. Например, моноциклический C₃-C₆-циклоалкил означает радикал, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, расположенных в моноциклическом кольце. Например, "C₃-C₆-циклоалкил" включает в себя без ограничения циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

"5- или 6-членный гетероцикл" означает радикал, содержащий от 5 или 6 кольцевых атомов (включая 1-3 кольцевых гетероатома), расположенных в моноциклическом кольце. Примеры "5- или 6-членного гетероцикла" включают в себя без ограничения морфолинил, тиоморфолинил, пирролидинонил, пирролидинил, пиперидинил, пиперазинил, гидантоинил, валеролактамыл, дигидроимидазол, дигидрофуранил, дигидропиранил, дигидропиридинил, дигидропиримидинил, дигидротиенил, дигидротиофенил, дигидротиопиранил, тетрагидроимидазол, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиридинил, тетрагидропиримидинил, тетрагидротиофенил и тетрагидротиопиранил.

"5-членный гетероарил" означает моноциклическую ароматическую кольцевую систему, содержащую пять кольцевых атомов, выбранных из углерода, и по меньшей мере один (типично от 1 до 3, более типично 1 или 2) гетероатом (например, кислород, азот или серу). Типичными примерами являются 5-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 атома, независимо выбранные из атомов азота, атомов серы и атомов кислорода, такие как пирролил, тиенил, фурил, имидазолил, пиразолил, изотиазолил, изоксазолил и т.п.

Если группа описана как "замещенная", неводородный заместитель присутствует вместо водорода на углероде, сере или азоте заместителя. Таким образом, например, замещенный алкил представляет собой алкил, где по меньшей мере один неводородный заместитель присутствует вместо водорода на алкильном заместителе. В качестве примера монофторалкил представляет собой алкил, замещенный фтористым заместителем, и дифторалкил представляет собой алкил, замещенный двумя фтористыми заместителями. Следует понимать, что если на заместителе более одного замещения, каждый неводородный заместитель может быть одинаковым или разным (если не отмечено иное). Специалисту настоящей области техники будет понятно, что представленные соединения и определения не включают в себя недопустимо замещенные образцы (например, метил, замещенный 5 разными группами, и т.п.) Такие недопустимо замещенные образцы очевидны для специалиста настоящей области техники.

Соединения с одним или несколькими хиральными центрами могут существовать в различных стереоизомерных формах. Стереои́зомерами являются соединения, которые отличаются только своим пространственным расположением. Стереои́зомеры включают в себя все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также рацематы и их смеси. Термин "геометрический изомер" относится к соединениям, содержащим по меньшей мере одну двойную связь, где двойная(ые) связь(и) может(гут) существовать в цис-, транс-, син-, анти-, напротив (E) и вместе (Z) формах, а также в виде их смесей. Если раскрытое соединение названо или изображено при помощи структуры без обозначения стереохимии, является понятным, что название или структура охватывают один или несколько возможных стереоизомеров, или геометрических изомеров, или смесь охватываемых стереоизомеров или геометрических изомеров.

Если геометрический изомер изображен при помощи названия или структуры, является понятным, что геометрическая изомерная чистота названного или изображенного геометрического изомера составляет по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% чистоты по массе. Геометрическую изомерную чистоту

ту определяют разделением массы названного или изображенного геометрического изомера в смеси на общую массу всех геометрических изомеров в смеси.

Рацемическая смесь означает 50% одного энантиомера и 50% соответствующего энантиомера. Если соединение с одним хиральным центром названо или изображено без обозначения стереохимии хирального центра, является понятным, что название или структура охватывают обе возможные энантиомерные формы (например, обе энантиомерно чистые, энантиомерно обогащенные или рацемические) соединения. Если соединение с двумя или несколькими хиральными центрами названо или изображено без обозначения стереохимии хиральных центров, является понятным, что название или структура охватывают обе возможные диастереомерные формы (например, диастереомерно чистые, диастереомерно обогащенные и эквимоллярные смеси одного или нескольких диастереомеров (например, рацемических смесей)) соединения.

Энантиомерные и диастереомерные смеси могут быть расщеплены на свои составляющие энантиомеры или стереоизомеры хорошо известными способами, такими как газовая хроматография с хиральной фазой, высокоэффективная жидкостная хроматография с хиральной фазой, кристаллизация соединения в виде хирального солевого комплекса или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Энантиомеры и диастереомеры также могут быть получены из диастереомерно или энантиомерно чистых промежуточных соединений, реагентов и катализаторов хорошо известными способами асимметрического синтеза.

Если соединение обозначено названием или структурой, которая означает простой энантиомер, если не отмечено иное, соединение является по меньшей мере на 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9% оптически чистым (также называется "энантиомерно чистым"). Оптическая чистота представляет собой массу в смеси названного или изображенного энантиомера, разделенную на общую массу в смеси обоих энантиомеров.

Если стереохимия раскрытого соединения названа или изображена при помощи структуры и названная или изображенная структура охватывает более одного стереоизомера (например, как в диастереомерной паре), является понятным, что включен один из охватываемых стереоизомеров или любая смесь охватываемых стереоизомеров. Дополнительно будет понятно, что стереоизомерная чистота названных или изображенных стереоизомеров составляет по меньшей мере 60, 70, 80, 90, 99 или 99,9 мас.%. Стереоизомерную чистоту в таком случае определяли путем разделения общей массы в смеси стереоизомеров, охватываемых названием или структурой, на общую массу в смеси всех стереоизомеров.

В идеи настоящего изобретения включены фармацевтически приемлемые соли раскрытых в настоящем изобретении соединений. Раскрытые соединения содержат основные аминные группы и, таким образом, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемой(ыми) кислотой(ами). Подходящие фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли описанных в настоящем изобретении соединений включают в себя соли неорганических кислот (таких как хлористоводородная кислота, бромистоводородные, фосфорные, азотные и серные кислоты) и органических кислот (таких как, например, уксусная кислота, бензолсульфоновые, бензойные, метансульфоновые и паратолуолсульфоновые кислоты). Например, согласно одному варианту осуществления кислотно-аддитивной солью является гемисульфатная соль. Соединения согласно идеям настоящего изобретения с кислотными группами, такими как группы карбоновой кислоты, могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемым(и) основанием(ями). Подходящие фармацевтически приемлемые основные соли включают в себя аммонийные соли, соли щелочных металлов (такие как соли натрия и калия), соли щелочноземельного металла (такие как соли магния и кальция) и органические основные соли (такие как меглюминовая соль).

Используемый в настоящем описании термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к фармацевтическим солям, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения при контакте с тканями людей и низших животных без неспецифической токсичности, раздражения и аллергической реакции и соответствуют приемлемому соотношению польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны из области техники; например, S.M. Berge, et al. описывает фармакологически приемлемые соли в J. Pharm. Sci., 1977, 66:1-19.

Нейтральные формы соединений по настоящему изобретению восстановлены из своих соответствующих солей путем приведения в контакт соли с основанием или кислотой и выделения исходного соединения традиционным способом. Исходная форма соединения может отличаться от различных солевых форм определенными физическими свойствами, такими как растворимость в полярных растворителях. Нейтральные формы раскрытых в настоящем описании соединений также включены в настоящее изобретение.

Используемые в настоящем описании термины "вводить", "вводимый", "введение" и т.п. относятся к способам, которые могут быть использованы для доставки композиций к требуемому участку биологического действия. Такие способы включают в себя без ограничения внутрисуставное (в суставы), внутривенное, внутримышечное, внутриопухолевое, внутрикожное, внутрибрюшинное, подкожное, пероральное, местное, внутриболоочное, ингаляционное, трансдермальное, ректальное введение и т.п. Техники введения, которые могут быть использованы со средствами и способами, описанными в настоящем

изобретении, обнаружены, например, в Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; and Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Подразумевается, что используемые в настоящем описании термины "совместное введение", "введенный в комбинации с" и их грамматические эквиваленты охватывают введение двух или нескольких терапевтических средств субъекту и предусмотрено, что они включают в себя схемы лечения, в которых средства вводили одинаковым или разным способом введения или в одно время или в разное. Согласно некоторым вариантам осуществления одно или несколько описанных в настоящем изобретении соединений будут совместно введены с другими средствами. Такие термины охватывают введение двух или нескольких средств субъекту, таким образом оба средства и/или их метаболиты находятся в субъекте в одно и то же время. Они включают в себя одновременное введение в отдельных композициях, введение в разное время в отдельных композициях и/или введение в композиции, в которой присутствуют оба средства. Таким образом, согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем изобретении соединения и другое(ие) средство(а) вводили в одной композиции. Согласно некоторым вариантам осуществления описанные в настоящем описании соединения и другое(ие) средство(а) добавлены в композицию.

Как правило, эффективное количество соединения, описанного в настоящем изобретении, варьирует в зависимости от различных факторов, таких как представленное лекарственное средство или соединение, фармацевтический состав, путь введения, тип заболевания или нарушения, особенности субъекта или хозяина, которого лечили, и т.п., и при этом оно может быть установлено обычным способом специалистом настоящей области техники. Эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть легко установлено специалистом известными из настоящей области техники способами.

Термин "эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" означает количество, вводимое субъекту, которое приводит к целесообразным или требуемым результатам, включая клинические результаты, например ингибирует, подавляет или снижает симптомы состояния, которое лечили, у субъекта по сравнению с контролем. Например, терапевтически эффективное количество может быть представлено в стандартной лекарственной форме (например, от 1 мг до приблизительно 50 г в сутки, например от 1 мг до приблизительно 5 г в сутки).

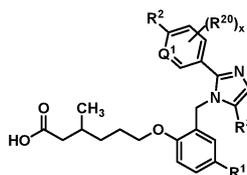
Отдельный способ введения и схема приема будут выбраны лечащим врачом, принимая во внимание данные случая (например, субъект, заболевание, предполагаемое течение заболевания, особый режим лечения и является ли лечение профилактическим). Лечение может включать в себя суточные или несколько раз в сутки или не каждый день (такие как еженедельно или ежемесячно и т.п.) дозы в течение от нескольких дней до месяцев или даже лет. Тем не менее, специалисту настоящей области техники будут сразу понятны соответствующие и/или эквивалентные дозы, исходя из дозировок принятых композиций для лечения связанного с PPAR δ заболевания с применением раскрытых PPAR агонистов для ориентации.

"Субъектом" является млекопитающее, предпочтительно человек, но также может быть и животное при необходимости ветеринарного лечения, например домашние животные (например, собаки, кошки и т.п.), сельскохозяйственные животные (например, коровы, овцы, свиньи, лошади и т.п.) и лабораторные животные (например, крысы, мыши, морские свинки и т.п.).

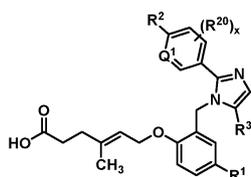
"Фармацевтически приемлемый наполнитель" и "фармацевтически приемлемый наполнитель" относится к веществу, которое способствует образованию и/или введению активного средства и/или абсорбции субъекту и может быть включен в композиции настоящего раскрытия без оказания значительно побочного токсикологического действия на субъект. Неограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей и наполнителей включают в себя воду, NaCl, физиологические солевые растворы, лактат Рингера, нормальную сахарозу, нормальную глюкозу, связующие, наполнители, разрыхлители, смазочные вещества, покрытия, подсластители, вкусоароматические добавки, солевые растворы (такие как раствор Рингера), спирты, масла, желатин, углеводы, такие как лактоза, амилоза или крахмал, сложные эфиры жирной кислоты, гидроксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин и красящие вещества, и т.п. Такие препараты могут быть стерилизованными и, при необходимости, смешаны со вспомогательными средствами, такими как смазочные вещества, консерванты, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы, соли для оказания влияния на осмотическое давление, буферы, красящие и/или ароматические вещества, и т.п., которые пагубным образом не реагируют с или не взаимодействуют с активностью представленных в настоящем изобретении соединений. Специалист настоящей области техники отметит, что другие фармацевтические носители и наполнители являются подходящими для применения с раскрытыми соединениями.

Соединения по изобретению

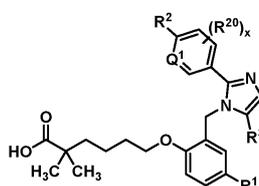
В настоящем изобретении раскрыты варианты осуществления соединения общих формул (I), (II) или (III)



(I);



(II); или



(III),

или его фармацевтически приемлемой соли,

где R^1 представляет собой водород, галоген, $-C_1-C_4$ -алкил, $-C_1-C_4$ -галогеналкил, $-CN$, $-C_1-C_4$ -алкокси, $-C_1-C_4$ -галогеналкокси или $-C_3-C_6$ -циклоалкил;

Q^1 представляет собой CH или N ;

R^2 представляет собой водород, галоген, $-CN$, $-C_1-C_4$ -алкил, $-C_1-C_4$ -галогеналкил, $-C_3-C_6$ -циклоалкил, $-C_1-C_4$ -алкокси, $-C_1-C_4$ -галогеналкокси, $-S(C_1-C_4$ -алкил), $-SO_2(C_1-C_4$ -алкил), 5- или 6-членный гетероцикл, арил, 5-членный гетероарил, $\equiv R^{2A}$, $-O(CH_2)_m R^{2B}$, $-NH(C_1-C_4$ -алкил), $-N(C_1-C_4$ -алкил) $_2$ или $-C(O)(C_1-C_4$ -алкил), где арил и гетероарил необязательно замещены галогеном, $-OH$, $-CN$, $-C_1-C_4$ -алкилом, формилом, ацетилом, ацетокси или карбокси, и где m представляет собой целое число со значением 1, 2 или 3;

x представляет собой целое число со значением 1 или 2;

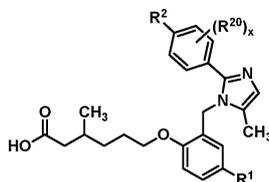
R^{2A} и R^{2B} , каждый независимо, представляют собой $-C_1-C_4$ -алкил, $-C_1-C_4$ -галогеналкил или $-C_3-C_6$ -циклоалкил;

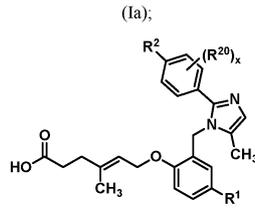
каждый R^{20} независимо представляет собой водород, галоген, $-C_1-C_4$ -алкил, $-CN$ или $-C_1-C_4$ -алкокси;

R^3 представляет собой CH_3 или CD_3 .

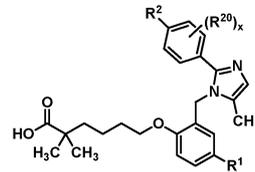
Согласно 1 варианту осуществления соединение характеризуется структурными формулами (I), (II) или (III), где R^3 представляет собой CH_3 , а оставшиеся переменные таковы, как определено выше.

Согласно 2 варианту осуществления соединение характеризуется структурой формул (Ia), (IIa) или (IIIa)





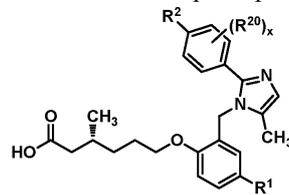
(IIa); или



(IIIa);

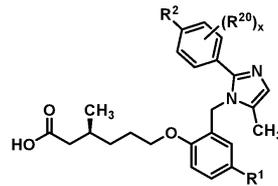
или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные таковы, как определено для формул (I), (II) и (III).

Согласно 3 варианту осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Iaa)



(Iaa);

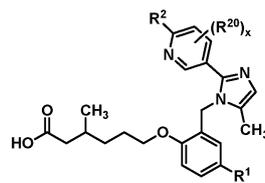
или, альтернативно, структурой формулы (Iaa')



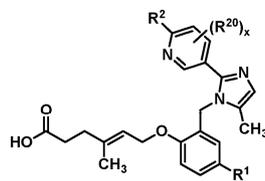
(Iaa');

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные таковы, как определено в 1 варианте осуществления.

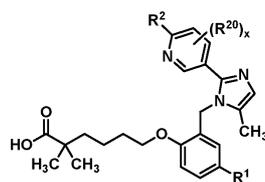
Согласно 4 варианту осуществления соединение характеризуется структурой формул (Ib), (IIb) или (IIIb)



(Ib);



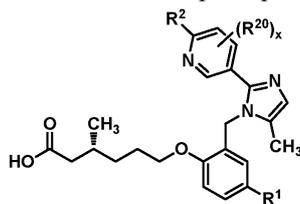
(IIb); или



(IIIb);

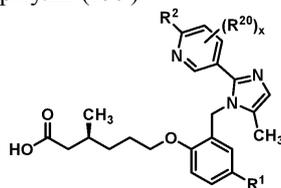
или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные таковы, как определено в 1 варианте осуществления.

Согласно 5 варианту осуществления соединение характеризуется структурой формулы (Ibb)



(Ibb);

или, альтернативно, структурой формулы (Ibb')



(Ibb');

или его фармацевтически приемлемая соль, где переменные таковы, как определено в 1 варианте осуществления.

Согласно 6 варианту осуществления соединение характеризуется структурой любой из формул (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) или (Ibb), где R² представляет собой галоген, -C₁-C₄-алкил, -C₁-C₄-галогеналкил, -C₁-C₄-галогеналкокси, -S(C₁-C₄-алкил) или фуранил, где фуранил необязательно может быть замещен -C₁-C₄-алкилом; а оставшиеся переменные таковы, как определено в 1 варианте осуществления.

Согласно 7 варианту осуществления соединение характеризуется структурой любой из формул (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) или (Ibb), где R² представляет собой галоген, -CH₃, -C₁-галогеналкил, -C₁-галогеналкокси, -SCH₃ или фуранил, где фуранил необязательно может быть замещен -CH₃; а оставшиеся переменные таковы, как определено в 1 варианте осуществления.

Согласно 8 варианту осуществления соединение характеризуется структурой любой из формул (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) или (Ibb), где R² представляет собой галоген, -CH₃, -C₁-галогеналкил, -C₁-галогеналкокси или -SCH₃, а оставшиеся переменные таковы, как определено в 1 варианте осуществления.

Согласно 9 варианту осуществления соединение характеризуется структурой любой из формул (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) или (Ibb), где R² представляет собой хлор, незамещенный фуранил, -CH₃, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂ или -SCH₃, а оставшиеся переменные таковы, как определено в 1 варианте осуществления.

Согласно 10 варианту осуществления соединение характеризуется структурой любой из формул (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) или (Ibb), где R² представляет собой -CF₃ или -OCF₃, а оставшиеся переменные таковы, как определено в 1 варианте осуществления.

Согласно 11 варианту осуществления соединение характеризуется структурой любой из формул (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) или (Ibb), где R² представляет собой -CF₃, а оставшиеся переменные таковы, как определено в 1 варианте осуществления.

Согласно 12 варианту осуществления соединение характеризуется структурой любой из формул (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) или (Ibb), где R¹ представляет собой водород или галоген; а оставшиеся переменные таковы, как определено в 1, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 варианте осуществления.

Согласно 13 варианту осуществления соединение характеризуется структурой любой из формул (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) или (Ibb), где R¹ представляет собой водород или фтор; а оставшиеся переменные таковы, как определено в 1, 6, 7, 8, 9, 10 или 11 варианте осуществления.

Согласно 14 варианту осуществления соединение характеризуется структурой любой из формул (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) или (Ibb), где каждый R²⁰ независимо представляет собой водород или галоген; а оставшиеся переменные таковы, как определено в 1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 варианте осуществления.

Согласно 15 варианту осуществления соединение характеризуется структурой любой из формул (I)-(III), (Ia)-(IIIa), (Iaa), (Ib)-(IIIb) или (Ibb), где R²⁰ представляет собой водород или фтор; а оставшиеся переменные таковы, как определено в 1, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 или 13 варианте осуществления.

Согласно 16 варианту осуществления соединения характеризуется структурой любой из формулы (Iaa) или (Ibb), где R¹ представляет собой водород или фтор, R² представляет собой C₁-C₄-галогеналкил или C₁-C₄-галогеналкокси, R²⁰ представляет собой водород и x представляет собой целое число со значением 1.

Согласно 17 варианту осуществления соединения характеризуется структурой любой из формулы (Iaa) или (Ibb), где R¹ представляет собой водород, R² представляет собой трифторметил или трифторме-

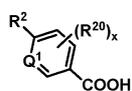
токси, R^{20} представляет собой водород и x представляет собой целое число со значением 1.

Согласно определенным вариантам осуществления настоящее изобретение относится к любому из соединений, изображенных в разделе примеров настоящей заявки; фармацевтически приемлемые соли, а также нейтральные формы таких соединений также включены в настоящее изобретение. Особым образом, раскрытые варианты осуществления относятся к любому из соединений, представленных в примерах 2a-2u; фармацевтически приемлемые соли, а также нейтральные формы таких соединений также включены в раскрытые варианты осуществления. Согласно предпочтительным вариантам осуществления раскрытые варианты осуществления относятся к любому из соединений 2a-2u; фармацевтически приемлемые соли, а также нейтральные формы таких соединений также включены в раскрытые варианты осуществления.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к гидратам или сольватам соединений, раскрытых в настоящем изобретении, таким как этаноляты, и кристаллическим полиморфным веществам любого из соединений формул (I), (II) и (III) или их фармацевтически приемлемым солям.

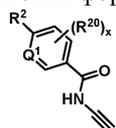
Способы получения соединений по изобретению

Раскрыты способы получения соединений формул (I), (II) и (III). В целом, соединение формулы (I), где R^3 представляет собой $-CH_3$, может быть получено путем осуществления взаимодействия соединения формулы (IV)



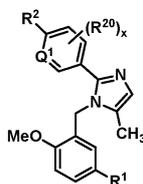
(IV)

с проп-2-ин-1-амином с получением соединения формулы (V)



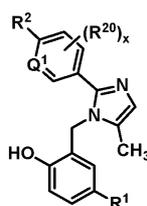
(V)

Далее осуществляли взаимодействие соединения формулы (V) с 2-метоксибензиламином с получением соединения формулы (VI)



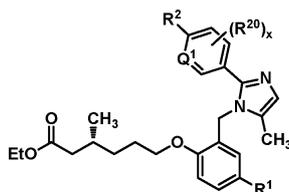
(VI)

Соединение формулы (IV) затем могут подвергать условиям деметилирования с получением соединения формулы (VII)



(VII)

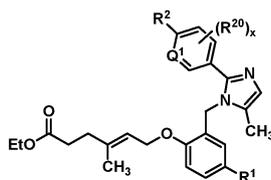
Соединение формулы (VII) может реагировать с (R)-этил-6-бром-3-метилгексаноатом с получением соединения формулы (VIII)



(VIII)

Далее соединение формулы (VII) могут подвергать условиям гидролиза с получением соединения формулы (I).

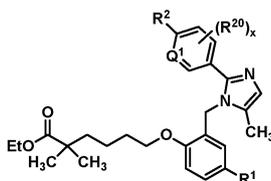
Подобным образом, соединение формулы (II) может быть получено путем осуществления взаимодействия соединения формулы (VII) с (E)-этил-6-бром-4-метилгекс-4-еноатом с получением соединения формулы (IX):



(IX).

Последующим гидролизом соединения формулы (IX) получали соединение формулы (II).

Аналогичным образом, соединение формулы (III) может быть получено путем осуществления взаимодействия соединения формулы (VII) с (E)-этил-6-бром-2,2-диметилгекс-4-еноатом с получением соединения формулы (X):



(X).

Последующим гидролизом соединения формулы (X) получали соединение формулы (III).

Подробные протоколы синтеза для получения приводимых в качестве примеров соединений формулы (I), (II) и (III) представлены в примерах 2a-2u.

Способы лечения

Раскрываются способы лечения связанного с PPAR δ заболевания или состояния у субъекта. Способы могут предусматривать введение субъекту терапевтически эффективного количества одного или нескольких соединений или композиций, представленных в настоящем документе.

Согласно одному варианту осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является митохондриальное заболевание. Примеры митохондриальных заболеваний включают в себя без ограничения болезнь Альперса, CPEO - хроническую прогрессирующую внешнюю офтальмоплегию, синдром Кирнса-Сейра (KSS), наследственную оптическую нейропатию Лебера (LHON), MELAS - митохондриальную миопатию, энцефаломиопатию, лактатацидоз и подобные инсульту эпизоды, MERRF -миоклоническую эпилепсию с рваными мышечными волокнами, NARP - нейрогенную мышечную слабость, атаксию, пигментный ретинит и синдром Пирсона.

Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является сосудистое заболевание (такое как сердечно-сосудистое заболевание или любое заболевание, при котором будет полезным усиление васкуляризации в тканях, демонстрирующих ухудшенный или недостаточный кровоток). Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является мышечное заболевание, такое как мышечная дистрофия. Примеры мышечной дистрофии включают в себя без ограничения мышечную дистрофию Дюшенна, мышечную дистрофию Беккера, тазово-плечевую мышечную дистрофию, врожденную мышечную дистрофию, плече-лопаточно-лицевую мышечную дистрофию, миотоническую мышечную дистрофию, окулофарингеальную мышечную дистрофию, дистальную мышечную дистрофию и мышечную дистрофию Эмери-Дрейфуса.

Согласно некоторым вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием или состоянием является демиелинизирующее заболевание, такое как рассеянный склероз, болезнь Шарко-Мари-Тута, болезнь Пелицеуса-Мерцбахера, энцефаломиелит, нейромиелинит зрительного нерва, аденолейкодистрофия или синдром Гийена-Барре.

Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является метаболическое заболевание. Примеры метаболических заболеваний включают в себя без ограничения ожирение, гипертриглицеридемию, гиперлипидемию, гипо-альфа-липопротеинемию, гиперхолестеринемию, дислипидемию, синдром X и сахарный диабет II типа.

Согласно следующим вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является нарушение мышечной структуры. Примеры нарушений мышечной структуры включают в себя без ограничения миопатию Бетлема, болезнь центрального стержня, врожденную диспропорцию волокнистого типа, дистальную мышечную дистрофию (MD), MD Дюшенна и Беккера, MD Эмери-Дрейфуса, плече-лопаточно-лицевую MD, миопатию гиалиновых телец, тазово-плечевую MD, мышечные нарушения, связанные с натриевыми каналами, миотоническую хондродистрофию, миотоническую дистрофию, миотубулярную миопатию, заболевание с образованием немалиновых телец, окулофарингеальную MD и недержание мочи при напряжении.

Согласно следующим вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является нарушение нейрональной активации. Примеры нарушений нейрональной активации включают в себя без ограничения амиотрофический латеральный склероз, болезнь Шарко-Мари-Тута, синдром Гийена-Барре,

синдром Ламберта-Итона, рассеянный склероз, миастению гравис, повреждение нерва, периферическую нейропатию, спинальную мышечную атрофию, поздний паралич локтевого нерва и токсическое нервно-мышечное нарушение.

Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является связанное с мышечным утомлением нарушение. Примеры связанных с мышечным утомлением нарушений включают в себя без ограничения синдром хронической усталости, сахарный диабет (I или II типа), болезнь накопления гликогена, фибромиалгию, атаксию Фридрейха, перемежающуюся хромоту, миопатию, обусловленную накоплением липидов, MELAS, мукополисахаридоз, болезнь Помпе и тиреотоксическую миопатию.

Согласно некоторым вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является связанное с мышечной массой нарушение. Примеры связанных с мышечной массой нарушений включают в себя без ограничения кахексию, дегенерацию хряща, церебральный паралич, синдром сдавливания, миопатию критических состояний, миозит с включенными тельцами, мышечную атрофию (дисфункциональную), саркопению, стероидную миопатию и системную красную волчанку.

Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является связанное с бета-окислением заболевание. Примеры связанных с бета-окислением заболеваний включают в себя без ограничения системный дефицит транспортера карнитина, дефицит карнитинпальмитоилтрансферазы (CPT) II, дефицит длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (LCHAD или VLCAD), дефицит трифункционального фермента, дефицит среднецепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (MCAD), дефицит короткоцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы (SCAD) и рибофлавин-чувствительные нарушения β -окисления (RR-MADD).

Согласно некоторым вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является сосудистое заболевание. Примеры сосудистых заболеваний включают в себя без ограничения недостаточность периферических сосудов, заболевание периферических сосудов, перемежающуюся хромоту, заболевание периферических сосудов (PVD), заболевание периферических артерий (PAD), окклюзионное заболевание периферических артерий (PAOD) и периферическую облитерирующую артериопатию.

Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является глазное сосудистое заболевание. Примеры глазных сосудистых заболеваний включают в себя без ограничения возрастную макулярную дегенерацию (AMD), болезнь Штаргардта, гипертензивную ретинопатию, диабетическую ретинопатию, ретинопатию, макулярную дегенерацию, кровоизлияние в сетчатку и глаукому.

Согласно следующим вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является заболевание мышечного аппарата глаза. Примеры заболеваний мышечного аппарата глаза включают в себя без ограничения страбизм (косоглазие/блуждающий взгляд/дивергентный страбизм), прогрессивную внешнюю офтальмоплегию, изотропию, экзотропию, нарушение рефракции и аккомодации, гиперметропию, миопию, астигматизм, анизометропию, пресбиопию, нарушение аккомодации или внутреннюю офтальмоплегию.

Согласно следующим вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является метаболическое заболевание. Примеры метаболических нарушений включают в себя без ограничения гиперлипидемию, дислипидемию, гиперхолестеринемию, гипертриглицеридемию, гипохолестеринемию за счет HDL, гиперхолестеринемию за счет LDL и/или холестеринемию не за счет HDL, гиперпротеинемию за счет VLDL, дислиппротеинемию, гипопропротеинемию аполипротеина A-I, атеросклероз, заболевание артериолосклероз, заболевание сердечно-сосудистой системы, цереброваскулярное заболевание, заболевание периферического кровообращения, метаболический синдром, синдром X, ожирение, сахарный диабет (I или II типа), гипергликемию, инсулиновую резистентность, нарушенную толерантность к глюкозе, гиперинсулинизм, диабетические осложнения, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, кардиомиопатию, гипертензию, неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD), неалкогольный стеатогепатит (NASH), тромб, болезнь Альцгеймера, нейродегенеративное заболевание, демиелинизирующее заболевание, рассеянный склероз, лейкоцистоз надпочечника, дерматит, псориаз, акне, старение кожи, трихоз, воспаление, артрит, астму, синдром повышенной чувствительности кишечника, язвенный колит, болезнь Крона и панкреатит.

Согласно следующим вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является злокачественная опухоль. Примеры злокачественной опухоли включают в себя без ограничения злокачественные опухоли ободочной кишки, толстой кишки, кожи, молочной железы, предстательной железы, яичника и/или легкого.

Согласно другим вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является ишемическое поражение. Примеры ишемических поражений включают в себя без ограничения сердечную ишемию, такую как инфаркт миокарда; ишемию головного мозга (например, острый ишемический инсульт; хроническую ишемию головного мозга, такую как сосудистая деменция; и транзиторную ишемическую атаку (TIA); ишемию кишечника, такую как ишемический колит; ишемию конечностей, такую как острая ишемия руки или ноги; подкожную ишемию, такую как цианоз или гангрена; и ишемическое повреждение органа, такое как ишемическое повреждение почки (IRI).

Согласно следующим вариантам осуществления связанным с PPAR δ заболеванием является почечное заболевание. Примеры почечных заболеваний включают в себя без ограничения гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефротический синдром, гипертонический нефросклероз, острый нефрит, рецидивную гематурию, персистирующую гематурию, хронический нефрит, быстро прогрессирующий нефрит, острое поражение почек (также известное как острая почечная недостаточность), хроническую почечную недостаточность, диабетическую нефропатию или синдром Барттера. В PCT/US2014/033088, включенной в настоящий документ посредством ссылки, показано, что генетическая и фармакологическая активация PPAR δ способствует мышечной регенерации на мышечной модели острого термического поражения. Следовательно, также представлено применение PPAR δ в качестве терапевтической цели для усиления регенеративной эффективности в отношении скелетной мускулатуры.

Фармацевтические композиции и их введение

Дополнительные терапевтические средства.

Раскрываются фармацевтические композиции, которые включают в себя одно или несколько представленных в настоящем документе соединений (например, 1, 2, 3, 4 или 5 таких соединений) и, как правило, по меньшей мере одно дополнительное вещество, такое как вспомогательное средство, известное терапевтическое средство, отличное от средств в соответствии с настоящим раскрытием, и их комбинации. Согласно некоторым вариантам осуществления раскрываемые агонисты PPAR могут быть использованы в комбинации с другими средствами, которые, как известно, обладают благоприятной активностью с раскрываемыми агонистами PPAR. Например, раскрываемые соединения могут быть введены отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими агонистами PPAR, такими как тиазолидиндион, в том числе розиглитазон, пиоглитазон, троглитазон и их комбинации, или сульфонилмочевинное средство или его фармацевтически приемлемая соль, такие как толбутамид, толзамид, глипизид, карбутамид, глизоксепид, глизентид, глиборнурид, глибенкламид, гликвидон, глимепирид, гликлазид и фармацевтически приемлемые соли этих соединений, или мураглитазар, фарглитазар, навеглитазар, нетоглитазон, ривоглитазон, K-111, GW-677954, (-)-галофенат, кислота, арахидоновая кислота, клофбрат, гемфиброзил, фенофибрат, ципрофибрат, безафибрат, ловастатин, правастатин, симвастатин, мевастатин, флувастатин, индометацин, фенопрофен, ибупрофен и фармацевтически приемлемые соли этих соединений.

Согласно одному варианту осуществления раскрываемые соединения могут быть введены в комбинации с дексамфетаминном, амфетаминном, мазиндолом или фентермином, а также могут быть введены в комбинации с медицинскими препаратами, обладающими противовоспалительным эффектом.

Кроме того, при использовании для лечения метаболического состояния фармацевтические композиции, представленные в настоящем документе, могут быть введены в качестве комбинированной терапии с одним или несколькими фармакологически активными веществами, обладающими благоприятными эффектами в отношении метаболических расстройств или нарушений. Например, раскрываемые фармацевтические композиции могут быть введены в комбинации с агонистами RXR для лечения метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний, медицинскими препаратами, которые снижают содержание глюкозы в крови; противодиабетическими средствами, такими как инсулины и инсулиновые производные, в том числе лантус, апидра и другие инсулины быстрого действия, и модуляторами рецептора GLP-1; активными ингредиентами для лечения дислипидемий; противоиатеросклеротическими медицинскими препаратами; средствами против ожирения; противовоспалительными активными ингредиентами; активными ингредиентами для лечения злокачественных опухолей; противотромботическими активными ингредиентами; активными ингредиентами для лечения высокого кровяного давления; активными ингредиентами для лечения сердечной недостаточности и их комбинациями.

Способы введения.

Точное количество соединения, вводимого субъекту для обеспечения терапевтически эффективного количества, будет зависеть от способа введения, типа и тяжести заболевания и/или состояния и от характеристик субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, масса тела и переносимость лекарственных средств. Специалист в данной области сможет определить подходящие дозировки в зависимости от этих и других факторов. При введении в комбинации с другими терапевтическими средствами "терапевтически эффективное количество" любого дополнительного терапевтического средства(средств) будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозировки известны для одобренных терапевтических средств и могут быть подобраны специалистом в данной области в соответствии с состоянием субъекта, типом состояния(ий), подлежащего лечению, и количеством соединения в соответствии с настоящим изобретением, подлежащего использованию согласно, например, дозировкам, указанным в литературе и рекомендованным в Physician's Desk Reference (57th ed., 2003). Например, терапевтически эффективное количество может быть обеспечено в единичной дозированной форме (например, от 0,1 мг до приблизительно 50 г в сутки).

Раскрываемые агонисты PPAR δ могут быть введены субъекту путями, известными специалисту в данной области. Примеры путей введения включают в себя без ограничения парентеральное, например внутривенное, внутривенное, подкожное, пероральное, интраназальное (например, ингаляцией), чре-

скожное, местное, трансмукозальное и ректальное введение. Типичный способ перорального введения соединений в соответствии с настоящим изобретением показан в настоящем документе для соединения 2a, соединения 2d и соединения 2n (см. пример 6). Типичные способы внутривенного введения соединений в соответствии с настоящим изобретением описаны в предварительной заявке на выдачу патента США № 62/404390, включенной в настоящий документ посредством ссылки.

Введение терапевтических средств с помощью внутривенного состава хорошо известно в фармацевтической промышленности. Внутривенные составы содержат фармацевтически активное средство, растворенное в фармацевтически приемлемом растворителе или растворе, таком как стерильная вода, нормальные физиологические растворы, лактатный раствор Рингера или другие солевые растворы, такие как раствор Рингера.

Пероральный состав, как правило, готовят как прессованный препарат, например, в форме таблетки или пилюли. Таблетка может содержать, например, приблизительно 5-10% активного ингредиента (например, соли формулы (I), (II) или (III)), приблизительно 80% наполнителей, разрыхлителей, смазывающих средств, глидантов и связующих, а также 10% соединений, которые обеспечивают легкую распадаемость, дезагрегацию и растворение таблетки в желудке или кишечнике. Пилюли могут быть покрыты сахаром, лаком или воском для маскировки вкуса.

Примеры

Пример 1a. Скрининг активности PPAR δ .

Клеточная культура и трансфекция.

Клетки CV-1 выращивали в DMEM + 10% очищенного активированным углем FCS. Клетки высевали в 384-луночные планшеты за сутки до трансфекции с получением конфлюентности 50-80% при трансфекции. Трансфицировали всего 0,8 г ДНК, содержащей 0,64 микрограмма pCMX-PPARDelta LBD, 0,1 микрограмма pCMX.beta.Gal, 0,08 мкг репортера pGLMN2004 и 0,02 мкг pCMX пустого вектора, на лунку с использованием реагента для трансфекции FuGene в соответствии с инструкциями изготовителя (Roche). В клетках обеспечивали экспрессию белка в течение 48 ч после добавления соединения.

Плазмиды.

Человеческий PPAR δ использовали для ПЦР-амплификации PPAR δ LBD. Амплифицировали к ДНК лиганд-связывающего домена (LBD) изоформы PPAR δ (от аминокислоты 128 PPAR δ до C-конца) и сливали с ДНК-связывающим доменом (DBD) фактора транскрипции дрожжей GAL4 путем субклонирования фрагментов в рамку в векторе pCMX GAL (Sadowski et al. (1992), Gene 118, 137) с образованием плазмид pCMX-PPARDelta LBD. Осуществление слияний подтверждали путем секвенирования. Люциферазный репортер pCMXMH2004 содержит множество копий элемента отклика ДНК GAL4 под минимальным эукариотическим промотором (Hollenberg and Evans, 1988). Создавали pCMX β Gal.

Соединения.

Все соединения растворяли в DMSO и разбавляли 1:1000 при добавлении в клетки. Соединения тестировали в четырех повторностях при концентрациях, варьирующих от 0,001 до 100 мкМ. Клетки обрабатывали соединением в течение 24 ч с последующим люциферазным анализом. Каждое соединение тестировали по меньшей мере в двух отдельных экспериментах.

Люциферазный анализ.

Среду, содержащую тестируемое соединение, отсасывали и вымывали с помощью PBS. Затем в каждую лунку добавляли 50 мкл PBS, содержащего 1 мМ Mg⁺⁺ и Ca⁺⁺. Люциферазный анализ выполняли с использованием набора LucLite в соответствии с инструкциями изготовителя (Packard Instruments). Испускание света количественно определяли путем подсчета на устройстве для считывания планшетов Perkin Elmer Envision. Для измерения 3-галактозидазной активности 25 мкл супернатанта из каждого лизата трансфекции переносили в новый 384-луночный микропланшет. Анализ с использованием бета-галактозидазы выполняли в планшетах с микролунками с использованием набора от Promega и считывали на устройстве для считывания планшетов Perkin Elmer Envision. Данные по бета-галактозидазе использовали для нормализации (эффективность трансфекции, клеточный рост и т.д.) данных по люциферазе.

Статистические способы.

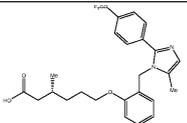
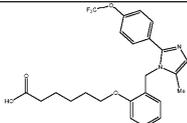
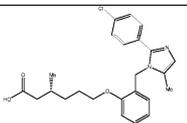
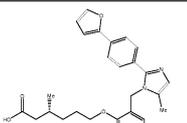
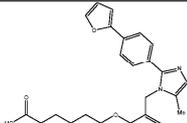
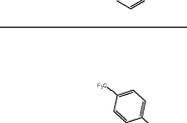
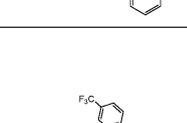
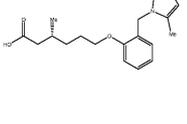
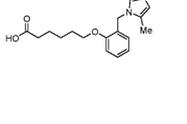
Активность соединения вычисляли как кратность индукции по сравнению с необработанным образцом. Для каждого соединения обеспечивали эффективность (максимальную активность) как относительную активность по сравнению с GW501516 - агонистом PPAR δ . EC₅₀ представляет собой концентрацию, обеспечивающую 50% максимальной наблюдаемой активности. Значения EC₅₀ вычисляли с помощью нелинейной регрессии с использованием GraphPad PRISM (GraphPad Software, San Diego, Calif.).

| | | | |
|-------------------------------|--|--------|-------|
| <i>Соединение 2g</i> | | 410,48 | 39,00 |
| <i>Соединение 2h</i> | | 492,50 | 3,50 |
| <i>Соединение 2i</i> | | 458,95 | 18,80 |
| <i>Соединение 2j</i> | | 444,93 | 0,80 |
| <i>Соединение 2k</i> | | 478,47 | 6,60 |
| <i>Соединение 2l</i> | | 458,50 | 13,50 |
| <i>Соединение 2m</i> | | 490,51 | 0,50 |
| <i>Соединение 2n</i> | | 461,49 | 4,40 |
| <i>Соединение 2o</i> | | 442,50 | 9,90 |
| <i>Соединение 2p</i> | | 438,58 | 13,10 |
| <i>Соединение 2q</i> | | 473,51 | 14,30 |
| <i>Соединение 2s</i> | | 460,41 | 18 |
| <i>Соединение 2t</i> | | 461,49 | 227 |
| <i>Соединение сравнения 1</i> | | 446,18 | 0,10 |
| <i>Соединение сравнения 2</i> | | 447,18 | 3,80 |

Некоторые соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрировали агонистическую активность в отношении PPAR δ и селективность в отношении PPAR δ . Кроме того, некоторые соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрировали улучшенный клиренс по сравнению с соединениями сравнения. Также некоторые соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрировали низкое ингибирование hERG по сравнению с соединениями сравнения.

Пример 1b. Фармакокинетический (ПК) скрининг (I.V.).

В данном примере определяли ПК профиль при внутривенном введении некоторых агонистов PPAR δ , раскрываемых в настоящем документе, у самцов мышей CD1. Подобные способы могут быть использованы для анализа других соединений, представленных в настоящем документе. Все соединения вводили отдельно мышам CD1 при 1 мг/кг (i.v.), за исключением соединения сравнения для соединения 2c, которое вводили при 3 мг/кг (i.v.), как отмечено ниже.

| № прим. | Структура | I.V. (доза 1 мг/кг) | | Структура соединения сравнения | I.V. (доза 1 мг/кг) | |
|---------|---|-----------------------|-------------------|--|--|-------------------|
| | | Высокий или низкий CL | CL (мл/минута/кг) | | Высокий или низкий CL | CL (мл/минута/кг) |
| 2a |  | Низкий | 33 |  | Высокий | 185 |
| 2b |  | Низкий | 22 | --- | -- | -- |
| 2c |  | Низкий | 73 |  | Высокий | 270* |
| 2d |  | Низкий | 25 |  | Из-за низкой степени воздействия данные не могут быть получены | |
| 2e |  | Низкий | 70 |  | Высокий | 185 |

| | | | | | | |
|----|--|--------|----|-----|--|----|
| 2f | | -- | -- | --- | -- | -- |
| 2g | | -- | -- | --- | -- | -- |
| 2h | | Низкий | 25 | --- | -- | -- |
| 2i | | -- | -- | --- | -- | -- |
| 2j | | Низкий | 38 | --- | -- | -- |
| 2k | | Низкий | 17 | --- | -- | -- |
| 2l | | -- | -- | --- | -- | -- |
| 2m | | Низкий | 85 | --- | -- | -- |
| 2n | | Низкий | 62 | | Из-за низкой степени воздействия данные не могут быть получены | |
| 2o | | -- | -- | --- | -- | -- |
| 2p | | -- | -- | --- | -- | -- |
| 2q | | Низкий | 11 | --- | -- | -- |

*Доза 3 мг/кг i.v.

Значения высокого или низкого клиренса (CL) оценивали на основании указанного значения для печеночного кровотока у мышей (CL=85 мл/мин/кг). Значения CL из плазмы получали из фармакокине-

тических профилей при i.v. введении соединений мышам CD-1 после введения доз либо 1 мг/кг, либо 3 мг/кг; см. Voxenbaum H. (1980) Interspecies variation in liver weight, hepatic blood flow and antipyrene intrinsic clearance in extrapolation of Benzodiazepines and phenytoin. J. Pharmacokinet Biopharm 8: 165-176, включенную в настоящий документ посредством ссылки.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением имеют желаемые профили клиренса, улучшенное воздействие и/или улучшенные характеристики времени полужизни по сравнению с соответствующими им соединениями сравнения.

Пример 2. Синтез для получения соединений вариантов осуществления

Аббревиатуры:

| | |
|---------------|---|
| Me | метил |
| Et | этил |
| nPr | <i>n</i> -пропил |
| iPr | изопропил |
| cPr | циклопропил |
| nBu | <i>n</i> -бутил |
| iBu | изобутил |
| tBu | <i>tert</i> -бутил |
| Boc | <i>tert</i> -бутилоксикарбонил |
| Ac | ацетил |
| Ph | фенил |
| Tf | трифторметансульфонил |
| Ts | 4-метилфенилсульфонил |
| DIAD | диизопропилазодикарбоксилат |
| EDCI | 3-(3-диметиламинопропил)-1-этилкарбодимид |
| HOBT | 1-гидроксисбензотриазол |
| HATU | 1-[бис(диметиламино)метилен]-1 <i>H</i> -1,2,3-триазоло[4,5- b]пиридиний 3-оксид гексафторфосфат |
| HBTU | <i>N,N,N',N'</i> -тетраметил-О-(1 <i>H</i> -бензотриазол-1-ил)урония гексафторфосфат |
| NBS | <i>N</i> -бромсукцинимид |
| DIPEA | диизопропилэтиламин |
| mCPBA | мета-хлорпероксибензойная кислота |
| Реагент Togni | 3,3-диметил-1-(трифторметил)-1,2-бензйодоксол |
| DCM | дихлорметан |
| DME | диметоксизтан |

| | |
|---------|--|
| DMF | <i>N,N</i> -диметилформамид |
| DMF.DMA | <i>N,N</i> -диметилформамида диметилацеталь |
| DMSO | диметилсульфоксид |
| TFA | трифторуксусная кислота |
| THF | тетрагидрофуран |
| MW | микроволновое облучение |
| Водн. | водный |
| М | концентрация, выраженная в моль/л |
| К. т. | комнатная температура |
| TLC | тонкослойная хроматография |
| HPLC | высокоэффективная жидкостная хроматография |
| MPLC | жидкостная хроматография среднего давления |
| LCMS | жидкостная хроматография масс-спектрометрия |
| ESI+ | ионизация электрораспылением (положительный режим) |
| ESI- | ионизация электрораспылением (отрицательный режим) |

¹H ЯМР (DMSO-*d*₆) δ (ppm) пика в ¹H ЯМР в DMSO-*d*₆

| | |
|----|-------------------------|
| s | синглет (спектр) |
| d | дублет (спектр) |
| t | триплет (спектр) |
| q | квартет (спектр) |
| dd | двойной дублет (спектр) |
| br | широкая линия (спектр) |
| m | мультиплет (спектр) |

Пример-2а. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2а)

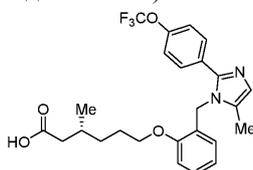


Схема-1

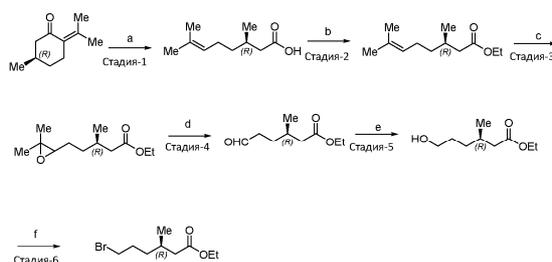
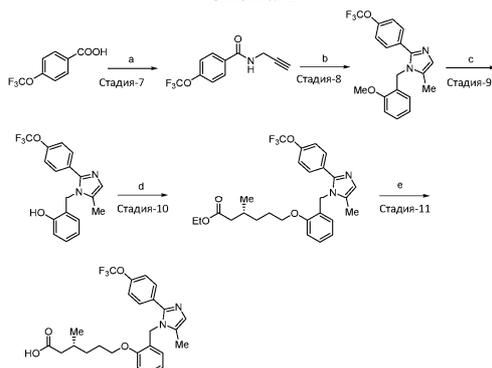
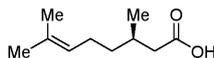


Схема-2



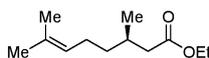
Стадия-1. Синтез (R)-3,7-диметилгект-6-еновой кислоты



В трехгорлой круглодонной колбе объемом 5 л (R)-пулегон (150,0 г, 986,84 ммоль) продували газообразным HCl в течение 3 ч при -30°C. Реакционную смесь переносили в повторно закупориваемую реакционную пробирку, а смесь оставляли отстаиваться при к.т. в течение 12 ч. Смесь обрабатывали раствором NaOH (4н., 3 л) и полученную смесь перемешивали при к.т. еще 12 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой (1000 мл) и промывали диэтиловым эфиром (3 × 1000 мл). Водный слой подкисляли (pH 4) разбавленным HCl перед тем, как экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 1000 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (125 г, 74,8%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 12.01 (s, 1H), 5.07 (t, J=6.9 Гц, 1H), 2.22 (dd, J=15.0, 6.0 Гц, 1H), 2.03-1.78 (m, 4H), 1.64 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.36-1.17 (m, 2H), 0.88 (d, J=6.6 Гц, 3H).

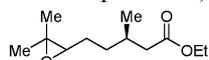
Стадия-2. Синтез этил(R)-3,7-диметилгект-6-еноата:



В круглодонной колбе объемом 5 л суспензию (R)-3,7-диметилгект-6-еновой кислоты (100,0 г, 587,41 ммоль) и K₂CO₃ (243,59 г, 1762,23 ммоль) в DMF (1000 мл) обрабатывали этилбромидом (95,94 г, 881,12 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 × 1000 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (101,1 г (86,7%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 5.08 (t, J=6.9 Гц, 1H), 4.12 (q, J=7.2 Гц, 2H), 2.29 (dd, J=14.7, 6.0 Гц, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.39-1.16 (m, 2H), 1.24 (t, J=6.9 Гц, 3H), 0.93 (d, J=6.6 Гц, 3H).

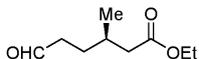
Стадия-3. Синтез этил(3R)-5-(3,3-диметилоксиран-2-ил)-3-метилпентаноата



В круглодонную колбу объемом 5 л к раствору этил(R)-3,7-диметилгект-6-еноата (100,0 г, 504,51 ммоль) в диэтиловом эфире (1 л) по каплям добавляли раствор 65% mCPBA (267,51 г, 1,01 моль) в диэтиловом эфире (1 л) при -30°C. Как только добавление завершили, смесь нагревали до 0°C и перемешивали при той же температуре в течение 6 ч, перед этим ее оставляли стоять всю ночь (~14 ч) при 0-3°C. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (1 л) и промывали 1н. NaOH (2 × 1 л), а затем водой (1 л). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (99,5 г, 92,0%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4.12 (q, J=7.2 Гц, 2H), 2.69 (t, J=5.4 Гц, 1H), 2.30 (dd, J=8.7, 1.5 Гц, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.04-1.97 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (t, J=7.2 Гц, 3H), 0.95 (d, J=6.6 Гц, 3H).

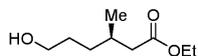
Стадия-4. Синтез этил(R)-3-метил-6-оксогексаноата



В круглодонной колбе объемом 5 л раствор этил(3R)-5-(3,3-диметилоксиран-2-ил)-3-метилпентаноата (99,0 г, 462,07 ммоль) в 1,4-диоксане (1 л) обрабатывали раствором NaIO₄ (296,49 г, 1,386 моль) в воде (1 л) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) неорганические соли фильтровали через слой Celite®, а фильтрат экстрагировали EtOAc (3 × 1 л). Объединенный органический экстракт промывали водой, соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (79,56 г, 99,3%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.79 (s, 1H), 4.11 (q, J=7.2 Гц, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.27 (dd, J=15, 6.6 Гц, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.54-1.50 (ш, 1H), 1.25 (t, J=7.2 Гц, 3H), 0.96 (d, J=6.6 Гц, 3H).

Стадия 5. Синтез этил(R)-6-гидрокси-3-метилгексаноата:

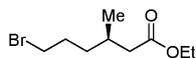


В круглодонной колбе объемом 1 л раствор этил(R)-3-метил-6-оксогексаноата (79,0 г, 458,76 ммоль) в метаноле (400 мл) обрабатывали NaBH₄ (27,75 г, 734,02 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc (3 × 500 мл). Объединенный органический экстракт

сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (70,0 г).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 4.12 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.64 (t, $J=6.3$ Гц, 2H), 2.30 (dd, $J=14.7, 6.6$ Гц, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 5H), 1.26 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 0.95 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

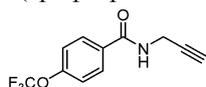
Стадия-6. Синтез этил(R)-6-бром-3-метилгексаноата



В круглодонной колбе объемом 1 л раствор этил(R)-6-гидрокси-3-метилгексаноата (65,0 г, 373,56 ммоль) в DCM (650 мл) обрабатывали PBr_3 (101,0 г, 373,56 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (3×500 мл). Органический экстракт отделяли и сушили над безводным Na_2SO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении.

Требуемый продукт получали (57,12 г) и использовали сразу на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия-7. Синтез N-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензамида

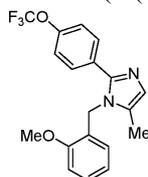


В круглодонной колбе объемом 500 мл перемешиваемый раствор 4-(трифторметокси)бензойной кислоты (20,0 г, 97,08 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (6,44 г, 116,49 ммоль) в DMF (200 мл) обрабатывали последовательно $\text{EDCl} \cdot \text{HCl}$ (22,24 г, 116,49 ммоль), HOBT (16,01 г, 116,49 ммоль) и Et_3N (20,4 мл, 145,62 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли ледяной водой и твердое вещество осаждалось. Твердое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (22,0 г, 95,4%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.08 (brs, 1H), 7.99 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.48 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 4.05-4.03 (m, 2H), 3.14 (t, $J=2.4$ Гц, 1H).

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

Стадия-8. Синтез 1-(2-метоксибензил)-5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазола



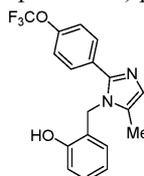
В повторно закупориваемой пробирке объемом 500 мл раствор N-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензамида (15,0 г, 61,73 ммоль) и 2-метоксибензиламина (21,10 г, 154,32 ммоль) в толуоле (150 мл) обрабатывали $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (2,30 г, 6,17 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 12 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический экстракт промывали насыщенным NaHCO_3 , соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . Раствор концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование, 25% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (15,2 г, 67,8%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7.55 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.39 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.05 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.37 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

^{19}F ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ - 52.03.

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

Стадия-9. Синтез 2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола



В круглодонной колбе объемом 500 мл раствор 1-(2-метоксибензил)-5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазола (30,0 г, 82,64 ммоль) в дихлорметане (300 мл) обрабатывали по каплям BBr_3 (30,0 мл, 82,64 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь подщелачивали (pH ~9) водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (27,1 г, 94,4%).

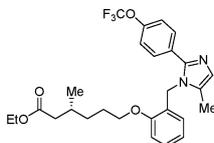
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9.93 (s, 1H), 7.55 (d, $J=9.0$ Гц, 2H), 7.39 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.11-7.06

(m, 1H), 6.91-6.82 (m, 2H), 6.70 (t, J=6.9 Гц, 1H), 6.27 (d, J=7.8 Гц, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.06 (s, 3H).

^{19}F ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ -56.76.

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

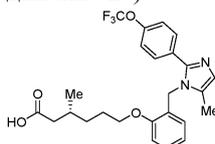
Стадия-10. Синтез этил(R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата



В круглодонной колбе объемом 250 мл перемешиваемый раствор 2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (10,0 г, 28,71 ммоль) в DMF (100 мл) обрабатывали KO^tBu (9,66 г, 86,13 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноатом (20,33 г, 86,13 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 15-30% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (7,5 г, 52,1%).

LCMS (ESI+, m/z): 505,4 (M+H)+.

Стадия-11. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2a)



В круглодонной колбе объемом 250 мл перемешиваемый раствор этил(R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата (7,5 г, 14,86 ммоль) в THF (75 мл), этаноле (32 мл) и воде (32 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (3,12 г, 74,33 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. После завершения реакции (наблюдается при помощи TLC) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали EtOAc, разбавляли холодной водой и подкисляли (pH ~5) 1н. HCl. Твердое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (5,3 г, 75,7%).

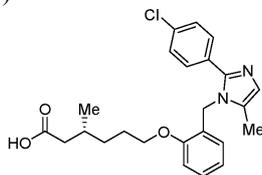
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 80°C): δ 11.70 (brs, 1H), 7.57 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.32 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.24 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.01 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.85 (t, J=7.2 Гц, 1H), 6.40 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.02 (t, J=6.4 Гц, 2H), 2.20 (dd, J=14.8, 6.0 Гц, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.48-1.45 (m, 1H), 1.33-1.29 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.8 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ -56.80.

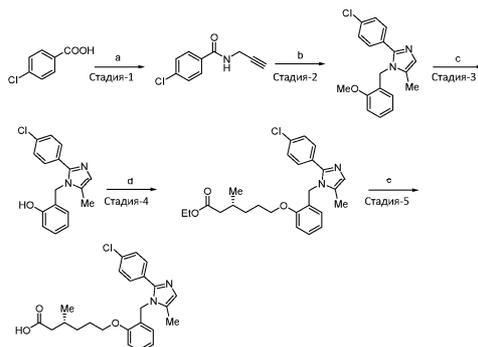
LCMS (ESI+, m/z): 477,8 (M+H)+.

HPLC: 98,19% (210 нм).

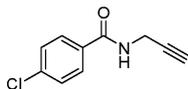
Пример-2b. Синтез (R)-6-(2-((2-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановой кислоты (соединение 2b)



Схема



Стадия-1. Синтез 4-хлор-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамида



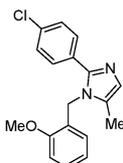
Указанное соединение синтезировали из 4-хлорбензойной кислоты (5,0 г, 31,94 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (1,75 г, 31,94 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-7 примера-2а.

Выход: 4,52 г (73,0%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.21 (brs, 1H), 7.85 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.53 (d, J=8.8 Гц, 2H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.12 (t, J=2.8 Гц, 1H).

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

Стадия-2. Синтез 2-(4-хлорфенил)-1-(2-метоксибензил)-5-метил-1H-имидазола



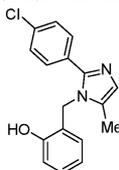
Указанное соединение синтезировали из 4-хлор-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамида (1,0 г, 5,16 ммоль) и 2-метоксибензиламина (1,06 г, 7,74 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-8 примера-2а.

Выход: 0,81 г (51,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl $_3$): δ 7.41 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.30-7.25 (m, 3H), 6.98 (s, 1H), 6.93-6.88 (m, 2H), 6.58 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

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

Стадия-3. Синтез 2-((2-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола

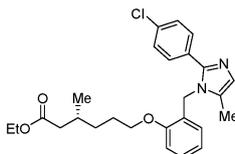


Указанное соединение синтезировали из 2-(4-хлорфенил)-1-(2-метоксибензил)-5-метил-1H-имидазола (0,8 г, 2,56 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-9 примера-2а.

Выход: 0,62 г (81,15%).

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

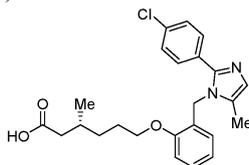
Стадия-4. Синтез этил(R)-6-(2-((2-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата:



Указанное соединение синтезировали из 2-((2-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,6 г, 2,01 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноата (0,186 г, 1,48 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-10 примера-2а.

Выход: 0,321 г (35,1%). LCMS (ESI+, m/z): 454,5, 456,5 (M+H)+.

Стадия-5. Синтез (R)-6-(2-((2-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановой кислоты (соединение 2b)



Указанное соединение синтезировали из этил(R)-6-(2-((2-(4-хлорфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата (0,3 г, 0,66 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-11 примера-2а, и очищали методом препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле (элюирование, 4% MeOH-CH $_2$ Cl $_2$).

Выход: 0,05 г (18%).

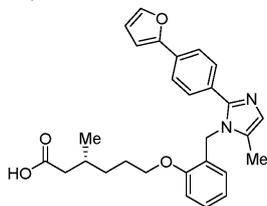
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 80°C): δ 7.48 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.40 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.24 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.00 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.51 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.99 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.93-1.86 (m, 1H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.45-

1.42 (m, 1H), 1.32-1.26 (m, 1H), 0.91 (d, J=6.4 Гц, 3H).

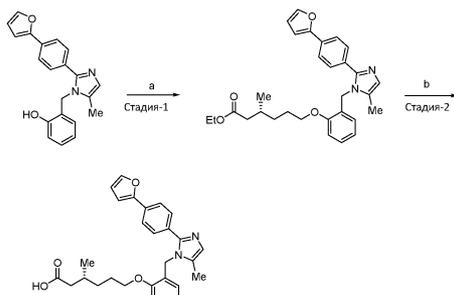
LCMS (ESI+, m/z): 427,2, 429,2 (M+H)+.

HPLC: 95,84% (210 нм).

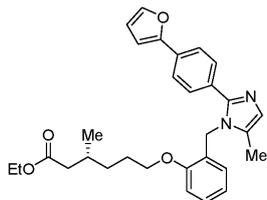
Пример-2с. Синтез (R)-6-(2-((2-(4-(фуран-2-ил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановой кислоты (соединение 2с)



Схема



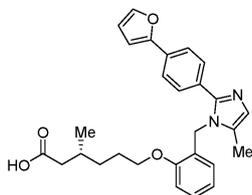
Стадия-1. Синтез этил(R)-6-(2-((2-(4-(фуран-2-ил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата



В круглодонной колбе объемом 50 мл перемешиваемый раствор 2-((2-(4-(фуран-2-ил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,2 г, 0,60 ммоль) (способ получения которого раскрыт в заявке на патент США № 62/061483, включенной в настоящий документ путем ссылки) в DMF (5 мл) обрабатывали K_2CO_3 (0,25 г, 1,81 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноатом (0,42 г, 1,81 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 12 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (25 мл × 3). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 15-30% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (0,181 г, 61,2%).

LCMS (ESI+, m/z): 487,3 (M+H)+.

Стадия-2. Синтез (R)-6-(2-((2-(4-(фуран-2-ил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановой кислоты (соединение 2с)



Указанное соединение синтезировали из этил(R)-6-(2-((2-(4-(фуран-2-ил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата (0,180 г, 0,37 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-11 примера-2а, и очищали методом препаративной HPLC [Luna (250 × 21,20 мм, 5 мкм); поток: 18,0 мл/мин; подвижная фаза: A/B=0,1% TFA в воде/ MeCN; T/%B=0/20, 2/20/ 8/70].

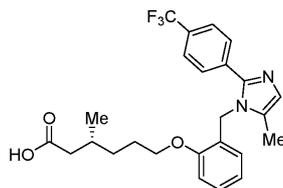
Выход: 0,04 г (23,6%).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 80 °C): δ 7.68 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.24 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.02 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.90-6.84 (m, 3H), 6.57-6.56 (m, 1H), 6.48 (d, J=8.4 Гц, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.02 (d, J=6.0 Гц, 2H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 2H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.31-1.29 (m, 1H), 0.89 (d, J=6.8 Гц, 3H).

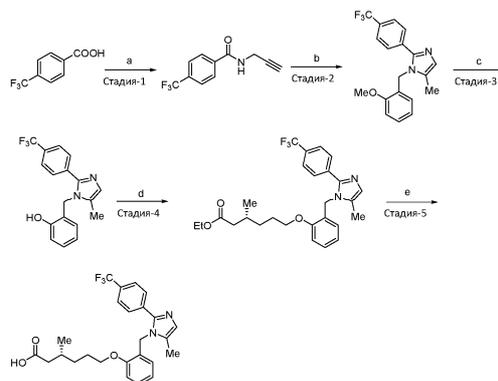
LCMS (ESI+, m/z): 459,2 (M+H)+.

HPLC: 97,50% (210 нм).

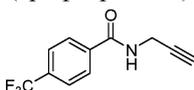
Пример-2d. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2d)



Схема



Стадия-1. Синтез N-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамида

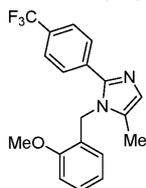


В круглодонной колбе объемом 500 мл перемешиваемый раствор 4-(трифторметил)бензойной кислоты (10 г, 52,63 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (3,47 г, 63,15 ммоль) в DMF (200 мл) обрабатывали последовательно EDCI.HCl (20,09 г, 105,2 ммоль), HOBT (14,2 г, 105,2 ммоль) и Et₃N (14,6 мл, 105,2 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли ледяной водой и твердое вещество осаждалось. Твердое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (8,42 г, 70,5%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.90 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.71 (d, J=8.8 Гц, 2H), 6.47 (brs, 1H), 4.28-4.62 (m, 2H), 3.12 (t, J=2.4 Гц, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 228,2 (M+H)⁺.

Стадия-2. Синтез 1-(2-метоксибензил)-5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазола

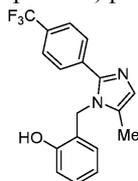


В повторно закупориваемой реакционной пробирке объемом 500 мл раствор N-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамида (13,3 г, 58,59 ммоль) и 2-метоксибензиламина (12,0 г, 87,84 ммоль) в толуоле (150 мл) обрабатывали Zn(OTf)₂ (6,67 г, 17,5 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 12 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенный органический экстракт промывали насыщенным NaHCO₃, соевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. Раствор концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование, 25% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (17,3 г, 85,3%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.59-7.54 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.57 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 347,3 (M+H)⁺.

Стадия-3. Синтез 2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола

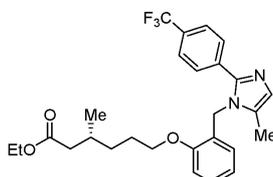


В круглодонной колбе объемом 500 мл раствор 1-(2-метоксибензил)-5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазола (17,3 г, 49,94 ммоль) в DCM (150 мл) по каплям обрабатывали VBr_3 (1,0 М, 90,0 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь подщелачивали (pH ~9) водным NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3 × 500 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (19,2 г, неочищенного).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9.99 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.77 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.83 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.55 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 333,3 (M+H)+.

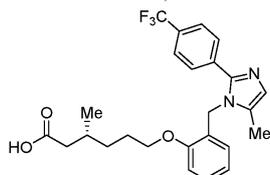
Стадия-4. Синтез этил(R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата



В круглодонной колбе объемом 250 мл перемешиваемый раствор 2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (4,0 г, 12,0 ммоль) в DMF (100 мл) обрабатывали KO^tBu (4,03 г, 36,1 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноатом (8,52 г, 36,10 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 15-30% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (3,31 г, 56,3%).

LCMS (ESI+, m/z): 489,3 (M+H)+.

Стадия-5. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2d)



В круглодонной колбе объемом 250 мл перемешиваемый раствор этил(R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата (3,3 г, 6,75 ммоль) в THF (30 мл), этаноле (10 мл) и воде (10 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (1,42 г, 33,8 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали EtOAc , разбавляли холодной водой и подкисляли (pH ~5) 1н. HCl . Полученное твердое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (1,12 г, 36,0%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12.00 (brs, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.62 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.01 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.86-6.83 (m, 1H), 6.38 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.98 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.83 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ -56.4.

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

HPLC: 98,89% (210 нм).

Получение полиморфов и солей соединения 2d.

Различные формы соединения 2d могут быть образованы при помощи различных эксперименталь-

ных способов кристаллизации, как описано ниже.

Соединение 2d, форма В.

Новую форму В соединения 2d получали путем образования взвеси соединения 2d в этилацетате при 50°C, 2-пропанол при 50°C, ацетоне при 25°C, воде при 25°C, воде/метаноле при 25°C или этаноле при 25°C.

Соединение 2d, форма С.

Новую форму С соединения 2d получали путем образования взвеси соединения 2d в ацетонитриле при 50°C, воде/ацетонитриле при 4°C и 2-метилтетрагидрофуране при 4°C.

Соединение 2d, форма D.

Новую форму D соединения 2d получали путем образования взвеси соединения 2d в циклопентил-метиловом эфире при 50°C, толуоле при 25°C и путем испарительной кристаллизации из дихлорметана.

Соединение 2d, форма E.

Новую форму E соединения 2d получали путем образования взвеси соединения 2d в метаноле при 25°C.

Получение гемисульфатной солевой формы 1 соединения 2d.

В сосуде объемом 50 мл растворяли 883,2 мг соединения 2d, растворенного в 35 мл метанола. Затем из пипетки капали H₂SO₄ (1920 мкл, 1 М в H₂O, 1 экв.). Растворитель оставляли выпариваться в атмосфере N₂. Сразу после выпаривания из пипетки капали 2-пропанол (18 мл) и перемешивали при помощи магнитной мешалки. Сосуд закупоривали и помещали пластину для смешивания при 50°C на 1 ч, затем температуру понижали до 25°C, при этом проводили перемешивание в течение 1 суток. Через 1 сутки твердые вещества фильтровали под вакуумом и оставляли сушиться на воздухе. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.85 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.74 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.27 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.02 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.85 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.62 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.96 (t, J=6.0 Гц, 2H), 2.21-2.16 (m, 4H), 1.96 (dd, J=8.0, 15.2 Гц, 1H), 1.83-1.80 (m, 1H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.35-1.31 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.4 Гц, 3H).

Масс-спектр (ESI) m/e 461,2.

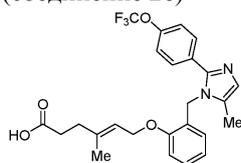
Элементный анализ: расчит.: С 58,93%; Н 5,54%; N 5,50%; S 3,15. Наблюд.: С 58,30%; Н 5,36%; N 5,42%; S 3,47.

Гемисульфатную солевую форму 1 соединения 2d также получали способом, который упомянут выше, с применением ацетонитрила (18 мл) в качестве растворителя вместо 2-пропанола (18 мл).

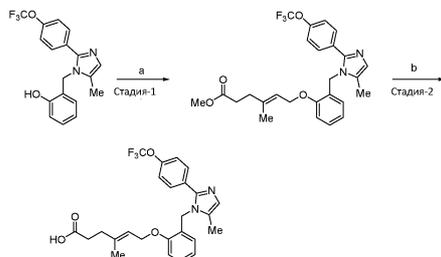
Получение гемисульфатной солевой формы 2 соединения 2d.

Взвешивали приблизительно от 90 до 110 мг гемисульфатной формы 1 соединения 2d и переносили в стеклянный сосуд янтарного цвета объемом 4 мл, а затем добавляли 0,8 мл метанола и магнитную мешалку. Сосуд закупоривали и помещали на пластину для смешивания с регулируемой температурой, установленную на 25°C, и перемешивали в течение 15 суток при 500 грм. Твердый изолят из этого эксперимента, который определен как гемисульфатная форма 2 соединения 2d, получали и характеризовали, в частности, при помощи XRPD.

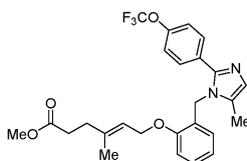
Пример-2е. Синтез (E)-4-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гекс-4-еновой кислоты (соединение 2e)



Схема



Стадия-1. Синтез метил(Е)-4-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гекс-4-еноата

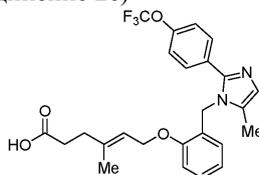


Указанное соединение синтезировали из 2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,3 г, 0,86 ммоль) и метил(Е)-6-бром-4-метилгекс-4-еноата (0,57 г, 2,58 ммоль) (способ получения которого раскрыт в заявке на патент США № 62/061483, включенной в настоящий документ путем ссылки) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-1 примера-2с.

Выход: 0,180 г.

LCMS (ESI+, m/z): 489,4 (M+H)⁺.

Стадия-2. Синтез (Е)-4-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гекс-4-еновой кислоты (соединение 2e)



Указанное соединение синтезировали из метил(Е)-4-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гекс-4-еноата (0,18 г, 0,36 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-1 примера-2а.

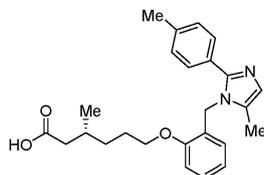
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.69 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.49 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.01 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.83 (t, J=7.2 Гц, 1H), 6.72 (d, J=6.8 Гц, 1H), 5.33-5.28 (m, 3H), 4.52 (d, J=6.4 Гц, 2H), 2.34-2.27 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.66 (s, 3H).

¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ -56.77.

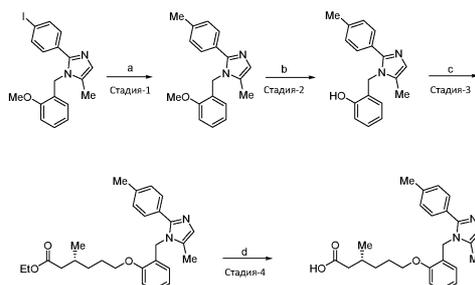
LCMS (ESI+, m/z): 475,3 (M+H)⁺.

HPLC: 95,75% (210 нм).

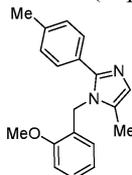
Пример-2f. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(пара-толил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2f)



Схема



Стадия-1. Синтез 1-(2-(метоксибензил)-5-метил-2-(пара-толил)-1Н-имидазола

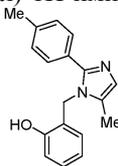


В повторно закупориваемой реакционной пробирке объемом 50 мл 2-(4-йодфенил)-1-(2-метоксибензил)-5-метил-1Н-имидазол (0,4 г, 0,99 ммоль) и метилбороновую кислоту (0,088 г, 1,48 ммоль) растворяли в дегазированном толуоле (10 мл) при к.т. в атмосфере азота. Pd(OAc)₂ (0,011 г, 0,049 ммоль) трициклогексилфосфин (0,027 г, 0,09 ммоль) и K₃PO₄ (0,63 г, 2,97 ммоль) добавляли к вышеуказанному раствору в атмосфере азота. Полученную смесь дегазировали продуванием газообразного аргона

в течение 15 мин, а реакционную смесь нагревали до 90°C до завершения реакции (наблюдали при помощи TLC). Реакционную смесь охлаждали до к.т., разбавляли холодной водой и промывали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (0,26 г, 89,9%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.37 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.29 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.14 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.91 (d, J=8.1 Гц, 2H), 6.62 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

Стадия-2. Синтез 2-((5-метил-2-(пара-толил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола

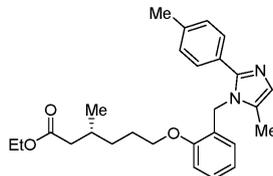


Указанное соединение синтезировали из 1-(2-метоксибензил)-5-метил-2-(пара-толил)-1H-имидазола (0,25 г, 0,85 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-9 примера-2а.

Выход: 0,23 г.

LCMS (ESI+, m/z): 279,3 (M+H)⁺.

Стадия-3. Синтез этил(R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(пара-толил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексаноата:

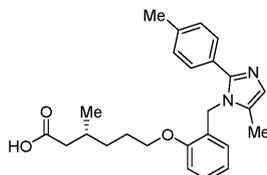


Указанное соединение синтезировали из 2-((5-метил-2-(пара-толил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,23 г, 0,83 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноата (0,392 г, 1,65 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-1 примера-2с.

Выход: 0,21 г (58,4%).

LCMS (ESI+, m/z): 436,5 (M+H)⁺.

Стадия-4. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(пара-толил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексановой кислоты (соединение 2f)



Указанное соединение синтезировали из этил(R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(пара-толил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексаноата (0,2 г, 0,46 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-11 примера-2а, и очищали методом препаративной HPLC [Luna C18 (21,2 × 250 мм, 5 мкм); поток: 18 мл/мин; подвижная фаза: A/B=0,1% TFA в воде/MeCN; T/%B=0/30, 2/40/ 8/80].

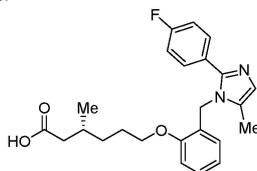
Выход: 0,029 г (15,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C): δ 7.34 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.16 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.00 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.87-6.84 (m, 2H), 6.48 (brs, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.04 (t, J=6.4 Гц, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.14-2.13 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.71-1.69 (m, 2H), 1.48-1.40 (m, 1H), 1.35-1.23 (m, 1H), 0.91 (d, J=8.0 Гц, 3H).

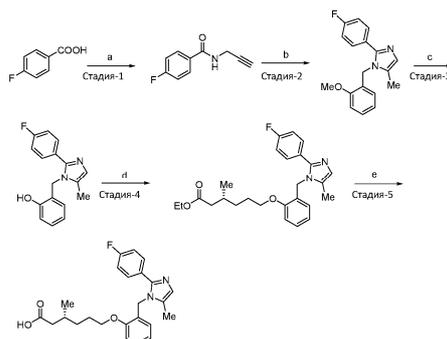
LCMS (ESI+, m/z): 407,1 (M+H)⁺.

HPLC: 99,28% (210 нм).

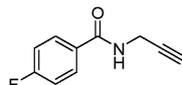
Пример-2е. Синтез (R)-6-(2-((2-(4-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексановой кислоты (соединение 2g)



Схема



Стадия-1. Синтез 4-фтор-N-(проп-2-ин-1-ил)бензида

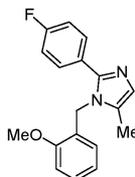


Указанное соединение синтезировали из 4-фторбензойной кислоты (5,0 г, 35,68 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (2,35 г, 42,81 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-7 примера-2а.

Выход: 4,25 г (67,22%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.82-7.77 (m, 2H), 7.12 (t, $J=8.4$ Гц, 2H), 6.21 (bs, 1H), 4.26-4.23 (m, 2H), 2.29 (t, $J=2.8$ Гц, 1H).

Стадия-2. Синтез 2-(4-фторфенил)-1-(2-метоксибензил)-5-метил-1H-имидазола



Указанное соединение синтезировали из 4-фтор-N-(проп-2-ин-1-ил)бензида (3,0 г, 16,93 ммоль) и 2-метоксибензиламина (3,47 г, 25,39 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-8 примера-2а.

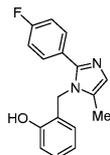
Выход: 3,51 г (69,9%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.46-7.41 (m, 2H), 7.30 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.04- 6.87 (m, 5H), 6.58 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

^{19}F ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ -113.0.

LCMS (ESI+, m/z): 297,3 (M+H)+.

Стадия-3. Синтез 2-((2-(4-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола

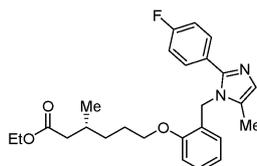


Указанное соединение синтезировали из 2-(4-фторфенил)-1-(2-метоксибензил)-5-метил-1H-имидазола (3,5 г, 11,81 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-9 примера-2а.

Выход: 2,7 г (81,1%).

LCMS (ESI+, m/z): 283,3 (M+H)+.

Стадия-4. Синтез этил(R)-6-((2-((4-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата

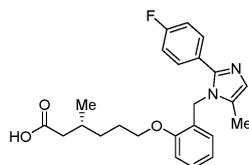


Указанное соединение синтезировали из 2-((2-(4-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,6 г, 2,12 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноата (1,51 г, 6,38 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-10 примера-2а.

Выход: 0,62 г.

LCMS (ESI+, m/z): 439,4 (M+H)+.

Стадия-5. Синтез (R)-6-(2-((2-(4-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановой кислоты (соединение 2g)



Указанное соединение синтезировали из этил(R)-6-(2-((2-(4-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата (0,62 г, 1,41 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-11 примера-2а, и очищали методом препаративной HPLC [Phenomenex Luna C 18 (21,2 × 250 мм, 5 мкм); поток: 15 мл/мин; подвижная фаза: A/B=0,1% TFA в воде/MeCN; T/%B=0/40, 2/40/ 8/80].

Выход: 0,111 г (18,9%).

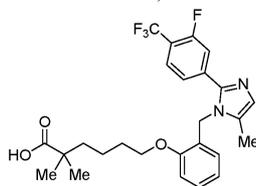
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 80°C): δ 7.50-7.47 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 3H), 7.03 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.89-6.85 (m, 2H), 6.46 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.03 (t, J=5.6 Гц, 2H), 2.24-2.20 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.80-1.67 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.8 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ -113.00.

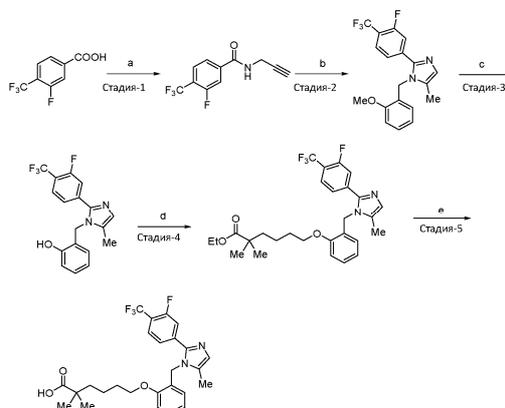
LCMS (ESI+, m/z): 411,4 (M+H)+.

HPLC: 99,3% (210 нм).

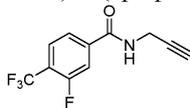
Пример-2b. Синтез 6-(2-((2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-2,2-диметилгексановой кислоты (соединение 2h)



Схема



Стадия-1. Синтез 3-фтор-N-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамида



Указанное соединение синтезировали из 3-фтор-4-(трифторметил)бензойной кислоты (5,0 г, 24,03 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (1,59 г, 28,84 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-7 примера-2а.

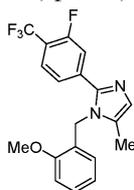
Выход: 4,71 г (79,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.25 (t, J=5.2 Гц, 1H), 7.93-7.83 (m, 3H), 4.07-4.05 (m, 2H), 3.16 (t, J=2.4 Гц, 1H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ : -115.11, -60.32.

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

Стадия-2. Синтез 2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(2-метоксибензил)-5-метил-1H-имидазола



Указанное соединение синтезировали из 3-фтор-N-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамида (2,5 г, 10,1 ммоль) и 2-метоксибензиламина (2,1 г, 15,2 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-8 примера-2а.

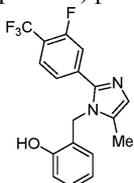
Выход: 2,3 г (61,8%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 7.78 (t, J=7.8 Гц, 1H), 7.52 (d, J=12.3 Гц, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.04 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.88-6.83 (m, 1H), 6.38 (d, J=7.5 Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.10 (s, 3H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ : -115.36, -59.90.

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

Стадия-3. Синтез 2-((2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола

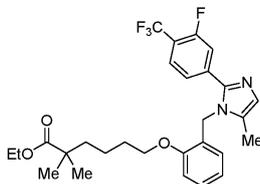


Указанное соединение синтезировали из 2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-1-(2-метоксибензил)-5-метил-1H-имидазола (1,0 г, 2,74 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-9 примера-2а.

Выход: 1,1 г, (неочищенный).

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

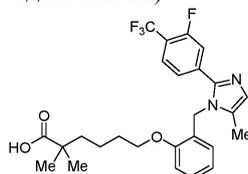
Стадия-4. Синтез этил-6-((2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-2,2-диметилгексаноата



Указанное соединение синтезировали из 2-((2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,5 г, 1,42 ммоль) и этил-6-бром-2,2-диметилгексаноата (1,07 г, 4,28 ммоль) (способы получения которых раскрыты в заявке на патент США № 62/061483, включенной в настоящий документ путем ссылки) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-1 примера-2с.

Выход: 0,31 г (41,81%). LCMS (ESI+, m/z): 520,7 (M+H)+.

Стадия-5. Синтез 6-((2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-2,2-диметилгексановой кислоты (соединение 2h)



Указанное соединение синтезировали из этил-6-((2-(3-фтор-4-(трифторметил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-2,2-диметилгексаноата (0,3 г, 0,57 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадий-11 примера-2а.

Выход: 0,120 г, (46,4%).

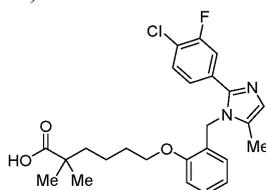
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 , 80°C): δ 7.73 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.26 (m, J=7.6 Гц, 1H), 7.04 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.86 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.46 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.03 (t, J=6.4 Гц, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.71-1.67 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 2H), 1.41-1.36 (m, 2H), 1.06 (s, 6H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ -115.25, -59.87.

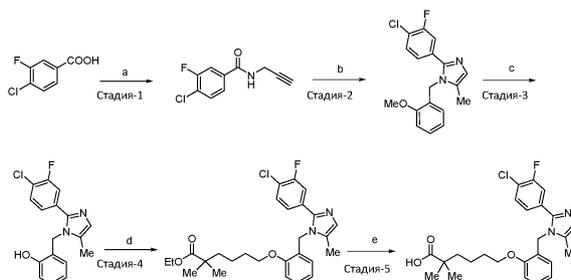
LCMS (ESI+, m/z): 493,3 (M+H)+.

HPLC: 97,62% (210 нм).

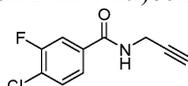
Пример-2i. Синтез 6-(2-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-2,2-диметилгексановой кислоты (соединение 2i)



Схема



Стадия-1. Синтез 4-хлор-3-фтор-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамида



Указанное соединение синтезировали из 4-хлор-3-фторбензойной кислоты (5,0 г, 28,73 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (1,89 г, 34,48 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-7 примера-2а.

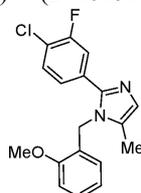
Выход: 5,2 г, (85,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.09 (t, J=5.2 Гц, 1H), 7.82 (dd, J=10.0, 0.8 Гц, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 4.04-4.02 (m, 2H), 3.13 (t, J=2.4 Гц, 1H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ : -115.48.

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

Стадия-2. Синтез 2-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(2-метоксибензил)-5-метил-1Н-имидазола



Указанное соединение синтезировали из 4-хлор-3-фтор-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамида (3,5 г, 16,54 ммоль) и 2-метоксибензиламина (4,54 г, 33,08 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-8 примера-2а.

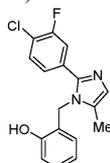
Выход: 1,3 г, (23,7%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.36-7.28 (m, 3H), 7.21-7.17 (m, 1H), 6.99 (brs, 1H), 6.95-6.88 (m, 2H), 6.56 (d, J=8.1 Гц, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ -114.79.

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

Стадия-3. Синтез 2-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенола

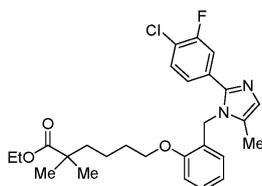


Указанное соединение синтезировали из 2-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(2-метоксибензил)-5-метил-1Н-имидазола (1,3 г, 3,93 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-9 примера-2а.

Выход: 1,1 г, (88,7%).

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

Стадия-4. Синтез этил-6-(2-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-2,2-диметилгексаноата

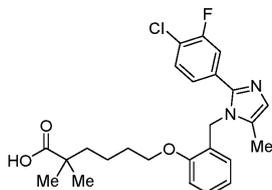


Указанное соединение синтезировали из 2-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,35 г, 1,11 ммоль) и этил-6-бром-2,2-диметилгексаноата (0,831 г, 3,32 ммоль) (способы получения которых раскрыты в заявке на патент США № 62/061483, включенной в настоящий документ путем ссылки) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-10 примера-2а.

Выход: 0,25 г, (46,3%).

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

Стадия-5. Синтез 6-(2-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-2,2-диметилгексановой кислоты (соединение 2i)



Указанное соединение синтезировали из этил-6-(2-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-2,2-диметилгексаноата (0,25 г, 0,51 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-11 примера-2а, и очищали методом препаративной HPLC [колонка: Zorbax C18 (21,2 × 150 мм, 5 мкм); Поток: 20 мл/мин; подвижная фаза: A/B=0,1% TFA в воде/MeCN; T/%B=0/20, 2/20, 8/70].

Выход: 0,070 г (29,8%).

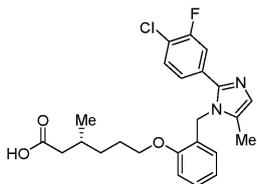
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C): δ 12.02 (brs, 1H), 7.59 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.38 (d, J=10.8 Гц, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.87 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.38 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.02 (t, J=6.0 Гц, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.41-1.33 (m, 2H), 1.08 (s, 6H).

¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ -110.89.

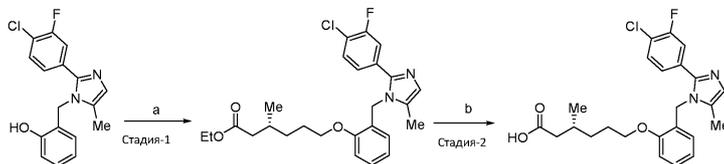
LCMS (ESI+, m/z): 459,2, 461,2 (M+H)+.

HPLC: 98,95% (210 нм).

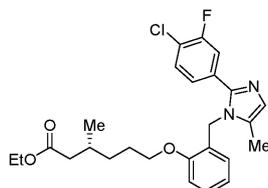
Пример-2i. Синтез (R)-6-(2-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановой кислоты (соединение 2j)



Схема



Стадия-1. Синтез этил(R)-6-(2-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата

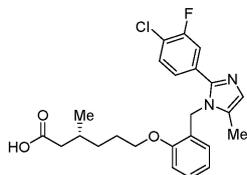


Указанное соединение синтезировали из 2-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,350 г, 1,11 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноата (0,784 г, 3,32 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-10 примера-2а.

Выход: 0,15 г (28,6%).

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

Стадия-2. Синтез (R)-6-(2-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановой кислоты (соединение 2j)



Указанное соединение синтезировали из этил(R)-6-(2-((2-(4-хлор-3-фторфенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата (0,15 г, 0,32 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-11 примера-2а.

Выход: 0,115 г (81,5%).

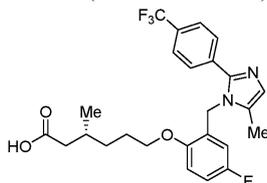
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 80°C): δ 12.02 (brs, 1H), 7.61 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.43 (d, J=10.8 Гц, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.86 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.43 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.00 (t, J=6.4 Гц, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.89-1.80 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 1H), 0.87 (d, J=6.8 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ -115.50.

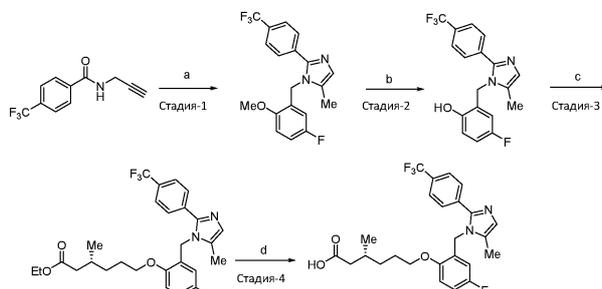
LCMS (ESI+, m/z): 445,2, 447,2 (M+H)+.

HPLC: 97,30% (210 нм).

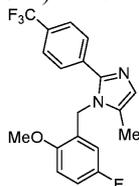
Пример-2к. Синтез (R)-6-(4-фтор-2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановой кислоты (соединение 2k)



Схема



Стадия-1. Синтез 1-(5-фтор-2-метоксибензил)-5-метил-2-(4-(трифторметил) фенил)-1H-имидазола

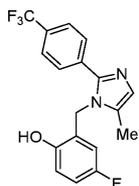


Указанное соединение синтезировали из N-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамида (1,0 г, 4,39 ммоль) и 5-фтор-2-метоксибензиламина (1,36 г, 8,79 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-8 примера-2а.

Выход: 0,901 г (56,3%).

LCMS (ESI+, m/z): 365,6 (M+H)+.

Стадия-2. Синтез 4-фтор-2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола



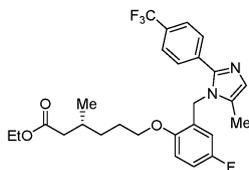
Указанное соединение синтезировали из 1-(5-фтор-2-метоксибензил)-5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазола (0,45 г, 1,24 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-

9 примера-2а.

Выход: 0,3 г (неочищенный).

LCMS (ESI+, m/z): 350,9 (M+H)+.

Стадия-3. Синтез этил(R)-6-(4-фтор-2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата

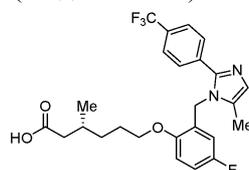


Указанное соединение синтезировали из 4-фтор-2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,3 г, 0,86 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноата (0,61 г, 2,57 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-10 примера-2а.

Выход: 0,2 г (46,2%).

LCMS (ESI+, m/z): 507,5 (M+H)+.

Стадия-4. Синтез (R)-6-(4-фтор-2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановой кислоты (соединение 2k)



Указанное соединение синтезировали из этил(R)-6-(4-фтор-2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата (0,1 г, 0,19 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-11 примера-2а.

Выход: 0,06 г (63,4%).

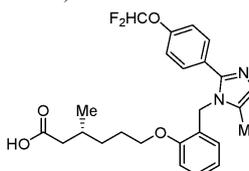
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.08 (brs, 1H), 7.76 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.67 (d, J=7.6 Гц, 2H), 7.08 (d, J=8.4 Гц, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.14 (brs, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.97 (brs, 2H), 2.25-2.13 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.29-1.19 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.4 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ -123.14, -61.17.

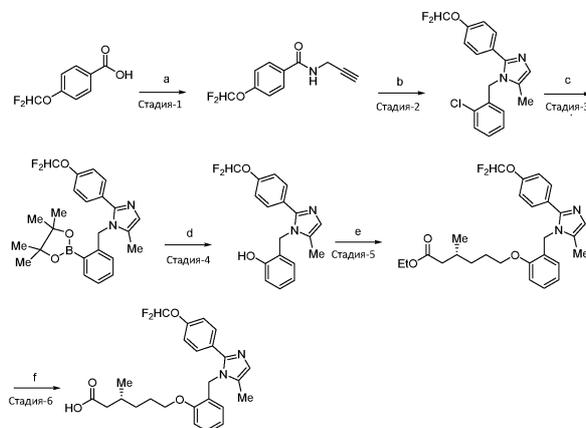
LCMS (ESI+, m/z): 478,8 (M+H)+.

HPLC: 94,6% (210 нм).

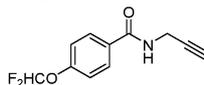
Пример-21. Синтез (R)-6-(2-((2-(4-(дифторметокси)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановой кислоты (соединение 2l)



Схема



Стадия-1. Синтез 4-(дифторметокси)-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамида



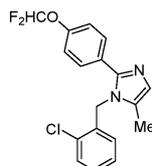
Указанное соединение синтезировали из 4-(дифторметокси)бензойной кислоты (2,0 г, 10,63 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (0,70 г, 12,76 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-7 примера-2а.

Выход: 1,61 г (66,9%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 8.97 (t, $J=5.1$ Гц, 1H), 7.92 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 7.36 (t, $J=73.8$ Гц, 1H), 7.26 (d, $J=8.7$ Гц, 2H), 4.07-4.04 (m, 2H), 3.14 (t, $J=2.4$ Гц, 1H).

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

Стадия-2. Синтез 1-(2-хлорбензил)-2-(4-(дифторметокси)фенил)-5-метил-1H-имидазола

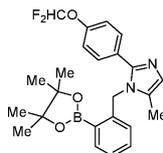


Указанное соединение синтезировали из 4-(дифторметокси)-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамида (1,6 г, 7,10 ммоль) и 2-хлорбензиламина (2,0 г, 14,21 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-8 примера-2а.

Выход: 2,5 г (неочищенный).

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

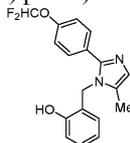
Стадия-3. Синтез 2-(4-(дифторметокси)фенил)-5-метил-1-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазола



В повторно закупориваемой реакционной пробирке объемом 100 мл 1-(2-хлорбензил)-2-(4-(дифторметокси)фенил)-5-метил-1H-имидазол (1,0 г, 2,86 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (2,18 г, 8,60 ммоль) растворяли в дегазированном 1,4-диоксане (10 мл) при к.т. в атмосфере азота. К вышеуказанному раствору добавляли $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,13 г, 0,14 ммоль), Xphos (0,14 г, 0,29 ммоль) и KOAc (0,84 г, 8,61 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь дегазировали продуванием газообразного аргона в течение 15 мин, а реакционную смесь нагревали до 90°C до завершения реакции (наблюдали при помощи TLC). Реакционную смесь охлаждали до к.т. Твердые вещества фильтровали через слой Celite®, а фильтрат промывали водой (2 × 20 мл). Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 , а раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с применением Combiflash MPLC (Silasep™, градиентные элюирования 50-60% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (0,45 г, 35,7%).

LCMS (ESI+, m/z): 441,2 (M+H)+.

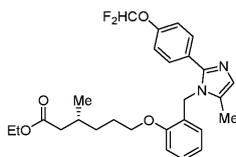
Стадия-4. Синтез 2-((2-(4-(дифторметокси)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола



В круглодонной колбе объемом 100 мл раствор 2-(4-(дифторметокси)фенил)-5-метил-1-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазол (0,45 г, 1,02 ммоль) в THF- H_2O (1:1, 10 мл) обрабатывали $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (0,47 г, 3,07 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с применением Combiflash MPLC (Silasep™, градиентные элюирования, 50-60% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (0,33 г, 97,9%).

LCMS (ESI+, m/z): 331,4 (M+H)+.

Стадия-5. Синтез этил(R)-6-(2-((2-(4-(дифторметокси)фенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата

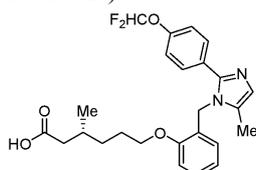


Указанное соединение синтезировали из 2-((2-(4-(дифторметокси)фенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,33 г, 0,99 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноата (0,71 г, 2,99 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-10 примера-2а.

Выход: 0,25 г (51,4%).

LCMS (ESI+, m/z): 487,6 (M+H)⁺.

Стадия-6. Синтез (R)-6-(2-((2-(4-(дифторметокси)фенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановой кислоты (соединение 2l)



Указанное соединение синтезировали из этил(R)-6-(2-((2-(4-(дифторметокси)фенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата (0,1 г, 0,19 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-11 примера-2а.

Выход: 0,05 г (53,2%).

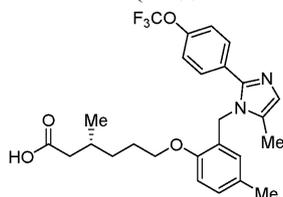
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.50 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.24 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.16 (d, J=8.8 Гц, 2H), 7.14 (d, J=74.0 Гц, 1H), 7.01 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.87-6.83 (m, 2H), 6.46 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.01 (t, J=6.4 Гц, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.93-1.88 (m, 1H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.33-1.27 (m, 1H), 0.93 (d, J=6.4 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ -82.36.

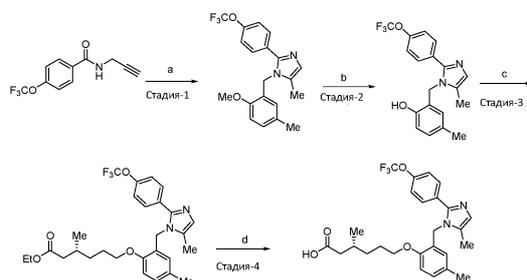
LCMS (ESI+, m/z): 458,9 (M+H)⁺.

HPLC: 95,49% (210 нм).

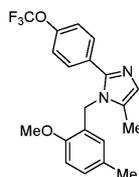
Пример-2м. Синтез (R)-3-метил-6-(4-метил-2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2m)



Схема



Стадия-1. Синтез 1-(2-метокси-5-метилбензил)-5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1Н-имидазола:



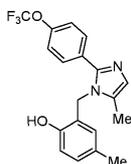
Указанное соединение синтезировали из N-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметокси)бензамида (0,7 г, 2,88 ммоль) и 2-метокси-5-метилбензиламина (1,36 г, 8,79 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-8 примера-2а.

Выход: 0,35 г (32,3%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.51 (d, $J=6.9$ Гц, 2H), 7.17 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 7.09 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 377,3 (M+H)+.

Стадия-2. Синтез 4-метил-2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола

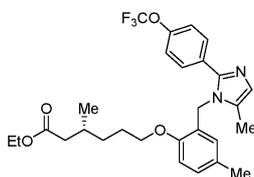


Указанное соединение синтезировали из 1-(2-метокси-5-метилбензил)-5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазола (0,35 г, 0,93 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-9 примера-2а.

Выход: 0,22 г (65,4%).

LCMS (ESI+, m/z): 363,3 (M+H)+.

Стадия-3. Синтез этил(R)-3-метил-6-(4-метил-2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата

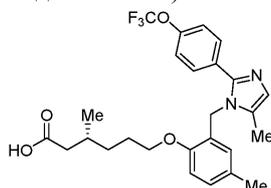


Указанное соединение синтезировали из 4-метил-2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,1 г, 0,27 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноата (0,196 г, 0,83 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-10 примера-2а.

Выход: 0,14 г (98,5%).

LCMS (ESI+, m/z): 519,0 (M+H)+.

Стадия-4. Синтез (R)-3-метил-6-(4-метил-2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2m)



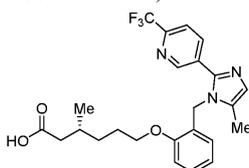
Указанное соединение синтезировали из этил(R)-3-метил-6-(4-метил-2-((5-метил-2-(4-(трифторметокси)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата (0,15 г, 0,29 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-11 примера-2а.

Выход: 0,01 г (10,6%).

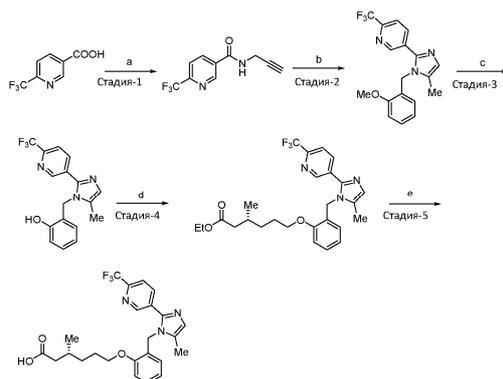
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6 , 90°C): δ 7.57 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.27 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 6.99 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.85-6.82 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.89 (d, $J=4.8$ Гц, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.60-1.59 (m, 2H), 1.38-1.18 (m, 2H), 0.87 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 490,8 (M+H)+. HPLC: 95,7% (210 нм).

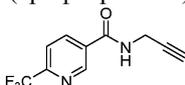
Пример-2п. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2п).



Схема



Стадия-1. Синтез N-(проп-2-ин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамида

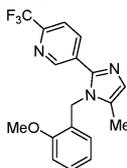


В круглодонной колбе объемом 100 мл перемешиваемый раствор 6-(трифторметил)никотиновой кислоты (3 г, 15,70 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (1,05 г, 18,84 ммоль) в DMF (50 мл) обрабатывали NATU (7,2 г, 18,84 ммоль) и Et₃N (3,1 мл, 23,55 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли холодной водой и осажденное твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (2,6 г, 72,6%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 9.08 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.32 (dd, J=8.4, 2.4 Гц, 1H), 7.78 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.62 (brs, 1H), 4.30-4.28 (m, 2H), 2.33 (t, J=2.4 Гц, 1H).

LCMS (ESI+, m/z): 229,2 (M+H)⁺.

Стадия-2. Синтез 5-(1-(2-метоксибензил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина



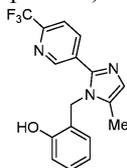
Указанное соединение синтезировали из N-(проп-2-ин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (1,0 г, 4,38 ммоль) и 2-метоксифенилбензиламина (1,2 г, 8,77 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-8 примера-2а.

Выход: 0,8 г (52,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 8.79 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.68 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.31 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.94-6.87 (m, 2H), 6.56 (d, J=7.5 Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 348,3 (M+H)⁺.

Стадия-3. Синтез 2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола



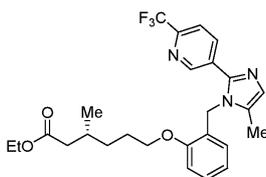
Указанное соединение синтезировали из 5-(1-(2-метоксибензил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (0,8 г, 2,31 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-9 примера-2а.

Выход: 0,5 г (65,1%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9.92 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.94 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.12 (d, J=6.9 Гц, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.73 (t, J=7.2 Гц, 1H), 6.37 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.15 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 334,3 (M+H)⁺.

Стадия-4. Синтез этил(R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата

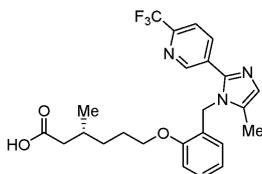


Указанное соединение синтезировали из 2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,5 г, 1,50 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноата (0,710 г, 3,00 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-1 примера-2с.

Выход: 0,45 г (61,3%).

LCMS (ESI+, m/z): 491,0 (M+H)+.

Стадия-5. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2п)



Указанное соединение синтезировали из этил(R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата (0,45 г, 0,92 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-11 примера-2а.

Выход: 0,166 г (39,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 11.96 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.90 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.24 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.02 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.84 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.43 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.98 (t, J=6.0 Гц, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.85-1.80 (m, 1H), 1.68-1.66 (m, 2H), 1.38-1.36 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.85 (d, J=6.4 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ -66.46.

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

HPLC: 95,11% (210 нм).

Получение меглюминовой соли соединения 2п.

Использовали два отдельных способа для получения меглюминовой соли соединения 2п.

Способ 1.

Соединение 2п (102,7 мг) объединяли с меглюмином (43,7 мг) и 2 мл 2-пропанола в стеклянном сосуде объемом 4 мл. Сосуд закупоривали пробкой, и содержимое подвергали обработке ультразвуком при 25°C в течение 20 мин с последующим перемешиванием при 50°C в течение 60 мин. Сосуд затем перенесли на новую пластину для смешивания и взвесили в сосуде перемешивали при 25°C.

Способ 2.

Соединение 2п (102,2 мг) объединяли с меглюмином (43,2 мг) и 2 мл ацетонитрила в стеклянном сосуде объемом 4 мл. Сосуд закупоривали пробкой, и содержимое подвергали обработке ультразвуком при 25°C в течение 20 мин с последующим перемешиванием при 50°C в течение 60 мин. Сосуд затем перенесли на новую пластину для смешивания и взвесили в сосуде перемешивали при 25°C.

Как для способа 1, так и для способа 2, через 2 суток перемешивания при 25°C оба образца центрифугировали, супернатанты удаляли, а твердые вещества сушили на воздухе.

Получение гидрата меглюминовой соли соединения 2п.

В круглодонной колбе объемом 500 мл перемешиваемый раствор ((R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (20 г, 43,33 ммоль) в THF (100 мл) и воде (100 мл) обрабатывали меглюмином (8,45 г, 43,33 ммоль) при 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученное твердое вещество сушили при пониженном давлении (3h) с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (28,5 г, 98,95%).

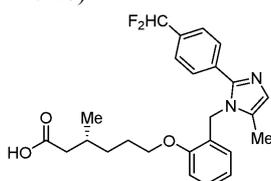
^1H ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD): δ 8.75 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.82 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.26 (t, J=8.4 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99 (d, J=8 Гц, 1H), 6.85 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.50 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.09-3.99 (m, 3H), 3.97-3.77 (m, 2H), 3.74-3.61 (m, 3H), 3.29-3.06 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.83-1.75 (m, 2H), 1.51-1.38 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.0 Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, CD $_3$ OD): δ -69.39.

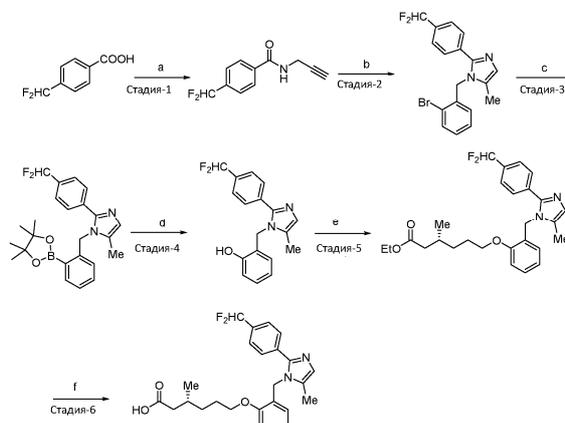
Элементный анализ: рассчит. для C $_{31}$ H $_{43}$ F $_3$ N $_4$ O $_8$ · H $_2$ O: C, 55,18; H, 6,72; N, 8,30. обнаруж.: C, 54,95; H, 6,89; N, 8,07.

Содержание влаги (Карл Фишер): 2,33%.

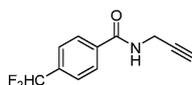
Пример-2о. Синтез (R)-6-(2-((2-(4-(дифторметил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановой кислоты (соединение 2о)



Схема



Стадия-1. Синтез 4-(дифторметил)-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамида

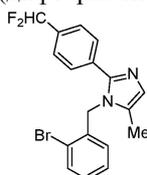


Указанное соединение синтезировали из 4-(дифторметил)бензойной кислоты (2,0 г, 11,61 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (0,77 г, 13,94 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-7 примера-2а.

Выход: 1,5 г (62,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7.88 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.60 (d, J=8.0 Гц, 2H), 6.70 (t, J=56.0 Гц, 1H), 6.47 (brs, 1H), 4.29-4.27 (m, 2H), 2.31 (t, J=2.4 Гц, 1H).

Стадия-2. Синтез 1-(2-бромбензил)-2-(4-(дифторметил)фенил)-5-метил-1H-имидазола



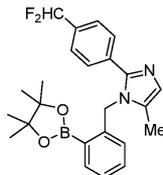
Указанное соединение синтезировали из 4-(дифторметил)-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамида (3,0 г, 14,44 ммоль) и 2-бромбензиламина (5,4 г, 28,88 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-8 примера-2а.

Выход: 2,3 г (43,3%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.65 (dd, J=7.8, 1.2 Гц, 1H), 7.55-7.48 (m, 4H), 7.32-7.19 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.64 (t, J=56.0 Гц, 1H), 6.63-6.62 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.13 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 376,8, 378,8 (M+H)+.

Стадия-3. Синтез 2-(4-(дифторметил)фенил)-5-метил-1-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазола



Указанное соединение синтезировали из 1-(2-бромбензил)-2-(4-(дифторметил)фенил)-5-метил-1H-имидазола (0,5 г, 1,32 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-3 примера-2I.

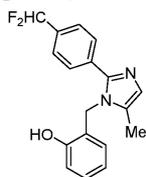
Выход: 0,18 г (32,2%).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7.92 (dd, J=7.2, 1.5 Гц, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.46 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.42-7.36 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.02 (bs, 1H), 6.75 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.62 (t, J=56.1 Гц, 1H), 5.48 (s, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.31-1.23 (s, 12).

^{19}F ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ -111.02.

LCMS (ESI+, m/z): 424,0 (M+H)+.

Стадия-4. Синтез 2-((2-(4-(дифторметил)фенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенола

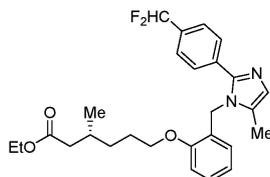


Указанное соединение синтезировали из 2-(4-(дифторметил)фенил)-5-метил-1-(2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1Н-имидазола (0,18 г, 0,424 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-4 примера-21.

Выход: 0,12 г (44,4%).

LCMS (ESI+, m/z): 314,7 (M+H)+.

Стадия-5. Синтез этил(R)-6-(2-((2-(4-(дифторметил)фенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата

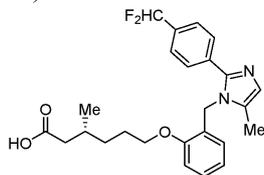


Указанное соединение синтезировали из 2-((2-(4-(дифторметил)фенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,11 г, 1,5 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноата (0,25 г, 1,05 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-1 примера-2с.

Выход: 0,13 г (неочищенный).

LCMS (ESI+, m/z): 471,1 (M+H)+.

Стадия-6. Синтез (R)-6-(2-((2-(4-(дифторметил)фенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановой кислоты (соединение 2о)



Указанное соединение синтезировали из этил(R)-6-(2-((2-(4-(дифторметил)фенил)-5-метил-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексаноата (0,30 г, 0,638 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-11 примера-2а.

Выход: 0,091 г (32,3%).

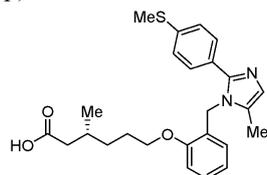
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12.03 (s, 1H), 7.57 (bs, 4H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.04-7.01 (m, 1H), 7.02 (t, $J=56.0$ Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.39-6.37 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.99 (t, $J=6.4$ Гц, 2H), 2.19-2.17 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.02-1.97 (m, 1H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.70-1.62 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 1H), 0.87 (d, $J=6.4$ Гц, 2H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ -110.00.

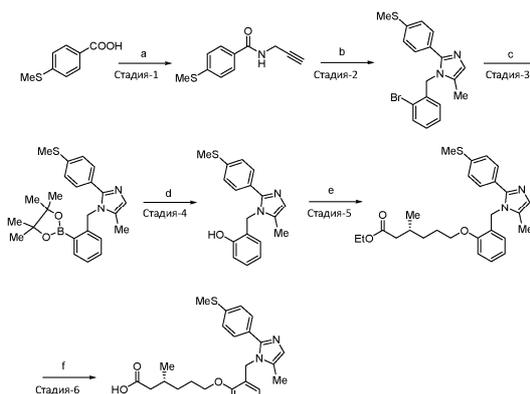
LCMS (ESI+, m/z): 443,0 (M+H)+.

HPLC: 95,65% (210 нм).

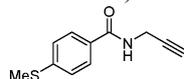
Пример-2р. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(метилтио)фенил)-1Н-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2р)



Схема



Стадия-1. Синтез 4-(метилтио)-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамида



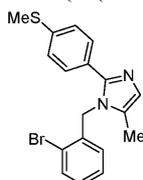
Указанное соединение синтезировали из 4-(метилтио)бензойной кислоты (12,0 г, 58,53 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (5,89 г, 107,14 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-7 примера-2а.

Выход: 13,81 г (94,5%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.26 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 6.32 (brs, 1H), 4.26-4.24 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.29 (t, $J=2.7$ Гц, 1H).

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

Стадия-2. Синтез 1-(2-бромбензил)-5-метил-2-(4-(метилтио)фенил)-1H-имидазола

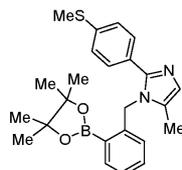


Указанное соединение синтезировали из 4-(метилтио)-N-(проп-2-ин-1-ил)бензамида (3,0 г, 14,63 ммоль) и 2-бромбензиламина (4,0 г, 21,95 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-8 примера-2а.

Выход: 4,38 г (80,3%).

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

Стадия-3. Синтез 5-метил-2-(4-(метилтио)фенил)-1-(2-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазола

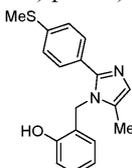


Указанное соединение синтезировали из 1-(2-бромбензил)-5-метил-2-(4-(метилтио)фенил)-1H-имидазола (1,5 г, 4,02 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,22 г, 4,82 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-3 примера-21.

Выход: 2,1 г.

LCMS (ESI+, m/z): 421,2 (M+H) $^+$.

Стадия-4. Синтез 2-((5-метил-2-(4-(метилтио)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола

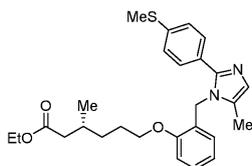


Указанное соединение синтезировали из 5-метил-2-(4-(метилтио)фенил)-1-(2-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)-1H-имидазола (1,0 г, 2,38 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-4 примера-21.

Выход: 0,530 г.

LCMS (ESI+, m/z): 311,4 (M+H)⁺.

Стадия-5. Синтез этил(R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(метилтио)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата:

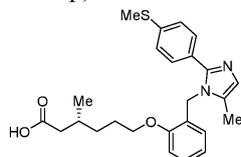


Указанное соединение синтезировали из 2-((5-метил-2-(4-(метилтио)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,3 г, 0,96 ммоль) и этил(R)-6-бром-3-метилгексаноата (0,685 г, 2,90 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-1 примера-2с.

Выход: 0,43 г

LCMS (ESI+, m/z): 467,3 (M+H)⁺.

Стадия-6. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(метилтио)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2p)



Указанное соединение синтезировали из этил(R)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(метилтио)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата (0,310 г, 0,66 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-11 примера-2а.

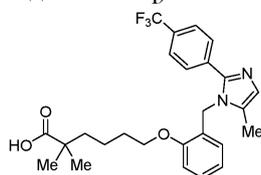
Выход: 0,075 г (25,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 90 °C): δ 7.38 (d, J=8.4 Гц, 2H), 7.26-7.22 (m, 3H), 7.02 (d, J=8.4 Гц, 1H), 6.88-6.84 (m, 2H), 6.42 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.03 (t, J=6.4 Гц, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.04 -1.99 (m, 1H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 1H), 1.35-1.26 (m, 1H), 0.92 (d, J=6.8 Гц, 3H).

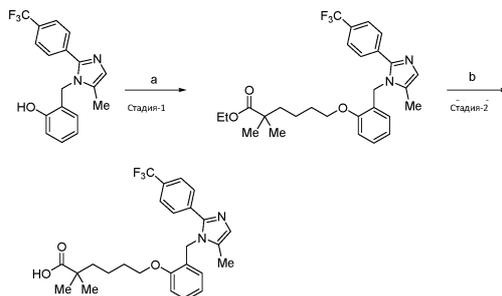
LCMS (ESI+, m/z): 439,0 (M+H)⁺.

HPLC: 98,5% (210 нм).

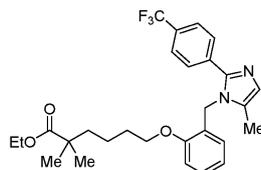
Пример-2q. Синтез 2,2-диметил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2q)



Схема



Стадия-1. Синтез этил-2,2-диметил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата

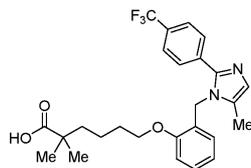


Указанное соединение синтезировали из 2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (0,25 г, 0,75 ммоль) и этил-6-бром-2,2-диметилгексаноата (0,6 г, 2,25 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-1 примера-2с.

Выход: 0,121 г.

LCMS (ESI+, m/z): 502,7 (M+H)+.

Стадия-2. Синтез 2,2-диметил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты



Указанное соединение синтезировали из этил-2,2-диметил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата (0,12 г, 0,24 ммоль) на основе процедуры эксперимента, описанной на стадии-11 примера 2а.

Выход: 0,04 г (35,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7.71-7.66 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.02 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.86 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.45 (d, J=7.6 Гц, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.03 (t, J=6.4 Гц, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.71-1.54 (m, 2H), 1.52-1.49 (m, 2H), 1.41-1.34 (m, 2H), 1.07 (s, 6H).

¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ -61.16.

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

HPLC: 98,49% (210 нм).

Пример 2г. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-(метил-d₃)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2г)

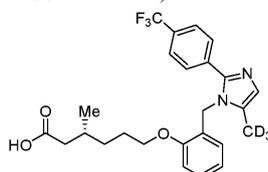


Схема 1

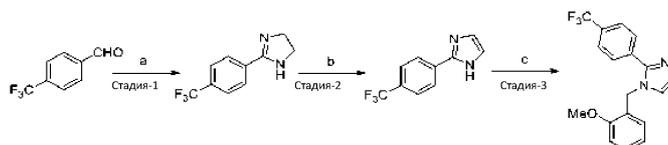
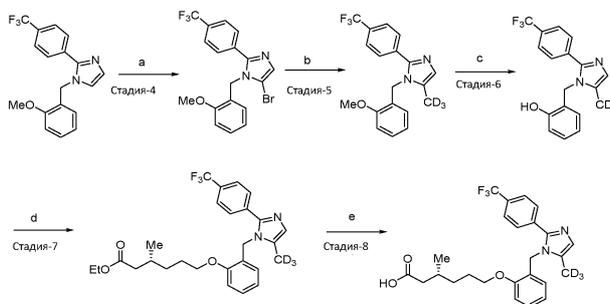
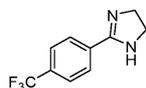


Схема 2



Стадия-1. Синтез 2-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазола



В круглодонной колбе объемом 250 мл перемешиваемый раствор 4-(трифторметил)бензальдегида (5,0 г, 27,17 ммоль) и этан-1,2-диамина (1,80 г, 29,89 ммоль) в ¹BuOH (80 мл) обрабатывали йодом (8,60 г, 33,96 ммоль) и K₂CO₃ (11,30 г, 81,51 ммоль) при к.т. Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 3 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC) реакционную смесь гасили насыщенным раствором Na₂S₂O₃ и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенный органический экстракт промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества, которое переносили на следующую стадию без очистки (5,1 г, 83,1%).

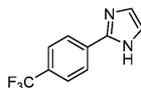
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8.02 (d, J=8.1 Гц, 2H), 7.81 (d, J=8.1 Гц, 2H), 3.64 (s, 4H).

¹⁹F ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ -66.22.

LCMS (ESI+, m/z): 215,2 (M+H)⁺.

HPLC (210 нм): 90,59%.

Стадия-2. Синтез 2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазола



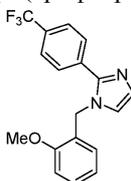
В круглодонной колбе объемом 250 мл перемешиваемый раствор 2-(4-(трифторметил)фенил)-4,5-дигидро-1H-имидазола (5,0 г, 23,36 ммоль) в DMSO (80 мл) обрабатывали K_2CO_3 (3,55 г, 25,7 ммоль) и (диацетоксид)бензолом (8,30 г, 25,7 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC) реакционную смесь разбавляли ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 3). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование, 40% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения в виде желтого твердого вещества (2,70 г, 54,7%).

1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 12.81 (brs, 1H), 8.14 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.81 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 7.23 (s, 2H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ -60.98.

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

Стадия-3. Синтез 1-(2-метоксибензил)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазола



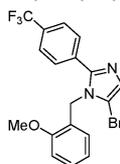
В круглодонной колбе объемом 250 мл перемешиваемый раствор 2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазола (6,5 г, 30,66 ммоль) в DMF (70 мл) обрабатывали NaH (60% дисперсия, 1,41 г, 36,79 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин при той же температуре в атмосфере азота. Через 30 мин смесь обрабатывали 2-метоксибензилбромидом (7,40 г, 36,79 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (TLC) реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 3). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование, 20% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения в виде бесцветного твердого вещества (8 г, 82,5%).

1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 7.80 (brs, 4H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.01 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.89 (t, $J=6.9$ Гц, 1H), 6.75 (dd, $J=7.5, 1.8$ Гц, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.68 (s, 3H).

^{19}F ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ -61.10.

LCMS (ESI+, m/z): 333,2 (M+H)+.

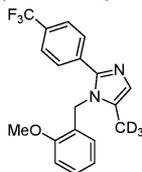
Стадия-4. Синтез 5-бром-1-(2-метоксибензил)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазола



В круглодонной колбе объемом 50 мл перемешиваемый раствор 1-(2-метоксибензил)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазола (1 г, 3,01 ммоль) в DMF (10 мл) обрабатывали NBS (0,643 г, 3,61 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 2). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 5% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (0,4 г, 33,4%).

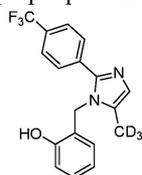
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7.59 (s, 4H), 7.33- 7.29 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.93- 6.90 (m, 2H), 6.62 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 410,5 (M+H)+.

Стадия-5. Синтез 1-(2-метоксибензил)-5-(метил-d₃)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазола

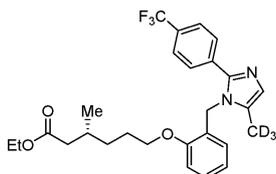
В повторно закупориваемой реакционной пробирке объемом 20 мл раствор ZnCl₂ (0,5 М в THF, 820 мг, 12,0 мл, 6,0 ммоль) в THF (5 мл) по каплям обрабатывали CD₃MgI (1 М в диэтиловом эфире, 890 мг, 5,3 мл, 5,0 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и обрабатывали 5-бром-1-(2-метоксибензил)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазолом (100 мг, 0,2 ммоль) и Ni(PPh₃)₂Cl₂ (8 мг, 0,01 ммоль) при той же температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc (10 мл × 2). Объемный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 50% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (20 мг) с примесью исходного вещества с отщепленным бромом.

LCMS (ESI+, m/z): 350,1 (M+H)+.

Стадия-6. Синтез 2-((5-(метил-d₃)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола

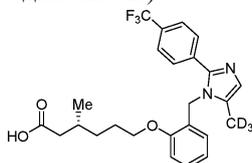
В круглодонной колбе объемом 10 мл раствор 1-(2-метоксибензил)-5-(метил-d₃)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазола (20 мг) в DCM (2 мл) по каплям обрабатывали чистым BBr₃ (0,1 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь подщелачивали (pH ~9) водным NaHCO₃ и полученное твердое вещество фильтровали и промывали н-гексаном (3×5 мл). Твердый продукт сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (12 мг). Неочищенное вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ESI+, m/z): 336,3 (M+H)⁺.

Стадия-7. Синтез этил(R)-3-метил-6-(2-((5-(метил-d₃)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексаноата

В круглодонной колбе объемом 25 мл перемешиваемый раствор 2-((5-(метил-d₃)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (150 мг, 0,44 ммоль) в толуоле (3 мл) обрабатывали последовательно DIAD (135 мг, 0,67 ммоль) и PPh₃ (175 мг, 0,67 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин и обрабатывали этил(R)-6-бром-3-метилгексаноатом (93 мг, 0,53 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь постепенно нагревали до 65°C и перемешивали при той же температуре в течение 12 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь охлаждали до к.т. и гасили ледяной водой перед экстрагированием н-гексаном (50 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток фильтровали через колонку с силикагелем (градиентное элюирование, 5-10% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (200 мг). Вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ESI+, m/z): 492,4 (M+H)+.

Стадия-8. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-(метил-d₃)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексановой кислоты (соединение 2г)

В круглодонной колбе объемом 500 мл перемешиваемый раствор этил(R)-3-метил-6-(2-((5-(метил- d_3)-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата (1,0 г, 2,03 ммоль) в THF (10 мл), MeOH (10 мл) и воде (10 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (853 мг, 20,3 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром. Водный слой нейтрализовали 1н. HCl, а полученное твердое вещество фильтровали с получением остатка (400 мг). Остаток дважды очищали с применением метода препаративной HPLC [колонокка: WATERS X BRIDGE C18 (150 × 21.20 мм, 5,0 мкм), поток: 15,0 мл/мин, подвижная фаза: A=вода, B=MeCN, T/%B=0/30, 3/40, 10/90] с получением указанного соединения (40 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ 12.00 (br s, 1H), 7.74 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.65 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.89-6.84 (m, 1H), 6.40 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.01 (t, $J=6.6$ Гц, 2H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H), 0.85 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6): δ -61.11.

^2D ЯМР (600 МГц, CD_3OD): δ 2.04.

LCMS (ESI+, m/z): 464,4 (M+H)+.

HPLC: 98,21% (210 нм).

Пример 2s. Синтез (S)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2s)

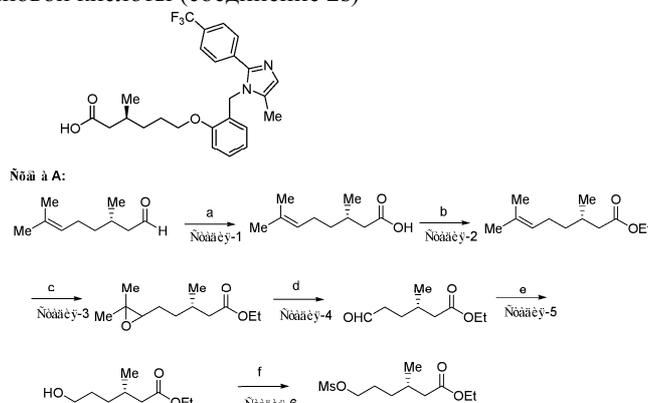
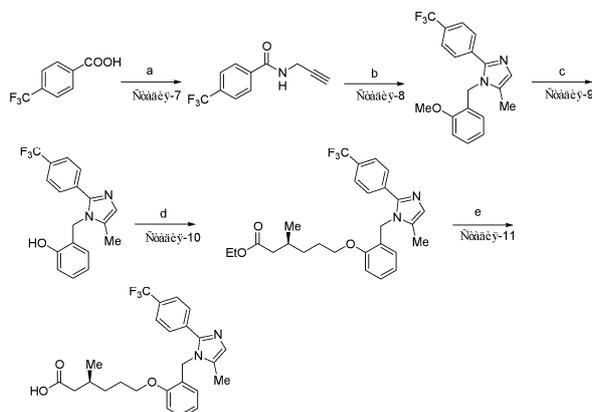
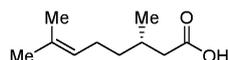


Схема В



Стадия-1. Синтез (S)-3,7-диметил-6-еновой кислоты



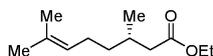
В круглодонной колбе объемом 500 мл раствор NaOH (12,92 г, 325,0 ммоль) в воде (100 мл) обрабатывали AgNO_3 (25,2 г, 149,0 ммоль) в воде (100 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в темноте в течение 30 мин и обрабатывали (3S)-3,7-диметил-6-еналем (10,0 г, 65,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь фильтровали через слой Celite® и промывали горячей водой. Объединенный фильтрат подкисляли (pH 2) концентрированной HCl и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Выход: 10,0 г (90,9%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.8 (brs, 1H), 5.09 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 2.39-2.34 (dd, $J=15.0, 6.0$ Гц, 1H),

2.17-2.12 (dd, $J=15.0, 6.0$ Гц, 1H), 2.03-1.94 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.36-1.17 (m, 2H), 0.97 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

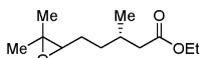
Стадия-2. Синтез этил(S)-3,7-диметилгект-6-еноата



В круглодонной колбе объемом 500 мл суспензию (S)-3,7-диметилгект-6-еновой кислоты (10,0 г, 58,0 ммоль) и K_2CO_3 (20,29 г, 140,0 ммоль) в DMF (100 мл) обрабатывали этилбромидом (8,25 г, 76,0 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали диэтиловым эфиром (100 мл \times 2). Объединенный органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (11,3 г, 96,5%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 5.08 (t, $J=6.9$ Гц, 1H), 4.12 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.29 (dd, $J=14.7, 6.0$ Гц, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.99-1.94 (m, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.39-1.16 (m, 2H), 1.24 (t, $J=6.9$ Гц, 3H), 0.93 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

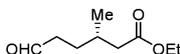
Стадия-3. Синтез этил(S)-5-(3,3-диметилоксиран-2-ил)-3-метилпентаноата



В круглодонной колбе объемом 5 л раствор этил(S)-3,7-диметилгект-6-еноата (25,0 г, 126,0 ммоль) в диэтиловом эфире (200 мл) по каплям обрабатывали раствором mCPBA (65%, 32,5 г, 189,0 ммоль) в диэтиловом эфире (300 мл) при $-30^\circ C$. Полученную смесь нагревали до $0^\circ C$ и перемешивали при той же температуре в течение 6 ч перед тем, как ее оставляли отстаиваться всю ночь (~ 14 ч) при $0-3^\circ C$. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром (500 л) и промывали 1н. NaOH (2 \times 1 л), а затем водой (1 л). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (24,0 г, 88,8%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 4.11 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.69 (t, $J=5.4$ Гц, 1H), 2.30 (dd, $J=8.7, 1.5$ Гц, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.04-1.98 (m, 1H), 1.55-1.42 (m, 4H), 1.30 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.25 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 0.96 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

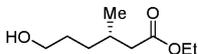
Стадия-4. Синтез этил(S)-3-метил-6-оксогексаноата



В круглодонной колбе объемом 500 мл раствор этил(S)-5-(3,3-диметилоксиран-2-ил)-3-метилпентаноата (24,0 г, 11,00 ммоль) в 1,4-диоксане (240 л) обрабатывали раствором $NaIO_4$ (71,6 г, 33,0 ммоль) в воде (240 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 16 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) неорганические соли фильтровали через слой Celite® и фильтрат экстрагировали EtOAc (3 \times 500 мл). Объединенный органический экстракт промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . Раствор концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (20 г).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 9.79 (s, 1H), 4.16-4.07 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.27 (dd, $J=15, 6.6$ Гц, 1H), 2.17-2.10 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.54-1.50 (m, 1H), 1.25 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 0.95 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

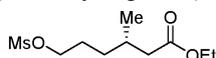
Стадия 5. Синтез этил(S)-6-гидрокси-3-метилгексаноата



В круглодонной колбе объемом 1 л раствор этил(S)-3-метил-6-оксогексаноата (20,0 г, 116,0 ммоль) в метаноле (100 мл) обрабатывали $NaBH_4$ (7,0 г, 186,0 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 4 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (20,0 г, 99,0%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 4.15-4.07 (m, 2H), 3.65 (t, $J=6.3$ Гц, 2H), 2.30 (dd, $J=14.7, 6.6$ Гц, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.67-1.56 (m, 5H), 1.26 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 0.93 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

Стадия-6. Синтез этил(S)-3-метил-6-((метилсульфонил)окси)гексаноата

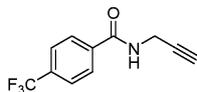


В круглодонной колбе объемом 100 мл раствор этил(S)-6-гидрокси-3-метилгексаноата (2,5 г, 14,3 ммоль) в DCM (25 мл) обрабатывали Et_3N (4,35 г, 43,0 ммоль) и MsCl (2,45 г, 21,5 ммоль) при $0^\circ C$. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали DCM (50 мл \times 3). Объединенный органический экстракт сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с

получением требуемого продукта (2,5 г, 69,5%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 4.23-4.09 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.32-2.11 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.78-1.72 (m, 2H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.26 (t, $J=7.2$ Гц, 3H), 0.96 (d, $J=6.6$ Гц, 3H).

Стадия-7. Синтез N-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамида.

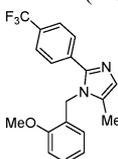


В круглодонной колбе объемом 2 л перемешиваемый раствор 4-(трифторметил)бензойной кислоты (100 г, 5,26 моль) и проп-2-ин-1-амина (34,73 г, 6,31 моль) в DMF (1000 мл) обрабатывали последовательно EDCI.HCl (200,8 г, 1,05 моль), HOBT (142 г, 1,052 моль) и Et_3N (53,12 г, 1,578 моль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли ледяной водой и твердое вещество осаждалось. Твердое вещество фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (111 г, 93,2%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7.90 (d, $J=8.1$ Гц, 2H), 7.71 (d, $J=8.8$ Гц, 2H), 6.47 (brs, 1H), 4.28-4.62 (m, 2H), 3.12 (t, $J=2.4$ Гц, 1H).

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

Стадия-8. Синтез 1-(2-метоксибензил)-5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазола

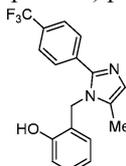


В повторно закупориваемой реакционной пробирке объемом 500 мл раствор N-(проп-2-ин-1-ил)-4-(трифторметил)бензамида (30 г, 132,15 ммоль) и 2-метоксибензиламина (27,31 г, 198,23 ммоль) в толуоле (300 мл) обрабатывали $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (15,06 г, 39,6 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (30 мл). Органический экстракт промывали насыщенным NaHCO_3 , соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . Раствор концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование, 25% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (30,4 г, 66,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.59-7.54 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.91-6.86 (m, 2H), 6.57 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.11 (s, 3H).

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

Стадия-9. Синтез 2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола

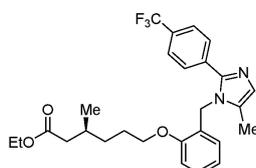


В круглодонной колбе объемом 1000 мл раствор 1-(2-метоксибензил)-5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазола (60 г, 173,4 ммоль) в дихлорметане (600 мл) по каплям обрабатывали BBr_3 (60 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь подщелачивали водным NaHCO_3 . Полученное твердое вещество фильтровали, промывали н-гексаном (500 мл \times 3) и сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (53,1 г, 92,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 9.99 (s, 1H), 7.88 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.77 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 6.83 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.74-6.70 (m, 1H), 6.55 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 5.21 (s, 2H), 2.16 (s, 3H).

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

Стадия-10. Синтез этил(S)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата



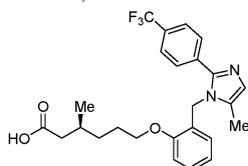
В круглодонной колбе объемом 100 мл перемешиваемый раствор 2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (1,0 г, 3,0 ммоль) в DMF (15 мл) обрабатывали

K_2CO_3 (1,24 г, 9,0 ммоль) и этил(S)-3-метил-6-((метилсульфонил)окси)гексаноатом (1,13 г, 4,5 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь охлаждали до к.т.; твердое вещество фильтровали и промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли холодной водой (50 мл), перед этим экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 15-30% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (0,8 г, 57,1%).

1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$): δ 7.59 (d, $J=1.5$ Гц, 4H), 7.33 (s, 1H), 7.02 (d, $J=0.9$ Гц, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.60 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.15-4.01 (m, 4H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.85-1.76 (m, 2H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.40-1.30 (m, 1H), 1.28-1.18 (m, 4H), 0.83 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

LCMS (ESI+, m/z): 488,5 (M+H)⁺.

Стадия-11. Синтез (S)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2s)



В круглодонной колбе объемом 50 мл перемешиваемый раствор этил(S)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата (0,4 г, 0,81 ммоль) в THF (40 мл) и воде (10 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (60 мг, 2,4 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром. Водный слой нейтрализовали 1н. HCl и полученное твердое вещество фильтровали. Твердое соединение промывали 50% диэтиловым эфиром-пентаном с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (180 мг, 48,6%).

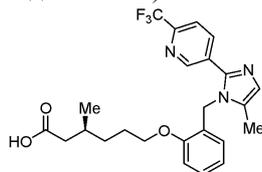
1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ 12.00 (br s, 1H), 7.74 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.65 (d, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.26 (t, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.04 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.87 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.40 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 5.18 (s, 2H), 3.99 (t, $J=6.0$ Гц, 2H), 2.19-2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 1H), 0.84 (d, $J=6.4$ Гц, 3H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ -61.61.

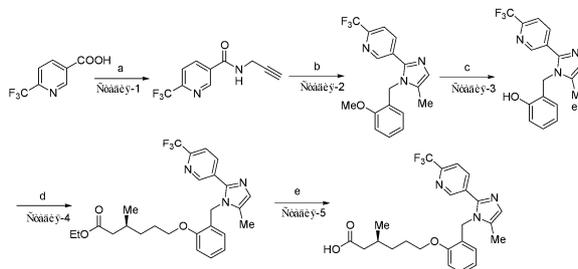
LCMS (ESI+, m/z): 460,7 (M+H)⁺.

HPLC: 98,65 % (210 нм).

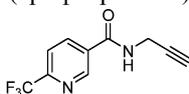
Пример 2t. Синтез (S)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2t)



Схема



Стадия-1. Синтез N-(проп-2-ин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамида



В круглодонной колбе объемом 3 л перемешиваемый раствор 6-(трифторметил)никотиновой кислоты (150 г, 785,34 ммоль) и проп-2-ин-1-амина (51,83 г, 942,40 ммоль) в DMF (1,5 л) обрабатывали $NATU$ (447 г, 1177,50 ммоль) и Et_3N (120 г, 1177,5 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную

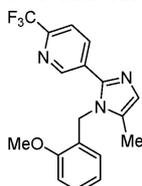
смесь разбавляли ледяной водой, а полученный осадок фильтровали, промывали водой и 50% этилацетатом в гексане. Твердое соединение сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (137 г, 76,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.39 (t, $J=5.6$ Гц, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.46 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.05 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 4.12-4.10 (m, 2H), 3.20 (t, $J=0.4$ Гц, 1H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ -66.70.

LCMS (ESI+, m/z): 229,2 (M+H)+.

Стадия-2. Синтез 5-(1-(2-метоксибензил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина

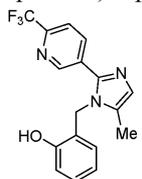


В повторно закупориваемой реакционной пробирке объемом 500 мл раствор N-(проп-2-ин-1-ил)-6-(трифторметил)никотинамида (50 г, 219,29 ммоль) и 2-метоксибензиламина (39,0 г, 285,08 ммоль) в толуоле (300 мл) обрабатывали $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (23,8 г, 65,78 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (30 мл). Органический экстракт промывали насыщенным NaHCO_3 , соевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . Раствор концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали промыванием диэтиловым эфиром с получением указанного соединения (46 г, 60,65%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 8.83 (s, 1H), 8.08 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.94 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.29 (t, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.05 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.88 (t, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.42 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.13 (s, 3H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ -66.43.

Стадия-3. Синтез 2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола



В круглодонной колбе объемом 1000 мл раствор 5-(1-(2-метоксибензил)-5-метил-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (80 г, 230,54 ммоль) в дихлорметане (800 мл) по каплям обрабатывали VBr_3 (80 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь подщелачивали водным NaHCO_3 . Полученное твердое вещество фильтровали, промывали н-гексаном (500 мл \times 3) и сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (65,0 г, 84,66%).

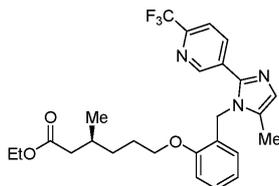
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ 9.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.12 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.93 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.11 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.86 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.72 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.36 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.14 (s, 3H).

^{19}F ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ -66.44.

LCMS (ESI+, m/z): 334,3 (M+H)+.

HPLC: 99,23% (210 нм).

Стадия-4. Синтез этил(S)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексаноата

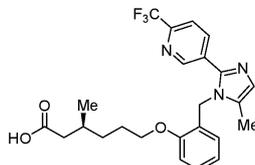


В круглодонной колбе объемом 100 мл перемешиваемый раствор 2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (1,0 г, 3,0 ммоль) в DMF (15 мл) обрабатывали K_2CO_3 (1,13 г, 4,5 ммоль) и этил(S)-3-метил-6-((метилсульфонил)окси)гексаноатом (1,24 г, 9,0 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь охлаждали до к.т.; твердое вещество фильтровали и промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли холодной водой (50 мл), перед этим экст-

рагировали этилацетатом (50 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 15-30% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (0,7 г, неочищенное).

LCMS (ESI+, m/z): 490,2 (M+H)⁺.

Стадия-5. Синтез (S)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2t)



В круглодонной колбе объемом 50 мл перемешиваемый раствор этил(S)-3-метил-6-(2-((5-метил-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексаноата (0,4 г, 0,81 ммоль) в THF (40 мл) и воде (10 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (60 мг, 2,4 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 12 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром. Водный слой нейтрализовали 1н. HCl и полученное твердое вещество фильтровали. Твердое соединение промывали 50% диэтиловым эфиром-пентаном с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (200 мг, 53,0%).

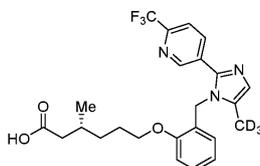
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.01 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.06 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.91 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.26 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.86 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.43 (d, J=6.8 Гц, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.99 (t, J=6.4 Гц, 2H), 2.22-2.14 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.01-1.86 (m, 1H), 1.86-1.81 (m, 1H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.8 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ -66.77.

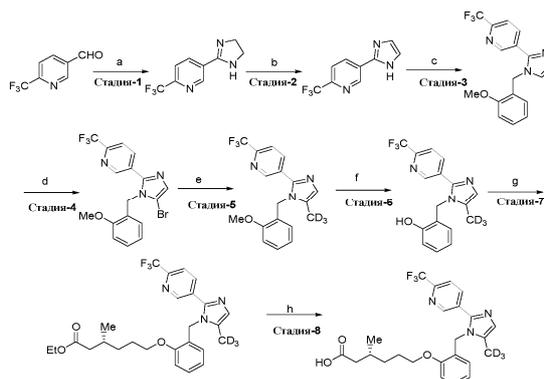
LCMS (ESI+, m/z): 463,1 (M+H)⁺.

HPLC: 97,23% (210 нм).

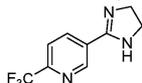
Пример 2u. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-(метил-d₃)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановой кислоты (соединение 2u)



Схема



Стадия-1. Синтез 5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина



В круглодонной колбе объемом 500 мл перемешиваемый раствор 6-(трифторметил)никотинальдегида (15,0 г, 85,71 ммоль) и этан-1,2-диамина (5,14 г, 85,71 ммоль) в tBuOH (150 мл) перемешивали в течение 45 мин при к.т. в атмосфере азота. Добавляли йод (25,8 г, 102,85 ммоль) и K_2CO_3 (35,48 г, 257,13 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь гасили насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали этилацетатом (100 мл × 3). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества, которое переносили на сле-

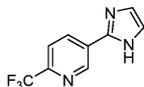
дующую стадию без очистки (13,1 г, 71,1%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 9.05 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.74 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 4.10-3.50 (bs, 4H) (примечание: NH протон не наблюдали при ЯМР).

^{19}F ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ -68.07.

LCMS (ESI⁺, m/z): 216,2 (M+H)⁺.

Стадия-2. Синтез 5-(1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина

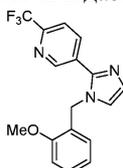


В круглодонной колбе объемом 250 мл перемешиваемый раствор 5-(4,5-дигидро-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (6,0 г, 27,9 ммоль) в DMSO (50 мл) обрабатывали K_2CO_3 (4,62 г, 33,4 ммоль) и (диацетоксийод)бензолом (10,78 г, 33,4 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли ледяной водой, а полученное твердое вещество фильтровали. Твердое вещество промывали водой и n-гексаном и сушили при пониженном давлении с получением требуемого продукта в виде желтого твердого вещества (4,0 г, 67,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 13.0 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.51 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.99 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.16 (s, 1H).

LCMS (ESI⁺, m/z): 214,2 (M+H)⁺.

Стадия-3. Синтез 5-(1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина



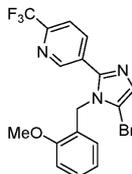
В круглодонной колбе объемом 100 мл перемешиваемый раствор 5-(1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (3 г, 14,0 ммоль) в DMF (30 мл) обрабатывали NaH (60% дисперсия в масле, 1,12 г, 28,1 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 30 мин при той же температуре в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси добавляли 2-метоксибензилбромид (3,68 г, 18,3 ммоль) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при к.т. в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали этилацетатом (200 мл \times 3). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали n-гексаном с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (3,5 г, 76,1%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8.96 (s, 1H), 8.25 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.98 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (t, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 6.88 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.81 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 5.32 (s, 2H), 3.67 (s, 3H).

^{19}F ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ -66.43.

LCMS (ESI⁺, m/z): 334,2 (M+H)⁺.

Стадия-4. Синтез 5-(5-бром-1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина



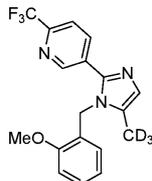
В круглодонной колбе объемом 50 мл перемешиваемый раствор 5-(1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (3 г, 9,00 ммоль) в DMF (30 мл) обрабатывали NBS (1,6 г, 9,00 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 2). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 5% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения в виде белого твердого вещества (0,9 г, 24,3%) и смеси (2 г) 5-(4-бром-1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина и 5-(4,5-дибром-1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8.87 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.98 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.02 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.87 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 6.47 (d, $J=6.0$ Гц, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

^{19}F ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ -66.55.

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

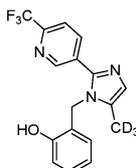
Стадия-5. Синтез 5-(1-(2-метоксибензил)-5-(метил- d_3)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина



В повторно закупориваемой реакционной пробирке объемом 100 мл раствор ZnCl_2 (0,5 М в THF, 20,0 мл, 40,0 ммоль) по каплям обрабатывали CD_3MgI (1 М в диэтиловом эфире, 12 мл, 12,0 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Смесь перемешивали при к.т. в течение 1 ч и обрабатывали 5-(5-бром-1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридином (200 мг, 0,486 ммоль) и $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (26 мг, 0,0486 ммоль) при той же температуре в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 48 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали EtOAc (10 мл \times 2). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюирование 50% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (50 мг) с примесью побочного продукта с отщепленным бромом, 5-(1-(2-метоксибензил)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (как отмечено ЯМР (~1:1)).

LCMS (ESI+, m/z): 351,1 (M+H)+.

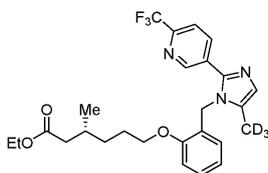
Стадия-6. Синтез 2-((5-(метил- d_3)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола



В круглодонной колбе объемом 100 мл раствор 5-(1-(2-метоксибензил)-5-(метил- d_3)-1H-имидазол-2-ил)-2-(трифторметил)пиридина (200 мг, 0,571 ммоль) в DCM (5 мл) по каплям обрабатывали чистым BBr_3 (0,2 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь постепенно нагревали до к.т. и перемешивали при к.т. в течение 3 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь подщелачивали (pH ~9) водным NaHCO_3 и полученное твердое вещество фильтровали и промывали n-гексаном (3 \times 5 мл). Твердый продукт сушили при пониженном давлении с получением указанного соединения (180 мг), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

LCMS (ESI+, m/z): 337,1 (M+H)+.

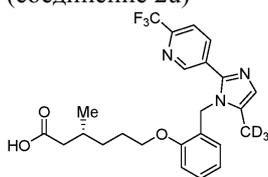
Стадия-7. Синтез этил(R)-3-метил-6-(2-((5-(метил- d_3)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексаноата



В круглодонной колбе объемом 50 мл перемешиваемый раствор 2-((5-(метил- d_3)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенола (180 мг, 0,365 ммоль) в DMF (5 мл) обрабатывали K_2CO_3 (151 мг, 1,09 ммоль) и этил(R)-3-метил-6-((метилсульфонил)окси)гексаноатом (138 мг, 0,548 ммоль) при к.т. в атмосфере азота. Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере азота. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 \times 20 мл). Объединенный органический экстракт промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . Раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали методом колоночной флеш-хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 15-30% EtOAc в гексане) с получением указанного соединения (258 мг) с примесью побочного продукта, этил(R)-3-метил-6-(2-((2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексаноата.

LCMS (ESI+, m/z): 493,6 (M+H)+.

Стадия-8. Синтез (R)-3-метил-6-(2-((5-(метил-d₃)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексановой кислоты (соединение 2u)



В круглодонной колбе объемом 50 мл перемешиваемый раствор этил(R)-3-метил-6-(2-((5-(метил-d₃)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-1H-имидазол-1-ил)метил)феноксигексаноата (250 мг, 0,508 ммоль) в THF (5 мл), EtOH (1 мл) и воде (5 мл) обрабатывали моногидратом гидроксида лития (213 мг, 5,08 ммоль) при к.т. Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч. После завершения реакции (наблюдали при помощи TLC) реакционную смесь разбавляли водой и промывали диэтиловым эфиром. Водный слой нейтрализовали 1н. HCl и полученное твердое вещество фильтровали. Твердый полученный остаток дополнительно очищали методом препаративной HPLC [Kinetex C18, (21,2 × 150 мм) 5,0 мкм; поток: 15,0 мл/мин; подвижная фаза A=0,1% TFA, B=MeCN, T/%B=0/25, 2/35, 8/65]. Фракции HPLC концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли водой перед экстрагированием при помощи этилацетата (2×15 мл). Органический экстракт промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного соединения (30,5 мг, 12,9%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 12.00 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.07 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.4 Гц, 1H), 7.26 (t, J=7.2 Гц, 1H), 7.04 (d, J=7.2 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.86 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.46 (d, J=7.2 Гц, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.99 (t, J=6.0 Гц, 2H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.70-1.65 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 1H), 0.86 (d, J=6.8 Гц, 3H).

¹⁹F ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ -66.45.

²D ЯМР (600 МГц, CH₃OH): δ 2.10 (s, 3D).

LCMS (ESI+, m/z): 465,2 (M+H)+.

HPLC: 95,27% (210 нм).

Пример 3. Улучшение митохондриальных биогенеза и функции в мышечных клетках на модели мышечной дистрофии Дюшенна (DMD).

Обоснование.

Митохондриальные дефекты наблюдают на модельных системах мышечной дистрофии Дюшенна, в том числе без ограничения метаболизм и биогенез жирных кислот; см. Rybalka, E., et al., Defects in mitochondrial ATP synthesis in dystrophin-deficient mdx skeletal muscles may be caused by complex I insufficiency. PLoS One, 2014, 9 (12): p. e115763. В данном примере коммерчески доступные миобластные клетки от больного мышечной дистрофией Дюшенна обрабатывали соединением 2d и тестировали на предмет улучшений в окислении жирных кислот и митохондриальном биогенезе.

Клеточная культура и обработка.

Человеческие клетки скелетной мускулатуры DMD высевали в планшеты Seahorse XF (Agilent Technologies) и обеспечивали дифференцировку в течение 7 суток. Дифференцированные клетки обрабатывали средой-носителем или соединением 2d в течение 24 ч до анализа в среде DMEM без пирувата, глюкозы, глутамина, дополненной галактозой и 500 мкМ карнитина.

Анализ окисления жирных кислот.

Компоненты теста митохондриального стресса загружали в буфер Кребса-Хенселейта при конечных концентрациях 2,5 мкМ олигомицина А (Sigma 75351); 7 мкМ FCCP (Sigma C2920); 1 мкМ и ротенона (Sigma R8875) и антимицина А (Sigma A8674). После калибровки добавляли 200 мкл КНВ, смешанного с контрольным BSA (конечная концентрация 0,037 мМ; от) или BSA-пальмитатом (конечная концентрация 0,037 мМ BSA, 500 мкМ пальмитата), в соответствующие лунки. Затем планшет с клеточной культурой помещали в Seahorse XFe96 Analyzer (Agilent Technologies) и начинали анализ.

Данные анализировали следующим образом. Немитохондриальное дыхание (Rot/AA) вычитали из всех значений нормы потребления кислорода (OCR). Значения измерений отдельных лунок для всех трех FCCP OCR из BSA/PAL делили на среднее значение лунок для каждого значения FCCP OCR от BSA. Это отношение служило величиной дыхания, которое было результатом окисления пальмитата. Эти числа затем нормализовали по среднему значению FCCP OCR с получением указанной кратности изменения окисления пальмитата.

Митохондриальный биогенез.

Человеческие клетки скелетной мускулатуры DMD высевали в 96-луночные планшеты. Среду меняли на среду для дифференцировки и обеспечивали дифференцировку клеток в течение 7 суток. В день 4 дифференцировки клетки либо обрабатывали средой-носителем, соединением 2d, либо инфицировали аденовирусом PGC-1α или аденовирусом LacZ при молярности инфекции 200. Через трое суток клетки метили бромдезоксисуридином (BrdU) в культуральной среде в течение 2 ч. После инкубации клетки

промывали, а затем инкубировали с антителом против BrdU на протяжении ночи при 4°C. На следующий день образцы промывали, инкубировали с антителом против IgG мыши HRP в течение 45 мин при 37°C, а затем промывали. Измеряли оптическую плотность при длине волны 450 нМ на SpectraMax M5 (Molecular Devices).

Статистический анализ.

Данные анализировали с помощью Graph Pad Prism. Нормальность распределения определяли с помощью обобщенного теста Д'Агостино-Пирсона на нормальность распределения. Если образцы были нормально распределены, их анализировали с помощью однофакторного ANOVA с последующим апостериорным критерием Даннетта по сравнению с контрольными клетками в DMSO или непарным двусторонним t-критерием Стьюдента. Если образцы не были нормально распределены, то использовали критерий Краскела-Уоллиса для определения значимости. Результаты статистического тестирования являются следующими: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

Результаты.

Окисление пальмитата усиливалось зависимым от дозы образом с соединением 2d (фиг. 1).

Митохондриальный биогенез усиливался зависимым от дозы образом с обработкой соединением 2d (фиг. 2). Надэкспрессия фактора транскрипции PGC1 α служила положительным контролем для анализа.

Пример 4. Усиление способности к упражнению на выносливость на мышинной модели мышечной дистрофии Дюшенна.

Обоснование.

PPAR δ активируется в ответ на упражнение, при котором он будет вызывать усиление утилизации жирных кислот. Мышечная дистрофия Дюшенна является прогрессирующим, рано проявляющимся дегенеративным мышечным заболеванием с ассоциированными с мышечной функцией дефицитами, вызванными потерей белка дистрофина. Сообщалось, что метаболизм жирных кислот и измененная митохондриальная функция являются аспектом данного заболевания. Для демонстрации этого мышиную модель мышечной дистрофии Дюшенна mdx обрабатывали ежедневно в течение 5 недель путем перорального введения соединения 2d и тестировали на предмет способности к упражнению на выносливость с помощью беговой дорожки.

Животные и введение дозы.

Получали мышей C57BL/10ScSn-Dmdmdx/J и C57BL/10ScSnJ возрастом ~5-7 недель и размещали поодиночке в поликарбонатных клетках. Животных кормили стандартным кормом и обеспечивали доступ к корму и воде в любое время ad libitum. Соединение 2d составляли свежим каждые сутки для данного протокола в среде-носителе, 5% этанола + 5% Solutol в очищенной воде и тестировали при 10 или 30 мг на 1 кг (mpk). Контрольным группам вводили дозу среды-носителя. Всем животным вводили дозу с помощью перорального зонда (PO) в течение 34-35 суток. Мышам вводили дозу в 8 ч утра в последний день жизни в ходе исследования с некропсией через 2 ч после конечной дозы.

Анализ на выносливость при беге.

Мышей адаптировали к движущейся ленте беговой дорожки в сериях приспособительных пробегов перед оценкой общей выносливости с заданной максимальной скоростью. Каждая мышь бежала на отдельной дорожке, которая содержала решетку электрической стимуляции. Количество попаданий на решетку электрической стимуляции и количество ударов, полученных каждым животным, регистрировали прибором, и техник оценивал животное во время бега для определения времени и дистанции до истощения. Максимальная скорость для всех трех пробегов на выносливость ограничивалась до 20 м/мин. Мышей считали истощенными, если их конечности оставались на решетке стимуляции, а не на ленте беговой дорожки в течение более чем 10 последовательных секунд.

Статистический анализ.

Значения тестировали на предмет нормальности во всех группах с помощью обобщенного теста Д'Агостино-Пирсона на нормальность распределения и критерия нормального распределения Шапиро-Уилка, а также тестировали с помощью критерия Краскела-Уоллиса и однофакторного ANOVA (непараметрического) с последующим апостериорным критерием множественного сравнения Даннетта по сравнению с обрабатываемой средой-носителем группой mdx. Результаты статистического тестирования являются следующими: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$.

Результаты.

Дистрофические мышцы mdx неизменно превосходили мышей C57BL10 во всех трех пробегах на выносливость. Обработанные соединением 2d мышцы mdx неизменно демонстрировали увеличенную дистанцию по сравнению с обработанной средой-носителем группой мышей mdx, что касается и общей дистанции за пробег, и оценки среднего показателя трех пробегов (фиг. 3).

Пример 5. Уменьшение фенотипа дистрофической мышцы на мышинной модели мышечной дистрофии Дюшенна.

Обоснование.

Подобно мышечной патологии при мышечной дистрофии Дюшенна, мышцы mdx имели дистрофические патологии в скелетной мускулатуре, которые проявлялись вскоре после рождения. Ключевые аспек-

ты данного фенотипа, проявляющегося в патологии, заключаются в потере мышечных волокон из-за апоптоза/некроза, в свидетельстве регенерации мышечных волокон, в инфильтрации иммунных клеток и повышенном мышечном фиброзе. Для демонстрации этого мышам mdx вводили соединение 2d перорально и оценивали на предмет мышечной патологии.

Животные и введение дозы.

Животные и введение дозы были таким же, как описываемые ранее; см. пример 4.

Гистологическая оценка патологии.

Квадрицепс, икроножную мышцу и передние большеберцовые мышцы собирали при некропсии, фиксировали путем погружения в 10% нейтральный забуференный формалин и заливали парафином. Из тканей делали срезы по 5 мкм от каждого блока, и предметные стекла оценивал сертифицированный ветеринарный патологоанатом. Гистологическая оценка включала в себя качественную и полуколичественную оценку некроза мышечных волокон, воспаления, регенерации мышечных волокон и интерстициального фиброза, как отмечается в табл. 1-3 соответственно.

Таблица 1

Критерий подсчета баллов для некроза/активной регенерации мышечных волокон

| Балл | Описание |
|------|--|
| 0 | Отсутствует |
| 0,5 | Слабые: разрозненные отдельные или очень небольшие кластеры некроза/активной регенерации мышечных волокон, занимающие < 3% среза |
| 1 | Минимальные: разрозненные отдельные или небольшие кластеры некроза/активной регенерации мышечных волокон, занимающие 3-10% среза |
| 2 | Легкие: более заметные, множественные кластеры некроза/активной регенерации мышечных волокон, занимающие 11-30% среза |
| 3 | Умеренные: более крупные, соединяющиеся очаги некроза/активной регенерации мышечных волокон, занимающие 31-50% среза |
| 4 | Заметные: обширные очаги некроза/активной регенерации мышечных волокон, занимающие 51-70% среза |
| 5 | Тяжелые: диффузные некроз/активная регенерация мышечных волокон, занимающие > 70% среза |

Таблица 2

Критерий подсчета баллов для воспаления

| Балл | Описание |
|------|---|
| 0 | Отсутствует |
| 0,5 | Слабое: разрозненные воспалительные инфильтраты, занимающие < 3% среза |
| 1 | Минимальное: разрозненные воспалительные инфильтраты, занимающие 3-10% среза |
| 2 | Легкое: более заметные, множественные кластеры воспалительных инфильтратов, занимающие 11-30% среза |
| 3 | Умеренное: более крупные, соединяющиеся очаги воспалительных инфильтратов, занимающие 31-50% среза |
| 4 | Заметное: обширная инфильтрация воспалительных клеток, занимающая 51-70% среза |
| 5 | Тяжелое: диффузная инфильтрация воспалительных клеток, занимающая > 70% среза |

Таблица 3

Критерий подсчета баллов для интерстициального фиброза

| Балл | Описание |
|------|--|
| 0 | Отсутствует |
| 0,5 | Слабый: разрозненные интерстициальный фиброз, занимающий < 3% среза |
| 1 | Минимальный: разрозненные интерстициальный фиброз, занимающий 3-10% среза |
| 2 | Легкий: более заметные, множественные кластеры интерстициального фиброза, занимающие 11-30% среза |
| 3 | Умеренный: более крупные, соединяющиеся участки интерстициального фиброза, занимающие 31-50% среза |
| 4 | Заметный: обширный интерстициальный фиброз, занимающий 51-70% среза |
| 5 | Тяжелый: диффузный интерстициальный фиброз, занимающий > 70% среза |

Иммунофлуоресцентная оценка мышечного некроза.

Предметные стекла с препарированными залитыми парафином срезами депарафинизировали и инкубировали с конъюгированным агглютинином зародыша пшеницы AlexaFluor 488 с последующей инкубацией с конъюгированным антителом против IgM мыши Alexa 568 (Abcam, № продукта ab 175702). Предметные стекла промывали и накрывали покровными стеклами с использованием ProLong Diamond Antifade Mountant с DAPI. Визуализацию выполняли на флуоресцентном микроскопе Nikon с использованием 40X объектива и составные изображения объединяли с использованием NIS Elements Software, V4.4 (Nikon, Tokyo, Japan). Анализ выполняли с использованием Image J 1.50b, Java 1.8.060 (64 бит).

Фиброз диафрагмы.

Образцы диафрагмы осторожно собирали и центральное сухожилие вырезали для обеспечения того, что гидроксипролиновый сигнал будет получен из мышцы, и не из богатого коллагеном сухожилия. Гидроксипролиновый анализ выполняли в соответствии с инструкциями изготовителя (Hydroxyproline Assay Kit Sigma-Aldrich). Конечные значения вычисляли следующим образом:

$$= \frac{\frac{\text{мкг гидроксипролина}}{\text{мг влажн. мышечной массы}} \left(\text{мкг HPL, определенного по стандартной кривой} \times \frac{\text{мкл кислой мышцы растворяли в}}{\text{мкл анализируемого супернатанта}} \right)}{\text{мг иссеченной мышцы}}$$

Статистический анализ.

Массы диафрагмы, гистологические баллы и данные иммунофлуоресценции тестировали с использованием параметрического теста, если нормальность подтверждали критерием нормального распределения Шапиро-Уилка (непарным t-критерием для 2 групп или однофакторным ANOVA с последующим апостериорным критерием множественного сравнения Даннетта по сравнению с обработанной средой-носителем группой mdx для 3 групп) и тестом Манна-Уитни (2 группы) или критерием Краскела-Уоллиса и однофакторным ANOVA (непараметрическим) с последующим апостериорным критерием множественного сравнения Даннетта по сравнению с обработанной средой-носителем группой mdx (3 группы), если данные не были нормально распределены. Результаты статистического тестирования являются следующими: *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001, ****p < 0,0001.

Результаты.

Общее мышечное поражение измеряли посредством качественной гистологической проверки и количественно с помощью иммунофлуоресцентного мечения. Сниженный некроз наблюдали в четырехглавой мышце обработанных соединением 2d мышей mdx (фиг. 4).

Срезы четырехглавой мышцы флуоресцентно метили для выявления накопления антитела против IgM в пораженных мышечных волокнах, показателя потери целостности мышечных волокон и активного некроза. Каждый срез мышцы визуализировали целиком и измеряли количество и размер некротических областей. Визуализацию выполняли на флуоресцентном микроскопе Nikon с использованием 40X объектива и составные изображения объединяли с использованием NIS Elements Software, V4.4 (Nikon, Tokyo, Japan). Анализ выполняли с использованием Image J 1.50b, Java 1.8.060 (64 бит). Средний размер некротических областей существенно снижился (фиг. 5).

Также наблюдали снижение воспаления, показателя снижения мышечного поражения в мышцах, обработанных соединением 2d мышей mdx (фиг. 6).

Тогда как уровень мышечного поражения снижается у обработанных соединением 2d мышей mdx, успешная мышечная регенерация усиливалась с соединением 2d (фиг. 7).

Больные DMD и модель mdx для DMD имеют ослабленную дыхательную функцию частично из-за фиброза диафрагмы; см. Huang, P., et al., Impaired respiratory function in mdx and mdx/utrn(+/-) mice. Mus-

cle Nerve, 2011, 43 (2): p. 263-7. Фиброз, замещение мышцы фиброзным внеклеточным матриксом, является компонентом мышечной дистрофии, которая способствует общей мышечной слабости и плохой мышечной регенерации. Повторные циклы дегенерации и регенерации мышц могут способствовать развитию фиброза. Обработка соединением 2d уменьшала некроз диафрагмы (фиг. 8), из чего можно заключить, что фиброз также будет уменьшаться.

Диафрагмы оценивали на предмет фиброза путем измерения гидроксипролина, уникальной аминокислоты для коллагена, в расщепленной мышце. Подтвердили, что мышцы mdx демонстрируют улучшение фиброза по сравнению с недистрофичными контрольными мышцами (фиг. 9).

Введение соединения 2d уменьшало фиброз в диафрагмах mdx (фиг. 10).

Пример 6. Модуляция PPAR δ после ишемической реперфузии уменьшает поражение почки.

Животные, хирургическое вмешательство и введение дозы.

В данных экспериментах использовали самцов крыс Sprague-Dawley массой приблизительно 280-300 г с доступом ad libitum к стандартному корму и воде. Крыс анестезировали изофлураном и помещали вентрально на нагретую хирургическую платформу с контролируемой температурой. На дорсальной поверхности осуществляли разрез кожи, открывая обе почки через боковые разрезы. Сосудистые зажимы помещали на обе почечные ножки, и окклюзия длилась 45 мин. Через 45 мин зажимы удаляли, почки проверяли на предмет успешной реперфузии и участки хирургического вмешательства зашивали. Группу имитации подвергали подобным хирургическим процедурам, за исключением того, что не применяли окклюдирующие зажимы. Выполняли четыре независимых исследования с тестированием каждого соединения. Соединения составляли в виде ежесуточно приготавливаемой в свежем виде суспензии в 0,25% карбоксиметилцеллюлозе натрия, 0,25% Tween-80 в очищенной воде. Соединения вводили перорально дозой 30 мг/кг через 4 ч после того, как животные просыпались после хирургического вмешательства и имитированного хирургического вмешательства, а контрольным животным с IRI подобным образом вводили дозу среды-носителя.

Сбор крови и измерение креатинина в плазме.

Через 24 ч после реперфузии кровь собирали в пробирки K2 EDTA путем кровопускания из ретроорбитального синуса у всех групп при легкой изофлурановой анестезии. Плазму отделяли путем центрифугирования при 3000 rpm в течение 10 мин при 4°C. Креатинин плазмы анализировали с использованием полностью автоматизированного клинического биоанализатора химического состава (Siemens Dimension® Xpand® Plus Integrated Chemistry System).

Анализ данных и статистический анализ.

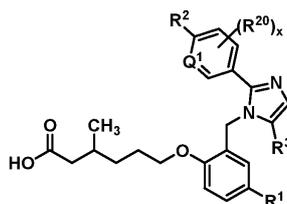
Использовали GraphPad Prism Software, версия 6.05, для построения графика и статистического тестирования. Креатинин тестировали на предмет нормального распределения во всех группах с помощью обобщенного теста Д'Агостино-Пирсона на нормальность распределения и критерия нормального распределения Шапиро-Уилка. Нормально распределенные данные подвергали непарному двустороннему t-критерию. Ненормально распределенные данные подвергали тесту Манна-Уитни (непараметрическому). Статистическую значимость определяли по $p < 0,05$ IRI-среда-носитель по сравнению с обработанными соединениями группами.

Результаты.

Агонисты PPAR δ , введенные через 4 ч после ишемии, уменьшают поражение почки. Соединение 2a (фиг. 11A), соединение 2d (фиг. 11B) и соединение 2n (фиг. 11C) уменьшают содержание креатинина в плазме при введении перорально. На графике показаны содержания креатинина в плазме в мг/дл у крыс через 24 ч после поражения почки со снижением содержания креатинина в плазме при введении перорально. Столбики слева направо представляют содержания креатинина в плазме у крыс с имитацией хирургического вмешательства, которым вводили дозу 30 трк среды-носителя, у крыс с острым поражением почек, которым вводили дозу 30 трк среды-носителя, и у крыс с острым поражением почек, которым вводили дозу 30 трк соединения 2a (фиг. 11A), соединения 2d (фиг. 11B) и соединения 2n (фиг. 11C).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

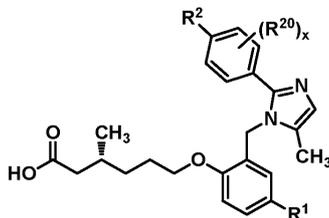


(I);

или его фармацевтически приемлемая соль,

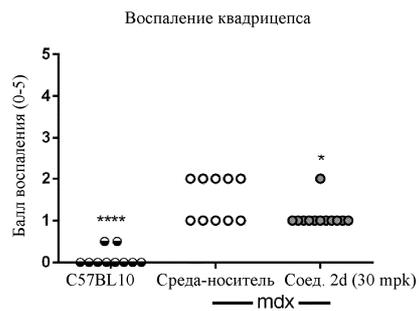
где R¹ представляет собой водород, галоген, -C₁-C₄-алкил, -C₁-C₄-галогеналкил, -CN, -C₁-C₄-алкокси, -C₁-C₄-галогеналкокси или -C₃-C₆-циклоалкил;

- Q¹ представляет собой СН;
 R² представляет собой галоген, -C₁-C₄-алкил, -C₁-C₄-галогеналкил, -S(C₁-C₄-алкил) или фуранил, где фуранил необязательно может быть замещен -C₁-C₄-алкилом;
 x представляет собой целое число со значением 1 или 2;
 каждый R²⁰ независимо представляет собой водород, галоген, -C₁-C₄-алкил, -CN или -C₁-C₄-алкокси;
 R³ представляет собой -CH₃ или -CD₃.
 2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где R³ представляет собой -CH₃.
 3. Соединение по п.2, характеризующееся структурой формулы (Iaa)

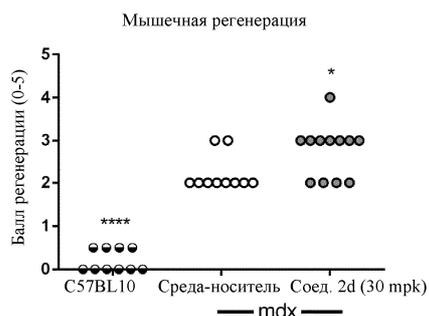


(Iaa);

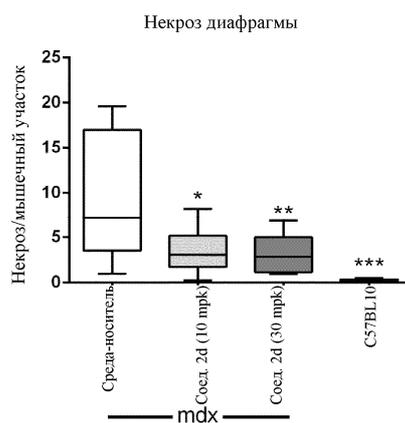
- или его фармацевтически приемлемая соль.
 4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой галоген, -CH₃, -C₁-галогеналкил, -SCH₃ или фуранил, где фуранил необязательно может быть замещен -CH₃.
 5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой водород или галоген.
 6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R²⁰ независимо представляет собой водород или галоген.
 7. Соединение по любому из пп.4-6 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой хлор, незамещенный фуранил, -CH₃, -CF₃ или -SCH₃.
 8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где R² представляет собой -CF₃.
 9. Соединение по любому из пп.5-8 или его фармацевтически приемлемая соль, где R¹ представляет собой водород или фтор.
 10. Соединение по любому из пп.6-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где R²⁰ представляет собой водород или фтор.
 11. (R)-6-(2-((2-(4-(Фуран-2-ил)фенил)-5-метил-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)-3-метилгексановая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль.
 12. (R)-3-Метил-6-(2-((5-метил-2-(4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазол-1-ил)метил)фенокси)гексановая кислота или ее фармацевтически приемлемая соль.
 13. Фармацевтическая композиция для лечения связанного с PPARδ заболевания или состояния у субъекта, содержащая фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель и соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемую соль.
 14. Способ лечения связанного с PPARδ заболевания или состояния у субъекта, выбранного из нарушения мышечной структуры и почечного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества одного или более соединений по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли.
 15. Способ лечения связанного с PPARδ заболевания или состояния у субъекта, выбранного из нарушения мышечной структуры и почечного заболевания, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции по п.13.
 16. Применение соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли в лечении связанного с PPARδ заболевания или состояния у субъекта, выбранного из нарушения мышечной структуры и почечного заболевания.
 17. Применение фармацевтической композиции по п.13 в лечении связанного с PPARδ заболевания или состояния у субъекта, выбранного из нарушения мышечной структуры и почечного заболевания.



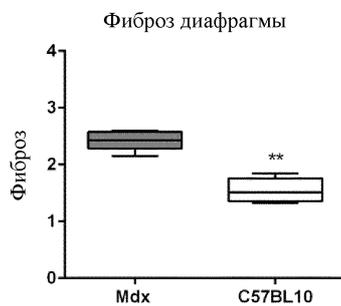
Фиг. 6



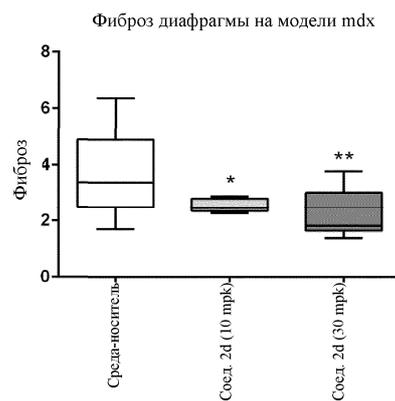
Фиг. 7



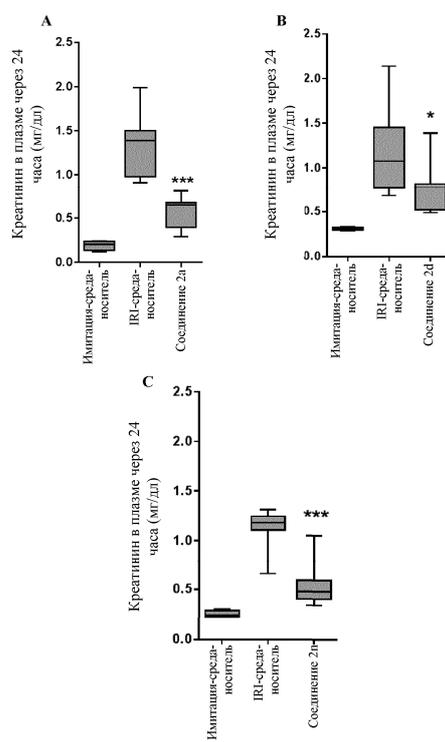
Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10



Фиг. 11

