



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0029378

(51)⁸ C07D 401/06; A61K 31/454; C07D 403/06; A61P 25/04; A61K 31/4178; A61K 31/496 (13) B

(21) 1-2017-03720

(22) 26/02/2016

(86) PCT/JP2016/055814 26/02/2016

(87) WO2016/136944 01/09/2016

(30) 2015-038809 27/02/2015 JP

(45) 25/09/2021 402

(43) 25/01/2018 358A

(73) TORAY INDUSTRIES, INC. (JP)

1-1, Nihonbashi-Muromachi 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 1038666, Japan

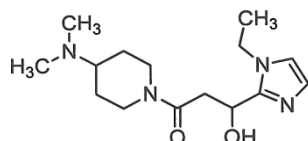
(72) ARAI Tadamasa (JP); MORITA Yasuhiro (JP); UDAGAWA Shuji (JP); ISEKI Katsuhiko (JP); IZUMIMOTO Naoki (JP).

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

(54) DẪN XUẤT AMIN DẠNG VÒNG VÀ THUỐC CHỨA DẪN XUẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất amin vòng thể hiện hiệu quả giảm đau chống lại chứng đau, cụ thể là, chứng đau thần kinh và/hoặc hội chứng đau cơ xơ hóa. Sáng chế cũng đề cập đến dẫn xuất amin dạng vòng được thể hiện bằng công thức chung dưới đây hoặc muối được dụng của nó và thuốc chứa dẫn xuất này.

Công thức 1



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất amin dạng vòng và thuốc chứa dẫn xuất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Đau là cảm giác khó chịu và sự chịu đựng về mặt cảm xúc liên quan đến tổn thương mô thực tế hoặc tiềm ẩn. Đau được phân loại dựa theo nguyên nhân thành đau cảm thụ, đau thần kinh và đau do căn nguyên tâm lý. Đau gây ra bởi nguyên nhân chưa được biết đến, được biết là hội chứng đau cơ xơ hóa.

Đau thần kinh là chứng đau bệnh lý do rối loạn chức năng hệ thần kinh trung ương hoặc ngoại biên gây ra, cụ thể hơn, chứng đau xuất hiện do ví dụ, sự tổn thương trực tiếp và sự chèn ép mô thần kinh mặc dù không có kích thích cảm thụ đau đến thụ thể nhận cảm đau. Các chất chống co giật, chất chống trầm cảm, thuốc chống lo âu hoặc thuốc động kinh (gabapentin, pregabalin hoặc các thuốc tương tự) được sử dụng làm chất điều trị cho chứng đau thần kinh.

Hội chứng đau cơ xơ hóa là rối loạn trong đó đau toàn thân là triệu chứng hàng đầu và các triệu chứng về thần kinh-tâm thần học và thần kinh sinh dưỡng là các triệu chứng đứng thứ hai. Dùng làm chất điều trị hội chứng đau cơ xơ hóa, pregabalin, là chất đã được cấp phép ở Hoa Kỳ và Nhật Bản, duloxetine và milnacipran, là các chất đã được cấp phép ở Hoa Kỳ, được sử dụng chủ yếu. Ngoài ra, các thuốc chưa được cấp phép dùng làm chất điều trị hội chứng đau cơ xơ hóa, nghĩa là, chất chống viêm không steroid, hợp chất opioid, chất chống trầm cảm, chất chống co giật và thuốc động kinh cũng được sử dụng. Tuy nhiên, các chất chống viêm không steroid và hợp chất opioid đã nêu thường có hiệu quả điều trị thấp (tài liệu phi sáng chế 1).

Ngoài các chất nêu trên, tài liệu sáng chế 1 bộc lộ rằng piperidin được thể có tác dụng trợ tim. Tài liệu sáng chế 2 bộc lộ rằng dẫn xuất imidazol có hiệu quả ức chế FXa. Tài liệu sáng chế 3 đề xuất rằng piperidin được thể là được chất có hiệu lực tiềm năng chống lại bệnh thừa cân hoặc béo phì. Tài liệu sáng chế 4 bộc lộ rằng dẫn xuất imidazol có tác dụng giảm đau.

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Patent Pháp 2567885

Tài liệu sáng chế 2: Công bố Patent Nhật Bản (Kokai) số 2006-008664

Tài liệu sáng chế 3: Công bố quốc tế WO 2003/031432

Tài liệu sáng chế 4: Công bố quốc tế WO 2013/147160

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Pain and Therapy, tập 2, trang 87-104, 2013

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Tuy nhiên, việc điều trị chứng đau thần kinh bằng các chất điều trị thông thường thường xuyên đi kèm các tác dụng phụ đối với hệ thần kinh trung ương (ví dụ, chóng mặt, buồn nôn hoặc nôn). Để có thể dùng trong thời gian dài, cần phát triển chất điều trị chứng đau thần kinh mới.

Ngay cả pregabalin, duloxetine và milnacipran, là các chất đã được cấp phép dùng làm chất điều trị hội chứng đau cơ xơ hóa, vẫn không tạo ra hiệu quả điều trị thỏa mãn về mặt lâm sàng đối với hội chứng đau cơ xơ hóa và hiệu lực thuốc của chúng về cơ bản là thay đổi ở các bệnh nhân. Trong hoàn cảnh này, rất cần phát triển chất điều trị mới để điều trị hội chứng đau cơ xơ hóa mà có được tính mạnh và có hiệu quả điều trị đối với nhiều bệnh nhân khác nhau.

Lưu ý rằng, tài liệu sáng chế 1 đề xuất rằng piperidin được thể được mô tả trong bản mô tả này có hiệu quả đối với chứng đau nửa đầu và tài liệu sáng chế 4 bộc lộ rằng dẫn xuất imidazol có tác dụng giảm đau. Tuy nhiên, các tài liệu này không bộc lộ việc chính hợp chất này có tác dụng giảm đau và điều này được phát hiện bởi sáng chế này cũng như không gợi ý đến mối liên hệ giữa tác dụng giảm đau và cấu trúc hóa học. Tài liệu sáng chế 2 mô tả dẫn xuất imidazol và tài liệu sáng chế 3 mô tả piperidin được thể không bộc lộ cũng như không gợi ý đến tiềm năng giảm đau mà các hợp chất này mang lại.

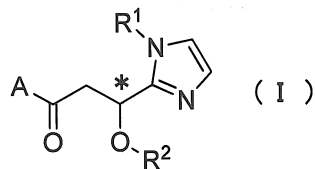
Trong trường hợp này, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có tác dụng giảm đau đối với các chứng đau, cụ thể là, chứng đau thần kinh và/hoặc hội chứng đau cơ xơ hóa.

Giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu chuyên sâu giải quyết các vấn đề nêu trên. Kết quả là đã phát hiện ra dẫn xuất amin dạng vòng có hiệu quả giảm đau mạnh mẽ chống lại chứng đau, cụ thể là, chứng đau thần kinh và/hoặc hội chứng đau cơ xơ hóa.

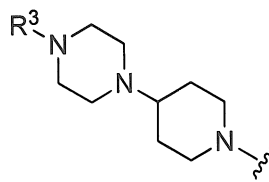
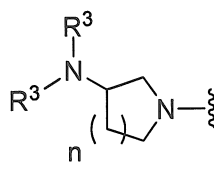
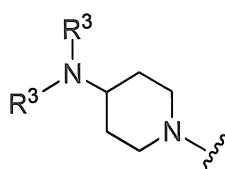
Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất dẫn xuất amin dạng vòng được thể hiện bằng công thức chung (I) dưới đây hoặc muối được dụng của nó.

Công thức 1



trong đó cacbon được đánh dấu * là cacbon không đối xứng, và A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa), (IIb) hoặc (IIc),

Công thức 2



trong đó R¹ là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl tùy ý được thể bằng nguyên tử halogen, R² là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcarbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon, mỗi R³ độc lập là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl và n là 1 hoặc 2.

Trong dẫn xuất amin dạng vòng nêu trên, tốt hơn là A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa), trong đó R¹ tốt hơn là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl tùy ý được thể bằng nguyên tử flo; và tốt hơn nữa là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm

diflometyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl. Tác dụng giảm đau có thể được tăng cường bằng cách xác định như được nêu ở trên.

Trong dẫn xuất amin dạng vòng ở trên, tốt hơn là A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIb) hoặc (IIc), trong đó R^1 tốt hơn là nhóm metyl hoặc nhóm etyl tùy ý được thể bằng nguyên tử flo, và tốt hơn nữa là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm diflometyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl. Tác dụng giảm đau có thể được tăng cường bằng cách xác định như được nêu ở trên.

Trong dẫn xuất amin dạng vòng ở trên, tốt hơn là A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa) và cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S, trong đó R^1 tốt hơn là nhóm metyl hoặc nhóm etyl tùy ý được thể bằng nguyên tử flo và tốt hơn nữa là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm diflometyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl. Tác dụng giảm đau có thể còn được tăng cường bằng cách xác định như được nêu ở trên.

Sáng chế cũng đề xuất thuốc chứa dẫn xuất amin dạng vòng được thể hiện bằng công thức chung (I) ở trên, hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

Thuốc này tốt hơn nếu là chất giảm đau, và đặc biệt tốt hơn nếu là chất điều trị chứng đau thần kinh hoặc chất điều trị hội chứng đau cơ xơ hóa.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa dẫn xuất amin dạng vòng được thể hiện bằng công thức chung (I) ở trên hoặc muối được dụng của nó và ví dụ, tá dược được dụng.

Sáng chế cũng đề xuất dẫn xuất amin dạng vòng được thể hiện bằng công thức chung (I) ở trên hoặc muối được dụng của nó dùng làm thuốc.

Sáng chế cũng đề xuất dẫn xuất amin dạng vòng được thể hiện bằng công thức chung (I) ở trên hoặc muối được dụng của nó để điều trị chứng đau. Chứng đau này tốt hơn là chứng đau thần kinh hoặc hội chứng đau cơ xơ hóa.

Sáng chế cũng đề xuất dẫn xuất amin dạng vòng được thể hiện bằng công thức chung (I) ở trên hoặc muối được dụng của nó trong bào chế thuốc để điều trị chứng đau. Chứng đau này tốt hơn là chứng đau thần kinh hoặc hội chứng đau cơ xơ hóa.

Hiệu quả của sáng chế

Dẫn xuất amin dạng vòng theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có hiệu quả giảm đau mạnh mẽ chống lại chứng đau, cụ thể là, chứng đau thần kinh và hội chứng đau cơ xơ hóa.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 1 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt (dùng qua miệng).

Fig.2 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 2 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt (dùng qua miệng).

Fig.3 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 3 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt (dùng qua miệng).

Fig.4 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 4 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt (dùng qua miệng).

Fig.5 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 5 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt (dùng qua miệng).

Fig.6 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 7 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt (dùng qua miệng).

Fig.7 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 8 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt (dùng qua miệng).

Fig.8 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 9 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt (dùng qua miệng).

Fig.9 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 10 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt (dùng qua miệng).

Fig.10 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 11 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt (dùng qua miệng).

Fig.11 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 12 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt (dùng qua miệng).

Fig.12 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 13 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt (dùng qua miệng).

Fig.13 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 11 trong mô hình đau cơ xơ hóa ở chuột cống (dùng qua miệng).

Fig.14 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ so sánh 1 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt so với hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 11 được thể hiện trên Fig.10 (dùng qua miệng).

Fig.15 là đồ thị thể hiện hiệu quả của các hợp chất theo các ví dụ so sánh từ 3 đến 6 trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt so với hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 11 được thể hiện trên Fig.10 (dùng qua miệng).

Fig.16 là đồ thị thể hiện hiệu quả của hợp chất theo ví dụ so sánh 1 trong mô hình đau cơ xơ hóa ở chuột cống so với hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 11 được thể hiện trên Fig.13 (dùng qua miệng).

Fig.17 là đồ thị thể hiện đường cong thời gian-nồng độ trong huyết tương của hợp chất theo ví dụ 11 ở khi đầu chó (dùng trong tĩnh mạch và dùng qua miệng).

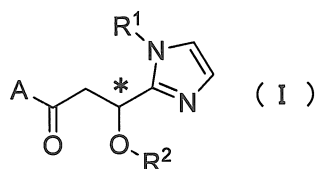
Fig.18 là đồ thị thể hiện đường cong thời gian-nồng độ trong huyết tương của hợp chất theo ví dụ so sánh 2 ở khi đầu chó (dùng trong tĩnh mạch và dùng qua miệng).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ dưới đây được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi được quy định khác, được định nghĩa như sau đây.

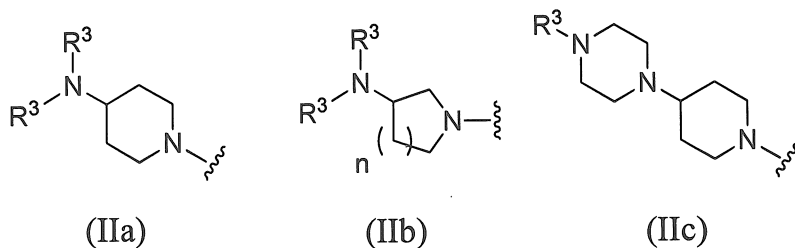
Dẫn xuất amin dạng vòng theo sáng chế khác biệt ở chỗ, nó được thể hiện bằng công thức chung (I) dưới đây.

Công thức 3



trong đó cacbon được đánh dấu * là cacbon không đối xứng, và A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa), (IIb) hoặc (IIc),

Công thức 4



trong đó R^1 là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcarbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon, mỗi R^3 độc lập là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl và n là 1 hoặc 2.

Trong dẫn xuất amin dạng vòng ở trên, tốt hơn là A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa); và R^1 tốt hơn là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl tùy ý được thế bằng nguyên tử flo và tốt hơn nữa là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm diflometyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl.

Trong dẫn xuất amin dạng vòng ở trên, tốt hơn là A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIb) hoặc (IIc), trong đó R^1 tốt hơn là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl tùy ý được thế bằng nguyên tử flo; và tốt hơn nữa là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm diflometyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl.

Trong dẫn xuất amin dạng vòng ở trên, tốt hơn là A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa) và cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S, trong đó R^1 tốt hơn là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl tùy ý được thế bằng nguyên tử flo; và tốt hơn nữa là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm diflometyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl.

Theo một phương án về dẫn xuất amin dạng vòng ở trên theo sáng chế, A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa), R^1 là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl tùy ý được thế bằng nguyên tử flo, R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcarbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon và mỗi R^3 độc lập là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl. Theo phương án này, tốt hơn là cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S.

Theo một phương án về dẫn xuất amin dạng vòng ở trên theo sáng chế, A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa), R^1 là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm diflometyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl, R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcacbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon và mỗi R^3 độc lập là nhóm metyl hoặc nhóm etyl. Theo phương án này, tốt hơn là cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S.

Theo một phương án về dẫn xuất amin dạng vòng ở trên theo sáng chế, A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa), R^1 là nhóm metyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl, R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcacbonyl có 2 nguyên tử cacbon và R^3 là nhóm metyl. Theo phương án này, tốt hơn là cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S.

Theo một phương án về dẫn xuất amin dạng vòng ở trên theo sáng chế, A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIb), R^1 là nhóm metyl hoặc nhóm etyl tùy ý được thể bằng nguyên tử flo, R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcacbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon, mỗi R^3 độc lập là nhóm metyl hoặc nhóm etyl và n là 1 hoặc 2. Theo phương án này, tốt hơn là cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S.

Theo một phương án về dẫn xuất amin dạng vòng ở trên theo sáng chế, A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIb), R^1 là nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm diflometyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl, R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcacbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon, mỗi R^3 độc lập là nhóm metyl hoặc nhóm etyl và n là 1 hoặc 2. Theo phương án này, tốt hơn là cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S.

Theo một phương án về dẫn xuất amin dạng vòng ở trên theo sáng chế, A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIb), R^1 là nhóm metyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl, R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcacbonyl có 2 nguyên tử cacbon, R^3 là nhóm metyl và n là 1 hoặc 2. Theo phương án này, tốt hơn là cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S.

Theo một phương án về dẫn xuất amin dạng vòng ở trên theo sáng chế, A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIc), R^1 là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl tùy ý được thể bằng nguyên tử flo, R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcarbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon và R^3 là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl. Theo phương án này, tốt hơn là cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S.

Theo một phương án về dẫn xuất amin dạng vòng ở trên theo sáng chế, A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIc), R^1 là nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm diflometyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl, R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcarbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon và R^3 là nhóm methyl hoặc nhóm ethyl. Theo phương án này, tốt hơn là cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S.

Theo một phương án về dẫn xuất amin dạng vòng ở trên theo sáng chế, A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIc), R^1 là nhóm methyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl, R^2 là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcarbonyl có 2 nguyên tử cacbon và R^3 là nhóm methyl. Theo phương án này, tốt hơn là cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S.

"Nguyên tử halogen" chỉ nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot.

"Nhóm methyl hoặc nhóm ethyl tùy ý được thể bằng nguyên tử halogen" chỉ nhóm methyl hoặc nhóm ethyl trong đó mỗi nguyên tử hydro được thể độc lập và tùy ý bằng nguyên tử halogen như được nêu ở trên. Ví dụ, có thể kể đến nhóm methyl hoặc nhóm ethyl, hoặc nhóm diflometyl, nhóm 2-floetyl, nhóm 2-cloetyl, nhóm 2,2-difloetyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl.

"Nhóm alkylcarbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon" chỉ nhóm thu được bằng cách liên kết nhóm hydrocacbon no mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon với nhóm carbonyl. Ví dụ, có thể kể đến nhóm axetyl, nhóm n-propionyl, nhóm n-butyryl, nhóm isobutyryl hoặc nhóm valeryl.

Các ví dụ cụ thể về các hợp chất được ưu tiên làm dẫn xuất amin dạng vòng được thể hiện bằng công thức chung (I) ở trên (dưới đây được gọi là dẫn xuất amin

dạng vòng (I)) sẽ được thể hiện trong bảng 1-1 và bảng 1-2; tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi các hợp chất này.

Bảng 1-1

Công thức cấu tạo	Công thức cấu tạo	Công thức cấu tạo

Bảng 1-2

Công thức cấu tạo	Công thức cấu tạo	Công thức cấu tạo

Lưu ý rằng, khi dẫn xuất amin dạng vòng (I) có các chất đồng phân như chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân lập thể, thì bất kỳ một trong các chất đồng phân và hỗn hợp của chúng đều thuộc dẫn xuất amin dạng vòng (I). Ngoài ra, khi các chất đồng phân cấu dạng đôi khi được tạo ra, thì các chất đồng phân này và hỗn hợp của chúng cũng thuộc dẫn xuất amin dạng vòng (I). Chất đồng phân mong muốn có thể thu được bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự khác. Ví dụ, khi chất đồng phân đối ảnh của dẫn xuất amin dạng vòng (I) có mặt, thì chất đồng phân đối ảnh được tách ra từ dẫn xuất amin dạng vòng (I) là thuộc dẫn xuất amin dạng vòng (I).

Chất đồng phân đối ảnh mong muốn có thể thu được bằng cách đã biết (ví dụ, sử dụng chất trung gian tổng hợp có hoạt tính quang học hoặc xử lý hỗn hợp racemic thành phẩm bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự khác (ví dụ, phương pháp phân giải quang học)).

Tiền dược chất hoặc muối dược dụng của dẫn xuất amin dạng vòng (I) cũng được đề cập đến trong sáng chế. Tiền dược chất của dẫn xuất amin dạng vòng (I) chỉ hợp chất, mà được chuyển hóa bằng enzym hoặc bằng các chất hóa học thành dẫn xuất amin dạng vòng (I) *in vivo*. Dạng hoạt động của tiền dược chất của dẫn xuất amin dạng vòng (I) là dẫn xuất amin dạng vòng (I); tuy nhiên bản thân tiền dược chất của dẫn xuất amin dạng vòng (I) có thể có hoạt tính.

Dùng làm tiền dược chất của dẫn xuất amin dạng vòng (I), ví dụ, hợp chất thu được bằng sự alkyl hóa, sự phosphoryl hóa hoặc sự borat hóa nhóm hydroxyl của dẫn xuất amin dạng vòng (I) có thể được kể đến. Các hợp chất này từng chất có thể được tổng hợp từ dẫn xuất amin dạng vòng (I) theo phương pháp đã biết.

Tiền dược chất của dẫn xuất amin dạng vòng (I) có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong các điều kiện sinh lý được bộc lộ trong các tài liệu đã biết (tài liệu "Development of pharmaceutical products", Hirokawa-Shoten Ltd., tập 7, trang 163 đến 198, 1990, và Progress in Medicine, tập 5, trang 2157 đến 2161, 1985).

Dẫn xuất amin dạng vòng (I) có thể được đánh dấu bằng chất đồng vị. Ví dụ về chất đồng vị phóng xạ sử dụng để đánh dấu bao gồm ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{15}O , ^{18}O và/hoặc ^{125}I .

Muối được dùng của dẫn xuất amin dạng vòng (I), ví dụ, là muối vô cơ như hydroclorua, sulfat, phosphat hoặc hydrobromua; hoặc muối hữu cơ như oxalat, malonat, xitrat, fumarat, lactat, malat, suxinat, tartrat, axetat, trifloaxetat, maleat, gluconat, benzoat, salixylat, xinafoat, pamoat, ascorbat, adipat, metansulfonat, p-toluensulfonat hoặc xinamat. Các muối này có thể có mặt ở dạng hydrat, solvat hoặc đa hình tinh thể.

Dẫn xuất amin dạng vòng (I) có thể được tổng hợp bằng các phương pháp điều chế mà sẽ được mô tả dưới đây. Lưu ý rằng, các dẫn xuất amin dạng vòng (I) này thu được bằng các phương pháp điều chế dưới đây từng chất có thể được phân lập/tinh chế bằng cách đã biết (ví dụ, chiết bằng dung môi, tái kết tinh và/hoặc sắc ký) và được chuyển hóa thành các muối mong muốn bằng các phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự khác. Khi dẫn xuất amin dạng vòng (I) được thu ở dạng muối, nó có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc một muối mong muốn khác bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự khác.

Trong các phản ứng riêng lẻ của các phương pháp điều chế mà sẽ được mô tả dưới đây, khi hợp chất ban đầu chứa nhóm hydroxyl, nhóm amino hoặc nhóm carboxyl, thì nhóm bảo vệ có thể được đưa vào các nhóm này. Hợp chất mong muốn có thể thu được bằng cách loại bỏ nhóm bảo vệ nếu cần sau khi phản ứng.

Dùng làm nhóm bảo vệ của nhóm hydroxyl, ví dụ, nhóm trityl, nhóm aralkyl có từ 7 đến 10 nguyên tử cacbon (ví dụ, nhóm benzyl) hoặc nhóm silyl được thế (ví dụ, nhóm trimetylsilyl, nhóm trietylsilyl hoặc nhóm tert-butyldimetylsilyl) có thể được kể đến.

Dùng làm nhóm bảo vệ của nhóm amino, ví dụ, nhóm alkylcarbonyl có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon (ví dụ, nhóm axetyl), nhóm benzoyl, nhóm alkyloxycarbonyl có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon (ví dụ, nhóm tert-butoxycarbonyl hoặc nhóm benzyloxycarbonyl), nhóm aralkyl có từ 7 đến 10 nguyên tử cacbon (ví dụ, nhóm benzyl) hoặc nhóm phtaloyl có thể được kể đến.

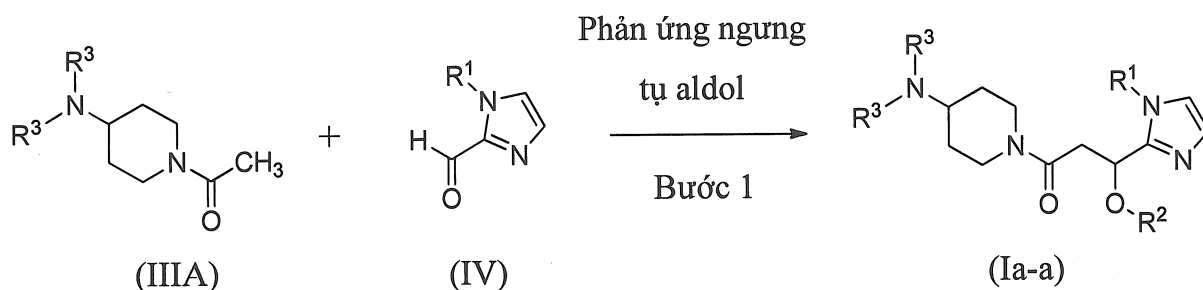
Dùng làm nhóm bảo vệ của nhóm carboxyl, ví dụ, nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon (ví dụ, nhóm methyl, nhóm ethyl hoặc nhóm tert-butyl) hoặc nhóm aralkyl có từ 7 đến 10 nguyên tử cacbon (ví dụ, nhóm benzyl) có thể được kể đến.

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ mà thay đổi tùy theo loại nhóm bảo vệ, có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) hoặc phương pháp tương tự khác.

1. Điều chế hợp chất (Ia):

1-1. Phương pháp điều chế hợp chất (Ia-a):

Công thức 5



trong đó các ký hiệu tham chiếu riêng lẻ là giống như được xác định ở trên.

Bước 1

Hợp chất (Ia-a), là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa) có thể thu được, ví dụ, bằng phản ứng ngưng tụ aldol của hợp chất (IIIA) và hợp chất (IV) với sự có mặt của bazơ.

Hợp chất (IIIA) và hợp chất (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol, là các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp; tuy nhiên, chúng có thể được tổng hợp, ví dụ, theo các phương pháp điều chế mà sẽ được mô tả dưới đây.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol, ví dụ, có thể kể đến là lithi diisopropylamit, kali tert-butoxit, natri hydrua, phenyl lithi hoặc tert-butyl lithi.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIA) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Lượng hợp chất (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIA) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 1,5 mol.

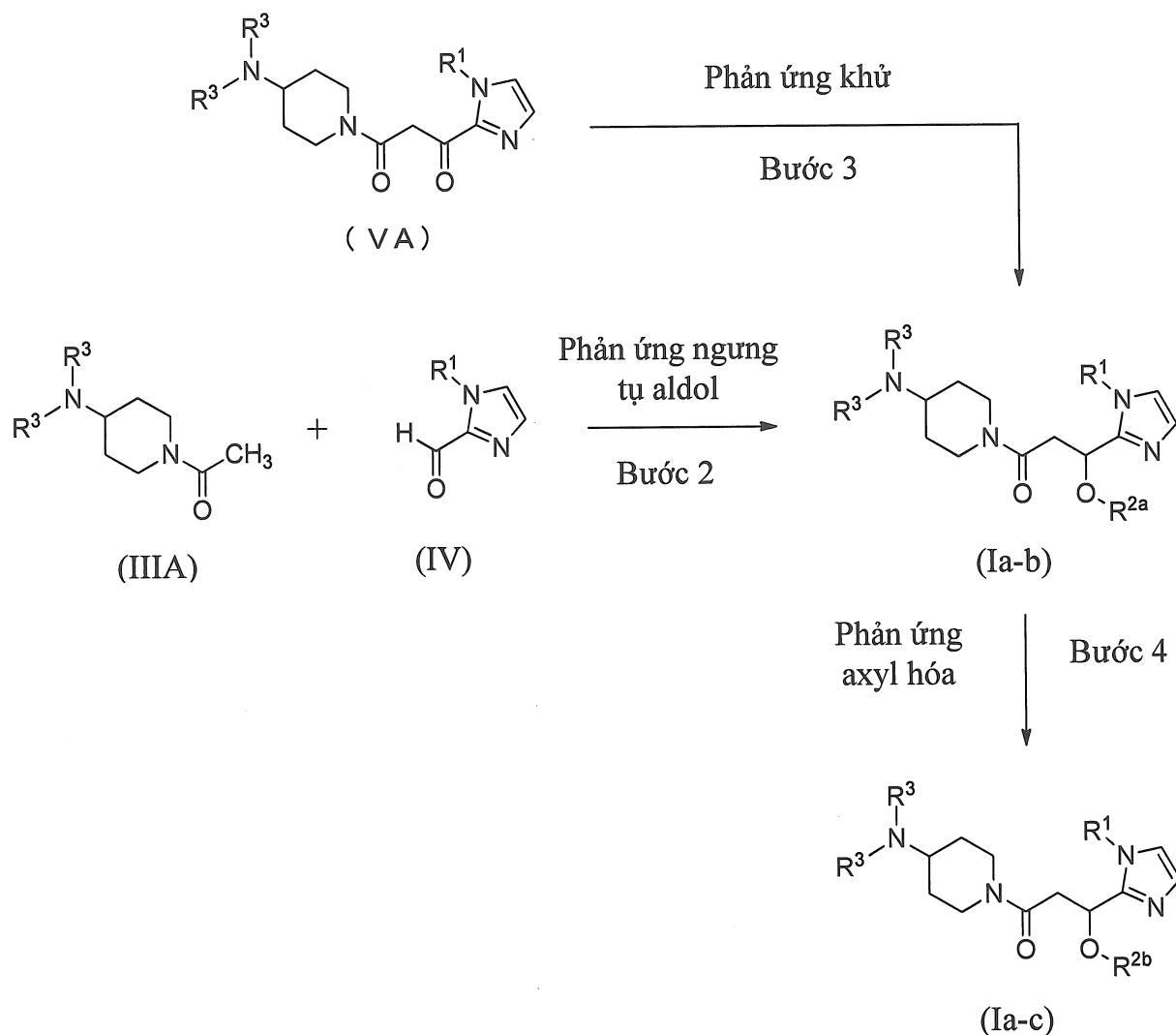
Phản ứng ngưng tụ aldol thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dùng làm dung môi, ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; hoặc ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan có thể được kể đến. Dung môi hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Trong phản ứng ngưng tụ aldol, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -78°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 50°C .

Trong phản ứng ngưng tụ aldol, thời gian phản ứng thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 48 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

1-2. Phương pháp điều chế các hợp chất (Ia-b) và (Ia-c):

Công thức 6



trong đó $\text{R}^{2\text{a}}$ là nguyên tử hydro, $\text{R}^{2\text{b}}$ là nhóm alkylcacbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon, và các ký hiệu tham chiếu khác là giống như được xác định ở trên.

Bước 2

Hợp chất (Ia-b), là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa) và R^2 là nguyên tử hydro có thể thu được ví dụ, bằng phản ứng ngưng tụ aldol giữa hợp chất (IIIA) và hợp chất (IV) với sự có mặt của bazơ.

Hợp chất (IIIA) và hợp chất (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol, là các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp; tuy nhiên, chúng có thể được tổng hợp, ví dụ, theo các phương pháp điều chế mà sẽ được mô tả dưới đây.

Dùng làm bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol, ví dụ, lithi diisopropylamit, kali tert-butoxit, natri hydrua, phenyl lithi hoặc tert-butyl lithi có thể được kể đến.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIA) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Lượng hợp chất (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIA) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 1,5 mol.

Phản ứng ngưng tụ aldol thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dùng làm dung môi, ví dụ, hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; hoặc ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan có thể được kể đến. Dung môi hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ -78°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 50°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng ngưng tụ aldol thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 48 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

Bước 3

Hợp chất (Ia-b) là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa) và R^2 là nguyên tử hydro, có thể thu được bằng phản ứng khử của hợp chất (VA).

Hợp chất (VA) được sử dụng trong phản ứng khử có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp điều chế mà sẽ được mô tả dưới đây.

Dùng làm chất khử được sử dụng trong phản ứng khử, ví dụ, lithi bohýdrua, natri bohýdrua, diisobutyl nhôm hydrua, lithi nhôm hydrua, lithi trietyl hydrua, natri bis(2-metoxýetoxý) nhôm hydrua hoặc phức chất boran có thể được kể đến.

Lượng chất khử được sử dụng trong phản ứng khử tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (VA) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Phản ứng khử thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dùng làm dung môi, ví dụ, hydrocacbon như octan, hexan, benzen hoặc toluen; ete như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, ete etylen glycol dimetyl hoặc ete dietyl; hoặc rượu như metanol, etanol hoặc 2-propanol, có thể được kể đến. Dung môi hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Trong phản ứng khử, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -78°C đến 150°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 100°C .

Trong phản ứng khử, thời gian phản ứng thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ, và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

Bước 4

Hợp chất (Ia-c), là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa) và R^2 là nhóm alkylcarbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon, có thể thu được, ví dụ, bằng phản ứng axyl hóa hợp chất (Ia-b) sử dụng chất axyl hóa như halogenua của axit carboxylic có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon hoặc anhydrit axit của axit carboxylic có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon với sự có mặt của bazơ.

Trong phản ứng axyl hóa, hợp chất (Ia-b) và muối của nó có thể được sử dụng. Muối được nêu trong bản mô tả này, ví dụ, có thể kể đến muối giống với muối được dùng như được nêu ở trên.

Dùng làm bazơ được sử dụng trong phản ứng axyl hóa, ví dụ, pyridin, triethylamin, diisopropyletylamin hoặc N,N-dimetylamino pyridin có thể được kể đến.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng axyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (Ia-b) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm chất axyl hóa sử dụng trong phản ứng axyl hóa.

Lượng chất axyl hóa được sử dụng trong phản ứng axyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (Ia-b) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Phản ứng axyl hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dùng làm dung môi, ví dụ, amin thơm như pyridin; hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril có thể được kể đến. Dung môi hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng. Khi amin thơm như pyridin được chọn làm dung môi, phản ứng axyl hóa có thể được thực hiện khi không có mặt bazơ.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng axyl hóa tốt hơn là từ -40°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -20°C đến 80°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng axyl hóa thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

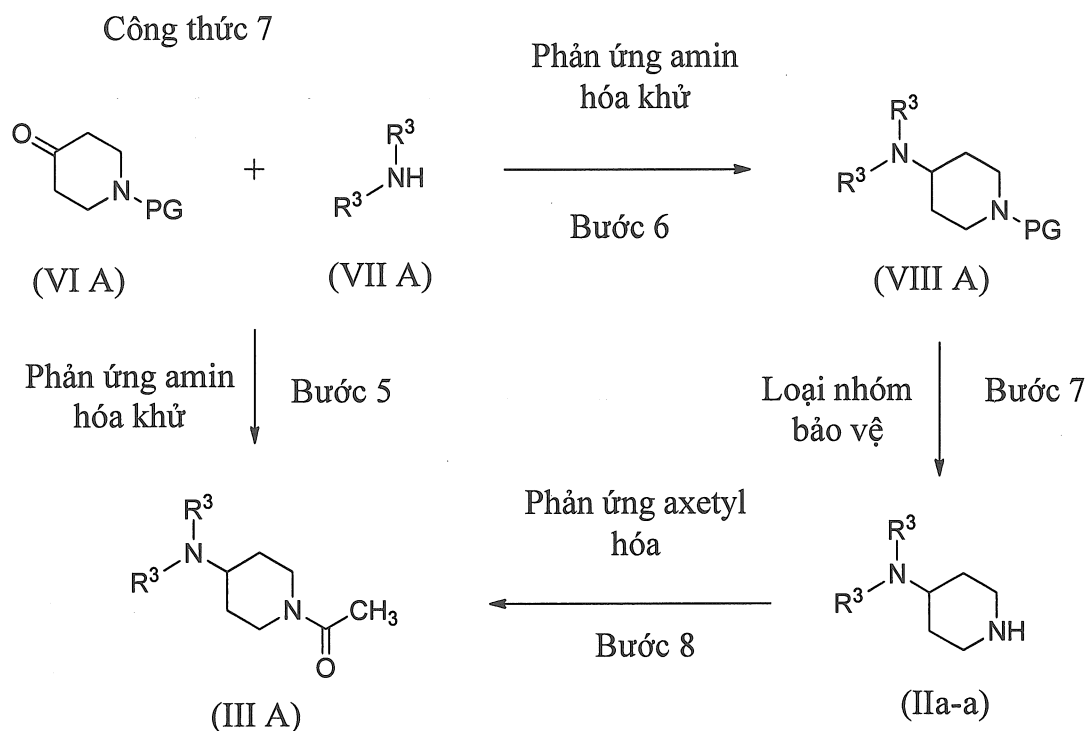
1-3. Các bước tạo thành muối của các hợp chất (Ia-a), (Ia-b) và (Ia-c):

Muối được dùng của các hợp chất (Ia-a), (Ia-b) và (Ia-c) có thể thu được, ví dụ, bằng các phản ứng tạo thành muối của hợp chất (Ia-a), (Ia-b) hoặc (Ia-c) với axit.

Axit được sử dụng trong phản ứng tạo thành muối, ví dụ, có thể kể đến là axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric hoặc axit bromhydric; hoặc axit hữu cơ như axit oxalic, axit malonic, axit xitric, axit fumaric, axit lactic, axit malic, axit suxinic, axit tartric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit gluconic, axit benzoic, axit salixylic, axit xinafoic, axit pamoic, axit ascorbic, axit adipic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic hoặc axit xinamic.

Phản ứng tạo thành muối thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dùng làm dung môi, ví dụ, rượu béo như metanol, etanol hoặc 2-propanol; ete như ete dietyl, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc ete etylen glycol dimetyl; amit như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidon; sulfoxit như dimetyl sulfoxit; nitril béo như axetonitril hoặc propionitril; keton như axeton hoặc 2-butanon; este như etyl axetat, metyl axetat hoặc n-butyl axetat; hoặc nước có thể được kể đến. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

2. Điều chế hợp chất (IIIA)



trong đó PG là nhóm bảo vệ và các ký hiệu tham chiếu khác là giống như được xác định ở trên.

Bước 5

Hợp chất (IIIA) có thể thu được bằng phản ứng amin hóa khử giữa hợp chất (VIA) trong đó PG là nhóm axetyl và hợp chất (VIIA).

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (VIA) và hợp chất (VIIA) sử dụng trong phản ứng amin hóa khử.

Phản ứng amin hóa khử có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Journal of Organic Chemistry, tập 68, trang 770-779, 2003) hoặc phương pháp tương tự khác.

Bước 6

Hợp chất (VIII A) có thể thu được bằng phản ứng amin hóa khử giữa hợp chất (VIA) và hợp chất (VIIA).

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (VIA) và hợp chất (VIIA) sử dụng trong phản ứng amin hóa khử.

Phản ứng amin hóa khử có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Journal of Organic Chemistry, tập 68, trang 770-779, 2003) hoặc phương pháp tương tự khác.

Bước 7

Hợp chất (IIa-a) có thể thu được bằng sự loại nhóm bảo vệ của hợp chất (VIIIa).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ thay đổi tùy theo loại nhóm bảo vệ, có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) hoặc phương pháp tương tự khác.

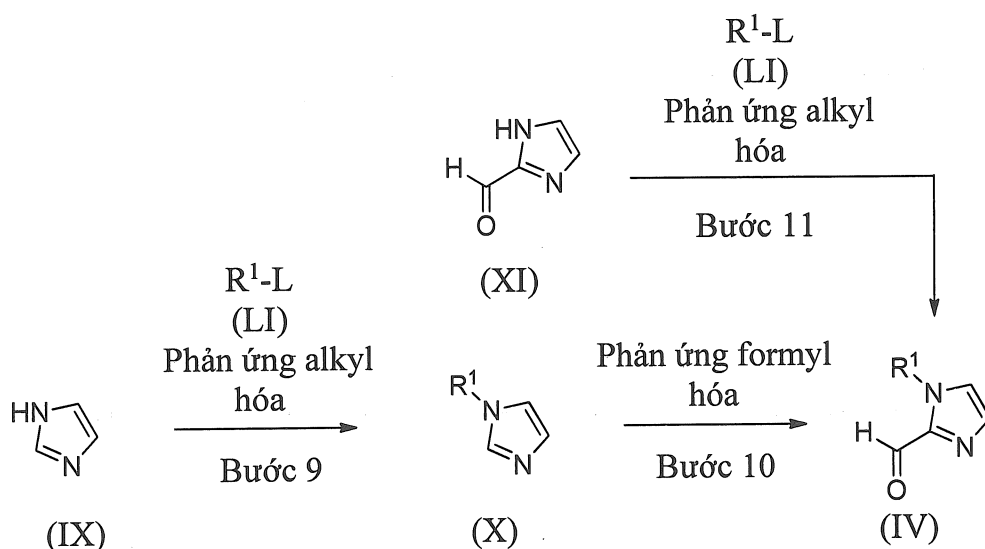
Bước 8

Hợp chất (IIIA) có thể thu được bằng phản ứng axetyl hóa hợp chất (IIa-a).

Phản ứng axetyl hóa có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) hoặc phương pháp tương tự khác.

3. Điều chế hợp chất (IV)

Công thức 8



trong đó L là nhóm dời chuyển và các ký hiệu tham chiếu riêng lẻ khác là giống như được xác định ở trên.

Bước 9

Hợp chất (X) có thể thu được bằng sự loại proton của hợp chất (IX) bằng bazơ, tiếp theo là phản ứng alkyl hóa với chất phản ứng alkyl hóa (LI).

Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (IX) sử dụng trong phản ứng alkyl hóa.

Dùng làm bazơ được sử dụng trong phản ứng alkyl hóa, ví dụ, có thể kể đến là kim loại kiềm hydrua như natri hydrua hoặc kali hydrua; hoặc butyllithi như n-butyllithi, sec-butyllithi hoặc tert-butyllithi.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng alkyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IX) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 2 mol.

Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm chất phản ứng alkyl hóa (LI) sử dụng trong phản ứng alkyl hóa.

Lượng chất phản ứng alkyl hóa (LI) được sử dụng trong phản ứng alkyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IX) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Phản ứng alkyl hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dùng làm dung môi, ví dụ, ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan; amit như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidon; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril, có thể được kể đến. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Trong phản ứng alkyl hóa, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -20°C đến 150°C và tốt hơn nữa là từ 0°C đến 100°C.

Trong phản ứng alkyl hóa, thời gian phản ứng thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 48 giờ.

Bước 10

Hợp chất (IV) có thể thu được bằng sự loại proton của hợp chất (X) với bazơ, tiếp theo là phản ứng formyl hóa với chất phản ứng đưa nhóm formyl vào.

Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (X) sử dụng trong phản ứng formyl hóa; tuy nhiên, hợp chất (X) có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp điều chế ở trên.

Dùng làm bazơ được sử dụng trong phản ứng formyl hóa, ví dụ, n-butyllithi, sec-butyllithi hoặc tert-butyllithi có thể được kể đến.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng formyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (X) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 2 mol.

Dùng làm chất phản ứng đưa nhóm formyl vào được sử dụng trong phản ứng formyl hóa, ví dụ, N,N-dimetylformamit có thể được kể đến. Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm N,N-dimetylformamit.

Lượng chất phản ứng đưa nhóm formyl vào được sử dụng trong phản ứng formyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (X) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 2 mol.

Phản ứng formyl hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dùng làm dung môi, ví dụ, hydrocacbon béo như heptan hoặc hexan; hoặc ete như tetrahydrofuran, ete dietyl hoặc 1,4-dioxan có thể được kể đến. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Trong quá trình loại proton của phản ứng formyl hóa, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -100°C đến 0°C và tốt hơn nữa là từ -80°C đến -20°C . Trong quá trình formyl hóa của phản ứng formyl hóa, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -20°C đến 150°C và tốt hơn nữa là từ 0°C đến 100°C .

Trong phản ứng formyl hóa, thời gian phản ứng thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 48 giờ.

Bước 11

Hợp chất (IV) có thể thu được bằng sự loại proton của hợp chất (XI) với bazơ, tiếp theo là phản ứng alkyl hóa với chất phản ứng alkyl hóa (LI).

Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (XI) sử dụng trong phản ứng alkyl hóa.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng alkyl hóa, ví dụ, có thể được kể đến là kim loại cacbonat như natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat; hoặc kim loại kiềm hydroxit như natri hydroxit hoặc kali hydroxit.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng alkyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (XI) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 2 mol.

Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm chất phản ứng alkyl hóa (LI) sử dụng trong phản ứng alkyl hóa.

Lượng chất phản ứng alkyl hóa (LI) được sử dụng trong phản ứng alkyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (XI) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 2 mol.

Phản ứng alkyl hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dùng làm dung môi, ví dụ, ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan; amit như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidon; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril có thể được kể đến. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

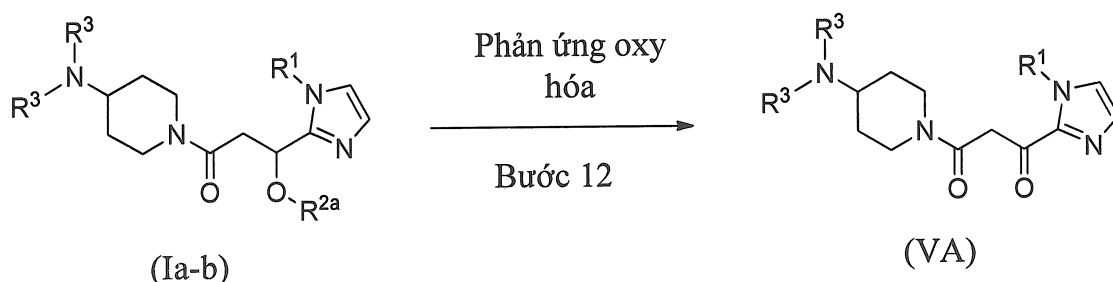
Trong phản ứng alkyl hóa, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -20°C đến 150°C và tốt hơn nữa là từ 0°C đến 100°C .

Trong phản ứng alkyl hóa, thời gian phản ứng thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 48 giờ.

4. Điều chế hợp chất (VA):

4-1. Phương pháp điều chế hợp chất (VA):

Công thức 9



trong đó các ký hiệu tham chiếu riêng lẻ là giống như được xác định ở trên.

Bước 12

Hợp chất (VA) có thể thu được bằng phản ứng oxy hóa hợp chất (Ia-b).

Hợp chất (Ia-b) được sử dụng trong phản ứng oxy hóa có thể được tổng hợp theo phương pháp điều chế ở trên.

Chất oxy hóa được sử dụng trong phản ứng oxy hóa, ví dụ, có thể kể đến là mangan dioxit, lưu huỳnh trioxit-pyridin, dimetyl sulfoxit được hoạt hóa hoặc chất phản ứng Dess-Martin.

Lượng chất oxy hóa được sử dụng trong phản ứng oxy hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 50 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (Ia-b) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 35 mol.

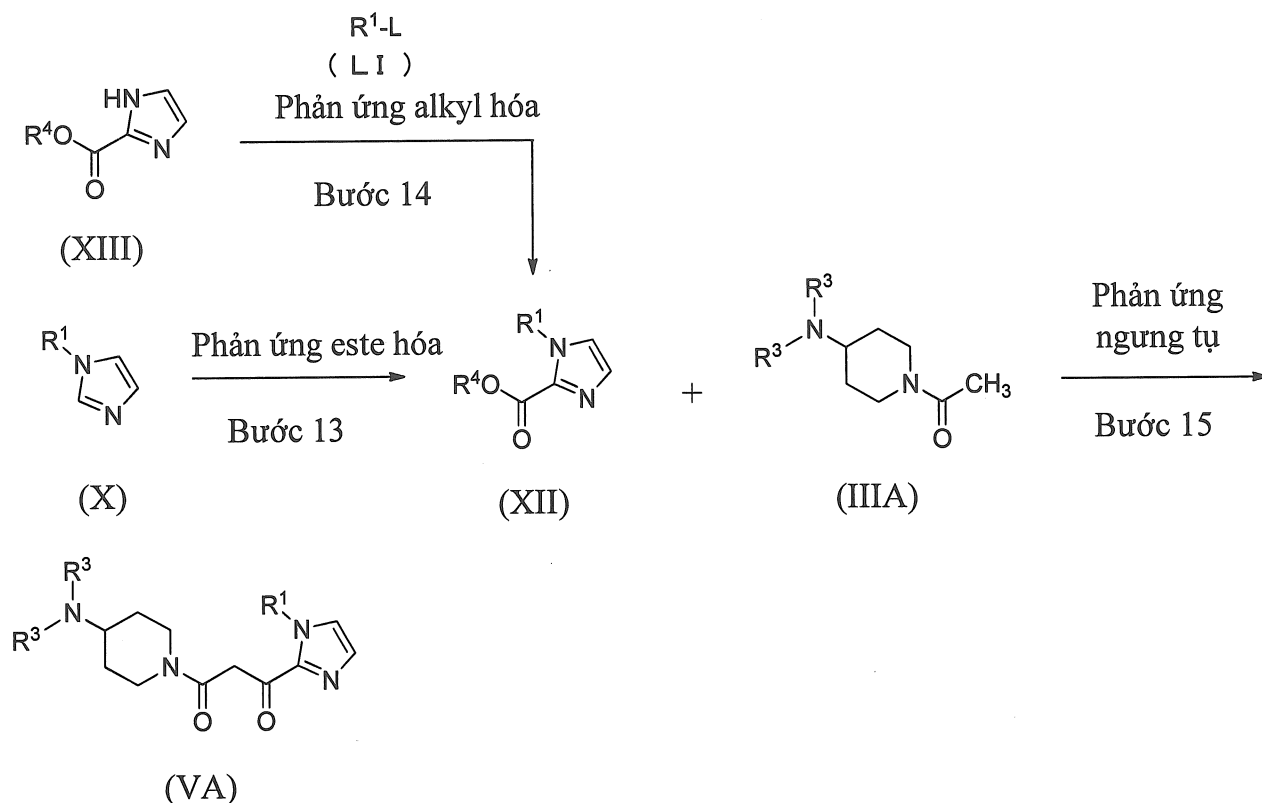
Phản ứng oxy hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dùng làm dung môi, ví dụ, amin thơm như pyridin; hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril có thể được kể đến. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Trong phản ứng oxy hóa, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -78°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 40°C .

Trong phản ứng oxy hóa, thời gian phản ứng thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ, và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 48 giờ.

4-2. Phương pháp điều chế hợp chất (VA):

Công thức 10



trong đó R⁴ là nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc nhóm aralkyl có từ 7 đến 10 nguyên tử cacbon; ví dụ, nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm n-butyl hoặc nhóm benzyl có thể được kể đến; và các ký hiệu tham chiếu khác là giống như được xác định ở trên.

Bước 13

Hợp chất (XII) có thể thu được bằng phản ứng este hóa của hợp chất (X) với chất phản ứng đưa nhóm este vào với sự có mặt của bazơ.

Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (X) sử dụng trong phản ứng este hóa; tuy nhiên, hợp chất (X) có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp điều chế ở trên.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng este hóa, ví dụ, có thể kể đến là amin thơm như pyridin hoặc lutidin; hoặc amin bậc ba như triethylamin, triisopropylamin, tributylamin, xyclohexyldimethylamin, 4-dimethylaminopyridin, N,N-dimetylanilin, N-metylpiperidin, N-metylpyrolidin, N-metylmorpholin hoặc diisopropyletylamin (DIEA).

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng este hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (X) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Chất phản ứng đưa nhóm este vào được sử dụng trong phản ứng este hóa, ví dụ, là este của axit formic được halogen hóa như etyl clorofomat có thể được kể đến. Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm etyl clorofomat.

Lượng chất phản ứng đưa nhóm este vào được sử dụng trong phản ứng este hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (X) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 2 mol.

Phản ứng este hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dùng làm dung môi, ví dụ, ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan; amit như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidon; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril có thể được kể đến. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Trong phản ứng este hóa, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -20°C đến 150°C và tốt hơn nữa là từ 0°C đến 100°C .

Trong phản ứng este hóa, thời gian phản ứng thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 48 giờ.

Bước 14

Hợp chất (XII) có thể thu được bằng sự loại proton của hợp chất (XIII) với bazơ, tiếp theo là phản ứng alkyl hóa với chất phản ứng alkyl hóa (LI).

Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (XIII) sử dụng trong phản ứng alkyl hóa.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng alkyl hóa, ví dụ, có thể được kể đến là kim loại cacbonat như natri cacbonat, kali cacbonat hoặc xesi cacbonat; hoặc kim loại kiềm hydroxit như natri hydroxit hoặc kali hydroxit.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng alkyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (XIII) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 2 mol.

Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm chất phản ứng alkyl hóa (LI) được sử dụng trong phản ứng alkyl hóa.

Lượng chất phản ứng alkyl hóa (LI) được sử dụng trong phản ứng alkyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (XIII) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 2 mol.

Phản ứng alkyl hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dùng làm dung môi, ví dụ, ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan; amit như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidon; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril có thể được kể đến. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Trong phản ứng alkyl hóa, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -20°C đến 150°C và tốt hơn nữa là từ 0°C đến 100°C .

Trong phản ứng alkyl hóa, thời gian phản ứng thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 48 giờ.

Bước 15

Hợp chất (VA) có thể thu được bằng phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất (XII) và hợp chất (IIIA) với sự có mặt của bazơ.

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (XII) và hợp chất (IIIA) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ; tuy nhiên, hợp chất (XII) và hợp chất (IIIA) có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp điều chế ở trên.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ, ví dụ, có thể được kể đến là lithi diisopropylamit, kali tert-butoxit, natri hydrua, phenyl lithi hoặc tert-butyl lithi.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIA) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Lượng hợp chất (XII) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIA) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 1,5 mol.

Phản ứng ngưng tụ thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là

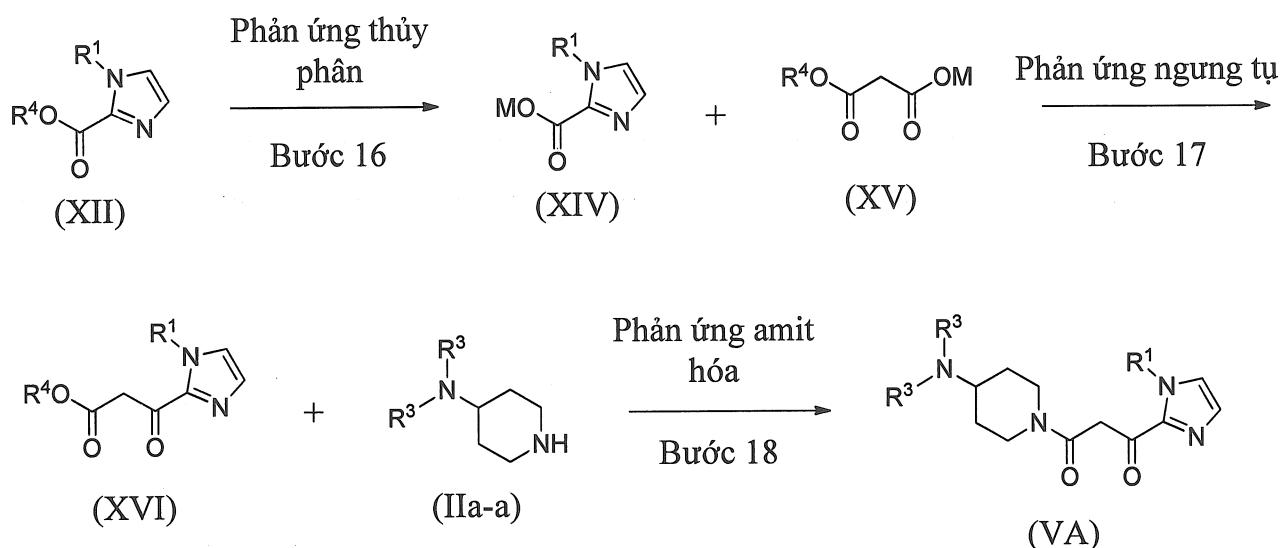
hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; hoặc ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Trong phản ứng ngưng tụ, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -78°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 50°C .

Trong phản ứng ngưng tụ, thời gian phản ứng thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 48 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

4-3. Các phương pháp điều chế hợp chất (VA):

Công thức 11



trong đó M là nguyên tử hydro hoặc kim loại kiềm; kim loại kiềm, ví dụ, có thể được kể đến là lithi hoặc natri; và các ký hiệu tham chiếu khác là giống như được xác định ở trên.

Bước 16

Hợp chất (XIV) có thể thu được bằng phản ứng thủy phân hợp chất (XII).

Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (XII) được sử dụng trong phản ứng thủy phân; tuy nhiên, hợp chất (XII) có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp điều chế ở trên.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng thủy phân, ví dụ, có thể được kể đến là lithi hydroxit, kali hydroxit hoặc natri hydroxit.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng thủy phân tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (XII) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 2 mol.

Phản ứng thủy phân thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là rượu béo như metanol, etanol hoặc propanol; hoặc nước. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Trong phản ứng thủy phân, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -20°C đến 150°C và tốt hơn nữa là từ 0°C đến 100°C .

Trong phản ứng thủy phân, thời gian phản ứng thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 48 giờ.

Bước 17

Hợp chất (XVI) có thể thu được bằng phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất (XIV) và hợp chất (XV) với sự có mặt của bazơ, cacbonyldiimidazol và muối magie.

Phản ứng ngưng tụ nêu trên có thể được thực hiện bằng phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, ACS Medicinal Chemistry Letters, tập 2, trang 171-176, 2011) hoặc phương pháp tương tự khác.

Bước 18

Hợp chất (VA) có thể thu được bằng phản ứng amit hóa giữa hợp chất (XVI) và hợp chất (IIa-a).

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (XVI) và hợp chất (IIa-a) được sử dụng trong phản ứng amit hóa; tuy nhiên, các hợp chất này có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp điều chế ở trên.

Lượng hợp chất (IIa-a) được sử dụng trong phản ứng amit hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (XVI) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 1,5 mol.

Phản ứng amit hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là hydrocacbon thơm như toluen, clobenzen hoặc xylen; ete như tetrahydrofuran hoặc

1,4-dioxan; amit như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrolidon; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

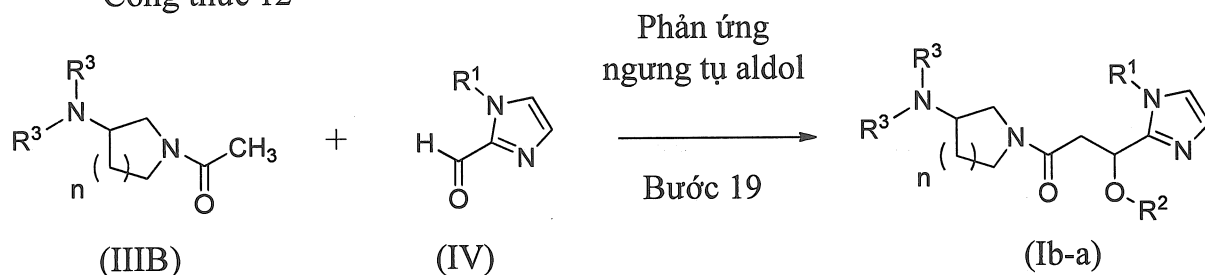
Trong phản ứng amit hóa, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -20°C đến 200°C và tốt hơn nữa là từ 0°C đến 150°C .

Trong phản ứng amit hóa, thời gian phản ứng thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 48 giờ.

5. Điều chế hợp chất (Ib)

5-1. Phương pháp điều chế hợp chất (Ib-a)

Công thức 12



trong đó các ký hiệu tham chiếu riêng lẻ là giống như được xác định ở trên.

Bước 19

Hợp chất (Ib-a) là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIb), có thể thu được, ví dụ, bằng phản ứng ngưng tụ aldol giữa hợp chất (IIIB) và hợp chất (IV) với sự có mặt của bazơ.

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (IIIB) và hợp chất (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol; tuy nhiên, hợp chất (IIIB) có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp điều chế mà sẽ được mô tả dưới đây và hợp chất (IV) có thể được tổng hợp theo phương pháp điều chế ở trên.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol, ví dụ, có thể được kể đến là lithi diisopropylamit, kali tert-butoxit, natri hydrua, phenyl lithi hoặc tert-butyl lithi.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIB) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Lượng hợp chất (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIB) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 1,5 mol.

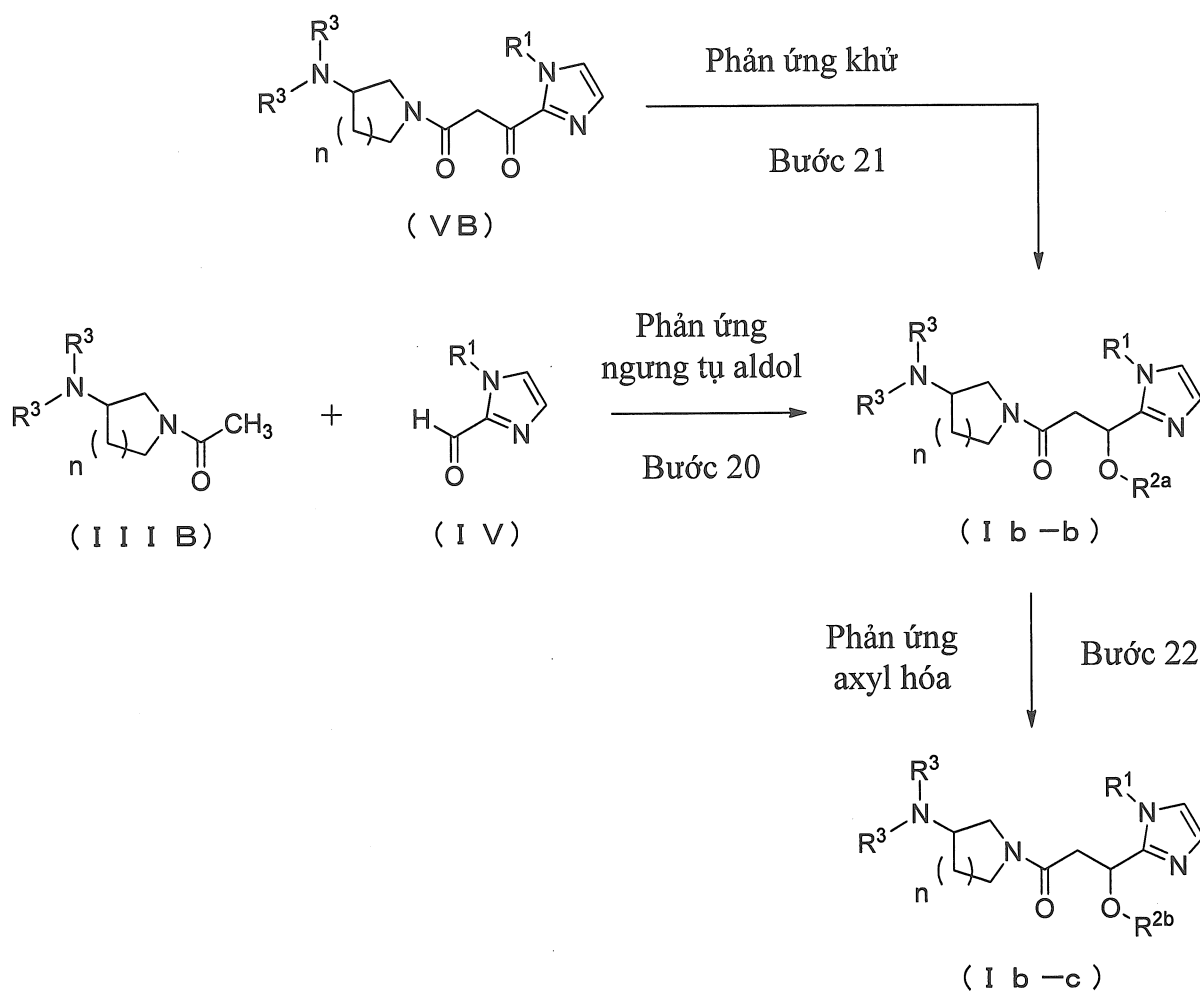
Phản ứng ngưng tụ aldol thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; hoặc ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ -78°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 50°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng ngưng tụ aldol thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 48 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

5-2. Phương pháp điều chế các hợp chất (Ib-b) và (Ib-c)

Công thức 13



trong đó các ký hiệu tham chiếu riêng lẻ là giống như được xác định ở trên.

Bước 20

Hợp chất (Ib-b), là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIb) và R² là nguyên tử hydro, có thể thu được, ví dụ, bằng phản ứng ngưng tụ aldol giữa hợp chất (IIIb) và hợp chất (IV) với sự có mặt của bazơ.

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (IIIb) và hợp chất (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol; tuy nhiên, hợp chất (IIIb) có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp điều chế mà sẽ được mô tả dưới đây và hợp chất (IV) có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp điều chế ở trên.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol, ví dụ, có thể được kể đến là lithi diisopropylamit, kali tert-butoxit, natri hydrua, phenyl lithi hoặc tert-butyl lithi.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIB) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Lượng hợp chất (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIB) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 1,5 mol.

Phản ứng ngưng tụ aldol thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; hoặc ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ -78°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 50°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng ngưng tụ aldol thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 48 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

Bước 21

Hợp chất (Ib-b), là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIb) và R^2 là nguyên tử hydro có thể thu được bằng phản ứng khử của hợp chất (VB).

Hợp chất (VB) được sử dụng trong phản ứng khử có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp mà sẽ được mô tả dưới đây.

Chất khử được sử dụng trong phản ứng khử, ví dụ, có thể được kể đến là lithi bohýdrua, natri bohýdrua, diisobutyl nhôm hydrua, lithi nhôm hydrua, lithi trietyl hydrua, natri bis(2-metoxýetoxý) nhôm hydrua hoặc phức chất boran.

Lượng chất khử được sử dụng trong phản ứng khử tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (VB) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Phản ứng khử thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là hydrocacbon như octan, hexan, benzen hoặc toluen; ete như tetrahydrofuran, 1,4-

dioxan, ete etylen glycol dimetyl hoặc ete dietyl; hoặc rượu như metanol, etanol hoặc 2-propanol. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng khử tốt hơn là từ -78°C đến 150°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 100°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng khử thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

Bước 22

Hợp chất (Ib-c) là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIb) và R^2 là nhóm alkylcacbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon có thể thu được, ví dụ, bằng phản ứng axyl hóa của hợp chất (Ib-b) với chất axyl hóa như halogenua của axit carboxylic có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon hoặc anhydrit của axit với sự có mặt của bazơ.

Trong phản ứng axyl hóa, hợp chất (Ib-b) và muối của nó có thể được sử dụng. Muối nêu trong bản mô tả này, ví dụ, có thể được kể đến muối giống với muối được dùng như được nêu ở trên.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng axyl hóa, ví dụ, có thể được kể đến là pyridin, trietylamin, diisopropyletylamin hoặc N,N-dimetylaminopyridin.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng axyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (Ib-b) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm chất axyl hóa được sử dụng trong phản ứng axyl hóa.

Lượng chất axyl hóa được sử dụng trong phản ứng axyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (Ib-b) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Phản ứng axyl hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là amin thơm như pyridin; hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng. Khi

amin thơm như pyridin được chọn làm dung môi, thì phản ứng axyl hóa có thể được thực hiện khi không có mặt bazơ.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng axyl hóa tốt hơn là từ -40°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -20°C đến 80°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng axyl hóa thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

5-3. Các bước tạo thành muối của các hợp chất (Ib-a), (Ib-b) và (Ib-c)

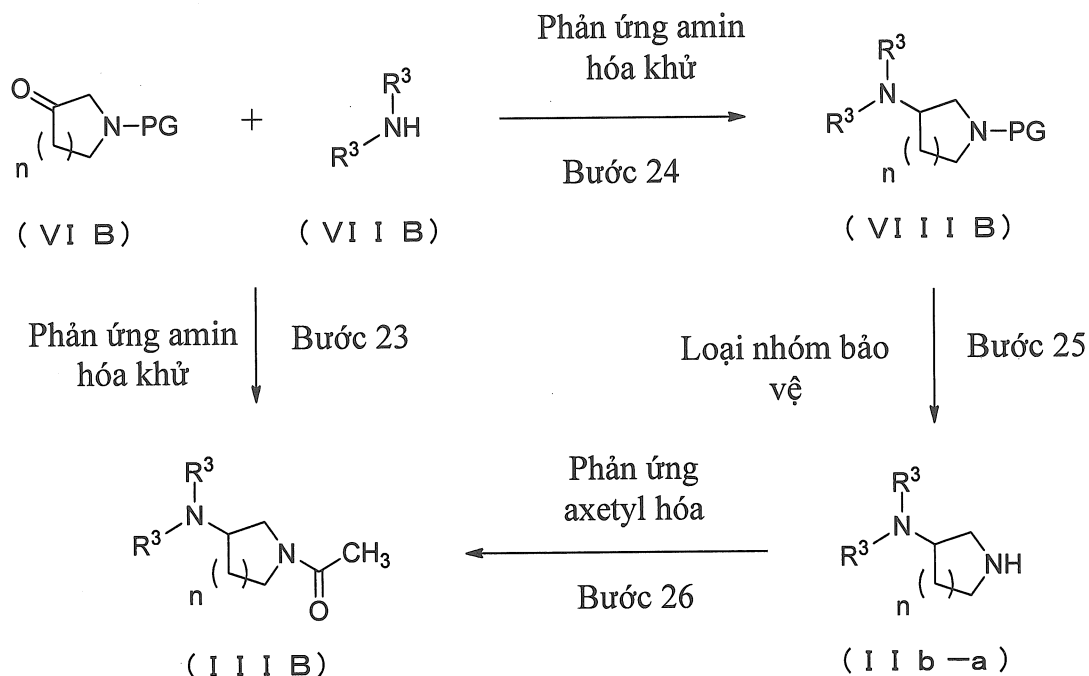
Muối được dùng của các hợp chất (Ib-a), (Ib-b) và (Ib-c) có thể thu được, ví dụ, bằng các phản ứng tạo thành muối của hợp chất (Ib-a), (Ib-b) hoặc (Ib-c) với axit.

Axit được sử dụng trong phản ứng tạo thành muối, ví dụ, có thể được kể đến là axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric hoặc axit bromhydric; hoặc axit hữu cơ như axit oxalic, axit malonic, axit xitric, axit fumaric, axit lactic, axit malic, axit suxinic, axit tartric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit gluconic, axit benzoic, axit salixylic, axit xinafoic, axit pamoic, axit ascorbic, axit adipic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic hoặc axit xinamic.

Phản ứng tạo thành muối thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là rượu béo như metanol, etanol hoặc 2-propanol; ete như ete dietyl, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc ete etylen glycol dimetyl; amit như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidon; sulfoxit như dimetyl sulfoxit; nitril béo như axetonitril hoặc propionitril; keton như axeton hoặc 2-butanon; este như etyl axetat, metyl axetat hoặc n-butyl axetat; hoặc nước. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

6. Điều chế hợp chất (IIIB)

Công thức 14



trong đó các ký hiệu tham chiếu riêng lẻ là giống như được xác định ở trên.

Bước 23

Hợp chất (IIIB) có thể thu được bằng phản ứng amin hóa khử giữa hợp chất (VIB) trong đó PG là nhóm axetyl và hợp chất (VIIB).

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (VIB) và hợp chất (VIIB) được sử dụng trong phản ứng amin hóa khử.

Phản ứng amin hóa khử có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Journal of Organic Chemistry, tập 68, trang 770-779, 2003) hoặc phương pháp tương tự khác.

Bước 24

Hợp chất (VIII B) có thể thu được bằng phản ứng amin hóa khử giữa hợp chất (VIB) và hợp chất (VIIB).

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (VIB) và hợp chất (VIIB) được sử dụng trong phản ứng amin hóa khử.

Phản ứng amin hóa khử có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Journal of Organic Chemistry, tập 68, trang 770-779, 2003) hoặc phương pháp tương tự khác.

Bước 25

Hợp chất (IIb-a) có thể thu được bằng sự loại nhóm bảo vệ của hợp chất (VIIIb).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ thay đổi tùy theo loại nhóm bảo vệ có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) hoặc phương pháp tương tự khác.

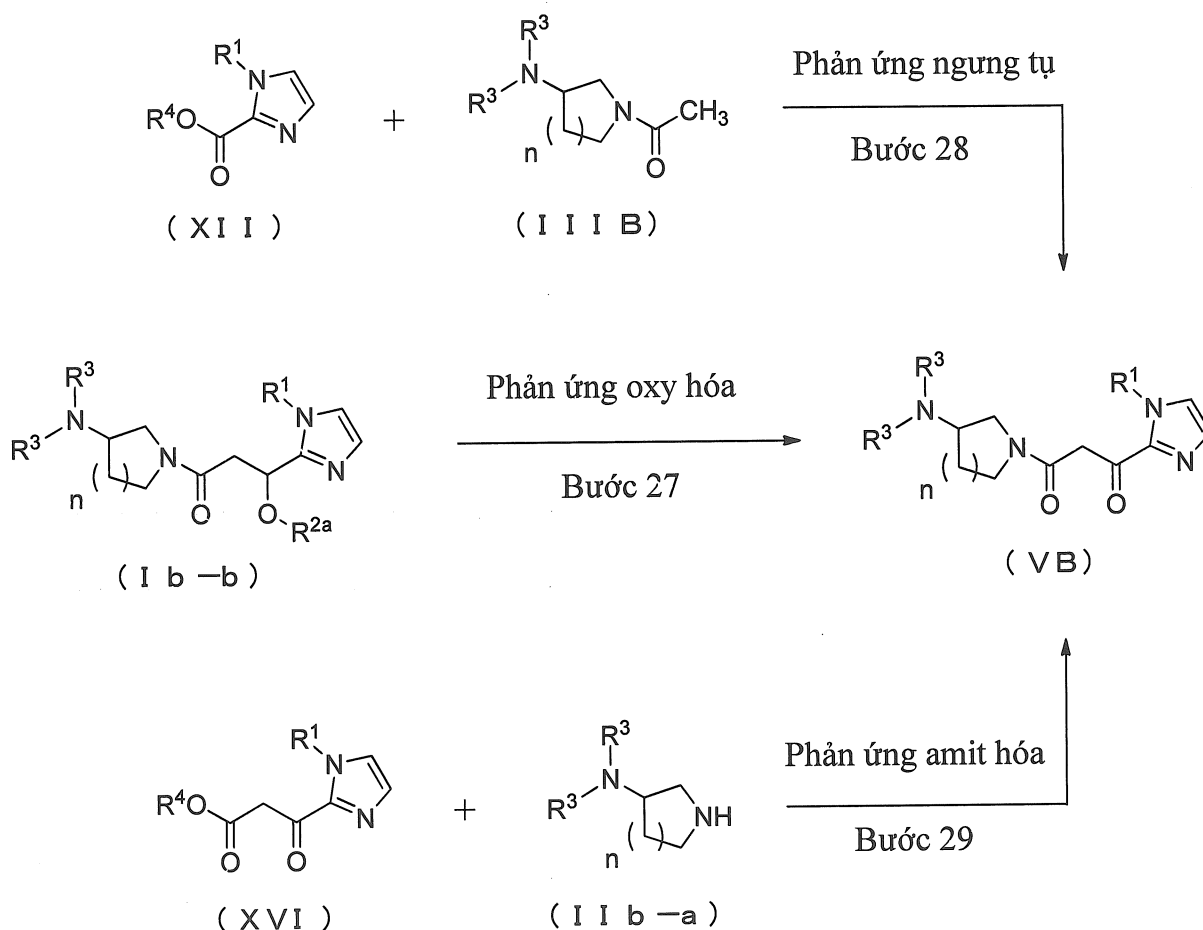
Bước 26

Hợp chất (IIIb) có thể thu được bằng phản ứng axetyl hóa hợp chất (IIb-a).

Phản ứng axetyl hóa có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) hoặc phương pháp tương tự khác.

7. Điều chế hợp chất (VB):

Công thức 15



trong đó các ký hiệu tham chiếu riêng lẻ là giống như được xác định ở trên.

Bước 27

Hợp chất (VB) có thể thu được bằng phản ứng oxy hóa hợp chất (Ib-b).

Hợp chất (Ib-b) được sử dụng trong phản ứng oxy hóa có thể được tổng hợp theo phương pháp điều chế ở trên.

Chất oxy hóa được sử dụng trong phản ứng oxy hóa, ví dụ, có thể được kể đến là mangan dioxit, lưu huỳnh trioxit-pyridin, dimetyl sulfoxit được hoạt hóa hoặc chất phản ứng Dess-Martin.

Lượng chất oxy hóa được sử dụng trong phản ứng oxy hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 50 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (Ib-b) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 35 mol.

Phản ứng oxy hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là amin thơm như pyridin; hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng oxy hóa tốt hơn là từ -78°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 40°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng oxy hóa thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 48 giờ.

Bước 28

Hợp chất (VB) có thể thu được bằng phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất (XII) và hợp chất (IIIB) với sự có mặt của bazơ.

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (XII) và hợp chất (IIIB) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ là; tuy nhiên, các hợp chất này có thể được tổng hợp, ví dụ, theo các phương pháp điều chế nêu trên.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ, ví dụ, có thể được kể đến là lithi diisopropylamit, kali tert-butoxit, natri hydrua, phenyl lithi hoặc tert-butyl lithi.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIB) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Lượng hợp chất (XII) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIB) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 1,5 mol.

Phản ứng ngưng tụ thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; hoặc ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng ngưng tụ tốt hơn là từ -78°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 50°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng ngưng tụ thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 48 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

Bước 29

Hợp chất (VB) có thể thu được bằng phản ứng amit hóa giữa hợp chất (XVI) và hợp chất (IIb-a).

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (XVI) và hợp chất (IIb-a) được sử dụng trong phản ứng amit hóa; tuy nhiên, các hợp chất này có thể được tổng hợp, ví dụ, theo các phương pháp điều chế nêu trên.

Lượng hợp chất (IIb-a) được sử dụng trong phản ứng amit hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (XVI) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 1,5 mol.

Phản ứng amit hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là hydrocacbon thơm như toluen, clobenzen hoặc xylen; ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan; amit như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidon; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

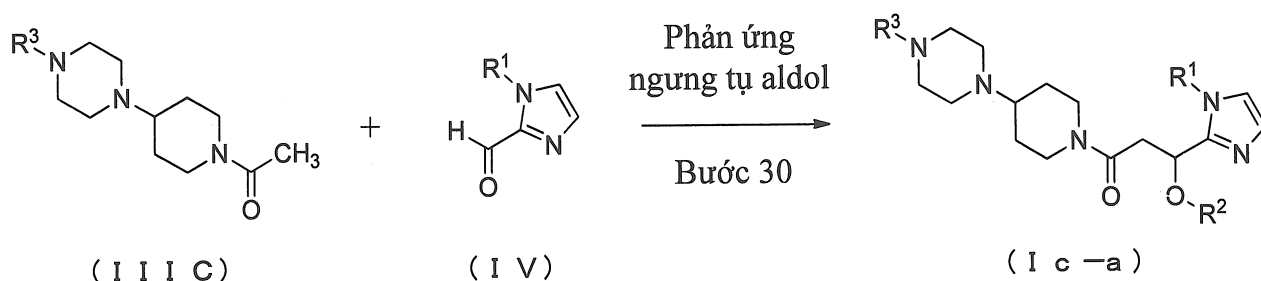
Nhiệt độ phản ứng của phản ứng amit hóa tốt hơn là từ -20°C đến 200°C và tốt hơn nữa là từ 0°C đến 150°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng amit hóa thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 48 giờ.

8. Điều chế hợp chất (Ic)

8-1. Phương pháp điều chế hợp chất (Ic-a)

Công thức 16



trong đó các ký hiệu tham chiếu riêng lẻ là giống như được xác định ở trên.

Bước 30

Hợp chất (Ic-a), là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIc), có thể thu được, ví dụ, bằng phản ứng ngưng tụ aldol giữa hợp chất (IIIC) và hợp chất (IV) với sự có mặt của bazơ.

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (IIIC) và hợp chất (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol; tuy nhiên, hợp chất (IIIC) có thể được tổng hợp ví dụ, theo phương pháp điều chế mà sẽ được mô tả dưới đây và hợp chất (IV) có thể được tổng hợp theo phương pháp điều chế ở trên.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol, ví dụ, có thể được kể đến là lithi diisopropylamit, kali tert-butoxit, natri hydrua, phenyl lithi hoặc tert-butyl lithi.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIC) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Lượng hợp chất (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIC) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 1,5 mol.

Phản ứng ngưng tụ aldol thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể

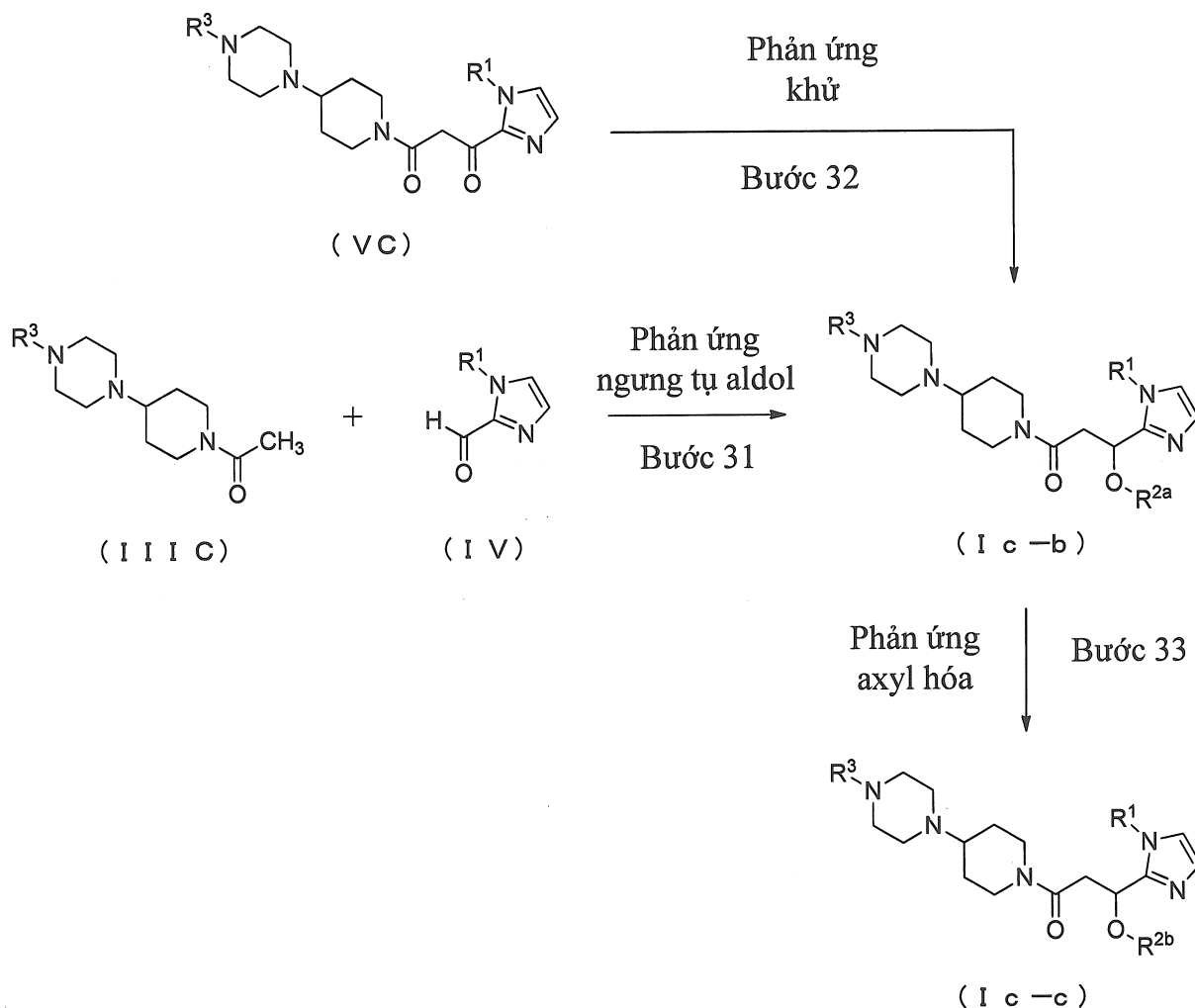
đến là hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; hoặc ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ -78°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 50°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng ngưng tụ aldol thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 48 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

8-2. Các phương pháp điều chế các hợp chất (Ic-b) và (Ic-c)

Công thức 17



trong đó các ký hiệu tham chiếu riêng lẻ là giống như được xác định ở trên.

Bước 31

Hợp chất (Ic-b) là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIc) và R^2 là nguyên tử hydro, có thể thu được, ví dụ, bằng phản ứng ngưng tụ aldol giữa hợp chất (IIIC) và hợp chất (IV) với sự có mặt của bazơ.

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (IIIC) và hợp chất (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol; tuy nhiên, hợp chất (IIIC) có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp điều chế mà sẽ được mô tả dưới đây và hợp chất (IV) có thể được tổng hợp theo phương pháp điều chế ở trên.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol, ví dụ, có thể được kể đến là lithi diisopropylamit, kali tert-butoxit, natri hydrua, phenyl lithi hoặc tert-butyl lithi.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIC) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Lượng hợp chất (IV) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ aldol tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIC) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 1,5 mol.

Phản ứng ngưng tụ aldol thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; hoặc ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng ngưng tụ aldol là từ -78°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 50°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng ngưng tụ aldol thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 48 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

Bước 32

Hợp chất (Ic-b) là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIc) và R^2 là nguyên tử hydro, có thể thu được bằng phản ứng khử của hợp chất (VC).

Hợp chất (VC) được sử dụng trong phản ứng khử có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp điều chế mà sẽ được mô tả dưới đây.

Chất khử được sử dụng trong phản ứng khử, ví dụ, có thể được kể đến là lithi bohýdrua, natri bohýdrua, diisobutyl nhôm hydrua, lithi nhôm hydrua, lithi trietyl hydrua, natri bis(2-metoxýetoxý) nhôm hydrua hoặc phức chất boran.

Lượng chất khử được sử dụng trong phản ứng khử tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (VC) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Phản ứng khử thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là hydrocacbon như octan, hexan, benzen hoặc toluen; ete như tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, ete etylen glycol dimetyl hoặc ete dietylyl; hoặc rượu như metanol, etanol hoặc 2-propanol. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng khử tốt hơn là từ -78°C đến 150°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 100°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng khử thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

Bước 33

Hợp chất (Ic-c) là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIc) và R^2 là nhóm alkylcacbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon, có thể thu được, ví dụ, bằng phản ứng axyl hóa của hợp chất (Ic-b) với chất axyl hóa như halogenua của axit carboxylic có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon hoặc anhydrit axit của axit carboxylic có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon với sự có mặt của bazơ.

Trong phản ứng axyl hóa, hợp chất (Ic-b) và muối của nó có thể được sử dụng. Muối nêu trong bản mô tả này, ví dụ, muối này là muối được dùng như được nêu ở trên có thể được kể đến.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng axyl hóa, ví dụ, có thể được kể đến là pyridin, trietylamin, diisopropyletylamin hoặc N,N-dimetylaminopyridin.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng axyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (Ic-b) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm chất axyl hóa được sử dụng trong phản ứng axyl hóa là.

Lượng chất axyl hóa được sử dụng trong phản ứng axyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (Ic-b) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Phản ứng axyl hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là amin thơm như pyridin; hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng. Khi amin thơm như pyridin được chọn làm dung môi, phản ứng axyl hóa có thể được thực hiện khi không có mặt bazơ.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng axyl hóa tốt hơn là từ -40°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -20°C đến 80°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng axyl hóa thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

8-3. Các bước tạo thành muối của các hợp chất (Ic-a), (Ic-b) và (Ic-c)

Muối được dùng của các hợp chất (Ic-a), (Ic-b) và (Ic-c) có thể thu được, ví dụ, bằng các phản ứng tạo thành muối của hợp chất (Ic-a), (Ic-b) hoặc (Ic-c) với axit.

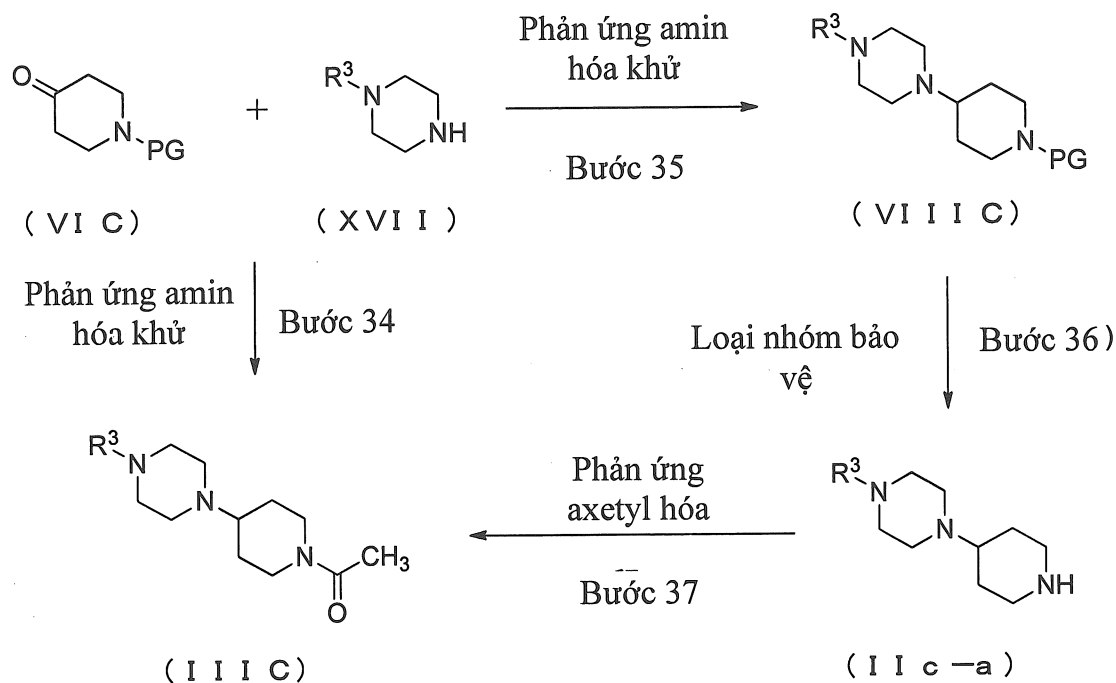
Axit được sử dụng trong phản ứng tạo thành muối, ví dụ, là axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric hoặc axit bromhydric; hoặc axit hữu cơ như axit oxalic, axit malonic, axit xitric, axit fumaric, axit lactic, axit malic, axit succinic, axit tartaric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit gluconic, axit benzoic, axit salicylic, xinafoat, axit pamoic, axit ascorbic, axit adipic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic hoặc axit xianamic.

Phản ứng tạo thành muối thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là rượu béo như metanol, etanol hoặc 2-propanol; ete như ete dietyl, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc ete etylen glycol dimetyl; amit như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidon; sulfoxit như dimetyl sulfoxit; nitril béo như

axetonitril hoặc propionitril; keton như axeton hoặc 2-butanon; este như etyl axetat, metyl axetat hoặc n-butyl axetat; hoặc nước. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

9. Điều chế hợp chất (IIIC)

Công thức 18



trong đó các ký hiệu tham chiếu riêng lẻ là giống như được xác định ở trên.

Bước 34

Hợp chất (IIIC) có thể thu được bằng phản ứng amin hóa khử giữa hợp chất (VIC) trong đó PG là nhóm axetyl và hợp chất (XVII).

Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (VIC) và hợp chất (XVII) được sử dụng trong phản ứng amin hóa khử.

Phản ứng amin hóa khử có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Journal of Organic Chemistry, tập 68, trang 770-779, 2003) hoặc phương pháp tương tự khác.

Bước 35

Hợp chất (VIIIIC) có thể thu được bằng phản ứng amin hóa khử giữa hợp chất (VIC) và hợp chất (XVII).

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (VIC) và hợp chất (XVII) được sử dụng trong phản ứng amin hóa khử.

Phản ứng amin hóa khử có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Journal of Organic Chemistry, tập 68, trang 770-779, 2003) hoặc phương pháp tương tự khác.

Bước 36

Hợp chất (IIc-a) có thể thu được bằng sự loại nhóm bảo vệ của hợp chất (VIIIIC).

Việc loại bỏ nhóm bảo vệ thay đổi tùy theo loại nhóm bảo vệ có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) hoặc phương pháp tương tự khác.

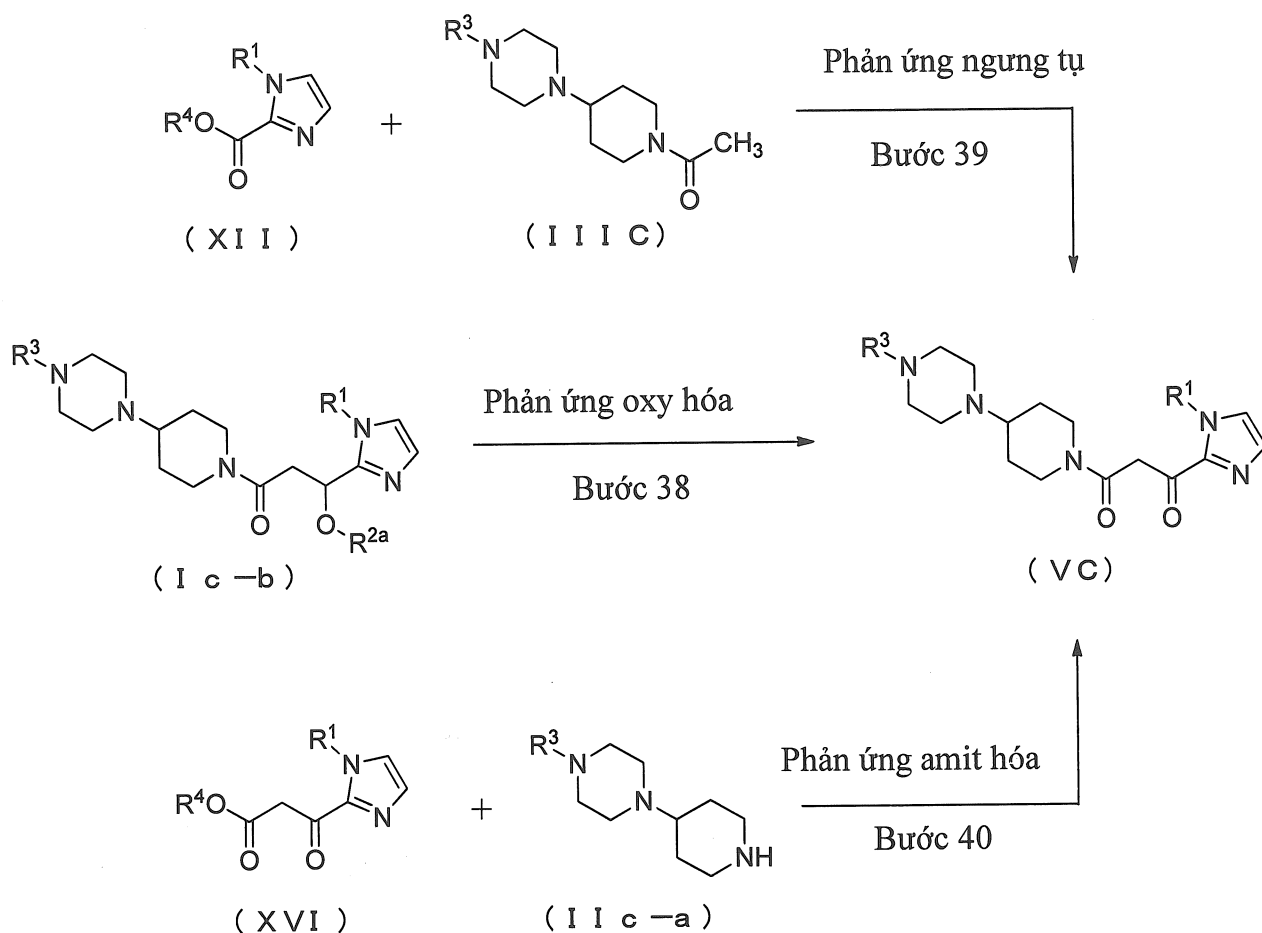
Bước 37

Hợp chất (IIIC) có thể thu được bằng phản ứng axetyl hóa hợp chất (IIc-a).

Phản ứng axetyl hóa có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Greene, T. W., "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley-Interscience) hoặc phương pháp tương tự khác.

10. Điều chế hợp chất (VC)

Công thức 19



trong đó các ký hiệu tham chiếu riêng lẻ là giống như được xác định ở trên.

Bước 38

Hợp chất (VC) có thể thu được bằng phản ứng oxy hóa hợp chất (Ic-b).

Hợp chất (Ic-b) được sử dụng trong phản ứng oxy hóa có thể được tổng hợp theo phương pháp điều chế ở trên.

Chất oxy hóa được sử dụng trong phản ứng oxy hóa, ví dụ, có thể được kể đến là mangan dioxit, lưu huỳnh trioxit-pyridin, dimetyl sulfoxit được hoạt hóa hoặc chất phản ứng Dess-Martin.

Lượng chất oxy hóa được sử dụng trong phản ứng oxy hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 50 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (Ic-b) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 35 mol.

Phản ứng oxy hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là

amin thơm như pyridin; hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Trong phản ứng oxy hóa, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -78°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 40°C .

Trong phản ứng oxy hóa, thời gian phản ứng thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ, và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 48 giờ.

Bước 39

Hợp chất (VC) có thể thu được bằng phản ứng ngưng tụ giữa hợp chất (XII) và hợp chất (IIIC) với sự có mặt của bazơ.

Các hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm hợp chất (XII) và hợp chất (IIIC) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ; tuy nhiên, hợp chất (XII) và hợp chất (IIIC) có thể được tổng hợp, ví dụ, theo phương pháp điều chế ở trên.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ, ví dụ, có thể được kể đến là lithi diisopropylamit, kali tert-butoxit, natri hydrua, phenyl lithi hoặc tert-butyl lithi.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIC) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Lượng hợp chất (XII) được sử dụng trong phản ứng ngưng tụ tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (IIIC) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 1,5 mol.

Phản ứng ngưng tụ thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; hoặc ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Trong phản ứng ngưng tụ, nhiệt độ phản ứng tốt hơn là từ -78°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -78°C đến 50°C .

Trong phản ứng ngưng tụ, thời gian phản ứng thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 48 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

Bước 40

Hợp chất (VC) có thể thu được bằng phản ứng amit hóa giữa hợp chất (XVI) và hợp chất (IIc-a).

Lượng hợp chất (IIc-a) được sử dụng trong phản ứng amit hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 3 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (XVI) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 1,5 mol.

Phản ứng amit hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là hydrocacbon thơm như toluen, clobenzen hoặc xylen; ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan; amit như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidon; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

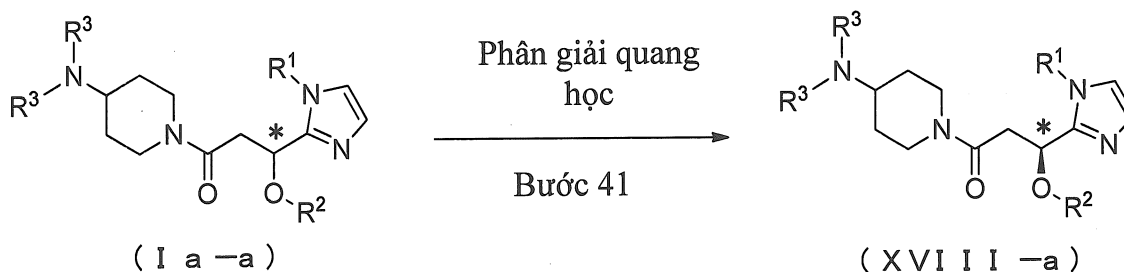
Nhiệt độ phản ứng của phản ứng amit hóa tốt hơn là từ -20°C đến 200°C và tốt hơn nữa là từ 0°C đến 150°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng amit hóa thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 48 giờ.

11. Điều chế các hợp chất (XVIII-a), (XVIII-b) và (XVIII-c)

11-1. Phương pháp điều chế hợp chất (XVIII-a)

Công thức 20



trong đó các ký hiệu tham chiếu riêng lẻ là giống như được xác định ở trên.

Bước 41

Hợp chất (XVIII-a) là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa) và cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S có thể thu được bằng cách đã biết (ví dụ, sử dụng chất trung gian tổng hợp có hoạt tính quang học của hợp chất (Ia-a) hoặc xử lý hỗn hợp racemic

của hợp chất (Ia-a) bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự khác (ví dụ, phương pháp phân giải quang học)).

Phương pháp phân giải quang học là phương pháp đã biết, ví dụ, có thể được kể đến là phương pháp cột không đối xứng hoặc phương pháp đồng phân không đối quang.

1) Phương pháp cột không đối xứng

Đây là phương pháp dùng để thu chất đồng phân đối ảnh mong muốn bằng cách tách hỗn hợp raxemic bằng cột tách chất đồng phân đối ảnh (cột không đối xứng). Ví dụ, trong trường hợp sắc ký lỏng, chất đồng phân đối ảnh có thể được tách bằng cách bổ sung hỗn hợp raxemic vào cột không đối xứng như cột không đối xứng HPLC (ví dụ, được sản xuất bởi Daicel Corporation.) và làm nó hiện ra bằng cách sử dụng nước, các chất đệm khác nhau (ví dụ, đệm phosphat), dung môi hữu cơ (ví dụ, n-hexan, etanol, metanol, 1-propanol, 2-propanol, axetonitril, axit trifloaxetic, dietylamin hoặc etylendiamin) một mình hoặc ở dạng kết hợp.

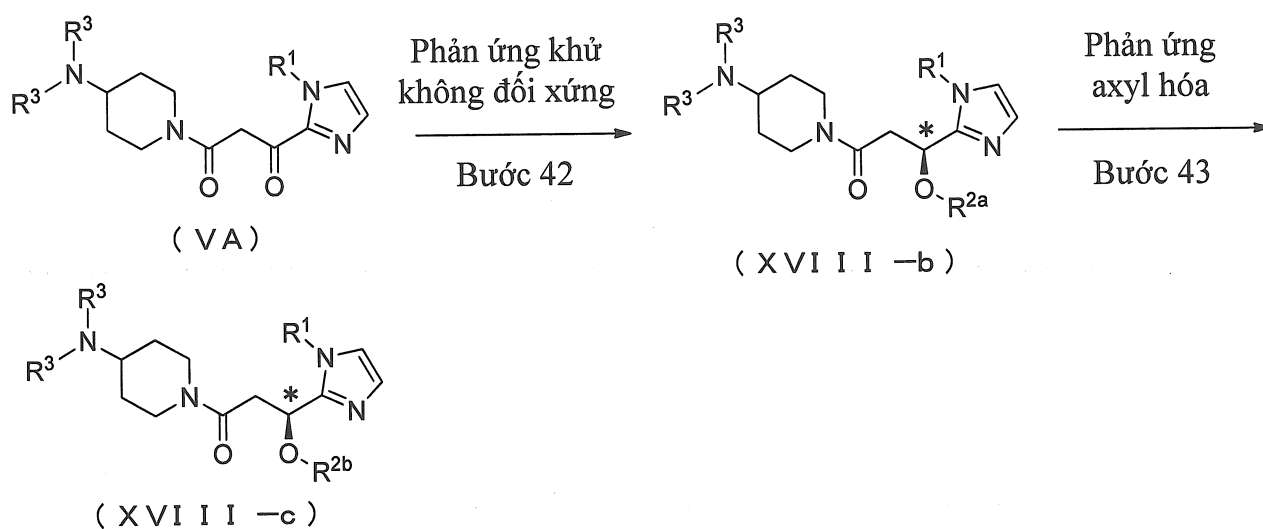
2) Phương pháp đồng phân không đối quang

Đây là phương pháp dùng để thu chất đồng phân đối ảnh mong muốn bằng cách chuyển hóa hỗn hợp raxemic bằng việc sử dụng chất phản ứng có hoạt tính quang học thành hỗn hợp đồng phân không đối quang, tách một chất đồng phân không đối quang duy nhất bằng việc sử dụng sự khác biệt về tính chất hóa lý giữa các đồng phân không đối quang và cắt rời phần chất phản ứng có hoạt tính quang học. Hỗn hợp raxemic này có thể được chuyển hóa thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự khác bằng cách sử dụng chất phản ứng có hoạt tính quang học (ví dụ, MTPA (axit α -metoxy- α -(triflometyl)phenylaxetic), N-(p-toluensulfonyl)-L-phenylalanyl clorua hoặc N-(4-nitrophenylsulfonyl)-L-phenylalanyl clorua). Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang này được tách ra bằng các phương pháp đã biết (ví dụ, phương pháp tái kết tinh phân đoạn hoặc sắc ký) để thu được một chất đồng phân không đối quang duy nhất. Phần chất phản ứng có hoạt tính quang học của chất đồng phân không đối quang duy nhất này được cắt ra bằng phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự khác để thu được chất đồng phân đối ảnh mong muốn. Ví dụ, phản ứng ngưng tụ giữa hydroxyl nội

phân tử của hợp chất (Ia-a) và axit hữu cơ có hoạt tính quang học hoặc halogenua axit của nó (ví dụ, N-(p-toluensulfonyl)-L-phenylalanyl clorua) được thực hiện để chuyển hóa hỗn hợp racemic thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang (este). Sau khi hỗn hợp này được tách ra, phản ứng thủy phân bằng axit hoặc phản ứng thủy phân bằng bazơ được thực hiện để thu được chất đồng phân đối ảnh mong muốn.

11-2. Các phương pháp điều chế hợp chất (XVIII-b) và (XVIII-c):

Công thức 21



trong đó các ký hiệu tham chiếu riêng lẻ là giống như được xác định ở trên.

Bước 42

Hợp chất (XVIII-b) là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa), cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S và R² là nguyên tử hydro, có thể thu được bằng cách đã biết, ví dụ, phản ứng khử không đối xứng hợp chất (VA) hoặc phương pháp tương tự khác.

Phản ứng khử không đối xứng có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết (ví dụ theo tài liệu, Journal of American Chemical Society, tập 133, trang 14960-14963, 2011) hoặc phương pháp tương tự khác.

Bước 43

Hợp chất (XVIII-c), là dẫn xuất amin dạng vòng (I) trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa), cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S và R² là nhóm alkylcacbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử

cacbon, có thể thu được, ví dụ, bằng phản ứng axyl hóa của hợp chất (XVIII-b) với chất axyl hóa như halogenua của axit carboxylic có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon hoặc anhydrit axit của axit carboxylic có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon với sự có mặt của bazơ.

Trong phản ứng axyl hóa, hợp chất (XVIII-b) và muối của nó có thể được sử dụng. Muối nêu trong bản mô tả này, ví dụ, có thể được kể đến là muối giống với muối được dùng như được nêu ở trên.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng axyl hóa, ví dụ, có thể được kể đến là pyridin, trietylamin, diisopropyletylamin hoặc N,N-dimetylaminopyridin.

Lượng bazơ được sử dụng trong phản ứng axyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (XVIII-b) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Hợp chất có bán trên thị trường có thể được sử dụng trực tiếp làm chất axyl hóa được sử dụng trong phản ứng axyl hóa.

Lượng chất axyl hóa được sử dụng trong phản ứng axyl hóa tốt hơn là từ 0,5 đến 10 mol tương ứng với 1 mol hợp chất (XVIII-b) và tốt hơn nữa là từ 0,8 đến 5 mol.

Phản ứng axyl hóa thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là amin thơm như pyridin; hydrocacbon được halogen hóa như diclometan, clorofom hoặc 1,2-dicloetan; ete như tetrahydrofuran hoặc 1,4-dioxan; hoặc nitril béo như axetonitril hoặc propionitril. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng. Khi amin thơm như pyridin được chọn làm dung môi, phản ứng axyl hóa có thể được thực hiện khi không có mặt bazơ.

Nhiệt độ phản ứng của phản ứng axyl hóa tốt hơn là từ -40°C đến 100°C và tốt hơn nữa là từ -20°C đến 80°C .

Thời gian phản ứng của phản ứng axyl hóa thay đổi tùy theo các điều kiện phản ứng, tốt hơn là từ 5 phút đến 72 giờ và tốt hơn nữa là từ 30 phút đến 24 giờ.

11-3. Các bước tạo thành muối của các hợp chất (XVIII-a), (XVIII-b) và (XVIII-c)

Muối được dùng của các hợp chất (XVIII-a), (XVIII-b) và (XVIII-c) có thể thu được thông qua phản ứng tạo thành muối của các hợp chất (XVIII-a), (XVIII-b) hoặc (XVIII-c) với axit.

Axit được sử dụng trong phản ứng tạo thành muối, ví dụ, có thể được kể đến là axit vô cơ như axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric hoặc axit bromhydric; hoặc axit hữu cơ như axit oxalic, axit malonic, axit xitric, axit fumaric, axit lactic, axit malic, axit suxinic, axit tartric, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit gluconic, axit benzoic, axit salixylic, axit xinafoic, axit pamoic, axit ascorbic, axit adipic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic hoặc axit xinamic.

Phản ứng tạo thành muối thường được thực hiện trong dung môi. Dung môi mà không ức chế phản ứng này được lựa chọn thích hợp. Dung môi, ví dụ, có thể được kể đến là rượu béo như metanol, etanol hoặc 2-propanol; ete như ete dietyl, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc ete etylen glycol dimetyl; amit như N,N-dimetylformamit hoặc N-metylpyrrolidon; sulfoxit như dimetyl sulfoxit; nitril béo như axetonitril hoặc propionitril; keton như axeton hoặc 2-butanon; este như etyl axetat, metyl axetat hoặc n-butyl axetat; hoặc nước. Hỗn hợp của các dung môi này có thể được sử dụng.

Tác dụng giảm đau của dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dùng của nó, cụ thể là hiệu quả điều trị chứng đau thần kinh và hội chứng đau cơ xơ hóa có thể được đánh giá bằng việc sử dụng mô hình động vật thích hợp. Mô hình động vật thích hợp cho chứng đau thần kinh, ví dụ, có thể được kể đến là mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt hoặc chuột cống (xem tài liệu Malmberg et al., Pain, tập 76, trang 215-222, 1998) hoặc mô hình thắt dây thần kinh tủy sống ở chuột nhắt hoặc chuột cống (xem tài liệu Kim et al., Pain, tập 50, trang 355-363, 1992). Mô hình động vật thích hợp cho hội chứng đau cơ xơ hóa, ví dụ, có thể được kể đến là mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa ở chuột cống (xem tài liệu Sluka et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, tập 302, trang 1146-1150, 2002; Nagakura et al., Pain, tập 146, trang 26-33, 2009; Sluka et al., Pain, tập 146, trang 3-4, 2009).

Dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dùng của nó, vì có tác dụng giảm đau tuyệt vời, cụ thể là tác dụng điều trị đối với chứng đau thần kinh và/hoặc hội chứng

đau cơ xơ hóa, nên có thể được sử dụng làm thuốc, tốt hơn là được sử dụng làm chất giảm đau, và đặc biệt tốt hơn là làm chất điều trị chứng đau thần kinh và/hoặc hội chứng đau cơ xơ hóa.

Trong khi đó, các sản phẩm được yêu cầu phải thỏa mãn các tiêu chuẩn nghiêm ngặt xét trên tất cả các khía cạnh bao gồm hiệu lực thuốc, độ an toàn, dược động học (ví dụ, độ ổn định chuyển hóa, khả năng hấp thụ qua đường miệng và nồng độ trong huyết tương). Tuy nhiên, rất khó để tìm ra hợp chất thỏa mãn tất cả các yêu cầu trong việc phát triển các sản phẩm được. Vì lý do này, việc phát triển về mặt dược học của nhiều hợp chất đã dừng lại không chỉ vì hiệu lực thuốc không đủ mà còn vì sự lo ngại về độ an toàn và dược động học không thích hợp. Do đó, khả năng phát triển thành công thuốc mới hiện nay là rất thấp. Tuy nhiên, dẫn xuất amin dạng vòng theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có tác dụng giảm đau mạnh mẽ đối với các chứng đau, cụ thể là chứng đau thần kinh và hội chứng đau cơ xơ hóa, ít tác dụng phụ đối với hệ thần kinh trung ương, độ an toàn cao, dược động học tốt xét trên độ ổn định chuyển hóa, khả năng hấp thụ qua đường miệng và nồng độ trong huyết tương, và sự ổn định hiệu lực thuốc. Do những điều này, dẫn xuất amin dạng vòng theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất giảm đau (chất điều trị chứng đau thần kinh và hội chứng đau cơ xơ hóa) mà có thể được dùng trong thời gian kéo dài.

Chứng đau thần kinh như trong bản mô tả này, ví dụ, có thể được kể đến là chứng đau do ung thư, chứng đau do zona, đau dây thần kinh sau ecpet, đau dây thần kinh liên quan đến AIDS, bệnh thần kinh do đái tháo đường gây đau hoặc đau dây thần kinh sinh ba.

"Hội chứng đau cơ xơ hóa" là triệu chứng được chẩn đoán bởi bác sĩ chuyên khoa là hội chứng đau cơ xơ hóa. Việc chẩn đoán bởi bác sĩ chuyên khoa thường được thực hiện với sự tham khảo tiêu chuẩn phân loại của Hội Thấp khớp học Hoa Kỳ (American College of Rheumatology).

Dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó là hữu ích để điều trị chứng đau cấp và mạn tính. Chứng đau cấp tính thường kéo dài trong thời gian ngắn, và, ví dụ, có thể được kể đến là chứng đau sau phẫu thuật, chứng đau sau khi nhổ răng hoặc đau dây thần kinh sinh ba. Chứng đau mạn tính được định nghĩa là chứng đau

thường kéo dài từ 3 đến 6 tháng và bao gồm chứng đau do tế bào thân thể và chứng đau do căn nguyên tâm lý, và, ví dụ, có thể được kể đến là viêm khớp dạng thấp mạn tính, viêm xương khớp hoặc đau dây thần kinh sau ecpet.

Thuốc chứa dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng làm thành phần hoạt tính, thể hiện tác dụng giảm đau tuyệt vời, cụ thể là tác dụng điều trị đối với chứng đau thần kinh và/hoặc hội chứng đau cơ xơ hóa khi nó được dùng cho động vật có vú (ví dụ, chuột nhắt, chuột cống, chuột đồng, thỏ, mèo, chó, bò, cừu, khỉ hoặc người), đặc biệt là người.

Khi dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó được sử dụng làm thuốc, thì dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó trực tiếp hoặc kết hợp với chất mang được dụng có thể được dùng qua miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Dạng liều khi thuốc chứa dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính được dùng qua miệng, ví dụ, có thể được kể đến là viên nén (bao gồm viên nén bao đường và viên nén bao phim), viên tròn, hạt, bột, viên nang (bao gồm viên nang mềm và vi nang), sirô, nhũ tương hoặc hỗn dịch. Dạng liều khi thuốc chứa dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính được dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, có thể được kể đến là tiêm, truyền, nhỏ, thuốc đạn, thuốc xoa hấp thụ qua da hoặc miếng dán dính. Hiệu quả hơn khi bào chế chế phẩm giải phóng ổn định bằng cách sử dụng bazơ thích hợp (ví dụ, polyme của axit butyric, polyme của axit glycolic, copolyme của axit glycolic-axit butyric, các hỗn hợp của polyme của axit butyric và polyme của axit glycolic, hoặc este của axit béo polyglyxerol) ở dạng kết hợp.

Các chế phẩm chứa các dạng liều nêu trên có thể được bào chế theo các phương pháp bào chế đã biết trong lĩnh vực bào chế dược chất. Trong trường hợp này, nếu cần thiết, việc bào chế có thể được thực hiện bằng cách bổ sung tá dược, chất gắn kết, chất bôi trơn, chất phân hủy, chất tạo ngọt, chất hoạt động bề mặt, chất tạo hỗn dịch hoặc chất nhũ hóa là các chất thường được sử dụng trong lĩnh vực bào chế dược chất.

Viên nén có thể được bào chế, ví dụ, bằng cách bổ sung tá dược, chất gắn kết, chất phân hủy hoặc chất bôi trơn. Viên tròn và hạt có thể được bào chế bằng cách bổ sung, ví dụ, tá dược, chất gắn kết hoặc chất phân hủy. Bột và viên nang có thể được bào chế bằng cách bổ sung, ví dụ, tá dược. Sirô có thể được bào chế bằng cách bổ sung, ví dụ, chất tạo ngọt. Nhũ tương hoặc hỗn dịch có thể được bào chế bằng cách bổ sung, ví dụ, chất hoạt động bề mặt, chất tạo hỗn dịch hoặc chất nhũ hóa.

Tá dược, ví dụ, có thể được kể đến là lactoza, glucoza, tinh bột, sucroza, xenluloza vi tinh thể, cam thảo dạng bột, manitol, natri hydro cacbonat, canxi phosphat hoặc canxi sulfat.

Chất gắn kết, ví dụ, có thể được kể đến là dung dịch hồ tinh bột, dung dịch gồm arabic, dung dịch gelatin, dung dịch nhựa tragacan, dung dịch xenlulozametylcboxy, dung dịch natri alginat hoặc glyxerin.

Chất phân hủy, ví dụ, có thể được kể đến là tinh bột hoặc canxi cacbonat.

Chất bôi trơn, ví dụ, có thể được kể đến là magie stearat, axit stearic, canxi stearat hoặc bột talc được tinh chế.

Chất tạo ngọt, ví dụ, có thể được kể đến là glucoza, fructoza, đường nghịch chuyển, sorbitol, xylitol, glyxerin hoặc sirô đơn giản.

Chất hoạt động bề mặt, ví dụ, có thể được kể đến là natri lauryl sulfat, polysorbat 80, este của axit béo đơn sorbitan hoặc axit stearic polyoxyl 40.

Chất tạo hỗn dịch, ví dụ, có thể được kể đến là gồm arabic, natri alginat, natri xenlulozametylcboxy, metyl xenluloza hoặc bentonit.

Chất nhũ hóa, ví dụ, có thể được kể đến là gồm arabic, nhựa tragacan, gelatin hoặc polysorbat 80.

Khi thuốc chứa dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính được bào chế ở các dạng liều nêu trên, thì chất tạo màu, chất bảo quản, hương thơm, chất tạo mùi vị, chất làm ổn định hoặc chất làm đặc thường được sử dụng trong lĩnh vực bào chế thuốc có thể được bổ sung.

Liều mỗi ngày của thuốc chứa dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó làm thành phần hoạt tính thay đổi tùy thuộc vào ví dụ, trạng thái hoặc trọng lượng cơ thể của bệnh nhân hoặc loại hoặc đường dùng hợp chất. Ví dụ, trong trường hợp dùng qua miệng cho người trưởng thành (trọng lượng: khoảng 60 kg), lượng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có vai trò là thành phần hoạt tính nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mg và việc dùng tốt hơn là được chia thành từ 1 đến 3 liều nhỏ. Ví dụ, trong trường hợp dùng ngoài đường tiêu hóa cho người trưởng thành (trọng lượng: khoảng 60 kg) bằng dung dịch tiêm, lượng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có vai trò là thành phần hoạt tính ví dụ, để tiêm, nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg trên một đơn vị trọng lượng cơ thể (1 kg). Dung dịch tiêm tốt hơn là được dùng trong tĩnh mạch.

Dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng kết hợp với các chất để làm thuốc khác với tỷ lệ trộn lẫn thích hợp để bổ sung hoặc tăng cường hiệu quả điều trị hoặc phòng bệnh hoặc giảm liều. Trong trường hợp này, các chất để làm thuốc khác, ví dụ, chất chống trầm cảm như amitriptylin, milnaxipran hoặc duloxetine; chất chống lo âu như alprazolam; chất chống co giật như carbamazepin; chất gây mê cục bộ như lidocain; chất chủ vận giao cảm như adrenalin; chất đối kháng thụ thể NMDA như ketamin; chất ức chế transaminaza GABA như natri valproat; chất phong bế kênh canxi như pregabalin; chất đối kháng thụ thể serotonin như risperidon; chất tăng cường chức năng thụ thể GABA như diazepam; hoặc được chất chống viêm như diclofenac có thể được kể đến.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây cùng với việc tham khảo các ví dụ, các ví dụ so sánh và các ví dụ tham khảo; tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Theo phần mô tả dưới đây, tên của các dung môi được thể hiện trong dữ liệu NMR là các dung môi được sử dụng trong phương pháp đo. Quang phổ NMR 400 MHz được đo bằng cách sử dụng quang phổ kế cộng hưởng từ hạt nhân loại JNM-AL 400 (NMR – Nuclear Magnetic Resonance) (sản xuất bởi JEOL, Ltd.). Độ dịch chuyển hóa học được biểu thị bằng δ (đơn vị: ppm) sử dụng tetrametylsilan là chất đối chiếu,

và các ký hiệu tương ứng, có ý nghĩa tương ứng sau đây: s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), quint (vạch năm), sept (vạch bảy), m (vạch đa), br (rộng), dd (vạch đôi kép), dt (vạch ba kép), ddd (hai vạch đôi kép), dq (vạch bốn kép), td (ba vạch hai) và tt (ba vạch ba). Quang phổ ESI-MS được đo bằng cách sử dụng thiết bị Agilent Technologies 1200 Series, G6130A (sản xuất bởi Agilent Technology). Các sản phẩm có bán trên thị trường được sử dụng cho tất cả dung môi. Đối với sắc ký cột nhanh, YFLC W-prep2XY (được sản xuất bởi YAMAZEN) được sử dụng.

Việc tinh chế bằng HPLC được thực hiện trong các điều kiện dưới đây.

Thiết bị: hệ thống K-Prep được sản xuất bởi Kabushiki Kaisha Kyoto Chromato

Cột: CHIRALPAK IC, 50 × 250 mm (được sản xuất bởi Daicel Corporation)

Dung môi: n-hexan/etanol chứa etylendiamin 0,01% = 60:40 (thể tích/thể tích)

Tốc độ dòng: 35 mL/phút

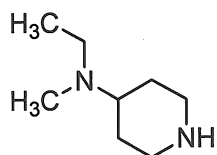
Phương pháp phát hiện: UV 220 nm

Nhiệt độ cột: 40°C

Nguyên liệu thô và các chất trung gian của dẫn xuất amin dạng vòng (I) được tổng hợp bằng các phương pháp được mô tả trong các ví dụ tham khảo dưới đây. Lưu ý rằng các sản phẩm có bán trên thị trường được sử dụng cho các hợp chất này được dùng trong việc tổng hợp các hợp chất theo các ví dụ tham khảo mà các phương pháp tổng hợp không được mô tả dưới đây.

Ví dụ tham khảo 1: Tổng hợp 4-ethylmetylamino-piperidin thô

Công thức 22

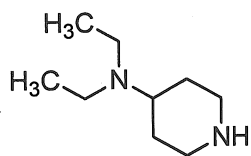


Bổ sung etylmetylamino (0,230 mL, 2,68 mmol), axit axetic (0,0120 mL, 0,214 mmol) và natri triacetoxymethydrat (0,681 g, 3,22 mmol) vào dung dịch benzyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (0,500 g, 2,14 mmol) trong diclometan (12,0 mL) ở nhiệt độ 0°C, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch

phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp tạo thành được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol). Sản phẩm tinh khiết thô thu được được hòa tan trong metanol (8,0 mL), và paladi/cacbon (10% wet, 0,185 g, 0,174 mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua xelit và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm 4-ethylmetylaminopiperidin thô.

Ví dụ tham khảo 2: Tổng hợp 4-diethylaminopiperidin thô

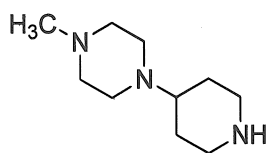
Công thức 23



Bổ sung diethylamin (0,276 mL, 2,68 mmol), axit axetic (0,0120 mL, 0,214 mmol), và natri triaxetoxymetanol (0,681 g, 3,22 mmol) vào dung dịch benzyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (0,500 g, 2,14 mmol) trong diclometan (12,0 mL) ở nhiệt độ 0°C, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp tạo thành được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol). Sản phẩm tinh khiết thô thu được được hòa tan trong metanol (8,0 mL), và paladi/cacbon (10% wet, 0,180 g, 0,169 mmol) được bổ sung vào ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp tạo thành được khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua xelit và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm 4-diethylaminopiperidin thô.

Ví dụ tham khảo 3: Tổng hợp 4-(1-methylpiperazin-4-yl)piperidin

Công thức 24



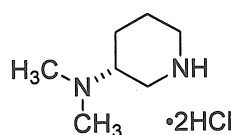
Bổ sung 1-metylpiperazin (0,905 g, 9,03 mmol), axit axetic (0,497 g, 8,28 mmol) và natri triaxetoxibohydrat (1,92 g, 9,03 mmol) vào dung dịch 1-tert-butoxycarbonyl-4-piperidinon (1,50 g, 7,53 mmol) trong diclometan (25,0 mL) ở nhiệt độ 0°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp tạo thành được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong axit clohydric (1,0 N) và hỗn hợp tạo thành được chiết bằng etyl axetat. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 48% vào lớp nước để bazơ hóa, và sau đó hỗn hợp tạo thành được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong metanol (25,0 mL), và axit clohydric đậm đặc (5,0 mL) được bổ sung, và sau đó hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và sau đó phần cặn được hòa tan trong nước cất. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 48% để bazơ hóa, và sau đó hỗn hợp tạo thành được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, dịch lọc được cô dưới áp suất giảm, và 4-(1-metylpiperazin-4-yl)piperidin (0,826 g, 4,51 mmol, 60%) thu được là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,35 (2H, dd, $J=12,0, 3,6$ Hz), 1,41 (2H, dd, $J=12,0, 3,6$ Hz), 1,85 (2H, d, $J=12,8$ Hz), 1,96-2,06 (2H, br), 2,28 (3H, s), 2,32 (1H, tt, $J=11,6, 3,6$ Hz), 3,37-3,70 (8H, m), 3,14 (2H, d, $J=12,8$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 169$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 4: Tổng hợp (R)-3-dimetylaminopiperidin hydroclorua thô

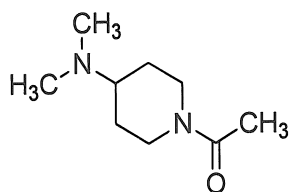
Công thức 25



Bổ sung dung dịch nước formalin (35% khối lượng, 0,884 mL, 11,2 mmol), axit axetic (0,0290 mL, 0,499 mmol) và natri triaxetoxybohydrua (1,11 g, 5,24 mmol) vào dung dịch (R)-tert-butyl 3-aminopiperidin-1-carboxylat (0,500 g, 2,50 mmol) trong diclometan (12,0 mL) ở nhiệt độ 0°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng, và dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được lọc, và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol). Bổ sung 1,4-dioxan (10,0 mL) vào phần cặn tạo thành ở nhiệt độ phòng và hòa tan phần cặn. Bổ sung dung dịch hydro clorua trong 1,4-dioxan (4,0 N, 3,74 mL, 14,9 mmol) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Chất rắn màu trắng được kết tủa, được lọc và được thu, được rửa bằng hexan, và được để khô ở nhiệt độ phòng để thu được (R)-3-dimethylaminopiperidin hydroclorua là sản phẩm thô.

Ví dụ tham khảo 5: Tổng hợp 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)etanon

Công thức 26



Bổ sung pyridin (0,922 mL, 9,75 mmol) và anhydrit axetic (0,946 mL, 11,7 mmol) vào dung dịch 4-dimethylaminopiperidin (1,00 g, 7,79 mmol) trong diclometan (7,8 mL) ở nhiệt độ 0°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng, và dung dịch phản ứng được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung

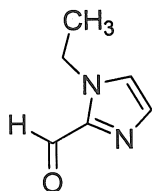
dịch nước natri clorua 10%, được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)etanon (0,869 g, 6,78 mmol, 87%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,30-1,47 (2H, m), 1,79-1,92 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,25-2,40 (7H, m), 2,53-2,63 (1H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,81-3,90 (1H, m), 4,58-4,66 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 171$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 6: Tổng hợp 1-etyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt

Công thức 27

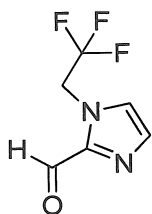


Bổ sung từng giọt dung dịch n-butyllithi trong n-hexan (1,6 M, 7,15 mL, 11,4 mmol) vào dung dịch 1-etyl-1H-imidazol (1,00 g, 10,4 mmol) trong tetrahydrofuran (26 mL) ở nhiệt độ -78°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Bổ sung N,N-dimetylformamit (2,42 mL, 31,2 mmol) vào dung dịch phản ứng ở cùng nhiệt độ, và dung dịch phản ứng này được khuấy trong 1 giờ, và sau đó, nhiệt độ của dung dịch phản ứng được tăng lên đến nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa vào dung dịch phản ứng và sau đó dung dịch phản ứng này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10%, và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, hexan/etyl axetat) để thu được 1-etyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt (1,12 g, 9,02 mmol, 87%) là dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,44 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 4,45 (2H, q, $J=7,6$ Hz), 7,18 (1H, s), 7,28 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 9,82 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 7: Tổng hợp 1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-imidazol-2-carbaldehyt

Công thức 28



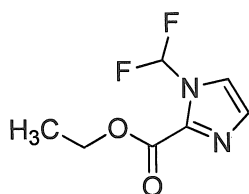
Bổ sung chất phản ứng Dess-Martin (1,02 g, 2,40 mmol) vào dung dịch (1-(2,2,2-trifluoethyl)-1H-imidazol-2-yl)metanol (0,360 g, 2,00 mmol) trong diclometan (20,0 mL) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua xelit và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, hexan/etyl axetat) để thu được 1-(2,2,2-trifluoethyl)-1H-imidazol-2-carbaldehyt (0,335 g, 1,88 mmol, 94%) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 5,16 (2H, q, $J=8,0$ Hz), 7,25 (1H, brs), 7,38 (1H, brs), 9,83-9,85 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 179$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 8: Tổng hợp etyl 1-(difluometyl)-1H-imidazol-2-carboxylat

Công thức 29



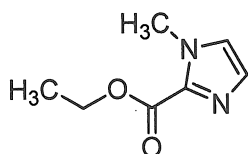
Bổ sung kali cacbonat (1,28 g, 9,28 mmol) và natri clodifloaxetat (1,31 g, 8,56 mmol) vào dung dịch etyl 1H-imidazol-2-carboxylat (1,00 g, 7,14 mmol) trong axetonitril (35 mL) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 24 giờ. Tiếp theo, bổ sung kali cacbonat (0,640 g, 4,63 mmol) và natri clodifloaxetat (0,660 g, 4,33 mmol) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 8 giờ. Dung dịch phản ứng này được làm mát đến nhiệt độ phòng và nước cất được bổ sung vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10%,

được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, hexan/ethyl axetat) để thu được ethyl 1-(diflometyl)-1H-imidazol-2-carboxylat (0,838 g, 4,41 mmol, 62%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,46 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 4,47 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 7,28 (1H, s), 7,53 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 8,16 (1H, t, $J=60,8$ Hz).

Ví dụ tham khảo 9: Tổng hợp ethyl 1-metyl-1H-imidazol-2-carboxylat

Công thức 30



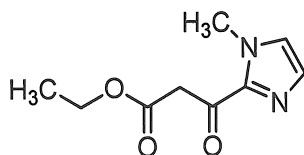
Bổ sung triethylamin (3,40 mL, 24,4 mmol) và ethyl clorofomat (2,34 mL, 24,4 mmol) vào dung dịch 1-metyl-1H-imidazol (1,00 g, 12,2 mmol) trong axetonitril (4,0 mL) ở nhiệt độ 0°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua xelit và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, hexan/ethyl axetat) để thu được ethyl 1-metyl-1H-imidazol-2-carboxylat (1,50 g, 9,73 mmol, 80%) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,42 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 4,01 (3H, s), 4,40 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 7,01-7,03 (1H, m), 7,13-7,15 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 155$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 10: Tổng hợp ethyl 3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropanoat

Công thức 31



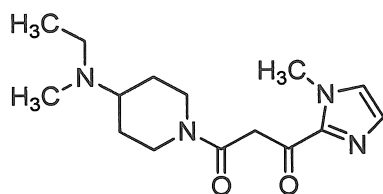
Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1,0 N, 14,6 mL, 14,6 mmol) vào dung dịch ethyl 1-methyl-1H-imidazol-2-carboxylat (1,50 g, 9,73 mmol) trong metanol (15,0 mL) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung axit clohydric (1,0 N) vào dung dịch phản ứng để trung hòa dung dịch, và sau đó dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn đi qua sự chưng cất đồng sôi với toluen, và ethanol được bổ sung. Chất kết tủa được lọc qua xelit và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô tạo thành được hòa tan trong axetonitril (7,0 mL) và cacbonyldiimidazol (1,54 g, 9,52 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2,5 giờ (dung dịch phản ứng A). Hòa tan riêng magie clorua (0,997 g, 10,5 mmol) trong axetonitril (7,0 mL) và bổ sung muối kali của ethyl malonat (1,70 g, 9,99 mmol) và triethylamin (2,98 mL, 21,4 mmol) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2,5 giờ (dung dịch phản ứng B). Bổ sung dung dịch phản ứng A vào dung dịch phản ứng B ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng này được làm mát đến nhiệt độ phòng. Sau khi bổ sung axit clohydric (1,0 N) vào dung dịch phản ứng, dung dịch phản ứng này được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10%, được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, hexan/ethyl axetat) để thu được ethyl 3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropanoat (0,721 g, 3,67 mmol, 38%) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,27 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 4,01 (3H, s), 4,13 (2H, s), 4,21 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 7,05-7,07 (1H, m), 7,15-7,17 (1H, m).

ESI-MS: $m/z=197$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 11: Tổng hợp 1-(4-(ethylmethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion

Công thức 32



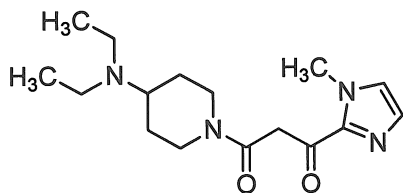
Bổ sung 4-ethylmethylaminopiperidin thô (0,130 g, 0,917 mmol) vào dung dịch etyl 3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropanoat (0,150 g, 0,765 mmol) trong toluen (0,38 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 10 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(4-(ethylmethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion (0,191 g, 0,653 mmol, 85%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,06 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,40-1,70 (2H, m), 1,76-1,85 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,48-2,67 (4H, m), 3,03-3,13 (1H, m), 3,82-3,90 (1H, m), 4,01 (3H, s), 4,15-4,30 (2H, m), 4,62-4,70 (1H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,13-7,15 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 293$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 12: Tổng hợp 1-(4-(diethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion

Công thức 33



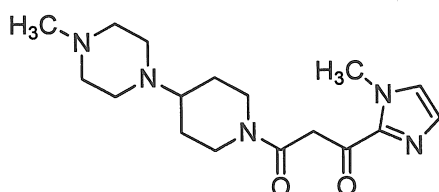
Bổ sung 4-diethylaminopiperidin thô (0,143 g, 0,917 mmol) vào dung dịch etyl 3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropanoat (0,150 g, 0,765 mmol) trong toluen (0,38 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 10 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(4-(diethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion (0,0750 g, 0,245 mmol, 32%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02 (6H, t, $J=6,8$ Hz), 1,37-1,58 (2H, m), 1,73-1,98 (2H, m), 2,48-2,78 (6H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,80-3,88 (1H, m), 4,00 (3H, s), 4,14-4,28 (2H, m), 4,60-4,70 (1H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,12-7,14 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 307$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 13: Tổng hợp 1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-3-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-1,3-dion

Công thức 34



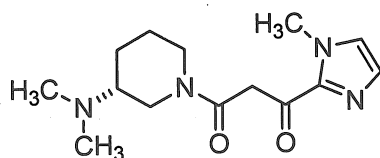
Bổ sung 4-(1-metylpiperazin-4-yl)piperidin (0,170 g, 0,927 mmol) vào dung dịch ethyl 3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropanoat (0,200 g, 1,02 mmol) trong toluen (0,46 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-3-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-1,3-dion (0,290 g, 0,870 mmol, 94%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,38-1,60 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,36-2,68 (9H, m), 3,02-3,12 (1H, m), 3,79-3,88 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,13-4,28 (2H, m), 4,57-4,90 (1H, m), 7,02-7,04 (1H, m), 7,11-7,13 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 334$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 14: Tổng hợp (R)-1-(3-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion

Công thức 35



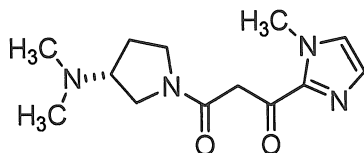
Bổ sung (R)-3-dimethylaminopiperidin hydroclorua thô (0,186 g, 0,927 mmol) và diisopropyletylamin (0,809 mL, 4,63 mmol) vào ethyl 3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropanoat (0,200 g, 1,02 mmol) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 12 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được (R)-1-(3-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion (0,140 g, 0,503 mmol, 54%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,35-1,85 (2H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,16-2,38 (7H, m), 2,42-2,68 (1H, m), 2,87-3,05 (1H, m), 3,63-3,76 (1H, m), 3,84-4,02 (4H, m), 4,12-4,32 (2H, m), 4,53-4,70 (1H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,13-7,15 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 279$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 15: Tổng hợp (R)-1-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion

Công thức 36



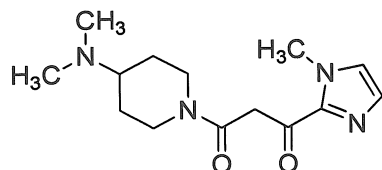
Bổ sung (R)-3-dimethylaminopyrrolidin (0,106 g, 0,927 mmol) vào ethyl 3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropanoat (0,200 g, 1,02 mmol) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 6 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được (R)-1-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion (0,220 g, 0,832 mmol, 90%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,62-2,22 (6H, m), 1,85-1,98 (1H, m), 2,07-2,22 (1H, m), 2,65-2,87 (1H, m), 3,18-3,90 (4H, m), 4,00 (3H, s), 4,12-4,16 (2H, m), 7,03-7,05 (1H, m), 7,12-7,14 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 265$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 16: Tổng hợp 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion

Công thức 37



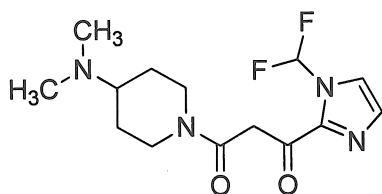
Bổ sung từng giọt dung dịch lithi diisopropylamit trong tetrahydrofuran (2,0 M, 7,05 mL, 14,1 mmol) vào dung dịch 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)etanon (1,00 g, 5,87 mmol) trong tetrahydrofuran (20 mL) ở nhiệt độ -78°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch etyl 1-metyl-1H-imidazol-2-carboxylat (1,09 g, 7,05 mmol) trong tetrahydrofuran (9,0mL) vào dung dịch phản ứng ở cùng nhiệt độ. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 1 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ nữa. Bổ sung lần lượt dung dịch nước amoni clorua bão hòa và dung dịch nước kali cacbonat vào dung dịch phản ứng và sau đó dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, hexan/etyl axetat) để thu được 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion (0,990 g, 3,56 mmol, 61%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32-1,5 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,22-41 (7H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 3,03-3,13 (1H, m), 3,80-3,89 (1H, m), 4,01 (3H, s), 4,23 (2H, dd, $J=15,6, 36,8$ Hz), 4,55-4,67 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,14 (1H, s).

ESI-MS: $m/z = 279$ ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

Ví dụ tham khảo 17: Tổng hợp 1-(1-(diflometyl)-1H-imidazol-2-yl)-3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propan-1,3-dion

Công thức 38



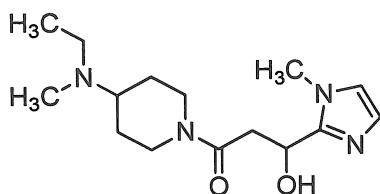
Bổ sung từng giọt dung dịch lithi diisopropylamit trong tetrahydrofuran (2,0 M, 2,19 mL, 4,37 mmol) vào dung dịch 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)etanon (0,310 g, 1,82 mmol) trong tetrahydrofuran (6,0 mL) ở nhiệt độ -78°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch etyl 1-(difluorometyl)-1H-imidazol-2-carboxylat (0,415 g, 2,19 mmol) trong tetrahydrofuran (3,0 mL) vào dung dịch phản ứng ở cùng nhiệt độ. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 1 giờ và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ nữa. Bổ sung lần lượt dung dịch nước amoni clorua bão hòa, dung dịch nước kali cacbonat vào dung dịch phản ứng và sau đó dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, hexan/etyl axetat) để thu được 1-(1-(difluorometyl)-1H-imidazol-2-yl)-3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propan-1,3-dion (0,311 g, 0,989 mmol, 54%) là dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,38-1,58 (2H, m), 1,80-1,94 (2H, m), 2,05 (6H, s), 2,31-2,42 (1H, m), 2,63-2,72 (1H, m), 3,08-3,18 (1H, m), 3,79-3,86 (1H, m), 4,22 (2H, dd, $J=15,6, 24,6$ Hz), 4,55-4,62 (1H, m), 7,27 (1H, s), 7,55 (1H, s), 8,08 (1H, t, $J=60,8$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 315$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 1: Tổng hợp 1-(4-(ethylmethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Công thức 39



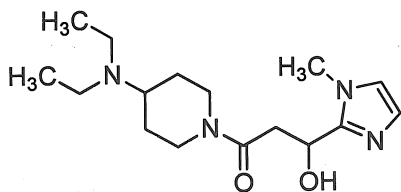
Bổ sung natri bohydrua (0,0220 g, 0,582 mmol) vào dung dịch 1-(4-(etylmetylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion (0,160 g, 0,547 mmol) trong metanol (2,7 mL) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat được bổ sung vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Nước cất được bổ sung vào phần cặn và dung dịch phản ứng được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(4-(etylmetylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,0699 g, 0,237 mmol, 43%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ 1) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,02-1,10 (3H, m), 1,35-1,58 (2H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 2,23-2,25 (3H, m), 2,56-2,67 (4H, m), 2,98-3,09 (2H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 3,77 (3H, s), 4,00-4,10 (1H, m), 4,60-4,74 (2H, m), 5,18-5,25 (1H, m), 6,85-6,87 (1H, m), 6,92-6,94 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 295$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Ví dụ 2: Tổng hợp 1-(4-(dietylamin)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Công thức 40



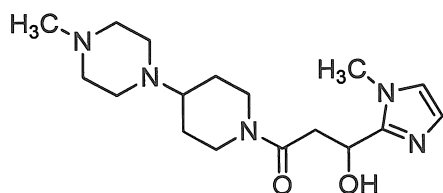
Bổ sung natri bohydrua (0,0109 g, 0,287 mmol) vào dung dịch 1-(4-(diethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion (0,0800 g, 0,261 mmol) trong metanol (1,3 mL) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Nước cất được bổ sung vào phần cặn và dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(4-(diethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,0561 g, 0,182 mmol, 70%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ 2) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,94 (6H, t, $J=6,8$ Hz), 1,05-1,75 (5H, m), 2,42-3,10 (8H, m), 3,64 (3H, s), 3,93-4,02 (1H, m), 4,32-4,43 (1H, m), 5,00-5,08 (1H, m), 5,34-5,42 (1H, m), 6,69-6,71 (1H, m), 7,01-7,03 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 309$ ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 3: Tổng hợp 3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-1-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on

Công thức 41



Bổ sung natri bohydrua (0,0360 g, 0,957 mmol) vào dung dịch 1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-3-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-1,3-dion (0,290 g, 0,870 mmol) trong metanol (4,4 mL) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Nước cất được bổ sung vào phần cặn và dung dịch phản ứng được chiết

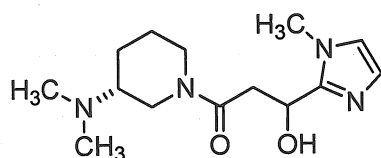
bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-1-(4-(4-metylpiperazin-1-yl)piperidin-1-yl)propan-1-on (0,140 g, 0,417 mmol, 48%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ 3) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,45-1,66 (4H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,26-2,30 (3H, s), 2,38-2,70 (8H, m), 2,98-3,23 (3H, m), 3,77 (3H, s), 4,00-4,10 (1H, m), 4,60-4,70 (2H, m), 5,17-5,25 (1H, m), 6,85-6,88 (1H, m), 6,92-6,95 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 336$ ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 4: Tổng hợp 1-((R)-3-(3-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Công thức 42



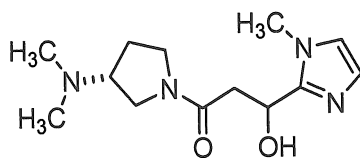
Bổ sung natri bohýdrua (0,0210 g, 0,553 mmol) vào dung dịch (R)-1-(3-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion (0,140 g, 0,503 mmol) trong etanol (2,5 mL) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Nước cất được bổ sung vào phần cặn và dung dịch phản ứng được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-((R)-3-(3-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,120 g, 0,428 mmol, 85%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ 4) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,33-1,43 (1H, m), 1,57-1,90 (1H, m), 2,14-2,24 (6H, m), 2,45-2,54 (4H, m), 2,75-3,06 (3H, m), 3,63-4,40 (5H, m), 4,99-5,08 (1H, m), 5,32-5,42 (1H, m), 6,70-6,73 (1H, m), 7,01-7,03 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 281$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 5: Tổng hợp 1-((R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Công thức 43



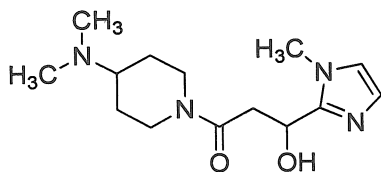
Bổ sung natri bohýđrua (0,0350 g, 0,916 mmol) vào dung dịch chứa (R)-1-(3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1,3-dion (0,220 g, 0,832 mmol) trong ethanol (4,2 mL) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Nước cất được bổ sung vào phần cặn và dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-((R)-3-(dimethylamino)pyrrolidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,209 g, 0,785 mmol, 94%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ 5) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 1,50-1,78 (1H, m), 1,93-2,18 (7H, m), 2,60-2,95 (3H, m), 3,05-3,80 (7H, m), 4,98-5,07 (1H, m), 5,38-5,43 (1H, m), 6,71-6,73 (1H, m), 7,02-7,04 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 267$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 6: Tổng hợp 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Công thức 44



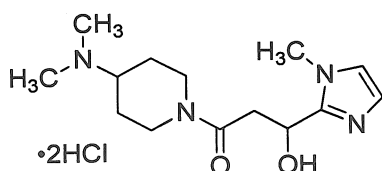
Bổ sung từng giọt dung dịch lithi diisopropylamit trong tetrahydrofuran (2,0 M, 0,162 mL, 0,323 mmol) vào dung dịch chứa 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)etanon (0,0500 g, 0,294 mmol) trong tetrahydrofuran (0,8 mL) ở nhiệt độ -78°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch 1-metyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt (0,0390 g, 0,352 mmol) trong tetrahydrofuran (0,4 mL) vào dung dịch phản ứng ở cùng nhiệt độ. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 1 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ nữa. Bổ sung lần lượt dung dịch nước amoni clorua bão hòa và dung dịch nước kali cacbonat vào dung dịch phản ứng và sau đó dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,0220 g, 0,0785 mmol, 27%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32-1,53 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,27-2,41 (7H, m), 2,60-2,72 (1H, m), 2,98-3,23 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,99-4,08 (1H, m), 4,58-4,82 (2H, m), 5,18-5,26 (1H, m), 6,86 (1H, s), 6,93 (1H, s).

ESI-MS: $m/z = 281$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 7: Tổng hợp 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua

Công thức 45



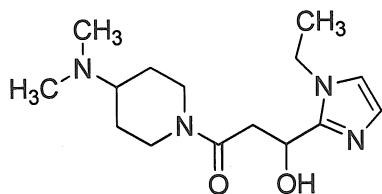
Bổ sung axit clohydric (1,0 N, 0,086 mL, 0,086 mmol) vào dung dịch 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,0220 g, 0,0785 mmol) trong nước (0,156 mL) ở nhiệt độ 0°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm và được để khô ở nhiệt độ phòng để thu được 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua (0,0220 g, 0,0623 mmol, 79%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ 7) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ : 1,40-1,70 (2H, m), 1,98-2,10 (2H, m), 2,55-2,68 (1H, m), 2,72-2,77 (7H, m), 2,95-3,13 (3H, m), 3,36-3,45 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,97-4,06 (1H, m), 4,38-4,48 (1H, m), 6,40-6,47 (1H, m), 7,24-7,28 (2H, m).

ESI-MS: $m/z = 281$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 8: Tổng hợp 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)-3-hydroxypropan-1-on

Công thức 46



Bổ sung từng giọt dung dịch lithi diisopropylamit trong tetrahydrofuran (2,0 M, 0,969 mL, 1,94 mmol) vào dung dịch 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)etanon (0,300 g, 1,76 mmol) trong tetrahydrofuran (6,0 mL) ở nhiệt độ -78°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch 1-etyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt (0,262 g, 2,12 mmol) trong tetrahydrofuran (2,8 mL) vào dung dịch phản ứng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 1 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ nữa. Bổ sung lần lượt dung dịch nước bão hòa amoni clorua và dung dịch nước kali cacbonat vào dung dịch phản ứng và sau đó dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất

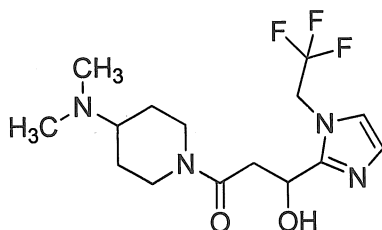
giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)-3-hydroxypropan-1-on (0,221 g, 0,751 mmol, 43%) (được gọi dưới đây là hợp chất theo ví dụ 8) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,04-1,21 (1H, m), 1,32 (4H, t, $J=7,2$ Hz), 1,62-1,80 (2H, m), 2,15 (6H, s), 2,24-2,35 (1H, m), 2,42-2,59 (1H, m), 2,76-2,88 (1H, m), 2,95-3,13 (2H, m), 3,90-4,08 (3H, m), 4,27-4,35 (1H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 5,38-5,42 (1H, m), 6,74 (1H, s), 7,10 (1H, s).

ESI-MS: $m/z = 295$ ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 9: Tổng hợp 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Công thức 47



Bổ sung từng giọt dung dịch lithi diisopropylamit trong tetrahydrofuran (2,0 M, 0,862 mL, 1,72 mmol) vào dung dịch 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)etanon (0,267 g, 1,57 mmol) trong tetrahydrofuran (6,0 mL) ở nhiệt độ -78°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch 1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-imidazol-2-carbaldehyt (0,335 g, 1,88 mmol) trong tetrahydrofuran (1,9 mL) vào dung dịch phản ứng ở cùng nhiệt độ và được khuấy trong 1 giờ và được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ nữa. Bổ sung lần lượt dung dịch nước bão hòa amoni clorua và dung dịch nước kali cacbonat vào dung dịch phản ứng và sau đó dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-

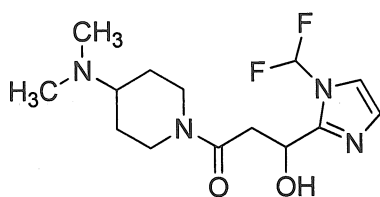
imidazol-2-yl)propan-1-on (0,192 g, 0,551 mmol, 35%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ 9) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,10-1,41 (2H, m), 1,64-1,80 (2H, m), 2,16 (6H, s), 2,25-2,37 (1H, m), 2,47-2,60 (1H, m), 2,80-3,12 (3H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,29-4,39 (1H, m), 5,00-5,18 (3H, m), 5,60-5,68 (1H, m), 6,85 (1H, s), 7,17 (1H, s).

ESI-MS: $m/z = 349$ ($M+H$) $^+$.

Ví dụ 10: Tổng hợp 3-(1-(diflometyl)-1H-imidazol-2-yl)-1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxypropan-1-on

Công thức 48



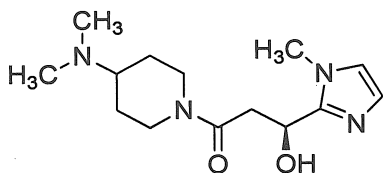
Bổ sung natri bohydrua (0,0560 g, 1,48 mmol) vào dung dịch 1-(1-(diflometyl)-1H-imidazol-2-yl)-3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)propan-1,3-dion (0,310 g, 0,986 mmol) trong metanol (10 mL) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat được bổ sung vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung nước cất vào phần cặn và dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 3-(1-(diflometyl)-1H-imidazol-2-yl)-1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxypropan-1-on (0,202 g, 0,639 mmol, 65%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ 10) là dầu màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,08-1,40 (2H, m), 1,64-1,80 (2H, m), 2,17 (6H, s), 2,25-2,35 (1H, m), 2,49-2,62 (1H, m), 2,80-3,12 (3H, m), 3,88-3,97 (1H, m), 4,28-4,37 (1H, m), 5,18-5,26 (1H, m), 5,83 (1H, d, $J=6,8$ Hz), 6,95 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,93 (1H, t, $J=60,0$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 317 (M+H)^+$.

Ví dụ 11: Tổng hợp (S)-1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Công thức 49



Sự phân giải quang học 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (3,32 g) được thực hiện bằng việc tinh chế HPLC. Nước giải hấp được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được (S)-1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,467 g, > 99%ee) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ 11) là chất rắn màu trắng.

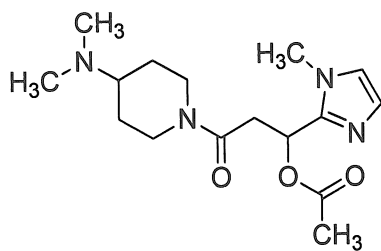
Thời gian lưu HPLC: 8,4 phút; thiết bị: hệ thống LC-10ADvp được sản xuất bởi Shimadzu Corporation; cột: CHIRALCEL OZ-H, $4,6 \times 250$ mm (được sản xuất bởi Daicel Corporation); dung môi: metanol chứa etylendiamin 0,01% (thể tích/thể tích); tốc độ dòng: 0,5 mL/phút; phương pháp phát hiện: UV 220 nm; nhiệt độ cột: 40°C.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32-1,53 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,27-2,41 (7H, m), 2,60-2,72 (1H, m), 2,98-3,23 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,99-4,08 (1H, m), 4,58-4,82 (2H, m), 5,18-5,26 (1H, m), 6,86 (1H, s), 6,93 (1H, s).

ESI-MS: $m/z = 281 (M+H)^+$.

Ví dụ 12: Tổng hợp 3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-1-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropyl axetat

Công thức 50



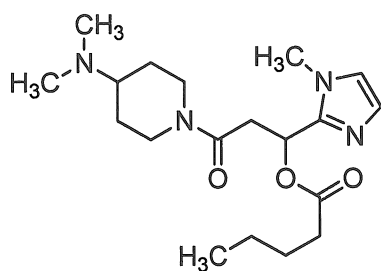
Bổ sung pyridin (0,042 mL, 0,51 mmol) và anhydrit axetic (0,042 mL, 0,51 mmol) vào dung dịch 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,120 g, 0,428 mmol) trong diclometan (2,1 mL) ở nhiệt độ 0°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiếp theo, bổ sung anhydrit axetic (0,020 mL, 0,24 mmol) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropyl axetat (0,114 g, 0,353 mmol, 82%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ 12) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,08-1,47 (2H, m), 1,68-1,92 (2H, m), 2,04 (3H, dd, $J=2,4$ Hz), 2,21-2,38 (7H, m), 2,47-2,60 (1H, m), 2,96-3,14 (2H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,83 (3H, d, $J=4,0$ Hz), 3,89-4,00 (1H, m), 4,45-4,53 (1H, m), 6,21-6,29 (1H, m), 6,79 (1H, m), 6,98 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 323$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 13: Tổng hợp 3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropylpentanoat

Công thức 51



Bổ sung pyridin (0,069 mL, 0,86 mmol) và pentanoyl clorua (0,093 mL, 0,79 mmol) vào dung dịch 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-hydroxy-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,200 g, 0,713 mmol) trong diclometan (3,5 mL) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 3-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-1-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)-3-oxopropylpentanoat (0,101 g, 0,277 mmol, 39%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ 13) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 0,77-0,85 (3H, m), 0,98-1,33 (4H, m), 1,41-1,50 (2H, m), 1,60-1,79 (2H, m), 2,11-2,15 (6H, m), 2,20-2,33 (3H, m), 2,89-3,02 (2H, m), 3,22-3,34 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,84-3,92 (1H, m), 4,18-4,26 (1H, m), 6,10-6,15 (1H, m), 6,77-6,82 (1H, m), 7,05-7,10 (1H, m).

ESI-MS: $m/z = 365$ ($M+H$) $^+$.

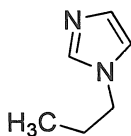
Theo các ví dụ so sánh dưới đây, 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua (hợp chất theo ví dụ so sánh 1); 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on sulfat monohydrat (hợp chất theo ví dụ so sánh 2); 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua (hợp chất theo ví dụ so sánh 3); 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-propyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua (hợp chất theo ví dụ so sánh 4); 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-butyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua (hợp chất theo ví dụ so sánh 5); và 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

hydroclorua (hợp chất theo ví dụ so sánh 6) được chọn từ dẫn xuất imidazol đã mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4) làm hợp chất so sánh thích hợp.

Các hợp chất theo các ví dụ so sánh từ 1 đến 6 được điều chế theo cách giống như đã mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4), như dưới đây.

Ví dụ tham khảo 18: Tổng hợp 1-propyl-1H-imidazol

Công thức 52

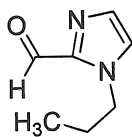


Bổ sung natri hydrua (55%, 0,966 g, 22,1 mmol) vào dung dịch imidazol (1,37 g, 20,1 mmol) trong tetrahydrofuran (50,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, và sau đó, bổ sung 1-bromopropan (5,48 mL, 60,3 mmol) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua xelit và được rửa bằng tetrahydrofuran, và sau đó dịch lọc và dung dịch rửa được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-propylimidazol (2,07 g, 18,8 mmol, 93%) là dầu không màu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,93 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,81 (2H, td, J=7,2, 14,4 Hz), 3,90 (2H, t, J=7,2 Hz), 6,91 (1H, s), 7,06 (1H, s), 7,46 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 19: Tổng hợp 1-propyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt

Công thức 53



Dung dịch 1-propyl-1H-imidazol (1,67 g, 15,2 mmol) trong tetrahydrofuran (30,4 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. Bổ sung n-butyllithi (dung dịch n-hexan

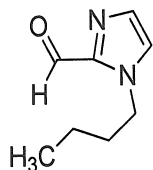
1,62 M, 10,3 mL, 16,7 mmol) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ -78°C . Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và sau đó bổ sung N,N-dimetylformamit (1,41 mL, 18,2 mmol) ở nhiệt độ -78°C . Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, nhiệt độ của dung dịch phản ứng được tăng lên đến nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa vào dung dịch phản ứng và sau đó bổ sung etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, n-hexan/etyl axetat) để thu được 1-propyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt (0,492 g, 3,56 mmol, 24%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,91-0,95 (3H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 4,34-4,38 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,28 (1H, s), 9,82 (1H, s).

ESI-MS: $m/z = 139$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 20: Tổng hợp 1-butyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt

Công thức 54



Dung dịch 1-butyl-1H-imidazol (1,00 g, 8,05 mmol) trong tetrahydrofuran (16,1 mL) được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C . Bổ sung n-butyllithi (dung dịch n-hexan 1,62 M, 5,5 mL, 8,86 mmol) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ -78°C . Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và sau đó bổ sung N,N-dimetylformamit (0,75 mL, 9,66 mmol) ở nhiệt độ -78°C . Sau khi dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ, nhiệt độ của dung dịch phản ứng được tăng lên đến nhiệt độ phòng. Bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa vào dung dịch phản ứng và sau đó bổ sung etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, n-hexan/etyl axetat) để

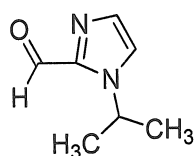
thu được 1-butyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt (1,02 g, 6,70 mmol, 83%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,33 (2H, td, $J=7,2$, 14,8 Hz), 1,75-1,78 (2H, m), 4,34 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 7,15 (1H, s), 7,28 (1H, s), 9,81 (1H, s).

ESI-MS: $m/z=153$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 21: Tổng hợp 1-isopropyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt

Công thức 55



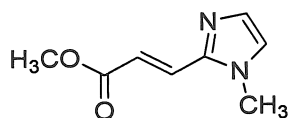
Bổ sung kali cacbonat (0,863 g, 6,24 mmol) và 2-iotpropan (0,614 mL, 6,24 mmol) vào dung dịch 1H-imidazol-2-carbaldehyt (0,500 g, 5,20 mmol) trong N,N-dimetylformamit (5,2 mL) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng này được làm mát đến nhiệt độ phòng và etyl axetat và nước cất được bổ sung vào dung dịch phản ứng. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, n-hexan/etyl axetat) để thu được 1-isopropyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt (0,355 g, 2,57 mmol, 49%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,48 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,48 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 5,48 (1H, quint, $J=6,4$ Hz), 7,30 (1H, s), 7,33 (1H, s), 9,83 (1H, s).

ESI-MS: $m/z=139$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 22: Tổng hợp (E)-metyl 3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat

Công thức 56



Bổ sung metyl (triphenylphosphoranylidene)axetat (33,4 g, 99,9 mmol) vào dung dịch 1-metyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt (10,0 g, 90,8 mmol) trong diclometan (240

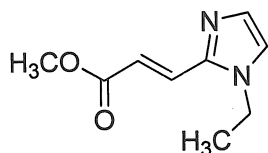
mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 16 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng dung môi hỗn hợp của hexan/diclorometan = 19/1 và dung dịch rửa được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (hexan/etyl axetat) để thu được (E)-metyl 3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat (11,9 g, 71,6 mmol, 79%) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3,76 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,82 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 6,98 (1H, brs), 7,16 (1H, brs), 7,53 (1H, d, $J=15,6\text{Hz}$).

ESI-MS: $m/z=167$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 23: Tổng hợp (E)-metyl 3-(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat

Công thức 57



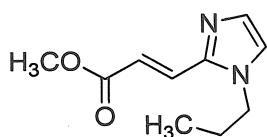
Bổ sung metyl (triphenylphosphoranylidene)axetat (3,15 g, 9,42 mmol) vào dung dịch 1-etyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt (1,17 g, 9,42 mmol) trong diclorometan (28,3 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 16 giờ và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng dung môi hỗn hợp của hexan/diclorometan = 20/1 và dung dịch rửa được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, hexan/etyl axetat) để thu được (E)-metyl 3-(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat (0,670 g, 3,72 mmol, 39%) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,45 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 3,81 (3H, s), 4,10 (2H, dd, $J=7,6$, 14,8 Hz), 6,85 (1H, d, $J=15,2$ Hz), 7,03 (1H, brs), 7,17 (1H, brs), 7,52 (1H, d, $J=15,2$ Hz).

ESI-MS: $m/z=181$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 24: Tổng hợp (E)-metyl 3-(1-propyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat

Công thức 58



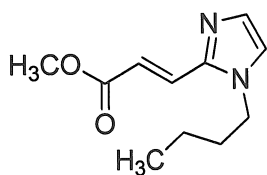
Bổ sung methyl (triphenylphosphoranylidene)axetat (1,31 g, 3,92 mmol) vào dung dịch 1-propyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt (0,492 g, 3,56 mmol) trong diclometan (10,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 16 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng dung môi hỗn hợp của hexan/diclometan = 19/1 và dung dịch rửa được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, hexan/etyl axetat) để thu được (E)-methyl 3-(1-propyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat (0,520 g, 2,68 mmol, 75%) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,75-1,85 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,00 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 6,85 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 7,00 (1H, brs), 7,16 (1H, brs), 7,50 (1H, d, $J=15,6$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 195$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 25: Tổng hợp (E)-methyl 3-(1-butyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat

Công thức 59



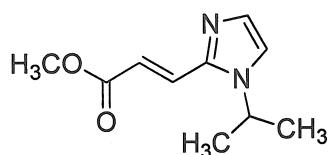
Bổ sung methyl (triphenylphosphoranylidene)axetat (2,47 g, 7,37 mmol) vào dung dịch 1-butyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt (1,02 g, 6,70 mmol) trong diclometan (18,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 16 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng dung môi hỗn hợp của hexan/diclometan = 19/1 và dung dịch rửa được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, hexan/etyl axetat) để thu được (E)-methyl 3-(1-butyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat (1,23 g, 5,91 mmol, 88%) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,95 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,28-1,40 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,03 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 6,84 (1H, d, $J=15,2$ Hz), 7,00 (1H, brs), 7,16 (1H, brs), 7,50 (1H, d, $J=15,2$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 209 (M+H)^+$.

Ví dụ tham khảo 26: Tổng hợp (E)-metyl 3-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat

Công thức 60



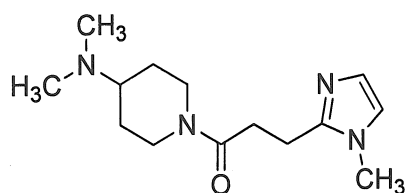
Bổ sung metyl (triphenylphosphoranylidene)axetat (0,932 g, 2,79 mmol) vào dung dịch chứa 1-isopropyl-1H-imidazol-2-carbaldehyt (0,350 mg, 2,53 mmol) trong diclometan (7,59 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong 16 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng dung môi hỗn hợp của hexan/diclometan = 20/1 và dung dịch rửa được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (silica gel, hexan/etyl axetat) để thu được (E)-metyl 3-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat (0,362 g, 1,86 mmol, 74%) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,50 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 1,50 (3H, d, $J=6,4$ Hz), 3,81 (3H, s), 4,62 (1H, quint, $J=6,4$ Hz), 6,87 (1H, d, $J=15,6$ Hz), 7,10 (1H, brs), 7,18 (1H, brs), 7,56 (1H, d, $J=15,6$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 195 (M+H)^+$.

Ví dụ tham khảo 27: Tổng hợp 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Công thức 61



Bổ sung paladi-cacbon (10% wet, 15 mg) vào dung dịch (E)-metyl 3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat (0,180 g, 1,08 mmol) trong etanol (4,0 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng này được khuấy trong môi trường khí hydro trong 4 giờ. Dung

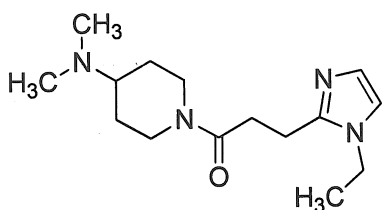
dịch phản ứng này được lọc qua xelit và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (1,0 mL) vào phần cặn tạo thành ở nhiệt độ phòng để hòa tan phần cặn và dung dịch phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1,0 N, 1,19 mL, 1,19 mmol) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung clorofom (10,0 mL) vào phần cặn tạo thành ở nhiệt độ phòng để hòa tan phần cặn. Bổ sung diisopropyletylamin (0,568 mL, 3,25 mmol), HBTU (0,616 g, 1,63 mmol) và 4-(dimetylamino)piperidin (0,125 g, 0,975 mmol) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,179 g, 0,68 mmol, 63%) là dầu không màu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,29-1,43 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,29-2,38 (1H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 2,88-3,04 (5H, m), 3,62 (3H, s), 3,98-4,05 (1H, m), 4,57-4,65 (1H, m), 6,79 (1H, d, J=1,2 Hz), 6,91 (1H, d, J=1,2 Hz).

ESI-MS: m/z= 265 (M+H)⁺.

Ví dụ tham khảo 28: Tổng hợp 1-(4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Công thức 62



Bổ sung paladi-cacbon (10%wet, 65 mg) vào dung dịch (E)-metyl 3-(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat (0,670 g, 3,71 mmol) trong metanol (14,8 mL) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy trong môi trường khí hydro trong 16 giờ. Dung

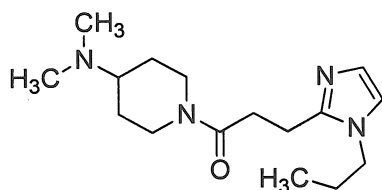
dịch phản ứng này được lọc qua xelit và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (3,70 mL) vào phần cặn tạo thành ở nhiệt độ phòng để hòa tan phần cặn và dung dịch phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1,0 N, 4,07 mL, 4,07 mmol) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 0°C và dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung clorofom (37,0 mL) vào phần cặn tạo thành ở nhiệt độ phòng để hòa tan phần cặn. Bổ sung diisopropyletylamin (1,94 mL, 11,1 mmol), HBTU (2,10 g, 5,54 mmol) và 4-(dimetylamino)piperidin (0,427 g, 3,33 mmol) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,365 g, 1,31 mmol, 35%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32-1,40 (5H, m), 1,83-1,87 (2H, m), 2,27 (6H, s), 2,31-2,37 (1H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 2,93-2,98 (5H, m), 3,93-4,04 (3H, m), 4,01-4,04 (1H, m), 6,84 (1H, d, $J=1,6$ Hz), 6,94 (1H, d, $J=1,6$ Hz).

ESI-MS: $m/z = 279$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 29: Tổng hợp 1-(4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-propyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Công thức 63



Bổ sung paladi-cacbon (độ ẩm 10%, 19 mg) vào dung dịch (E)-metyl 3-(1-propyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat (260 mg, 1,34 mmol) trong metanol (5,0 mL) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy trong môi trường khí hydro trong 4

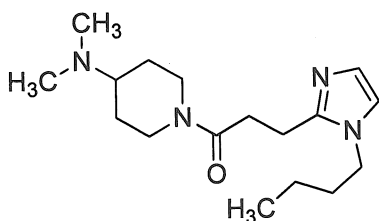
giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua xelit và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (1,50 mL) vào phần cặn tạo thành ở nhiệt độ phòng để hòa tan phần cặn và dung dịch phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1,0 N, 1,47 mL, 1,47 mmol) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung clorofom (16,0 mL) vào phần cặn tạo thành ở nhiệt độ phòng để hòa tan phần cặn. Bổ sung diisopropyletylamin (0,863 mL, 4,94 mmol), HBTU (0,937 g, 2,47 mmol) và 4-(dimethylamino)piperidin (0,190 g, 1,48 mmol) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat được bổ sung vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-propyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (110 mg, 0,376 mmol, 28%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 1,30-1,43 (2H, m), 1,71-1,88 (4H, m), 2,27 (6H, s), 2,28-2,39 (1H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,90-3,05 (5H, m), 3,86 (2H, t, $J=7,2\text{ Hz}$), 4,00-4,09 (1H, m), 4,58-4,66 (1H, m), 6,82 (1H, d, $J=1,6\text{ Hz}$), 6,93 (1H, d, $J=1,6\text{ Hz}$).

ESI-MS: $m/z = 293$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ tham khảo 30: Tổng hợp 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-butyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Công thức 64



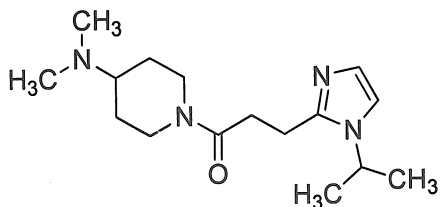
Bổ sung paladi-cacbon (độ ẩm 10%, 19 mg) vào dung dịch (E)-metyl 3-(1-butyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat (260 mg, 1,25 mmol) trong etanol (5,0 mL) ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy trong môi trường khí hydro trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua xelit và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (1,5 mL) vào phần cặn tạo thành ở nhiệt độ phòng để hòa tan phần cặn và dung dịch phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1,0 N, 1,47 mL, 1,47 mmol) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung clorofom (15,0 mL) vào phần cặn tạo thành ở nhiệt độ phòng để hòa tan phần cặn. Bổ sung diisopropyletylamin (0,801 mL, 4,59 mmol), HBTU (0,870 g, 2,29 mmol) và 4-(dimetylamino)piperidin (0,176 g, 1,38 mmol) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-butyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (120 mg, 0,392 mmol, 31%) là dầu không màu.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 0,93 (3H, t, J=7,2 Hz), 1,29-1,43 (4H,m), 1,65-1,74 (2H, m), 1,78-1,88 (2H, m), 2,25-2,37 (7H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,88-3,04 (5H, m), 3,88 (2H, t, J=7,2 Hz), 3,98-4,06 (1H, m), 4,56-4,66 (1H, m), 6,81 (1H, brs), 6,92 (1H, brs).

ESI-MS: m/z= 307 (M+H)⁺.

Ví dụ tham khảo 31: Tổng hợp 1-(4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on

Công thức 65



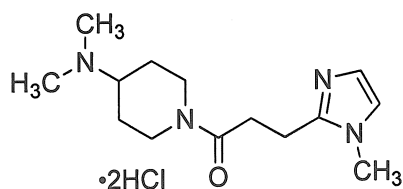
Bổ sung paladi-cacbon (độ ẩm 10%, 36 mg) vào dung dịch (E)-metyl 3-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)acrylat (362 mg, 1,86 mmol) trong metanol (7,46 mL) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp thu được được khuấy trong môi trường khí hydro trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng này được lọc qua xelit và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung metanol (1,86 mL) vào phần cặn tạo thành ở nhiệt độ phòng để hòa tan phần cặn và dung dịch phản ứng này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit (1,0 N, 2,05 mL, 2,05 mmol) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung clorofom (18,6 mL) vào phần cặn tạo thành ở nhiệt độ phòng để hòa tan phần cặn. Bổ sung diisopropyletylamin (0,976 mL, 5,59 mmol), HBTU (1,06 g, 2,80 mmol) và 4-(dimetylamino)piperidin (0,215 g, 1,68 mmol) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ phòng và dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 16 giờ. Bổ sung dung dịch nước bão hòa natri hydrocacbonat vào dung dịch phản ứng và dung dịch phản ứng này được chiết bằng clorofom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri clorua 10% và sau đó được để khô trên natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (NH silica gel, clorofom/metanol) để thu được 1-(4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (335 mg, 1,15 mmol, 62%) là dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1,32-1,42 (8H, m), 1,83-1,86 (2H, m), 2,27-2,34 (7H, m), 2,57-2,64 (1H, m), 2,96-3,02 (5H, m), 4,03-4,06 (1H, m), 4,42-4,49 (1H, m), 4,61-4,64 (1H, m), 6,91 (1H, brs), 6,95 (1H, brs).

ESI-MS: $m/z = 293$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

Ví dụ so sánh 1: Tổng hợp 1-(4-(dimetylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua

Công thức 66



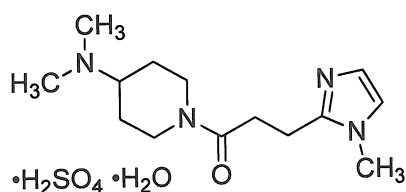
Bổ sung dung dịch hydro clorua trong dioxan (4,0 M, 3,69 mL, 14,8 mmol) vào dung dịch 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (1,50 g, 5,67 mmol) trong ete dietyl (60,0 mL) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Chất rắn màu trắng đã kết tủa được lọc và được thu, được rửa bằng ete dietyl (100 mL) và được để khô ở nhiệt độ phòng trong 36 giờ để thu được 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua (1,41 g, 4,18 mmol, 74%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ so sánh 1) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ : 1,53-1,80 (2H, m), 2,12-2,23 (2H, m), 2,68-2,80 (1H, m), 2,88 (6H, s), 3,01-3,08 (2H, m), 3,15-3,26 (3H, m), 3,47-3,58 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,08-4,16 (1H, m), 4,50-4,59 (1H, m), 7,29-7,33 (2H, m).

ESI-MS; là 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on: $m/z = 265 (\text{M}+\text{H})^+$.

Ví dụ so sánh 2: Tổng hợp 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on sulfat monohydrat:

Công thức 67



Bổ sung axit sulfuric đặc (2,49 g, 25,4 mmol), nước (1,83 g, 102 mmol) và mầm tinh thể (50 mg, 0,13 mmol) của 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on sulfat monohydrat vào dung dịch 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (6,72 g, 25,4 mmol) trong DMSO (100 mL) ở nhiệt độ 80°C. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2,5 giờ, ở nhiệt độ 50°C trong 2,5 giờ và ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Chất rắn màu trắng đã kết tủa được lọc và được thu, được rửa lần lượt với DMSO (20 mL) và metyl etyl keton (40 mL) và được để khô ở nhiệt độ phòng để thu được 1-

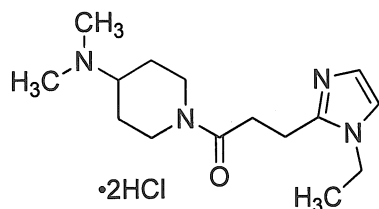
(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on sulfat monohydrat (8,42 g, 22,1 mmol, 87%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ so sánh 2) là tinh thể màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1,36 (1H, m), 1,58 (1H, m), 1,95 (2H, br), 2,44-2,57 (1H, m), 2,65 (6H, s), 2,74-2,88 (4H, m), 3,00 (1H, t, $J=12,0$ Hz), 3,22 (1H, m), 3,61 (3H, s), 4,02 (1H, d, $J=14,0$ Hz), 4,47 (1H, d, $J=12,8$ Hz), 6,87 (1H, d, $J=1,2$ Hz), 7,11 (1H, d, $J=1,2$ Hz).

ESI-MS; là 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-metyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on: $m/z = 265$ ($M+H$) $^+$.

Ví dụ so sánh 3: Tổng hợp 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua

Công thức 68



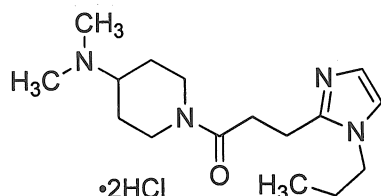
Bổ sung dung dịch hydro clorua trong ete dietyl (2,0 N, 1,07 mL, 2,14 mmol) vào dung dịch 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,271 g, 0,973 mmol) trong ete dietyl (19,5 mL) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Chất rắn màu trắng đã kết tủa được lọc và được thu, được rửa bằng ete dietyl (58,5 mL) và được để khô ở nhiệt độ phòng trong 36 giờ để thu được 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-etyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua (0,283 g, 0,806 mmol, 83%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ so sánh 3) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ : 1,32 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,45 (1H, ddd, $J=4,4, 12,4, 24,4$), 1,58 (1H, ddd, $J=4,4, 12,4, 24,4$), 1,99-2,07 (2H, m), 2,56-2,63 (1H, m), 2,73 (6H, s), 2,90-2,93 (2H, m), 3,03-3,13 (3H, m), 3,35-3,41 (1H, m), 3,96-3,99 (1H, m), 4,06 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 4,38-4,42 (1H, m), 7,18 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,26 (1H, d, $J=2,4$ Hz).

ESI-MS: là 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-ethyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on: $m/z = 279$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ so sánh 4: Tổng hợp 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-propyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua

Công thức 69



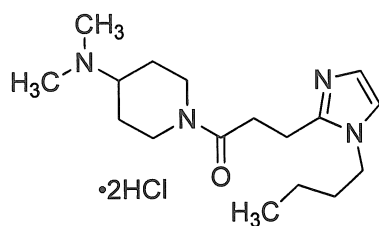
Bổ sung dung dịch hydro clorua trong dioxan (4,0 M, 0,245 mL, 0,978 mmol) vào dung dịch 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-propyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,110 g, 0,376 mmol) trong ete dietyl (4,00 mL) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Chất rắn màu trắng đã kết tủa được lọc và được thu, được rửa bằng ete dietyl (7,00 mL) và được để khô ở nhiệt độ phòng trong 36 giờ để thu được 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-propyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua (0,105 g, 0,287 mmol, 76%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ so sánh 4) là chất rắn màu trắng.

¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ : 0,93 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,50-1,80 (2H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 2,10-2,23 (2H, m), 2,68-2,78 (1H, m), 2,86 (6H, s), 3,02-3,08 (2H, m), 3,15-3,28 (3H, m), 3,45-3,57 (1H, m), 4,08-4,16 (3H, m), 4,50-4,58 (1H, m), 7,32 (1H, brs), 7,38 (1H, brs).

ESI-MS; là 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-propyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on: $m/z = 293$ ($M+H$)⁺.

Ví dụ so sánh 5: Tổng hợp 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-butyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua

Công thức 70



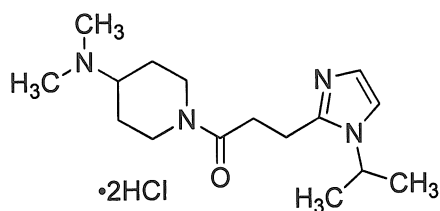
Bổ sung dung dịch hydro clorua trong dioxan (4,0 M, 0,255 mL, 1,02 mmol) vào dung dịch 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-butyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,120 g, 0,392 mmol) trong ete dietyl (4,00 mL) ở nhiệt độ 0°C. Dung dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Chất rắn màu trắng đã kết tủa được lọc và được thu, được rửa bằng ete dietyl (7,00 mL) và được để khô ở nhiệt độ phòng trong 36 giờ để thu được 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-butyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua (0,136 g, 0,358 mmol, 91%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ so sánh 5) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ : 0,93 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,30-1,40 (2H, m), 1,52-1,86 (4H, m), 2,10-2,22 (2H, m), 2,68-2,78 (1H, m), 2,86 (6H, s), 3,02-3,08 (2H, m), 3,15-3,27 (3H, m), 3,47-3,57 (1H, m), 4,06-4,18 (3H, m), 4,49-4,57 (1H, m), 7,32 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,38 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

ESI-MS: là 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-butyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on: $m/z = 307$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ so sánh 6: Tổng hợp 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua

Công thức 71



Bổ sung dung dịch hydro clorua trong ete dietyl (2,0 N, 1,06 mL, 2,13 mmol) vào dung dịch 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on (0,283 g, 0,967 mmol) trong ete dietyl (19,3 mL) ở nhiệt độ 0°C. Dung

dịch phản ứng này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Chất rắn màu trắng đã kết tủa được lọc và được thu, được rửa bằng ete dietyl (58,5 mL) và được để khô ở nhiệt độ phòng trong 36 giờ để thu được 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on hydroclorua (0,313 g, 0,806 mmol, 92%) (dưới đây được gọi là hợp chất theo ví dụ so sánh 6) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ : 1,36-1,63 (8H, m), 2,00-2,08 (2H, m), 2,58-2,74 (1H, m), 2,74 (6H, s), 2,91-2,94 (2H, m), 3,04-3,16 (3H, m), 3,36-3,44 (1H, m), 3,97-4,01 (1H, m), 4,39-4,42 (1H, m), 4,57-4,65 (1H, m), 7,21 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,37 (1H, d, $J=2,0$ Hz).

ESI-MS: là 1-(4-(dimethylamino)piperidin-1-yl)-3-(1-isopropyl-1H-imidazol-2-yl)propan-1-on: $m/z = 293$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 14: Tác dụng đối với chứng đau thần kinh trong mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt:

Chứng đau thần kinh có thể được đánh giá bằng cách sử dụng mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần (mô hình Seltzer) ở chuột nhắt, tác dụng giảm đau của dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó được đánh giá.

Dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó là hợp chất theo ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 hoặc 13 được dùng để đánh giá.

1. Phương pháp thử nghiệm

Mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt được chuẩn bị theo phương pháp của Seltzer et al. (xem tài liệu Malmberg et al., Pain, tập 76, trang 215-222, 1998).

Chuột nhắt Slc: ICR (5 tuần tuổi, con đực; nguồn từ Japan SLC, Inc.) hoặc chuột nhắt CrI: CD1 (ICR) (5 tuần tuổi, con đực; nguồn từ CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) được gây mê bằng natri pentobarbital (70 mg/kg, dùng trong màng bụng). Dây thần kinh tọa ở vùng đùi chân sau bên phải của mỗi con chuột nhắt được làm lộ ra và được thắt chặt ba lần bằng chỉ tơ 8-0 (được sản xuất bởi NATSUME SEISAKUSHO CO., LTD.) dưới kính hiển vi lập thể sao cho chỉ một nửa

độ dày của dây thần kinh được giữ bởi nút thắt. Do đó, nhóm chuột nhất đã xử lý được chỉ định là nhóm thắt dây thần kinh tọa một phần. Nhóm chuột nhất có dây thần kinh tọa được làm lộ ra và không được thắt là nhóm phẫu thuật giả.

Việc đánh giá chứng đau thần kinh (dưới đây được gọi là thử nghiệm von Frey) được thực hiện như sau. Các con chuột nhất được cho thích nghi ít nhất một giờ trong lồng acrylic để thực hiện các phép đo (được sản xuất bởi NATSUME SEISAKUSHO CO. LTD. hoặc SHINANO SEISAKUSHO) được đặt trên lưới thép. Sau đó, bằng cách sử dụng sợi (được sản xuất bởi North Coast Medical hoặc Neuroscience) gây ra áp lực là 0,16 g, các con chuột nhất này được kích thích xúc giác cơ học bằng cách đặt sợi nêu trên lên bề mặt bàn chân của chân sau bên phải 3 lần, mỗi lần 3 giây, khoảng thời gian giữa mỗi lần là 3 giây. Phản ứng rút chân được quan sát trong mỗi lần kích thích xúc giác cơ học được tính điểm (0, không phản ứng; 1, thể hiện phản ứng rút chân chậm và/hoặc nhẹ khi phản ứng lại kích thích; 2, thể hiện phản ứng rút chân nhanh mà không do dự (sự rung chân nhanh và liên tục) hoặc liếm (liếm chân) khi phản ứng lại kích thích; 3, thể hiện phản ứng rút chân nhanh có do dự và/hoặc liếm), và tổng điểm thu được trong ba lần thử nghiệm (dưới đây được gọi là tổng điểm) được sử dụng làm chỉ số đau.

Bảy ngày sau khi phẫu thuật thắt dây thần kinh tọa, hợp chất theo ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 hoặc 13 (10 mg/kg đối với mỗi hợp chất theo ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 8, 10 và 13, từ 0,01 đến 1 mg/kg đối với hợp chất theo ví dụ 7, từ 0,01 đến 10 mg/kg đối với hợp chất theo ví dụ 9; từ 0,001 đến 0,1 mg/kg đối với hợp chất theo ví dụ 11; và từ 0,01 đến 1 mg/kg đối với hợp chất theo ví dụ 12) hoặc pregabalin là đối chứng dương (10 mg/kg; được sản xuất bởi Bosche Scientific) được hòa tan trong nước cất và được dùng qua miệng cho các con chuột nhất thuộc nhóm thắt dây thần kinh tọa một phần. Nhóm chuột nhất trong số các con chuột nhất thắt dây thần kinh tọa một phần được cho dùng hợp chất theo ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 hoặc 13 lần lượt là nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 1”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 2”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 3”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 4”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 5”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 7”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 9”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 11”; và nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 12”.

phần + hợp chất theo ví dụ 7”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 8”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 9”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 10”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 11”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 12”; và nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 13”. Nhóm chuột nhất thắt dây thần kinh tọa một phần được cho dùng pregabalin là nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + pregabalin”. Nhóm trong đó nước cất được dùng qua miệng cho các con chuột nhất thuộc nhóm thắt dây thần kinh tọa một phần được chỉ định là nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + nước cất”. Nhóm trong đó nước cất được dùng qua miệng cho các con chuột nhất thuộc nhóm phẫu thuật giả được chỉ định là nhóm “phẫu thuật giả + nước cất”.

Thử nghiệm von Frey được thực hiện trước khi dùng hợp chất thử nghiệm qua miệng (giá trị ban đầu), một giờ, hai giờ và ba giờ sau khi dùng hợp chất thử nghiệm qua miệng.

2. Kết quả

Các kết quả được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.12. Trên các hình vẽ, trục tung thể hiện tổng điểm (giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn; $n = 5$ đến 6 trên Fig.1 đến Fig.12) trong thử nghiệm von Frey. Giá trị số cao hơn chỉ chứng đau nặng hơn. Trục hoành thể hiện thời gian (giờ) sau khi dùng hợp chất thử nghiệm. Hiệu lực được đánh giá thống kê bằng kiểm định Welch hoặc kiểm định Shirley-Williams hai mẫu không ghép cặp sử dụng nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + nước cất” (“thắt dây thần kinh tọa một phần + nước cất” trên các hình vẽ) trong mỗi lần đo làm đối chứng. Trên các hình vẽ, ký hiệu “§ hoặc #” chỉ ra rằng giá trị này có ý nghĩa về mặt thống kê so với nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + nước cất” (§: kiểm định Welch ($p < 0,05$); hoặc #: kiểm định Shirley-Williams ($p < 0,025$)).

Theo các kết quả của thử nghiệm von Frey, hợp chất dùng qua miệng theo ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 hoặc 13 (“thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12 hoặc 13” thể hiện tác dụng giảm đau có ý nghĩa về mặt thống kê tương tự đối chứng dương, pregabalin (“thắt dây thần kinh tọa một phần + pregabalin” trên các hình vẽ).

Từ các kết quả này, đã chứng minh rõ ràng rằng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có hiệu quả giảm đau mạnh mẽ đối với các chứng đau thần kinh.

Ví dụ so sánh 7: Tác dụng đối với mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt

Chứng đau thần kinh có thể được đánh giá bằng việc sử dụng mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt (mô hình Seltzer), tác dụng giảm đau trong các ví dụ so sánh 1, 3, 4, 5 và 6 được đánh giá.

1. Phương pháp thử nghiệm

Mô hình thắt dây thần kinh tọa một phần ở chuột nhắt được chuẩn bị theo phương pháp của Seltzer et al. (xem tài liệu Malmberg et al., Pain, tập 76, trang 215-222, 1998).

Chuột nhắt Slc: ICR (5 tuần tuổi, con đực; nguồn từ Japan SLC, Inc.) được gây mê bằng natri pentobarbital (70 mg/kg, dùng trong màng bụng). Dây thần kinh tọa ở vùng đùi chân sau bên phải của mỗi con chuột nhắt được làm lộ ra và được thắt chặt ba lần bằng chỉ tơ 8-0 (nguồn từ NATSUME SEISAKUSHO CO., LTD.) dưới kính hiển vi lập thể sao cho chỉ một nửa độ dày của dây thần kinh được giữ bởi nút thắt. Do đó, nhóm chuột nhắt được xử lý được chỉ định là nhóm thắt dây thần kinh tọa một phần. Nhóm chuột nhắt có dây thần kinh tọa được làm lộ ra và không được thắt là nhóm phẫu thuật giả.

Việc đánh giá chứng đau thần kinh (được gọi dưới đây là thử nghiệm von Frey) được thực hiện như sau. Các con chuột nhắt được cho thích nghi ít nhất hai giờ trong lồng acrylic để đo (được sản xuất bởi NATSUME SEISAKUSHO CO. LTD. hoặc SHINANO SEISAKUSHO) được đặt trên lưới thép. Sau đó, bằng cách sử dụng sợi (được sản xuất bởi North Coast Medical), gây ra áp lực là 0,16 g, các con chuột nhắt này được kích thích xúc giác cơ học bằng cách đặt sợi trên bề mặt bàn chân của chân sau bên phải 3 lần, mỗi lần 3 giây, khoảng thời gian giữa các lần là 3 giây. Phản ứng rút chân được quan sát trong mỗi kích thích xúc giác cơ học được tính điểm (0: không phản ứng; 1: phản ứng rút chân chậm và/hoặc nhẹ được thể hiện khi phản ứng lại kích

thích; 2: phản ứng rút chân nhanh được thể hiện mà không do dự (sự rung chân nhanh và liên tục) hoặc liếm (liếm chân) khi phản ứng lại kích thích; 3: phản ứng rút chân nhanh có do dự hoặc liếm được thể hiện. Tổng điểm thu được trong ba lần thử nghiệm (được gọi dưới đây là tổng điểm) được sử dụng làm chỉ số đau.

Bảy ngày sau khi phẫu thuật thắt dây thần kinh tọa, hợp chất theo các ví dụ so sánh 1, 3, 4, 5 hoặc 6 (từ 0,01 đến 1 mg/kg đối với hợp chất theo ví dụ so sánh 1 và 10 mg/kg đối với mỗi hợp chất theo ví dụ so sánh từ 3 đến 6) hoặc pregabalin (10 mg/kg; Bosche Scientific) có vai trò là đối chứng dương được hòa tan trong nước cất và sau đó được dùng qua miệng cho các con chuột nhất thuộc nhóm thắt dây thần kinh tọa một phần. Các nhóm chuột nhất thắt dây thần kinh tọa một phần được dùng các hợp chất theo các ví dụ so sánh 1, 3, 4, 5 và 6 một cách riêng rẽ, được chỉ định lần lượt là nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ so sánh 1”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ so sánh 3”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ so sánh 4”; nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ so sánh 5”; và nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ so sánh 6”. Nhóm được cho dùng pregabalin, được chỉ định là nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + pregabalin”. Ngoài ra, nhóm chuột nhất thắt dây thần kinh tọa một phần được cho dùng nước cất qua miệng, được chỉ định là nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + nước cất”. Nhóm chuột nhất phẫu thuật giả được cho dùng nước cất qua miệng, được chỉ định là nhóm “phẫu thuật giả + nước cất”.

Thử nghiệm von Frey được thực hiện trước khi dùng hợp chất thử nghiệm qua miệng (giá trị ban đầu), một giờ, hai giờ và ba giờ sau khi dùng qua miệng.

2. Kết quả

Các kết quả của hợp chất theo ví dụ so sánh 1 được thể hiện ở bên trái của Fig.14; trong khi các kết quả của hợp chất theo ví dụ so sánh 3, 4, 5 hoặc 6 được thể hiện ở bên trái của Fig.15. Hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 11 được thể hiện trên Fig.10 (ví dụ 14) được thể hiện ở bên phải của mỗi Fig.14 và Fig.15 được sử dụng làm kết quả đối chiếu.

Trên hình vẽ ở bên trái của mỗi Fig.14 và Fig.15, trục tung thể hiện tổng điểm (giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn, $n = 4$ đến 5) trong thử nghiệm von Frey. Giá trị số cao hơn chỉ chứng đau nặng hơn. Trục hoành thể hiện các mốc thời gian (giờ) sau khi dùng hợp chất thử nghiệm. Hiệu lực của hợp chất theo ví dụ so sánh 1, 3, 4, 5 hoặc 6 được đánh giá thống kê bằng kiểm định t đa mẫu không ghép cặp (được hiệu chỉnh bởi Dunnett) sử dụng nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + nước cất” (“thắt dây thần kinh tọa một phần + nước cất” trên các Fig.14 và Fig.15) trong mỗi lần đo làm đối chứng. Trên hình vẽ ở bên trái của mỗi Fig.14 và Fig.15, ký hiệu “†” chỉ ra rằng giá trị này có ý nghĩa về mặt thống kê so với nhóm “thắt dây thần kinh tọa một phần + nước cất” (†: $p < 0,05$).

Theo các kết quả của thử nghiệm von Frey, hợp chất dùng qua miệng theo ví dụ so sánh 1, 3, 4, 5 hoặc 6 (“thắt dây thần kinh tọa một phần + hợp chất theo ví dụ so sánh 1, 3, 4, 5 hoặc 6” trên các Fig.14 và Fig.15) thể hiện tác dụng giảm đau có ý nghĩa về mặt thống kê tương tự đối chứng dương, pregabalin (“thắt dây thần kinh tọa một phần + pregabalin” trên các hình vẽ).

Tuy nhiên, hợp chất theo ví dụ so sánh 1 đã bắt đầu thể hiện tác dụng giảm đau có ý nghĩa về mặt thống kê ở liều là $0,01$ mg/kg; tuy nhiên, tác dụng giảm đau mạnh nhất thể hiện ở một giờ sau khi dùng qua miệng. Tác dụng giảm đau có xu hướng giảm sau 2 giờ và 3 giờ. Tương tự, hợp chất theo ví dụ so sánh 3, 4, 5 hoặc 6 thể hiện tác dụng giảm đau mạnh nhất ở một giờ sau khi dùng qua miệng và tác dụng giảm đau có xu hướng giảm sau 2 giờ và 3 giờ. Ngược lại, hợp chất theo ví dụ 11 đã bắt đầu thể hiện tác dụng giảm đau có ý nghĩa về mặt thống kê từ liều thấp là $0,001$ mg/kg và tác dụng giảm đau kéo dài lên đến 2 giờ sau khi dùng qua miệng. Ngoài ra, tác dụng giảm đau của hợp chất theo ví dụ 11 ở liều là $0,1$ mg/kg kéo dài 3 giờ sau khi dùng qua miệng. Lưu ý rằng, tác dụng giảm đau ổn định được xác nhận là liên quan đến hợp chất theo ví dụ 7 (được thể hiện trên Fig.6), hợp chất theo ví dụ 9 (được thể hiện trên Fig.8) và hợp chất theo ví dụ 12 (được thể hiện trên Fig.11). Do đó, dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó được chứng minh là có tác dụng giảm đau ổn định hơn khi điều trị chứng đau thần kinh, so với dẫn xuất imidazol đã mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4).

Ví dụ 15: Tác dụng đối với mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa ở chuột cống

Hội chứng đau cơ xơ hóa có thể được đánh giá bằng việc sử dụng mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa ở chuột cống, tác dụng giảm đau của dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó được đánh giá.

Đại diện cho dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó, hợp chất theo ví dụ 11 được dùng để đánh giá.

1. Phương pháp thử nghiệm

Để chuẩn bị chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa (Sluka et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, tập 302, trang 1146-1150, 2002; Nagakura et al., *Pain*, tập 146, trang 26-33, 2009; Sluka et al., *Pain*, tập 146, trang 3-4, 2009), mà thường được sử dụng phổ biến trong nghiên cứu cơ bản đối với hội chứng đau cơ xơ hóa, nước muối có tính axit (100 μ L) được điều chỉnh đến pH bằng 4,0 được tiêm trong cơ vào cơ bắp chân sau bên phải của chuột cống Crl: CD(SD) (từ 6 đến 7 tuần tuổi, con đực; nguồn từ CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) trong điều kiện gây mê bằng việc hít liên tục isofluran, hai lần (một lần vào mỗi ngày 1 và ngày 6, trong đó ngày 1 là ngày nước muối có tính axit được dùng đầu tiên). Các con chuột cống thu được theo cách trên được nuôi trong phòng nhân giống được kiểm soát ở nhiệt độ trong phòng là từ 21°C đến 25°C và độ ẩm trong phòng là từ 40% đến 70% dưới điều kiện tiêu thụ tùy ý thức ăn và nước. Theo cùng cách đó, các con chuột cống được tiêm trong cơ nước muối sinh lý thay vì nước muối có tính axit được nuôi. Các con chuột cống được nuôi theo cách đó và không bị đau do hội chứng đau cơ xơ hóa (nhóm “nước muối sinh lý + nước cất” trên Fig.13) cũng được sử dụng trong thử nghiệm này.

Bảy ngày sau khi dùng lần đầu nước muối có tính axit, chứng loạn cảm đau ở mỗi con chuột cống được đo. Các con chuột cống thể hiện ngưỡng đáp ứng 50% (giá trị trung bình của chân sau bên phải và chân sau bên trái) nằm trong khoảng từ lớn hơn hoặc bằng 2 g đến nhỏ hơn hoặc bằng 6 g được chọn làm các con chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa có biểu hiện ban đầu của hội chứng đau cơ xơ hóa và được đưa qua thử nghiệm dùng liều dưới đây. Lưu ý rằng, việc đo chứng loạn cảm đau

được thực hiện bằng việc sử dụng sợi von Frey (được sản xuất bởi North Coast Medical) theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu đã biết (xem tài liệu Chaplan et al., Journal of Neuroscience Methods, tập 53, trang 55-63, 1994).

Các con chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa thu được theo cách trên được chia thành các nhóm sao cho ngưỡng đáp ứng 50% (giá trị trung bình của chân sau bên phải và chân sau bên trái) của các nhóm riêng rẽ trở nên bằng nhau và hợp chất thử nghiệm được dùng cho các con chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa vào ngày 7 sau khi dùng lần đầu nước muối có tính axit.

Hợp chất theo ví dụ 11 (lượng từ 0,1 đến 10 mg/kg) được hòa tan trong nước cất và sau đó được dùng qua miệng cho các con chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa ("nước muối có tính axit + hợp chất theo ví dụ 11" trên Fig.13). Pregabalin có vai trò là đối chứng dương (10 mg/kg; nguồn từ KEMPROTEC) được hòa tan trong nước cất và sau đó được dùng qua miệng ("nước muối có tính axit + pregabalin" trên Fig.13). Nước cất được dùng qua miệng cho các con chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa ("nước muối có tính axit + nước cất" trên Fig.13) làm đối chứng. Ngoài ra, nước cất được dùng qua miệng cho các con chuột cống không bị đau do hội chứng đau cơ xơ hóa ("nước muối sinh lý + nước cất" trên Fig.13). Một giờ và ba giờ sau khi dùng qua miệng, chứng loạn cảm đau ở các cá thể chuột cống được đo để đánh giá tác dụng giảm đau. Tại thời điểm này, giá trị ngưỡng đáp ứng 50% khi đo chứng loạn cảm đau trước khi dùng hợp chất thử nghiệm qua miệng vào ngày 7 sau khi dùng lần đầu nước muối có tính axit được xác định là giá trị ban đầu.

2. Kết quả

Các kết quả được thể hiện trên Fig.13. Trên các hình vẽ, trục tung thể hiện ngưỡng đáp ứng 50% (giá trị trung bình của chân sau bên phải và chân sau bên trái) (g) (giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn, $n = 5$ đến 6). Giá trị số cao hơn chỉ ra rằng chứng loạn cảm đau được cải thiện trong các con chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa.

Fig.13 thể hiện các kết quả dùng hợp chất theo ví dụ 11 qua miệng. Trên hình vẽ này, trục hoành thể hiện thời gian trước khi dùng qua miệng hợp chất theo ví dụ 11 (giá

trị ban đầu) và thời gian (giờ) từ khi dùng qua miệng. Trên hình vẽ này, ký hiệu † hoặc #, chỉ ra rằng giá trị này có ý nghĩa về mặt thống kê so với nhóm “nước muối có tính axit + nước cất” (“nước muối có tính axit + nước cất” trên hình vẽ) trong mỗi lần đo là kết quả của kiểm định t hoặc kiểm định Williams không ghép cặp (†: kiểm định t ($p < 0,05$) hoặc #: kiểm định Williams ($p < 0,025$)).

Trong nhóm dùng hợp chất theo ví dụ 11 qua miệng (“nước muối có tính axit + hợp chất theo ví dụ 11” trên Fig.13), chứng loạn cảm đau được quan sát ở các con chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa được cải thiện có ý nghĩa về mặt thống kê so với nhóm “nước muối có tính axit + nước cất”, tương tự đối chứng dương, nghĩa là, nhóm dùng pregabalin qua miệng (“nước muối có tính axit + pregabalin” trên Fig.13).

Từ các kết quả này, dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó được chứng minh là có hiệu quả đối với hội chứng đau cơ xơ hóa.

Ví dụ so sánh 8: Tác dụng đối với mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa ở chuột cống

Hội chứng đau cơ xơ hóa có thể được đánh giá bằng cách sử dụng mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa ở chuột cống, tác dụng giảm đau của hợp chất theo ví dụ so sánh 1 được đánh giá.

1. Phương pháp thử nghiệm

Để chuẩn bị chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa (theo các tài liệu Sluka et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, tập 302, trang 1146-50, 2002; Nagakura et al., Pain, tập 146, trang 26-33, 2009; Sluka et al., Pain, tập 146, trang 3-4, 2009), mà thường được sử dụng phổ biến trong nghiên cứu cơ bản đối với hội chứng đau cơ xơ hóa, nước muối có tính axit (100 μ L) được điều chỉnh đến pH bằng 4,0 được tiêm trong cơ vào cơ bắp chân sau bên phải của chuột cống Slc: (SD) (từ 6 đến 7 tuần tuổi, con đực; nguồn từ Japan SLC, Inc.) trong điều kiện gây mê bằng việc hít liên tục isofluran, hai lần (một lần vào mỗi ngày 1 và ngày 6, trong đó ngày 1 là ngày nước muối có tính axit được dùng đầu tiên). Các con chuột cống thu được theo cách trên được nuôi trong phòng nhân giống được kiểm soát ở nhiệt độ trong

phòng từ 21°C đến 25°C và độ ẩm trong phòng từ 40% đến 70% dưới điều kiện tiêu thụ tùy ý thức ăn và nước. Theo cùng cách đó, các con chuột cống được tiêm nước muối sinh lý trong cơ thay vì nước muối có tính axit được nuôi. Các con chuột cống được nuôi theo cách đó và không bị đau do hội chứng đau cơ xơ hóa (nhóm “nước muối sinh lý + nước cất” trên hình vẽ ở bên trái của Fig.16) được sử dụng trong thử nghiệm này.

Bảy ngày sau khi dùng lần đầu nước muối có tính axit, chứng loạn cảm đau ở mỗi con chuột cống được đo. Các con chuột cống, thể hiện ngưỡng đáp ứng 50% (giá trị trung bình của chân sau bên phải và chân sau bên trái) nhỏ hơn hoặc bằng 6 g, được chọn làm các con chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa có biểu hiện ban đầu của hội chứng đau cơ xơ hóa và được đưa qua thử nghiệm dùng liều dưới đây. Lưu ý rằng, việc đo chứng loạn cảm đau được thực hiện bằng việc sử dụng sợi von Frey theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu đã biết (xem tài liệu Chaplan et al., *Journal of Neuroscience Methods*, tập 53, trang 55-63, 1994).

Các con chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa thu được theo cách trên được chia thành các nhóm sao cho ngưỡng đáp ứng 50% của các nhóm riêng rẽ trở nên bằng nhau, và hợp chất theo ví dụ so sánh 1 (lượng từ 0,1 đến 1 mg/kg) hoặc đối chứng dương, pregabalin (10 mg/kg; nguồn từ Bosche Scientific), được hòa tan trong nước cất, được dùng qua miệng cho các con chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa vào ngày 7 sau khi dùng lần đầu nước muối có tính axit. Ngoài ra, nước cất được dùng qua miệng để kiểm soát các con chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa (nhóm “nước muối có tính axit + nước cất” trên Fig.16, bên trái). Lưu ý rằng nước cất được dùng qua miệng cho các con chuột cống không bị đau do hội chứng đau cơ xơ hóa (nhóm “nước muối sinh lý + nước cất”). Một giờ, hai giờ và ba giờ sau khi dùng qua miệng, chứng loạn cảm đau được đo trong các cá thể chuột cống để đánh giá tác dụng giảm đau của hợp chất thử nghiệm. Tại thời điểm này, giá trị ngưỡng đáp ứng 50% khi đo chứng loạn cảm đau trước khi dùng hợp chất thử nghiệm qua miệng vào ngày 7 sau khi dùng lần đầu nước muối có tính axit được xác định là giá trị ban đầu.

2. Kết quả

Các kết quả của hợp chất theo ví dụ so sánh 1 được thể hiện trên Fig.16, bên trái. Tương tự, hiệu quả của hợp chất theo ví dụ 11 được thể hiện trên Fig.13 (ví dụ 15) được thể hiện trên Fig.16, bên phải, để so sánh.

Trên Fig.16, bên trái, trục tung thể hiện ngưỡng đáp ứng 50% (g) (giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn, $n = 4$ đến 6). Giá trị bằng số cao hơn chỉ ra rằng chứng loạn cảm đau được cải thiện trong các con chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa. Trục hoành thể hiện giá trị ban đầu khi dùng các hợp chất thử nghiệm qua miệng (giá trị ban đầu) hoặc các mốc thời gian (giờ) từ khi dùng qua miệng. Trên Fig.16, bên trái, ký hiệu "‡" chỉ ra rằng giá trị này có ý nghĩa về mặt thống kê (‡: $p < 0,05$) là kết quả của kiểm định t không ghép cặp đa nhóm (được hiệu chỉnh bởi Dunnett) sử dụng nhóm "nước muối có tính axit + nước cất" ("nước muối có tính axit + nước cất" trên Fig.16, bên trái) trong mỗi lần đo làm đối chứng.

Trong nhóm dùng hợp chất theo ví dụ so sánh 1 qua miệng ("nước muối có tính axit + hợp chất theo ví dụ so sánh 1" trên Fig.16, bên trái), chứng loạn cảm đau được quan sát ở các con chuột cống có mô hình hội chứng đau cơ xơ hóa được cải thiện có ý nghĩa về mặt thống kê so với nhóm "nước muối có tính axit + nước cất", tương tự đối chứng dương, nghĩa là, nhóm dùng pregabalin qua miệng ("nước muối có tính axit + pregabalin" trên Fig.16, bên trái).

Mặc dù hợp chất theo ví dụ so sánh 1 thể hiện tác dụng giảm đau có ý nghĩa về mặt thống kê; tác dụng giảm đau có xu hướng giảm đáng kể 3 giờ sau khi dùng qua miệng. Ngược lại, hợp chất theo ví dụ 11 thể hiện tác dụng giảm đau có ý nghĩa về mặt thống kê và tác dụng giảm đau kéo dài đến 3 giờ sau khi dùng qua miệng. Do đó, chứng minh rằng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó thể hiện tác dụng giảm đau kéo dài chống lại hội chứng đau cơ xơ hóa, so với dẫn xuất imidazol đã bộc lộ trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4).

Ví dụ 16: Thử nghiệm độ ổn định trong vi thể gan của người, khỉ, chó và chuột nhắt

Độ ổn định của dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó chống lại sự chuyển hóa trong gan ở người, khỉ, chó và chuột nhắt được đánh giá bằng việc sử

dụng thử nghiệm độ ổn định trong vi thể gan, được biết là thử nghiệm đánh giá in vitro dùng để kiểm tra độ ổn định của hợp chất chống lại sự chuyển hóa trong gan.

1. Phương pháp thử nghiệm

Thử nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng hợp chất theo ví dụ 11, ví dụ so sánh 1 hoặc ví dụ so sánh 6 làm hợp chất thử nghiệm và vi thể gan ở người (nguồn từ Xenotech), vi thể gan ở khỉ (nguồn từ Xenotech), vi thể gan ở chó (nguồn từ Xenotech) hoặc vi thể gan ở chuột nhắt (nguồn từ Xenotech) làm vi thể gan.

Các chất phản ứng được sử dụng trong thử nghiệm độ ổn định trong vi thể gan được điều chế như sau. Muối D-glucoza 6-phosphat dinatri (dưới đây được gọi là G6P) được hòa tan bằng nước cất để điều chế dung dịch nước G6P (100 mmol/L). Glucoza 6-phosphat dehydrogenaza (1000 đơn vị) từ nấm men (dưới đây được gọi là G6PDH) được hòa tan bằng nước cất (5 mL) để điều chế dung dịch nước G6PDH (200 đơn vị/mL). $MgCl_2$ được hòa tan bằng nước cất để điều chế dung dịch nước $MgCl_2$ (100 mmol/L). Bổ sung 200 mmol/L dung dịch nước KH_2PO_4 (khoảng 130 mL) vào 200 mmol/L dung dịch nước K_2HPO_4 (500 mL) và độ pH của dung dịch tạo thành được điều chỉnh đến 7,4 để điều chế đệm KH_2PO_4/K_2HPO_4 200 mmol/L, pH bằng 7,4 (được gọi dưới đây là 200 mmol/L PB). β -nicotinamit-adenin dinucleotit phosphat, dạng khử, muối tetranatri (dưới đây được gọi là NADPH) được hòa tan bằng nước cất để điều chế dung dịch nước NADPH 10 mmol/L.

Thử nghiệm độ ổn định trong vi thể gan được thực hiện theo quy trình dưới đây. Đầu tiên, các chất phản ứng (ngoại trừ NADPH) được liệt kê trong bảng 2 được trộn để điều chế hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được phân phối vào bốn lỗ (lỗ ở 0 phút phản ứng, lỗ ở 30 phút phản ứng, lỗ ở 20 phút phản ứng, lỗ ở 10 phút phản ứng) của tấm chứa ống 96 lỗ (thiết bị BM; dưới đây được gọi là tấm) với lượng là 135 μ L mỗi lỗ. Toàn bộ tấm được đậy bằng nắp silicon và được ngâm trong bể nước ở nhiệt độ 37°C trong 10 phút để thực hiện ủ sơ bộ.

Sau khi ủ sơ bộ, bổ sung dung dịch nước NADPH 10 mmol/L (15,0 μ L) vào lỗ để phản ứng 30 phút. Tấm này được đậy bằng nắp và được ngâm trong bể nước ở nhiệt độ 37°C và bắt đầu phản ứng. Mười phút sau khi bắt đầu phản ứng, bổ sung dung dịch

nước NADPH 10 mmol/L (15,0 μ L) vào lỗ để phản ứng 20 phút. Hai mươi phút sau khi bắt đầu phản ứng, bổ sung dung dịch nước NADPH 10 mmol/L (15,0 μ L) vào lỗ để phản ứng 10 phút. Tấm này được ngâm tiếp trong bể nước ở nhiệt độ 37°C để tiếp tục phản ứng.

Ba mươi phút sau khi bắt đầu phản ứng, tấm này được lấy ra khỏi bể nước và bổ sung axetonitril (120 μ L) vào mỗi lỗ. Tấm này được đẩy lại, được trộn lắc bằng máy trộn Direct Mixer trong 10 giây và sau đó làm lạnh trên đá lạnh trong 10 phút để kết thúc phản ứng. Sau khi kết thúc phản ứng, bổ sung dung dịch nước NADPH 10 mmol/L (15,0 μ L) vào lỗ cho phản ứng 0 phút.

Bảng 2

Chất phản ứng (nồng độ)	Thể tích bổ sung (μ L)	Nồng độ cuối cùng
G6P (100 mmol/L)	15,0	10 mmol/L
G6PDH (200 đơn vị/mL)	0,75	1 đơn vị/mL
MgCl ₂ (100 mmol/L)	12,0	8 mmol/L
Vi thể gan của người, khỉ, chó hoặc chuột nhắt (20 mg/mL)	3,75	0,5 mg/mL
PB (200 mmol/L)	75,0	100 mmol/L
Hợp chất thử nghiệm (0,1 mmol/L)	3,0	2 μ mol/L
Nước cất	25,5	-
NADPH (10 mmol/L)	15,0	1 mmol/L
Tổng thể tích	150,0	-

Đối với hợp chất theo ví dụ 11, hỗn hợp phản ứng trong các lỗ riêng lẻ được ly tâm ở nhiệt độ 4°C và 2500 vòng/phút trong 10 phút và chất nổi bề mặt được phân tích LC/MS/MS. Các điều kiện phân tích LC/MS/MS như dưới đây.

Các điều kiện để phân tích vi thể gan ở người và chuột nhắt

Hệ thống HPLC	LC-20A/30A (Shimadzu Corporation)
Cột	Ascentis Express F5, 2,7 μ m 5 cm $\times$ 2,1 mm (SUPELCO)
Pha động	Dung dịch A: axit formic 0,1% thể tích trong nước Dung dịch B: axit formic 0,1% thể tích trong axetonitril
Tốc độ dòng	0,7 mL/phút
Chương trình gradien	Dung dịch B: 70 $\rightarrow$ 30 % thể tích

Các điều kiện để phân tích vi thể gan ở khỉ và chó

Hệ thống HPLC	Agilent 1200 (Agilent)
Cột	CHIRALCEL OZ-3R, 3 μ m 4,6 mm $\times$ 150 mm ID (DAICEL Corporation)
Pha động	Metanol : 2-propanol : etylendiamin = 500: 500: 0,1
Tốc độ dòng	0,5 mL/phút

Đối với hợp chất theo ví dụ so sánh 1, hỗn hợp phản ứng trong các lỗ riêng lẻ được ly tâm ở nhiệt độ 4°C và 2500 vòng/phút trong 10 phút và chất nổi bề mặt được phân tích LC/MS. Các điều kiện phân tích LC/MS như dưới đây.

Các điều kiện đối với vi thể gan ở người

Hệ thống HPLC	Waters HPLC (Waters)
Cột	BEH C18, 1,7 μ m 2,1 mm ID $\times$ 50 mm (Waters)

Pha động Dung dịch A: nước amoni bicacbonat 10 mM (pH 10)

Dung dịch B: axetonitril

Tốc độ dòng 0,3 mL/phút

Chương trình gradien Dung dịch B: 1 → 50 % thể tích

Các điều kiện đối với vi thể gan ở khỉ và chó

Hệ thống HPLC Waters HPLC (Waters)

Cột PC HILIC, 3 µm

2,0 mm ID × 50 mm (Shiseido Co., Ltd.)

Pha động Dung dịch A: axit formic 0,1% thể tích trong nước

Dung dịch B: axetonitril

Tốc độ dòng 0,55 mL/phút

Chương trình gradien Dung dịch B: 5 → 60 % thể tích

Các điều kiện đối với vi thể gan ở chuột nhắt

Hệ thống HPLC Waters HPLC (Waters)

Cột XBridge C18, 2,5 µm

2,1 mm ID × 50 mm (Waters)

Pha động Dung dịch A: amoni bicacbonat 10 mM (pH 10)

Dung dịch B: axetonitril

Tốc độ dòng 0,3 mL/phút

Chương trình gradien Dung dịch B: 1 → 20 % thể tích

Đối với hợp chất theo ví dụ so sánh 6, hỗn hợp phản ứng trong các lỗ riêng lẻ được ly tâm ở nhiệt độ 4°C và 2500 vòng/phút trong 10 phút và chất nổi bề mặt được phân tích LC/MS/MS. Các điều kiện phân tích LC/MS/MS như dưới đây.

Các điều kiện đối với vi thể gan ở người

Hệ thống HPLC Agilent 1200 (Agilent)

Cột	Unison UK-Silica
	50 mm × 3 mm (Unison)
Pha động	Dung dịch A: amoni axetat 0,05 mM (pH 4)
	Dung dịch B: axetonitril
Tốc độ dòng	0,5 mL/phút
Chương trình gradien	Dung dịch B: 50 % thể tích

Các điều kiện đối với vi thể gan ở khí và chó

Hệ thống HPLC	Agiletn 1200 (Agiletn)
Cột	CAPCELL PAK C18 MGIII, 5 µm
	2,0 mm ID × 50 mm (Shiseido Co., Ltd.)
Pha động	Dung dịch A: amoni format 10 mM (pH 3)
	Dung dịch B: axetonitril
Tốc độ dòng	0,4 mL/phút
Chương trình gradien	Dung dịch B: 1 → 90 % thể tích

Đối với sắc ký phổ của mỗi lỗ thu được bằng phân tích LC/MS hoặc phân tích LC/MS/MS, tỷ lệ phần dư của hợp chất thử nghiệm (%) tại mỗi thời điểm phản ứng t (phút) được tính toán dựa trên diện tích đỉnh tại thời điểm phản ứng 0 phút là 100%. Tỷ lệ phần dư của hợp chất thử nghiệm được vẽ trên một đồ thị loga duy nhất tương ứng với thời gian phản ứng và lắp vào biểu thức 1 dưới đây theo phương pháp bình phương tối thiểu để thu được về mặt tính toán hằng số tốc độ đào thải k (phút⁻¹). Giá trị k thu được chia cho (giá trị) nồng độ protein vi thể dựa trên biểu thức 2 dưới đây để thu được về mặt tính toán độ thanh thải nội tại trong gan, CL_{int} (mL/phút/mg).

Tỷ lệ phần dư của hợp chất thử nghiệm = $A \times \exp(-kt)$... Biểu thức 1

CL_{int} = k/nồng độ protein vi thể ... Biểu thức 2

2. Kết quả

Các giá trị độ thanh thải nội tại trong gan thu được từ thử nghiệm độ ổn định trong vi thể gan được thể hiện trong bảng 3. Lưu ý rằng, giá trị độ thanh thải nội tại trong gan càng lớn chỉ ra rằng sự chuyển hóa của hợp chất thử nghiệm trong vi thể gan càng nhanh. Từ viết tắt, "N.E." trong bảng chỉ ra rằng thử nghiệm này không được thực hiện.

Bảng 3

	Độ thanh thải nội tại trong gan			
Hợp chất thử nghiệm	(mL/phút/mg)			
	Người	Khỉ	Chó	Chuột nhắt
Hợp chất theo ví dụ 11	0,000	0,000	0,000	0,003
Hợp chất theo ví dụ so sánh 1	0,001	0,002	0,000	0,004
Hợp chất theo ví dụ so sánh 6	0,000	0,006	0,006	N.E.

Như được thể hiện trong bảng 3, các giá trị độ thanh thải nội tại trong gan của hợp chất thử nghiệm theo ví dụ 11 trong thử nghiệm độ ổn định trong vi thể gan nhìn chung là thấp ở tất cả các loài động vật được thử nghiệm trong ví dụ này, so với giá trị của hợp chất thử nghiệm theo ví dụ so sánh 1 hoặc ví dụ so sánh 6. Do đó, chứng minh rằng hợp chất theo ví dụ 11 ít được chuyển hóa trong gan người, khỉ, chó và chuột nhắt, nói cách khác, hợp chất này có mặt ổn định *in vivo*.

Từ các kết quả này, chứng minh rằng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có mặt *in vivo* ổn định hơn so với dẫn xuất imidazol đã bộc lộ trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4).

Ví dụ 17: Thử nghiệm dược động học (PK – pharmacokinetics)

Dùng làm hợp chất thử nghiệm, hợp chất theo ví dụ 11 hoặc ví dụ so sánh 2 được dùng trong tĩnh mạch hoặc qua miệng cho khỉ và nồng độ trong huyết tương sau khi dùng được đánh giá.

1. Phương pháp thử nghiệm

Các con khỉ đầu chó (4 đến 6 tuổi, con đực) được nuôi trong điều kiện tiêu thụ tùy ý thức ăn rắn (nguồn từ Oriental Yeast Co., Ltd) và nước máy và không ăn vào

buổi tối của ngày trước khi bắt đầu dùng và thực hiện thử nghiệm. Lưu ý rằng máu được lấy mẫu 4 giờ sau khi dùng liều (lúc 16:00 và sau 16:00), và sau đó lại bắt đầu cho ăn.

Hợp chất theo ví dụ 11 hoặc ví dụ so sánh 2 được dùng một lần trong tĩnh mạch (1 mg/kg) hoặc qua miệng (1 mg/kg) cho các con khi đầu chó. Dung dịch liều dùng trong tĩnh mạch của hợp chất theo ví dụ 11 hoặc ví dụ so sánh 2 được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất trong nước muối sinh lý được quy định bởi Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia) để thu được nồng độ là 10 mg/mL. Dung dịch liều dùng qua miệng của hợp chất theo ví dụ 11 hoặc ví dụ so sánh 2 được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất trong nước tiêm được quy định bởi Japanese Pharmacopoeia để thu được nồng độ là 1 mg/mL. Dung dịch liều dùng trong tĩnh mạch được tiêm qua tĩnh mạch nổi bằng cách sử dụng kim tiêm (đi kèm ống tiêm). Việc dùng liều qua miệng vào trong dạ dày được thực hiện bắt buộc bằng cách chèn ống thông vào trong khoang mũi.

Khi dung dịch liều để hợp chất theo ví dụ 11 hoặc ví dụ so sánh 2 được dùng trong tĩnh mạch, máu được thu từ tĩnh mạch đầu cẳng chân ở điều kiện không gây mê tại mỗi thời điểm (tổng cộng 9 điểm): ví dụ, trước khi dùng trong tĩnh mạch, 5, 15, 30 phút và 1, 2, 4, 8, 24 giờ sau khi dùng.

Khi dung dịch liều dùng qua miệng của hợp chất theo ví dụ 11 được dùng qua miệng, máu được thu từ tĩnh mạch đầu cẳng chân ở điều kiện không gây mê tại mỗi thời điểm (tổng cộng 9 điểm): ví dụ, trước khi dùng qua miệng, 15, 30, 45 phút và 1, 2, 4, 8, 24 giờ sau khi dùng. Khi dung dịch liều dùng qua miệng của hợp chất theo ví dụ so sánh 2 được dùng qua miệng, máu được lấy mẫu từ tĩnh mạch đầu cẳng chân ở điều kiện không gây mê tại mỗi thời điểm (tổng cộng 9 điểm): ví dụ, trước khi dùng qua miệng, 30 phút và 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24 giờ sau khi dùng.

Máu đã lấy được ly tâm ở nhiệt độ 4°C và 1800 x g trong 15 phút để thu được huyết tương. Sau đó, huyết tương thu được được bảo quản ở nhiệt độ khoảng -80°C cho đến khi sử dụng trong việc chuẩn bị các mẫu phân tích. Lưu ý rằng, huyết tương thu được từ khi đầu chó dùng hợp chất thử nghiệm, được gọi là mẫu huyết tương; trong khi huyết tương thu được từ khi đầu chó không được dùng hợp chất thử nghiệm, được gọi là mẫu huyết tương trống.

Bổ sung dung dịch chuẩn nội và 200 μL metanol vào mẫu huyết tương (50 μL) thu được từ khi đầu chó dùng hợp chất theo ví dụ 11 hoặc mẫu huyết tương (50 μL) được pha loãng thích hợp bằng mẫu huyết tương trống. Dung dịch tạo thành được trộn và được làm lạnh ở nhiệt độ 4°C trong 10 phút. Mẫu dùng làm đường cong chuẩn được chuẩn bị bằng cách bổ sung dung dịch chuẩn cho đường cong chuẩn vào mẫu huyết tương trống và xử lý hỗn hợp tạo thành theo cách tương tự. Sau khi làm lạnh, mỗi mẫu được quay ở nhiệt độ 4°C và 2.000 vòng/phút trong 10 phút bằng máy ly tâm (Hitachi Koki Co., Ltd.). Chất nổi bề mặt tạo thành được sử dụng làm mẫu để phân tích LC/MS/MS. Các điều kiện phân tích LC/MS/MS là giống như các điều kiện thực hiện thử nghiệm độ ổn định ở vi thể gan của khỉ và chó (Các điều kiện đối với vi thể gan ở khỉ và chó) của hợp chất theo ví dụ 11, được mô tả trong ví dụ 16.

Bổ sung dung dịch chuẩn nội và 150 μL metanol vào mẫu huyết tương (50 μL) thu được từ khi đầu chó dùng hợp chất theo ví dụ so sánh 2 hoặc mẫu huyết tương (50 μL) được pha loãng thích hợp bằng mẫu huyết tương trống. Dung dịch tạo thành được trộn và được làm lạnh ở nhiệt độ 4°C trong 10 phút. Mẫu dùng làm đường cong chuẩn được chuẩn bị bằng cách bổ sung dung dịch chuẩn cho đường cong chuẩn vào mẫu huyết tương trống và xử lý hỗn hợp tạo thành theo cách tương tự. Sau khi làm lạnh, mỗi mẫu được quay ở nhiệt độ 4°C và 2.000 vòng/phút trong 10 phút bằng máy ly tâm (Hitachi Koki Co., Ltd.). Chất nổi bề mặt tạo thành được pha loãng 10 lần bằng 70% thể tích axetonitril chứa axit formic 0,1% thể tích và dùng làm mẫu phân tích LC/MS/MS. Các điều kiện phân tích LC/MS/MS như dưới đây.

Hệ thống HPLC	Agilent 1200 (Agilent)
Cột	Ascentis Express F5, 2,7 μm 5 cm $\times$ 2,1 mm (SUPELCO)
Pha động	Dung dịch A: axit formic 0,1% thể tích trong nước Dung dịch B: axit formic 0,1% thể tích trong axetonitril
Tốc độ dòng	0,7 mL/phút
Chương trình gradien	Dung dịch B: 70 $\rightarrow$ 30 % thể tích

Dựa trên các kết quả phân tích LC/MS/MS, đường cong chuẩn được chuẩn bị bằng cách sử dụng máy Phân tích 1.6.2 (Analysis 1.6.2) (được sản xuất bởi Applied Biosystems) và nồng độ của các hợp chất thử nghiệm trong các mẫu phân tích được tính toán. Nồng độ hợp chất thử nghiệm trong huyết tương tại mỗi thời điểm lấy mẫu trong trường hợp dùng trong tĩnh mạch hoặc dùng qua miệng được tính toán và phân tích PK được thực hiện đối với các cá thể khỉ. Các thông số PK được tính toán bằng cách sử dụng WinNonlin (Pharsight), theo sự phân tích không phụ thuộc mô hình (dùng trong tĩnh mạch: dùng bằng cách tiêm một liều IV, dùng qua miệng: dùng ngoài mạch; khối lượng = 1/y trong cả hai cách dùng). Ngoài ra, độ sinh khả dụng (BA - bioavailability) được tính toán dựa trên biểu thức 3 dưới đây bằng cách lấy $AUC_{0-\infty iv}$ (thời gian từ 0 đến ∞) tại thời điểm dùng trong tĩnh mạch và $AUC_{0-\infty po}$ (thời gian từ 0 đến ∞) tại thời điểm dùng qua miệng chia cho các giá trị liều tương ứng để thu được các giá trị chuẩn hóa.

$$\text{Độ sinh khả dụng} = (AUC_{0-\infty, po}/\text{liều})/(AUC_{0-\infty, iv}/\text{liều}) \dots \text{Biểu thức 3}$$

2. Kết quả

Đường cong thời gian-nồng độ trong huyết tương của hợp chất theo ví dụ 11 được thể hiện trên Fig.17 và đường cong thời gian-nồng độ trong huyết tương của hợp chất theo ví dụ so sánh 2 được thể hiện trên Fig.18. Mỗi điểm và vạch trên đồ thị là nồng độ trong huyết tương trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn tại mỗi điểm thời gian. Các thông số PK được thể hiện trong bảng 4. C_{max} (ng/mL) là nồng độ trong huyết tương tối đa trong trường hợp dùng qua miệng; $AUC_{0-\infty, po}$ (ng.giờ/mL) là diện tích dưới đường cong nồng độ trong huyết tương trong trường hợp dùng qua miệng; $t_{1/2}$ (giờ) là thời gian bán hủy trong huyết tương trong trường hợp dùng qua miệng; CL_{tot} (mL/giờ/kg) là độ thanh thải toàn cơ thể trong trường hợp dùng trong tĩnh mạch; và BA (%) là độ sinh khả dụng.

Bảng 4

Các thông số PK	Hợp chất thử nghiệm	Hợp chất theo ví dụ 11	Hợp chất theo ví dụ so sánh 2
C_{max} (ng/mL)	Dùng qua miệng	279	146
$AUC_{0-\infty, po}$ (ng giờ/mL)		2731	849

$t_{1/2}$ (giờ)		7,55	6,56
CL_{tot} (mL/giờ/kg)	Dùng trong tĩnh mạch	195	501
BA(%)		52,6	42,6

Như được thể hiện trên Fig.17 và Fig.18, nồng độ trong huyết tương trung bình của hợp chất theo ví dụ 11 sau khi cho khi đầu chó dùng liều là cao hơn nồng độ trong huyết tương trung bình của hợp chất theo ví dụ so sánh 2 sau khi cho khi đầu chó dùng liều tại tất cả các điểm thời gian.

Như được thể hiện trong bảng 4, nồng độ trong huyết tương tối đa (C_{max}) của hợp chất theo ví dụ 11 trong trường hợp dùng qua miệng là 279 ng/mL; trong khi C_{max} của hợp chất theo ví dụ so sánh 2 là 146 ng/mL. Thời gian bán hủy ($t_{1/2}$) của hợp chất theo ví dụ 11 trong huyết tương trong trường hợp dùng qua miệng là 7,55 giờ; trong khi $t_{1/2}$ của hợp chất theo ví dụ so sánh 2 là 6,56 giờ. Độ thanh thải toàn cơ thể (CL_{tot}) của hợp chất theo ví dụ 11 thể hiện tốc độ đào thải của hợp chất là 195 mL/giờ/kg; trong khi CL_{tot} của hợp chất theo ví dụ so sánh 2 là 501 mL/giờ/kg. Độ sinh khả dụng của hợp chất theo ví dụ 11 thể hiện phần trăm hấp thụ qua miệng của hợp chất là 52,6%; trong khi BA của hợp chất theo ví dụ so sánh 2 là 42,6%.

Từ các kết quả này, chứng minh rằng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó có khả năng hấp thụ qua miệng cao hơn và có thể tạo ra nồng độ trong huyết tương cao hơn so với dẫn xuất imidazol đã mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4).

Ví dụ 18: Đánh giá khả năng cảm ứng tạo không bào trong chất tế bào sử dụng các tế bào cơ trơn động mạch chủ

Khả năng cảm ứng tạo không bào trong chất tế bào bằng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó được đánh giá bằng cách sử dụng các tế bào cơ trơn động mạch chủ làm hệ thống đánh giá *in vitro* khả năng cảm ứng tạo không bào trong chất tế bào bằng hợp chất.

1. Phương pháp thử nghiệm

Hợp chất thử nghiệm là hợp chất theo ví dụ 3, 9, 11, 12 hoặc các hợp chất theo các ví dụ so sánh từ 2 đến 6 được sử dụng. Các tế bào cơ trơn động mạch chủ ở chó (các tế bào cơ trơn động mạch chủ ở chó, nguồn cung cấp: Toyobo Co., Ltd.) hoặc các tế bào cơ trơn động mạch chủ ở người (T/G HA-VSMG, nguồn cung cấp: ATCC) được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm (nồng độ 1,0 hoặc 1,2 mmol/L) trong 24 giờ hoặc 2 tuần. Các tế bào này được nhuộm với HE, hóa mô miễn dịch bằng LAMP-2 hoặc xanh toluidin, và sau đó sự có mặt hoặc không có mặt của hiện tượng tạo không bào trong chất tế bào được xác định bằng cách sử dụng kính hiển vi quang học.

2. Kết quả

Các kết quả đánh giá khả năng cảm ứng tạo không bào trong chất tế bào được thể hiện trong bảng 5 và 6. Bảng 5 thể hiện các kết quả đánh giá bằng cách sử dụng các tế bào cơ trơn động mạch chủ ở chó (nồng độ hợp chất thử nghiệm: 1,0 mmol/L, thời gian xử lý bằng hợp chất thử nghiệm: 24 giờ); trong khi bảng 6 thể hiện các kết quả đánh giá bằng cách sử dụng các tế bào cơ trơn động mạch chủ ở người (nồng độ hợp chất thử nghiệm: 1,0 hoặc 1,2 mmol/L, thời gian xử lý bằng hợp chất thử nghiệm: 24 giờ hoặc 2 tuần). Thuật ngữ "có mặt" trong bảng có nghĩa là quan sát thấy hiện tượng tạo không bào trong chất tế bào; trong khi thuật ngữ "không có mặt" có nghĩa là không quan sát thấy hiện tượng tạo không bào trong chất tế bào.

Bảng 5

Các tế bào cơ trơn động mạch chủ ở chó	
Hợp chất thử nghiệm Nồng độ: 1,0 mmol/L Thời gian xử lý: 24 giờ	Khả năng cảm ứng tạo không bào trong chất tế bào
Hợp chất theo ví dụ 11	Không có mặt
Hợp chất theo ví dụ so sánh 2	Có mặt
Hợp chất theo ví dụ so sánh 3	Có mặt
Hợp chất theo ví dụ so sánh 4	Có mặt
Hợp chất theo ví dụ so sánh 5	Có mặt
Hợp chất theo ví dụ so sánh 6	Có mặt

Như được thể hiện trong bảng 5, khả năng cảm ứng tạo không bào trong chất tế bào trong các tế bào cơ trơn động mạch chủ ở chó bằng hợp chất theo ví dụ 11 được đánh giá là "không có mặt", nghĩa là không quan sát thấy hiện tượng tạo không bào trong chất tế bào. Ngược lại, thấy rằng tất cả các hợp chất theo các ví dụ so sánh có khả năng cảm ứng tạo không bào trong chất tế bào trong các tế bào cơ trơn động mạch chủ ở chó.

Bảng 6

Các tế bào cơ trơn động mạch chủ ở người		
Hợp chất thử nghiệm		Khả năng cảm ứng tạo không bào trong chất tế bào
Hợp chất theo ví dụ 3	Nồng độ: 1,2 mmol/L Thời gian xử lý: 24 giờ	Không có mặt
Hợp chất theo ví dụ 9	Nồng độ: 1,2 mmol/L Thời gian xử lý: 24 giờ	Không có mặt
Hợp chất theo ví dụ 11	Nồng độ: 1,0 mmol/L Thời gian xử lý: 24 giờ	Không có mặt
Hợp chất theo ví dụ 11	Nồng độ: 1,0 mmol/L Thời gian xử lý: 2 tuần	Không có mặt
Hợp chất theo ví dụ 12	Nồng độ: 1,0 mmol/L Thời gian xử lý: 24 giờ	Không có mặt
Hợp chất theo ví dụ so sánh 2	Nồng độ: 1,0 mmol/L Thời gian xử lý: 24 giờ	Có mặt

Như được thể hiện trong bảng 6, khả năng cảm ứng tạo không bào trong chất tế bào ở người các tế bào cơ trơn động mạch chủ bằng hợp chất theo ví dụ 3, 9, 11 hoặc 12 được đánh giá là "không có mặt", nghĩa là không quan sát thấy hiện tượng tạo không bào trong chất tế bào. Ngoài ra, không quan sát thấy hiện tượng tạo không bào trong chất tế bào bằng hợp chất theo ví dụ 11 thậm chí nếu thời gian xử lý được kéo dài đến hai tuần. Ngược lại, thấy rằng hợp chất theo ví dụ so sánh 2 có khả năng cảm ứng tạo không bào trong chất tế bào ở các tế bào cơ trơn động mạch chủ ở người.

Từ các kết quả này, chứng minh rằng không quan sát thấy khả năng cảm ứng tạo không bào trong chất tế bào bằng dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó; tuy nhiên, dẫn xuất imidazol đã được mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4) có khả năng cảm ứng tạo không bào trong chất tế bào.

Ví dụ 19: Đánh giá độ an toàn ở chuột cống

Độ an toàn của dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó được đánh giá bằng việc cho các con chuột cống thử nghiệm dùng qua miệng trong hai tuần.

1. Phương pháp thử nghiệm

Hợp chất thử nghiệm là hợp chất theo ví dụ 11 hoặc ví dụ so sánh 2 được sử dụng. Hợp chất theo ví dụ 11 hoặc ví dụ so sánh 2 này được dùng qua miệng cho chuột cống Crl: CD (SD) (7 tuần tuổi, con cái và con đực; nguồn từ Charles River Laboratories, Inc.), trong 2 tuần. Quan sát lâm sàng, đo trọng lượng cơ thể, đo sự tiêu thụ thức ăn, kiểm tra nhãn khoa (hợp chất theo ví dụ 11, dùng một mình), xét nghiệm huyết học, xét nghiệm hóa máu, xét nghiệm nước tiểu, kiểm tra tủy xương, kiểm tra giải phẫu bệnh học, đo khối lượng cơ quan, kiểm tra mô bệnh lý và thử nghiệm miễn dịch độc được thực hiện. Ngoài ra, việc xác định độ độc động học (TK - toxicokinetic) được thực hiện vào ngày 1 và ngày 14 sau khi dùng liều. Mọi hợp chất thử nghiệm được xác nhận là đã được kiểm tra. Liều dùng của hợp chất thử nghiệm được quy định là 0, 250, 500, 1000 mg/kg/ngày và thể tích dùng được quy định là 10 mL/kg. Dung môi là nước muối đệm phosphat được sử dụng cho hợp chất theo ví dụ 11 và nước cất được sử dụng cho hợp chất theo ví dụ so sánh 2.

2. Kết quả

Ở chuột cống dùng hợp chất theo ví dụ so sánh 2 qua miệng với liều là 250 mg/kg/ngày trong 2 tuần, không quan sát thấy biểu hiện bất thường ở một trong số các mục kiểm tra. Tuy nhiên, trong trường hợp hợp chất theo ví dụ so sánh 2 được dùng với liều là 500 mg/kg/ngày hoặc cao hơn, quan sát thấy hiện tượng tạo không bào trong ví dụ, môi trường mạch máu của tuyến dưới hàm dưới. Do đó, nồng độ hợp chất theo ví dụ so sánh 2 mà không quan sát thấy tác dụng phụ được ước tính là 250 mg/kg/ngày. Ngược lại, trong trường hợp chuột cống dùng hợp chất theo ví dụ 11 với liều lên đến

1000 mg/kg/ngày, không quan sát hiện tượng bất thường ở một trong số các mục kiểm tra. Do đó, nồng độ hợp chất theo ví dụ 11 mà không quan sát thấy tác dụng phụ được ước tính là lớn hơn hoặc bằng 1000 mg/kg/ngày.

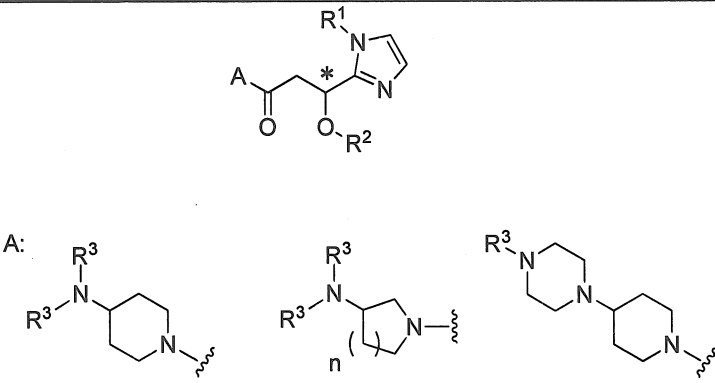
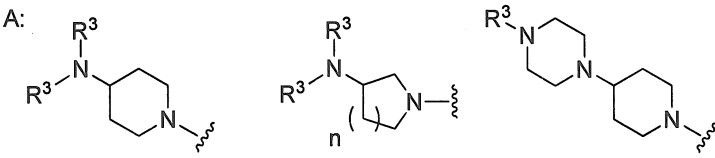
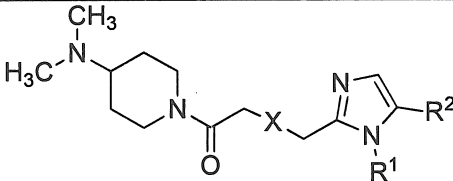
Từ các kết quả này, chứng minh rằng nồng độ dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó mà không quan sát thấy tác dụng phụ là cao so với nồng độ dẫn xuất imidazol đã mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4).

Các tính chất liên quan đến thuốc (hiệu lực của thuốc, dược động học và độ an toàn) của dẫn xuất amin dạng vòng (I) theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó, thu được từ các kết quả theo các ví dụ nêu trên được thể hiện trong bảng 7 khi so sánh với các tính chất của dẫn xuất imidazol đã mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4). Các công thức chung của dẫn xuất amin dạng vòng (I) theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó và dẫn xuất imidazol đã mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4) được thể hiện trong bảng 8.

Bảng 7

Đối tượng so sánh		Dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó	Dẫn xuất imidazol đã mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4)
Các mục so sánh			
Hiệu lực	Liều	Thấp hơn	Thấp
	Tính ổn định	Dài	Ngắn
Dược động học	Độ ổn định chuyển hóa	Cao hơn	Cao
	Khả năng hấp thụ qua đường miệng	Cao	Thấp
	Nồng độ trong huyết tương	Cao	Thấp
Độ an toàn	Mức không gây độc	Cao	Thấp
	Khả năng cảm ứng tạo không bào trong chất tế bào	Không có mặt	Có mặt

Bảng 8

Đối tượng so sánh	Công thức chung
Dẫn xuất amin dạng vòng (I) hoặc muối được dụng của nó	 The structure shows a cyclic amine with a substituent A at the 2-position. The substituent A is defined as: A: 
Dẫn xuất imidazol đã mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4)	 [trong đó R¹ là nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyloxy có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, R² là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen; và X là liên kết đơn hoặc liên kết đôi.]

Như được thể hiện trong bảng 7, dẫn xuất amin dạng vòng (I) theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó đã được chứng minh là có các tính chất tuyệt vời làm thuốc hơn so với dẫn xuất imidazol đã mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4) liên quan đến tất cả các mục so sánh (hiệu lực, được động học và độ an toàn).

Dẫn xuất imidazol đã mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4) được thể hiện bằng công thức chung được bộc lộ trong phần dưới của bảng 8. Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4, đoạn [0209]) bộc lộ rằng nếu cấu trúc hóa học được thể hiện bằng công thức chung được mô tả trong phần dưới của bảng 8 được chuyển hóa thành cấu trúc (hóa học) khác, nghĩa là, "nếu nhóm dimetyl amino, X hoặc nhóm imidazolyl được thay thế bằng một nhóm hoặc cấu trúc khác, thì tác dụng giảm đau về cơ bản là giảm". Ngược lại, dẫn xuất amin dạng vòng (I) theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó tương ứng với hợp chất được thể hiện bằng cấu trúc hóa học thu được bằng cách thay thế cấu trúc hóa học X được thể hiện trong công thức chung trong phần dưới của bảng 8 bằng một cấu trúc hóa học khác.

Tuy nhiên, dẫn xuất amin dạng vòng (I) theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó không chỉ có tác dụng giảm đau tuyệt vời mà còn ổn định về hiệu lực, không giống dẫn xuất imidazol đã mô tả trong Công bố quốc tế số WO 2013/147160 (tài liệu sáng chế 4), và dẫn xuất amin dạng vòng (I) theo sáng chế còn có độ an toàn cao và dược động học tuyệt vời (ví dụ, độ ổn định chuyển hóa, khả năng hấp thụ qua đường miệng và nồng độ trong huyết tương). Do đó, dẫn xuất amin dạng vòng (I) theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó được phát hiện là hợp chất có các đặc tính tuyệt vời làm thuốc.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

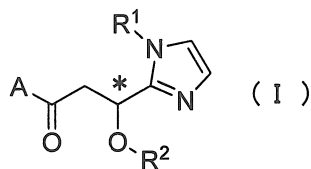
Dẫn xuất amin dạng vòng theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể được sử dụng làm thuốc cho các triệu chứng đau vì nó có thể thể hiện tác dụng giảm đau chống lại chứng đau, cụ thể là, chứng đau thần kinh hoặc hội chứng đau cơ xơ hóa.

Dẫn xuất amin dạng vòng theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có độ an toàn cao, đặc tính dược động học tuyệt vời như độ ổn định chuyển hóa, khả năng hấp thụ qua đường miệng và nồng độ trong huyết tương, và độ ổn định hiệu lực của dược chất, và do đó, dẫn xuất này là hữu ích để làm chất điều trị chứng đau, cụ thể là chứng đau thần kinh hoặc hội chứng đau cơ xơ hóa.

YÊU CẦU BẢO HỘ

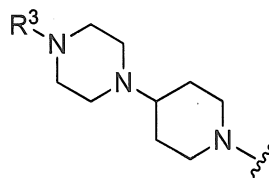
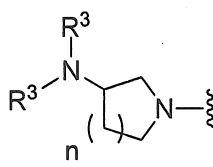
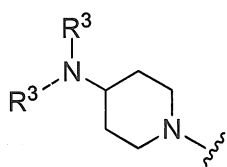
1. Dẫn xuất amin dạng vòng được thể hiện bằng công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó:

Công thức 1



trong đó cacbon được đánh dấu * là cacbon không đối xứng; và A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa), (IIb) hoặc (IIc):

Công thức 2



trong đó R¹ là nhóm methyl hoặc nhóm etyl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen, R² là nguyên tử hydro hoặc nhóm alkylcarbonyl có từ 2 đến 5 nguyên tử cacbon, mỗi R³ độc lập là nhóm methyl hoặc nhóm etyl và n là 1 hoặc 2.

2. Dẫn xuất amin dạng vòng hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa).

3. Dẫn xuất amin dạng vòng hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIb) hoặc (IIc).

4. Dẫn xuất amin dạng vòng hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó A là nhóm được thể hiện bằng công thức chung (IIa) và cấu hình hóa học lập thể của cacbon không đối xứng được đánh dấu * là S.

5. Dẫn xuất amin dạng vòng hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R¹ là nhóm methyl hoặc nhóm etyl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo.

6. Dẫn xuất amin dạng vòng hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 là nhóm methyl, nhóm etyl, nhóm diflometyl hoặc nhóm 2,2,2-trifloetyl.
7. Thuốc chứa thành phần hoạt tính là dẫn xuất amin dạng vòng hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.
8. Chất giảm đau chứa thành phần hoạt tính là dẫn xuất amin dạng vòng hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.
9. Chất điều trị dùng cho chứng đau thần kinh chứa thành phần hoạt tính là dẫn xuất amin dạng vòng hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.
10. Chất điều trị dùng cho hội chứng đau cơ xơ hóa chứa thành phần hoạt tính là dẫn xuất amin dạng vòng hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.

Fig.1

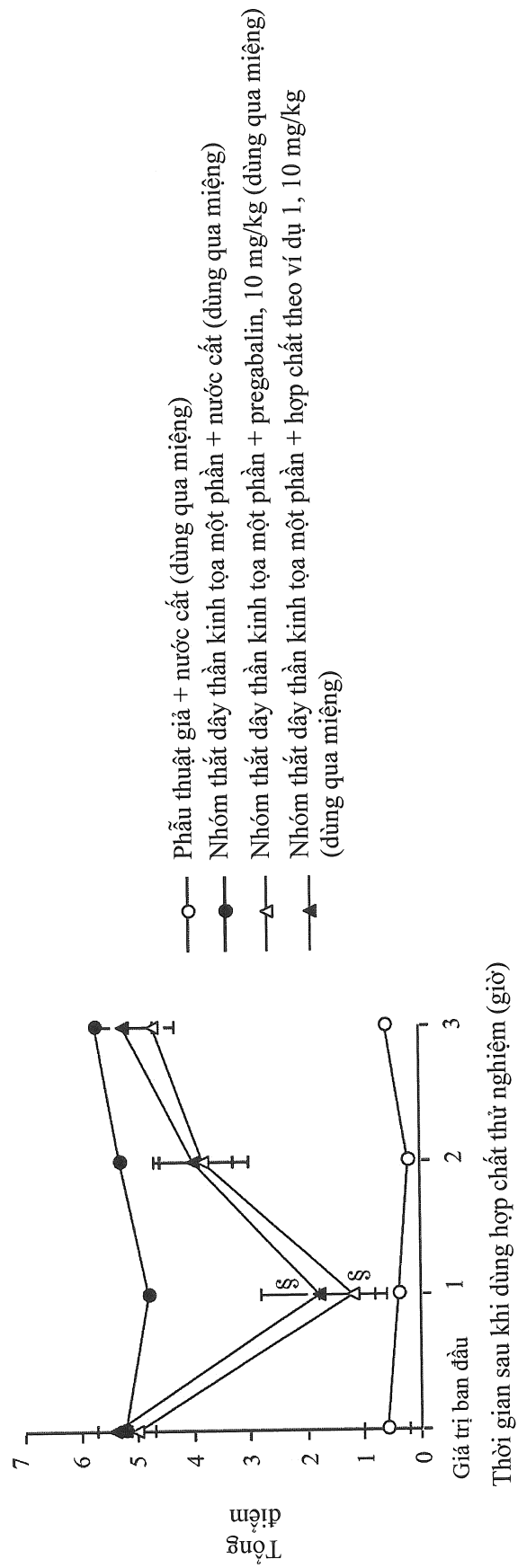


Fig.2

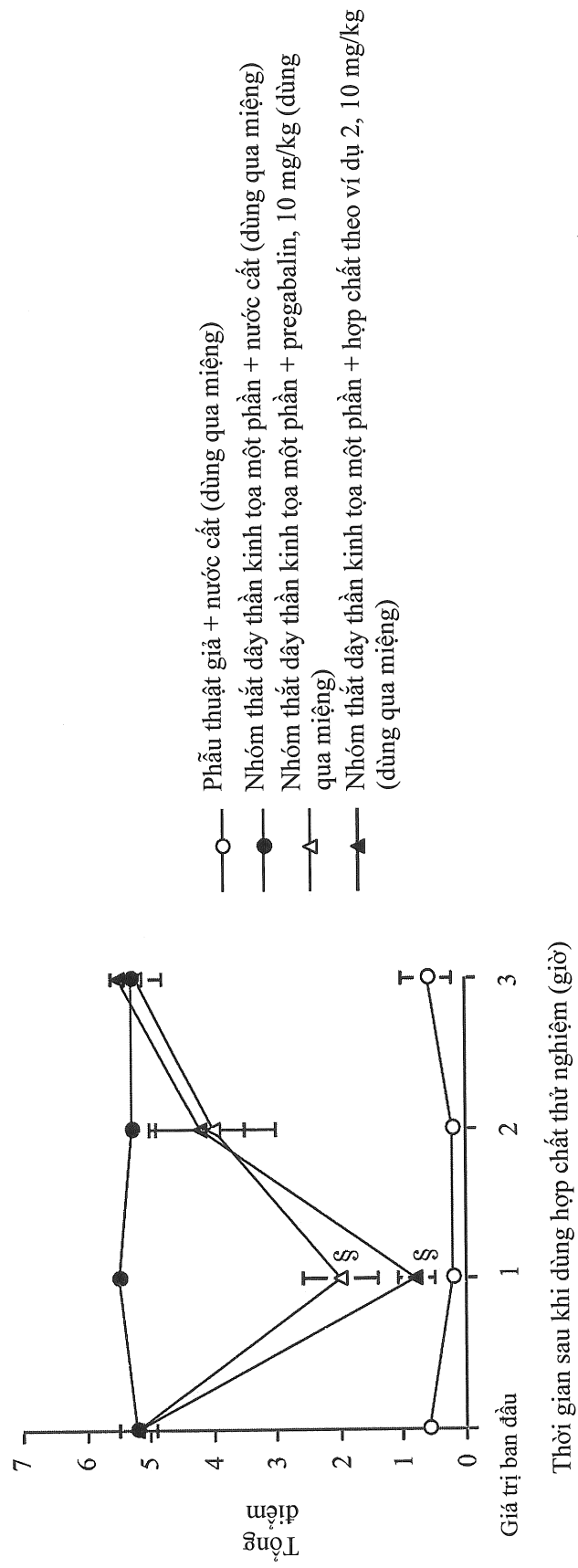


Fig.3

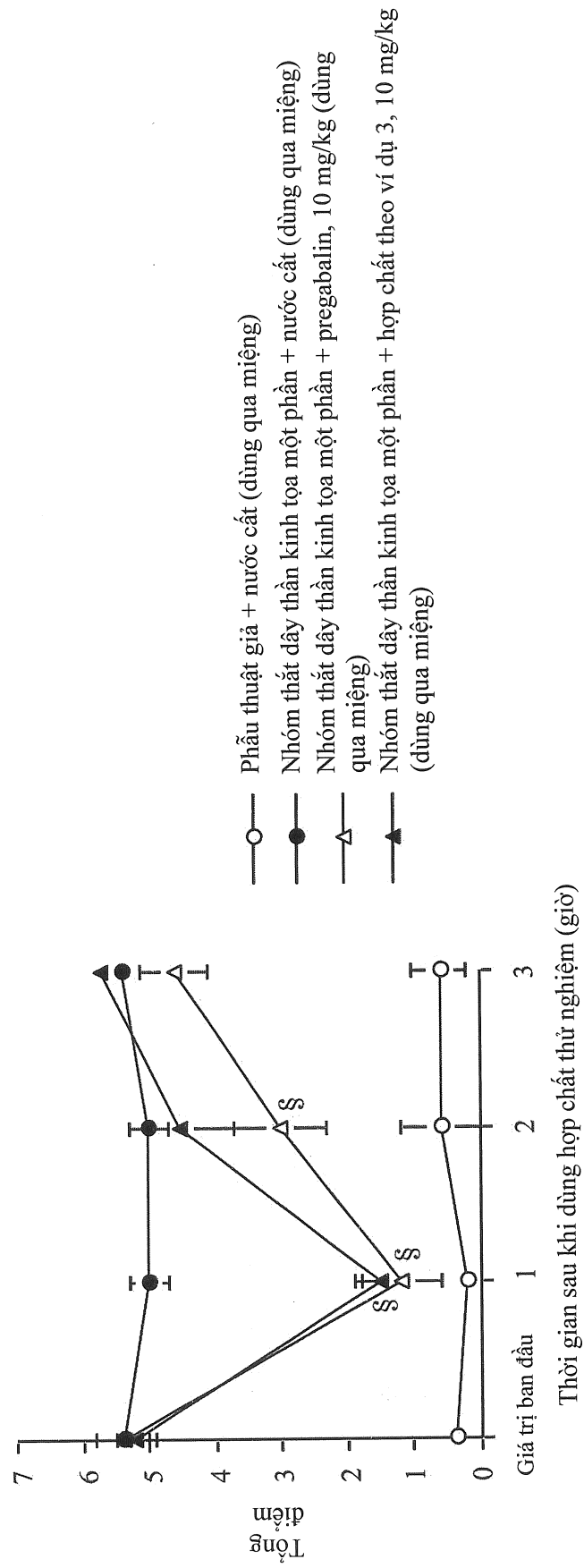


Fig.4

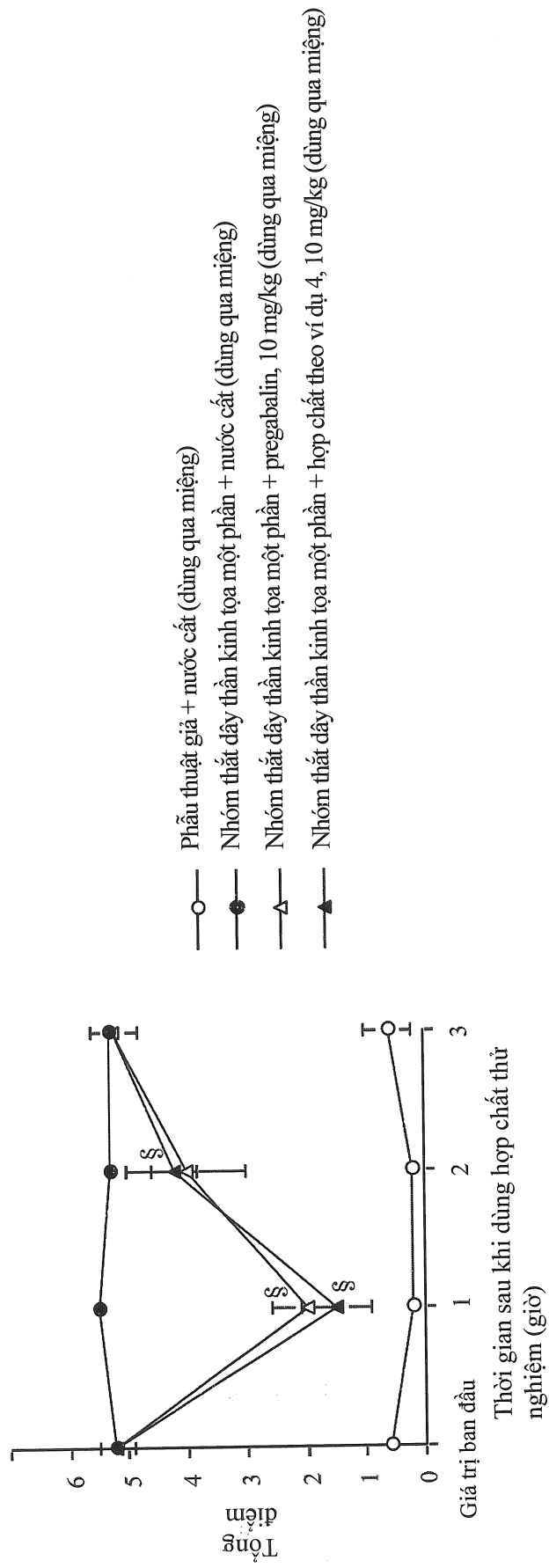


Fig.5

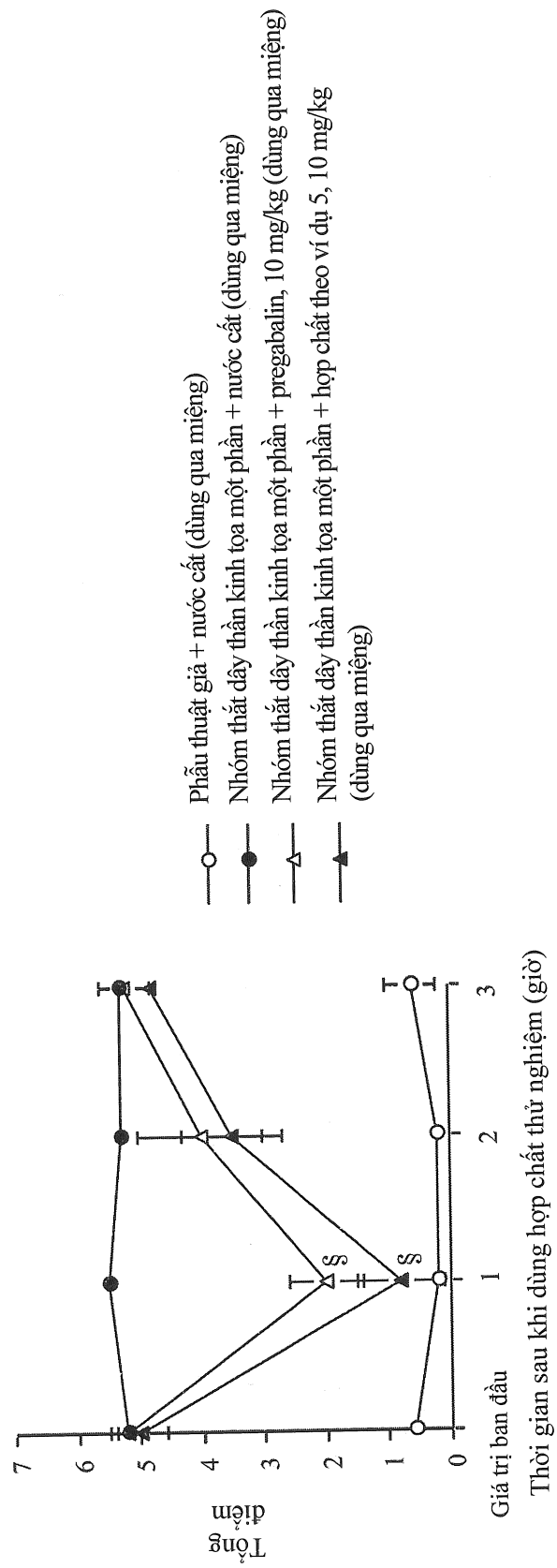


Fig.6

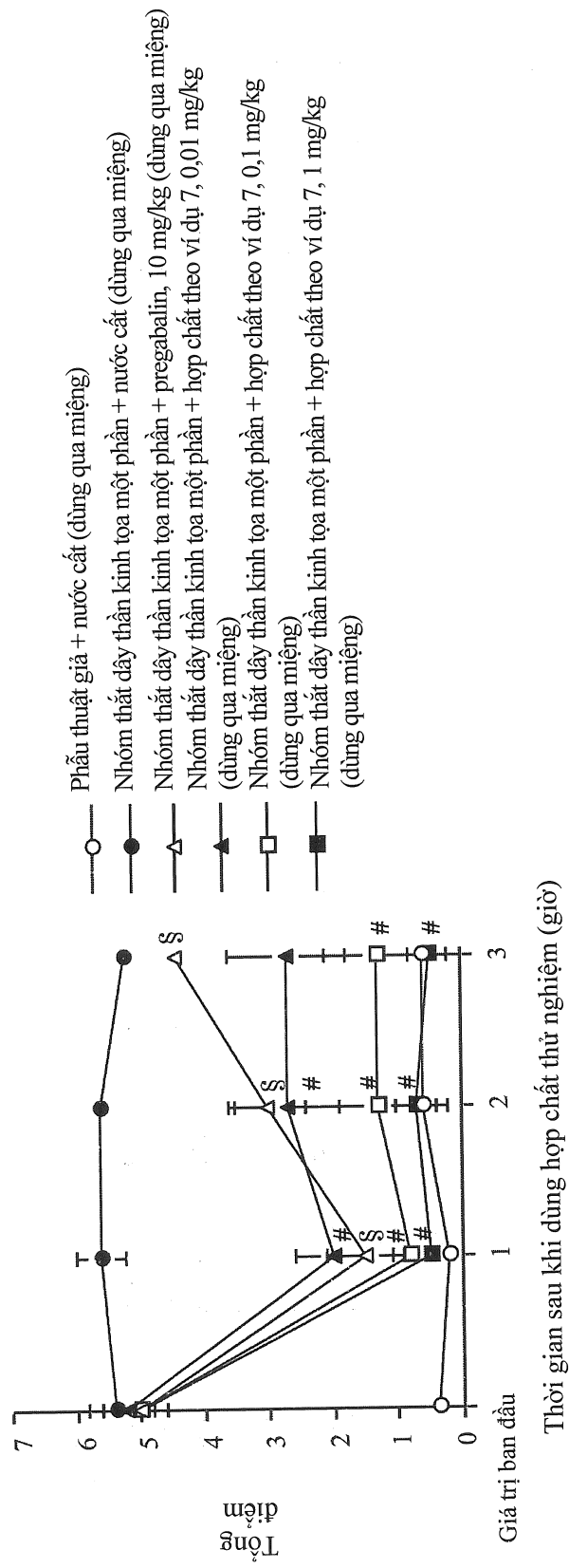


Fig.7

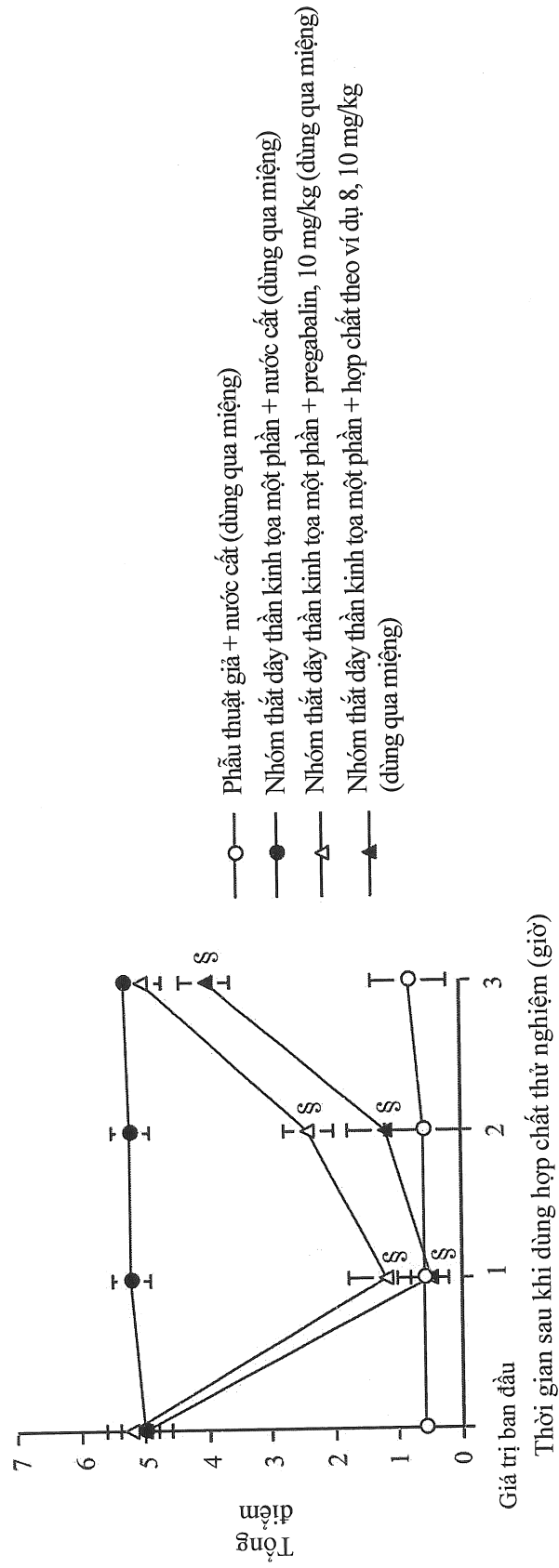


Fig.8

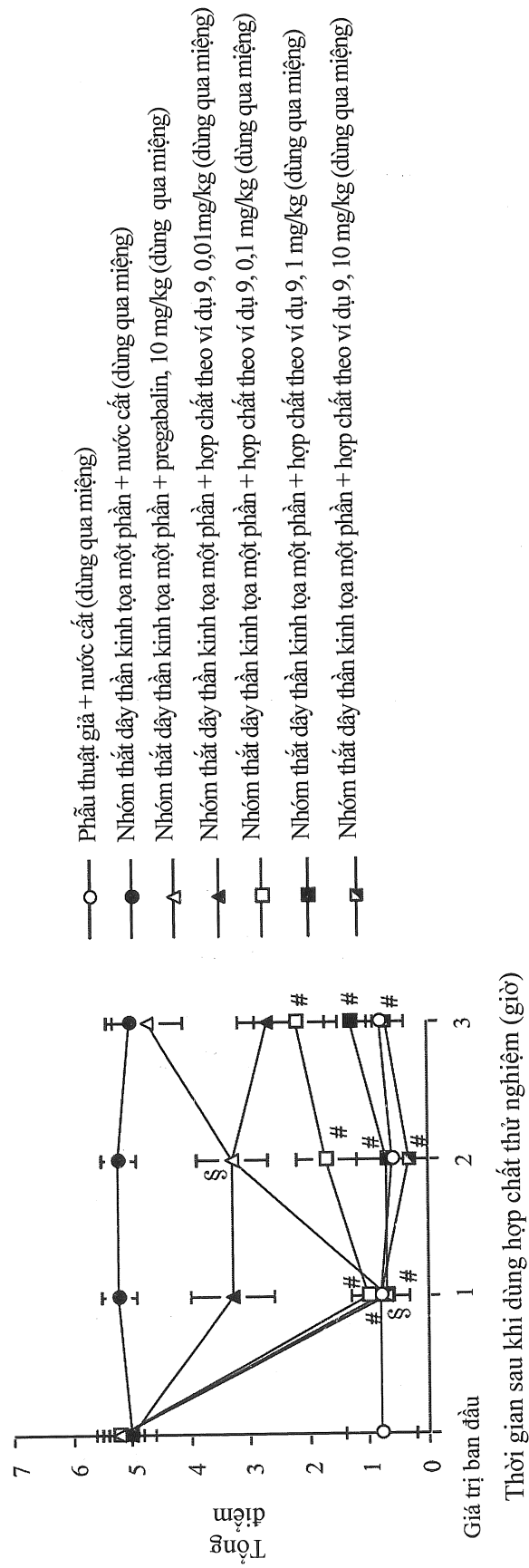


Fig.9

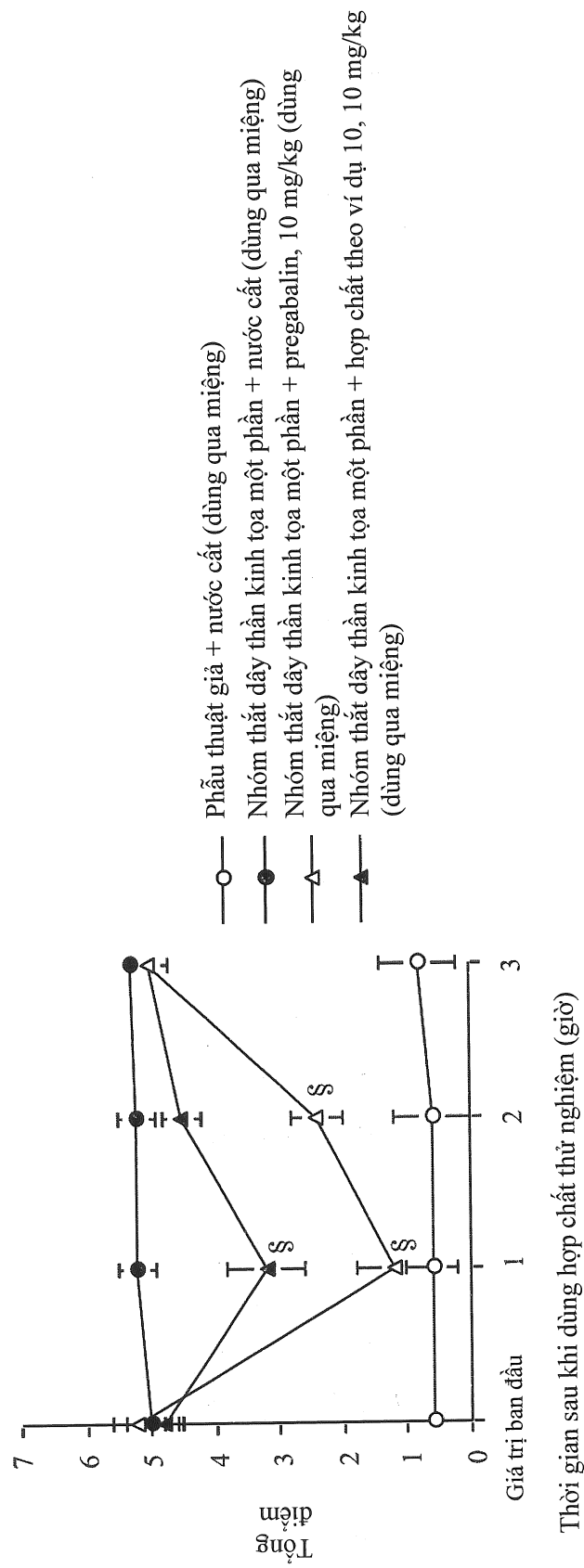


Fig. 10

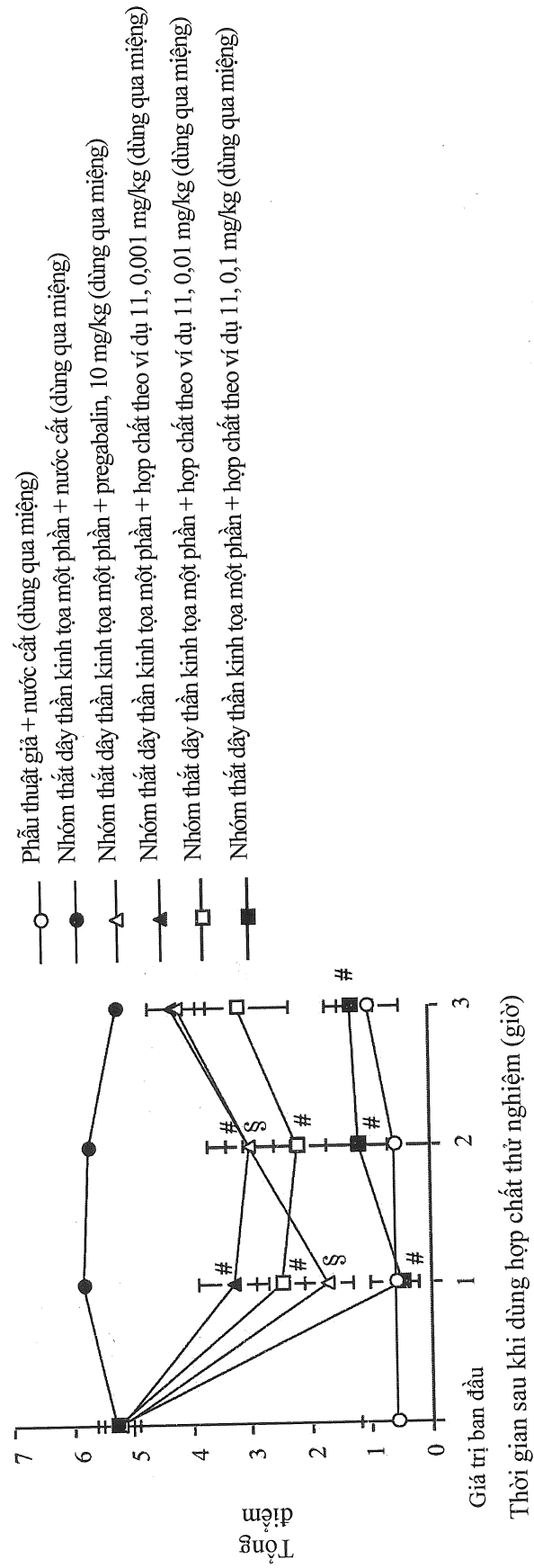


Fig. 11

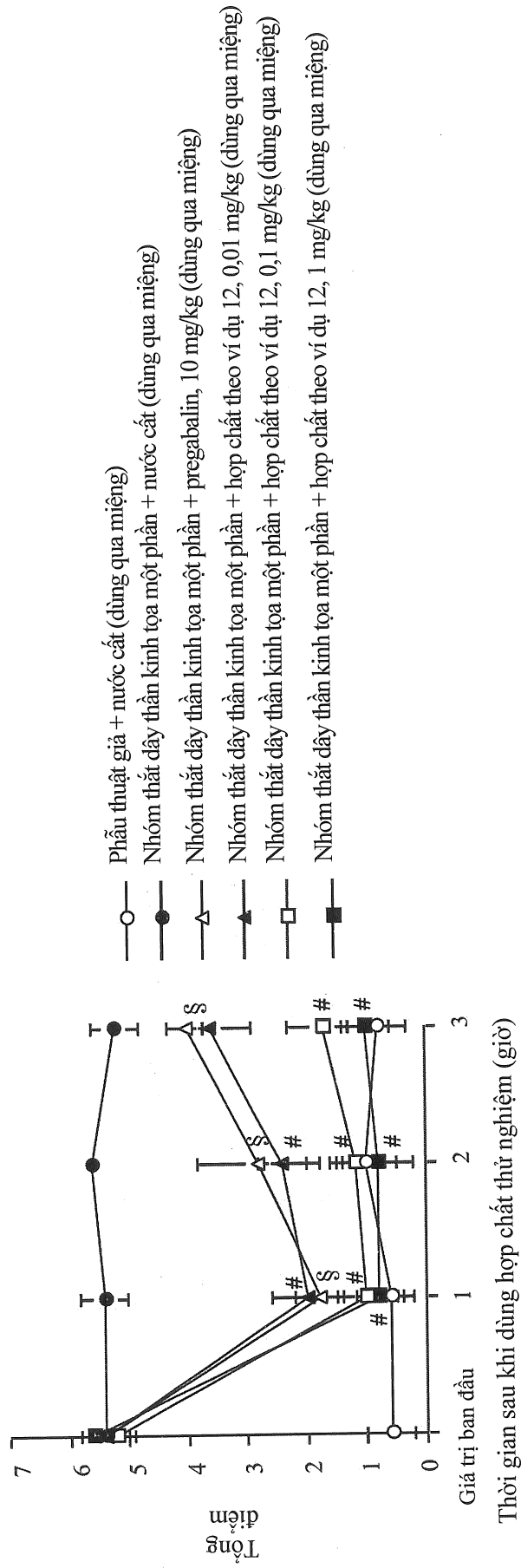


Fig. 12

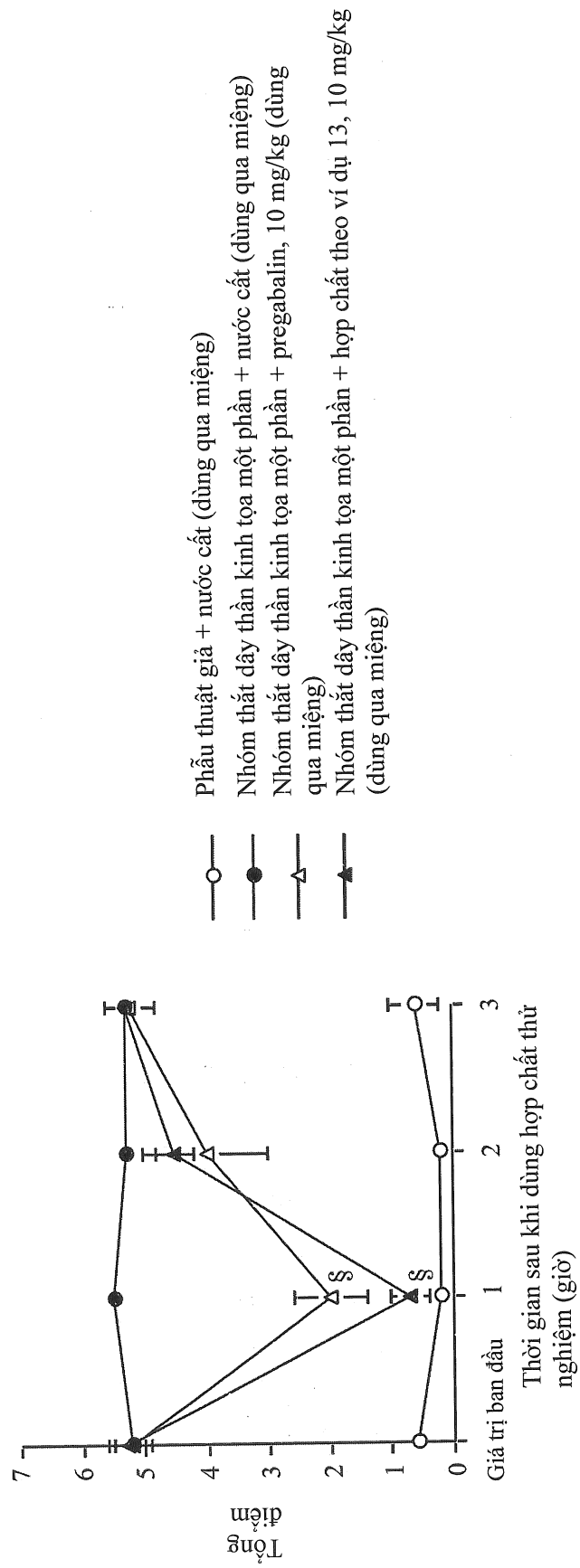


Fig. 13

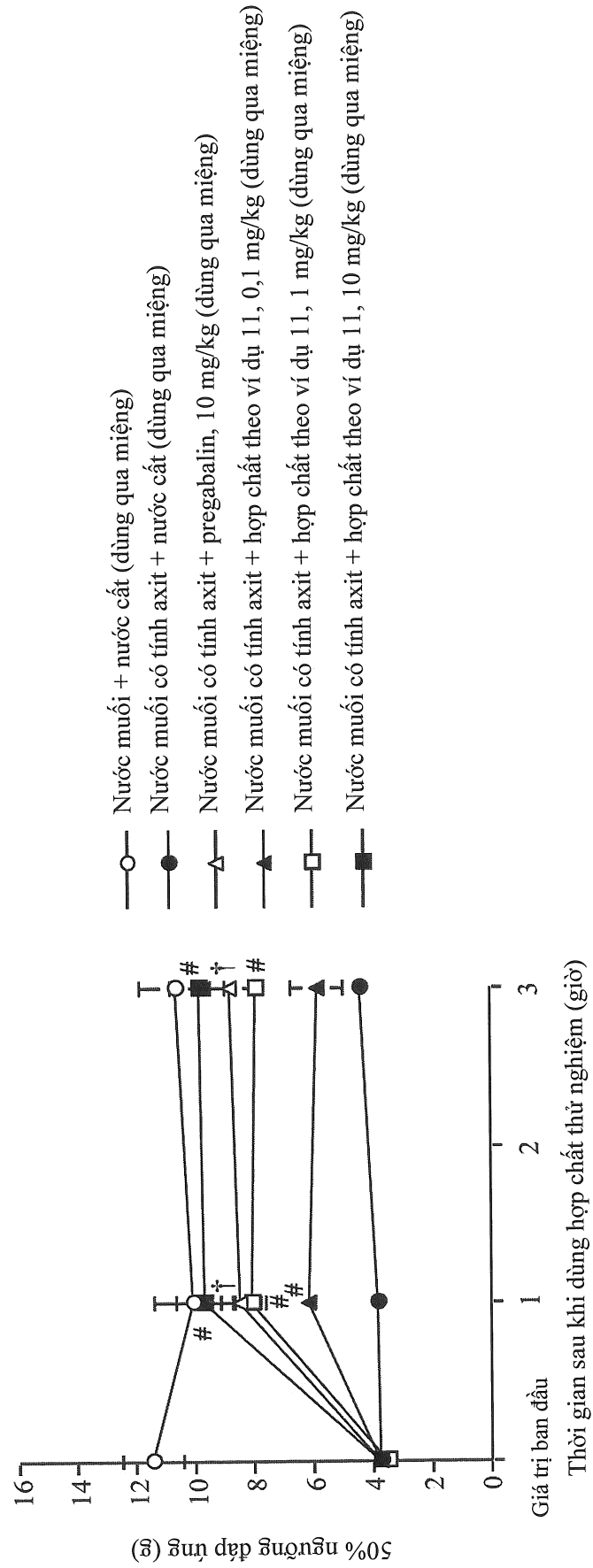


Fig. 14

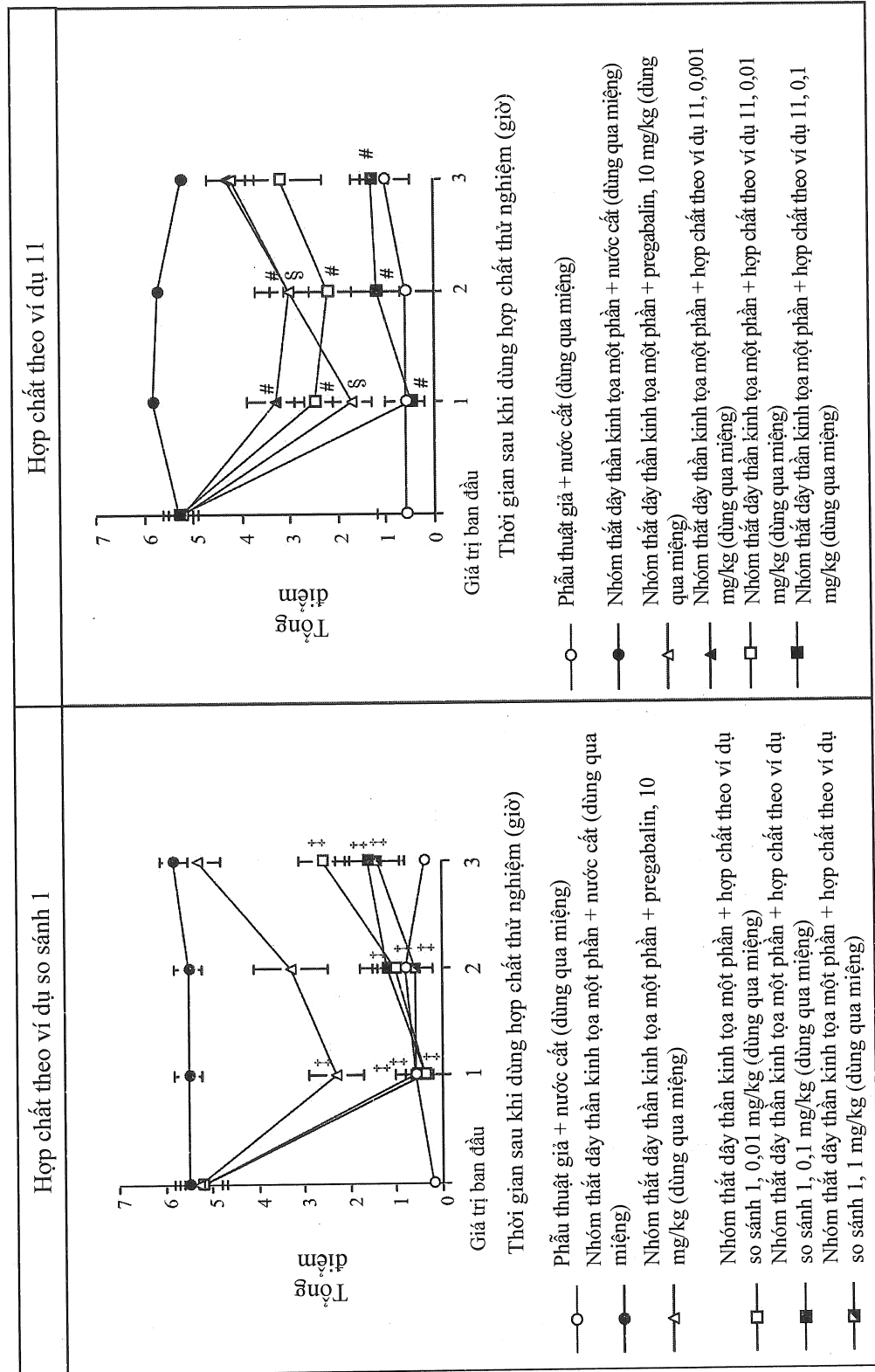


Fig. 15

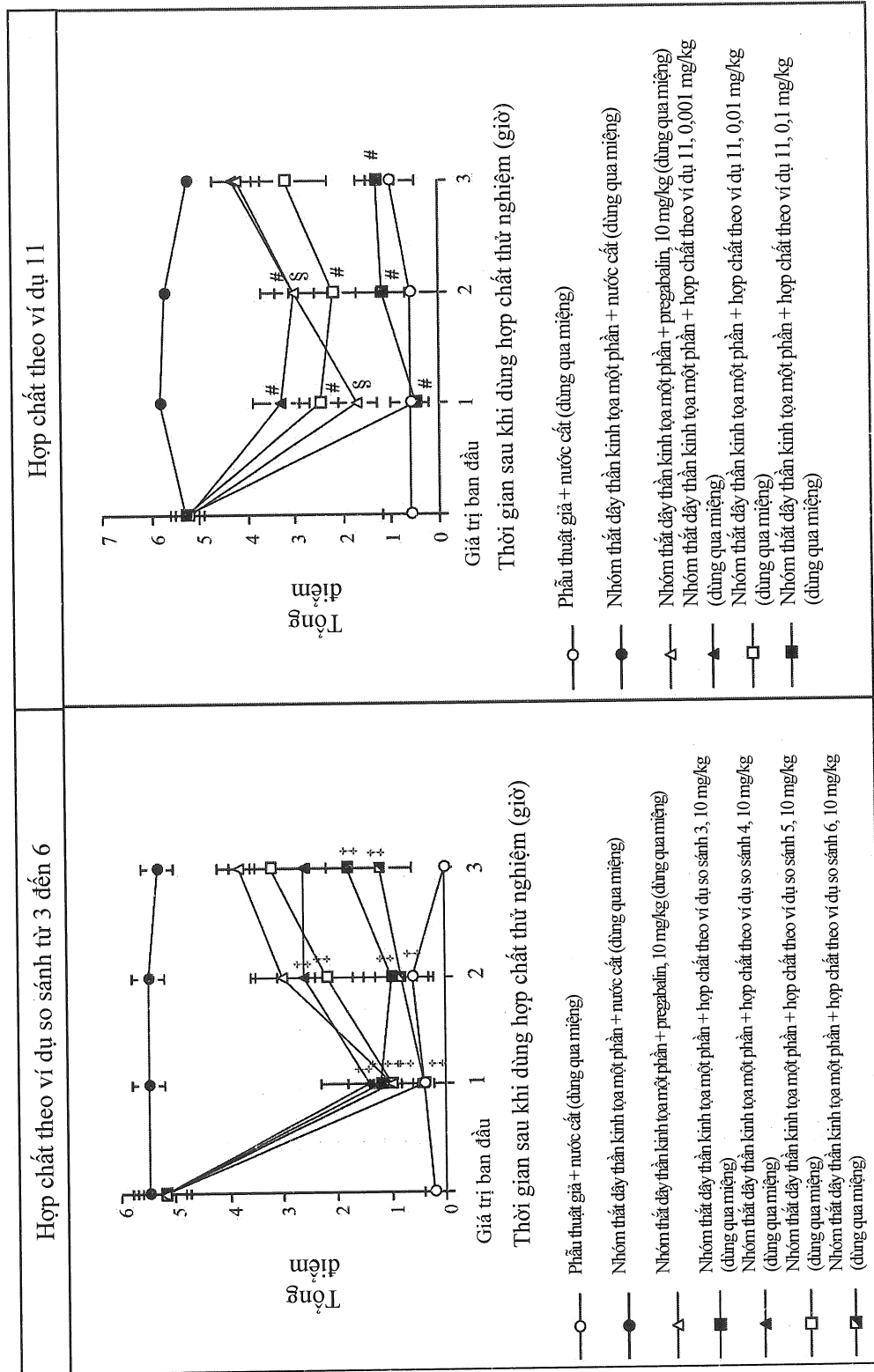


Fig. 16

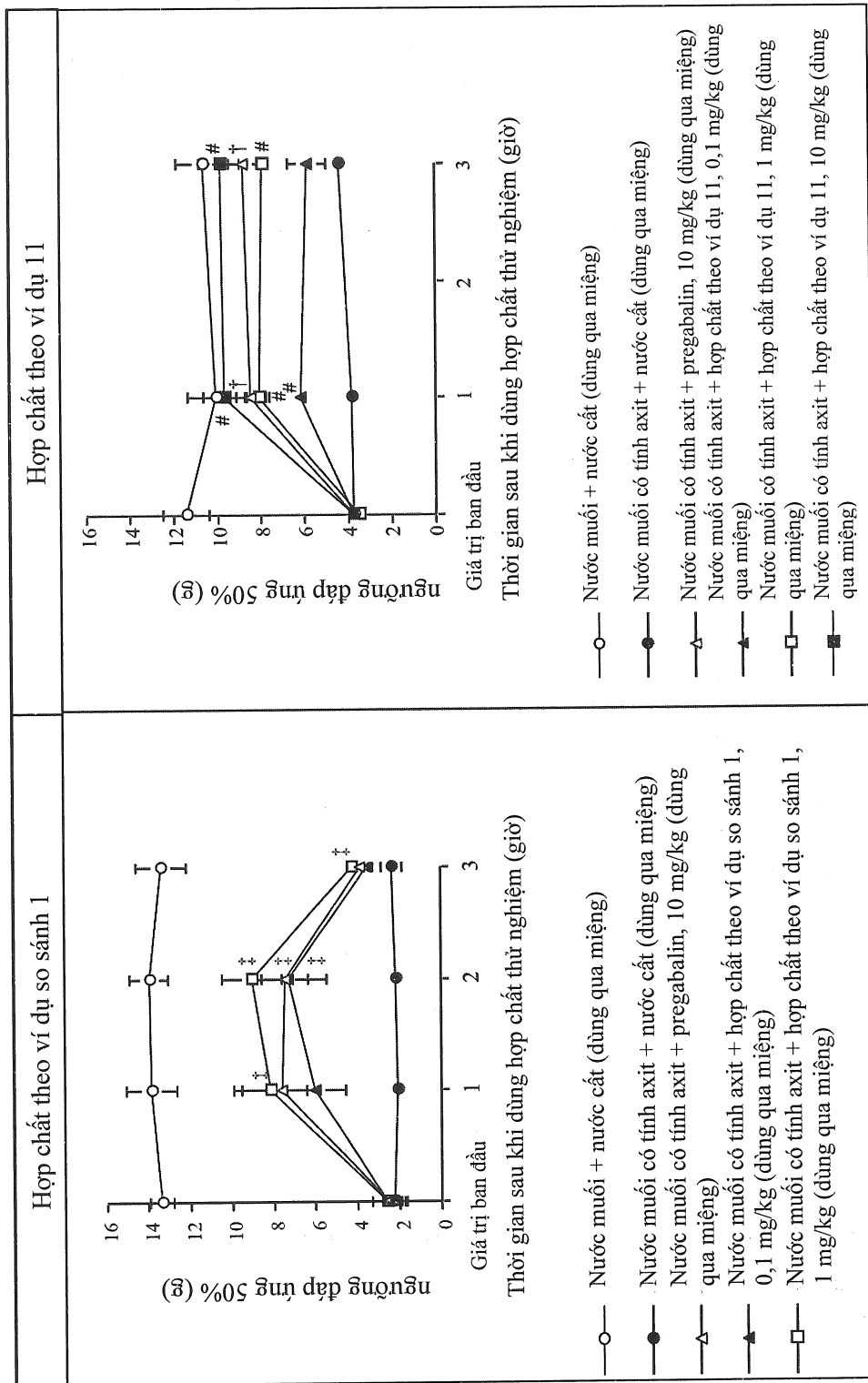


Fig. 17

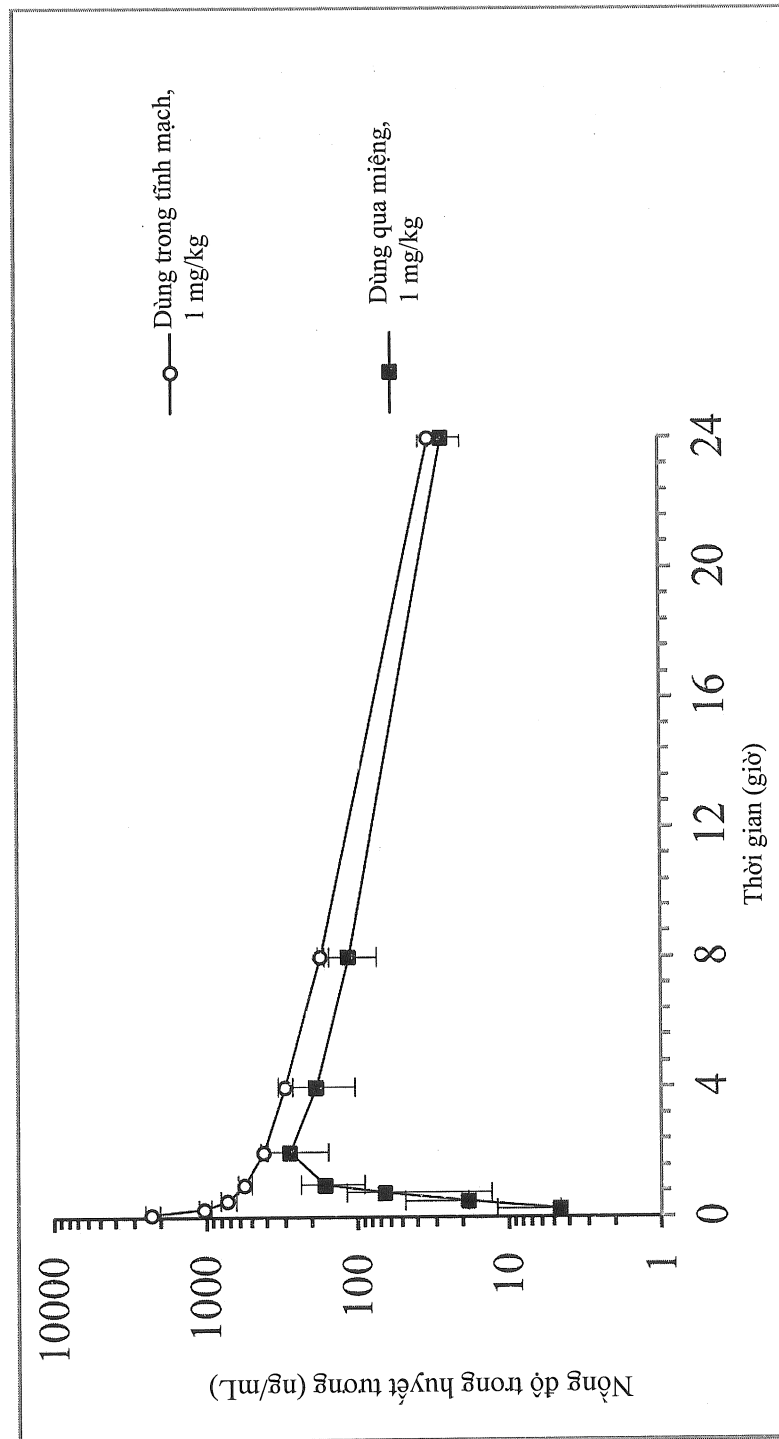


Fig. 18

