



(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)



1-0029451

(51)⁷ C07D 403/12; C07D 417/12; A61K (13) B
31/427; A61K 31/428; A61P 1/16; A61P
25/28; A61P 25/32; A61P 3/10; A61P
31/00; A61P 31/12; A61P 35/00; A61P
39/06; A61P 43/00; A61P 7/06; A61P
9/00; A61K 31/4178; A61K 31/4184

(21) 1-2015-04269

(22) 10/04/2014

(86) PCT/RU2014/000265 10/04/2014

(87) WO2014/168523 16/10/2014

(30) 2013116822 12/04/2013 RU

(45) 25/09/2021 402

(43) 25/03/2016 336A

(73) Treamid Therapeutics GmbH (DE)

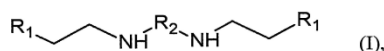
Building S141, Muellerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

(72) NEBOLSIN, Vladimir Evgenievich (RU); KROMOVA, Tatyana Alexandrovna (RU); ZHELTUKHINA, Galina Alexandrovna (RU).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DẪN XUẤT BISAMIT CỦA AXIT DICARBOXYLIC, DƯỢC PHẨM CHỨA DẪN XUẤT NÀY VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT DẪN XUẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hoạt chất sinh học, cụ thể là dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic có công thức chung I:



hoặc muối dược dụng của nó, mà có khả năng tạo thành phức hệ với hoặc tạo chelat ion kim loại để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch, bệnh do virus, bệnh ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh và các bệnh viêm, bệnh đái tháo đường, bệnh liên quan đến tuổi tác, bệnh do độc tố vi sinh vật gây ra, chứng nghiện rượu và bệnh xơ gan do rượu gây ra, bệnh thiếu máu, bệnh porphyrin xuất hiện chậm, và sự nhiễm độc muối kim loại chuyển tiếp. Sáng chế cũng đề cập đến thuốc và dược phẩm chứa các hợp chất này. Sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp sản xuất dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic có công thức chung I.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hoạt chất sinh học, cụ thể là, đến dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic hoặc muối được dụng của nó, mà có khả năng tạo thành phức hệ với hoặc tạo chelat ion kim loại. Sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng các hợp chất này làm chất để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch, bệnh do virus, bệnh ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh và các bệnh viêm, bệnh đái tháo đường, bệnh liên quan đến tuổi tác, bệnh do độc tố vi sinh vật gây ra, chứng nghiện rượu, bệnh xơ gan do rượu gây ra, bệnh thiếu máu, bệnh porphyrin xuất hiện chậm, và sự nhiễm độc muối kim loại chuyển tiếp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các ion kim loại có vai trò rất quan trọng trong cả việc thực hiện chức năng tế bào và toàn bộ sinh vật và trong sự phát triển của bệnh lý.

Có nhiều dược chất đã biết, hoạt tính của chúng được xác định bằng khả năng của chúng tạo chelat ion kim loại. Trong trường hợp này, các hợp chất không độc hiện nay được nghiên cứu mà có khả năng tạo chelat ion kim loại với hiệu quả và tính chọn lọc ở mức cao và mà thích hợp cho các ứng dụng y sinh học.

Các hợp chất có khả năng tạo chelat đã được phát hiện trong số nhiều nhóm hợp chất khác nhau, như mono- và dithiol, disulfua, hợp chất azo, hợp chất nitro thơm, dẫn xuất của axit polyaminocarboxylic, thiosemicarbazone, pyridoxal isonicotinoyl hydrazon, quinolin, adamantan, pyrogallol, phenanthrolin, thiopyrophosphat, v.v. Ngoài ra, chúng đã được phát hiện trong số các hợp chất tự nhiên khác như, ví dụ, carnosin, phytin và pectin. Các hợp chất có vài nhóm chức, mà có khả năng hoạt động như chất cho điện tử trong phản ứng hình thành phức hệ, là có sự quan tâm lớn nhất. Do đó, các hợp chất này có tác dụng làm phối tử mà tương tác một cách đặc hiệu với các ion kim loại hoặc nhóm kim loại.

Ngày nay, các chất tạo phức hệ được biết đến một cách rộng rãi là các dẫn xuất của axit polyaminocarboxylic (ví dụ, EDTA), D-penicilamin và cryptand đa vòng, mà được sử dụng một cách thành công trong liệu pháp điều trị nhiễm độc kim loại nặng. Trong một vài tình trạng bệnh dư sắt và bệnh nhiễm sắc tố sắt mô, deferoxamin được sử dụng làm chất tạo chelat sắt. Ngoài ra, chất tạo chelat có thể là hữu ích trong liệu pháp điều trị các bệnh lý kết hợp với các tình trạng bệnh có hàm lượng canxi ở mức cao, ví dụ, bệnh hư khớp, chứng xơ vữa động mạch và bệnh sỏi thận. Cũng đã biết được rằng liệu pháp điều trị tạo chelat ngăn ngừa sự kết tụ cholesterol và khôi phục hàm lượng của nó trong máu, làm giảm huyết áp, cho phép ngăn ngừa tạo hình mạch, ngăn chặn các tác dụng phụ không mong muốn của một số dược chất điều trị bệnh tim, loại bỏ canxi ra khỏi vết tan cholesterol, hoà tan huyết khối và khôi phục lại tính đàn hồi của mạch máu, làm bình thường hoá chứng loạn nhịp tim, ngăn ngừa sự lão hoá, khôi phục lực cơ tim và cải thiện chức năng của tim, làm tăng nồng độ kali nội bào, điều hoà sự chuyển hoá chất khoáng, là hữu ích trong việc điều trị bệnh Alzheimer, ngăn ngừa bệnh ung thư, cải thiện trí nhớ và có nhiều tác dụng tích cực khác. Tuy nhiên, các chất tạo chelat mạnh hiện nay được sử dụng trong liệu pháp điều trị tạo chelat có, nói chung, tác dụng độc mà biểu thị chủ yếu về thương tổn của màng nhầy của ruột non và rối loạn chức năng thận. Trong một số trường hợp, việc dùng nhanh chóng lượng lớn chất tạo chelat đã biết có thể làm giảm tính kích ứng cơ và máu tạo cục nghẽn. Hơn nữa, các chất tạo chelat mạnh có thể tương tác với các yếu tố sinh học có giá trị (Na, K, Ca, Mg, và Ca) và có thể làm thay đổi hoạt tính của các enzym kim loại rất quan trọng [Zelenin K.N. "Chelators in medicine," Soros Educational Journal, 2001, v.7, No.1, pp.45-50].

Trong bản mô tả này, các chất tạo chelat hữu hiệu ở mức cao mới hiện nay được nghiên cứu mà có khả năng tạo chelat mà là đủ để đạt được tác dụng sinh học *in vivo*, và không có tác dụng phụ.

Ý tưởng của liệu pháp điều trị tạo chelat của các bệnh do virus, như HIV, virus u nhú của người, bệnh mụn giộp, bệnh viêm gan và tương tự, là có thật một cách đặc biệt.

Các vị trí gắn kết kẽm (cũng được gọi là "ngón tay kẽm") trong cấu trúc của protein virus được xét đến là các đích tiềm ẩn.

Ngày nay, vài hợp chất đã được tìm thấy tác động đến cấu trúc "ngón tay kẽm" của các protein quan trọng của các virus này.

Bài báo của Andreas J.K., Bioorganic & Medicinal chemistry, 2003, v.11, pp.4599-4613, bộc lộ dẫn xuất adamantan với tên thông thường Bananin mà là chất tạo chelat kẽm-ion. Hợp chất được cho là thích hợp về mặt hoá học để loại bỏ kẽm ra khỏi protein HIV NCp7. Hiện nay, azodicarbonamid là dẫn xuất azo mà được cho là thể hiện cơ chế tác dụng được kể đến trên đây, trong các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I/II kháng lại AIDS tiến triển.

Bài báo của Rice W.G., Schaeffer C.A., Harten B., Nature, 1993, v.4, pp.473-475, bộc lộ 3-nitrozobenzamid mà có khả năng loại bỏ kẽm ra khỏi protein HIV NCp7 bằng cách ức chế sự sao chép của HIV và ngăn chặn khả năng gây bệnh của nó *in vitro* và *in vivo*.

Vị trí tương tự "ngón tay kẽm" của protein E6 của virus u nhú của người cũng được chọn làm đích. Virus này là chất trung gian tiềm ẩn về nguyên nhân gây bệnh của bệnh ung thư biểu mô cổ tử cung.

Bài báo của Beerheide W., Bernard H.-U., Tan Y.-J., Ganesan A.J., National Cancer Institute, 1999, v.91, No. 14, pp.1211-1220, mô tả các nghiên cứu *in vitro* của các hợp chất aza và disulfua và dẫn xuất thơm nitrozo. Các hợp chất kiểu 4,4-dithiodimorpholin đã được thể hiện để gợi ra sự giải phóng các ion kẽm. Kết quả là, sự thay đổi được quan sát về cấu trúc của protein virus và sự suy giảm chức năng của nó kết hợp với sinh học và bệnh lý của virus u nhú của người. Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng của các hợp chất này vẫn chưa được hoàn thiện và hiệu quả của chúng có thể được xét đến chỉ dựa vào các nghiên cứu *in vitro*.

Các hợp chất được kể đến trên đây được cho là các đích tiềm ẩn để phát triển thuốc kháng lại bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh sùi mào gà và sự lây nhiễm papillomavirus sinh dục tiềm ẩn. Virus viêm gan C là một trong số các mầm bệnh của

người phổ biến nhất. Liệu pháp điều trị hiện đại của bệnh viêm gan C hầu như chỉ dựa vào việc sử dụng interferon và tổ hợp của nó với rabinirin tương tự nucleosit [Kozlov M.V., Polyakov K.M., Ivanov A.V., Biochemistry, 2006, v.71, No.9, pp.1253-12594]. Sẽ được lưu ý rằng liệu pháp điều trị là không hữu hiệu ở mức cao.

Như đối với sự phát triển của các chất điều trị kháng lại virus viêm gan C, một trong số các đích là NS3-serin proteinaza có vị trí kẽm mà là quan trọng để duy trì độ ổn định cấu trúc của nó [Andrea Urbani, Renzo Bazzo, Maria Chiara Nardi, Daniel Oscar Cicero, Raffaele De Francesco, J. Biol. Chem., 1998, v.273, No. 30, pp. 18760-18769]. Một vài nguồn tài liệu chuyên ngành báo cáo rằng sự ức chế hoặc sự thay đổi hoạt tính của nó bằng cách sử dụng các hợp chất với khả năng loại bỏ kẽm là chiến lược nhiều triển vọng kiểm soát bệnh virus viêm gan C.

Bài báo của Timothy L. Tellinghuisen, Matthew S. Paulson, Charles M. Rice, J. Virology, 2006, v. 80, No. 15, pp. 7450-7458, mô tả các chất tạo chelat kim loại (EDTA và 1,10-phenanthrolin), mà được đánh giá liên quan đến việc tự tách NS2/3, chất ức chế hữu hiệu của proteaza. Ngoài ra, có các thông tin rằng tác dụng của 1,10-phenanthrolin kết hợp, trong trường hợp này, một cách chính xác với việc tạo chelat của kẽm.

Bài báo Sperandio D., Gangloff A.R., Litvak J. Goldsmith R., Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, v.12, No. 21, pp.3129-3133, bộc lộ việc sàng lọc các hợp chất bisbenzimidazol, nhằm mục đích tìm kiếm đối với các chất ức chế NS3/NS4A serin proteaza của virus viêm gan C và cho biết rằng việc sàng lọc này cũng dẫn đến việc nhận dạng chất ức chế phụ thuộc Zn^{2+} mạnh mẽ tương ứng.

Đích hấp dẫn khác về sự phát triển các phương pháp mới đối với liệu pháp điều trị bệnh viêm gan C có thể là ARN polymeraza phụ thuộc ARN virus viêm gan C (protein NS5B virus) bao gồm vị trí gắn kết kẽm [Timothy L. Tellinghuisen, Matthew S. Paulson, Charles M. Rice, J. Virology, 2006, v. 80, No. 15, pp. 7450-7458].

Hiện nay, các chất ức chế đã biết về ARN polymeraza phụ thuộc ARN virus viêm gan C có thể được chia theo cách thông thường thành hai nhóm chính: dẫn xuất

nucleosit và chất ức chế không nucleosit khác nhau [Maria Bretner, Acta biochemica polonica, 2005, v.52, No. 1, pp. 57-70]. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các dẫn xuất pyrogallol ức chế hoạt tính của enzym được chỉ định. Có thể rõ ràng rằng cơ chế ức chế đối với dẫn xuất pyrogallol được cho là dựa trên việc tạo chelat của các cation magie mà có liên quan đến tác dụng xúc tác ở bước chuyển phosphoryl [Kozlov M.V., Polyakov K.M., Ivanov A.V., Biochemistry, 2006, v.71, No. 9, pp. 1253-12594].

Các bệnh do virus gây bệnh mụn rộp gây ra được lan truyền một cách rộng rãi. Do đó, có vài virus gây bệnh mụn rộp của người đã biết, như các virus gây bệnh mụn rộp phức hệ 1 và 2 (HSV-1 và HSV-2), cytomegalovirus (CV), virus gây bệnh thủy đậu zona và Epstein-Barr virus. Tác dụng phá huỷ của chúng đối với hệ thần kinh trung ương gây ra các bệnh, như bệnh viêm não và viêm màng não. Có mối quan tâm lớn trong các nghiên cứu về tác dụng của các hợp chất tạo chelat kẽm, ví dụ axit diethylentriaminopentaaxetic, đối với sự ức chế sao chép cytomegalovirus của người *in vivo* [Kanekiyo M., Itoh N., Mano M., Antiviral Res., 2000, v. 47, pp. 207-214].

Tuy nhiên, cũng có thể rõ ràng rằng virus gây bệnh mụn rộp, tương tự với các virus được kể đến trên đây, bao gồm các protein có phần tương tự "ngón tay kẽm". Các cải biến hoá học của cấu trúc "ngón tay kẽm" có thể dẫn đến sự giải phóng kẽm và các thay đổi chức năng trong protein virus [Yan Chen, Christine M. Livingston, Stacy D. Carrington-Lawrence, J. of Virology, 2007, v.81, No. 16, pp. 8742-8751].

Cấu trúc "ngón tay kẽm" có thể có tác dụng làm đích đối với liệu pháp điều trị kháng virus sinh ra mới. Số lượng các hợp chất này đã được tìm thấy. Tuy nhiên, ngày nay hiệu quả của chúng có thể được xét đến chỉ dựa vào các nghiên cứu *in vitro*.

Các thông tin được kể đến trên đây gợi ý tầm quan trọng về các ion kim loại đối với việc thực hiện chức năng thông thường của tế bào và sinh vật nguyên vẹn và đối với sự phát triển của bệnh lý. Khả năng của một số hợp chất để tạo chelat các ion kim loại xác định chiến lược nghiên cứu để phát triển hiệu quả dùng thuốc trong việc điều trị các bệnh khác nhau, bao gồm các bệnh do virus.

Bài báo Megan Whitnall, Jonathan Howard, Prem Ponka, “nhóm chất tạo chelat sắt có phổ hoạt tính kháng khối u hiệu lực rộng rãi mà khác phục sức kháng với các liệu pháp điều trị hoá học”, PNAS, 2006, v. 103, No. 40, pp. 14901-14906, bộc lộ các chất tạo chelat sắt hữu hiệu mà thể hiện hoạt tính tăng sinh tế bào ở mức cao và hoạt tính kháng bệnh ung thư tương tự với hoạt tính gây độc tế bào đã biết và mà tiềm ẩn đối với các thử nghiệm lâm sàng.

Ấn phẩm: Kik K., Szmigiero L., “Dexrazoxane (ICRF-187) – chất bảo vệ tim và chất điều biến của một vài dược chất kháng bệnh ung thư”, Postepy Hig Med Dosw Online, 2006, v. 60, pp. 584-590, báo cáo rằng một vài chất tạo chelat sắt có thể được sử dụng như "chất trợ giúp" trong liệu pháp điều trị kháng bệnh ung thư, do tác dụng bảo vệ tim của chúng.

Việc tạo chelat của các ion đồng ức chế sự hình thành mạch và làm chậm sự sinh trưởng của khối u [Yu Yu, Jacky Wong, David B. Loveioy, “Chelators at the cancer coalface: Desferrioxamine to Triapine và Beyond”, Clin. Cancer Res., 2006, v. 12, p. 6876-6883].

Chất tạo chelat kẽm, clioquinol, gây chết tế bào theo lập trình của tế bào ung thư của người thông qua việc gắn kết của Zn^{2+} [Haijun Yu, Yunfeng Zhou, Stuart E. Lind, “Kẽm của các đích clioquinol đối với các lysosom ở tế bào ung thư của người”, Biochem. J., 2009, v. 417, pp. 133-139].

Chất tạo chelat được sử dụng làm chất ức chế của aldehyt dehydroaza trong việc điều trị chứng nghiện rượu [Shian S.G., Kao Y.R., Wu F.Y., Wu C.W., “Sự ức chế xâm lấn và hình thành mạch bằng chất disulfiram tạo chelat kẽm”, Mol. Pharmacol., 2003, v. 64(5), pp. 1076-84] và bệnh xơ gan do rượu gây ra, bệnh thiếu máu dư sắt và bệnh porphyrin xuất hiện chậm [Schroterova L., Kaiserova H., Baliharova V., “Tác dụng của các chất tạo chelat ưa lipid mới đối với hoạt tính của các reductaza dịch tế bào và sắc tố tế bào P450 có liên quan đến sự chuyển hoá của anthracyclin làm thuốc kháng sinh: các nghiên cứu in vitro”, Physiol. Res., 2004, v. 53(6), pp. 683-691].

Cơ chế hoạt tính của một vài chất chống oxy hoá là các ion kim loại chuyển tiếp tạo chelat (Fe, Cu), mà làm giảm sự peroxy hoá lipid phụ thuộc kim loại [Babizhayev M.A., Seguin Marie-C., Gueynej J., Evstigneev R.P., Ageyeva E.A., Zheltuchina G.A., “L-Carnosin(-alanyl-L-histidin) và carcinin f-alanylhistamin) có tác dụng làm chất chống oxy hoá tự nhiên với các hoạt tính phân huỷ gốc hydroxyl và lipid-peroxidaza”, Biochem. J., 1994, v. 304, pp. 509-516].

Việc sử dụng các chất chống oxy hoá có thể dẫn đến sự phân giải bệnh đục thủy tinh thể, loại trừ bệnh vồng mạc, làm giảm nhu cầu đối với insulin ở bệnh đái tháo đường, loại bỏ nhiễm sắc tố da, và loại bỏ triệu chứng của di chứng đột quỵ. Việc tạo chelat là cũng hữu ích để điều trị các bệnh viêm, như bệnh thoái hoá khớp và bệnh viêm khớp dạng thấp [Zelenin K.N., "Chelators in medicine", Soros Educational Journal, 2001, v.7, No.1, pp.45-50].

Chất tạo chelat có thể được sử dụng trong y khoa làm chất tạo chelat để vận chuyển và chiết dễ dàng asen, thủy ngân, antimon, coban, kẽm, crom và niken ra khỏi sinh vật [Zholnin A.V., "Complex compounds", Chelyabinsk: ChGMA, 2000, p. 28].

Độc tố botulin được biết là được ức chế bằng cách tạo chelat các ion kẽm [Anne C., Blommaert A., “Disulfua thu được từ thio làm chất ức chế hiệu lực của botulin độc thần kinh B: liên quan đến các tương tác kẽm”, Bioorg. Med. Chem., 2003, v. 11(21), pp. 4655-60]. Ngoài ra, việc tạo chelat tạo ra sự bảo vệ trong liệu pháp điều trị hoại thư sinh hơi [Zelenin K.N., "Chelators in medicine", Soros Educational Journal, 2001, v.7, No.1, pp.45-50].

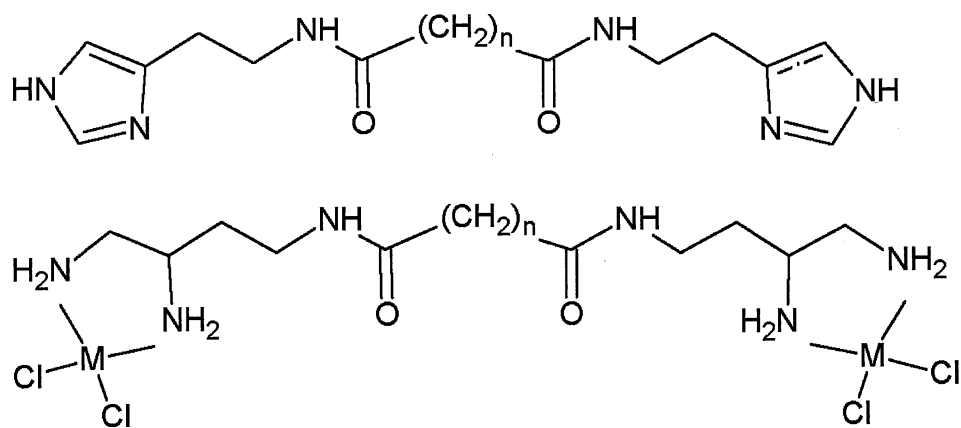
Liệu pháp điều trị tạo chelat được sử dụng để điều trị bệnh thoái hoá thần kinh, cụ thể là bệnh Alzheimer, để cải thiện trí nhớ [Bossy-Wetzel E., Schwarzenbacher R., Lipton S.A., “con đường phân tử đối với sự thoái hoá thần kinh”, Nat. Med, 2004, v. 10, pp. 2-9]; bệnh Parkinson [Kevin J. Barnham, Colin L. Masters, Ashley I. Bush, “Bệnh thoái hoá thần kinh và ứng xuất oxy hoá”, Nature Reviews Drug Discovery, 2004, v. 3, pp. 205-214]; bệnh Wilson [Yu Yu, Jacky Wong, David B. Lovejoy, “Chelators at the Cancer Coalface: Desferrioxamine to Triapine and Beyond”, Clin. Cancer Res., 2006, v. 12, pp. 6876-6883]; bệnh Huntington [Whitnall M., Richardson

D.R., “sắt: đích mới để can thiệp dược lý ở bệnh thoái hoá thần kinh”, *Semin Pediatr Neurol*, 2006, v. 13, pp. 186-197]; bệnh xơ cứng teo cơ cột bên [Kevin J. Bernham, Colin L. Masters, Ashley I. Bush, “Bệnh thoái hoá thần kinh và ứng suất oxy hoá”, *Nature Reviews Drug Discovery*, 2004, v. 4], và bệnh prion [Daniel L. Cox, Jianping Pan, Rajiv R.P. Singh, “Cơ chế ức chế đồng của sự chuyển hoá prion lây nhiễm”, *Biophysical Journal*, 2006, v. 91, L11-L13]. Chất tạo chelat ngăn ngừa sự phát triển của bệnh ung thư [Megan Whitnall, “Nhóm chất tạo chelat sắt với phối hoạt tính kháng khối u hiệu lực rộng rãi mà khắc phục sự kháng với các liệu pháp điều trị hoá học”, *PNAS*, 2006, v. 103, No. 40, p. 14901-14906].

Trong số các chất tạo chelat đã biết, các dẫn xuất của các hợp chất dị vòng (ví dụ, imidazol) bao gồm các nhóm imido và amido là quan trọng đặc biệt.

Bài báo của M.A. Podyminogin, V.V. Vlassov, “Tổng hợp các phân tử tách ARN bất chức tâm hoạt hoá ribonucleaza A. Thiết kế và tách bản sao ARN vận chuyển”, *Nucleic Acids Research*, 1993, v. 21, No. 25, pp. 5950-5956, bộc lộ dẫn xuất bis-histamin của axit glutaric mà có tác dụng làm mô hình của tâm hoạt tính của nucleaza và thể hiện hoạt tính yếu về sự tiêu hoá của phân tử ARN.

Bài báo Elfriede Schuhmann et al. (xem phức hệ “Bis[platin(II)] và Bis[Paladi (II)] của Bis(1,2,4-triaminobutan- N^4)-amit của axit α,ω -dicarboxylic”, *Inorg. Chem.*, 1995, v. 34, pp. 2316-2322) mô tả các dẫn xuất bis-histamin của axit glutaric và adipic mà là các hợp chất trung gian dùng cho tổng hợp phức hệ với platin và paladi:



trong đó, n là từ 3 đến 6 và 8; và

M là Pt và Pd.

Phương pháp tổng hợp N^1, N^1 -glutaryl-bis(histamin), bao gồm việc cho histamin dihydroclorua tiếp xúc với dicloanhidrua của axit glutaric trong dimetylformamit với sự có mặt của lượng dư gấp 4 lần của triethylamin được mô tả trong bài báo Elfriede Schuhmann et al., “phức hệ Bis[platin(II)] và Bis[Paladi(II)] của Bis(1,2,4-triaminobutan- N^4)-Amit của axit α, ω -Dicarboxylic”, Inorg. Chem., 1995, v. 34, pp. 2316-2322.

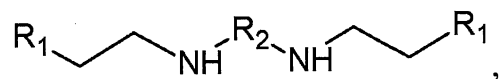
Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng dẫn xuất bis-histamin của axit glutaric, cụ thể là N^1, N^1 -glutaryl-bis(histamin), có khả năng tạo thành phức hệ với các ion kim loại.

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất các chất tạo chelat ion kim loại dị vòng có thể tương thích sinh học và sử dụng chúng làm thuốc để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh khác nhau bằng cách khai thác khả năng của các hợp chất yêu cầu bảo hộ để tạo chelat các ion kim loại.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất các phương pháp đơn giản để tạo ra các hợp chất này bằng cách sử dụng các chất phản ứng sẵn có.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến các dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic có công thức chung I:



trong đó,

R_1 là nhóm dị vòng không no có 5 cạnh bao gồm từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc S, tùy ý được ngưng tụ với nhóm vòng không no có 6 cạnh;

R_2 là $-C(O)-R_3-C(O)-$, trong đó R_3 là $-(CH_2)_n-$ tùy ý được thế bằng từ một đến hai nhóm C_1-C_6alkyl hoặc phenyl,

n là số nguyên từ 0 đến 4;

hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề cập đến dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic có công thức chung I, mà có khả năng tạo chelat ion kim loại (Zn, Cu, Fe, Mg, Ca, v.v); và sử dụng chúng làm chất để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim, bệnh do virus, bệnh ung thư, bệnh thoái hóa thần kinh và các bệnh viêm, bệnh đái tháo đường, bệnh liên quan đến tuổi tác, các bệnh do độc tố vi sinh vật gây ra, chứng nghiện rượu và bệnh xơ gan do rượu gây ra, bệnh thiếu máu, bệnh porphyrin xuất hiện chậm, và sự nhiễm độc muối kim loại chuyển tiếp.

Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp tạo ra hợp chất có công thức chung I, bao gồm các bước:

cho axit dicarboxylic tiếp xúc với amin tương ứng trong điều kiện gia nhiệt; hoặc

cho axit dicarboxylic tiếp xúc với N-hydroxysuxinimit với sự có mặt của N,N'-dicyclohexylcarbodiimit để tạo thành bis-N-oxysuxinimit este tương ứng mà được ngưng tụ với amin; hoặc

cho dieste của axit dicarboxylic tiếp xúc với hydrazin hydrat, xử lý dihydrazit tạo thành với natri nitrit để tạo thành azit tương ứng mà được ngưng tụ với amin; hoặc

gia nhiệt dung dịch chứa imit được tạo thành từ axit dicarboxylic với amin tương ứng trong dung môi hữu cơ; hoặc

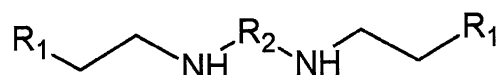
cho amin tương ứng tiếp xúc với axit dicarboxylic với tỷ lệ mol 2:1 với sự có mặt của chất ngưng tụ.

Phương pháp đã nêu để tạo ra dẫn xuất bis dị vòng của axit dicarboxylic có

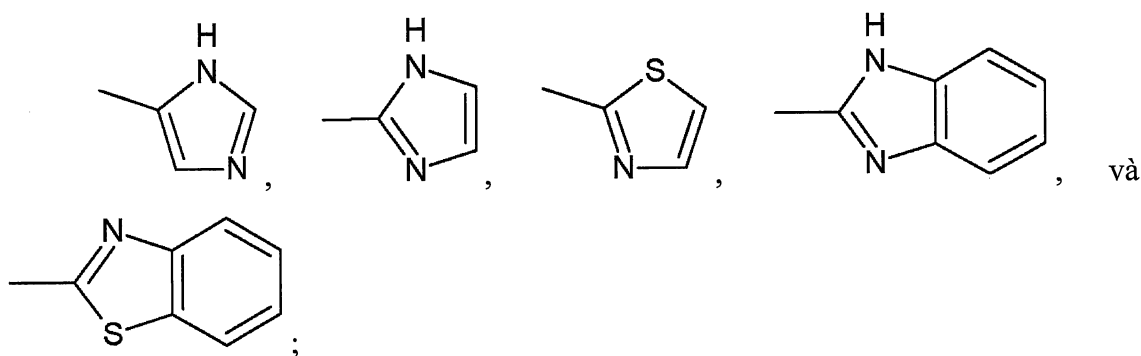
công thức chung I là có sự bổ sung đơn giản, được thực hiện trong các điều kiện rất ôn hoà, là không chứa sản phẩm phụ, có thể tái tạo một cách nhanh chóng và tạo ra các sản phẩm đích với hiệu suất ở mức cao (đến 82%) và độ tinh khiết ở mức cao.

Mô tả chi tiết sáng chế

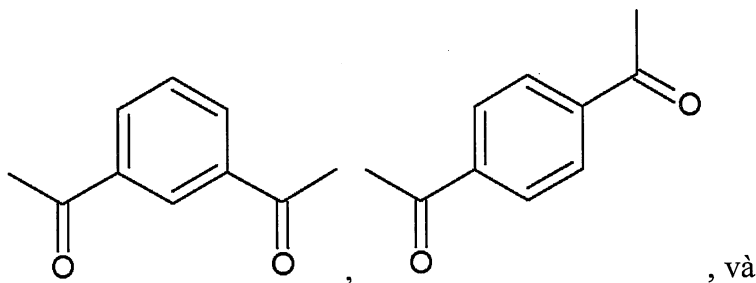
Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất có công thức chung I:

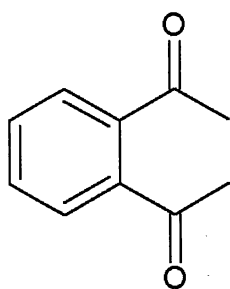


trong đó, R_1 là nhóm được chọn từ:



R_2 là nhóm được chọn từ: $-C(O)-(CH_2)_0-(CO)-$, $-C(O)-(CH_2)_1-(CO)-$, $-C(O)-(CH_2)_2-(CO)-$, $-C(O)-(CH_2)_3-(CO)-$, $-C(O)-(CH_2)_4-(CO)-$, $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-C(O)-$, hoặc nhóm được chọn từ:

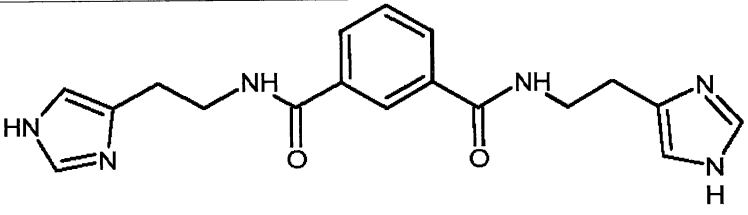
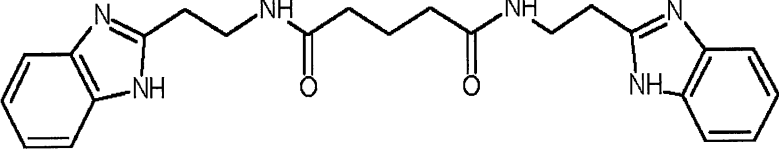
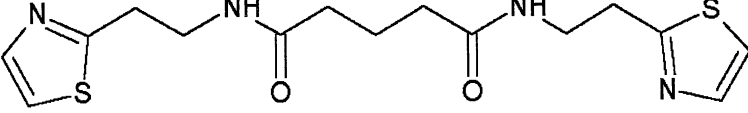
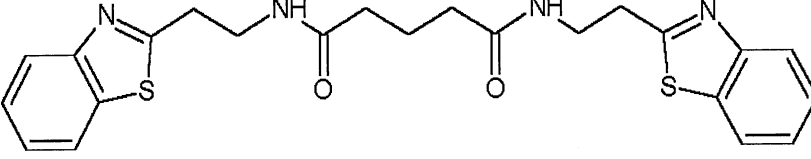
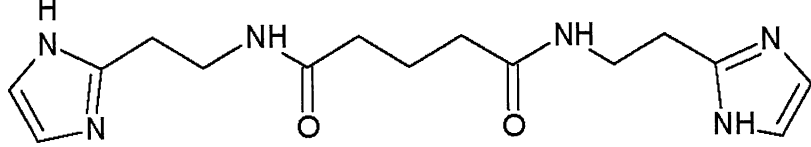




Các hợp chất được ưu tiên nhất của sáng chế là các hợp chất được nêu trong bảng 1.

Bảng 1

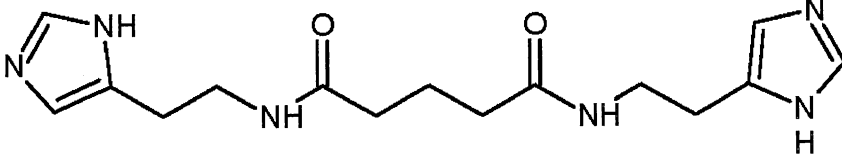
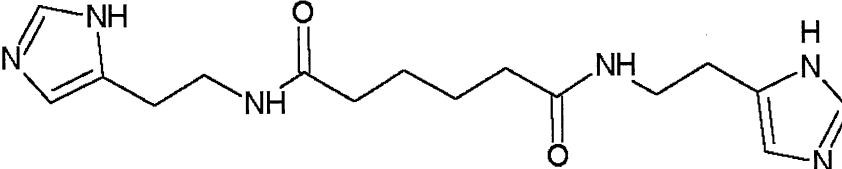
Số hợp chất	Cấu trúc
1	
2	
3	
4	
5	

6	
7	
8	
9	
10	

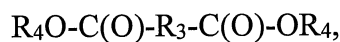
Các muối được dùng của hợp chất theo sáng chế có thể được chọn từ các muối cộng của axit hữu cơ (ví dụ, formiat, axetat, maleat, tartrat, metansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, v.v), các muối cộng của axit vô cơ (ví dụ, hydroclorua, hydroflorua, sulphat, phosphat, v.v) và các muối với axit amin (ví dụ, muối của axit asparaginic, muối của axit glutamic, v.v), tốt hơn là clohydrat và axetat.

Các hợp chất đã biết được ưu tiên nhất mà có thể được sử dụng trong dược phẩm và phương pháp để điều trị theo sáng chế là các dẫn xuất glutarimit được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

Số hợp chất	Cấu trúc
11	
12	

Các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng phương pháp bao gồm việc ngưng tụ axit dicarboxilic có công thức chung II:



trong đó, R_3 là $-(CH_2)_n-$ tùy ý được thế bằng từ một đến hai nhóm C_1 - C_6 alkyl hoặc phenyl;

n là số nguyên từ 0 đến 4, và

R_4 là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl;

với amin có công thức chung III:



trong đó, R_1 là nhóm dị vòng không no có 5 cạnh bao gồm từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc S, tùy ý được ngưng tụ với nhóm vòng không no có 6 cạnh;

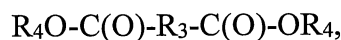
trong điều kiện gia nhiệt, tùy ý với sự có mặt của dung môi.

Tốt hơn là để sử dụng dimethyl ete và gia nhiệt đến từ 150 đến 170°C; và tốt hơn

nữa là để thực hiện việc ngưng tụ trong điều kiện đun sôi.

Dung môi có thể là diglyme hoặc rượu, tốt hơn nữa là rượu isoamylic.

Phương pháp khác để tạo ra dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic có công thức chung I là phương pháp bao gồm việc cho axit dicarboxylic có công thức chung II:

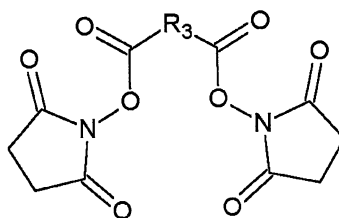


trong đó, R_3 là $-(CH_2)_n-$ tùy ý được thế bằng từ một đến hai nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc phenyl,

n là số nguyên từ 0 đến 4, và

R_4 là hydro,

tiếp xúc với N-hydroxysuxinimit với sự có mặt của N,N'-dixyclohexylcarbodi-
mit để tạo thành bis-N-oxysuxinimit este tương ứng có công thức chung IV:



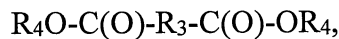
mà được ngưng tụ với amin có công thức chung III:



trong đó, R_1 là nhóm dị vòng không no có 5 cạnh bao gồm từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc S, tùy ý được ngưng tụ với nhóm vòng không no có 6 cạnh.

Tốt hơn là đề xuất việc làm mát đến nhiệt độ từ 0 đến 5°C.

Phương pháp khác để tạo ra dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic có công thức chung I là phương pháp bao gồm việc cho este của axit dicarboxylic có công thức chung II:

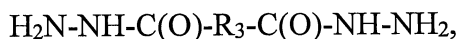


trong đó, R_3 là $-(CH_2)_n-$ tùy ý được thế bằng từ một đến hai nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc phenyl,

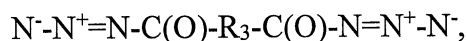
n là số nguyên từ 0 đến 4, và

R_4 là C_1-C_6 alkyl,

tiếp xúc với hydrazin hydrat trong dung môi hữu cơ để tạo thành bishydrazit có công thức chung V:



xử lý bishydrazit với natri nitrit trong môi trường axit ở nhiệt độ bằng khoảng $0^\circ C$ để tạo thành bisazit có công thức chung VI:



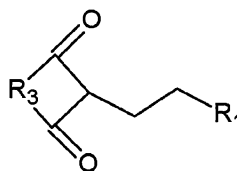
ngưng tụ bisazit với amin có công thức chung III:



trong đó, R_1 là nhóm dị vòng không no có 5 cạnh bao gồm từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc S, tùy ý được ngưng tụ với nhóm vòng không no có 6 cạnh, trong dung môi hữu cơ.

Rượu tốt hơn là được sử dụng làm dung môi hữu cơ và isopropanol là được ưu tiên hơn. Phương pháp là đơn giản, nhưng được sử dụng khi số lượng đơn vị metylen trong axit dicarboxylic ban đầu là bằng ba hoặc nhiều hơn do bisazit nhờ đó thu được đối với các axit tương ứng với số lượng nhóm metylen ít hơn là không ổn định.

Dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic có công thức chung I cũng có thể được tạo ra bằng phương pháp bao gồm việc ngưng tụ imit có công thức chung VII:



trong đó, R_3 là $-(CH_2)_n-$ tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm C_1-C_6 alkyl, và

n là số nguyên từ 0 đến 4,

với lượng mol tương đương của amin có công thức chung III:

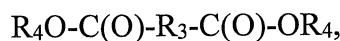


trong đó, R_1 là nhóm dị vòng không no có 5 cạnh bao gồm từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc S, tùy ý được ngưng tụ với nhóm vòng không no có 6 cạnh,

trong dung môi hữu cơ trong điều kiện gia nhiệt.

Rượu tốt hơn là được sử dụng làm dung môi hữu cơ và isopropanol là được ưu tiên hơn. Việc ngưng tụ tốt hơn là được thực trong điều kiện đun sôi.

Phương pháp khác của sáng chế là phương pháp tạo ra dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic có công thức chung I, bao gồm việc cho axit dicarboxylic có công thức chung II:



trong đó, R_3 là $-(CH_2)_n-$ tùy ý được thế bằng từ một đến hai nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc phenyl,

n là số nguyên từ 0 đến 4, và

R_4 là hydro,

tiếp xúc với amin có công thức chung III:



trong đó, R_1 là nhóm dị vòng không no có 5 cạnh bao gồm từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc S và tùy ý được ngưng tụ với nhóm vòng không no có 6 cạnh;

với tỷ lệ mol từ 1:2 đến 2,5 trong dung dịch tetrahydrofuran với sự có mặt của chất ngưng tụ, tốt hơn là cacbonyldiimidazol.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc và dược phẩm bao gồm dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic có công thức chung I, và đến phương pháp bao gồm việc cho dùng dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic có công thức chung I để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh do virus ở người và động vật, như các bệnh do virus viêm gan C gây ra, virus u nhú của người, HIV hoặc ARN virus gây bệnh ung thư, như virus gây bệnh bạch cầu; bệnh tim mạch, bao gồm các bệnh do độc tố tim kìm hãm tế bào gây ra, sự kết tụ cholesterol và bệnh cao huyết áp; các bệnh kết hợp với phản ứng oxy hoá gốc tự do phụ thuộc kim loại, bao gồm các bệnh liên quan đến tuổi tác, như bệnh đục thủy tinh thể, bệnh võng mạc, và nhiễm sắc tố da; di chứng đột quỵ; chứng xơ vữa động mạch; các bệnh viêm, như bệnh thoái hoá khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp;

bệnh đái tháo đường và các biến chứng tim mạch của nó; bệnh thoái hoá thần kinh, bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Wilson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng teo cơ cột bên, và bệnh prion;

các bệnh ung thư; các bệnh do độc tố vi sinh vật gây ra, cụ thể là sự ngộ độc botulin hoặc hoại thư sinh hơi;

chứng nghiện rượu và bệnh xơ gan do rượu gây ra; bệnh thiếu máu dư sắt, bệnh porphyrin xuất hiện chậm; và sự nhiễm độc muối kim loại chuyển tiếp.

Các hợp chất theo sáng chế được dùng với lượng hữu hiệu mà tạo ra tác dụng điều trị mong muốn.

Các hợp chất có công thức chung I có thể được dùng qua đường miệng, khu trú, ngoài đường tiêu hoá, trong mũi, bằng việc xông và qua trực tràng trong dạng liều đơn vị bao gồm chất mang dược dụng không độc tố. Thuật ngữ "dùng qua đường miệng"

được sử dụng trong sáng chế có nghĩa là tiêm hoặc truyền dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc trong thori.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho người bệnh ở liều khoảng từ 0,1 đến 100mg/kg trọng lượng một lần hàng ngày, tốt hơn là ở liều từ 0,25 đến 25mg/kg một hoặc nhiều lần một ngày.

Ngoài ra, nên được lưu ý rằng liều cụ thể đối với người bệnh cụ thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất nhất định, tuổi của người bệnh, thể trọng, giới tính, tình trạng sức khỏe tổng thể và khẩu phần ăn, thời gian và đường dùng chất dùng trong dược phẩm và tốc độ bài tiết của nó ra khỏi cơ thể, tổ hợp cụ thể của dược chất và mức trầm trọng của bệnh ở cá thể sẽ được điều trị.

Các dược phẩm theo sáng chế bao gồm hợp chất có công thức chung (I) với lượng hữu hiệu để đạt được kết quả kỹ thuật mong muốn, và có thể được dùng trong dạng liều đơn vị (ví dụ, ở dạng rắn, dạng bán rắn hoặc dạng lỏng) bao gồm các hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất trong hỗn hợp với chất mang hoặc tá dược thích hợp để dùng trong cơ, trong tĩnh mạch, qua đường miệng và dùng dưới lưỡi, việc dùng bằng việc xông, dùng trong mũi và trong trực tràng. Hoạt chất có thể là trong dược phẩm cùng với các chất mang dược dụng không độc thông thường thích hợp để sản xuất dung dịch, viên nén, viên thuốc dẹt, viên nang, viên thuốc bao ngoài, nhũ tương, huyền phù, thuốc mỡ, gel và các dạng liều khác bất kỳ.

Đối với tá dược, các hợp chất khác nhau có thể được sử dụng, như sacarit, ví dụ, glucoza, lactoza, sucroza; manitol hoặc sorbitol; các dẫn xuất xenluloza; và/hoặc canxi phosphat, ví dụ, tricanxi phosphat hoặc canxi hydrophosphat. Đối với chất kết dính, các hợp chất sau đây có thể được sử dụng, như bột nhão tinh bột (ví dụ, tinh bột ngô, lúa mì, lúa gạo hoặc tinh bột khoai tây), gelatin, tragacanth, metylxenluloza, hydroxypropylmethylxenluloza, natri carboxymethylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon. Các chất gây phân tán được sử dụng tùy ý là các tinh bột được kể đến trên đây và tinh bột carboxymetyl, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, aga-aga, hoặc axit alginic hoặc muối của nó, như natri alginat.

Các chất phụ gia mà có thể được sử dụng tùy ý là các chất kiểm soát tính chảy và chất bôi trơn, như silic dioxit, bột talc, axit stearic và muối của nó, như magie stearat hoặc canxi stearat và/hoặc propylen glycol.

Lõi của viên thuốc bao ngoài thường được bao ngoài bằng lớp mà chịu tác động của axit dạ dày. Đối với mục đích này, dung dịch cô đặc chứa sacarit có thể được sử dụng, trong đó dung dịch này tùy ý có thể bao gồm gồm arabic, bột talc, polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit và các dung môi hữu cơ thích hợp hoặc hỗn hợp của chúng.

Các chất ổn định, chất gây lắng, chất tạo màu và hương thơm cũng có thể được sử dụng làm chất phụ gia.

Đối với gốc thuốc mỡ, có gốc thuốc mỡ hydrocacbon có thể sử dụng, như vazolin trắng và vazolin vàng (lần lượt là vazolin album và vazolin flavum), dầu vazolin (vazolin oleum), và thuốc mỡ trắng và thuốc mỡ dạng lỏng (lần lượt là Unguentum album và Unguentum flavum), trong đó parafin dạng rắn hoặc sáp có thể được sử dụng làm chất phụ gia tạo ra kết cấu trạm gỗ; các gốc thuốc mỡ hấp thụ, như vazolin ưa nước (vazolin hydrophylicum), lanolin (Lanolinum), và kem lạnh (Unguentum lenien); gốc thuốc mỡ có thể loại bỏ nước, như thuốc mỡ ưa nước (Unguentum hydrophylum); gốc thuốc mỡ có thể hoà tan trong nước, như thuốc mỡ polyetylen glycol (Unguentum Glycolis Polyaetyleni); gốc bentonit; và các gốc khác.

Gốc đối với gel có thể được chọn từ metylxenluloza, natri caboxymetyl-xenluloza, oxypropylxenluloza, polyetylen glycol hoặc polyetylen oxit và carbopol.

Gốc đối với thuốc đạn có thể là gốc không thể hoà tan trong nước như bơ ca cao; gốc có thể hoà tan trong nước hoặc có thể trộn lẫn với nước, như gelatin-glyxerol hoặc polyetylen oxit; hoặc gốc tổ hợp, như gốc xà phòng-glyxerol.

Trong việc tạo ra dạng liều đơn vị, lượng hoạt chất được sử dụng trong tổ hợp với chất mang có thể thay đổi phụ thuộc vào người nhận sẽ được điều trị và vào đường dùng cụ thể của chất điều trị.

Ví dụ, khi các hợp chất theo sáng chế được sử dụng ở dạng dung dịch để tiêm, lượng hoạt chất trong dung dịch này là đến 5% trọng lượng. Chất pha loãng có thể được chọn từ 0,9% dung dịch natri clorua, nước cất, dung dịch Novocain dùng cho việc tiêm, dung dịch Ringer, dung dịch glucoza và tá dược hoà tan đặc hiệu. Khi các hợp chất theo sáng chế được dùng ở dạng viên nén hoặc viên thuốc đạn, lượng của chúng đến 200mg/dạng liều đơn vị.

Các dạng liều theo sáng chế được tạo ra bằng các quy trình thông thường, như hỗn hợp pha trộn, hạt, viên thuốc bao ngoài hạt, sự phân giải và khô lạnh.

Phần mô tả chi tiết về các hợp chất theo sáng chế, bào chế chúng và các nghiên cứu về hoạt tính của chúng được bộc lộ trong các ví dụ sau đây mà được dự định chỉ đối với các mục đích minh họa và không được dự định làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ tổng hợp dẫn xuất glutarimit có công thức chung I

Ý nghĩa và phương pháp

Việc nhận dạng các hợp chất thu được được đánh giá bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (TLC) trên tấm “Kieselgel 60 F254” (“Merck”, German) trong hệ dung môi của pyridin-axit axetic-nước (20:6:11) (Hệ A); A:ethylaxetat (3:1) (1), và cloroform-metanol (9:1) (2).

Hiện tượng điện di trên giấy (giấy điện di của Kondopozhskii TsBK, 120x320mm) được thực hiện trong chất đệm (độ pH=5,1) gồm có pyridin-axit axetic-nước (12:10:1000) trong khoang (150x320x150mm) với gradient 15V/cm trong 1,5 giờ.

Sắc phổ và điện di đồ được xử lý bằng thuốc thử clo-tetrametylbenzen và thuốc thử Pauly.

Điểm nóng chảy được đo bằng thiết bị điểm nóng chảy (Plant of lab.

equipment, Klin, Russia).

Quang phổ Ôm nhiệt IR được ghi chép trên quang phổ kế "Magna 750" với bảng KBr ("Nicolet" (US)).

Quang phổ ^1H NMR được đăng ký trên quang phổ kế Bruker AMX-400 (German) và DPX-400 (German).

Phổ khối phân giải ở mức cao thu được trên khối phổ kế trợ giúp thời gian bằng phương pháp ion hoá khử hấp thụ laze nền với axit 2,5-dihydroxybensoic được sử dụng làm nền, trên khối phổ kế Ultraflex ("Bruker", German).

Hệ Shimadzu Analytical HPLC SCL10Avp LC/MS được sử dụng để phân tích hỗn hợp đa thành phần trên khối phổ kế PE SCIEX API 165 (150) (Canada).

HPLC pha ngược thang phân tích được thực hiện trên sắc phổ Shimadzu HPLC trong các điều kiện sau đây: Cột Luna C18 (2) 100 Å, 250x4,6mm (số 599779-23), gradient tách rửa trong hệ dung dịch chất đệm phosphat (độ pH=3,0):metanol (điều kiện A); và trên phép ghi sắc "System Gold" (Beckman, US) với bộ dò tia cực tím (=220 nm), Cột Phenomenex "Gemini" C-18, 150x2,0mm, gradient dòng pha động trong 0,05M chất đệm phosphat (độ pH=3,0), 90% MeCN trong nước, tốc độ tách rửa 0,25ml/phút và tiêm 10 μ l (điều kiện B).

Ví dụ 1

Axit bis-1,5-(N $^{\beta}$ -histaminy)glutaric; (N,N'-bis-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-pentandiamit (hợp chất 11).

Thêm histamin (8g; 0,072mol) vào dimetyl este của axit glutaric (5g; 0,031mol) và gia nhiệt ở 170°C trong từ 3,5 đến 4 giờ cho đến khi sự bay hơi rượu metylic được hoàn thành. Sự hoàn thành phản ứng được kiểm tra bằng TLC hoặc phương pháp điện di. Sau đó, tạo huyền phù phản ứng trong rượu isopropylic và cho phép để yên trong 24 giờ ở +4°C. Tách sản phẩm, rửa bằng rượu isopropylic và làm khô. Hiệu suất bằng 6,8g (69%). R_f 0,42 (1). $E^{+49\text{mm}}$. Điểm nóng chảy từ 166 đến 168°C. LC/MS: đỉnh đơn lẻ ở thời gian duy trì 0,3 phút, $[M+H]^+=319$. HPLC trong điều kiện A: đỉnh riêng

rẽ ở thời gian duy trì 3,58 phút. ^1H NMR (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,70 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,3$ Hz), 2,03 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,3$ Hz), 2,61 (t, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,5$ Hz), 3,26 (quint, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,5$ Hz), 6,76 (b,s, 2H, CCH), 7,50 (s, 2H, NCHN), 7,94 (b.t., 2H, NH). Quang phổ Ôm nhiệt-IR (trong bảng KBr, ν , cm^{-1}): 1651 (ν C=O amit I), 1580 (δ NH amit II), 1425 ($-\text{CH}_2\text{-CO-}$).

Phát hiện, %: C, 56,40; H, 6,86; N, 26,31. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$. Tính toán, %: C, 56,59; H, 6,96; N, 26,40.

Ví dụ 2

Axit bis-1,4-(N^β -histaminy)l)suxinic; (N,N'-bis-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-butandiamit) (hợp chất 3)

Thêm histamin (12,2g; 0,11mol) vào axit suxinic (5,5g; 0,046mol) và gia nhiệt ở 170°C trong 3,5 đến 4 giờ cho đến khi sự bay hơi rượu metylic hoàn thiện. Sự hoàn thiện của phản ứng được kiểm tra bằng TLC hoặc phương pháp điện di. Sau đó, khối phản ứng được tạo huyền phù trong 50ml nước và cho phép để yên trong 24 giờ ở $+4^\circ\text{C}$. Tách sản phẩm, rửa bằng nước, và làm khô. Hiệu suất bằng 10,7g (76%). R_f 0,51 (1). E^{+51} mm. Điểm nóng chảy từ 230 đến 231°C . $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304,95. ^1H -NMR (D_2O): δ , m.d.: 2,48 (s, 4H, $\text{CH}_2\text{-Suc}$), 2,80-2,84 (t, 4H, $\beta\text{-CH}_2\text{-HA}$), 3,44-3,48 (t, 4H, $\alpha\text{-CH}_2\text{-HA}$), 6,97 (s, 2H, 5-CH-Im), 7,78 (s, 2H, 2-CH-Im). Quang phổ Ôm nhiệt-IR (trong bảng KBr, ν , cm^{-1}): 1634 (ν C=O amit I), 1583 (δ NH amit II), 1429 ($-\text{CH}_2\text{-CO-}$). Phát hiện, %: C, 55,40; H, 6,66; N, 27,31. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$. Tính toán, %: C, 55,25; H, 6,62; N, 27,61.

Ví dụ 3

Axit bis-1,3-(N^β -histaminy)malonic; (N,N'-bis-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-propandiamit) (hợp chất 2)

Thêm histamin (9,0g; 0,081mol) vào dietyl este của axit malonic (6,4g; 0,039mol) và gia nhiệt ở 170°C trong từ 2,5 đến 3 giờ cho đến khi sự bay hơi của rượu metylic hoàn thiện. Việc hoàn thiện của phản ứng được kiểm tra bằng TLC hoặc

phương pháp điện di. Sau đó, tạo huyền phù khối phản ứng trong 20ml nước và cho phép để yên trong 72 giờ ở +4°C. Tách sản phẩm, rửa bằng rượu isopropylic và làm khô. Hiệu suất bằng 5,0g (44%). R_f 0,41 (1). E^{+57mm} . Điểm nóng chảy từ 187 đến 188°C. 1H -NMR (D_2O): δ , m.d.: 2,74-2,78 (t, 4H, β -CH₂-HA), 3,15 (s, 2H, CH₂-Mal), 3,41-3,44 (t, 4H, α -CH₂-HA), 6,78 (s, 2H, 5-CH-Im), 7,66 (s, 2H, 2-CH-Im). Quang phổ Ôm nhiệt-IR (trong bảng KBr, ν , cm^{-1}): 1643 (ν C=O amit I), 1574 (δ NH amit II), 1426 (-CH₂-CO-). Phát hiện, %: C, 53,24; H, 6,51; N, 28,56. $C_{13}H_{18}N_6O_2$. Tính toán, %: C, 53,78; H, 6,25; N, 28,95.

Ví dụ 4

Axit bis-1,2-(N ^{β} -histaminyloxic; (N,N'-bis-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]etan-diamit) (hợp chất 1)

Thêm histamin (12,2g; 0,11mol) vào dung dịch chứa dietyl este của axit oxalic (7,3g; 0,05mol) trong rượu isoamylic (35ml) và đun sôi trong 4 giờ. Sự hoàn thiện của phản ứng được kiểm tra bằng TLC hoặc phương pháp điện di. Cho phép hỗn hợp phản ứng để yên trong 16 giờ ở +4°C. Tách phần còn lại, rửa bằng rượu isopropylic và làm khô. Hiệu suất bằng 10g (72%). R_f 0,55 (1). $E^{+55 mm}$. Điểm nóng chảy từ 235 đến 236°C. 1H -NMR (DMSO): δ , m.d.: 2,66-2,72 (t, 4H, β -CH₂-HA), 3,33-3,41 (m, 4H, α -CH₂-HA), 6,81 (s, 2H, 5-CH-Im), 7,54 (s, 2H, 2-CH-Im), 8,78-8,84 (t, 2H, NH-CO). Quang phổ Ôm nhiệt-IR (trong bảng KBr, ν , cm^{-1}): 1651 (ν C=O amit I), 1566 (δ NH amit II), 1425 (-CH₂-CO-). Phát hiện, %: C, 52,24; H, 5,51; N, 29,97. $C_{12}H_{16}N_6O_2$. Tính toán, %: C, 52,17; H, 5,84; N, 30,42.

Ví dụ 5

Axit bis-1,3-(N ^{β} -histaminyloisophthalic (hợp chất 6)

Hoà tan axit isophthalic (5g; 30mmol) và N-hydroxysuxinimit (7,93; 69mmol) trong dimetylformamit (30ml). Thêm dung dịch được làm mát chứa N,N'-dixyclohexylcarbodiimitt (14,24g; 69mmol) trong dimetylformamit (10ml) vào dung dịch thu được được làm mát đến 5°C và cho phép hỗn hợp phản ứng để yên qua đêm ở 5°C. Tách ure, rửa bằng 15ml dimetylformamit và làm khô. Dựa vào khối ure thu

được, hiệu suất của phản ứng được cho là bằng 80%. Làm mát dung dịch chứa N-hydroxysuxinimit dieste của axit isophthalic đến 5°C, và sau đó nạp histamin (6,84g; 61,6mmol) nóng chảy vào mỗi mẻ. Cho phép hỗn hợp phản ứng để yên trong 2 giờ. Loại bỏ dung môi trong chân không. Hoà tan phần còn lại là dầu màu vàng trong 120ml nước và chuyển qua cột với Amberlite IRA-96 (27x115). Gom các phân đoạn bao gồm sản phẩm. Tách tinh thể kết tủa của sản phẩm đích. Kết tinh lại sản phẩm thô thu được từ hỗn hợp gồm isopropanol (35ml) và nước (10ml). Lọc tinh thể của sản phẩm, rửa bằng nước (3x30ml) và isopropanol (2x13ml), và làm khô. Sản phẩm đích thu được ở dạng tinh thể màu trắng. Hiệu suất bằng 1,55g (18% dựa trên histamin, hoặc 14% dựa trên axit isophthalic). R_f 0,42 (1). Điểm nóng chảy từ 218 đến 219°C. E^+40 mm. MS: $[M+1]^+353$. 1H -NMR: (300MHz, DMSO- d_6): δ , m.d.: 2,74-2,79 (t, 4H, β -CH₂-Ha), 3,46-3,52 (t, 4H, α -CH₂-Ha), 6,81 (s, 2H, 5-CH-Im), 7,52-7,56 (m, 3H, ArH²-CH-Im), 7,92-7,95 (d, 2H, ArH), 8,28 (s, 1H, ArH), 8,65 (b.s., 2H, -C(O)-NH-), 11,80 (b.s., 2H, -NH-). HPLC dưới điều kiện B: đỉnh riêng rẽ ở thời gian phản ứng bằng 12,5 phút.

Ví dụ 6

Axit bis-1,5-(N ^{β} -histaminy)glutaric; (N,N'-bis-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-pentandiamit) (hợp chất 11)

Thêm mỗi mẻ PCl₃ (8ml) vào dung dịch chứa axit glutaric (13,2g; 0,10mol) trong metanol (50ml) trong điều kiện làm mát và khuấy. Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng trong chân không. Chung cất phần còn lại thu được trong chân không. Lượng dimetyl este của axit glutaric thu được có điểm sôi từ 110 đến 112°C bằng 14,7(92%).

Thêm hydrazin hydrat (7,5ml) vào rượu isopropylic (20ml), gia nhiệt đến điểm sôi và sau đó thêm nhỏ giọt dimetyl este của axit glutaric (8g; 0,05mol) vào và cho phép hỗn hợp phản ứng để yên trong 16 giờ ở +20°C. Tách sản phẩm kết tủa, rửa bằng rượu isopropylic và làm khô. Lượng dihydrazit của axit glutaric có điểm nóng chảy từ 210 đến 212°C bằng 7,3 (91%).

Thêm mỗi mẻ natri nitrat (1,45g; 0,021mol) trong điều kiện khuấy vào dung dịch chứa dihydrazit của axit glutaric (1,61g; 0,010mol) trong hỗn hợp nước đá (20g) với axit clohydric (2,5ml) và cloroform làm mát trước (10ml). Tách lớp cloroform, rửa bằng nước (10ml), làm mát đến +4°C, và sau đó thêm isopropanol (5ml) vào dung dịch histamin được làm mát (2,6g; 0,023mol). Cho phép hỗn hợp phản ứng để yên trong 2 giờ ở +20°C, và sau đó loại bỏ dung môi trong chân không. Hoà tan phần còn lại thu được trong nước (20ml) và chuyển qua cột với 50ml nhựa trao đổi ion KU-2-20 (dạng H⁺). Rửa nhựa bằng 0,5% dung dịch amoniac, gom phân đoạn sản phẩm không chứa histamin. Gom chất tách rửa, loại bỏ dung môi trong chân không và kết tinh lại phần còn lại thu được từ isopropanol (2ml) và làm khô. Hiệu suất bằng 1,8g (55%). R_f 0,42 (1). E⁺49mm. Điểm nóng chảy từ 166 đến 168°C. ¹H-NMR (D₂O): δ, m.d.: 1,73-1,78 (m, 2H, β-CH₂-Glt), 2,10-2,15 (t, 4H, α-CH₂-Glt), 2,78-2,82 (t, 4H, β-CH₂-HA), 3,43-3,48 (t, 4H, α-CH₂-HA), 6,94 (s, 2H, 5-CH-Im), 7,69 (s, 2H, 2-CH-Im). Quang phổ Ôm nhiệt-IR (trong bảng KBr, ν, cm⁻¹): 1651 (ν C=O amit I), 1580 (δ NH amit II), 1425 (-CH₂-CO-). Phát hiện, %: C, 56,40; H, 6,86; N, 26,31. C₁₅H₂₂N₆O₂. Tính toán, %: C, 56,59; H, 6,96; N, 26,40.

Ví dụ 7

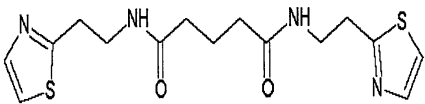
Axit bis-1,5-(N^β-histaminy)adipic; (N,N'-bis-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]hexan-diamit) (hợp chất 12)

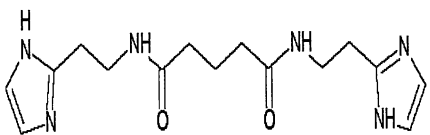
Thêm nhỏ giọt phospho triclơrua (4ml) trong điều kiện làm mát vào dung dịch chứa axit adipic (7,40; 0,05mol) trong metanol (25ml). Loại bỏ dung môi ra khỏi hỗn hợp phản ứng trong chân không và chưng cất phần còn lại thu được trong chân không. Lượng dimetyl este của adipic với điểm sôi từ 115 đến 117°C bằng 7,5 (86%).

Thêm nhỏ giọt dimetyl este của axit adipic (7,5g; 0,04mol) vào dung dịch chứa rượu isopropylic (20ml) và hydrazin hydrat (5ml), gia nhiệt đến điểm sôi, sau đó cho phép hỗn hợp phản ứng để yên trong 16 giờ ở +20°C. Tách chất kết tủa, rửa bằng rượu isopropylic và làm khô. Lượng dihydrazit của axit adipic thu được với điểm nóng chảy từ 182 đến 182,5°C bằng 6,2 (83%).

Thêm từng phần natri nitrat (1,8g; 0,026mol) trong điều kiện khuấy vào dung dịch chứa dihydrazit của axit adipic (2,2g; 0,013mol) trong hỗn hợp gồm nước đá (30g) với axit clohydric (3ml) và cloroform lạnh (15ml). Tách lớp cloroform, rửa bằng nước (10 ml) và làm mát đến +4°C, sau đó thêm isopropanol (8ml) vào dung dịch histamin được làm mát (3g; 0,027mol). Sự hoàn thiện của phản ứng được kiểm tra bằng TLC hoặc phương pháp điện di. Cho phép hỗn hợp phản ứng để yên trong 24 giờ ở +4°C, và tách phần còn lại, rửa bằng rượu isopropylic, kết tinh lại từ nước và làm khô. Hiệu suất bằng 2,8g (65%). R_f 0,48 (1). E^{+45mm} . Điểm nóng chảy từ 184 đến 186°C. $[M+H]^+$ 332,92. 1H -NMR (D_2O): δ , m.d.: 1,37-1,41 (m, 4H, β -CH₂-Adip), 2,11-2,15 (m, 4H, α -CH₂-Adip), 2,74-2,78 (t, 4H, β -CH₂-HA), 3,40-3,44 (t, 4H, α -CH₂-HA), 6,88 (s, 2H, 5-CH-Im), 7,63 (s, 2H, 2-CH-Im). Quang phổ Ôm nhiệt-IR (trong băng KBr, ν , cm^{-1}): 1646 (ν C=O amit I), 1581 (δ NH amit II), 1425 ($-\text{CH}_2\text{-CO-}$). Phát hiện, %: C, 57,45; H, 7,15; N, 24,97. $C_{16}H_{24}N_6O_2$. Tính toán, %: C, 57,81; H, 7,28; N, 25,28.

Các hợp chất sau đây được tạo ra bằng phương pháp được mô tả trên đây:

Số hợp chất	Công thức cấu trúc	Dữ liệu vật lý và hoá học
Hợp chất 8		MS: $[M+1]^+=353$. HPLC: trong điều kiện B, đỉnh riêng rẽ ở thời gian duy trì 16,1 phút. 1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ , m.d.: 1,63-1,75 (2H, m, $-\text{CH}_2$), 1,96-2,11 (4H, t, $J=7,46$, 2CH ₂), 3,06-3,16 (4H, t, $J=6,97$, CH ₂), 3,35-3,46 (4H, dd, $J_1=6,61$, $J_2=6,11$, CH ₂), 7,66-7,74 (2H, d, $J=3,18$, Ar), 7,66-7,74 (2H, d, $J=3,18$, Ar), 7,9-8,0 (2H, m, NH).

Hợp chất 10		LC/MS: đỉnh riêng rẽ ở thời gian duy trì 0,3 phút. $[M+H]^+=319$. HPLC trong điều kiện A: đỉnh riêng rẽ ở thời gian duy trì 4,12 phút. 1H NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,69 (quint, 2H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,3$ Hz), 2,01 (t, 4H, $CH_2CH_2CH_2$, $J=7,3$ Hz), 2,73 (t, 4H, CCH_2CH_2N, $J=7,5$ Hz), 3,31 (quint, 4H, CCH_2CH_2N, $J=7,5$ Hz), 6,87 (s, 4H, CHN), 8,00 (b,t,, 2H, NH).
-------------	---	--

Ví dụ 8

Axit bis-1,4-(N^B -histaminyl)suxinic; (N,N'-bis-[2-(1H-imidazol-4-yl)etyl]-butandiamit) (hợp chất 3)

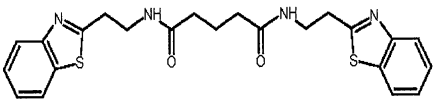
Thêm suxinimit histamin (0,15; 0,78mmol) vào dung dịch chứa histamin (0,10g; 0,9mmol) trong rượu isopropylic (3ml) và trong điều kiện đun sôi trong từ 2,5 đến 3 giờ. Sự hoàn thiện của phản ứng được kiểm tra bằng TLC hoặc phương pháp điện di. Sau đó, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và cho phép để yên trong 26 giờ ở $+4^\circ C$. Tách sản phẩm, rửa bằng rượu isopropylic và làm khô. Hiệu suất bằng 0,20g (81%). R_f 0,44 (1). E^{+51} mm. Điểm nóng chảy $231^\circ C$. $[M]^+ 304,12$. 1H -NMR (D_2O): δ , m.d.: 2,48 (s, 4H, CH_2 -Suc), 2,80-2,84 (t, 4H, β - CH_2 -HA), 3,44-3,48 (t, 4H, α - CH_2 -HA), 6,97 (s, 2H, 5-CH-Im), 7,78 (s, 2H, 2-CH-Im). Quang phổ Ôm nhiệt-IR (trong băng KBr, ν , cm^{-1}): 1634 (ν C=O amit I), 1583 (δ NH amit II), 1429 ($-CH_2-CO-$). Phát hiện, %: C, 6,57; N, 27,18. $C_{14}H_{20}N_6O_2$. Tính toán, %: C, 55,25; H, 6,62; N, 27,61.

Ví dụ 9

Axit bis-1,5-(N-etylamino-2-benzimidazolyl)glutaric; (N,N'-bis-[2-(1- Θ -benzimidazol-2-yl)etyl]pentandiamit) (hợp chất 7)

Thêm cacbonyldiimidazol (23,4g; 0,145mol) vào dung dịch chứa axit glutaric (8g; 0,06mol) trong tetrahydrofuran khan (500ml) và làm khô trong 2 giờ. Sau đó, thêm benzimidazolyl etylamin (21,6g; 0,133mol) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy dung dịch thu được trong 3 giờ và cho phép để yên ở nhiệt độ trong phòng. Tách phần còn lại của sản phẩm, rửa bằng nước và làm khô. Hiệu suất bằng 21g (82,9%). R_f 0,21 (2). Điểm nóng chảy từ 170 đến 170,5°C. $[M]^+419$. $^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ , m.d.: 1,61-1,76 (m, 2H, CH_2), 1,95-2,07 (t, 2H, CH_2), 2,9-3,0 (t, 4H, 2 CH_2), 3,45-3,55 (quint, 4H, 2 CH_2), 7,06-7,14 (m, 4H, Ar), 7,39-7,54 (m, 4H, Ar), 7,98-8,08 (t, 2H, Ar), 11,6-12,7 (s, 2H, NH). HPLC trong điều kiện B: đỉnh riêng rẽ ở thời gian duy trì 26,6 phút.

Các hợp chất sau đây được tạo ra bằng phương pháp được mô tả trên đây:

Số hợp chất	Công thức cấu trúc	Các dữ liệu vật lý và hoá học
Hợp chất 9		MS: $[M+1]^+=453$. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ, m.d.: 1,65-1,77 (2H, m, CH_2), 2,0-2,1 (2H, t, $J=7,46$, CH_2), 3,16-3,26 (4H, t, $J=6,97$, 2CH_2), 3,45-3,56 (4H, quint, $J_1=6,48$, $J_2=5,87$, 2CH_2), 7,35-7,44 (1H, m, Ar), 7,44-7,52 (1H, m, Ar), 7,9-7,96 (2H, d, Ar, $J=7,82$), 7,96-8,02 (2H, t, NH, $J=5,5$), 8,02-8,07 (2H, d, Ar, $J=7,82$). HPLC trong điều kiện B: đỉnh riêng rẽ ở thời gian duy trì 18,7 phút

Nghiên cứu khả năng tạo chelat của các hợp chất đã nêu

Các nghiên cứu sau đây cho biết rằng các hợp chất đã nêu có công thức chung I có khả năng tạo thành phức hệ với hoặc tạo chelat ion kim loại. Chúng bao gồm vài nhóm chức mà có khả năng hoạt động như chất cho trong quy trình hình thành phức

hệ, ví dụ, nhóm carboxyl, nhóm imido và amido và là các phối tử gắn kết một cách đặc hiệu các ion kim loại, ví dụ, ion của kẽm, đồng, sắt, canxi và magie.

Đặc tính quan trọng của phối tử để tạo thành phức hệ là hằng số phân ly (pK_n) của hợp chất nghiên cứu trong dung dịch trong nước. Các trị số pK_n được xác định bằng phương pháp chuẩn độ phân thể. Việc tính toán hằng số phân ly được thực hiện bằng phương pháp Schwarzenbach [Grinberg A.A., "An introduction to the chemistry of complex compounds", fourth ed., Amend., L., Khimiya, 1971].

Phương pháp chuẩn độ phân thể pH

Việc chuẩn độ được thực hiện trên thiết bị bằng cách sử dụng ionomer I 120.1 phòng thí nghiệm. Pin galvanic được thiết kế gồm có hai điện cực, cụ thể là điện cực thủy tinh chỉ thị và điện cực so sánh bạc clorua. Giá trị độ pH được đo với độ chính xác $\pm 0,2$.

0,05M dung dịch ban đầu chứa kim loại M^{z+} được tạo ra từ nitrat của kẽm ($Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$), canxi ($Ca(NO_3)_2 \cdot 4H_2O$), đồng sulfat ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$), magie clorua ($MgCl_2 \cdot 6H_2O$) và muối Mohr ($(NH_4)_2Fe(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$). Tiêu chuẩn hoá dung dịch ban đầu chứa muối M^{z+} được thực hiện bằng phương pháp chuẩn độ phức hệ với trilon B ($M^{z+}=Zn^{2+}, Cu^{2+}, Mg^{2+}, Ca^{2+}$) và phương pháp đo ảnh phổ ở 490nm bằng cách sử dụng o-phenanthrolin ($M^{z+}=Fe^{2+}$).

Phương pháp truyền thống để xác định các hằng số bước phân ly của axit ($k_1, \dots, k_n$) bằng cách sử dụng chuẩn độ độ pH là phương pháp Schwarzenbach.

Hoà tan mẫu chứa hợp chất nghiên cứu ($3 \cdot 10^{-4} \text{mol}$) trong 15,0ml 0,5M dung dịch KNO_3 trong nước. Chuẩn độ 0,2M dung dịch thu được bằng 0,05M dung dịch trong nước chứa NaOH hoặc HCl trong điều kiện khuấy. Lượng (V, ml) của chất chuẩn độ được sử dụng và giá trị độ pH của dung dịch được đăng ký trong mỗi điểm chuẩn độ. Bước chuẩn độ bằng 0,5ml, và 0,2ml ở trạng thái gần với điểm tương đương. Sự chuẩn độ được tiếp tục cho đến khi giá trị độ pH của dung dịch đạt đến từ 11,0 đến 11,5. Giá trị độ pH của dung dịch tương ứng với $a=0,5$ và/hoặc $a=1,5$ được xác định bằng đường cong chuẩn độ $pH=f(a)$, và lượng đương lượng gam của chất

chuẩn độ được tính toán trong 1mol hợp chất được chuẩn độ.

Các kết quả xác định của các hằng số phân ly axit $[pK_n]$ của các hợp chất nghiên cứu bằng phương pháp Schwarzenbach được nêu trong bảng 3.

Bảng 3

Giá trị pK của hợp chất nghiên cứu trong dung dịch trong nước, được tính toán bằng phương pháp Schwarzenbach ($C = 0,02M$; nồng độ ion của dung dịch = $0,5 (KNO_3)$; $22^\circ C$)

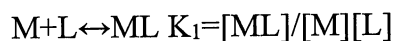
Số hợp chất	pK_1	pK_2
2	7,11 ⁽¹⁾	11,27 ⁽²⁾
3	6,88	11,27 ⁽²⁾
11	7,16 ⁽¹⁾	11,89 ⁽²⁾
12	7,13 ⁽¹⁾	11,95 ⁽²⁾

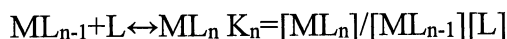
(1) – chuẩn độ bằng 0,05M dung dịch HCl trong nước.

(2) – chuẩn độ bằng 0,05M dung dịch NaOH trong nước.

Đưa ra các tham số, như lượng hợp chất được nghiên cứu được đòi hỏi đối với sự chuẩn độ phân thể, quy trình thử nghiệm và phương pháp tính toán bằng số, phương pháp Bjerrum là thích hợp nhất và nhiều thông tin nhất [Yu.P. Galaktionov, M.A. Chistyakov, V.G. Sevastyanov, v.v, "Step Stability Constants of Group IIIB Metal and Lanthanide Complexes with Acetylacetone in Aqueous Solution and the Solubility Products of Metal Triacetylacetonates", Journal of physical chemistry, 2004, v. 78, No. 9, pp. 1596-1604].

Phương pháp được dựa vào quan điểm rằng quy trình hình thành phức hệ là từng bước. Sự giả định chính của phương pháp Bjerrum là sự giả định đối với sự hình thành chỉ của các phức hệ nhiều nhân. Quy trình hình thành phức hệ có thể được mô tả theo sơ đồ như sau:





Theo phương pháp Bjerrum, hợp chất nghiên cứu được chuẩn độ bằng dung dịch NaOH hai lần: với sự không có mặt và với sự có mặt của ion kim loại. Việc chuẩn độ được thực hiện trong nồng độ cố định ở mức cao của chất điện phân trung hoà, mà tạo ra dung dịch có nồng độ ion cố định.

Đối với các mục đích này, các muối có thể hoà tan ở mức cao được sử dụng, ví dụ, các muối natri và kali. Hằng số ổn định của bước cô đặc (K_n) được xác định từ các thử nghiệm. Ngoài ra, phương pháp cung cấp các thông tin liên quan đến chế phẩm chứa phức hệ được tạo thành, cụ thể là, số lượng phối tử được gắn kết có thể thực hiện được tối đa (n).

Quy trình truyền thống để xác định các hằng số ổn định của nước đối với các phức hệ bằng phương pháp Bjerrum của chuẩn độ đo độ pH được thực hiện như sau.

Mẫu hợp chất nghiên cứu ($3 \cdot 10^{-4} \text{ mol}$) được hoà tan trong 14,0ml 0,5M dung dịch KNO_3 trong nước. Một ml của 0,05M dung dịch trong nước chứa muối M^{z+} được bổ sung vào trong điều kiện khuấy mạnh. Hệ được nghiên cứu với tỷ lệ M^{z+}/L bằng 1:6. Giá trị độ pH của dung dịch được cố định để đồng tồn tại các phối tử và ion kim loại. Hỗn hợp được chuẩn độ bằng 0,05M dung dịch trong nước NaOH nằm trong khoảng rộng giá trị độ pH (độ pH từ 11,0 đến 11,5). Lượng chất chuẩn độ được sử dụng (V_{NaOH} , ml) và giá trị độ pH của dung dịch được đăng ký trong mỗi điểm chuẩn độ. Lúc này, khi phần còn lại tạo thành, dung dịch trở nên đục hoặc màu của dung dịch thay đổi, giá trị độ pH, bản chất của sự thay đổi và lượng NaOH được dùng cho sự chuẩn độ được đăng ký. Bước chuẩn độ bằng 0,25ml. Giá trị $\lg K_n$ được xác định bằng đường cong Bjerrum $\bar{n} = f(pA)$ đối với mỗi giá trị bán nguyên của chức năng hình thành phức hệ $\bar{n} = n - 0,5$.

Hiện nay, phương pháp Bjerrum được sử dụng theo cách thường xuyên cho các quy trình hình thành phức hệ nghiên cứu. Phương pháp này cung cấp việc xác định hai tham số: nồng độ của phối tử tự do trong các điều kiện cân bằng ($[L^-]$) và chức năng hình thành phức hệ $\bar{n}$ mà là số trung bình của các phối tử được bao gồm trong phức hệ.

Do đó, bằng cách sử dụng các dữ liệu thử nghiệm, trị số $[L^-]$ có thể được tính toán đối với mỗi thời điểm chuẩn độ (cụ thể là, $-\lg[L^-]=pA$), và $\bar{n}$ có thể được tính toán bằng phương trình (1). Khi phối tử có vài nhóm phân ly, trị số K_L trong phương trình (1) khớp trị số của hằng số phân ly với trị số pk lớn nhất.

Trị số K_n được tìm thấy từ đường cong Bjerrum (đường cong hình thành phức hệ) $\bar{n}=f(pA)$ tạo biểu đồ theo phương trình (2) đối với mỗi trị số bán nguyên ($\bar{n}=n-0,5$) của chức năng hình thành phức chệ. Do đó, hằng số ổn định bước sẽ bằng nồng độ thuận nghịch của phối tử tự do ở điểm $\bar{n}=n-0,5$. Do đó, trị số K_n lớn hơn, hợp chất phức hệ có thể ổn định hơn (tạo chelat) là tồn tại.

$$\bar{n} = \frac{c_{L^-} - [L^-]}{c_{M^{z+}}} = \frac{(10^{-pH} + K_L) \cdot C_{NaOH}^0 \cdot V_{NaOH}^{added} - K_L \cdot n_L}{10^{-pH} \cdot n_{M^{z+}}} \quad (1)$$

$$K_{st}^n = \frac{1}{[L^-]} \quad (2)$$

trong đó, c_{L^-} và $c_{M^{z+}}$ là tổng nồng độ của phối tử và kim loại tồn tại trong dung dịch, mol/g;

$[L^-]$ là nồng độ của ion phối tử tự do, mol/g;

K_L là hằng số phân ly axit của phối tử;

V_{NaOH}^{added} là thể tích của dung dịch NaOH (C_{NaOH}^0 , mol/l) ở thời điểm bất kỳ của chuẩn độ, bổ sung vào hỗn hợp chuẩn độ gồm M^{z+} và L, l;

n_L và $n_{M^{z+}}$ là lượng hợp chất phối tử và muối M^{z+} trong dung dịch chuẩn độ, mol.

Các trị số $\lg K_1$ được tìm thấy bằng phương pháp Bjerrum đối với các phức hệ của hợp chất nghiên cứu với các kim loại hoá trị hai được nêu trong các bảng 4 và 5. Tỷ lệ M^{z+}/L của 1:6 được dựa vào dữ liệu liên quan đến số phối hợp có thể tồn tại tối đa đối với Zn(II) và Fe(II) (bằng sáu) và đối với Cu(II) (bằng bốn) [Claudia A.

Blindauer, M. Tahir Razi, Simon Parsons, Peter J. Sadler, Polyhedron, 2006, v. 25, pp. 513-520].

Bảng 4

Hằng số ổn định thứ nhất của các phức hệ với các chế phẩm 1:1 của hợp chất nghiên cứu với các ion kim loại hoá trị hai ($\lg K_1$), được phát hiện bằng phương pháp Bjerrum (dung dịch trong nước, $C_L = 0,02M$; $M^{z+}/L = 1:6$; nồng độ ion = 0,5 (KNO_3), $22^\circ C$).

Số hợp chất	Hằng số ổn định thứ nhất của phức hệ với chế phẩm 1:1 chứa hợp chất nghiên cứu với ion kim loại hoá trị hai - $\lg K_1$					
	Zn(II)	Cu(II)	Fe(II)	Fe(III)	Mg(II)	Ca(II)
2	4,84	4,17	5,08	5,29	2,59	2,06
3	5,40	5,32	5,95	6,59	4,36	4,57
11	5,05	4,39	6,27	6,60	2,82	$\bar{n} < 0,5$
12	5,46	4,62	6,40	6,10	3,72	3,60

Bảng 5

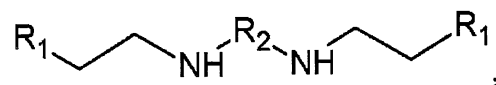
Hằng số ổn định bước của phức hệ với tỷ lệ 1:1 của hợp chất nghiên cứu với các ion kẽm, được phát hiện bằng phương pháp Bjerrum (dung dịch trong nước, $C_L = 0,02 \text{ M}$; $M^{z+}/L = 1:6$; nồng độ ion = $0,5 \text{ (KNO}_3\text{)}$, 22°C).

Số hợp chất	Hằng số ổn định bước của phức hệ với tỷ lệ 1:1 của các hợp chất nghiên cứu với các ion kẽm		
	Hằng số ổn định thứ nhất, $\lg K_1$	Hằng số ổn định thứ hai, $\lg K_2$	Hằng số ổn định thứ ba, $\lg K_3$
1	4,52	4,21	3,75
2	4,84	4,50	2,60
3	5,40	5,05	3,80
6	5,62	5,15	4,04
8	6,25	5,80	5,05
10	5,50	5,24	4,48
11	5,05	4,70	2,87
12	5,46	5,03	3,38

Do đó, các nghiên cứu đã thể hiện rằng các hợp chất nghiên cứu, cụ thể là dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic, là các chất tạo phức hệ hữu hiệu, hầu hết trong số chúng đã được phát hiện có các trị số $\lg K_1 \geq 5$ ở mức cao đối với các ion kim loại chuyển tiếp. Ngoài ra, các hợp chất đã nêu có công thức chung I đã được thể hiện có khả năng tăng ở mức không đáng kể tạo thành các phức hệ với ion sắt.

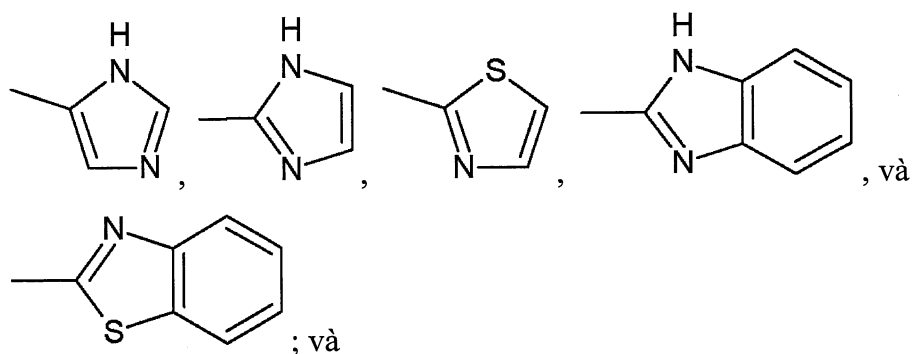
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic có công thức chung:

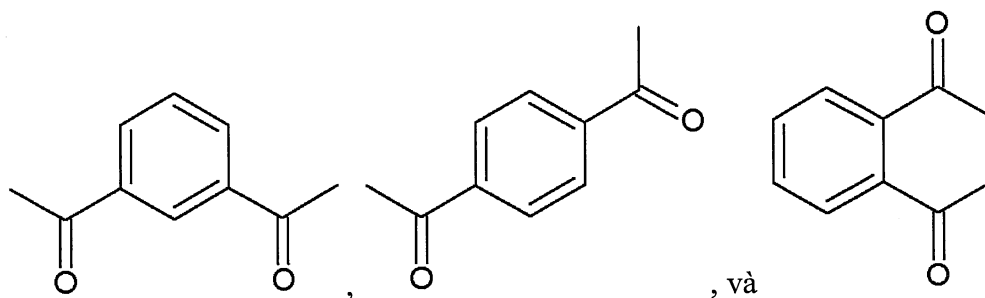


trong đó:

R_1 là nhóm được chọn từ:



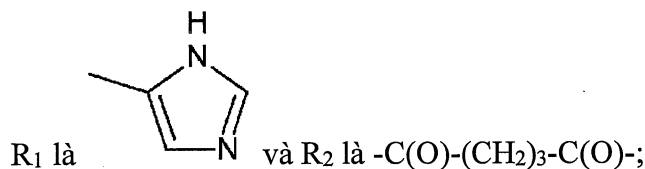
R_2 là nhóm được chọn từ: $-C(O)-(CH_2)_0-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_1-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_2-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_3-C(O)-$, $-C(O)-(CH_2)_4-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-CH(CH_3)-CH_2-C(O)-$, và $-C(O)-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-C(O)-$, hoặc nhóm được chọn từ:



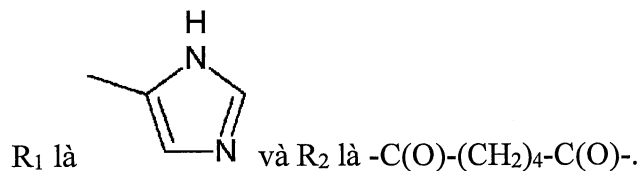
hoặc muối được dụng của nó,

với điều kiện hợp chất này không phải là:

hợp chất, trong đó:

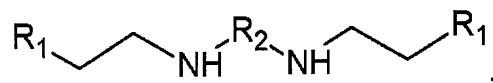


hợp chất, trong đó:



2. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic theo điểm 1.

3. Phương pháp sản xuất dẫn xuất bisamit của axit dicarboxylic có công thức chung I:



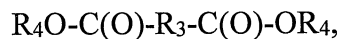
trong đó:

R_1 là nhóm dị vòng không no có 5 cạnh bao gồm từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc S, tùy ý được ngưng tụ với nhóm vòng không no có 6 cạnh;

R_2 là $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_3-\text{C}(\text{O})-$, trong đó R_3 là $-(\text{CH}_2)_n-$ tùy ý được thế bằng từ một đến hai nhóm C_1 - C_6 alkyl hoặc phenyl; và

n là số nguyên từ 0 đến 4;

bao gồm bước ngưng tụ axit dicarboxylic có công thức chung II:



trong đó, R_3 là $-(\text{CH}_2)_n-$ tùy ý được thế bằng từ một đến hai nhóm C_1 - C_6 alkyl hoặc phenyl;

n là số nguyên từ 0 đến 4, và

R_4 là hydro hoặc C_1 - C_6 alkyl;

với amin có công thức chung III:



trong đó, R_1 là nhóm dị vòng không no có 5 cạnh bao gồm từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và/hoặc S, tùy ý được ngưng tụ với nhóm vòng không no có 6 cạnh trong điều kiện gia nhiệt, và tùy ý với sự có mặt của dung môi, hoặc với tỷ lệ mol từ 1:2 đến 2,5 trong dung dịch tetrahydrofuran với sự có mặt của chất ngưng tụ.

4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó dung môi được chọn từ dimetyl hoặc dietyl ete của axit dicarboxylic và bước gia nhiệt được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 150 °C đến 170°C.

5. Phương pháp theo điểm 3, trong đó chất ngưng tụ là cacbonyldiimidazol.