



(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)



1-0031421

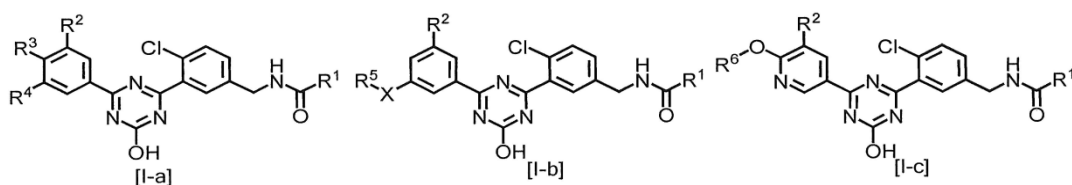
(51)⁸ C07D 251/22; C07D 401/04; A61P 17/00; A61P 19/02; A61P 25/00; A61P 25/04; A61P 25/28; A61P 27/02; A61P 27/06; A61P 29/00; A61P 35/00; A61P 43/00; A61P 9/10; A61K 31/53; A61K 45/00 (13) B

(21) 1-2018-01071 (22) 16/08/2016
(86) PCT/JP2016/073879 16/08/2016 (87) WO 2017/030115 A1 23/02/2017
(30) 2015-160284 17/08/2015 JP
(45) 25/03/2022 408 (43) 25/06/2018 363A
(73) JAPAN TOBACCO INC. (JP)
1-1, Toranomom 4-chome, Minato-ku, Tokyo 105-6927 Japan
(72) MITANI, Ikuo (JP); HIRONO, Yutaro (JP); YAMASHITA, Masaki (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT HYDROXYTRIAZIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính ức chế mPGES-1 và hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị đau, bệnh thấp khớp, bệnh viêm xương khớp, sốt, bệnh Alzheimer, bệnh đa xơ cứng, chứng xơ cứng động mạch, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh xơ cứng bì toàn thân và/hoặc bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức [I-a], [I-b] hoặc [I-c] hoặc muối dược dụng của nó:



trong đó mỗi ký hiệu như được xác định trong bản mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hydroxytriazin có hoạt tính ức chế prostaglandin vì thể E2 syntaza-1 (microsomal prostaglandin E2 synthase-1 (mPGES-1)) hoặc muối được dụng của chúng, được phẩm chứa hợp chất này, được phẩm sử dụng hợp chất này và tương tự.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thuốc chống viêm không chứa steroid (Non-steroidal anti-inflammatory drugs – NSAIDs) thường được dùng để điều trị các bệnh kèm theo viêm, sốt và đau, ví dụ, bệnh thấp khớp, bệnh viêm xương khớp, bệnh đau đầu và tương tự. Các NSAID có tác dụng chống viêm, tác dụng hạ sốt và tác dụng giảm đau bằng cách ngăn chặn sự sản sinh các prostanoit nhờ ức chế xyclooxygenaza (COX).

COX gồm có hai chất đồng phân là COX-1 được phân bố ở khắp mọi nơi và được biểu hiện chủ yếu, và COX-2 mà sự biểu hiện được gây ra bởi các kích thích gây viêm khác nhau, ví dụ, các xytokin, chẳng hạn, interleukin-1 β (IL-1 β) và tương tự. COX-1 và COX-2 là các enzym chuyển hóa axit arachidonic có nguồn gốc từ các phospholipit ở màng tế bào thành prostaglandin H₂ (PGH₂) mà là tiền chất của prostanoit. Các prostanoit syntaza đặc hiệu chịu trách nhiệm đối với việc chuyển hóa PGH₂ thành các prostanoit tương ứng (prostaglandin E₂ (PGE₂), prostaglandin F₂ α (PGF₂ α), prostaglandin I₂ (PGI₂), prostaglandin D₂ (PGD₂), thromboxan A₂ (TXA₂) v.v.). Các prostanoit này có các hoạt tính sinh lý khác nhau, ví dụ, gây cảm ứng/ngăn chặn viêm, giãn mạch/co mạch, giãn phế quản/co thắt phế quản, gây buồn ngủ/thức giấc, phát triển sốt và tương tự. PGE₂ là prostaglandin tồn tại phổ biến nhất trong các cơ thể sống, và được biết là tham gia một cách sâu sắc vào viêm, đau và sốt. Do đó, ngăn chặn sự sản xuất PGE₂ được cho là cơ chế hoạt động chính của các NSAID.

Sự ức chế COX-1 hoặc COX-2 ngăn chặn toàn bộ sự sản sinh các prostanoit sau đó. Điều này được cho là gây ra các tác dụng phụ của NSAID. Vì NSAID ức chế COX không chọn lọc cũng ngăn chặn sự sản xuất PGE₂ bởi COX-1 và PGE₂ có tác dụng bảo vệ đối với tổn thương niêm mạc dạ dày, NSAID được cho là ngăn chặn sự tiết niêm mạc dạ dày và chảy máu niêm dịch dạ dày, do đó làm tăng nguy cơ thủng dạ dày, chảy máu và tương tự. Mặc dù các chất ức chế chọn lọc COX-2 ngăn chặn sự sản sinh PGI₂ có tác dụng giãn mạch máu và tác dụng ức chế sự kết tụ tiểu cầu trong các tế bào nội mô mạch máu, chúng không ngăn chặn được sự sản sinh TXA₂ là tác nhân đông máu được sản sinh bởi tiểu cầu COX-1. Do đó,

chúng được cho là phá vỡ sự cân bằng của hệ thống đông máu làm tăng nguy cơ rối loạn tim mạch.

Prostaglandin vi thể E2 syntaza-1 (mPGES-1) là enzym xúc tác cho công đoạn sinh tổng hợp PGE2 sau cùng, và thuộc các protein liên kết màng trong họ chuyển hóa eicosanoit và glutathion (họ MAPEG) (eicosanoid and glutathione metabolism family). Gen mPGES-1 ở người được tách dòng vào năm 1999, và được chỉ ra là biểu hiện chủ yếu ở nhau thai, tuyến tiền liệt, tinh hoàn và tuyến vú (tài liệu phi sáng chế 1). Trong các cơ quan khác, sự biểu hiện của gen mPGES-1 ở người được gây ra bởi các kích thích gây viêm khác nhau, được liên kết với COX-2. Ví dụ, xytokin gây viêm IL-1 β và yếu tố hoại tử ung thư α (Tumor Necrosis Factor- α – TNF α) gây ra sự biểu hiện mPGES-1 trong tế bào hoạt dịch, tế bào tạo xương, tế bào nội mô, nguyên bào sợi ở hốc mắt, tế bào nướu răng, tế bào sụn, tế bào nội mô, tế bào cơ tim và tương tự. Ví dụ, lipopolysaccharit (LPS), là nội độc tố vi khuẩn, gây ra sự biểu hiện mPGES-1 ở đại thực bào, cơ trơn và tương tự.

Tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là ngăn chặn một cách có chọn lọc sự sản xuất PGE2 chỉ ở vị trí cục bộ của sự viêm hoặc các mô mà mPGES-1 được biểu hiện, và không ngăn chặn sự sản xuất các prostanoit (PGI2, PGD2, PGF2 α , TXA2, v.v.) khác với PGE2 (các tài liệu phi sáng chế 2, 3). Do đó, tác nhân ức chế mPGES-1 được coi là thuốc có hiệu quả tương đương với NSAID mà không có các tác dụng phụ của NSAID có nguồn gốc từ sự giảm mức sản sinh các prostanoit khác với PGE2.

Cũng được biết rằng khi một trong số các đường chuyển hóa xuôi từ PGH2 bị ngắt ở dòng thác axit arachidonic, PGH2 được chuyển hóa thành các prostanoit ngoài đường bị ngắt, hoặc sự chuyển hướng xuất hiện. Tức là, được biết rằng khi sự sản xuất lượng PGE2 trong đại thực bào có nguồn gốc từ chuột bất hoạt mPGES-1 được kích thích bởi LPS trở nên thấp hơn sự sản xuất lượng PGE2 trong đại thực bào có nguồn gốc từ chuột hoang dã (wild-type - WT) được kích thích bởi LPS, lượng sản xuất của TXB2, PGI2, PGD2 và PGF2 α trong đại thực bào có nguồn gốc từ chuột bất hoạt mPGES-1 được kích thích bởi LPS tăng vượt quá lượng sản xuất của chúng trong đại thực bào có nguồn gốc từ chuột WT được kích thích bởi LPS (tài liệu phi sáng chế 4). Do tác nhân ức chế mPGES-1 tăng sự sản xuất các prostanoit khác trong khi ngăn chặn sự sản xuất PGE2, nó được cho là hiệu quả ngay cả với các bệnh không phải là bệnh được xử lý bằng NSAID.

Sự sử dụng tác nhân ức chế mPGES-1 được mô tả dưới đây.

(1) Chứng đau

Trong các chuột bất hoạt mPGES-1, lượng sản xuất PGE2 trong màng bụng

và phản ứng đau nhức theo đơn vị thời gian giảm một cách đáng kể so với các chuột WT, trong đánh giá phản ứng đau nhức bởi sự kích thích LPS là cơ chế đau do viêm cấp tính. Do đó, tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là một thuốc làm giảm đau đối với cơn đau do viêm cấp tính (các tài liệu phi sáng chế 3, 6).

(2) Bệnh thấp khớp

Gen mPGES-1 của phụ nữ Thụy Điển chứa một số hiện tượng đa hình nucleotit đơn, hiện tượng đa hình này làm tăng nguy cơ khởi phát và mức độ trầm trọng của bệnh thấp khớp. Sự gia tăng mức biểu hiện mPGES-1 được xác định bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch trong màng hoạt dịch của bệnh nhân thấp khớp biểu hiện hiện tượng đa hình của nucleotit đơn (số SNP ID tham chiếu: rs23202821) mà làm tăng tính nghiêm trọng, so với các bệnh nhân không bị đột biến (tài liệu phi sáng chế 5). Trong chuột bất hoạt mPGES-1, sự ngấm vào trong khớp của các tế bào viêm, sự phá hủy khớp và sự sưng ở bốn chi được ngăn chặn một cách rõ rệt trong mẫu bệnh viêm khớp được gây ra bởi collagen, mà là mẫu động vật mắc bệnh thấp khớp, so với chuột WT (tài liệu phi sáng chế 6). Do đó, tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chữa bệnh thấp khớp.

(3) Bệnh viêm xương khớp

Mức biểu hiện mRNA của mPGES-1 gia tăng trong các tế bào sụn chêm của bệnh nhân thoái hóa khớp (tài liệu phi sáng chế 7). Tác nhân ức chế mPGES-1 làm giảm các phản ứng đau nhức ở mẫu bệnh viêm xương khớp sử dụng axit moniodoaxetic, so với chuột WT (tài liệu sáng chế 1). Do đó, tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chữa bệnh viêm xương khớp.

(4) Sốt

Ở chuột bất hoạt mPGES-1, sự gia tăng nhiệt độ cơ thể do sự kích thích LPS được ngăn chặn so với chuột WT (tài liệu phi sáng chế 8). Do đó, tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là thuốc hạ sốt.

(5) Bệnh Alzheimer

Việc sử dụng lâu dài NSAID làm giảm nhẹ sự khởi phát và sự phát triển của bệnh Alzheimer. Bằng cách xử lý peptit amyloid β , sự sản xuất PGE2 trong neuron não nuôi cấy sơ bộ của chuột bất hoạt mPGES-1 được ngăn chặn, so với neuron não của chuột WT, và không xuất hiện sự chết của tế bào thần kinh (tài liệu phi sáng chế 9). Do đó, tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chữa bệnh Alzheimer.

(6) Bệnh đa xơ cứng

Gen EP4 của các bệnh nhân mắc bệnh đa xơ cứng chứa một số hiện tượng đa hình của một nucleotit, hiện tượng này làm tăng nguy cơ khởi phát (tham khảo các số nhận dạng SNP: rs9292777, rs4613763, rs1044063, rs6896969). Trong đại

thực bào ở tổn thương hủy myelin xung quanh não thất của các bệnh nhân mắc bệnh đa xơ cứng, sự biểu hiện của protein mPGES-1 được xác nhận. Trong chuột bất hoạt mPGES-1, sự sản xuất PGE2 trong tủy sống của chuột mô hình viêm trung ương thần kinh tự miễn dịch thực nghiệm, mà là mô hình động vật của bệnh đa xơ cứng, được ngăn chặn, và sự phát triển của bệnh bại liệt được ngăn chặn, so với chuột WT, (tài liệu phi sáng chế 10). Do đó, tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chữa bệnh đa xơ cứng.

(7) Chứng xơ cứng động mạch

Ở chuột bất hoạt mPGES-1, sự sản xuất PGE2 trong các tế bào nội mô mạch máu của chuột thiếu thụ thể lipoprotein mật độ thấp được cho ăn lượng chất béo cao, mà là mô hình xơ vữa động mạch, giảm đi, và sự tạo thành chứng xơ động mạch được trì hoãn so với chuột WT. Trong các tế bào nội mô mạch máu, mức sản xuất PGI2 tăng lên, mà được biết là có tác dụng ngăn chặn chức năng tiểu cầu (tài liệu phi sáng chế 11). Do đó, tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là thuốc phòng bệnh hoặc chữa bệnh xơ cứng động mạch.

(8) Bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng huyết áp mắt

Bệnh tăng nhãn áp là một bệnh biểu hiện sự thay đổi đặc trưng ở dây thần kinh thị giác và lĩnh vực về mắt. Rối loạn dây thần kinh thị giác nói chung có thể được cải thiện hoặc được ngăn chặn bằng việc tăng áp suất trong mắt một cách đầy đủ. Bệnh tăng nhãn áp có thể được phân loại thành bệnh tăng nhãn áp góc mở và bệnh tăng nhãn áp góc đóng.

Gen mPGES-1 được biểu hiện cao chủ yếu ở màng kết của người (mã số nhận biết đặc hiệu GEO: GSE2513 (Kho dữ liệu biểu hiện gen: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)). Trong võng mạc của các bệnh nhân tăng nhãn áp, sự biểu hiện mPGES-1 tăng lên so với các cá thể khỏe mạnh. Trong võng mạc của các con chó có áp suất trong mắt cao và các con chuột có áp suất trong mắt cao, mà là các mô hình bệnh tăng nhãn áp, sự biểu hiện mPGES-1 tăng lên so với các động vật bình thường (mã số nhận biết đặc hiệu GEO: người GSE2378, chó GSE21879, chuột GSE3554).

Khi PGE2 được nhỏ vào mắt của các cá thể khỏe mạnh, áp suất trong mắt tăng lên, cùng với sự giãn mạch máu trong thời gian 2 giờ sau khi nhỏ (tài liệu phi sáng chế 12). Khi PGE2 được sử dụng cho thỏ theo đường dưới kết mạc, áp suất trong mắt tăng lên do sự giãn thể mi và tăng sự sản xuất thủy dịch (tài liệu phi sáng chế 13). PGF2 α và PGD2, mà là các prostaglandin có thể tăng lên khi mPGES-1 bị ức chế, làm giảm áp suất trong mắt thỏ (tài liệu phi sáng chế 14). Các chế phẩm PGF2 α làm tăng lượng chảy ra của thủy dịch và thường được dùng làm các thuốc

chữa bệnh tăng nhãn áp làm giảm áp suất trong mắt. PGI₂ không biểu hiện tác dụng rõ ràng lên áp suất trong mắt của thỏ. Tức là, áp suất trong mắt được cho là giảm do sự giảm PGE₂ ngăn chặn sự sản xuất thủy dịch bằng sự ức chế mPGES-1, và/hoặc do PGD₂ và PGF₂ α được tăng lên làm tăng lượng chảy ra của thủy dịch do va chạm. Ngoài ra, khi tác nhân ức chế mPGES-1 được sử dụng bằng cách tiêm vào mắt của khỉ *Cynomolgus* có áp suất nội nhãn bình thường thì áp suất nội nhãn tăng lên một cách đáng kể (tài liệu sáng chế 2).

Ngoài ra, PGE₂ làm tăng sự biểu hiện yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor – VEGF) từ võng mạc (tài liệu phi sáng chế 15). Do VEGF được sản xuất ở võng mạc chuyển đến phần mắt trước gây ra bệnh tăng nhãn áp tạo mạch, mà là sự tăng áp suất trong mắt được gây bởi sự tắc nghẽn ở góc đỉnh do sự tạo mạch trong mống mắt, tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là cũng biểu hiện tác dụng cải thiện hoặc phòng ngừa đối với bệnh tăng nhãn áp tạo mạch. Hơn nữa, xét về tác dụng chống viêm nhờ ức chế sự sản xuất PGE₂, tác nhân ức chế mPGES-1 có thể ứng dụng được cho các bệnh nhân có viêm nội nhãn cầu, người mà cần sử dụng cẩn thận các chế phẩm prostaglandin hiện hành (latanoprost v.v.). Do đó, tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chữa bệnh cũng hiệu quả đối với bệnh tăng nhãn áp có các bệnh nền khác nhau.

(9) Bệnh võng mạc thiếu máu cục bộ

Sự bài tiết quá mức VEGF đóng vai trò then chốt trong các bệnh võng mạc thiếu máu cục bộ, chẳng hạn, bệnh lý võng mạc do đái tháo đường, bệnh phù hoàng điểm do đái tháo đường, tắc tĩnh mạch võng mạc và tương tự. Do PGE₂ thúc đẩy sự biểu hiện VEGF (tài liệu phi sáng chế 15), tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là cải thiện các bệnh này.

(10) Bệnh xơ cứng bì toàn thân

Sự biểu hiện mPGES-1 tăng lên ở da của các bệnh nhân mắc bệnh xơ cứng bì toàn thân, so với các cá thể khỏe mạnh. Tương tự, sự biểu hiện mPGES-1 tăng lên ở da của các chuột mô hình xơ cứng bì được gây ra do bleomycin, mà là mô hình bệnh xơ cứng bì toàn thân, so với da của các chuột bình thường. So với chuột WT, chuột bất hoạt mPGES-1 biểu hiện giảm bớt sự tích tụ đại thực bào trong tổn thương da ở các chuột mô hình xơ cứng da gây ra do bleomycin gây ra, và làm giảm bớt sự làm dày da, sự tích tụ của khuôn nền ngoại bào và tăng lượng collagen (tài liệu phi sáng chế 16). Do đó, tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chữa bệnh xơ cứng bì toàn thân.

(11) Bệnh ung thư

Trong chuột bất hoạt mPGES-1, số lượng và kích thước khối u được ức chế

một cách đáng kể trong các chuột mô hình ung thư đại trực tràng gây ra do azoxymetan, mà là mô hình động vật của bệnh ung thư đại trực tràng, so với chuột WT. Trong chuột bất hoạt mPGES-1, sự sản xuất PGE2 trong mô khối u trong ruột già giảm đi và sự sản xuất lượng PGI2 mà chất này ức chế sự bám chặt của các tế bào ung thư và PGD2 mà gây ra sự chết tế bào thông qua thụ thể hoạt hoá tăng sinh peroxisom (peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)) tăng lên, so với chuột WT. Khi bệnh ung thư đại trực tràng hoặc các tế bào ung thư phổi được cấy vào trong lá lách của chuột bất hoạt mPGES-1, trọng lượng sau khi cấy của khối u lá lách và tỷ lệ di căn vào gan giảm so với chuột WT. Sự phát triển của các tế bào ung thư phổi được giảm đi khi chúng được cấy cùng trong ống nghiệm với các đại thực bào tuỷ xương có nguồn gốc từ chuột bất hoạt mPGES-1 so với khi chúng được cấy cùng với các đại thực bào tuỷ xương có nguồn gốc từ chuột WT, điều này chỉ ra rằng PGE2 có nguồn gốc từ đại thực bào chủ có dính dáng đến sự phát triển của tế bào ung thư (tài liệu phi sáng chế 17). Do đó, tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là thuốc chống ung thư giúp ngăn chặn sự phát triển và sự di căn bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng.

(12) Bệnh ảnh hưởng đến việc ức chế sự sản sinh PGE2

Do các triệu chứng viêm và/hoặc đau có liên quan đến các điều kiện của chúng, theo đó NSAID là hữu hiệu, ví dụ, bệnh viêm khớp, bệnh gút, bệnh sỏi thận, bệnh sỏi niệu, bệnh đau đầu, đau kinh nguyệt, đau răng, đau lưng, đau cơ, bệnh viêm quanh khớp vai cánh tay, hội chứng cổ, rối loạn thái dương - hàm dưới, và viêm và đau hậu phẫu hoặc hậu chấn thương, và viêm và đau sau khi nhổ răng có thể được đề cập đến. Ngoài các bệnh này, bệnh viêm mắt không do vi khuẩn cấp tính và mạn tính có thể được đề cập và, ví dụ, viêm màng mạch nhỏ, viêm kết mạc dị ứng và viêm hậu phẫu và đau mắt trong phẫu thuật nội nhãn cầu có thể được đề cập đến.

Cơ chế chính cho hiệu lực của NSAID được cho là ngăn chặn sự sản xuất PGE2, mà là chất khởi phát viêm. Do tác nhân ức chế mPGES-1 cũng có tác dụng ngăn chặn sự sản xuất PGE2, nó được cho là thuốc chữa bệnh cho các bệnh này.

Tác nhân ức chế mPGES-1 được cho là có lợi cho sự phòng hoặc điều trị chứng đau, bệnh thấp khớp, bệnh viêm xương khớp, sốt, bệnh Alzheimer, bệnh đa xơ cứng, chứng xơ cứng động mạch, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh xơ cứng bì toàn thân, bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng và/hoặc bệnh mà việc ngăn chặn sự sản xuất PGE2 là hữu hiệu.

Tài liệu sáng chế 3 đề cập đến các hợp chất pyrimidin được thể như trong

các tác nhân ức chế PGES-1

Danh sách tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 2012/161965

Tài liệu sáng chế 2: WO 2015/125842

Tài liệu sáng chế 3: WO 2015/059618 A1

Các tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: JAKOBSSON, PJ et al. Identification of human prostaglandin E synthase: a microsomal, glutathione-dependent, inducible enzyme, constituting a potential novel drug target. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jun 22 1999, Vol.96, No.13, pages 7220-7225.

Tài liệu phi sáng chế 2: SAMUELSSON, B et al. Membrane prostaglandin E synthase-1: a novel therapeutic target. *Pharmacol Rev*. Sep 2007, Vol.59, No.3, pages 207-224.

Tài liệu phi sáng chế 3: KAMEI, D et al. Reduced pain hypersensitivity and inflammation in mice lacking microsomal prostaglandin e synthase-1. *J Biol Chem*. Aug 6 2004, Vol.279, No.32, pages 33684-33695.

Tài liệu phi sáng chế 4: TREBINO, CE et al. Redirection of eicosanoid metabolism in mPGES-1-deficient macrophages. *J Biol Chem*. Apr 29 2005, Vol.280, No.17, pages 16579-16585.

Tài liệu phi sáng chế 5: KOROTKOVA, M et al. Variants of gene for microsomal prostaglandin E2 synthase show association with disease and severe inflammation in rheumatoid arthritis. *Eur J Hum Genet*. Aug 2011, Vol.19, No.8, pages 908-914.

Tài liệu phi sáng chế 6: TREBINO, CE et al. Impaired inflammatory and pain responses in mice lacking an inducible prostaglandin E synthase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Jul 22 2003, Vol.100, No.15, pages 9044-9049.

Tài liệu phi sáng chế 7: SUN, Y et al. Analysis of meniscal degeneration and meniscal gene expression. *BMC Musculoskelet Disord*. 2010, Vol.11, pages 19.

Tài liệu phi sáng chế 8: ENGBLOM, D et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is the central switch during immune-induced pyresis. *Nat Neurosci*. Nov 2003, Vol.6, No.11, pages 1137-1138.

Tài liệu phi sáng chế 9: KUROI, Y et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 protects neuronal cells from cytotoxic effects of beta-amyloid peptide fragment 31-35. *Biochem Biophys Res Commun*. Aug 3 2012, Vol.424, No.3, pages 409-413.

Tài liệu phi sáng chế 10: KIHARA, Y et al. Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Dec 22 2009, Vol.106, No.51, pages 21807-21812.

Tài liệu phi sáng chế 11: WANG, M et al. Deletion of microsomal prostaglandin E synthase-1 augments prostacyclin and retards atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. Sep 26 2006, Vol.103, No.39, pages 14507-14512.

Tài liệu phi sáng chế 12: FLACH, AJ et al. Topical prostaglandin E2 effects on normal human intraocular pressure. *J Ocul Pharmacol*. Spring 1988, Vol.4, No.1, pages 13-18.

Tài liệu phi sáng chế 13: NAKAJIMA, T et al. [Effects of prostaglandin E2 on intraocular pressure, anterior chamber depth and blood flow volume of the iris and the ciliary body in rabbit eyes]. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi*. Apr 1992, Vol.96, No.4, pages 455-461.

Tài liệu phi sáng chế 14: GOH, Y et al. Prostaglandin D2 reduces intraocular pressure. *Br J Ophthalmol*. Jun 1988, Vol.72, No.6, pages 461-464.

Tài liệu phi sáng chế 15: YANNI, SE et al. The role of PGE2 receptor EP4 in pathologic ocular angiogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Nov 2009, Vol.50, No.11, pages 5479-5486.

Tài liệu phi sáng chế 16: MCCANN, MR et al. mPGES-1 null mice are resistant to bleomycin-induced skin fibrosis. *Arthritis Res Ther*. 2011, Vol.13, No.1, pages R6.

Tài liệu phi sáng chế 17: SASAKI, Y et al. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is involved in multiple steps of colon carcinogenesis. *Oncogene*. Jun 14 2012, Vol.31, No.24, pages 2943-2952.

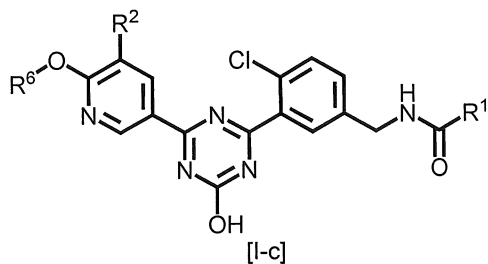
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất hydroxytriazin có hoạt tính ức chế mPGES-1 hoặc muối dược dụng của chúng, dược phẩm chứa hợp chất này, và dược phẩm sử dụng chúng và tương tự. Ví dụ về bệnh đích bao gồm đau, bệnh thấp khớp, sốt, bệnh viêm xương khớp, chứng xơ cứng động mạch, bệnh Alzheimer, bệnh đa xơ cứng, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh xơ cứng bì toàn thân, bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng và các bệnh mà việc ngăn chặn sự sản xuất PGE2 là hữu hiệu.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra hợp chất hydroxytriazin có hoạt tính ức chế mPGES-1, hợp chất này được thể hiện bằng công thức [I-c] sau đây, và hoàn thành sáng chế.

Theo đó, sáng chế là như sau.

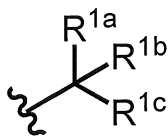
1. Hợp chất có công thức [I-c], hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

R^1 là:

(1) công thức:



trong đó:

R^{1a} là C_{1-4} alkyl,

R^{1b} là C_{1-4} alkyl hoặc triflometyl, và

R^{1c} là:

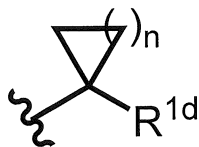
(a) C_{1-4} alkyl,

(b) C_{1-4} floalkyl,

(c) C_{1-4} alkoxy, hoặc

(d) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, hoặc

(2) công thức:



trong đó:

n là 1, 2, 3, 4 hoặc 5, và

R^{1d} là:

(a) flo,

(b) C_{1-4} alkyl,

(c) C_{1-4} floalkyl,

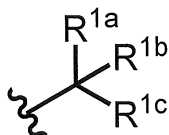
(d) C_{1-4} alkoxy, hoặc

(e) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl,

R^2 là hydro,

R^6 là 1-metylbutyl hoặc n-hexyl.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục 1, trong đó R^1 là công thức:



trong đó:

R^{1a} là C_{1-4} alkyl,

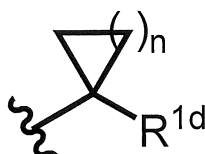
R^{1b} là C_{1-4} alkyl hoặc triflometyl, và

R^{1c} là:

(b) diflometyl hoặc triflometyl, hoặc

(c) metoxy.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục 1, trong đó R^1 là công thức:



trong đó:

n là 3, 4 hoặc 5, và

R^{1d} là

(a) flo,

(c) C_{1-4} floalkyl,

(d) metoxy, hoặc

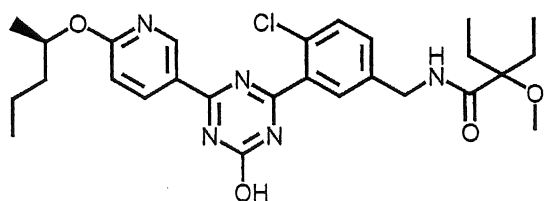
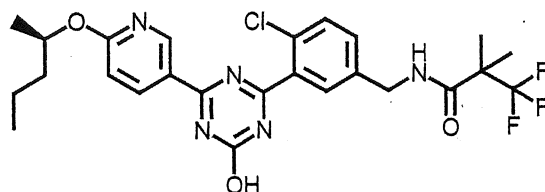
(e) metoxymetyl.

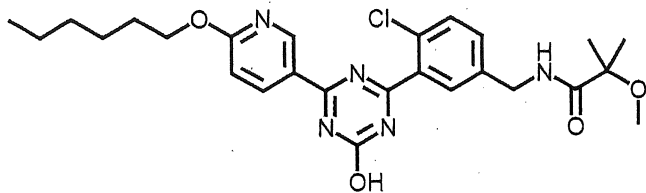
4. Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục 3, trong đó:

n là 3 hoặc 4, và

R^{1d} là monoflometyl, diflometyl hoặc triflometyl.

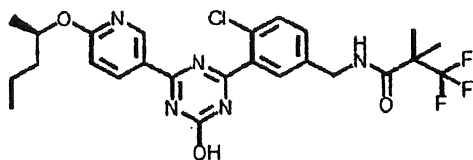
5. Hợp chất được chọn từ các công thức sau đây:



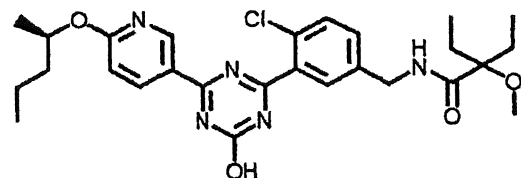


hoặc muối được dụng của nó.

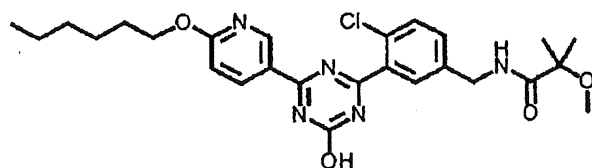
6. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục 5, trong đó hợp chất này được thể hiện bằng công thức



7. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục 5, trong đó hợp chất này được thể hiện bằng công thức



8. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo mục 5, trong đó hợp chất này được thể hiện bằng công thức



9. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, và chất mang được dụng.

10. Tác nhân ức chế mPGES-1 chứa hợp chất hoặc muối được dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8.

11. Thuốc điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, thấp khớp, sốt, viêm xương khớp, xơ cứng động mạch, bệnh Alzheimer, đa xơ cứng, tăng nhãn áp, tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, xơ cứng bì hệ thống và/hoặc ung thư, mà chứa hợp chất hoặc muối được dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8.

12. Thuốc điều trị hoặc phòng ngừa chứng tăng nhãn áp và/hoặc tăng huyết áp mắt, mà chứa hợp chất hoặc muối được dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến

8, và một hoặc nhiều loại tác nhân điều trị chứng tăng nhãn áp khác ở dạng kết hợp.

13. Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8 dùng để ức chế mPGES-1.

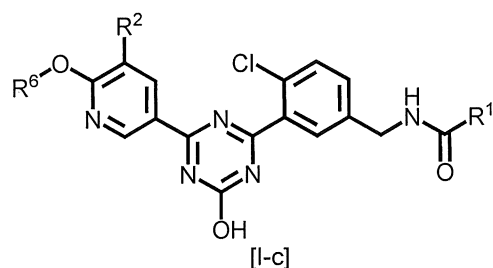
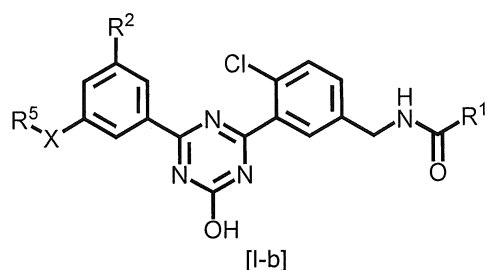
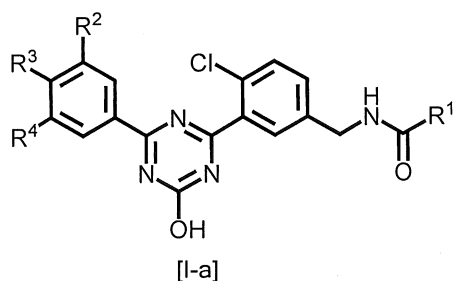
14. Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8 dùng để điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, thấp khớp, sốt, viêm xương khớp, xơ cứng động mạch, bệnh Alzheimer, đa xơ cứng, tăng nhãn áp, tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, xơ cứng bì hệ thống và/hoặc ung thư.

15. Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8 dùng để điều trị hoặc phòng ngừa chứng tăng nhãn áp và/hoặc tăng huyết áp mắt, trong đó sự sử dụng gồm việc dùng một lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều loại thuốc khác điều trị chứng tăng nhãn áp.

16. Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8 và một hoặc nhiều loại thuốc khác điều trị chứng tăng nhãn áp dùng để điều trị hoặc phòng ngừa chứng tăng nhãn áp và/hoặc tăng huyết áp mắt.

Hơn nữa, sáng chế còn đề cập đến:

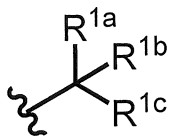
[1] Hợp chất có công thức [I-a], [I-b] hoặc [I-c], hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

R¹ là

(1) công thức:



trong đó:

R^{1a} là C_{1-4} alkyl,

R^{1b} là C_{1-4} alkyl hoặc triflometyl, và

R^{1c} là

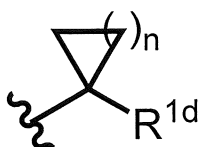
(a) C_{1-4} alkyl,

(b) C_{1-4} floalkyl,

(c) C_{1-4} alkoxy, hoặc

(d) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, hoặc

(2) công thức:



trong đó:

n là 1, 2, 3, 4 hoặc 5, và

R^{1d} là

(a) flo,

(b) C_{1-4} alkyl,

(c) C_{1-4} floalkyl,

(d) C_{1-4} alkoxy, hoặc

(e) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl,

R^2 là hydro hoặc C_{1-4} alkyl,

R^3 là

(1) hydro,

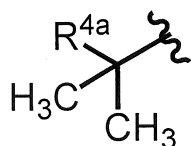
(2) halogen,

(3) C_{1-4} alkyl, hoặc

(4) C_{1-4} alkoxy,

R^4 là

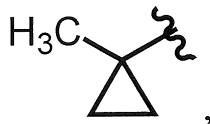
(1) công thức:



trong đó:

R^{4a} là hydro, C_{1-4} alkyl hoặc C_{1-4} alkoxy, hoặc

(2) công thức:



R^5 là C_{1-6} alkyl,

R^6 là

(1) C_{1-6} alkyl,

(2) C_{3-5} cycloalkyl, hoặc

(3) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, và

X là CH_2 hoặc O ,

với điều kiện là khi R^2 trong công thức [I-a] là C_{1-4} alkyl, thì R^3 là hydro.

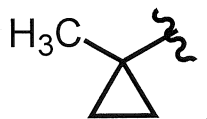
[2] Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục [1] nêu trên, trong đó, trong công thức [I-a],

R^2 và R^3 đều là hydro, và

R^4 là

(1) isopropyl hoặc tert-butyl, hoặc

(2) công thức:



[3] Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục [1] nêu trên, trong đó, trong công thức [I-a],

R^2 là hydro,

R^3 là clo, và

R^4 là isopropyl.

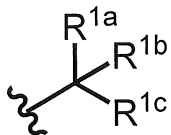
[4] Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục [1] nêu trên, trong đó X trong công thức [I-b] là O .

[5] Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục [1] nêu trên, trong đó, trong công thức [I-c],

R^2 là hydro, và

R^6 là 1-methylbutyl hoặc n-hexyl.

[6] Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], trong đó R^1 là công thức:



trong đó:

R^{1a} là C_{1-4} alkyl,

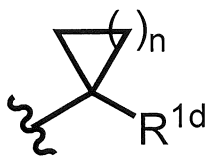
R^{1b} là C_{1-4} alkyl hoặc triflometyl, và

R^{1c} là

(b) diflometyl hoặc triflometyl, hoặc

(c) metoxy.

[7] Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], trong đó R^1 là công thức:



trong đó:

n là 3, 4 hoặc 5, và

R^{1d} là

(a) flo,

(c) C_{1-4} floalkyl,

(d) metoxy, hoặc

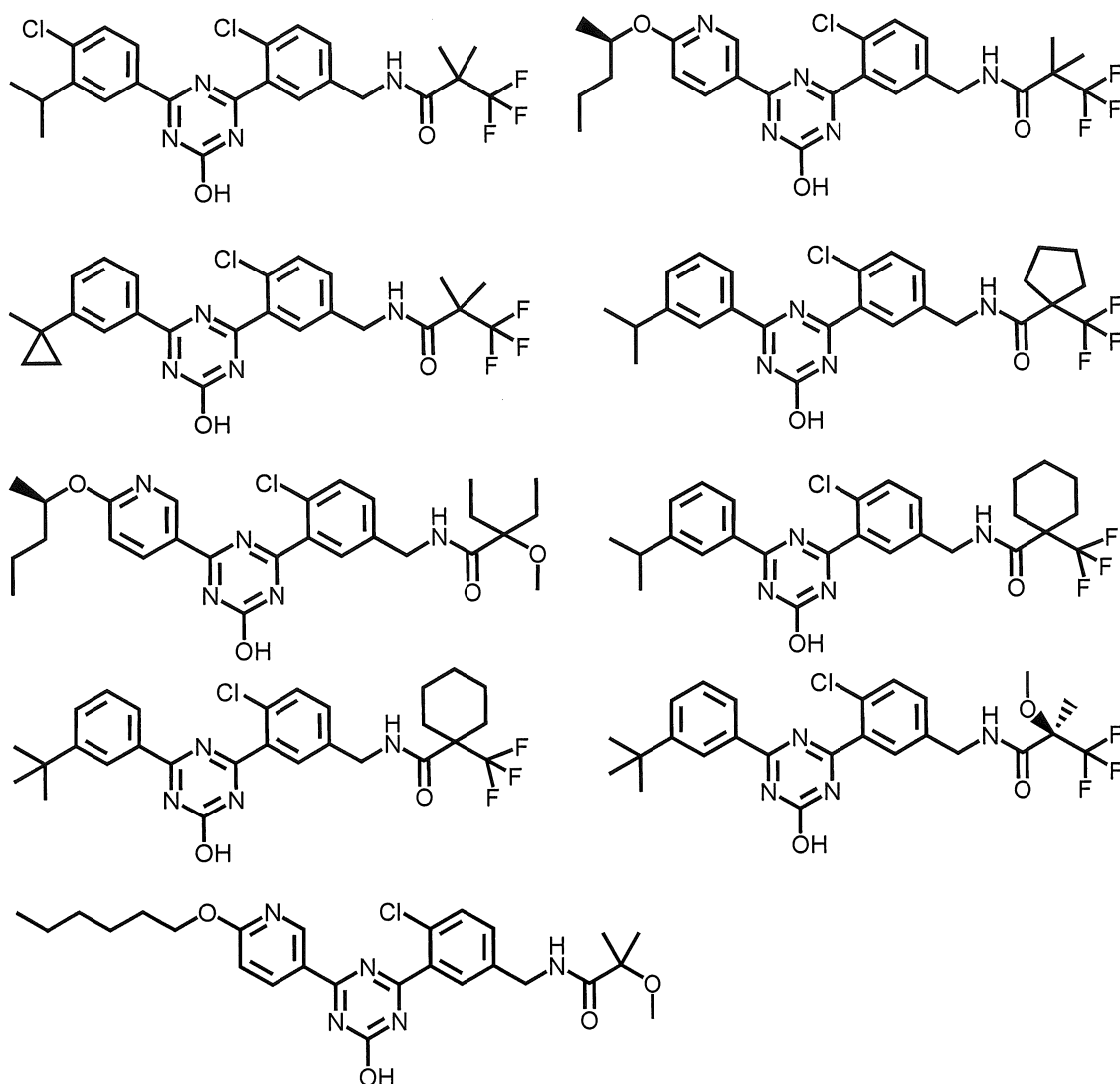
(e) metoxymetyl.

[8] Hợp chất hoặc muối được dụng theo mục [7] nêu trên, trong đó:

n là 3 hoặc 4, và

R^{1d} là monoflometyl, diflometyl hoặc triflometyl.

[9] Hợp chất được chọn từ các công thức sau đây:



hoặc muối dược dụng của nó.

[10] Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối dược dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9], và chất mang dược dụng.

[11] Tác nhân ức chế mPGES-1 chứa hợp chất hoặc muối dược dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9].

[12] Thuốc điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, thấp khớp, sốt, viêm xương khớp, xơ cứng động mạch, bệnh Alzheimer, đa xơ cứng, tăng nhãn áp, tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, xơ cứng bì hệ thống và/hoặc ung thư, mà chứa hợp chất hoặc muối dược dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9].

[13] Thuốc điều trị hoặc phòng ngừa chứng tăng nhãn áp và/hoặc tăng huyết áp mắt, mà chứa hợp chất hoặc muối dược dụng theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9], và một hoặc nhiều loại tác nhân kết hợp để điều trị tăng nhãn áp khác.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa của các thuật ngữ được sử dụng trong sáng chế là như sau.

“Halogen” là flo, clo, brom hoặc iot.

“C₁₋₄ alkyl” là alkyl mạch nhánh hoặc mạch thẳng có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ của nó gồm có metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl và tương tự. Được ưu tiên là metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl và tert-butyl.

“C₁₋₆ alkyl” là alkyl mạch nhánh hoặc mạch thẳng có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ của nó gồm có metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neo-pentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1-methylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl và tương tự. Được ưu tiên là metyl, etyl, propyl, sec-butyl, pentyl, hexyl, 1-methylbutyl và 2,2-dimethylbutyl.

“C₁₋₄ alkoxy” là alkoxy trong đó gốc alkyl là “C₁₋₄ alkyl” được định nghĩa ở trên. Các ví dụ của nó gồm có metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy và tương tự. Được ưu tiên là metoxy.

“C₁₋₄ floalkyl” là alkyl mạch nhánh hoặc mạch thẳng có 1-4 nguyên tử cacbon, mà được thế bằng 1 đến 3 flo. Các ví dụ của nó gồm có monoflometyl, diflometyl, triflometyl, 1,1-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl và tương tự. Được ưu tiên là monoflometyl, diflometyl và triflometyl.

“C₁₋₄ alkoxy C₁₋₄ alkyl” là “C₁₋₄ alkyl” được định nghĩa ở trên được thế bằng “C₁₋₄ alkoxy” được xác định ở trên. Các ví dụ của nó gồm có metoxymetyl, 4-metoxybutyl, 3-etoxypentyl, 2-propoxyetyl và tương tự. Được ưu tiên là 4-metoxybutyl, 3-etoxypentyl và 2-propoxyetyl.

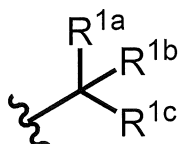
“C₃₋₅ xycloalkyl” là xycloalkyl đơn vòng có 3 đến 5 cạnh. Các ví dụ của nó gồm có xyclopropyl, xyclobutyl và xyclopentyl. Được ưu tiên là xyclobutyl.

Trong số các hợp chất có công thức [I-a], [I-b] và [I-c], sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức [I-c].

Một trong số các phương án được ưu tiên hơn là hợp chất có công thức [I-c] trong đó:

R¹ là

(1) công thức:



trong đó:

R^{1a} là C₁₋₄ alkyl,

R^{1b} là C₁₋₄ alkyl hoặc triflometyl, và

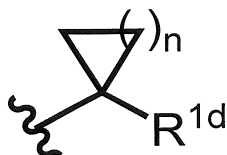
R^{1c} là

(b) C_{1-4} floalkyl,

(c) C_{1-4} alkoxy, hoặc

(d) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, hoặc

(2) công thức:



trong đó:

n là 1, 2, 3, 4 hoặc 5, và

R^{1d} là

(a) flo,

(b) C_{1-4} alkyl,

(c) C_{1-4} floalkyl,

(d) C_{1-4} alkoxy, hoặc

(e) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl,

R^2 là hydro, và

R^6 là 1-metylbutyl hoặc n-hexyl.

Muối được dụng của hợp chất có công thức [I-c] (sau đây còn được gọi là hợp chất theo sáng chế) có thể là muối bất kỳ, miễn là nó tạo thành muối không độc với hợp chất theo sáng chế, và các ví dụ về hợp chất này bao gồm các muối với axit vô cơ, các muối với axit hữu cơ, các muối với bazơ vô cơ, các muối với bazơ hữu cơ, các muối với axit amin và tương tự.

Các dạng khác nhau của các muối được dụng đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và, ví dụ, chúng được mô tả trong các tài liệu sau đây.

(a) Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, p 1-19 (1977),

(b) Stahl et al., "Handbook of Pharmaceutical Salt: Properties, Selection, and Use" (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002),

(c) Paulekuhn et al., J. Med. Chem., 50, p 6665–6672 (2007)

Các ví dụ về các muối với axit vô cơ bao gồm các muối với axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit bromhydric và tương tự.

Các ví dụ về các muối với axit hữu cơ bao gồm các muối với axit oxalic, axit maleic, axit xitric, axit fumaric, axit lactic, axit malic, axit succinic, axit tatric, axit axetic, axit axit trifloaxetic, axit gluconic, axit ascobic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự.

Các ví dụ về các muối với axit hữu cơ bao gồm các muối với axit adipic, axit alginic, axit 4-aminosalixylic, axit anhydrometylenxitric, axit benzoic, canxi edetat, axit camphoric, axit camphor-10-sulfonic, axit cacbonic, axit edetic, axit etan-1,2-disulfonic, axit dodexylsulfuric, axit etansulfonic, axit glucoheptonic, axit glucuronic, axit glucoheptonic, axit glycolyasanilic, axit hexylresorcinic, axit flohydric, axit iothydric, axit hydroxy-naphtoic, 2-hydroxy-1-axit etansulfonic, axit lactobionic, axit mandelic, axit metylsulfuric, axit metylnitric, metylenbis (axit salixylic), axit galactaric, axit naphtalen-2-sulfonic, axit 2-naphtoic, axit 1,5-naphtalendisulfonic, axit oleic, axit pamoic, axit pantotenic, axit pectin, axit picric, axit propionic, axit polygalacturonic, axit salixylic, axit stearic, axit tanic, axit teoclic, axit thioxyanic, axit undecanoic và tương tự.

Các ví dụ về các muối với bazơ vô cơ bao gồm muối natri, muối kali, muối canxi, muối magie, muối amoni và tương tự.

Ngoài ra, các ví dụ về các muối với bazơ vô cơ bao gồm các muối với nhôm, bari, bitmut, liti, hoặc kẽm.

Các ví dụ về các muối với bazơ hữu cơ bao gồm các muối với metylamin, dietylamín, trimetylamin, trietylamin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, etylendiamin, tris(hydroxymetyl)metylamin, dixyclohexylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, guanidin, pyridin, picolin, colin, xinchonin, meglumin và tương tự.

Ngoài ra, các ví dụ về các muối với bazơ hữu cơ bao gồm các muối với arecolin, betain, clemizol, N-metylglucamin, N-benzylphenetylamin hoặc tris(hydroxymetyl)metylamin.

Các ví dụ về các muối với axit amin bao gồm các muối với lysin, arginin, axit aspartic, axit glutamic và tương tự.

Trong số các muối nêu ở trên, được ưu tiên là các muối với axit clohydric, axit sulfuric hoặc axit p-toluensulfonic.

Các muối khác có thể thu được bằng cách cho hợp chất theo sáng chế phản ứng với bazơ vô cơ, bazơ hữu cơ, axit vô cơ, axit hữu cơ hoặc axit amin theo phương pháp đã biết.

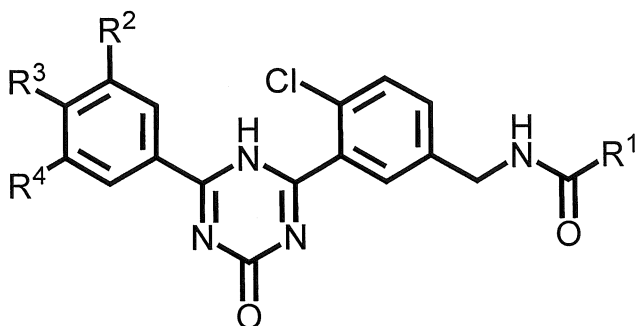
Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó có thể tồn tại dưới dạng solvat. "Solvat" là hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó, mà được phối hợp với phân tử dung môi, và cũng bao gồm các hydrat. Solvat tốt hơn là solvat được dụng, và các ví dụ về nó bao gồm hydrat, etanolat, dimetyl sulfoxidat và dạng tương tự của hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng. Các ví dụ cụ thể bao gồm semihydrat, monohydrat, dihydrat hoặc monoetanolat của hợp

chất theo sáng chế, monohydrat của muối natri hoặc 2/3 etanolat của dihydroclorua của hợp chất theo sáng chế, và tương tự.

Các solvat có thể thu được bằng phương pháp đã biết.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được đánh dấu bằng chất đồng vị (ví dụ, ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{35}S , v.v.).

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất hỗn biến. Trong trường hợp này, hợp chất theo sáng chế có thể là chất hỗn biến đơn hoặc là hỗn hợp của chúng. Ví dụ, hợp chất có công thức [I-a] có thể chứa chất hỗn biến có công thức dưới đây.



Chất hỗn biến như vậy cũng thuộc phạm vi của hợp chất có công thức [I-a].

Hợp chất theo sáng chế có thể có liên kết đôi cacbon. Trong trường hợp này, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng E, dạng Z, hoặc hỗn hợp của dạng E và dạng Z.

Hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm chất đồng phân lập thể mà có thể được công nhận dưới dạng chất đồng phân cis/trans. Trong trường hợp này, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng cis, dạng trans, hoặc hỗn hợp của dạng cis và dạng trans.

Hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm một hoặc nhiều cacbon bất đối xứng. Trong trường hợp này, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân đối hình đơn, chất đồng phân phi đối hình đơn, hỗn hợp của các chất đồng phân đối hình hoặc hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối hình.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân lập thể. Trong trường hợp này, hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng một chất đồng phân lập thể đơn hoặc hỗn hợp của chúng.

Hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm đồng thời nhiều đặc điểm cấu trúc đặc trưng của các chất đồng phân nêu ở trên. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm các chất đồng phân nêu ở trên với tỷ lệ bất kỳ.

Trừ phi được chỉ định khác, các công thức, các cấu trúc hóa học và các tên hợp chất được biểu thị trong bản mô tả này mà không chỉ rõ cấu trúc hóa học lập

thể của chúng đều bao gồm toàn bộ các chất đồng phân nêu ở trên mà có thể tồn tại.

Hỗn hợp chất đồng phân phi đối hình có thể được tách thành mỗi đồng phân bằng các phương pháp thông thường, chẳng hạn, sắc ký, kết tinh và tương tự. Ngoài ra, mỗi đồng phân cũng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng vật liệu khởi đầu đơn lập thể, hoặc bằng cách sử dụng phương pháp phân tích sử dụng phản ứng chọn lọc lập thể.

Hỗn hợp đồng phân đối hình có thể được tách thành mỗi chất đồng phân đối hình đơn bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Ví dụ, hỗn hợp chất đồng phân phi đối hình có thể được điều chế bằng phản ứng của hỗn hợp đối hình với chất đồng phân đối hình hầu như là tinh khiết mà được biết là chất phụ gia bất đối xứng. Chất đồng phân phi đối hình được tách có thể được chuyển thành chất đồng phân đối hình mong muốn bằng cách loại bỏ chất phụ gia bất đối xứng được bổ sung vào bằng cách phân lớp.

Ngoài ra, hỗn hợp chất đồng phân đối hình cũng có thể được tách một cách trực tiếp bằng phương pháp sắc ký sử dụng pha rắn bất đối xứng đã biết trong lĩnh vực này.

Theo cách khác, một trong số các chất đồng phân đối hình cũng có thể thu được bằng cách sử dụng vật liệu khởi đầu hoạt quang hầu như tinh khiết hoặc bằng cách tổng hợp chọn lọc lập thể (cảm ứng bất đối xứng) của chất trung gian đồng phân quang học sử dụng chất phụ gia bất đối xứng và chất xúc tác bất đối xứng.

Cấu trúc không gian tuyệt đối có thể được xác định dựa trên phép phân tích tinh thể bằng tia X của sản phẩm kết tinh hoặc chất trung gian. Trong trường hợp này, sản phẩm kết tinh hoặc chất trung gian có nguồn gốc từ chất phản ứng có tâm bất đối xứng với cấu trúc không gian đã biết có thể được sử dụng khi cần thiết.

Tốt hơn là, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó là hầu như tinh khiết, tốt hơn nữa là được tinh chế để có độ tinh khiết lớn hơn hoặc bằng 80%.

Các ví dụ về “dược phẩm” bao gồm các chế phẩm dùng qua đường miệng, chẳng hạn, viên nén, viên nang, hạt nhỏ, bột, viên ngậm dẹt, sirô, nhũ tương, huyền phù và tương tự, và các chất dùng ngoài đường ruột, chẳng hạn, chế phẩm bôi bên ngoài, thuốc đạn, thuốc tiêm, thuốc nhỏ mắt, các thuốc dùng qua mũi, thuốc dùng qua phổi và tương tự.

Dược phẩm theo sáng chế được sản xuất theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược phẩm, bằng cách trộn, ví dụ, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng, hoặc solvat của chúng với lượng thích hợp của ít nhất một loại chất mang dược dụng và tương tự một cách thích hợp. Mặc dù lượng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng, hoặc solvat của chúng trong dược phẩm

thay đổi phụ thuộc vào dạng liều lượng, liều dùng và tương tự, chúng thường nằm trong khoảng từ, ví dụ, 0,00001 đến 100% trọng lượng của toàn bộ dược phẩm.

Các ví dụ về “chất mang dược dụng” bao gồm các chất mang hữu cơ hoặc chất mang vô cơ khác nhau thường được dùng làm các nguyên liệu phối chế, ví dụ, tá dược, chất gây rã, chất kết dính, chất chảy, chất bôi trơn và tương tự đối với các chất pha chế dạng rắn, và dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm, chất làm dịu, chất có hoạt tính bề mặt, chất điều chỉnh độ pH, chất làm đặc và tương tự đối với các chất pha chế dạng lỏng. Ngoài ra, khi cần thiết, các chất phụ gia, chẳng hạn, chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất màu, chất ngọt và tương tự được sử dụng.

Các ví dụ về “tá dược” bao gồm lactoza, sucroza, D-manitol, D-sorbitol, tinh bột ngô, dextrin, vi tinh thể xenluloza, tinh thể xenluloza, carmeloza, canxi carmeloza, tinh bột natri carboxymetyl, hydroxypropylxenluloza được thể thấp, gồm arabic và tương tự.

Các ví dụ về “chất gây rã” bao gồm carmeloza, canxi carmeloza, carmeloza natri, tinh bột natri carboxymetyl, croscarmeloza natri, crospovidon, hydroxypropylxenluloza được thể thấp, hydroxypropylmetylxenluloza, tinh thể xenluloza và tương tự.

Các ví dụ về “chất kết dính” bao gồm hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, povidon, tinh thể xenluloza, sucroza, dextrin, tinh bột, gelatin, carmeloza natri, gồm arabic và tương tự.

Các ví dụ về “chất chảy” bao gồm axit silixic khan nhẹ, magiê stearat và tương tự.

Các ví dụ về “chất bôi trơn” bao gồm magiê stearat, canxi stearat, đá tan và tương tự.

Các ví dụ về “dung môi” bao gồm nước, etanol, propylen glycol, macrogol, dầu vừng, dầu ngô, dầu ô liu tinh khiết và tương tự.

Các ví dụ về “chất hòa tan” bao gồm propylen glycol, D-manitol, benzyl benzoat, etanol, trietanolamin, natri cacbonat, natri xitrat và tương tự.

Các ví dụ về “chất tạo huyền phù” bao gồm benzalkoni clorua, carmeloza, hydroxypropylxenluloza, propylen glycol, povidon, metylxenluloza, glyxerol monostearat và tương tự.

Các ví dụ về “chất đẳng trương” bao gồm glucoza, D-sorbitol, natri clorua, D-manitol và tương tự.

Các ví dụ về “chất đệm” bao gồm natri hydrophosphat, natri axetat, natri cacbonat, natri xitrat và tương tự.

Các ví dụ về “chất làm dịu” bao gồm rượu benzyl và tương tự.

Các ví dụ về “chất có hoạt tính bề mặt” bao gồm dầu thầu dầu đã được hydro hóa bằng polyoxyetylen (ví dụ, dầu thầu dầu được hydro hóa polyoxyetylen 60 v.v.), polyetylen glycol monostearat, este của polyoxyetylen sorbitan và axit béo (ví dụ, polysorbate 80 v.v.), alkylidiaminoethylglyxin, alkylbenzensulfonat, benzetoni clorua và tương tự.

Các ví dụ về “chất điều chỉnh độ pH” bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit xitric, axit axetic, natri hydro carbonat, natri carbonat, kali hydroxit, natri hydroxit, monoetanolamin, trietanolamin và tương tự.

Các ví dụ về “chất làm đặc” bao gồm rượu polyvinyl, polyme carboxyvinyl, methylxenluloza, hydroxyethylxenluloza, polyetylen glycol, dextran và tương tự.

Các ví dụ về “chất bảo quản” bao gồm etyl parahydroxybenzoat, clobutanol, rượu benzyl, natri dehydroaxetat, axit socbic và tương tự.

Các ví dụ về “chất chống oxy hóa” bao gồm natri sulfit, axit ascobic và tương tự.

Các ví dụ về “chất màu” bao gồm các chất màu thực phẩm (ví dụ, màu đỏ thực phẩm số 2 hoặc 3, màu vàng thực phẩm số 4 hoặc 5 v.v.), β -caroten và tương tự.

Các ví dụ về “chất ngọt” bao gồm sacarin natri, dikali glyxyrizinat, đường hóa học và tương tự.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng bằng đường miệng hoặc ngoài ruột (ví dụ, sử dụng cục bộ, ở trực tràng, trong tĩnh mạch, v.v.) cho người cũng như động vật có vú khác với người (ví dụ, chuột Hamster, chuột lang, mèo, chó, lợn, bò, ngựa, cừu, khỉ, v.v.). Liều dùng thay đổi phụ thuộc vào đối tượng sử dụng, bệnh, triệu chứng, dạng liều lượng, đường sử dụng và tương tự. Ví dụ, liều dùng hàng ngày cho việc sử dụng qua đường miệng đối với bệnh nhân trưởng thành (trọng lượng cơ thể: khoảng 60kg) là thường nằm trong khoảng từ 0,1 μ g đến 10g, trên cơ sở hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất. Lượng này có thể được sử dụng trong một hoặc nhiều phần.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc solvat của chúng nêu ở trên có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc một hoặc nhiều dược phẩm khác (sau đây còn được gọi là thuốc đi kèm) theo phương pháp thường được ứng dụng trong lĩnh vực y tế (sau đây được gọi là sử dụng kết hợp).

Khoảng thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng, và thuốc đi kèm nêu ở trên là không hạn chế, và chúng có thể được sử dụng cho đối tượng sử dụng ở dạng chế phẩm kết hợp, hoặc cả hai chế phẩm có thể được

sử dụng một cách đồng thời hoặc ở các khoảng thời gian xác định trước ở dạng các chế phẩm riêng biệt. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế và thuốc đi kèm có thể được sử dụng ở dạng kit. Liều dùng của thuốc đi kèm là tương tự với liều dùng được ứng dụng lâm sàng và có thể được chọn một cách thích hợp tùy theo đối tượng sử dụng, bệnh, triệu chứng, dạng liều lượng, đường sử dụng, thời gian sử dụng, sự kết hợp và tương tự. Dạng sử dụng của thuốc đi kèm không bị giới hạn một cách cụ thể, và chỉ cần hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc solvat của chúng được kết hợp với thuốc đi kèm.

Các ví dụ về thuốc đi kèm bao gồm thuốc chữa bệnh tăng nhãn áp, chẳng hạn, chế phẩm prostaglandin, chất chặn β , chất kích thích thụ thể α , chất kích thích dây thần kinh giao cảm, α chất chặn, chất ức chế cacbonic anhydrase, chất kháng cholinesterase, chất ức chế Rho kinase và tương tự.

Các ví dụ về chế phẩm prostaglandin bao gồm isopropyl unoprostone, latanoprost, travoprost, tafluprost, bimatoprost và tương tự.

Các ví dụ về chất chặn β bao gồm timolol maleat, befunolol hydrochlorua, carteolol hydrochlorua, betaxolol hydrochlorua, nipradilol, levobunolol hydrochlorua và tương tự.

Các ví dụ về chất chủ vận thụ thể α bao gồm brimonidin tartrat và tương tự.

Các ví dụ về chất kích thích dây thần kinh giao cảm bao gồm dipivefrin hydrochlorua, pilocarpin hydrochlorua và tương tự.

Các ví dụ về chất chặn α bao gồm bunazosin hydrochlorua và tương tự.

Các ví dụ về chất ức chế cacbonic anhydrase bao gồm dorzolamit hydrochlorua, brinzolamit và tương tự.

Các ví dụ về chất kháng cholinesterase bao gồm distigmin bromua và tương tự.

Các ví dụ về chất ức chế Rho kinase bao gồm ripasudil hydrochlorua hydrat và tương tự.

Ví dụ về sự kết hợp cụ thể của các dược phẩm là sự kết hợp của một thuốc được chọn từ nhóm bao gồm latanoprost, travoprost, tafluprost, timolol maleat, dorzolamit hydrochlorua và brinzolamit, và hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của chúng, hoặc solvat của chúng.

Do hợp chất của sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có hoạt tính ức chế mPGES-1, nó hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh hoặc triệu chứng khác mà được mong đợi là được cải thiện nhờ điều biến hoạt tính ức chế mPGES-1, ví dụ chứng đau, thấp khớp, viêm xương khớp, sốt, bệnh Alzheimer, đa xơ cứng, xơ cứng động mạch, tăng nhãn áp, tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ,

xơ cứng bì hệ thống và ung thư bao gồm ung thư đại trực tràng.

Khi được sử dụng ở đây, các bệnh hoặc các triệu chứng khác nhau mà được mong đợi là được cải thiện nhờ sự điều chuyển hoạt tính ức chế mPGES-1 tốt hơn là bệnh tăng nhãn áp và tăng huyết áp mắt.

Hợp chất của sáng chế tốt hơn là được sử dụng ở dạng dung dịch hoặc huyền phù, tốt hơn là ở dạng dung dịch.

Hợp chất của sáng chế tốt hơn là được sử dụng bằng cách truyền.

Để sử dụng dung dịch bằng cách truyền, hợp chất tốt hơn là có độ hòa tan cao. Hợp chất có độ hòa tan tốt hơn là 0,03% hoặc lớn hơn, tốt hơn nữa là 0,07% hoặc lớn hơn, vẫn tốt hơn nữa là 0,13% hoặc lớn hơn, trong dung môi được sử dụng trong dung dịch nhãn khoa.

Dung môi được sử dụng cho dung dịch nhãn khoa tốt hơn là nước. Dung môi được sử dụng cho dung dịch nhãn khoa có thể chứa chất phụ gia như polysorbat 80, polyetylen glycol monostearat, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và tương tự.

Để sử dụng bằng cách truyền, độ pH của dung dịch hợp chất tốt hơn là từ 7,0 đến 8,5.

Độ hòa tan của hợp chất có thể đo được theo phương pháp đã được biết đến, ví dụ, phương pháp sau đây.

(1) Hợp chất được tạo huyền phù trong dung dịch đệm có độ pH 7,0 - 8,0 (ví dụ, chất đệm Britton-Robinson, v.v.). Khi cần thiết, chất phụ gia như polysorbat 80, polyetylen glycol monostearat, dầu thầu dầu hydro hóa polyoxyetylen và tương tự có thể được sử dụng.

(2) Huyền phù được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian định trước, và được lọc qua màng lọc. Phần lọc ra được pha loãng phù hợp để tạo thành dung dịch mẫu.

(3) Dung dịch chuẩn chứa hợp chất được điều chế, và được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng.

(4) Dung dịch mẫu được phân tích bằng phương pháp sắc ký lỏng, và độ hòa tan của hợp chất được tính toán theo phương pháp ngoại chuẩn.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “ức chế (các) mPGES-1” có nghĩa là loại bỏ hoặc làm suy giảm chức năng mPGES-1, tốt hơn là loại bỏ hoặc làm suy giảm chức năng mPGES-1 ở người dưới điều kiện của ví dụ thử nghiệm 1 dưới đây hoặc chỉ dẫn lâm sàng ở người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” bao hàm sự cải thiện, ngăn ngừa sự nặng thêm, duy trì sự thuyên giảm, ngăn ngừa sự trầm trọng thêm, và ngăn ngừa sự tái phát của triệu chứng.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “phòng ngừa” nghĩa là ngăn chặn sự khởi phát của các triệu chứng.

Một trong số các phương án khác của sáng chế là đề xuất tác nhân làm giảm áp lực mắt, mà chứa hợp chất của sáng chế hoặc muối được dụng của nó. Một phương án khác của sáng chế là đề xuất tác nhân làm giảm áp lực mắt, mà chứa hợp chất của sáng chế hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều loại thuốc điều trị tăng nhãn áp khác.

Một trong số các phương án khác của sáng chế là đề xuất phương pháp làm giảm áp lực mắt, mà bao gồm sử dụng hợp chất của sáng chế hoặc muối được dụng của nó cho người. Phương án khác trong số các phương pháp khác của sáng chế là đề xuất phương pháp làm giảm áp lực mắt, mà bao gồm sử dụng hợp chất của sáng chế hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều loại thuốc điều trị tăng nhãn áp khác cho người.

Khi được sử dụng ở đây, cụm từ “giảm (các) áp lực mắt” có nghĩa là làm giảm áp suất nội nhãn.

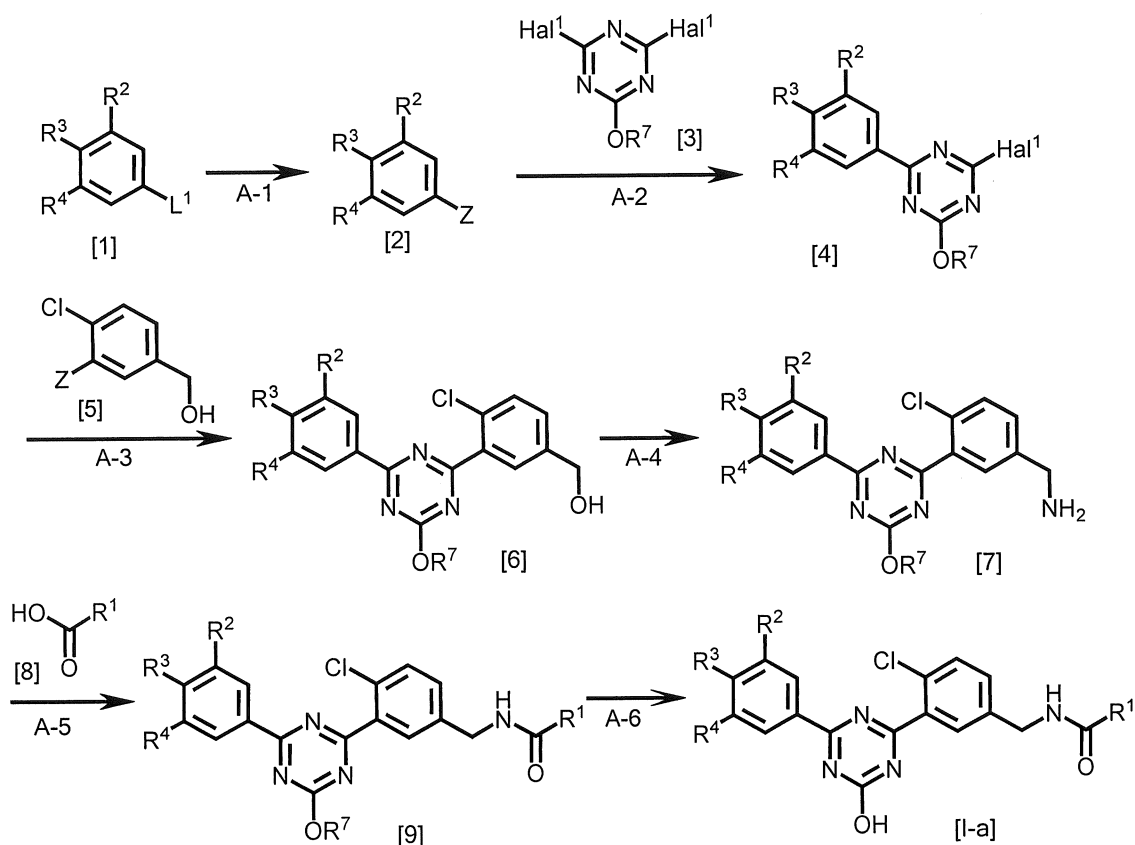
Sáng chế có thể đề xuất các phương án và các tùy chọn được ưu tiên của hợp chất, phương pháp, sử dụng và thành phần của sáng chế. Đề xuất này bao gồm các sự kết hợp của các phương án và các tùy chọn được ưu tiên của hợp chất, phương pháp, sử dụng và chế phẩm của sáng chế, miễn là sự kết hợp này có thể diễn ra mà không có xung đột.

Các phương pháp điều chế hợp chất của sáng chế hoặc muối được dụng của nó được giải thích sau đây, các phương pháp này không gây ra sự giới hạn. Hợp chất thu được trong từng bước có thể được phân tách hoặc tinh chế theo phương pháp đã được biết đến như chưng cất, tái kết tinh, sắc ký cột và tương tự nếu cần, hoặc được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần phân tách hoặc tinh chế.

Phương pháp điều chế A

Hợp chất [I-a] có thể thu được theo phương pháp điều chế A.

Phương pháp điều chế A

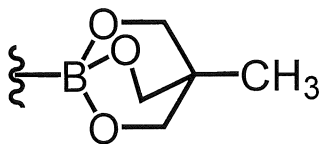


trong đó:

L^1 là nhóm rời chuyển như brom, iot, triflometansulfonyloxy hoặc tương tự;

Hal^1 là clo hoặc brom;

Z là phần tử thế bo được sử dụng cho phản ứng ghép cặp Suzuki, như $-B(OH)_2$, $-B(OR^8)_2$ (trong đó R^8 là mỗi C_{1-4} alkyl hoặc một trong số R^8 tùy ý được liên kết với R^8 khác để tạo thành vòng), $-BF_3$, công thức



hoặc tương tự;

R^7 là C_{1-6} alkyl như metyl, etyl và tương tự, hoặc benzyl, và

R^1, R^2, R^3 và R^4 là như được định nghĩa trong công thức [I-a].

Bước A-1

Hợp chất [2] có thể thu được bằng cách đưa hợp chất [1] vào bo hóa. Ví dụ, hợp chất [2] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [1] phản ứng với thuốc thử bo dưới điều kiện gia nhiệt trong sự có mặt của bazơ và chất xúc tác paladi, trong dung môi. Khi cần thiết, phối tử có thể được thêm vào.

Các ví dụ về thuốc thử bo được sử dụng cho phản ứng gồm có

4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolan, 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan, tetrahydroxydiboron, 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và tương tự.

Các ví dụ về chất xúc tác paladi được sử dụng cho phản ứng gồm có paladi axetat, tetrakis(triphenylphosphin) paladi, bis(triphenylphosphin)paladi diclorua, phức chất (bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi diclorua-metylen clorua và tương tự.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng cho phản ứng gồm có được sử dụng cho phản ứng gồm có bazơ vô cơ như các muối kim loại kiềm (ví dụ, kali phosphat, natri carbonat, natri hydrocarbonat, kali carbonat, kali axetat, natri axetat, xeri florua và tương tự) và tương tự; các bazơ hữu cơ như trietylamin và tương tự.

Các ví dụ về phối tử được sử dụng cho phản ứng gồm có các phối tử photpho hữu cơ như triphenylphosphin, trixyclohexylphosphin, 2,2'-bis(diphenylphosphin)-1,1'-binaphtalen, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxypiphenyl và tương tự, và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản ứng gồm có các dung môi ete như 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxietan, xyclopentyl metyl ete và tương tự; các dung môi rượu như metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol và tương tự; các dung môi hydrocacbon như toluen, xylen, hexan và tương tự; các dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, axetonitril và tương tự; các dung môi hỗn hợp của nó, và các dung môi hỗn hợp của nó với nước.

Ngoài ra, khi L¹ là brom hoặc iot trong hợp chất [1], hợp chất [2] còn có thể thu được bằng cách bổ sung thuốc thử kim loại hữu cơ vào hợp chất [1] trong dung môi, ở nhiệt độ từ -78°C đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó cho hợp chất thu được phản ứng với hợp chất bo ở nhiệt độ -78°C đến nhiệt độ trong phòng.

Các ví dụ về thuốc thử kim loại hữu cơ được sử dụng cho phản ứng gồm có n-butyllithi, tert-butyllithi, isopropylmagiê clorua và tương tự.

Các ví dụ về thuốc thử bo được sử dụng cho phản ứng gồm có trimetyl borat, triisopropyl borat, 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản ứng gồm có các dung môi ete như 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxietan, xyclopentyl metyl ete và tương tự; các dung môi hydrocacbon như toluen, xylen, hexan và tương tự, và các dung môi hỗn hợp của nó.

Hợp chất [1] có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường như 5-bromo-2-

cloisopropylbenzen, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển đổi sản phẩm sẵn có trên thị trường khi thích hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Bước A-2

Hợp chất [4] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [2] và hợp chất [3] vào phản ứng ghép cặp Suzuki. Ví dụ, hợp chất [4] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [2] phản ứng với hợp chất [3] dưới điều kiện gia nhiệt trong sự có mặt của bazơ và chất xúc tác paladi, trong dung môi. Khi cần thiết, phối tử có thể được bổ sung vào. Để ngăn chặn phản ứng ghép cặp Suzuki của hợp chất thu được (hợp chất (4)) với hợp chất (2), hợp chất [3] tốt hơn là được sử dụng với lượng 1,5 đương lượng hoặc lớn hơn cho mỗi hợp chất [2].

Các ví dụ về chất xúc tác paladi được sử dụng cho phản ứng gồm có paladi axetat, tetrakis(triphenylphosphin) paladi, bis(triphenylphosphin)paladi diclorua, phức chất (bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi diclorua-metylen clorua và tương tự.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng cho phản ứng gồm có các bazơ vô cơ như các muối kim loại kiềm (ví dụ, kali phosphat, natri carbonat, natri hydrocarbonat, kali carbonat, kali axetat, natri axetat, xeri florua và tương tự), và tương tự, các bazơ hữu cơ như trietylamin và tương tự.

Các ví dụ về phối tử được sử dụng cho phản ứng gồm có các phối tử phosphat hữu cơ như triphenylphosphin, trixyclohexylphosphin, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl và các hợp chất tương tự, và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản ứng gồm có các dung môi ete như 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxietan, xyclopentyl metyl ete và tương tự; các dung môi rượu như metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol và tương tự; các dung môi hydrocacbon như toluen, xylen, hexan và tương tự; các dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, axetonitril và tương tự; các dung môi hỗn hợp của chúng, và các dung môi hỗn hợp của chúng với nước.

Hợp chất [2] có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường như axit 3-isopropylphenylboric, axit 3-tert-butylphenylboric và tương tự, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm sẵn có trên thị trường khi phù hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Hợp chất [3] có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường như 2,4-diclo-6-metoxy-1,3,5-triazin, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm sẵn có

trên thị trường khi phù hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Đối với phản ứng ghép cặp Suzuki, ví dụ, tài liệu tổng quan sau đây đã được biết đến (SUZUKI, A et al. Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions of Organoboron Compounds. Chem Rev. 1995, tập 95, các trang 2457-2483).

Bước A-3

Hợp chất [6] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [4] và hợp chất bo [5] vào phản ứng ghép cặp Suzuki. Ví dụ, hợp chất [6] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [4] phản ứng với hợp chất bo [5] dưới điều kiện gia nhiệt với sự có mặt của bazơ và chất xúc tác paladi, trong dung môi. Khi cần thiết, phối tử có thể được bổ sung vào.

Các ví dụ về chất xúc tác paladi được sử dụng cho phản ứng gồm có paladi axetat, tetrakis(triphenylphosphin) paladi, bis(triphenylphosphin)paladi diclorua, phức chất (bis(diphenylphosphino)feroxen)paladi diclorua-metylen clorua và tương tự.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng cho phản ứng gồm có các bazơ vô cơ như các muối kim loại kiềm (ví dụ, kali phosphat, natri carbonat, natri hydrocarbonat, kali carbonat, kali axetat, natri axetat, xeri florua và tương tự) và tương tự, các bazơ hữu cơ như trietylamin và tương tự.

Các ví dụ về phối tử được sử dụng cho phản ứng gồm có các phối tử phospho hữu cơ như triphenylphosphin, trixyclohexylphosphin, 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtalen, 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl và tương tự, và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản ứng gồm có các dung môi ete như 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxietan, xyclopentyl metyl ete và tương tự; các dung môi rượu như metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol và tương tự; các dung môi hydrocacbon như toluen, xylen, hexan và tương tự; các dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, axetonitril và tương tự; các dung môi hỗn hợp của chúng, và các dung môi hỗn hợp của chúng với nước.

Hợp chất [5] có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường như axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboric và tương tự, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm sẵn có trên thị trường khi phù hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Bước A-4

Hợp chất [7] có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm hydroxy của hợp

chất [6] thành nhóm amin bằng cách azit hóa và khử. Ví dụ, azit tương ứng có thể thu được bằng cách cho hợp chất [6] phản ứng với thuốc thử azit trong sự có mặt của bazơ, trong dung môi, và hợp chất [7] có thể thu được bằng cách cho azit thu được phản ứng với phosphin, và sau đó thủy phân hợp chất thu được dưới điều kiện gia nhiệt trong nước.

Hợp chất [7] tốt hơn là thu được dưới dạng muối axit vô cơ hoặc muối axit hữu cơ theo phương pháp đã được biết đến.

Các ví dụ về tác nhân azit hóa được sử dụng cho phản ứng gồm có diphenylphosphorylazit, bis(p-nitrophenyl)azidophosphonat và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản ứng gồm có tetrahydrofuran, toluen, N,N-dimetylformamit và tương tự.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng để azit hóa gồm có 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en.

Các ví dụ về phosphin gồm có triphenylphosphin, tributylphosphin và tương tự.

Các ví dụ về axit được sử dụng để tạo muối của hợp chất [7] gồm có axit clohydric.

Bước A-5

Hợp chất [9] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [7] và hợp chất [8] vào phản ứng tạo liên kết amit. Ví dụ, hợp chất [9] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [7] phản ứng với hợp chất [8] trong sự có mặt của tác nhân ngưng tụ và chất phụ gia, trong dung môi. Khi cần thiết, bazơ có thể được bổ sung vào.

Các ví dụ về tác nhân ngưng tụ được sử dụng cho phản ứng gồm có dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (WSC HCl), diisopropylcarbodiimide, 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluron hexafluorophosphat (HATU), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrrolidinophosphoni hexafluorophosphat (PyBOP) hoặc diphenylphosphorylazit và tương tự.

Các ví dụ về chất phụ gia được sử dụng cho phản ứng gồm có 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), 4-dimethylaminopyridin và tương tự.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng cho phản ứng gồm có các bazơ hữu cơ như pyridin, triethylamin và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản ứng gồm có các dung môi ete như 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, diethyl ete, 1,2-dimethoxyetan, cyclopentyl methyl ete và tương tự; các dung môi hydrocarbon như toluen, hexan, xylen và

tương tự; các dung môi halogen như diclometan, cloroform và tương tự; các dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, axetonitril, pyridin và tương tự. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc dưới dạng hỗn hợp chứa hai hoặc nhiều loại của nó.

Hợp chất [8] có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường như axit 3,3,3-triflometyl-2,2-dimetylpropionic, axit 1-triflometylxcyclopentancarboxylic, axit hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm sẵn có trên thị trường khi phù hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Bước A-6

Hợp chất [I-a] có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm alkoxy của hợp chất [9] thành nhóm hydroxy bằng cách thủy phân. Ví dụ, khi R^7 là C_{1-6} alkyl, hợp chất [I-a] có thể thu được bằng phản ứng hợp chất [9] trong sự có mặt của bazơ trong dung môi, ở nhiệt độ trong phòng dưới điều kiện gia nhiệt, và sau đó trung hòa dung dịch thu được.

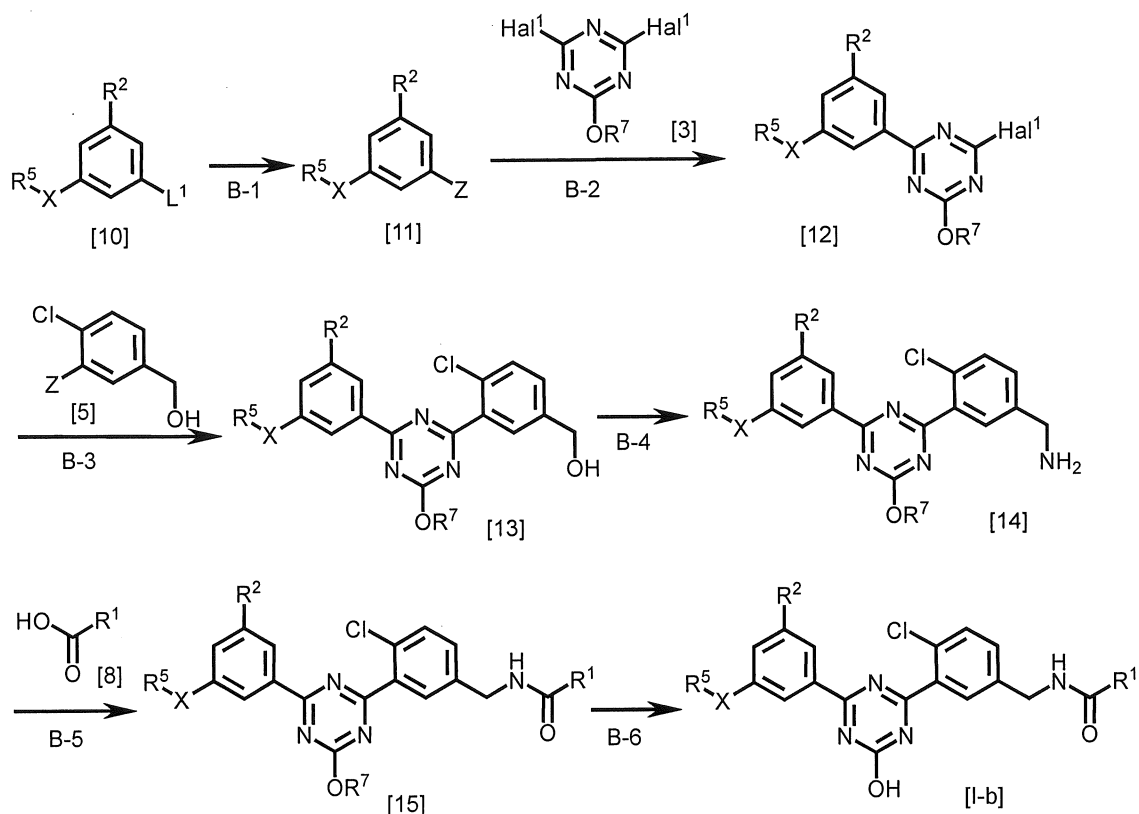
Các ví dụ về bazơ được sử dụng cho phản ứng gồm có lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri metoxit và tương tự.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản ứng gồm có các dung môi hỗn hợp chứa nước và các dung môi rượu như metanol, etanol, 1-propanol, 2-propanol và tương tự; và các dung môi hỗn hợp chứa các dung môi hỗn hợp nêu trên và các dung môi ete như 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl metyl ete và tương tự.

Phương pháp điều chế B

Hợp chất [I-b] có thể thu được theo phương pháp điều chế B.

Phương pháp điều chế B



trong đó:

R^1 , R^2 , R^5 và X là như được định nghĩa trong công thức [I-b], và L^1 , Hal^1 , Z và R^7 là như được định nghĩa trong phương pháp điều chế A.

Bước B-1

Hợp chất [11] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [10] vào bo hóa theo cách tương tự như trong bước A-1 của phương pháp điều chế A.

Hợp chất [10] có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường như 3-bromophenyl ethyl ete, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm sẵn có trên thị trường khi phù hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Bước B-2

Hợp chất [12] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [11] và hợp chất [3] vào phản ứng ghép cặp Suzuki theo cách tương tự như trong bước A-2 của phương pháp điều chế A.

Bước B-3

Hợp chất [13] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [12] và hợp chất bo [5] vào phản ứng ghép cặp Suzuki theo cách tương tự như trong bước A-3 của phương pháp điều chế A.

Bước B-4

Hợp chất [14] có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm hydroxy của hợp chất [13] thành nhóm amin bằng cách azit hóa và khử theo cách tương tự như trong bước A-4 của phương pháp điều chế A.

Bước B-5

Hợp chất [15] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [14] và hợp chất [8] vào phản ứng amit hóa theo cách tương tự như trong bước A-5 của phương pháp điều chế A.

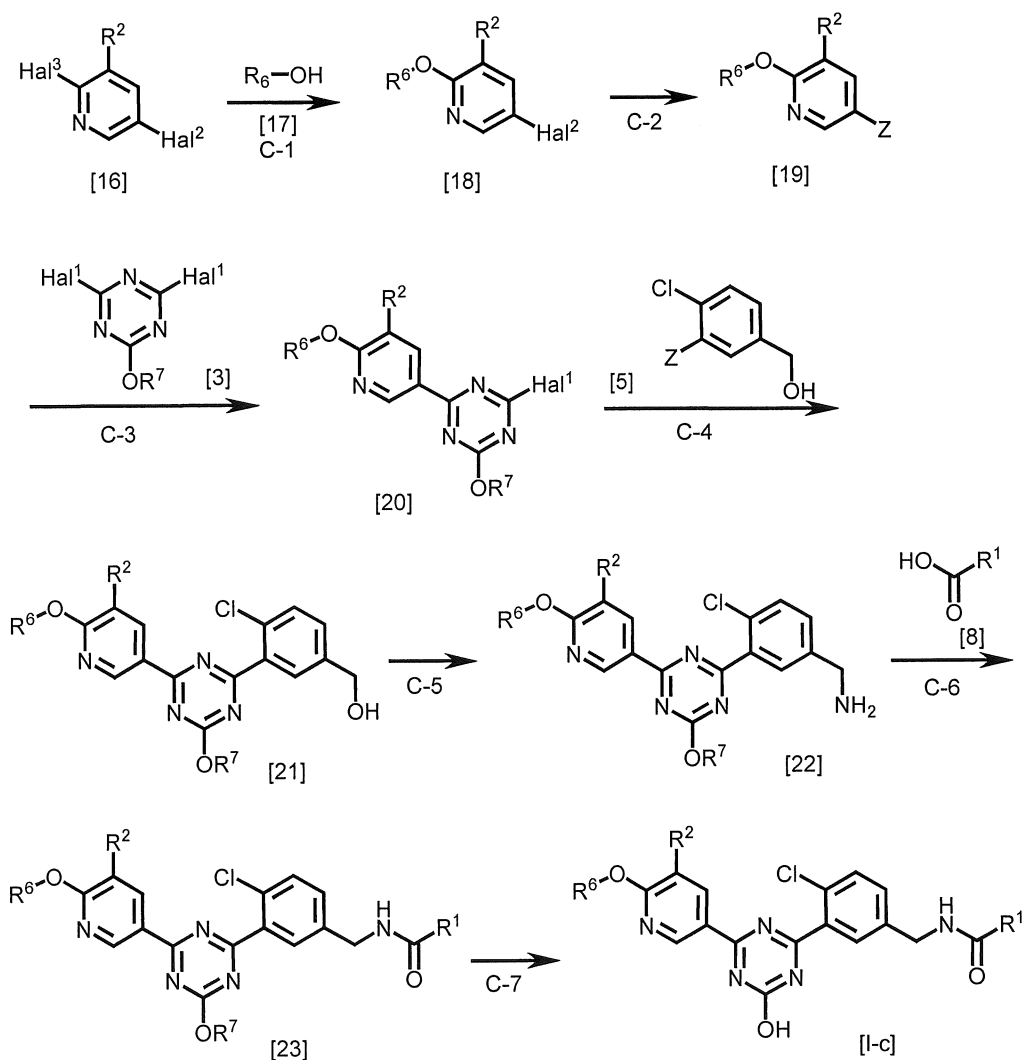
Bước B-6

Hợp chất [I-b] có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm alkoxy của hợp chất [15] thành nhóm hydroxy bằng cách thủy phân theo cách tương tự như trong bước A-6 của phương pháp điều chế A.

Phương pháp điều chế C

Hợp chất [I-c] có thể thu được theo phương pháp điều chế C.

Phương pháp điều chế C



trong đó:

Hal² là brom hoặc iot;

Hal³ là flo, clo hoặc brom;

R¹, R² và R⁶ là như được định nghĩa trong công thức [I-c], và

R⁷, Z, Hal¹ là như được định nghĩa trong phương pháp điều chế A.

Bước C-1

Hợp chất [18] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [16] và hợp chất [17] vào phản ứng thế ái nhân thơm. Ví dụ, hợp chất [18] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [16] phản ứng với hợp chất [17] trong sự có mặt của bazơ và chất phụ gia, trong dung môi.

Hợp chất [16] có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường như 5-bromo-2-clopyridin, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm sẵn có trên thị trường khi phù hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Hợp chất [17] có thể là sản phẩm sẵn có trên thị trường như n-hexanol, hoặc có thể thu được bằng cách chuyển hóa sản phẩm sẵn có trên thị trường khi phù hợp bằng phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản ứng gồm có các dung môi ete như 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, 1,2-dimetoxyetan, xyclopentyl metyl ete và tương tự; các dung môi hydrocacbon như toluen, xylen và tương tự; các dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, N-metyl-2-pyrrolidon, dimetyl sulfoxit, axetonitril, pyridin và tương tự.

Các ví dụ về bazơ được sử dụng cho phản ứng gồm có natri hydrua, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, natri tert-butoxt, kali tert-butoxt, kali phosphat, natri carbonat, natri hydrocarbonat, kali carbonat, natri và tương tự.

Các ví dụ về chất phụ gia được sử dụng cho phản ứng gồm có tetra-n-butylamoni bromua, 18-crao-6, đồng iodua và tương tự.

Bước C-2

Hợp chất [19] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [18] vào bo hóa theo cách tương tự như trong bước A-1 của phương pháp điều chế A.

Bước C-3

Hợp chất [20] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [19] và hợp chất [3] vào phản ứng ghép cặp Suzuki theo cách tương tự như trong bước A-2 của phương pháp điều chế A.

Bước C-4

Hợp chất [21] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [20] và hợp chất bo [5] vào phản ứng ghép cặp Suzuki theo cách tương tự như trong bước A-3 của phương pháp điều chế A.

Bước C-5

Hợp chất [22] có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm hydroxy của hợp chất [21] thành nhóm amin bằng cách azit hóa và khử theo cách tương tự như trong bước A-4 của phương pháp điều chế A.

Bước C-6

Hợp chất [23] có thể thu được bằng cách cho hợp chất [22] và hợp chất [8] vào phản ứng amit hóa theo cách tương tự như trong bước A-5 của phương pháp điều chế A.

Bước C-7

Hợp chất [I-c] có thể thu được bằng cách chuyển hóa nhóm alkoxy của hợp chất [23] thành nhóm hydroxy bằng cách thủy phân theo cách tương tự như trong bước A-6 của phương pháp điều chế A.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được giải thích chi tiết hơn bằng cách tham khảo các ví dụ và các ví dụ thử nghiệm, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ đó.

Các chữ viết tắt trong các ví dụ có nghĩa như sau.

WSC HCl: 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochlorua

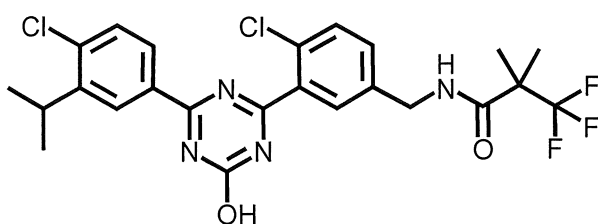
HOBt H₂O: 1-hydroxy-1H-benzotriazol-1 hydrate

DMSO: dimethyl sulfoxide

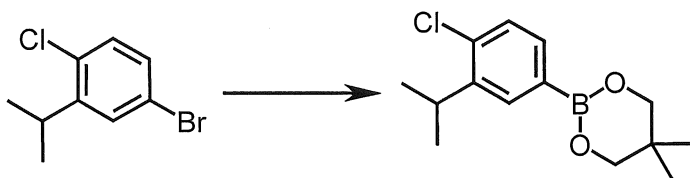
M: mol/l

N: bình thường

Ví dụ điều chế 1: Tổng hợp N-{4-clo-3-[4-(4-clo-3-isopropylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-trifluoro-2,2-dimethylpropionamide (Ví dụ số 48) (tham khảo)



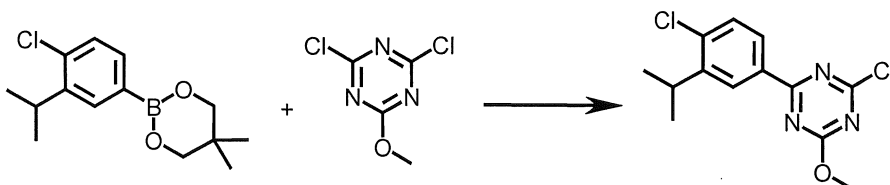
(1) 2-(4-clo-3-isopropylphenyl)-5,5-dimethyl-1,3,2-dioxaborinan



Huyền phù chứa 4-bromo-1-clo-2-isopropylbenzen (0,50 g), 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan (0,77g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (0,087g) và kali axetat (0,63g) trong 1,2-dimetoxyetan (5,0ml) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 16 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit bằng etyl axetat. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở đề mục (0,53g, hiệu suất 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,02 (6H, s), 1,27 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 3,35-3,46 (1H, m), 3,76 (4H, s), 7,31 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,53 (1H, dd, $J = 7,9, 1,5$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

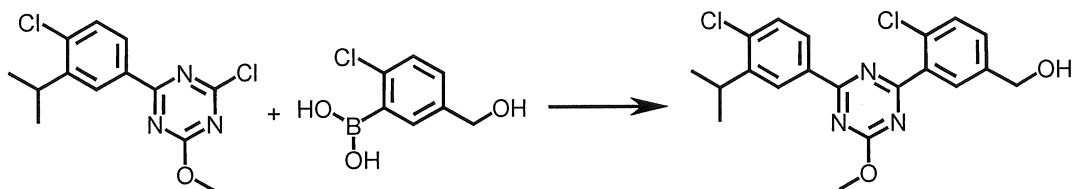
(2) 2-clo-4-(4-clo-3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin



Huyền phù chứa 2-(4-clo-3-isopropylphenyl)-5,5-dimetyl-1,3,2-dioxaborinan (thu được trong bước (1) nêu trên, 0,53g), 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (1,1g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,23g) và trikali phosphat (2,1g) trong 1,2-dimetoxyetan (8,6ml) và nước cất (3,2ml) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 2,5 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo ra sản phẩm thô (0,36g) chứa hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (6H, d, $J = 6,7$ Hz), 3,41-3,51 (1H, m), 4,17 (3H, s), 7,47 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,25 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

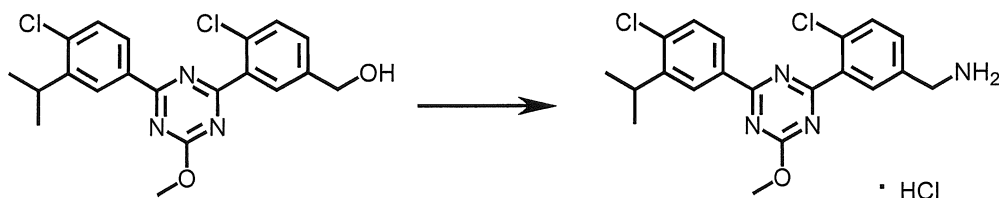
(3) {4-clo-3-[4-(4-clo-3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol



Huyền phù chứa sản phẩm thô (thu được trong bước (2) nêu trên, 0,36g) chứa 2-clo-4-(4-clo-3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboric (0,27g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (0,050g) và trikali phosphat (0,78g) trong axetonitril (3,6ml) và nước cất (1,8ml) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 1,5 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được phân tách. Tiếp theo, lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,29g, hiệu suất 35% (2 bước)).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,34 (6H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,76 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,42-3,53 (1H, m), 4,22 (3H, s), 4,78 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 7,46-7,50 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,35 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 8,58 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

(4) 4-clo-3-[4-(4-clo-3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua

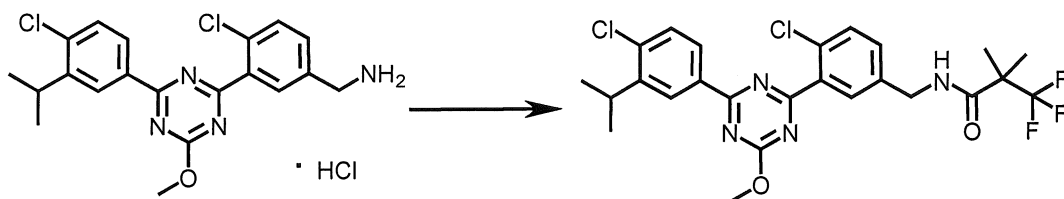


Dung dịch chứa {4-clo-3-[4-(4-clo-3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (thu được trong bước nêu trên (3), 0,29g) trong toluen (1,2ml) được bổ sung diphenylphosphorylazit (0,18ml) và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (0,13ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (0,35ml) và nước cất (0,35ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. Lớp chứa nước được loại khỏi hỗn hợp phản ứng này, nước cất (0,70ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. Lớp chứa nước được loại khỏi hỗn hợp phản ứng này, và nước cất (0,70ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng

được khuấy trong 1 phút, và lớp chứa nước được loại bỏ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung triphenylphosphin (0,24g) và nước cất (0,029ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 64°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axetonitril (1,2ml) và axit clohydric đậm đặc (0,075ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc từ huyền phù, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,27g, hiệu suất 87%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,30 (6H, d, $J = 6,9$ Hz), 3,36-3,44 (1H, m), 4,16 (2H, s), 4,17 (3H, s), 7,67 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 8,29 (3H, br s), 8,34 (1H, dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

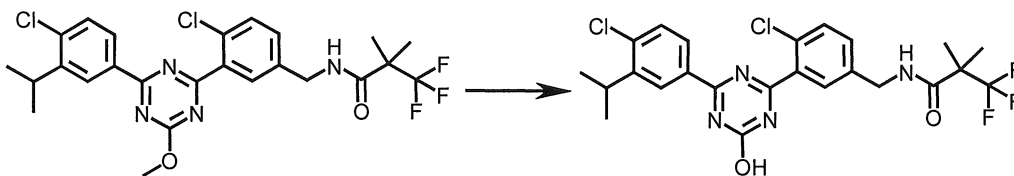
(5) N-{4-clo-3-[4-(4-clo-3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Dung dịch chứa 4-clo-3-[4-(4-clo-3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua (thu được trong bước (4) nêu trên, 0,080g), axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,042g), HOBt H_2O (0,042g) và WSC HCl (0,052g) trong N,N-dimetylformamit (1,0ml) được bổ sung trietylamin (0,076ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và etyl axetat, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,089g, hiệu suất 90%).

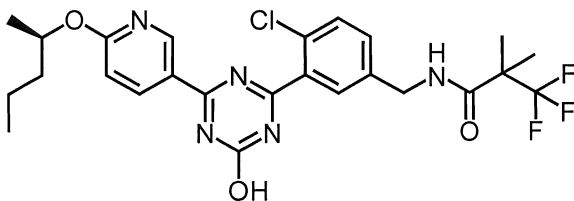
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,33 (6H, d, $J = 6,7$ Hz), 1,44 (6H, s), 3,43-3,52 (1H, m), 4,21 (3H, s), 4,55 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 6,23 (1H, br s), 7,36 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,34 (1H, dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

(6) N-{4-clo-3-[4-(4-clo-3-isopropylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit

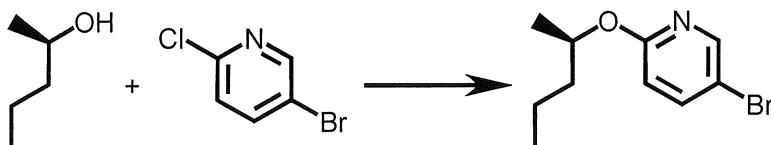


Dung dịch chứa N-{4-clo-3-[4-(4-clo-3-isopropylphenyl)-6-metoxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (thu được trong bước (5) nêu trên, 0,089g) trong metanol (1,4ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 4M (0,25ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 2N (0,49ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,075g, hiệu suất 86%).

Ví dụ điều chế 2: Tổng hợp N-(4-clo-3-{4-hydroxy-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (Ví dụ số 25)



(1) 5-bromo-2-((R)-1-metylbutoxy)pyridin

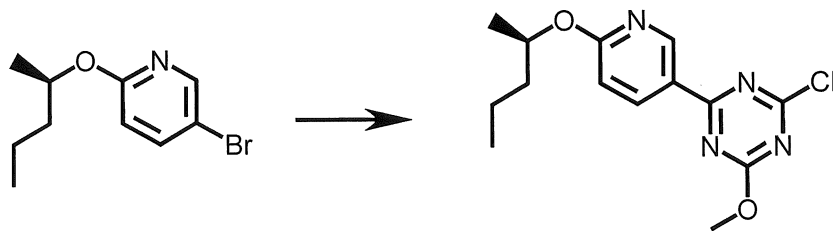


Dung dịch chứa 5-bromo-2-clopyridin (1,0g) và (R)-pentan-2-ol (0,69g) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung natri hydrua (0,31g, 60% trọng lượng phân tán trong dầu) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút, và tiếp theo ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,3g, quant.).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,33-1,48 (2H, m), 1,50-1,59 (1H, m), 1,66-1,75 (1H, m), 5,10-5,18 (1H, m), 6,59 (1H, d, J =

8,8 Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

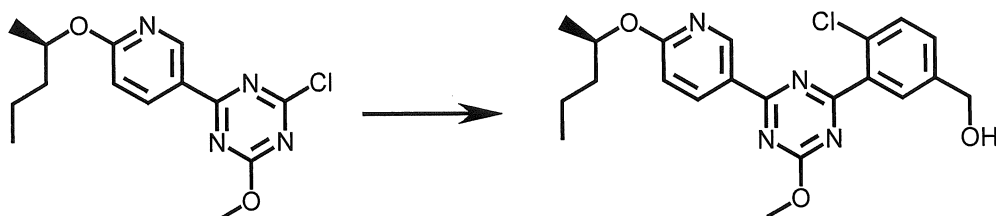
(2) 2-clo-4-metoxi-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin



Dung dịch chứa 5-bromo-2-((R)-1-metylbutoxy)pyridin (thu được trong bước (1) nêu trên, 1,3g) trong dung môi hỗn hợp chứa toluen (8,5ml) và tetrahydrofuran (2,0ml) được bổ sung nhỏ giọt n-butyllithi (dung dịch n-hexan 1,6M, 4,4ml) ở nhiệt độ -78°C trong môi trường argon. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút, và triisopropyl borat (1,6ml) được bổ sung thành 2 phần. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch axit xitric 10%, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat, và hỗn hợp này được phân tách. Tiếp theo, lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn thu được trong dung môi hỗn hợp chứa 1,2-dimetoxyetan (28ml) và nước cất (14ml) được bổ sung 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (2,8g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (0,21g) và trikali phosphat (3,9g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo ra sản phẩm thô (1,1g, hiệu suất 60% theo lý thuyết) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (3H, t, $J = 7,4$ Hz), 1,35 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,38-1,50 (2H, m), 1,53-1,64 (1H, m), 1,72-1,81 (1H, m), 4,15 (3H, s), 5,31-5,40 (1H, m), 6,76 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,54 (1H, dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz), 9,27 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

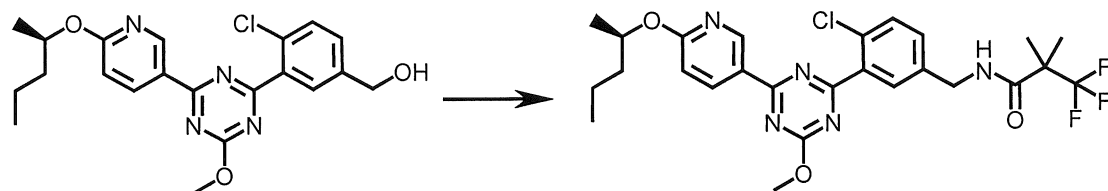
(3) (4-clo-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin-2-yl}phenyl)metanol



Huyền phù chứa sản phẩm thô (thu được trong bước (2) nêu trên, 1,1 g) chứa 2-clo-4-metoxi-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboric (0,76g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (0,14g) và trikali phosphat (2,2g) trong axetonitril (11ml) và nước cất (6,0ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1,5 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,89g, hiệu suất 64%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,39-1,50 (2H, m), 1,57-1,64 (1H, m), 1,73-1,81 (2H, m), 4,19 (3H, s), 4,77 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,31-5,40 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,66 (1H, dd, J = 8,9, 2,1 Hz), 9,39 (1H, d, J = 2,1 Hz).

(4) N-(4-clo-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit

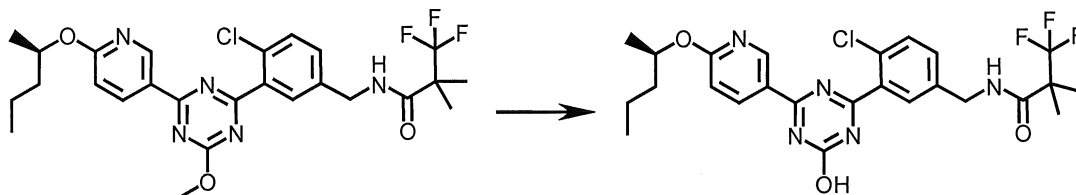


Dung dịch chứa (4-clo-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin-2-yl}phenyl)metanol (thu được trong bước (3) nêu trên, 0,16g) trong tetrahydrofuran (1,6ml) được bổ sung diphenylphosphorylazit (0,12ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (0,080ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung triphenylphosphin (0,22g) và nước cất (0,080ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung N,N-dimetylformamit (1,6ml), dung

dịch N,N-dimetylformamit của axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (1,9M, 0,30ml), HOBt H₂O (0,12g) và WSC HCl (0,15g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được để ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân tách. Tiếp theo, lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế phương pháp sắc ký lớp mỏng điều chế (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,19g, hiệu suất 91%).

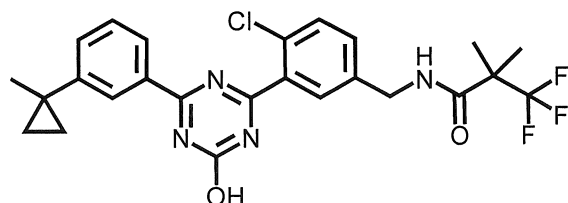
¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,95 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,39-1,51 (2H, m), 1,55-1,64 (1H, m), 1,73-1,82 (1H, m), 4,19 (3H, s), 4,54 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,32-5,40 (1H, m), 6,22 (1H, br), 6,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,65 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 9,38 (1H, d, J = 2,4 Hz).

(5) N-(4-clo-3-{4-hydroxy-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit

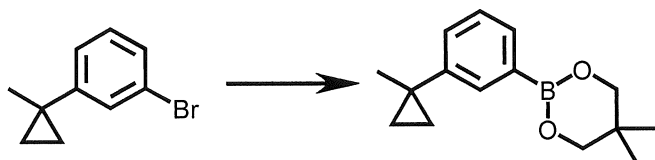


Dung dịch chứa N-(4-clo-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (thu được trong bước (4) nêu trên, 0,19g) trong metanol (2,0ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 4M (0,35ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 2N (0,70ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,14g, hiệu suất 77%).

Ví dụ điều chế 3: Tổng hợp N-(4-clo-3-{4-hydroxy-6-[3-(1-metylxcyclopropyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (Ví dụ số 49) (tham khảo)



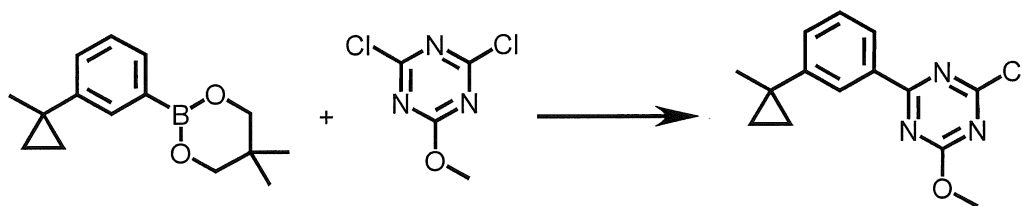
(1) 5,5-dimethyl-2-[3-(1-methylxyclopropyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborinan



Huyền phù chứa 1-bromo-3-(1-methylxyclopropyl)benzen (0,50g), 5,5,5',5'-tetrametyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborinan (0,85g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (0,096g) và kali axetat (0,70g) trong 1,2-dimetoxyetan (5,0ml) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 15 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit bằng etyl axetat. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,56g, hiệu suất 95%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,68-0,71 (2H, m), 0,86-0,89 (2H, m), 1,02 (6H, s), 1,41 (3H, s), 3,77 (4H, s), 7,27 (1H, td, $J = 7,5, 0,5$ Hz), 7,32-7,35 (1H, m), 7,60 (1H, dt, $J = 7,5, 1,3$ Hz), 7,70-7,72 (1H, m).

(2) 2-clo-4-metoxi-6-[3-(1-methylxyclopropyl)phenyl]-1,3,5-triazin

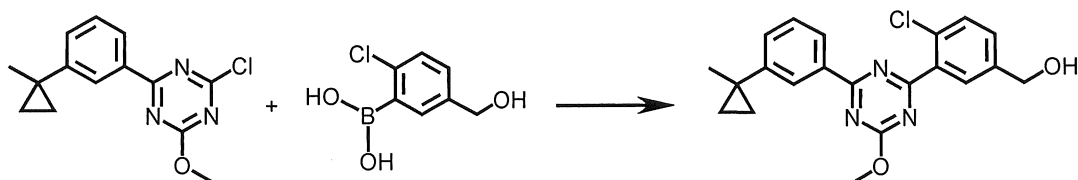


Huyền phù chứa 5,5-dimetyl-2-[3-(1-methylxyclopropyl)phenyl]-1,3,2-dioxaborinan (thu được trong bước nêu trên (1), 0,56g), 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (1,1g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,26g) và trikali phosphat (2,4g) trong 1,2-dimetoxyetan (9,8ml) và nước cất (3,7ml) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 2,5 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo ra sản phẩm thô (0,47g) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,77-0,81 (2H, m), 0,91-0,95 (2H, m), 1,46 (3H, s), 4,17 (3H, s), 7,41 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,51 (1H, dt, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 8,29 (1H, dt, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 8,38 (1H, t, $J = 1,6$ Hz).

(3) (4-clo-3-{4-metoxi-6-[3-(1-methylxyclopropyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-

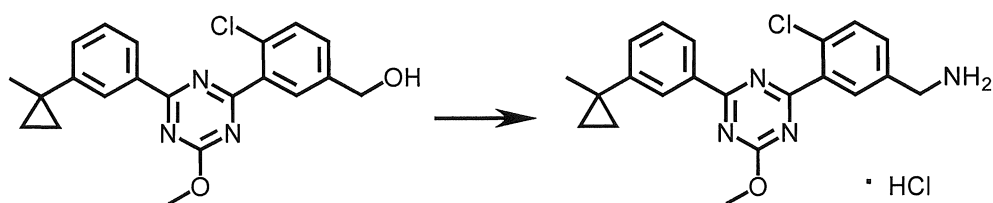
yl}phenyl)metanol



Huyền phù chứa sản phẩm thô (thu được trong bước (2) nêu trên, 0,47g) chứa 2-clo-4-metoxi-6-[3-(1-metylxcyclopropyl)phenyl]-1,3,5-triazin, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboric (0,38g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (0,069g) và trikali phosphat (1,1g) trong axetonitril (4,7ml) và nước cất (2,3ml) được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong 1,5 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,42g, hiệu suất 48% (2 bước)).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,77-0,81 (2H, m), 0,93-0,97 (2H, m), 1,47 (3H, s), 1,80 (1H, t, J = 6,0 Hz), 4,22 (3H, s), 4,78 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42 (1H, td, J = 7,7, 0,5 Hz), 7,46-7,50 (2H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,40 (1H, dt, J = 7,7, 1,6 Hz), 8,50 (1H, t, J = 1,6 Hz).

(4) 4-clo-3-{4-metoxi-6-[3-(1-metylxcyclopropyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzylamin hydroclorua

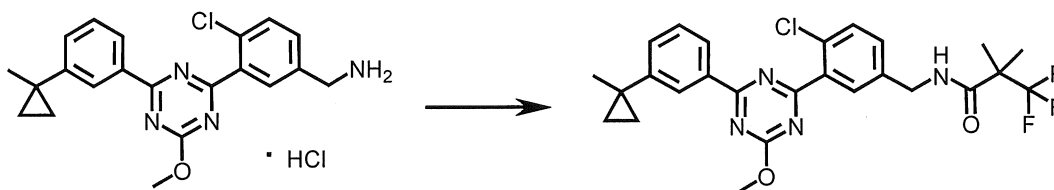


Dung dịch chứa (4-clo-3-{4-metoxi-6-[3-(1-metylxcyclopropyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}phenyl)metanol (thu được trong bước (3) nêu trên, 0,42g) trong toluen (1,9ml) được bổ sung diphenylphosphorylazit (0,29ml) và 1,8-diazabixyclo[5.4.0]-7-undexen (0,20ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (0,50ml) và nước cất (0,50ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. Lớp chứa nước được loại khỏi hỗn hợp phản ứng này, nước cất (1,0ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. Lớp chứa nước được loại khỏi hỗn hợp phản ứng này, và nước cất (1,0ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản

ứng được khuấy trong 1 phút, và lớp chứa nước được loại bỏ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung triphenylphosphin (0,38g) và nước cất (0,042ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 64°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axetonitril (1,7ml) và axit clohydric đậm đặc (0,12ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc từ huyền phù, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,41g, hiệu suất 88%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,83-0,88 (2H, m), 0,89-0,94 (2H, m), 1,45 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,16 (3H, s), 7,49-7,56 (2H, m), 7,71 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,75 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,27-8,34 (4H, m), 8,38-8,40 (1H, m).

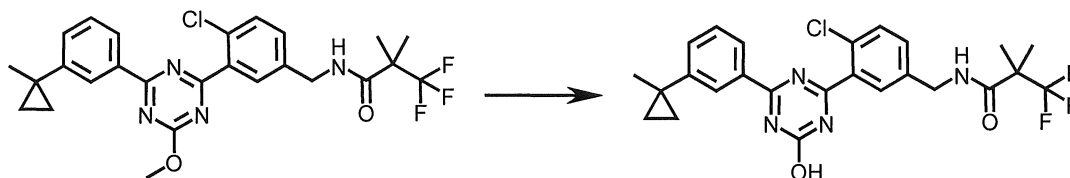
(5) N-(4-clo-3-{4-metoxi-6-[3-(1-metylxcyclopropyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit



Dung dịch chứa 4-clo-3-{4-metoxi-6-[3-(1-metylxcyclopropyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzylamin hydroclorua (thu được trong bước (4) nêu trên, 0,080g), axit 3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionic (0,045g), HOBt H_2O (0,044g) và WSC HCl (0,055g) trong N,N-dimetylformamit (1,0ml) được bổ sung trietylamin (0,080ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và etyl axetat, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,093g, hiệu suất 93%).

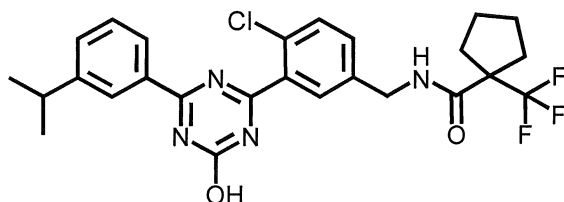
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,77-0,81 (2H, m), 0,93-0,96 (2H, m), 1,44 (6H, s), 1,47 (3H, s), 4,21 (3H, s), 4,55 (2H, d, $J = 5,8$ Hz), 6,18-6,26 (1H, m), 7,35 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,42 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,49 (1H, dt, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 8,39 (1H, dt, $J = 7,7, 1,6$ Hz), 8,49 (1H, t, $J = 1,6$ Hz).

(6) N-(4-clo-3-{4-hydroxy-6-[3-(1-metylxcyclopropyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit

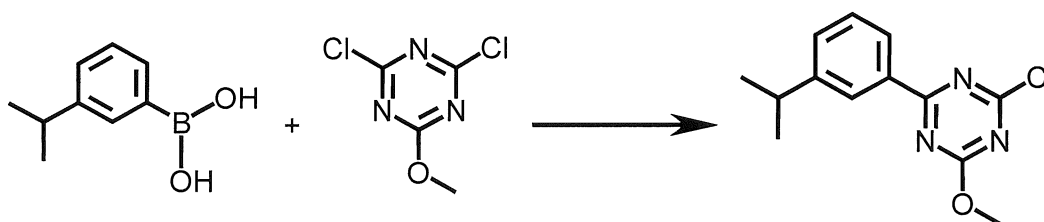


Dung dịch chứa N-(4-clo-3-{4-metoxi-6-[3-(1-metylxcyclopropyl)phenyl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-3,3,3-triflo-2,2-dimetylpropionamit (thu được trong bước (5) nêu trên, 0,093g) trong metanol (1,5ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 4M (0,27ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 2N (0,54ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,086g, hiệu suất 94%).

Ví dụ điều chế 4: Tổng hợp 4-clo-3-[4-hydroxy-6-(3-isopropylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamit của axit 1-triflometylxcyclopentancarboxylic (Ví dụ số 52) (tham khảo)

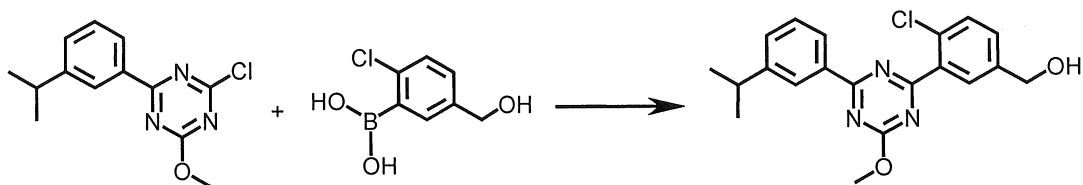


(1) 2-clo-4-(3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin



Huyền phù chứa axit 3-isopropylphenylboric (6,1g), 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (10g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (1,7g) và natri carbonat (12g) trong toluen (60ml) và nước cất (60ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được lọc ở nhiệt độ trong phòng bằng dung môi hỗn hợp chứa n-hexan:etyl axetat =1:1 và nước. Phần lọc được bổ sung dung môi hỗn hợp chứa n-hexan:etyl axetat =1:1, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và được lọc để loại bỏ natri sulfat. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp (11g) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này.

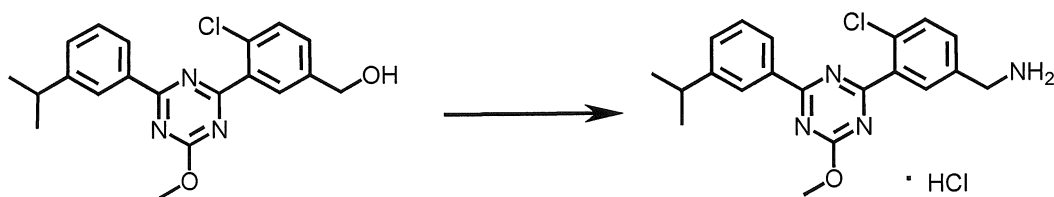
(2) {4-clo-3-[4-(3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol



Huyền phù chứa hỗn hợp (thu được trong bước (1) nêu trên, 14g) chứa 2-clo-4-(3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin, axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboric (12g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (1,3g) và trikali phosphat (23g) trong axetonitril (98ml) và nước cất (42ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước muối bão hòa và dung môi hỗn hợp chứa n-hexan:etyl axetat = 1:1 ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat, và cloroform/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (9,2g, hiệu suất 47% theo lý thuyết (2 bước)).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,32 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,04 (1H, t, J = 6,0 Hz), 2,98-3,08 (1H, m), 4,21 (3H, s), 4,75 (2H, d, J = 5,6 Hz), 7,41-7,48 (3H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,40-8,44 (1H, m), 8,46-8,47 (1H, m).

(3) 4-clo-3-[4-(3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua

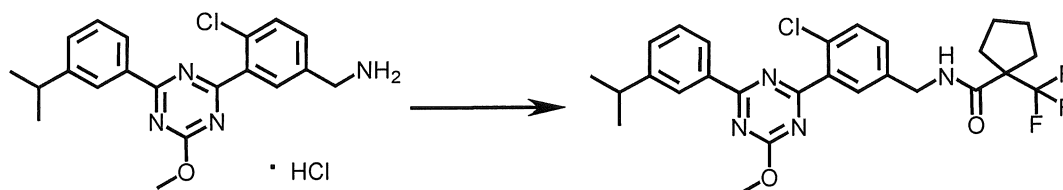


Dung dịch chứa {4-clo-3-[4-(3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (thu được trong bước (2) nêu trên, 9,2g) trong toluen (37ml) được bổ sung diphenylphosphorylazit (6,4ml) và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (4,5ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (18ml) và nước cất (18ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. Lớp chứa nước được loại khỏi hỗn hợp phản ứng này, nước cất (36ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. Lớp chứa nước được loại khỏi hỗn hợp phản ứng này, và nước cất (36ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 phút, và lớp chứa nước được loại bỏ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung triphenylphosphin

(8,5g) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút, và nước cất (0,92ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axetonitril (37ml) và axit clohydric đậm đặc (2,6ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc từ huyền phù, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (8,4g, hiệu suất 83%).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz), 3,00-3,09 (1H, m), 4,15 (2H, br s), 4,16 (3H, s), 7,54 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,58-7,60 (1H, m), 7,72-7,76 (2H, m), 8,16 (1H, br s), 8,35 (1H, dt, J = 7,7, 1,6 Hz), 8,39 (1H, br s), 8,48 (3H, br s).

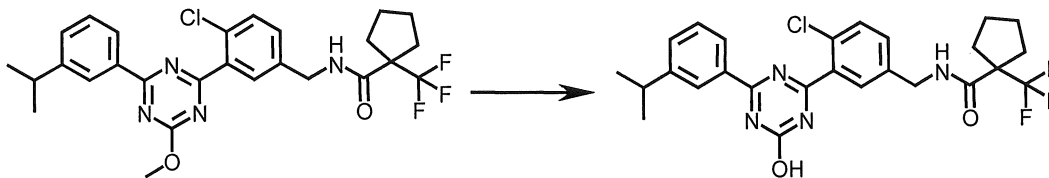
(4) 4-clo-3-[4-(3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamit của 1-axit triflometylxcyclopentancarboxylic



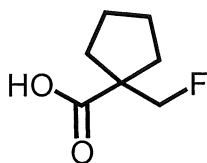
Dung dịch chứa 4-clo-3-[4-(3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua (thu được trong bước (3) nêu trên, 0,080g), axit 1-(triflometyl)xcyclopentancarboxylic (0,047g), HOBt H₂O (0,045g) và WSC HCl (0,057g) trong N,N-dimetylformamit (0,70ml) được bổ sung trietylamin (0,082ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và dung môi hỗn hợp chứa n-hexan:etyl axetat = 1:1, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,094g, hiệu suất 90%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,32 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,71-1,75 (4H, m), 1,96-2,06 (2H, m), 2,28-2,35 (2H, m), 2,99-3,08 (1H, m), 4,21 (3H, s), 4,56 (2H, d, J = 5,6 Hz), 6,23 (1H, br s), 7,35 (1H, dd, J = 8,1, 2,4 Hz), 7,42-7,49 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,40-8,43 (1H, m), 8,46 (1H, br s).

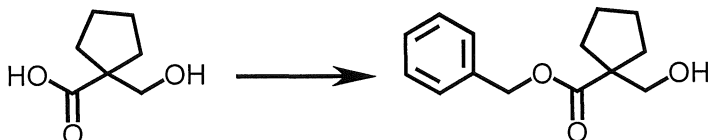
(5) 4-clo-3-[4-hydroxy-6-(3-isopropylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamit của axit 1-triflometylxcyclopentancarboxylic



Dung dịch chứa 4-clo-3-[4-(3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamit của axit 1-triflometylxyclopentancarboxylic (thu được trong bước (4) nêu trên, 0,093g) trong metanol (0,80ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 4M (0,13ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 2N (0,26ml) và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,083g, hiệu suất 92%). Ví dụ điều chế 5: Tổng hợp axit 1-flometylxyclopentancarboxylic (tham khảo)



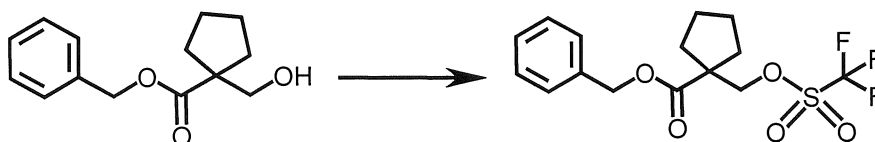
(1) Benzyl 1-hydroxymethylxyclopentancarboxylat



Dung dịch chứa axit 1-hydroxymethylxyclopentancarboxylic (1,1g) trong N,N-dimetylformamit (5,0ml) được bổ sung benzyl bromua (0,94ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung kali carbonat (1,3g) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để yên trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và được lọc để loại bỏ natri sulfat. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp (2,0g) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,60-1,80 (6H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,45-2,50 (1H, m), 3,59 (2H, d, $J = 6,9$ Hz), 5,16 (2H, s), 7,30-7,39 (5H, m).

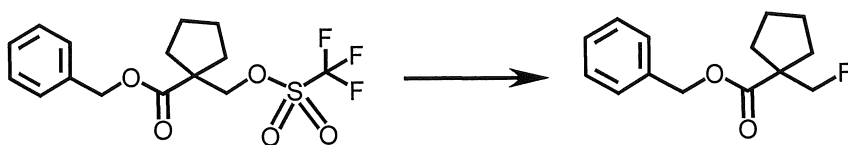
(2) Benzyl 1-triflometansulfonyloxymethylxyclopentancarboxylat



Dung dịch chứa hỗn hợp (thu được trong bước (1) nêu trên, 0,70g) chứa benzyl 1-hydroxymetylcyclopentancarboxylat trong cloroform (3,5ml) được bổ sung 2,6-lutidin (0,47ml) và triflometansulfonic anhydrit (0,50ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước, dung dịch axit xitric chứa nước 10% và cloroform ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch axit xitric 2%, được làm khô bằng natri sulfat, và được lọc để loại bỏ natri sulfat. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp (1,0g) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,64-1,88 (6H, m), 2,05-2,23 (2H, m), 4,58 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,29-7,40 (5H, m).

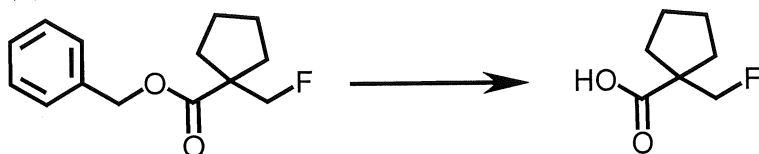
(3) Benzyl 1-flometylxyclopentancarboxylat



Dung dịch chứa hỗn hợp (thu được trong bước (2) nêu trên, 1,1g) chứa benzyl 1-triflometansulfonyloxymetylcyclopentancarboxylat trong tetrahydrofuran (5,0ml) được bổ sung tetrabutylamoni florua (dung dịch tetrahydrofuran 1mol/l theo lý thuyết, 3,0ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để yên trong 63 giờ, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng nước và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, và được lọc để loại bỏ natri sulfat. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,39g, hiệu suất 62% (3 bước)).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,60-1,82 (6H, m), 2,06-2,16 (2H, m), 4,47 (2H, d, $J = 47,4$ Hz), 5,17 (2H, s), 7,28-7,40 (5H, m).

(4) Axit 1-flometylxyclopentancarboxylic

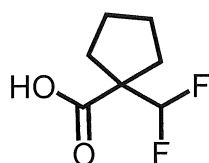


Dung dịch chứa benzyl 1-flometylxyclopentancarboxylat (thu được trong bước (3) nêu trên, 0,39g) trong tetrahydrofuran (4,0ml) được bổ sung ASCA-2 (chất xúc tác than hoạt tính – mang paladi 4,5% - platin 0,5% (sản xuất bởi N.E. Chemcat Corporation, xem tài liệu Finechemical, ngày 1 tháng 10 năm 2002, các trang 5-14), 0,12g) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được

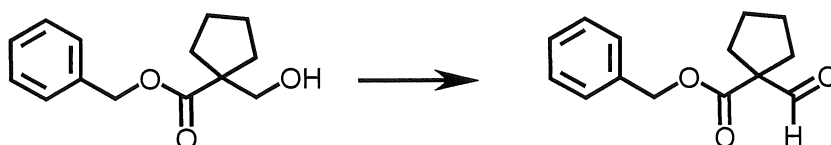
khuấy trong 5 giờ dưới hydro (1atm). ASCA-2 (0,20g) được bổ sung dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 giờ dưới hydro (1atm). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit bằng tetrahydrofuran dưới khí quyển nitơ. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp (0,35g) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,62-1,81 (6H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 4,46 (2H, d, $J = 47,2$ Hz).

Ví dụ điều chế 6: Tổng hợp axit 1-diflometylxcyclopentancarboxylic (tham khảo)



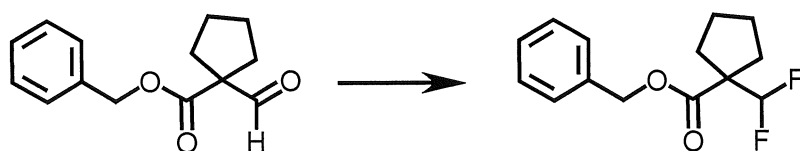
(1) Benzyl 1-formyl-xyclopentancarboxylat



Dung dịch chứa hỗn hợp (thu được trong bước (1) của ví dụ điều chế 5, 0,70g) chứa benzyl 1-hydroxymetylxcyclopentancarboxylat trong dung môi hỗn hợp chứa cloroform (3,5ml) và dimetyl sulfoxit (7,0ml) được bổ sung trietylamin (1,5ml) trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin (1,3g) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, nước và etyl axetat được bổ vào đó, và hỗn hợp này được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa liên tiếp bằng dung dịch axit xitric 2%, dung dịch natri hypoclorit ca.2% và nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, và được lọc để loại bỏ natri sulfat. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,58g, hiệu suất 93% theo lý thuyết).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,57-1,79 (4H, m), 2,05-2,20 (4H, m), 5,19 (2H, s), 7,30-7,41 (5H, m), 9,68 (1H, s).

(2) Benzyl 1-diflometylxcyclopentancarboxylat

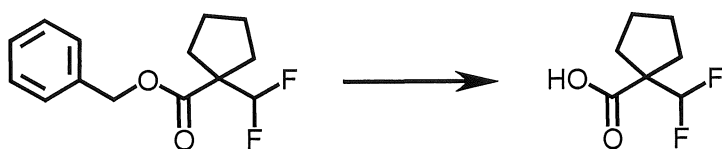


Dung dịch chứa benzyl 1-formyl-xyclopentancarboxylat (thu được trong bước (1) nêu trên, 0,10g) trong tetrahydrofuran (1,0ml) được bổ sung bis(2-

metoxyetyl)amino-lưu huỳnh triflorua (0,32ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 14 giờ, được rót vào nước, và hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, và được lọc để loại bỏ natri sulfat. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn thu được được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,094g, hiệu suất 86%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,64-1,79 (4H, m), 1,87-2,13 (4H, m), 5,17 (2H, s), 6,14 (1H, t, $J = 56,8$ Hz), 7,29-7,41 (5H, m).

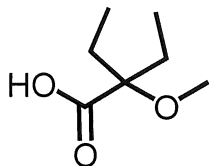
(3) Axit 1-diflometylxyclopentancarboxylic



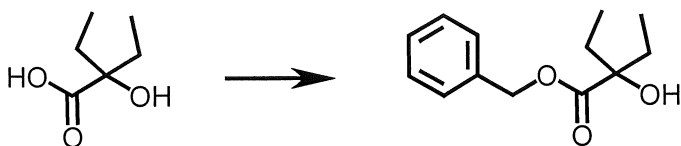
Dung dịch chứa benzyl 1-diflometylxyclopentancarboxylat (thu được trong bước (2) nêu trên, 0,094g) trong tetrahydrofuran (1,0ml) được bổ sung ASCA-2 (0,094g) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ dưới hydro (1 atm). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit bằng tetrahydrofuran dưới khí quyển nitơ. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp (0,046g, hiệu suất 75% theo lý thuyết) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,65-1,79 (4H, m), 1,92-2,01 (2H, m), 2,04-2,18 (2H, m), 6,13 (1H, t, $J = 56,5$ Hz).

Ví dụ điều chế 7: Tổng hợp axit 2-etyl-2-metoxybutyric (tham khảo)



(1) Benzyl 2-etyl-2-hydroxybutyrat

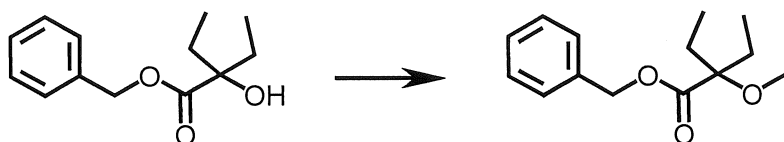


Dung dịch chứa axit 2-etyl-2-hydroxybutyric (1,0g) trong dung môi hỗn hợp chứa tetrahydrofuran (5,0ml) và toluen (5,0ml) được bổ sung triphenylphosphin (3,4g) trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung rượu benzyl (0,78ml) và bis(2-metoxyetyl) azodicarboxylat (2,1g) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1

giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước đá và dung môi hỗn hợp chứa n-hexan:etyl axetat = 1:1, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,6g, hiệu suất 93%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,82 (6H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,62-1,84 (4H, m), 3,16 (1H, s), 5,21 (2H, s), 7,32-7,40 (5H, m).

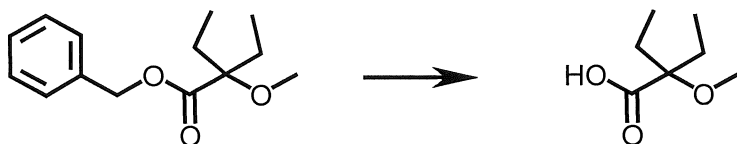
(2) Benzyl 2-etyl-2-metoxibutyrat



Dung dịch chứa benzyl 2-etyl-2-hydroxybutyrat (thu được trong bước (1) nêu trên, 1,6g) trong N,N-dimetylformamit (11ml) được bổ sung iometan (0,48ml) và natri hydrua (0,31g, 60% trọng lượng phân tán trong dầu) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước đá và dung môi hỗn hợp chứa n-hexan:etyl axetat = 1:1, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,4g, hiệu suất 81%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,81 (6H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,80 (4H, q, $J = 7,5$ Hz), 3,22 (3H, s), 5,19 (2H, s), 7,29-7,38 (5H, m).

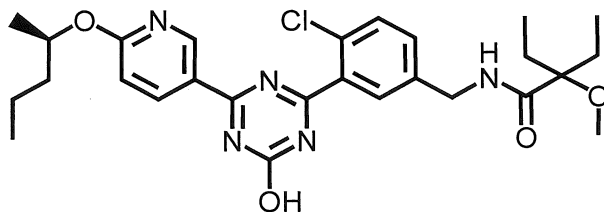
(3) Axit 2-etyl-2-metoxibutyric



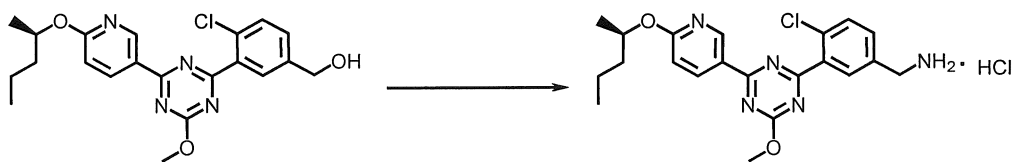
Dung dịch chứa benzyl 2-etyl-2-metoxibutyrat (thu được trong bước (2) nêu trên, 1,4g) trong tetrahydrofuran (10ml) được bổ sung ASCA-2 (0,14g) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển nitơ. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ dưới hydro (1 atm). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit với tetrahydrofuran dưới khí quyển nitơ. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp (0,83g) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,85 (6H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,72-1,89 (4H, m), 3,29 (3H, s).

Ví dụ điều chế 8: Tổng hợp 2-ethyl-N-(4-clo-3-{4-hydroxy-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-2-metoxibutanamit (Ví dụ số 79)



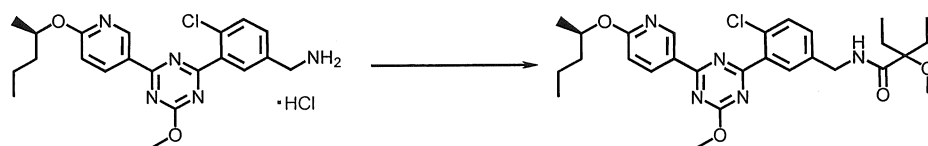
(1) N-(4-clo-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)amin hydroclorua



Dung dịch chứa (4-clo-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin-2-yl}phenyl)metanol (thu được trong bước (3) của ví dụ điều chế 2, 84,0g) trong 1,2-dimetoxietan (420ml) được bổ sung nhỏ giọt diphenylphosphorylazit (52,4ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (36,3ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung toluen (210ml) và dung dịch nước natri hydrocarbonat 5% (84ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Lớp chứa nước được loại khỏi hỗn hợp phản ứng này, lớp hữu cơ được bổ sung nước cất (168ml), và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Lớp chứa nước được loại khỏi hỗn hợp phản ứng này, và dung dịch chứa triphenylphosphin (69,0g) trong 1,2-dimetoxietan (220ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó trên 30 phút trong khi làm lạnh bằng nước. Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ, nhiệt độ bên trong được tăng lên 61°C (nhiệt độ bề 70°C), và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt axit clohydric đậm đặc (18,6ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng 1 giờ. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng 1,2-dimetoxietan, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (77,6g, hiệu suất 85%). Hợp chất nêu ở phần đề mục này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

(2) N-(4-clo-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin-2-

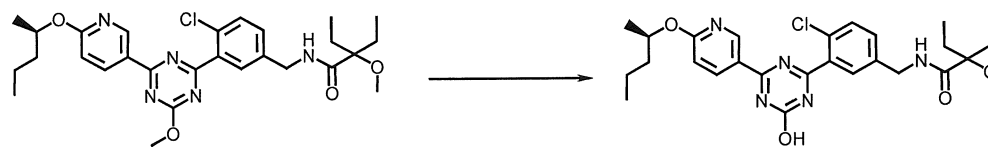
yl}benzyl)-2-ethyl-2-metoxibutanamit



Huyền phù chứa N-(4-clo-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)amin hydroclorua (thu được trong bước (1) nêu trên, 3,5g) trong N,N-dimetylformamit (21ml) được bổ sung axit 2-etyl-2-metoxibutyric (1,32g), diisopropyletylamin (1,62ml), HOBt H₂O (0,60g) và WSC HCl (1,78g) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước cất (7,0ml) và dung môi hỗn hợp (35ml) chứa etyl axetat/n-hexan=1/1 trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được phân tách. Lớp chứa nước thu được được chiết bằng dung môi hỗn hợp (10ml) chứa etyl axetat/n-hexan=1/1. Các lớp hữu cơ được kết hợp, và được rửa liên tiếp bằng nước cất (hai lần), dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (một lần) và nước muối bão hòa (một lần). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (4,1g, hiệu suất 97%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,77 (6H, t, J = 7,4 Hz), 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,35 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,39-1,50 (2H, m), 1,57-1,90 (6H, m), 3,19 (3H, s), 4,18 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,32-5,40 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,28 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,65 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 9,38 (1H, m).

(3) 2-etyl-N-(4-clo-3-{4-hydroxy-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-2-metoxibutanamit



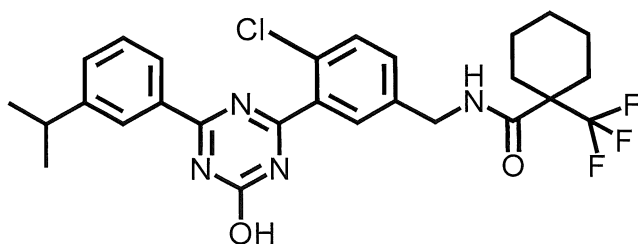
Dung dịch chứa N-(4-clo-3-{4-metoxi-6-[6-((R)-1-metylbutoxy)pyridin-3-yl]-1,3,5-triazin-2-yl}benzyl)-2-etyl-2-metoxibutanamit (thu được trong bước (2) nêu trên, 4,1g) trong dung môi hỗn hợp chứa metanol (16ml) và THF (8ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 4M (7,77ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 2N (15,5ml) và etyl axetat (20ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy. Hỗn hợp này được phân tách, và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (16ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, và

được rửa liên tiếp bằng nước cất (hai lần) và nước muối bão hòa (một lần). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (4,06g, 99%). Dung dịch chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này (3,4g) trong etyl axetat (6,8ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C, và n-heptan (32ml) được bổ sung vào. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ, và tiếp theo ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc, và được làm khô để tạo thành tinh thể (3,2g) của hợp chất nêu ở phần đề mục này.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 0,66 (6H, t, J = 7,4 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,33-1,45 (2H, m), 1,54-1,75 (6H, m), 3,14 (3H, s), 4,34 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,27-5,35 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,53 (1H, m), 7,56-7,76 (2H, m), 8,36 (1H, t, J = 6,4 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,28 (1H, br s).

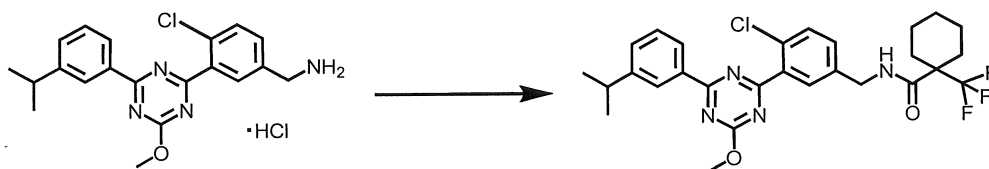
Huyền phù chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,0g) trong nước cất (20ml) và axetonitril (2,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Huyền phù này được bổ sung dung môi hỗn hợp (10ml) chứa nước cất/axetonitril (10/1), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày. Chất rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc và được làm khô ở nhiệt độ trong phòng để tạo thành tinh thể (1,0g) của monohydrat của hợp chất nêu ở phần đề mục này. Tinh thể thu được này được cho là monohydrat từ các phương pháp đo lường sau đây. Tinh thể, mà được cho là có dạng tinh thể giống với tinh thể thu được từ phổ nhiễu xạ bột tia X, cho thấy sự giảm nhanh chóng khoảng 3,2 trọng lượng trong khi gia tăng nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng lên 50°C bằng phép đo lường phân tích nhiệt trọng lượng vi sai (TG/DTA), và cho thấy sự giảm nhanh chóng khoảng 3,3% trọng lượng khi giảm độ ẩm tương đối từ 20% xuống 5% bằng phép đo lường hấp phụ - thoát ẩm độ ẩm ở nhiệt độ 25°C. Những kết quả này cho thấy rằng tinh thể được đo là monohydrat.

Ví dụ điều chế 9: Tổng hợp 4-clo-3-[4-hydroxy-6-(3-isopropylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamit của axit 1-triflometylxyclohexancarboxylic (Ví dụ số 71) (tham khảo)



(1) 4-clo-3-[4-(3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamit của axit

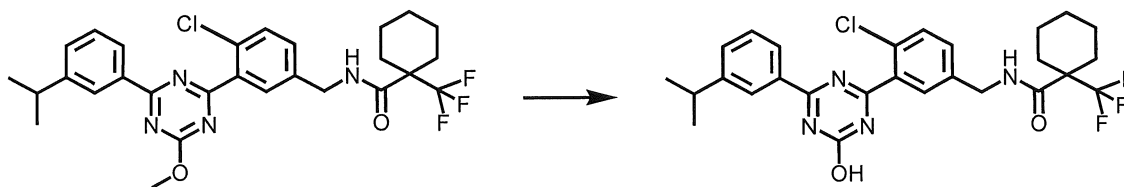
1-triflometylxyclohexancarboxylic



Huyền phù chứa 4-clo-3-[4-(3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamin hydroclorua (thu được trong bước (3) của ví dụ điều chế 4, 6,00g) trong N,N-dimetylformamit (60ml) được bổ sung axit 1-(triflometyl)xyclohexan-1-carboxylic (4,35g), trietylamin (6,19ml), HOBt H₂O (3,40g) và WSC HCl (4,25g) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (60ml) và etyl axetat (100ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được phân tách. Lớp hữu cơ thu được được rửa bằng nước muối bão hòa (ba lần). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (7,65g, hiệu suất 94%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,14-1,27 (1H, m), 1,32 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,34-1,47 (2H, m), 1,57-1,77 (5H, m), 2,19-2,27 (2H, m), 2,98-3,09 (1H, m), 4,21 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,19-6,27 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,42-7,49 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,40-8,43 (1H, m), 8,45-8,47 (1H, m).

(2) 4-clo-3-[4-hydroxy-6-(3-isopropylphenyl)-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamit của axit 1-triflometylxyclohexancarboxylic

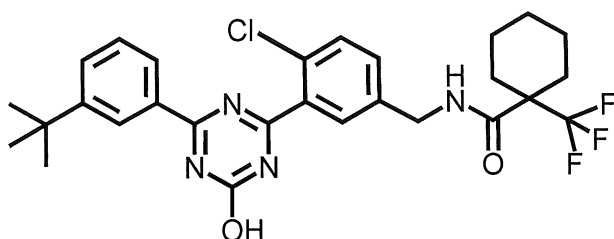


Dung dịch chứa 4-clo-3-[4-(3-isopropylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzylamit của axit 1-triflometylxyclohexancarboxylic (thu được trong bước (1) nêu trên, 7,55g) trong metanol (69ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 4M (13,8ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 64°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 2N (27,6ml) và nước (100ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (7,05g,

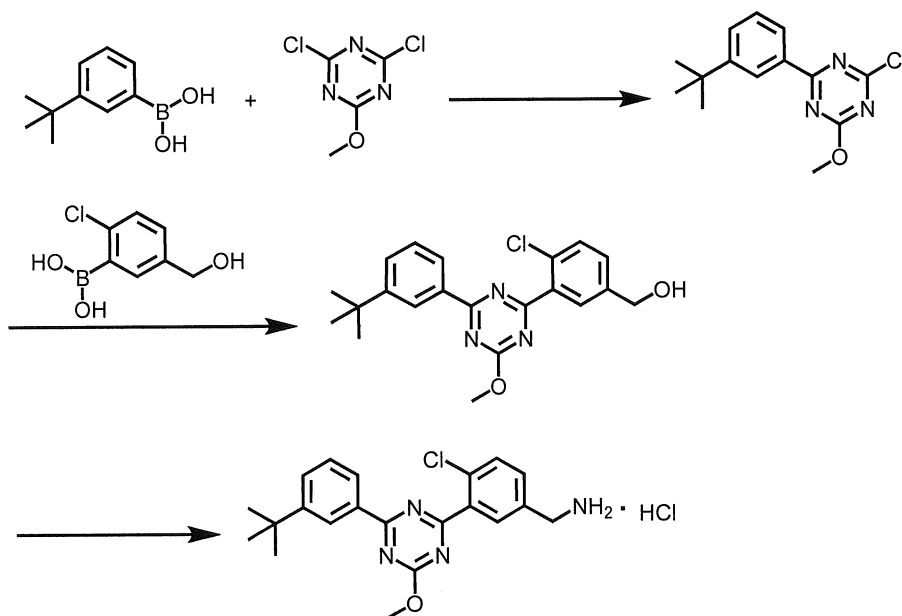
hiệu suất 95%). Huyền phù chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,0g) trong axeton (2,0ml) được bổ sung n-hexan (8,0ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 20 giờ. Chất rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc, và được làm khô để tạo thành tinh thể (0,813g) của hợp chất nêu ở phần đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1,08-1,26 (3H, m), 1,25 (6H, d, $J = 8,0$ Hz), 1,41-1,64 (5H, m), 2,35 (2H, d, $J = 12,5$ Hz), 2,96-3,03 (1H, m), 4,42 (2H, d, $J = 5,9$ Hz), 7,42-7,51 (2H, m), 7,56 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 7,62 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,67 (1H, br s), 8,15 (1H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,22 (1H, br s), 8,78 (1H, t, $J = 5,9$ Hz).

Ví dụ điều chế 10: Tổng hợp 3-[4-(3-tert-butylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzylamit của axit 1-triflometylxyclohexancarboxylic (Ví dụ số 107) (tham khảo)



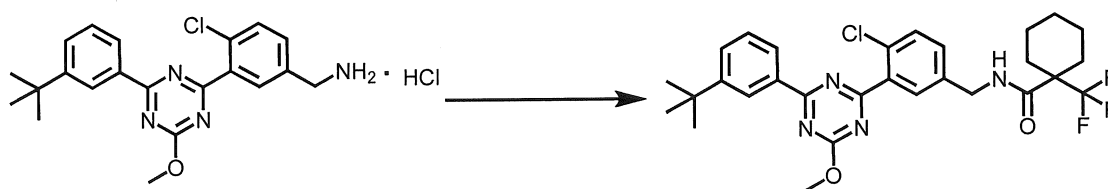
(1) 3-[4-(3-tert-butylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzylamin hydroclorua



Huyền phù chứa axit 3-tert-butylphenylboric (6,6g), 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (10,0g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,86g) và natri carbonat (11,8g) trong toluen (66ml) và nước cất (66ml) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung môi hỗn hợp chứa n-hexan:etyl axetat =1:1 và nước ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này

được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, và được lọc để loại bỏ natri sulfat. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm, và axetonitril (70ml) và nước cất (30ml) được bổ sung thereto. Huyền phù này được bổ sung axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboric (8,3g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (0,91g) và trikali phosphat (15,7g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước muối bão hòa và dung môi hỗn hợp chứa n-hexan:etyl axetat =1:1 ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat), và phân đoạn này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ sung toluen (57ml) trong môi trường argon. Dung dịch này được bổ sung diphenylphosphorylazit (8,0ml) và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (5,5ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (15ml) và nước cất (15ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. Lớp chứa nước được loại khỏi hỗn hợp phản ứng này, nước cất (30ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 phút. Lớp chứa nước được loại khỏi hỗn hợp phản ứng này, và nước cất (30ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 phút, và lớp chứa nước được loại bỏ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung triphenylphosphin (10,7g) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, và nước cất (2,8ml) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, và tiếp theo ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axetonitril (57ml) và axit clohydric đậm đặc (3,3ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc từ huyền phù, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (11,3g, hiệu suất 73% (3 bước)). Hợp chất nêu ở phần đề mục này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

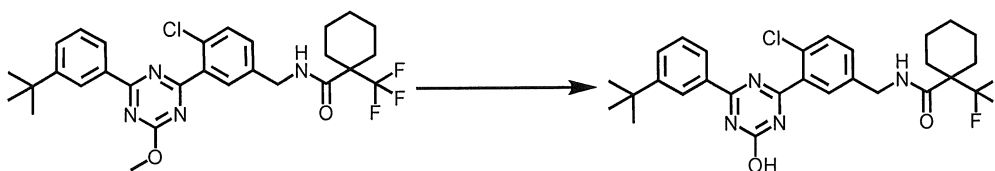
(2) 3-[4-(3-tert-butylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzylamit của axit 1-triflometylxyclohexancarboxylic



Dung dịch chứa 3-[4-(3-tert-butylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzylamin hydroclorua (thu được trong bước (1) nêu trên, 5,0g), axit 1-(triflometyl)xcyclohexancarboxylic (3,50g), HOBt H₂O (2,74g) và WSC HCl (3,43g) trong N,N-dimetylformamit (50ml) được bổ sung trietylamin (4,99ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (50ml) và etyl axetat (80ml), hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (6,31g, hiệu suất 94%).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,14-1,26 (1H, m), 1,34-1,47 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,55-1,76 (5H, m), 2,19-2,26 (2H, m), 4,21 (3H, s), 4,60 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,17-6,27 (1H, m), 7,37 (1H, dd, J = 8,3, 2,3 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62-7,65 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,39-8,43 (1H, m), 8,66 (1H, t, J = 1,8 Hz).

(3) 3-[4-(3-tert-butylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzylamit của axit 1-triflometylxcyclohexancarboxylic

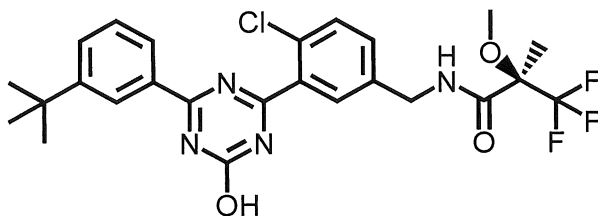


Dung dịch chứa axit 1-triflometylxcyclohexancarboxylic 3-[4-(3-tert-butylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzylamit (thu được trong bước (2) nêu trên, 6,21g) trong metanol (55ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 4M (11,1ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 64°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt axit clohydric 2N (22,1ml) và nước (80ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (5,84g, hiệu suất 96%). Dung dịch chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,0g) trong etanol (4,0ml) được bổ sung từ từ n-hexan (40ml) ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc, và được làm khô để tạo thành tinh thể (0,78g) của hợp chất nêu ở phần đề mục này.

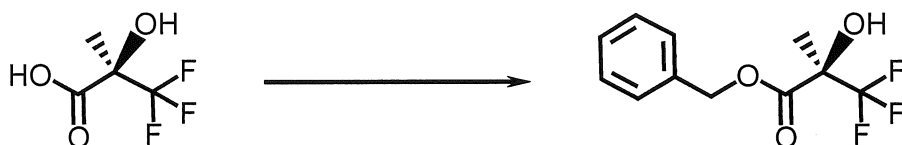
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,11-1,63 (8H, m), 1,34 (9H, s), 2,35 (2H, d, J = 13,7 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42-7,50 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,66-7,72 (2H,

m), 8,15 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,38 (1H, br s), 8,78 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,36 (1H, br s).

Ví dụ điều chế 11: Tổng hợp (R)-N-{3-[4-(3-tert-butylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzyl}-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionamit (Ví dụ số 66) (tham khảo)



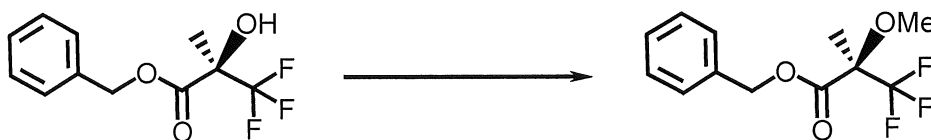
(1) Benzyl (R)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropionat



Huyền phù chứa axit (R)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropionic (2,2g, 14mmol) và kali carbonat (2,3g, 16mmol) trong N,N-dimetylformamit (30ml) được bổ sung benzyl bromua (1,8ml, 15mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột gel silica (giải hấp: n-hexan/etyl axetat =6/1) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (3,0g, hiệu suất 90%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,60 (3H, s), 3,78 (1H, s), 5,31 (2H, s), 7,33-7,42 (5H, m).

(2) Benzyl (R)-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionat



Dung dịch chứa benzyl (R)-3,3,3-triflo-2-hydroxy-2-metylpropionat (thu được trong bước (1) nêu trên, 3,4g, 14mmol) trong N,N-dimetylformamit (40ml) được bổ sung natri hydrua (0,60g, 60% trọng lượng phân tán trong dầu) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung metyl iodua (1,3ml, 20mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô

bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột gel silica (giải hấp: n-hexan/etyl axetat = 15/1) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (2,8g, hiệu suất 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,59 (3H, s), 3,40 (3H, s), 5,26 (2H, s), 7,31-7,37 (5H, m).

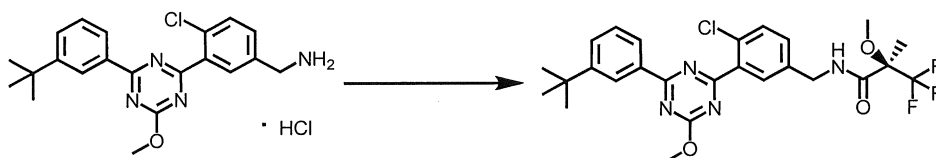
(3) Axit (R)-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionic



Dung dịch chứa benzyl (R)-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionat (thu được trong bước (2) nêu trên, 2,8g, 11mmol) trong etyl axetat (50ml) được bổ sung paladi 10% trọng lượng trên cacbon (0,23g) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 5 giờ dưới khí quyển hydro (1 atm). Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit bằng etyl axetat dưới khí quyển nitơ. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (1,4g, hiệu suất 78%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68 (3H, s), 3,54 (3H, s).

(4) (R)-N-{3-[4-(3-tert-butylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzyl}-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionamit

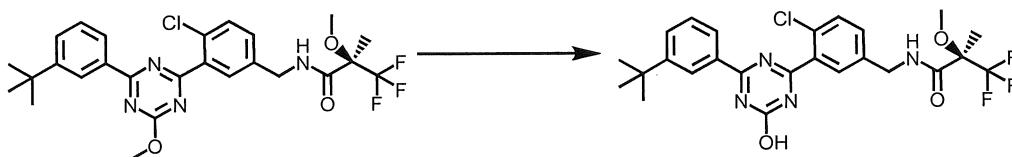


Dung dịch chứa 3-[4-(3-tert-butylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzylamin hydroclorua (thu được trong bước (1) của ví dụ điều chế 10, 5,2g), axit (R)-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionic (thu được trong bước (3) nêu trên, 3,2g), HOBt H_2O (2,85g) và WSC HCl (3,56g) trong N,N-dimetylformamit (52ml) được bổ sung trietylamin (5,18ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa (50ml) và etyl axetat (80ml), và hỗn hợp này được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (6,55g, hiệu suất 98%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40 (9H, s), 1,65-1,67 (3H, m), 3,44-3,45 (3H, m), 4,21 (3H, s), 4,47-4,63 (2H, m), 7,10-7,19 (1H, m), 7,37 (1H, dd, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 7,45 (1H, t, $J = 7,7$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,62-7,65 (1H, m), 7,96 (1H, d, $J = 2,3$ Hz),

8,39-8,43 (1H, m), 8,66 (1H, t, J = 1,8 Hz).

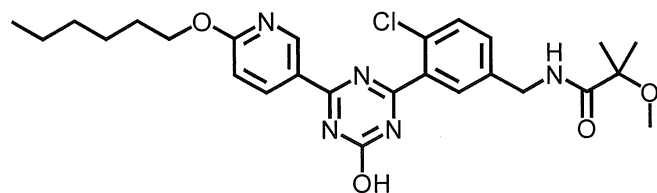
(5) (R)-N-{3-[4-(3-tert-butylphenyl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzyl}-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionamit



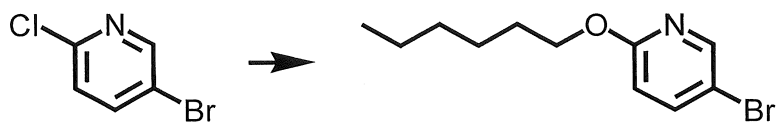
Dung dịch chứa (R)-N-{3-[4-(3-tert-butylphenyl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]-4-clobenzyl}-3,3,3-triflo-2-metoxi-2-metylpropionamit (thu được trong bước (4) nêu trên, 6,29g) trong metanol (58ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 4M (11,7ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 64°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt axit clohydric 2N (23,4ml) và nước (80ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat (200ml) và nước muối bão hòa, và hỗn hợp này được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (6,4g theo lý thuyết). Dung dịch chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này (6,15g) trong dung môi hỗn hợp chứa etyl axetat (50ml) và n-hexan (50ml) được bổ sung nhỏ giọt n-hexan (100ml) trên 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ, và n-hexan (100ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó trên 20 phút. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Chất rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc, và được làm khô để tạo thành tinh thể (5,51g, hiệu suất 90%) của hợp chất nêu ở phần đề mục này.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,34 (9H, s), 1,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,33-4,45 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,67-7,72 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,38 (1H, s), 9,02 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,34 (1H, br s).

Ví dụ điều chế 12: Tổng hợp N-{4-clo-3-[4-(6-hexyloxy-pyridin-3-yl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-2-metoxi-2-metylpropionamit (Ví dụ số 81)



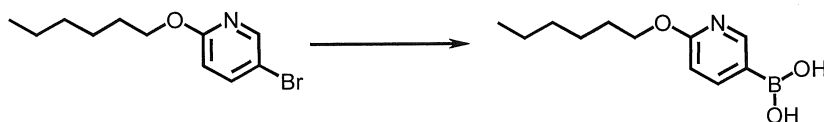
(1) 5-bromo-2-hexyloxy-pyridin



Dung dịch chứa 5-bromo-2-clopyridin (15g) và n-hexanol (11,7ml) trong N,N-dimetylformamit (60ml) được bổ sung kali tert-butoxit (13,1g) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân tách. Lớp chứa nước được chiết bằng dung môi hỗn hợp chứa n-hexan:etyl axetat =1:1. Các lớp hữu cơ được kết hợp, và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (18,8g, 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88-0,92 (3H, m), 1,29-1,37 (4H, m), 1,39-1,47 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 4,24 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,64 (1H, dd, $J = 8,7, 0,6$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz), 8,17 (1H, dd, $J = 2,6, 0,6$ Hz).

(2) Axit [6-(hexyloxy)pyridin-3-yl]boric

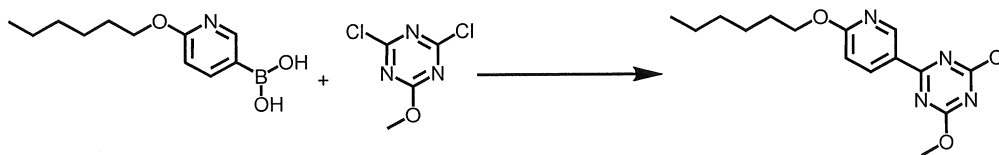


Dung dịch chứa 5-bromo-2-hexyloxy pyridin (thu được trong bước (1) nêu trên, 18,8g) trong dung môi hỗn hợp chứa toluen (124ml) tetrahydrofuran (30ml) và triisopropyl borat (21,7ml) được bổ sung nhỏ giọt n-butyllithi (dung dịch n-hexan 1,55M, 61,2ml) ở nhiệt độ -73°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút, được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt dung dịch axit xitric 17% (168g) trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung n-hexan (124ml), và hỗn hợp này được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (30ml, hai lần). Các lớp chứa nước được kết hợp, dung dịch nước natri hydroxit 4N (73ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ($\text{pH} \approx 7$). Chất rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp (18,1g) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,87 (3H, t, $J = 6,7$ Hz), 1,25-1,33 (4H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 1,65-1,73 (2H, m), 4,25 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,73 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,98 (1H,

dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz), 8,08 (2H, s), 8,49 (1H, br).

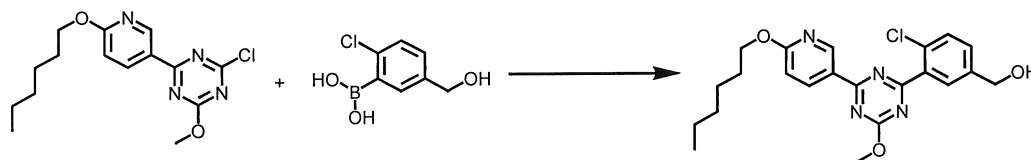
(3) 2-clo-4-(6-hexyloxy-pyridin-3-yl)-6-metoxi-1,3,5-triazin



Huyền phù chứa hỗn hợp (thu được trong bước (2) nêu trên, 9,07g) chứa axit [6-(hexyloxy)pyridin-3-yl]boric, 2,4-diclo-6-metoxi-1,3,5-triazin (13,1g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (0,745g) và kali phosphat (23,2g) trong 1,2-dimetoxi-etan (131ml) được bổ sung nước cất (65,6ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách ở nhiệt độ trong phòng, và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, và được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (8,37g, 71%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,91 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,30-1,39 (4H, m), 1,43-1,51 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 4,15 (3H, s), 4,40 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 6,81 (1H, dd, $J = 8,8, 0,7$ Hz), 8,56 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 9,28 (1H, dd, $J = 2,4, 0,7$ Hz).

(4) {4-clo-3-[4-(6-hexyloxy-pyridin-3-yl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol

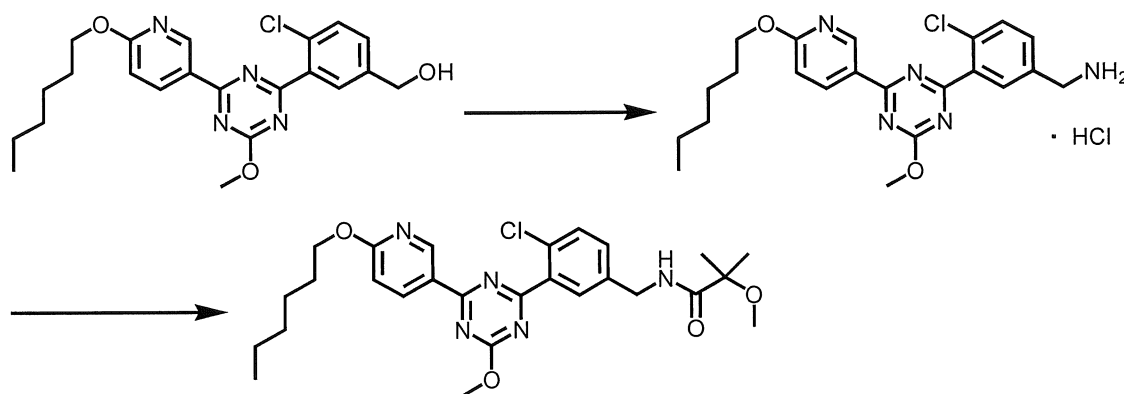


Huyền phù chứa 2-clo-4-(6-hexyloxy-pyridin-3-yl)-6-metoxi-1,3,5-triazin (thu được trong bước (3) nêu trên, 8,37g), axit 2-clo-5-hydroxymetylphenylboric (5,79g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (0,529g) và trikali phosphat (8,25g) trong axetonitril (59ml) và nước cất (25ml) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được phân tách ở nhiệt độ trong phòng. Lớp chứa nước thu được được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, và được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat), và phân đoạn này được cô dưới áp suất

giảm. Phần cặn được bổ sung dung môi hỗn hợp chứa n-hexan:etyl axetat =1:1 (20ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Huyền phù này được bổ sung n-hexan (80ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Chất rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc, và được làm khô để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (7,26g, hiệu suất 65%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,89-0,93 (3H, m), 1,31-1,40 (4H, m), 1,43-1,52 (2H, m), 1,77-1,84 (3H, m), 4,19 (3H, s), 4,40 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 4,77 (2H, d, $J = 5,4$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J = 8,7, 0,6$ Hz), 7,47 (1H, dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz), 7,54 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 2,2$ Hz), 8,67 (1H, dd, $J = 8,7, 2,3$ Hz), 9,40 (1H, dd, $J = 2,3, 0,6$ Hz).

(5) N-{4-clo-3-[4-(6-hexyloxy-pyridin-3-yl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-2-metoxi-2-metylpropionamit

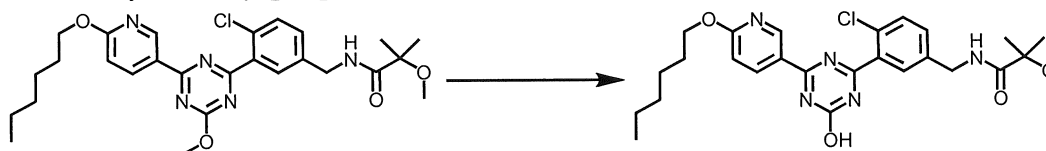


Dung dịch chứa {4-clo-3-[4-(6-hexyloxy-pyridin-3-yl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]phenyl}metanol (thu được trong bước (4) nêu trên, 7,16g) trong toluen (36ml) và THF (7ml) được bổ sung diphenylphosphorylazit (4,32ml) và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (3,0ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút, và tiếp theo ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung triphenylphosphin (5,69g) và nước (1,43ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 giờ, và được cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng. Phần cặn được bổ sung toluen, và hỗn hợp này được cô lại dưới áp suất giảm. Dung dịch chứa phần cặn trong N,N-dimetylformamit (21ml) được bổ sung axit 2-metoxi-2-metylpropionic (2,17g), HOBt H_2O (3,07g) và WSC HCl (4,80g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước và etyl axetat, hỗn hợp này được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn

được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/etyl axetat) để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (8,28g, hiệu suất 94%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,91 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,32-1,38 (4H, m), 1,41 (6H, s), 1,43-1,51 (2H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 3,27 (3H, s), 4,19 (3H, s), 4,40 (2H, t, $J = 6,7$ Hz), 4,50 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 6,82 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,08-7,11 (1H, m), 7,37 (1H, dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 7,50 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,95 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,67 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 9,39 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

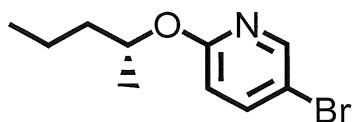
(6) N-{4-clo-3-[4-(6-hexyloxy-pyridin-3-yl)-6-hydroxy-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-2-metoxi-2-metylpropionamit



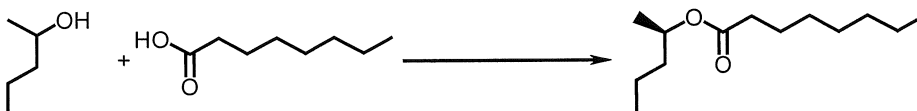
Dung dịch chứa N-{4-clo-3-[4-(6-hexyloxy-pyridin-3-yl)-6-metoxi-1,3,5-triazin-2-yl]benzyl}-2-metoxi-2-metylpropionamit (thu được trong bước (5) nêu trên, 0,11g) trong metanol (1,0ml) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 4M (0,21ml) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung axit clohydric 1N (0,84ml) và nước, ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng nước, và được làm khô dưới áp suất giảm để tạo thành hợp chất nêu ở phần đề mục này (0,091g, hiệu suất 84%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0,88 (3H, t, $J = 6,9$ Hz), 1,27 (6H, s), 1,28-1,35 (4H, m), 1,37-1,48 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 3,15 (3H, s), 4,30 (4H, t, $J = 6,9$ Hz), 6,81 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,40 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,54 (1H, s), 8,39-8,45 (2H, m), 8,99 (1H, s).

Ví dụ điều chế 13: Tổng hợp 5-bromo-2-((R)-1-metylbutoxy)pyridin (tham khảo)



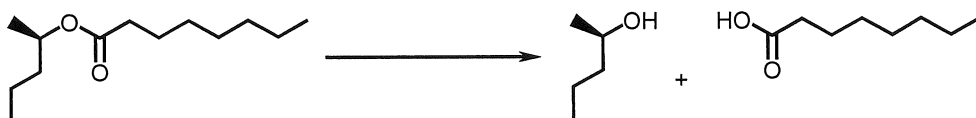
(1) (R)-1-metylbutyl n-oxtanoat



2-pentanol (927g), axit n-oxtanoic (910g), rây phân tử 4Å (464g) và Novozyme 435 (9,27g) được trộn lẫn, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên trong 41°C (nhiệt độ bể: 45°C) trong 7,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung xelit (232g) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp

phản ứng được lọc qua xelit bằng toluen. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được bổ sung toluen (1000ml), và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ sung toluen (1000ml), và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ sung toluen (1000ml), và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn (1,15 kg) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này (795g, hiệu suất 35%) và axit n-octanoic (309g). Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

(2) (R)-pentan-2-ol



Phần cặn (thu được trong bước (1) nêu trên, 1,15 kg) chứa (R)-1-metylbutyl n-octanoat (795g) được bổ sung dung dịch natri hydroxit 4M (2,39l) ở nhiệt độ trong phòng (nhiệt độ bên trong được tăng lên 39°C). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ bên trong 41°C (nhiệt độ bể: 70°C) trong 1 giờ, và tiếp theo ở nhiệt độ bên trong 75°C (nhiệt độ bể: 95°C) trong 16,5 giờ. Axit clohydric đậm đặc (797ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá. Toluene (200ml) được bổ sung vào, hỗn hợp này được phân tách, và lớp chứa nước được chiết bằng toluen (200ml, một lần). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (hai lần), và được làm khô bằng natri sulfat. Dung dịch thu được được lọc qua xelit, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn (1,76 kg) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này (297g, hiệu suất 91%) và axit n-octanoic (876g). Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

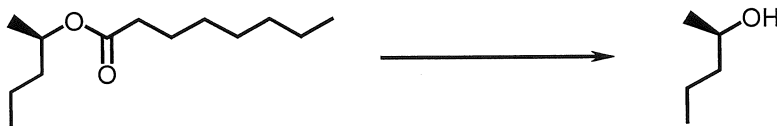
(3) (R)-1-metylbutyl n-octanoat



Phần cặn (thu được trong bước (2) nêu trên, 1,76 kg) chứa (R)-pentan-2-ol (297g) và axit n-octanoic (876g) được bổ sung rây phân tử 4Å (149g) và Novozyme 435 (2,97g), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ bên trong 40°C (nhiệt độ bể: 45°C) trong 7 giờ. Novozyme 435 (2,97g) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy thêm trong 2 giờ. Xelit (50g) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng, và được lọc qua xelit bằng toluen. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm, phần cặn thu được được bổ sung toluen (700ml), và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ sung toluen (500ml), và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thu được được bổ

sung toluen (500ml), và hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo ra phần cặn (1,09 kg) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này (612g, hiệu suất 85%) và axit n-octanoic (449g). Sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

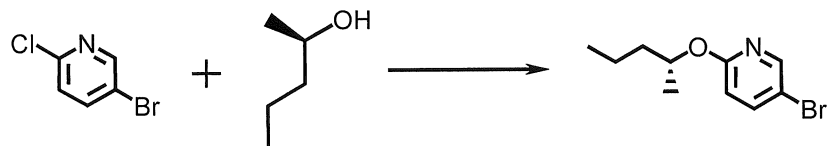
(4) (R)-pentan-2-ol



Phần cặn (thu được trong bước (3) nêu trên, 1,09 kg) chứa (R)-1-methylbutyl octanoat (612g) được bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 4M (2,20l) ở nhiệt độ trong phòng (nhiệt độ bên trong được tăng lên 41°C). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ bên trong 70°C (nhiệt độ bể: 95°C) trong 16 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và axit clohydric đậm đặc (530ml) được bổ sung nhỏ giọt vào đó trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp phản ứng được chưng cất ở nhiệt độ bên trong 98°C (nhiệt độ bể: 158°C) dưới áp suất bình thường để tạo ra hỗn hợp (600ml theo lý thuyết) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này và nước. Hỗn hợp này được phân tách bằng cách để yên, và lớp chứa nước được chiết bằng diisopropyl ete (20ml, một lần). Các lớp hữu cơ được kết hợp, và được rửa liên tiếp bằng dung dịch nước natri hydrocarbonat 1% (44ml) và nước muối bão hòa (40ml theo lý thuyết). Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfate (20g), và được lọc qua xelit với diisopropyl ete. Phần lọc được cô từ từ dưới áp suất giảm để thu được dung dịch toluen (272g) chứa hợp chất nêu ở phần đề mục này (186g, hiệu suất 74%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,90-0,96 (3H, m), 1,19 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,28-1,52 (4H, m), 3,77-3,86 (1H, m).

(5) 5-bromo-2-((R)-1-methylbutoxy)pyridin



Dung dịch chứa 5-bromo-2-clopyridin (22g) và (R)-pentan-2-ol (thu được trong bước (4) nêu trên, 12,1g) trong N,N-dimetylformamit (88ml) được bổ sung kali tert-butoxit (16,7g) trong khi làm lạnh bằng nước đá trong môi trường argon, và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung kali tert-butoxit (1,67g) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước amoni clorua bão hòa và etyl axetat, và hỗn hợp này được phân tách. Lớp chứa nước được

chiết bằng dung môi hỗn hợp chứa n-hexan:ethyl axetat =1:1. Các lớp hữu cơ được kết hợp, và được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc để loại bỏ natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Một phần phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel (giải hấp: n-hexan/ethyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở phần đề mục này.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,29 (3H, d, $J = 6,2$ Hz), 1,33-1,48 (2H, m), 1,50-1,59 (1H, m), 1,66-1,75 (1H, m), 5,10-5,18 (1H, m), 6,59 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

Khi phân tích sử dụng cột bất đối xứng, thời gian lưu của hợp chất nêu ở phần đề mục này thu được là khoảng 10 phút, và độ tinh khiết quang là 99,0% ee hoặc cao hơn. Điều kiện phân tích sử dụng cột bất đối xứng là như sau.

Thiết bị đo: HPLC system Shimadzu Corporation high-performance liquid chromatogram Prominence

Cột: Daicel CHIRALCEL AS 0,46cmφ × 15cm (10μm)

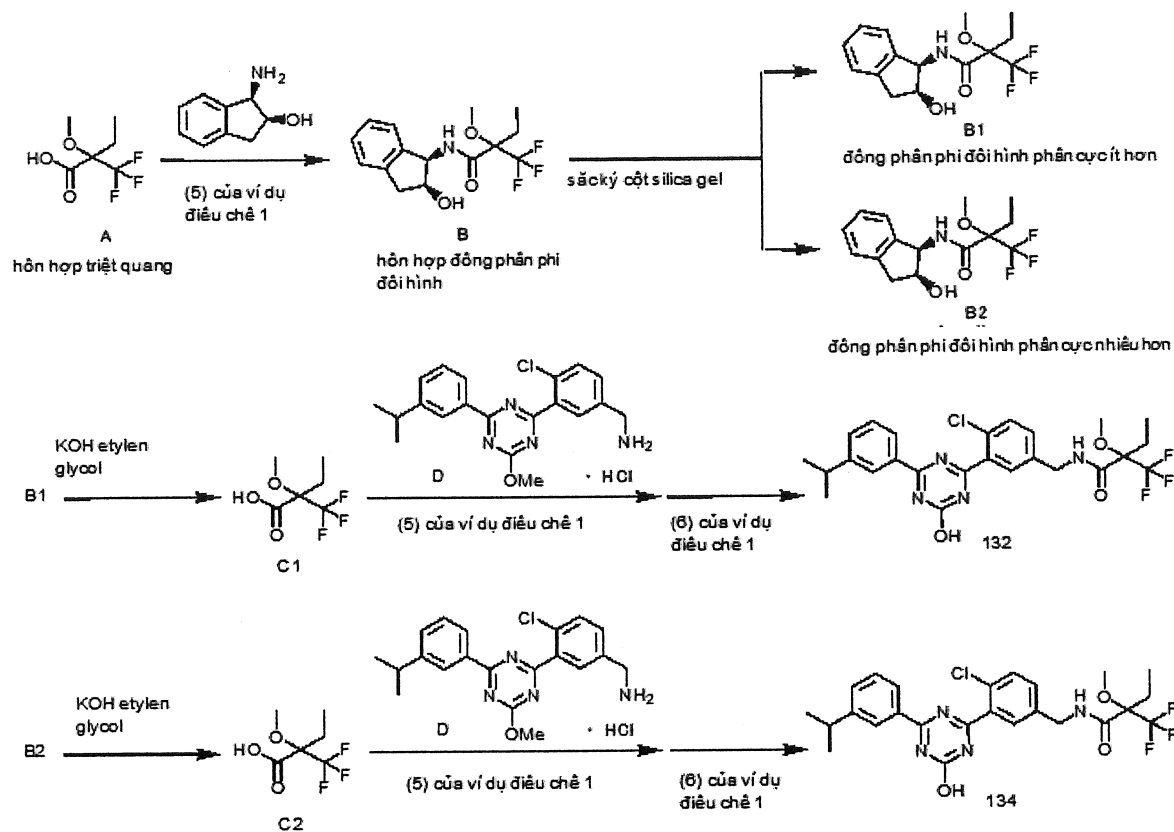
Nhiệt độ cột: 25°C

Pha động: n-hexan

Tốc độ dòng: 1ml/5206

Đầu dò: UV (220nm)

Các hợp chất của các ví dụ 1-145 thu được theo phương pháp điều chế nêu trên. Các ví dụ số 1-22, 24, 26-77, 87-101, 108, 111-122 và 132-139 là các ví dụ tham khảo. Các cấu trúc và dữ liệu MS và dữ liệu MNR của các hợp chất của các ví dụ được thể hiện trong bảng 1-1 đến bảng 1-19. Trong các bảng này, các lưu ý 1 và 2 là như sau.



Hỗn hợp triệt quang A thu được sử dụng axit hydroxy-2-triflometylbutyric thay cho axit 2-etyl-2-hydroxybutyric theo cách tương tự như trong bước (1), (2) và (3) của ví dụ điều chế 7.

Hỗn hợp đồng phân phi đối hình B thu được bằng cách amit hóa sử dụng hỗn hợp triệt quang A và (1R,2S)-(+)-1-amino-2-indanol theo cách tương tự như trong bước (5) của ví dụ điều chế 1.

Hỗn hợp đồng phân phi đối hình B được tinh chế bằng phép sắc ký cột gel silica (Merck TLC Silica gel 60G F254 25 Glassplates, giải hấp: n-hexan/etyl axetat =1/2) để tạo thành hợp chất B1 (đồng phân phi đối hình ít phân cực hơn) và hợp chất B2 (đồng phân phi đối hình phân cực nhiều hơn).

Hợp chất C1 thu được bằng cách thủy phân hợp chất B1 (đồng phân phi đối hình đơn lẻ) bằng KOH dưới điều kiện gia nhiệt trong etylen glycol.

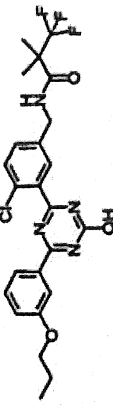
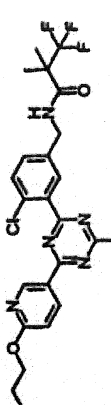
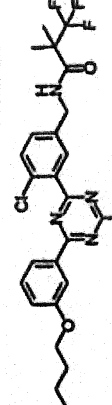
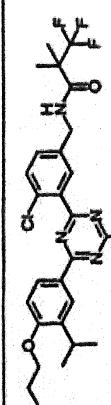
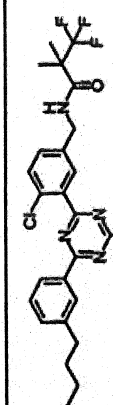
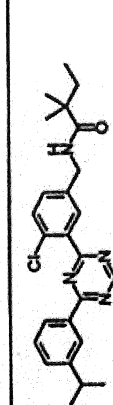
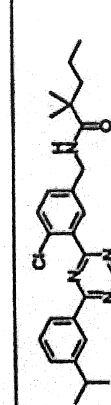
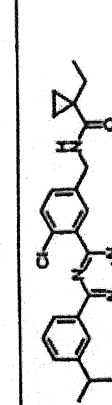
Hợp chất của ví dụ 132 thu được bằng cách amit hóa sử dụng hợp chất C1 và hợp chất D theo cách tương tự như trong bước (5) của ví dụ điều chế 1, và tiếp đó thủy phân theo cách tương tự như trong bước (6) của ví dụ điều chế 1.

Hợp chất C2 thu được bằng cách thủy phân hợp chất B2 (đồng phân phi đối hình đơn lẻ) theo cách tương tự như trong bước thủy phân hợp chất B1. Hợp chất của ví dụ 134 thu được bằng cách amit hóa sử dụng hợp chất C2 và hợp chất D theo cách tương tự như trong bước (5) của ví dụ điều chế 1, và tiếp đó thủy phân theo

cách tương tự như trong bước (6) của ví dụ điều chế 1.

Mỗi hợp chất của ví dụ 132 và 134 là đồng phân phi đối hình đơn, và cấu hình không gian tuyệt đối trên α cacbon của amit là không được xác định. Trong các bảng này, “Ghi chú 1” cho các hợp chất của các ví dụ 132, 133, 138, 139, 143 và 145 có nghĩa là các hợp chất thu được sử dụng đồng phân phi đối hình phân cực hơn B1, và “Ghi chú 2” cho các hợp chất của các ví dụ 134, 135, 136, 137, 142 và 144 là các hợp chất thu được sử dụng đồng phân phi đối hình phân cực nhiều hơn B2.

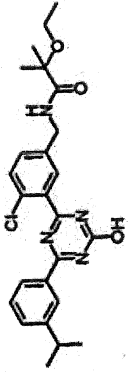
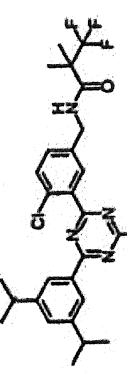
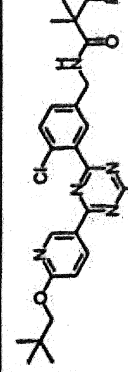
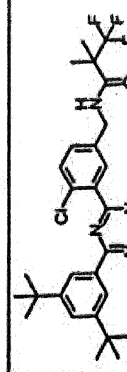
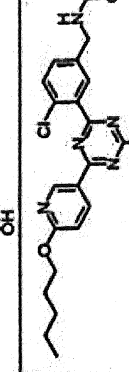
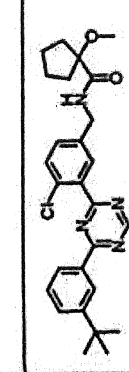
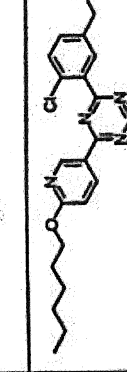
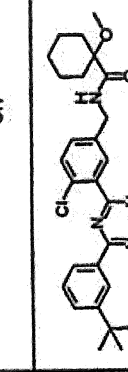
Bảng 1-1

Vị dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	Ghi chú
1		509	507	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,00 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,38 (6H, s), 1,71-1,81 (2H, m), 4,01 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,37-7,51 (2H, m), 7,55-7,73 (2H, m), 7,86 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,65 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,34 (1H, br s).	
2		510	508	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,38 (6H, s), 1,71-1,81 (2H, m), 4,32 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,38-7,49 (1H, m), 7,56-7,76 (2H, m), 8,51 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,9 Hz), 9,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,31 (1H, br s).	
3		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,93 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,37 (6H, s), 1,42-1,49 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 4,03 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,38-7,50 (2H, m), 7,55-7,71 (2H, m), 7,84 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,63 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,32 (1H, br s).	
4		551	549	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,22 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,38 (6H, s), 1,75-1,84 (2H, m), 3,23-3,32 (1H, m), 4,06 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,37-7,48 (1H, m), 7,54-7,70 (2H, m), 8,18-8,25 (2H, m), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,13 (1H, br s).	
5		507	505	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,27-1,36 (2H, m), 1,38 (6H, s), 1,55-1,63 (2H, m), 2,67 (2H, t, J = 7,6 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,41-7,52 (3H, m), 7,57-7,68 (2H, m), 8,13-8,18 (2H, m), 8,65 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,31 (1H, br s).	
6		453	451	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,73 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,08 (6H, s), 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,50 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,95-3,05 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,40-7,70 (5H, m), 8,10-8,25 (3H, m), 13,32 (1H, br s).	
7		467	465	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,76 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,08-1,16 (2H, m), 1,09 (6H, s), 1,25 (6H, d, J = 7,3 Hz), 1,40-1,47 (2H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,40-7,67 (5H, m), 8,11-8,24 (3H, m), 13,33 (1H, br s).	
8		451	499	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,51-0,55 (2H, m), 0,87-0,95 (5H, m), 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,55-1,62 (2H, m), 2,96-3,05 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,40-7,70 (5H, m), 8,10-8,25 (3H, m), 13,32 (1H, br s).	

Bảng 1-2

Vị dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	GH chú
9		495	493	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,36 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38 (6H, s), 4,11 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,39-7,50 (2H, m), 7,57-7,71 (2H, m), 7,86 (1H, s), 7,89-7,97 (1H, m), 8,65 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,34 (1H, br s).	
10		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,99 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,38 (6H, s), 1,70-1,79 (2H, m), 2,35 (3H, s), 3,99 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,06 (1H, s), 7,39-7,49 (1H, m), 7,55-7,70 (3H, m), 7,76 (1H, s), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,31 (1H, br s).	
11		521	519	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,33 (6H, s), 1,38 (6H, s), 2,39 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,36-7,74 (4H, m), 7,64-8,01 (1H, m), 8,15-8,21 (1H, m), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,30 (1H, br s).	
12		469	467	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,09 (6H, s), 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,97-3,04 (1H, m), 3,17 (3H, s), 3,31 (2H, s), 4,34 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42-7,51 (2H, m), 7,54-7,66 (3H, m), 8,10-8,18 (2H, m), 8,21 (1H, s), 13,35 (1H, br s).	
13		467	465	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,88 (2H, q, J = 3,5 Hz), 1,00 (2H, q, J = 3,4 Hz), 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,97-3,04 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,48 (2H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44-7,51 (2H, m), 7,54-7,70 (3H, m), 8,09-8,24 (3H, m), 13,33 (1H, br s).	
14		524	522	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,38 (6H, s), 1,40-1,48 (2H, m), 1,69-1,76 (2H, m), 4,32-4,40 (4H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,40-7,48 (1H, m), 7,57-7,72 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,31 (1H, br s).	
15		467	465	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,71 (6H, t, J = 7,3 Hz), 1,02 (3H, s), 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,35 (2H, td, J = 14,3, 7,3 Hz), 1,61 (2H, td, J = 14,3, 7,3 Hz), 2,97-3,03 (1H, m), 4,33 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42-7,71 (5H, m), 8,10-8,24 (3H, m), 13,33 (1H, br s).	
16		479	477	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,07 (3H, s), 1,15-1,50 (8H, m), 1,25 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,92-2,00 (2H, m), 2,96-3,03 (1H, m), 4,34 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42-7,68 (5H, m), 8,14-8,21 (3H, m), 13,32 (1H, br s).	

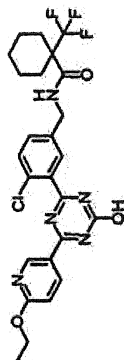
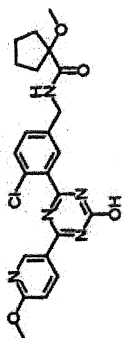
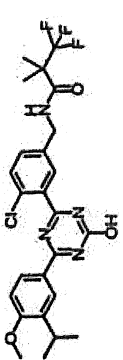
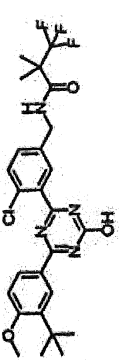
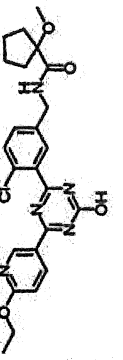
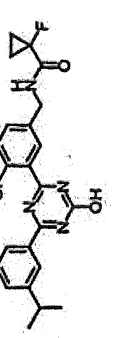
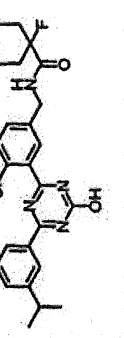
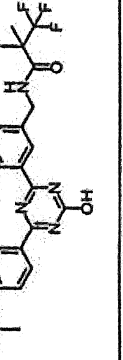
Bảng 1-3

Vi dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	GH chú
17		469	467	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,11 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,28 (6H, s), 2,96-3,03 (1H, m), 3,35 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,34 (2H, d, J = 6,1 Hz), 7,40-7,72 (5H, m), 8,10-8,24 (2H, m), 8,37 (1H, t, J = 6,1 Hz), 13,32 (1H, br s).	
18		535	533	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,24 (12H, d, J = 6,9 Hz), 1,38 (6H, s), 2,92-3,03 (2H, m), 4,38 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,36-7,50 (2H, m), 7,54-7,74 (2H, m), 8,64 (2H, s), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,30 (1H, s).	
19		538	536	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,01 (6H, s), 1,38 (6H, s), 4,07 (2H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,96-7,02 (1H, m), 7,40-7,48 (1H, m), 7,53-7,73 (2H, m), 8,51 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,8 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,1 Hz), 13,32 (1H, br s).	
20		563	561	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,34 (18H, s), 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,37-7,50 (1H, m), 7,57-7,77 (3H, m), 8,21 (2H, s), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,34 (1H, s).	
21		538	536	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,30-1,43 (4H, m), 1,38 (6H, s), 1,71-1,78 (2H, m), 4,33-4,38 (4H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,42-7,47 (1H, m), 7,57-7,71 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J = 8,9, 2,2 Hz), 8,65 (1H, t, J = 6,0 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,32 (1H, br s).	
22		495	493	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,34 (9H, s), 1,57-1,67 (4H, m), 1,77-1,82 (4H, m), 3,10 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 6,3 Hz), 7,45-7,53 (2H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,65-7,73 (2H, m), 8,12-8,18 (1H, m), 8,38 (1H, s), 8,58 (1H, t, J = 6,3 Hz), 13,33 (1H, br s).	
23		552	550	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,26-1,34 (4H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 1,37 (6H, s), 1,99-1,76 (2H, m), 4,28-4,36 (4H, m), 6,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,3, 2,2 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,55 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 6,7, 2,1 Hz), 8,59 (1H, t, J = 5,9 Hz), 9,01 (1H, d, J = 2,1 Hz).	
24		509	507	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,12-1,29 (1H, m), 1,34 (6H, s), 1,37-1,56 (5H, m), 1,58-1,67 (2H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 3,10 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,45-7,52 (2H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,38 (1H, s), 8,53 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,32 (1H, br s).	

Bảng 1-4

Vi dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	GH chú
25		538	536	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,33-1,44 (2H, m), 1,38 (6H, s), 1,54-1,74 (2H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,27-5,36 (1H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,58-7,71 (2H, m), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,29 (1H, br s).	
26		482	480	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,38 (6H, s), 3,98 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42-7,47 (1H, m), 7,60-7,69 (2H, m), 8,52 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 9,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,32 (1H, br s).	
27		496	494	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,42 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,61-7,68 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,63 (1H, t, J = 5,8 Hz), 9,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,30 (1H, br s).	
28		484	482	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,15-1,25 (1H, m), 1,37-1,57 (3H, m), 1,59-1,67 (2H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,98 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44-7,51 (1H, m), 7,56-7,71 (2H, m), 8,51 (2H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,64 (2H, t, J = 6,3 Hz), 9,11 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,30 (1H, br s).	
29		508	506	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,51-1,70 (4H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,31-2,37 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,41-7,47 (1H, m), 7,58-7,71 (2H, m), 8,51 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 8,71 (1H, t, J = 5,9 Hz), 9,12 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,32 (1H, br s).	
30		522	520	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,09-1,27 (3H, m), 1,41-1,48 (2H, m), 1,51-1,56 (1H, m), 1,60-1,65 (2H, m), 2,32-2,37 (2H, m), 3,96 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43-7,48 (1H, m), 7,61-7,71 (2H, m), 8,51 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,78 (1H, t, J = 5,9 Hz), 9,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,33 (1H, br s).	
31		498	496	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,14-1,25 (1H, m), 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40-1,57 (5H, m), 1,59-1,67 (2H, m), 1,70-1,78 (2H, m), 3,10 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,42 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44-7,50 (1H, m), 7,56-7,71 (2H, m), 8,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,2 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,28 (1H, br s).	
32		522	520	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51-1,69 (4H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 4,37-4,45 (4H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,60-7,68 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,71 (1H, t, J = 5,9 Hz), 9,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,31 (1H, br s).	

Bảng 1-5

Vị dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	Ghi chú
33		536	534	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,09-1,27 (3H, m), 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,41-1,48 (2H, m), 1,51-1,56 (1H, m), 1,59-1,66 (2H, m), 2,32-2,37 (2H, m), 4,39-4,45 (4H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,60-7,70 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,78 (1H, t, J = 5,9 Hz), 9,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,32 (1H, br s).	
34		470	468	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,60-1,67 (4H, m), 1,78-1,92 (4H, m), 3,10 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 6,2 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,57-7,74 (2H, m), 8,51 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,56 (1H, t, J = 6,2 Hz), 9,11 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,30 (1H, br s).	
35		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,20 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,38 (6H, s), 3,24-3,31 (1H, m), 3,90 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,08-7,18 (1H, m), 7,37-7,48 (1H, m), 7,53-7,76 (2H, m), 8,21-8,25 (2H, m), 8,63 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,12 (1H, br s).	
36		537	535	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,36-1,39 (15H, m), 3,92 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,63-7,69 (1H, m), 8,24 (1H, dd, J = 8,8, 1,8 Hz), 8,27-8,31 (1H, m), 8,62 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,14 (1H, br s).	
37		484	482	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,58-1,66 (4H, m), 1,78-1,92 (4H, m), 3,10 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,42 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,57-7,73 (2H, m), 8,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,56 (1H, t, J = 6,2 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,29 (1H, br s).	
38		441	439	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,17-1,35 (4H, m), 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,97-3,04 (1H, m), 4,42 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,47-7,77 (5H, m), 8,13-8,19 (1H, m), 8,22 (1H, s), 9,06 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,32 (1H, br s).	
39		483	461	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,19-1,30 (1H, m), 1,25 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,40-1,53 (2H, m), 1,58-1,65 (3H, m), 1,70-1,89 (4H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 4,35 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,45-7,52 (2H, m), 7,55-7,61 (2H, m), 7,66 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,22 (1H, s), 8,74-8,78 (1H, m), 13,31 (1H, br s).	
40		510	508	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,33 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,38 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,32-5,42 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,60-7,69 (2H, m), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 9,10 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,29 (1H, br s).	

Bảng 1-6

Vi dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	GH chú
41		469	467	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,69-1,80 (4H, m), 1,85-2,15 (4H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 4,38 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,54-7,71 (3H, m), 8,16 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,22 (1H, s), 8,84-8,88 (1H, m), 13,31 (1H, br s).	
42		524	522	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,38 (6H, s), 1,59-1,77 (2H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,18-5,26 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,60-7,70 (2H, m), 8,49 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,29 (1H, br s).	
43		521	519	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,30 (6H, s), 1,38 (6H, s), 1,67 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63-7,69 (2H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,33 (1H, s), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,33 (1H, br s).	
44		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,38 (6H, s), 1,50 (6H, s), 3,01 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,54 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64-7,68 (1H, m), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,24 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,38 (1H, s), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,36 (1H, br s).	
45		536	534	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,51-1,69 (4H, m), 1,71-1,80 (2H, m), 1,85-1,92 (2H, m), 2,31-2,37 (2H, m), 4,32 (2H, t, J = 6,7 Hz), 4,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,58-7,69 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,71 (1H, t, J = 6,0 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,30 (1H, br s).	
46		550	548	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,08-1,27 (4H, m), 1,39-1,50 (2H, m), 1,51-1,56 (1H, m), 1,56-1,67 (2H, m), 1,71-1,80 (2H, m), 2,33-2,36 (2H, m), 4,32 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,60-7,69 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,78 (1H, t, J = 6,0 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,32 (1H, br s).	
47		498	496	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,74 (3H, t, J = 7,2 Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,03-1,20 (4H, m), 1,08 (6H, s), 1,42-1,47 (2H, m), 1,71-1,81 (2H, m), 4,30-4,34 (4H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,57-7,66 (2H, m), 8,14 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,31 (1H, br s).	
48		527	525	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,38 (6H, s), 3,34-3,42 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,64-7,67 (1H, m), 8,16 (1H, dd, J = 8,1, 1,6 Hz), 8,35 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,40 (1H, br s).	

Bảng 1-7

Ví dụ số	Cấu trúc	MS (M ⁺ H)	MS (M-H)	NMR	Ghi chú
49		505	503	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,79-0,93 (4H, m), 1,38 (6H, s), 1,43 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,42-7,49 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64-7,68 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,20 (1H, s), 8,63 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,33 (1H, br s).	
50		508	506	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,71-0,76 (2H, m), 0,78-0,85 (2H, m), 1,38 (6H, s), 4,32-4,36 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,59-7,68 (2H, m), 8,54 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 9,13 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,33 (1H, br s).	
51		484	482	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,75 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,02-1,18 (4H, m), 1,08 (6H, s), 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42-1,46 (2H, m), 4,31 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,42 (2H, d, J = 7,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43-7,48 (1H, m), 7,58-7,67 (2H, m), 8,14 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 9,10 (1H, d, J = 2,1 Hz), 13,31 (1H, br s).	
52		519	517	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,50-1,70 (4H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,30-2,38 (2H, m), 2,97-3,04 (1H, m), 4,39 (2H, d, J = 5,7 Hz), 7,39-7,70 (5H, m), 8,11-8,24 (2H, m), 8,72 (1H, t, J = 5,7 Hz), 13,32 (1H, br s).	
53		507	505	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,23 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,38 (6H, s), 2,40 (3H, s), 3,14-3,22 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64-7,68 (1H, m), 8,06 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz), 8,25 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,24 (1H, br s).	
54		521	519	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,38 (6H, s), 1,42 (9H, s), 2,59 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63-7,69 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,37 (1H, s), 8,62 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,26 (1H, br s).	
55		553	551	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,50-1,70 (4H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,29-2,38 (2H, m), 3,34-3,41 (1H, m), 4,39 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,62-7,65 (1H, m), 8,16 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 8,35 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,70 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,41 (1H, br s).	
56		543	541	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,54 (3H, s), 3,34-3,42 (1H, m), 3,38 (3H, s), 4,32-4,44 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,66-7,69 (1H, m), 8,16 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,02 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,40 (1H, br s).	

Bảng 1-8

Vi dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M+H)	NMR	Ghi chú
57		529	527	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,13-1,25 (1H, m), 1,27 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,36-1,67 (7H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 3,10 (3H, s), 3,33-3,41 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64-7,67 (1H, m), 8,14 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 8,34 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,52 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,40 (1H, br s).	
58		524	522	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,22 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,38 (6H, s), 3,10-3,21 (1H, m), 4,00 (3H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,40-7,49 (1H, m), 7,57-7,75 (2H, m), 8,39 (1H, s), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,29 (1H, br s).	
59		522	520	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,38 (6H, s), 1,60-1,73 (1H, m), 1,77-1,84 (1H, m), 3,04-3,15 (2H, m), 2,40-2,47 (2H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,20-5,28 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,57-7,70 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,63 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,30 (1H, br s).	
60		562	560	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,07-1,28 (3H, m), 1,40-1,55 (3H, m), 1,59-1,73 (3H, m), 1,76-1,85 (1H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 2,32-2,37 (2H, m), 2,39-2,47 (2H, m), 4,42 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,20-5,27 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,60-7,71 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,78 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,31 (1H, br s).	
61		554	552	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,38 (6H, s), 1,60-1,67 (2H, m), 1,74-1,81 (2H, m), 3,23 (3H, s), 3,27 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,36-4,40 (4H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,59-7,72 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,63 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,30 (1H, br s).	
62		584	562	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,12-1,27 (2H, m), 1,22 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,41-1,64 (6H, m), 2,30-2,37 (2H, m), 3,12-3,16 (1H, m), 3,69 (3H, s), 4,42 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,41-7,46 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,65-7,68 (1H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,77 (1H, t, J = 5,8 Hz), 8,96 (1H, d, J = 2,1 Hz), 13,32 (1H, br s).	
63		531	529	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,79-0,93 (4H, m), 1,43 (3H, s), 1,50-1,70 (4H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,29-2,39 (2H, m), 4,38 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,45 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,19 (1H, s), 8,70 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,34 (1H, br s).	
64		545	543	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,79-0,93 (4H, m), 1,10-1,26 (3H, m), 1,39-1,48 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,50-1,56 (1H, m), 1,58-1,66 (2H, m), 2,31-2,38 (2H, m), 4,42 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,41-7,47 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, s), 8,12 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,19 (1H, s), 8,77 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,33 (1H, br s).	

Bảng 1-9

Vi dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	Ghi chú
65		521	519	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,80-0,94 (4H, m), 1,43 (3H, s), 1,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,33-4,45 (2H, m), 7,44-7,49 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,66-7,71 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,19 (1H, s), 9,02 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,33 (1H, br s).	
66		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,34 (9H, s), 1,54 (3H, s), 3,36 (3H, s), 4,33-4,45 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,50 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,67-7,72 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,38 (1H, s), 9,02 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,34 (1H, br s).	
67		525	523	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,38 (6H, s), 1,39 (9H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 12,4, 8,3 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,3, 1,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,65 (1H, s), 8,22-8,27 (1H, m), 8,38 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,38 (1H, br s).	
68		594	592	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,07-1,26 (3H, m), 1,10 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,41-1,64 (5H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,35 (2H, d, J = 13,4 Hz), 3,42 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,51 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,40-4,43 (4H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,41-7,50 (1H, m), 7,57-7,75 (2H, m), 8,50 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,78 (1H, t, J = 5,7 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,32 (1H, br s).	
69		594	592	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,08-1,28 (3H, m), 1,41-1,54 (5H, m), 1,63 (2H, d, J = 11,8 Hz), 2,35 (2H, d, J = 12,9 Hz), 3,40 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,72 (2H, t, J = 4,6 Hz), 4,42 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,49 (2H, t, J = 4,6 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,43-7,49 (1H, m), 7,61-7,75 (2H, m), 8,51 (1H, dd, J = 8,7, 2,2 Hz), 8,78 (1H, t, J = 5,8 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,32 (1H, br s).	
70		457	455	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,45 (6H, d, J = 1,6 Hz), 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,95-3,05 (1H, m), 4,30-4,47 (4H, m), 7,37-7,72 (5H, m), 8,10-8,24 (2H, m), 8,34 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,32 (1H, br s).	
71		533	531	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,08-1,28 (3H, m), 1,25 (6H, d, J = 8,0 Hz), 1,41-1,64 (5H, m), 2,35 (2H, d, J = 12,5 Hz), 2,66-3,03 (1H, m), 4,42 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,42-7,51 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1H, br s), 8,15 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,22 (1H, br s), 8,78 (1H, t, J = 5,9 Hz).	
72		578	576	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,12-1,26 (3H, m), 1,32-1,38 (3H, m), 1,39-1,67 (7H, m), 2,32-2,38 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,41-4,48 (4H, m), 7,43-7,49 (1H, m), 7,58-7,71 (2H, m), 8,31-8,34 (1H, m), 8,78 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,28 (1H, br s).	

Bảng 1-10

Ví dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	Ghi chú
73		538	536	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,91 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,38 (6H, s), 1,54-1,67 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,45 (2H, q, J = 7,1 Hz), 7,43-7,48 (1H, m), 7,60-7,67 (2H, m), 8,33 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,64 (1H, t, J = 5,9 Hz), 8,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,27 (1H, br s).	
74		509	507	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,54 (3H, s), 2,95-3,05 (1H, m), 3,36 (3H, s), 4,33-4,45 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,66-7,70 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,22 (1H, s), 9,03 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,32 (1H, br s).	
75		483	481	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,66 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,25 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,56-1,71 (4H, m), 2,98-3,04 (1H, m), 3,14 (3H, s), 4,35 (2H, d, J = 6,2 Hz), 7,46-7,51 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,65-7,70 (1H, m), 8,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,21 (1H, s), 8,37 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,31 (1H, br s).	
76		507	505	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,24 (6H, s), 1,25 (6H, d, J = 7,2 Hz), 2,59 (2H, q, J = 12,0 Hz), 2,94-3,05 (1H, m), 4,34 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,63-7,67 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,22 (1H, s), 8,34 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,31 (1H, br s).	
77		475	473	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,21 (6H, s), 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,97-3,04 (1H, m), 4,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 6,34 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,41-7,71 (5H, m), 8,12-8,34 (2H, m), 8,49 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,32 (1H, br s).	
78		500	498	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,28 (6H, s), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,32-1,45 (2H, m), 1,51-1,76 (2H, m), 3,17 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,27-5,35 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43-7,51 (1H, m), 7,57-7,73 (2H, m), 8,45-8,49 (2H, m), 9,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,27 (1H, br s).	
79		528	526	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,88 (6H, t, J = 7,4 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,33-1,45 (2H, m), 1,54-1,75 (6H, m), 3,14 (3H, s), 4,34 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,27-5,35 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,53 (1H, m), 7,58-7,76 (2H, m), 8,36 (1H, t, J = 6,4 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,28 (1H, br s).	
80		554	552	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,32-1,46 (2H, m), 1,54 (3H, s), 1,55-1,74 (2H, m), 3,36 (3H, s), 4,33-4,44 (2H, m), 5,27-5,35 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,43-7,50 (1H, m), 7,59-7,74 (2H, m), 8,18 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 9,02 (1H, t, J = 6,4 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,28 (1H, br s).	

Bảng 1-11

VT dự số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	Ghi chú
81		514	512	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,27 (6H, s), 1,28-1,35 (4H, m), 1,37-1,48 (2H, m), 1,68-1,75 (2H, m), 3,15 (3H, s), 4,30 (4H, t, J = 8,6 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,54 (1H, s), 8,39-8,45 (2H, m), 8,99 (1H, s).	
82		542	540	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,66 (6H, t, J = 7,5 Hz), 0,87 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,27-1,45 (6H, m), 1,58-1,67 (3H, m), 1,69-1,76 (3H, s), 3,14 (3H, s), 4,29-4,36 (4H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,35-7,40 (1H, m), 7,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, s), 8,29-8,36 (1H, m), 8,46 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 9,03 (1H, d, J = 2,0 Hz).	
83		568	566	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,87 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,29-1,35 (4H, m), 1,37-1,45 (2H, m), 1,54 (3H, s), 1,70-1,77 (2H, m), 3,36 (3H, s), 4,33-4,41 (4H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44-7,47 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, s), 8,49 (1H, dd, J = 8,6, 2,3 Hz), 9,02 (1H, t, J = 6,1 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,1 Hz), 13,30 (1H, br s).	
84		516	514	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,15 (6H, d, J = 1,6 Hz), 1,26-1,44 (6H, m), 1,70-1,77 (2H, m), 4,32-4,45 (6H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,37-7,40 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,30-8,34 (1H, m), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 9,06 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,30 (1H, br s).	
85		534	532	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,87 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,21 (6H, s), 1,26-1,46 (6H, m), 1,70-1,77 (2H, m), 4,33-4,37 (4H, m), 6,34 (1H, t, J = 56,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,40-7,43 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,45-8,51 (2H, m), 9,08 (1H, d, J = 2,1 Hz), 13,30 (1H, br s).	
86		538	536	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,33-1,44 (2H, m), 1,38 (6H, s), 1,54-1,74 (2H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,27-5,35 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,58-7,71 (2H, m), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,29 (1H, br s).	
87		541	539	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,38 (6H, s), 1,50 (6H, s), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 9,3, 1,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,64-7,67 (1H, m), 8,16 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 8,48 (1H, s), 8,63 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,42 (1H, br s).	
88		581	579	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,74 (3H, s), 3,34-3,41 (1H, m), 4,43 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 8,3, 2,1 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,10 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,41 (1H, br s).	

Bảng 1-12

Vi dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	Ghi chú
89		559	557	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,79-0,93 (4H, m), 1,43 (3H, s), 1,74 (3H, s), 4,44 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,46 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,53 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (1H, s), 8,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,19 (1H, s), 9,10 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,34 (1H, br s).	
90		547	545	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,74 (3H, s), 2,96-3,04 (1H, m), 4,44 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, s), 8,16 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,22 (1H, s), 9,11 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,33 (1H, br s).	
91		561	559	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,34 (9H, s), 1,74 (3H, s), 4,43 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,68 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,38 (1H, s), 9,10 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,36 (1H, br s).	
92		483	481	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,51-1,60 (6H, m), 1,99 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,96-3,03 (1H, m), 4,35 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,47 (2H, d, J = 4,7, 8 Hz), 7,40-7,46 (2H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 8,15 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,21 (1H, s), 8,36 (1H, t, J = 5,7 Hz), 13,32 (1H, br s).	
93		497	495	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,34 (9H, s), 1,49-1,59 (6H, m), 1,98 (2H, t, J = 6,3 Hz), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,46 (2H, d, J = 4,7, 5 Hz), 7,42-7,51 (2H, m), 7,58-7,72 (3H, m), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,34-8,38 (2H, m), 13,33 (1H, br s).	
94		495	493	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,80-0,93 (2H, m), 0,97-0,97 (2H, m), 1,43 (3H, s), 1,52-1,59 (6H, m), 1,88 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,36 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,47 (2H, d, J = 4,7, 5 Hz), 7,45-7,67 (5H, m), 8,08-8,21 (2H, m), 8,36 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,33 (1H, br s).	
95		517	515	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,51-1,59 (6H, m), 1,96-2,00 (2H, m), 3,33-3,41 (1H, m), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,46 (2H, d, J = 4,7, 8 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,55-7,62 (3H, m), 8,15 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 8,34-8,37 (2H, m), 13,42 (1H, br s).	
96		501	499	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,54-1,62 (4H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,97-3,03 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,26 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,42-7,50 (2H, m), 7,55-7,65 (3H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,22 (1H, s), 8,48 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,32 (1H, br s).	

Bảng 1-13

Vi dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	Ghi chú
97		535	533	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,52-1,62 (4H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 3,34-3,41 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,26 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 6,3, 2,1 Hz), 7,59-7,65 (3H, m), 8,16 (1H, dd, J = 8,6, 2,0 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,47 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,41 (1H, br s).	
98		497	495	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,18-1,38 (5H, m), 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,41-1,55 (3H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 4,36 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,44-7,73 (5H, m), 8,13-8,18 (1H, m), 8,22 (1H, s), 8,37 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,31 (1H, br s).	
99		511	509	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,17-1,38 (5H, m), 1,34 (8H, s), 1,43-1,53 (3H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 4,36 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,43-7,76 (5H, m), 8,15-8,18 (1H, m), 8,34-8,38 (2H, m), 13,33 (1H, br s).	
100		509	507	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,78-0,82 (2H, m), 0,89-0,91 (2H, m), 1,16-1,38 (5H, m), 1,41-1,52 (8H, m), 1,42 (3H, s), 1,97-2,01 (2H, m), 4,36 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,39-7,48 (3H, m), 7,55 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,63-7,63 (1H, m), 8,11 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,19 (1H, s), 8,35 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,34 (1H, br s).	
101		531	529	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,17-1,39 (5H, m), 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,41-1,54 (3H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 3,33-3,43 (1H, m), 4,36 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,61 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,66 (1H, s), 8,15-8,18 (1H, m), 8,35-8,38 (2H, m), 13,40 (1H, br s).	
102		500	498	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,28 (6H, s), 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,32-1,45 (2H, m), 1,53-1,74 (2H, m), 3,17 (3H, s), 4,33 (2H, d, J = 6,3 Hz), 5,26-5,36 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,44-7,50 (1H, m), 7,57-7,73 (2H, m), 8,45-8,49 (2H, m), 9,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,27 (1H, br s).	
103		528	526	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,66 (6H, t, J = 7,3 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,33-1,45 (2H, m), 1,54-1,75 (6H, m), 3,14 (3H, s), 4,34 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,27-5,35 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,53 (1H, m), 7,56-7,76 (2H, m), 8,36 (1H, t, J = 6,4 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,29 (1H, br s).	
104		554	552	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,23-1,45 (2H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,51-1,63 (1H, m), 1,54 (3H, s), 1,65-1,75 (1H, m), 3,36 (3H, s), 4,33-4,44 (2H, m), 5,26-5,36 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,44-7,49 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,66-7,73 (1H, m), 8,48 (1H, dd, J = 8,7, 2,2 Hz), 9,03 (1H, t, J = 6,1 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,29 (1H, br s).	

Bảng 1-14

Vị dụ số	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺	MS (M-H) ⁻	NMR	GH chú
105		502	500	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,15 (6H, d, J = 1,2 Hz), 1,26-1,46 (2H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,54-1,74 (2H, m), 4,85 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,40 (2H, d, J = 4,7 Hz), 5,26-5,36 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,41-7,48 (1H, m), 7,58-7,71 (2H, m), 8,34 (1H, t, J = 6,4 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8,9, 2,2 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,29 (1H, br s).	
106		542	540	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,21-1,63 (11H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,64-1,74 (1H, m), 1,95-2,04 (2H, m), 4,38 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,26-5,35 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,42-7,49 (1H, m), 7,58-7,69 (2H, m), 8,37 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8,9, 2,2 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,2 Hz), 13,29 (1H, br s).	
107		547	545	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,11-1,63 (8H, m), 1,34 (9H, s), 2,35 (2H, d, J = 13,7 Hz), 4,42 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,42-7,50 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,66-7,72 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,38 (1H, br s), 8,78 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,38 (1H, br s).	
108		549	547	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,10-1,36 (4H, m), 1,26 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,48-1,59 (4H, m), 2,12-2,16 (2H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 4,39 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,87 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,36-7,39 (1H, m), 7,54 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 8,34 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,50 (1H, t, J = 6,0 Hz), 13,39 (1H, br s).	
109		560	558	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,05-1,44 (7H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,47-1,76 (5H, m), 2,14 (2H, d, J = 12,3 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,25-5,37 (1H, m), 5,98 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,87-6,94 (1H, m), 7,41-7,52 (1H, m), 7,53-7,73 (2H, m), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 8,52 (1H, t, J = 5,9 Hz), 9,09 (1H, d, J = 2,5 Hz), 13,30 (1H, br s).	
110		546	544	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,23-1,45 (2H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,50-1,64 (5H, m), 1,64-1,85 (3H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,26-5,36 (1H, m), 6,27 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,41-7,48 (1H, m), 7,56-7,71 (2H, m), 8,47-8,49 (2H, m), 9,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,28 (1H, br s).	
111		511	509	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,25 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,38-1,51 (10H, m), 1,93-2,04 (2H, m), 2,94-3,05 (1H, m), 4,37 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,9 Hz), 7,40-7,49 (2H, m), 7,53-7,60 (2H, m), 7,62 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,21 (1H, s), 8,29 (1H, t, J = 5,9 Hz), 13,30 (1H, br s).	
112		525	523	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1,34 (9H, s), 1,40-1,52 (10H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 4,37 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,41-7,45 (1H, m), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, s), 7,70-7,74 (1H, m), 8,15 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,29 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,38 (1H, s), 13,34 (1H, br s).	

Bảng 1-15

Vi dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	Ghi chú
113		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.80-0.86 (2H, m), 0.87-0.92 (2H, m), 1.39-1.52 (10H, m), 1.43 (3H, s), 1.94-2.02 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 47.8 Hz), 4.37 (2H, d, J = 5.9 Hz), 7.42-7.52 (3H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.19 (1H, s), 8.29 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.34 (1H, br s).	
114		545	543	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.39-1.51 (10H, m), 1.94-2.03 (2H, m), 3.34-3.42 (1H, m), 4.36 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.37 (2H, d, J = 47.5 Hz), 7.41-7.45 (1H, m), 7.57-7.65 (3H, m), 8.15 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 8.29 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.35 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.41 (1H, br s).	
115		519	517	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.76 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.49-1.64 (4H, m), 3.34-3.43 (1H, m), 4.35 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.50 (2H, d, J = 47.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.60-7.69 (3H, m), 8.16 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.34-8.37 (2H, m), 13.41 (1H, br s).	
116		503	501	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.5 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.71 (4H, q, J = 7.5 Hz), 2.94-3.05 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.9 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.5 Hz), 7.45-7.50 (2H, m), 7.55-7.62 (2H, m), 7.68 (1H, s), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.22 (1H, s), 8.42 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.32 (1H, br s).	
117		517	515	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (9H, s), 1.71 (4H, q, J = 7.4 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.4 Hz), 7.46-7.52 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.67-7.74 (2H, m), 8.16 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.38-8.43 (2H, m), 13.34 (1H, br s).	
118		515	513	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.82-0.85 (6H, m), 0.91 (2H, br s), 1.43 (3H, s), 1.71 (4H, q, J = 7.5 Hz), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.4 Hz), 7.44-7.53 (3H, m), 7.60-7.73 (2H, m), 8.12-8.21 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.33 (1H, br s).	
119		537	535	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.4 Hz), 1.27 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.71 (4H, q, J = 7.4 Hz), 3.34-3.43 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.20 (1H, t, J = 55.4 Hz), 7.46-7.49 (1H, m), 7.60-7.68 (3H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.42 (1H, t, J = 5.9 Hz), 13.41 (1H, s).	
120		529	527	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.35-1.47 (6H, m), 1.51-1.61 (2H, m), 1.65-1.72 (2H, m), 2.10 (2H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 2.94-3.05 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 5.8 Hz), 6.04 (1H, t, J = 56.3 Hz), 7.41-7.44 (1H, m), 7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.52-7.55 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.63-7.63 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.21 (1H, s), 8.41 (1H, t, J = 5.8 Hz), 13.32 (1H, br s).	

Bảng 1-16

Vi dụ số	Cấu trúc	MS (M+H) ⁺	MS (M-H) ⁻	NMR	Ghi chú
121		543	541	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 1,34 (9H, s), 1,37-1,47 (6H, m), 1,51-1,62 (2H, m), 1,65-1,71 (2H, m), 2,10 (2H, dd, J = 14,7, 8,9 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,04 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,42-7,52 (2H, m), 7,59-7,74 (3H, m), 8,15 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,38-8,42 (2H, m), 13,34 (1H, br s).	
122		541	539	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,80-0,83 (2H, m), 0,91 (2H, br s), 1,36-1,46 (6H, m), 1,43 (3H, s), 1,53-1,59 (2H, m), 1,66-1,71 (2H, m), 2,10 (2H, dd, J = 14,8, 8,9 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,04 (1H, t, J = 5,8 Hz), 7,41-7,71 (5H, m), 8,10-8,22 (2H, m), 8,41 (1H, t, J = 5,8 Hz), 13,33 (1H, br s).	
123		548	546	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,83 (6H, t, J = 7,7 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,33-1,46 (2H, m), 1,54-1,63 (1H, m), 1,65-1,74 (5H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,25-5,36 (1H, m), 6,21 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,87-6,94 (1H, m), 7,41-7,52 (1H, m), 7,54-7,73 (2H, m), 8,42 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8,9, 2,4 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,28 (1H, br s).	
124		530	528	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,76 (6H, t, J = 7,5 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,29 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,33-1,46 (2H, m), 1,47-1,75 (6H, m), 4,35 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,50 (2H, d, J = 47,8 Hz), 5,26-5,36 (1H, m), 6,88-6,94 (1H, m), 7,44-7,51 (1H, m), 7,55-7,73 (2H, m), 8,36 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,29 (1H, br s).	
125		564	562	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,23-1,46 (2H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,50-1,75 (6H, m), 1,84-1,92 (2H, m), 2,30-2,38 (2H, m), 4,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,27-5,35 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,39-7,49 (1H, m), 7,52-7,72 (2H, m), 8,48 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 8,71 (1H, t, J = 6,0 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,29 (1H, br s).	
126		546	544	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24-1,46 (2H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,51-1,64 (5H, m), 1,64-1,84 (3H, m), 2,02-2,13 (2H, m), 4,37 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,26-5,36 (1H, m), 6,26 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,41-7,48 (1H, m), 7,56-7,71 (2H, m), 8,47-8,49 (2H, m), 9,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,29 (1H, br s).	
127		560	558	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,05-1,44 (7H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,47-1,76 (5H, m), 2,14 (2H, d, J = 12,3 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,8 Hz), 5,25-5,37 (1H, m), 5,88 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,87-6,94 (1H, m), 7,41-7,52 (1H, m), 7,53-7,73 (2H, m), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,5 Hz), 8,52 (1H, t, J = 5,8 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,5 Hz), 13,30 (1H, br s).	
128		542	540	¹ H-NMR (DMSO-D6) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,21-1,63 (11H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,64-1,74 (1H, m), 1,95-2,04 (2H, m), 4,36 (2H, d, J = 47,8 Hz), 4,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,26-5,35 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,42-7,49 (1H, m), 7,58-7,69 (2H, m), 8,37 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8,9, 2,3 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,29 (1H, br s).	

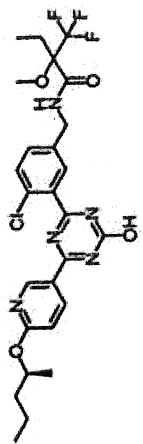
Bảng 1-17

Vi dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	Ghi chú
129		556	554	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.24-1.51 (12H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.54-1.74 (2H, m), 1.94-2.04 (2H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 4.37 (2H, d, J = 4.7 Hz), 5.26-5.36 (1H, m), 6.87-6.95 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.55-7.72 (2H, m), 8.29 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.29 (1H, br s).	
130		546	546	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.83 (6H, t, J = 7.7 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.54-1.63 (1H, m), 1.65-1.74 (5H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.25-5.36 (1H, m), 6.21 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.87-6.94 (1H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.54-7.73 (2H, m), 8.42 (1H, t, J = 5.7 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 8.6, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s).	
131		530	528	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.76 (6H, t, J = 7.5 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.29 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.33-1.45 (2H, m), 1.47-1.74 (6H, m), 4.35 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.50 (2H, d, J = 4.7 Hz), 5.26-5.37 (1H, m), 6.89-6.94 (1H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.53-7.75 (2H, m), 8.36 (1H, t, J = 5.9 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 13.28 (1H, br s).	
132		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.42-7.71 (5H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 13.32 (1H, br s).	1
133		537	535	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.34 (9H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.42-7.75 (5H, m), 8.16 (1H, d, J = 6.9 Hz), 8.38 (1H, br s), 8.94 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.35 (1H, br s).	1
134		523	521	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.25 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.97-2.08 (2H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.58 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.81 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.85-7.89 (1H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.32 (1H, br s).	2
135		537	535	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.80 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.34 (9H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.44 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.66-7.71 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.15 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.38 (1H, s), 8.94 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).	2
136		535	533	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.78-0.94 (7H, m), 1.43 (3H, s), 1.97-2.08 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 7.44-7.49 (2H, m), 7.52 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.65-7.70 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.19 (1H, s), 8.95 (1H, t, J = 6.2 Hz), 13.34 (1H, br s).	2

Bảng 1-18

Vị trí số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	Ghi chú
137		557	555	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,80 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,27 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,97-2,08 (2H, m), 3,34-3,42 (1H, m), 3,45 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,65-7,69 (1H, m), 8,16 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,95 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,41 (1H, br s).	2
138		535	533	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,78-0,94 (7H, m), 1,43 (3H, s), 1,97-2,08 (2H, m), 3,45 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,44-7,49 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,65-7,70 (1H, m), 8,13 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,19 (1H, s), 8,95 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,34 (1H, br s).	1
139		557	555	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,80 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,27 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,97-2,08 (2H, m), 3,34-3,42 (1H, m), 3,45 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,65-7,69 (1H, m), 8,16 (1H, dd, J = 8,3, 2,0 Hz), 8,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,95 (1H, t, J = 6,2 Hz), 13,41 (1H, br s).	1
140		564	562	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,21-1,47 (2H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,50-1,75 (6H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 2,30-2,38 (2H, m), 4,38 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,27-5,35 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,39-7,49 (1H, m), 7,52-7,72 (2H, m), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,71 (1H, t, J = 5,9 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,28 (1H, br s).	
141		556	554	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,89 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,24-1,51 (12H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,54-1,74 (2H, m), 1,94-2,04 (2H, m), 4,37 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,37 (2H, d, J = 4,7, 8 Hz), 5,26-5,38 (1H, m), 6,87-6,95 (1H, m), 7,41-7,48 (1H, m), 7,55-7,72 (2H, m), 8,29 (1H, t, J = 5,7 Hz), 8,48 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,4 Hz), 13,28 (1H, br s).	
142		568	566	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,81 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,23-1,45 (2H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,53-1,75 (2H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 3,45 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,27-5,35 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42-7,50 (1H, m), 7,58-7,74 (2H, m), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,95 (1H, t, J = 6,2 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,29 (1H, br s).	2
143		568	566	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,81 (3H, t, J = 7,3 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24-1,45 (2H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,54-1,75 (2H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 3,45 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,27-5,36 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42-7,50 (1H, m), 7,58-7,74 (2H, m), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,95 (1H, t, J = 6,0 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,29 (1H, br s).	1
144		568	566	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0,81 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,89 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24-1,45 (2H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,2 Hz), 1,54-1,75 (2H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 3,45 (3H, s), 4,38 (2H, d, J = 6,1 Hz), 5,27-5,36 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,42-7,50 (1H, m), 7,58-7,74 (2H, m), 8,48 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 8,95 (1H, t, J = 6,1 Hz), 9,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 13,29 (1H, br s).	2

Bảng 1-19

Vi dụ số	Cấu trúc	MS (M+H)	MS (M-H)	NMR	Ghi chú
145		568	566	¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 0.81 (3H, t, J = 7.3 Hz), 0.89 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.23-1.46 (2H, m), 1.29 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.53-1.75 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 3.45 (3H, s), 4.38 (2H, d, J = 6.1 Hz), 5.27-5.35 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.42-7.50 (1H, m), 7.58-7.74 (2H, m), 8.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.3 Hz), 8.95 (1H, t, J = 6.1 Hz), 9.08 (1H, d, J = 2.3 Hz), 13.28 (1H, br s).	1

Ví dụ thử nghiệm 1: Đánh giá hoạt tính ức chế enzym mPGES ở người

Hoạt tính ức chế enzym mPGES ở người theo sản phẩm thử nghiệm được đánh giá theo báo cáo của Xu và các đồng tác giả (XU, D et al. MF63 [2-(6-chloro-1H-phenanthro[9,10-d]imidazol-2-yl)-isophthalonitrile], a selective microsomal prostaglandin E synthase-1 inhibitor, relieves pyresis and pain in preclinical models of inflammation. *J Pharmacol Exp Ther.* Sep 2008, Vol.326, No.3, pages 754-763). Lượng PGE2 được sản xuất bởi mPGES-1 của người với sự có mặt của sản phẩm thử nghiệm được xác định bởi phương pháp HTRF (homogeneous time resolved fluorescence), và hoạt tính ức chế enzym mPGES ở người theo sản phẩm thử nghiệm được xác định.

1) Chuẩn bị mPGES-1 của người biểu hiện đoạn vi thể tế bào

Mảnh ADN chứa mPGES-1 của người, mà được bổ sung trình tự phân cắt nhận biết BamHI ngay trước khi dịch mã codon khởi đầu và trình tự phân cắt nhận biết EcoRI ngay sau khi dịch mã codon kết thúc được khuếch đại bằng phương pháp PCR (Polymease Chain Reaction – phản ứng chuỗi polymeaza) bằng cách sử dụng ADN plasmit biểu hiện mPGES-1 của người (pME-18S/iPGES-1) được chuẩn bị nội bộ làm khuôn mẫu. Mảnh ADN được tinh chế được cắt bằng BamHI và EcoRI, và được gắn vào pcDNA3.1(+) (Invitrogen, số mẫu V790-20), được cắt tương tự bằng BamHI và EcoRI, sử dụng kit DNA Ligation ver.2.1 (Takara Bio, số mô hình 6022). ADN plasmit biểu hiện mPGES-1 của người được phân lập từ *Escherichia coli* DH5 α (TOYOBO, số mô hình DNA-903) được biến đổi bằng sản phẩm buộc thu được. Trình tự bazơ của mPGES-1 của người được tách dòng với vectơ được xác định bằng phương pháp Dye Terminator sử dụng kit BigDye Terminator v3.1 Cycle Sequencing (Applied Biosystems, #4337455). Trình tự được xác định là giống với trình tự của vùng dịch mã protein của mPGES-1 của người (mã số nhận biết đặc hiệu: NM_004878) được đăng ký trong cơ sở dữ liệu tham khảo NCBI.

ADN plasmit biểu hiện MPGES-1 của người được cấy chuyển vào các tế bào có nguồn gốc từ buồng trứng của chuột Hamster Trung Quốc (FreeStyle CHO-S Cell, Invitrogen, #R800-07) bằng cách sử dụng chất phản ứng chuyển gen (FreeStyle MAX Reagent (Invitrogen, #16447-100)), và được cấy trong điều kiện lắc (8% CO₂, 37°C) trong môi trường chứa L-glutamin 8mmol/l (GIBCO FreeStyle CHO Expression Medium, Invitrogen, #12651-022) trong thời gian 48 giờ.

Các tế bào CHO-S được tạo huyền phù trong chất đệm đồng nhất (kali phosphat nồng độ 100mmol/l (pH 7,4), sucroza nồng độ 250mmol/l, EDTA nồng độ 100mmol/l, EDTA hoàn thiện tự do (Roche, #1873580)). Sử dụng máy phá vỡ

siêu âm UD-201 (Tomy Seiko), các tế bào lơ lửng được phá vỡ ở đầu ra: 3, chu kỳ làm việc: 50 trong thời gian 30 giây. Chất kết tủa được loại bỏ bằng cách ly tâm (1000×g, 5 phút, 4°C), và chất nổi trên bề mặt được phân cách (5000×g, 10 phút, 4°C). Chất nổi trên bề mặt được phân cách tiếp (105000×g, 60 phút, 4°C). Chất kết tủa thu được được tạo huyền phù trong chất đệm tạo huyền phù lại (kali phosphat nồng độ 100mmol/L (pH 7,4), sucroza nồng độ 250mmol/L, EDTA nồng độ 100mmol/L, glyxerol nồng độ 10%) để được tiểu phân vi thể.

Nồng độ protein của đoạn vi thể được xác định bởi phương pháp Bradford (kit thử nghiệm Protein Assay kit, Bio-Rad). Đoạn vi thể này được làm lạnh đông nhanh trong nitơ lỏng và được bảo quản ở nhiệt độ -80°C. mPGES-1 của người trong đoạn vi thể được phát hiện bằng Westen Blot sử dụng kháng thể đa dòng kháng mPGES-1 của thỏ (ThermoFisher Scientific, #PA1-10264).

2) Đánh giá hoạt tính ức chế enzym mPGES ở người

Dung dịch sản phẩm thử nghiệm được pha loãng bằng dung dịch kali phosphat nồng độ 0,1mol/L, pH 7,4 (sau đây được gọi là KPB) hoặc DMSO (Nacalai Tesque, #13407-45) được bổ sung với lượng 5µL/lỗ vào tấm đáy hình chữ V có 96 lỗ (Corning, #3363). Nồng độ DMSO cuối cùng trong khi phản ứng được đặt là 2% (thể tích/thể tích). Ngoài ra, tiểu phân vi thể của các tế bào CHO-S biểu hiện mPGES-1 của người, mà được pha loãng bằng GSH được khử (dung dịch KPB nồng độ 12,5mmol/l, SIGMA, #G6529-25G) để nồng độ protein là 5µg/ml, được bổ sung với lượng 20µL/lỗ. Lượng tiểu phân vi thể được sử dụng nằm trong khoảng lượng PGE2 được sản xuất dưới các điều kiện thử nghiệm được biểu hiện dưới đây và lượng tiểu phân vi thể được sử dụng biểu hiện tuyến tính. Chỗ trống được bổ sung GSH được khử (dung dịch KPB nồng độ 12,5mmol/l) với lượng 20µl/lỗ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, PGH2 (PGH2 được hòa tan trong axeton lạnh đến nồng độ 100µg/ml và được pha loãng bằng D-PBS(-) (Nikken biomedical laboratory, #CM6201) đến nồng độ 10µg/ml, Cayman Chemical, #17020) được bổ sung với lượng 25µl/lỗ, và hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 giây. Thiếc (II) clorua dihydrat (2mg/ml dung dịch axit xitric nồng độ 10mmol/l, Wako Pure Chemical Industries, Ltd., #204-01562) được bổ sung với lượng 50µl/lỗ, và tấm này được lắc nhẹ để kết thúc phản ứng enzym.

Nồng độ của PGE2 trong hỗn hợp phản ứng enzym nêu trên được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm Prostaglandin E2 (CISbio Bioassays, #62P2APEC) theo phương pháp thủ công. Về tiêu chuẩn tham khảo cho đường cong phân tích, PGE2 (Cayman Chemical, #14010) được sử dụng. Sử dụng EnVision 2104 (Perkin

Elmer), sự phát huỳnh quang được phân giải theo thời gian ở 620nm và 665nm so với ánh sáng kích thích ở 337nm được xác định. Nồng độ PGE2 được ngoại suy từ đường cong phân tích PGE2. Giá trị trung bình của nồng độ PGE2 của các lỗ được xử lý một cách lần lượt được sử dụng làm dữ liệu.

Hoạt tính ức chế enzym mPGES-1 (%) của sản phẩm thử nghiệm được tính toán theo công thức 1 sau đây.

[Công thức 1]

Hoạt tính ức chế enzym mPGES-1 (%) = $(PGE2_A - PGE2_X) / (PGE2_A - PGE2_B) \times 100$

PGE2_A: nồng độ PGE2 của lỗ được xử lý bằng tá dược lỏng

PGE2_B: nồng độ PGE2 của lỗ trắng

PGE2_X: nồng độ PGE2 của lỗ được xử lý bằng sản phẩm thử nghiệm

Giá trị IC₅₀ (nồng độ ức chế 50%) của sản phẩm thử nghiệm được tính toán theo công thức 2 sau đây.

[Công thức 2]

Giá trị IC₅₀ = $10^{\{\log_{10}(D/E) \times (50 - G) / (F - G) + \log_{10}(E)\}}$

D: nồng độ của sản phẩm thử nghiệm mà biểu hiện hoạt tính không thấp hơn mức ức chế 50% giữa hai điểm vượt qua mức ức chế 50%

E: nồng độ của sản phẩm thử nghiệm mà biểu hiện hoạt tính không lớn hơn mức ức chế 50% giữa hai điểm qua sự ức chế 50%

F: hoạt tính ức chế enzym mPGES-1(%) khi nồng độ của sản phẩm thử nghiệm là D

G: hoạt tính ức chế enzym mPGES-1(%) khi nồng độ của sản phẩm thử nghiệm là E

Các kết quả được biểu hiện ở bảng 2-1 đến bảng 2-5,

Bảng 2-1

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym mPGES-1 của người (nM)
1	0,9
2	1,1
3	2,1
4	12
5	1,1
6	0,4
7	1,0
8	0,7
9	0,7
10	1,7
11	0,2
12	3,2
13	21
14	1,2
15	0,5
16	0,4
17	67
18	5,3
19	3,3
20	30
21	3,9
22	0,9
23	7,2
24	1,6
25	3,1
26	0,7
27	0,7
28	1,8
29	0,8
30	0,8

Bảng 2-2

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym mPGES-1 của người (nM)
31	1,0
32	0,7
33	0,8
34	1,6
35	2,0
36	5,8
37	3,0
38	2,9
39	3,9
40	0,8
41	1,3
42	1,3
43	3,5
44	3,6
45	1,3
46	3,2
47	2,1
48	0,5
49	0,5
50	0,5
51	0,6
52	1,1
53	0,4
54	0,5
55	1,9
56	0,7
57	2,9
58	1,0
59	0,3
60	0,4

Bảng 2-3

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym mPGES-1 của người (nM)
61	0,5
62	1,0
63	1,7
64	1,6
65	1,1
66	0,7
67	2,8
68	0,6
69	2,3
70	1,5
71	0,7
72	5,3
73	4,2
74	1,3
75	1,8
76	1,3
77	0,8
78	1,2
79	4,6
80	2,7
81	2,1
82	7,2
83	5,0
84	2,0
85	4,9
86	1,8
87	5,2
88	19
89	3,7
90	2,1

Bảng 2-4

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym mPGES-1 của người (nM)
91	4,6
92	0,5
93	1,3
94	1,0
95	1,9
96	0,8
97	3,8
98	1,2
99	1,7
100	0,9
101	2,1
102	1,1
103	2,4
104	5,4
105	1,5
106	3,6
107	2,6
108	2,4
109	3,2
110	3,7
111	1,5
112	3,3
113	1,8
114	3,1
115	1,3
116	1,2
117	1,6
118	0,4
119	1,8
120	1,8

Bảng 2-5

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym mPGES-1 của người (nM)
121	3,3
122	1,8
123	4,0
124	2,6
125	6,0
126	3,1
127	2,4
128	2,2
129	5,7
130	3,8
131	2,9
132	0,8
133	1,4
134	1,7
135	2,0
136	1,2
137	4,7
138	1,5
139	5,4
140	10
141	14
142	7,7
143	3,9
144	3,9
145	4,5

Ví dụ thử nghiệm 2: Đánh giá hoạt tính ức chế sản sinh PGE2 sử dụng tế bào A549

Tế bào A549 (Japan Health Sciences Foundation Research Resources Bank), là dòng tế bào lấy từ bệnh ung thư phổi ở người, được huyền phù trong môi trường thử nghiệm (Ham's F-12K (Wako, #080-08565) chứa FBS 2% (Hyclone Laboratories, #SH30910,03), 100 đơn vị/ml penicilin và 100µg/ml streptomycin (Invitrogen, #15140-122)), huyền phù này được bổ sung $2,5 \times 10^4$ tế bào/100µl/lỗ vào đĩa 96 lỗ đáy tròn (Corning, #353072), và đĩa này được để yên trong 20 giờ

trong tủ áp CO₂ được đặt ở nhiệt độ 37°C. Mẫu thử nghiệm được pha loãng tuần tự với DMSO (Nacalai Tesque, #13407-45), và tiếp theo được pha loãng 20 lần bằng môi trường thử nghiệm để điều chế dung dịch mẫu thử nghiệm có nồng độ gấp 10 lần nồng độ cuối. Nồng độ DMSO cuối trong phản ứng được thiết lập là 0,5% (thể tích/thể tích). Môi trường được loại bỏ khỏi đĩa mà ở đó các tế bào được bổ sung vào, môi trường thử nghiệm mới được bổ sung 160µl/lỗ vào đĩa, và đĩa này được để yên trong 10 phút trong tủ áp CO₂. Tiếp đó, dung dịch mẫu thử nghiệm được bổ sung 20µl/lỗ vào đĩa, và đĩa này được để yên trong 30 phút trong tủ áp CO₂. Tiếp theo, IL-1β tái tổ hợp của người (R&D Systems, #201-LB) làm chất kích thích để tăng cường sự sản sinh PGE₂ do sự gia tăng mức biểu hiện mRNA mPGES-1 được bổ sung ở lượng 20µl/lỗ (nồng độ cuối là 1ng/ml) vào đĩa, và đĩa này được để yên trong 18 giờ trong tủ áp CO₂. Chất nổi lên trên bề mặt được thu gom ở lượng 180µl/lỗ, và nồng độ PGE₂ được đo bằng cách sử dụng thử nghiệm Prostaglandin E₂ (CISbio Bioassays, #62P2APEC) theo hướng dẫn sử dụng. PGE₂ (Cayman Chemical, #14010) được sử dụng làm tiêu chuẩn tham khảo cho đường cong phân tích. Sử dụng EnVision 2104 (Perkin Elmer), huỳnh quang phân giải theo thời gian ở bước sóng 620nm và 665nm so với ánh sáng kích thích ở bước sóng 337nm được đo. Nồng độ PGE₂ được ngoại suy từ đường cong phân tích PGE₂. Giá trị trung bình của nồng độ PGE₂ của các đĩa được xử lý tương ứng được sử dụng làm dữ liệu.

Hoạt tính ức chế sản sinh PGE₂ (%) của mẫu thử nghiệm được tính toán theo công thức 3 sau đây.

[Công thức 3]

$$\text{Hoạt tính ức chế sản sinh PGE}_2 \text{ (\%)} = (\text{PGE}_{2A} - \text{PGE}_{2X}) / (\text{PGE}_{2A} - \text{PGE}_{2B}) \times 100$$

PGE_{2A}: Nồng độ PGE₂ của lỗ được xử lý bằng chất mang

PGE_{2B}: Nồng độ PGE₂ của lỗ trống (không bổ sung IL-1β tái tổ hợp của người)

PGE_{2X}: Nồng độ PGE₂ của lỗ xử lý bằng mẫu thử nghiệm

Trị số IC₅₀ (nồng độ ức chế 50%) của mẫu thử nghiệm được tính toán theo công thức 4 sau đây.

[Công thức 4]

$$\text{Trị số IC}_{50} = 10^{\{\log_{10}(D/E) \times (50-g) / (F-g) + \log_{10}(E)\}}$$

D: nồng độ của mẫu thử nghiệm mà cho thấy hoạt tính ức chế không thấp hơn 50% giữa 2 điểm ức chế 50% chéo.

E: nồng độ của mẫu thử nghiệm mà cho thấy hoạt tính ức chế không cao hơn 50% giữa 2 điểm ức chế 50% chéo.

F: hoạt tính ức chế PGE₂ (%) khi nồng độ của mẫu thử nghiệm là D

G: hoạt tính ức chế PGE2 (%) khi nồng độ của mẫu thử nghiệm là E

Các kết quả được trình bày trong bảng 3-1 đến bảng 3-5.

Bảng 3-1

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế sản sinh PGE2 tế bào (μ M)
1	0,027
2	0,0086
3	0,027
4	0,0029
5	0,030
6	0,023
7	0,068
8	0,014
9	0,037
10	0,049
11	0,017
12	0,35
13	1,0
14	0,0047
15	0,12
16	0,034
17	1,3
18	0,26
19	0,0017
20	0,15
21	0,0022
22	0,016
23	0,0024
24	0,0082
25	0,0029
26	0,26
27	0,079
28	0,1
29	0,069
30	0,033

Bảng 3-2

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế sản sinh PGE2 tế bào (μM)
31	0,086
32	0,040
33	0,011
34	1,0
35	0,014
36	0,010
37	0,17
38	0,13
39	0,057
40	0,045
41	0,023
42	0,0079
43	0,0065
44	0,026
45	0,0080
46	0,0041
47	0,10
48	0,0027
49	0,0073
50	0,17
51	0,41
52	0,0060
53	0,0037
54	0,0029
55	0,0026
56	0,0026
57	0,0045
58	0,15
59	0,053
60	0,0083

Bảng 3-3

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế sản sinh PGE2 tế bào (μM)
61	0,079
62	0,050
63	0,014
64	0,0053
65	0,0097
66	0,0038
67	0,0039
68	0,011
69	0,0081
70	0,056
71	0,0034
72	0,0059
73	>0,03 (47%)
74	0,029
75	0,032
76	0,088
77	0,044
78	0,0092
79	0,0026
80	0,0020
81	0,0050
82	0,0022
83	0,0027
84	0,0060
85	0,0035
86	0,0021
87	0,0029
88	0,0016
89	0,0025
90	0,0039

Bảng 3-4

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế sản sinh PGE2 tế bào (μM)
91	0,0040
92	0,090
93	0,030
94	0,059
95	0,017
96	0,061
97	0,0090
98	0,043
99	0,011
100	0,043
101	0,0079
102	0,025
103	0,0065
104	0,0049
105	0,015
106	0,0050
107	0,0021
108	0,0024
109	0,0018
110	0,0027
111	0,054
112	0,024
113	0,095
114	0,013
115	0,0066
116	0,0072
117	0,0042
118	0,017
119	0,0030
120	>0,03 (43%)

Bảng 3-5

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế sản sinh PGE2 tế bào (μM)
121	0,0079
122	0,019
123	0,0015
124	0,0025
125	0,0016
126	0,0025
127	0,0009
128	0,0013
129	0,0022
130	0,0012
131	0,0019
132	0,0048
133	0,0024
134	0,019
135	0,0054
136	0,010
137	0,0026
138	0,0084
139	0,0021
140	0,0008
141	0,0038
142	0,0021
143	0,0016
144	0,0016
145	0,0017

Ví dụ thử nghiệm 3: Đánh giá hiệu quả của chế phẩm prostaglandin trong thể dịch lỏng của khỉ *Cynomolgus*

Sản phẩm thử nghiệm được hòa tan trong nước muối chứa 0,5% polysorbate 80 (Fluka) và để điều chế dung dịch thuốc nhỏ mắt (pH 7,0 – 8,0). Trước khi nhỏ dung dịch thuốc nhỏ mắt sản phẩm thử nghiệm, khỉ đực *Cynomolgus* được gây mê bằng thuốc gây mê hít Escain (nhãn hiệu thương mại đã được đăng ký) (do Pfizer Inc. sản xuất, tên thông thường: isofluran), giác mạc của

cả hai mắt được chích bằng kim tiêm 30G nối với ống thông silicon, và dịch thể lỏng được thu gom. Ngay sau khi thu gom dịch thể lỏng, tá dược lỏng hoặc dung dịch thuốc nhỏ mắt được sử dụng 1 lần cho khỉ *Cynomolgus* bằng cách nhỏ giọt (30 μ l cho mỗi mắt) sử dụng micropipet, và phần tuyến lệ được cố định nhẹ bằng cách ấn nhẹ mí mắt dưới trong khoảng 15 giây. Sau 5 phút, lipopolysaccharit (LPS) được đưa vào khoang trước, và dịch thể lỏng được thu gom dưới gây mê. Mắt bên kia được xử lý theo cách tương tự. Nồng độ của các prostaglandin trong dịch thể lỏng được đo bằng hệ thống LC/MS/MS (sắc ký lỏng siêu hiệu năng: Nexera (nhãn hiệu thương mại đã được đăng ký) do Shimadzu Corporation sản xuất, khối phổ: QTRAP (nhãn hiệu thương mại đã được đăng ký) 5500 do AB SCIEX sản xuất), và tỷ lệ nồng độ của từng nồng độ prostaglandin so với tổng các nồng độ của tất cả prostaglandin được tính.

Ví dụ thử nghiệm 4: Đánh giá hoạt tính của tác nhân ức chế mPGES-1 đối với áp suất nội nhãn bình thường của khỉ *Cynomolgus*

Thử nghiệm này được tiến hành sử dụng khỉ đực *Cynomolgus*.

Để loại trừ ảnh hưởng của sản phẩm thử nghiệm còn lại, chu kỳ rửa trôi trong thời gian 1 tuần được thiết lập giữa các thử nghiệm. Vào ngày thử nghiệm, các con khỉ được cho ăn sau khi đo lần cuối.

Sản phẩm thử nghiệm được hòa tan trong nước muối chứa 0,5% polysorbate 80 (Fluka) và để điều chế dung dịch thuốc nhỏ mắt. Nhóm tá dược lỏng được sử dụng tá dược lỏng (nước muối chứa polysorbat 0,5%) bằng phương pháp tương tự như ở sản phẩm thử nghiệm. Để làm đối chứng, dung dịch thuốc nhỏ mắt Xalatan (nhãn hiệu đã được đăng ký) 0,005% (do Pfizer Inc. sản xuất, tên thông thường: latanoprost) được sử dụng. Sản phẩm thử nghiệm được cho sử dụng một lần bằng cách nhỏ giọt (30 μ L cho mỗi mắt) bằng cách sử dụng micropipet. Mỗi tá dược lỏng và mẫu đối chứng được sử dụng 1 lần bằng cách nhỏ giọt. Sau khi nhỏ giọt, phần tuyến lệ được cố định nhẹ nhàng bằng cách ấn nhẹ mí mắt dưới trong khoảng 15 giây. Mắt bên kia được xử lý theo cách tương tự. Áp suất trong mắt được đo trước khi sử dụng, và ở các thời điểm 2, 4, 8, 12 và 24 giờ sau khi sử dụng. Trước khi đo áp suất trong mắt, động vật được cố định trên ghế dành cho khỉ, và được gây mê cục bộ bằng cách truyền thuốc gây mê bề mặt dùng cho mắt (dung dịch thuốc nhỏ mắt Benoxyl 0,4% (nhãn hiệu đã được đăng ký), do Santen Pharmaceutical Co., Ltd. sản xuất, tên thông thường: oxybuprocain hydroclorua). Cơ co rút mí mắt (do Handaya Co., Ltd. sản xuất) được đặt, và áp suất trong mắt ở cả hai mắt được đo bằng cách sử dụng dụng cụ đo nhãn áp (Model30 Classic, do Reichert Inc. sản xuất).

Sự chênh lệch về áp suất trong mắt (ΔmmHg ; ở vị trí thập phân thứ nhất) so với giá trị ngay trước khi sử dụng được xác định đối với mỗi mắt được đo ở mỗi thời điểm đo, giá trị trung bình ở cả hai mắt được tính toán và lấy làm dữ liệu đánh giá của các thể. Độ lệch trung bình và tiêu chuẩn (ở vị trí thập phân thứ hai) của sự khác biệt áp suất trong mắt được tính toán đối với mỗi nhóm.

Ví dụ thử nghiệm 5: Đo độ hòa tan

(1) Dung dịch đệm Britton-Robinson bão hòa (pH 8,5)

Mẫu thử nghiệm được cân trong vi ống thủy tinh, và được phân tán trong dung dịch đệm Britton-Robinson (pH 8,5, 1,5ml) để điều chế huyền phù. Huyền phù này được lắc ở nhiệt độ 20°C trong 18 giờ, và được lọc qua thiết bị lọc màng (0,45 μm), và phần lọc được sử dụng làm mẫu.

(2) Dung dịch đệm Britton-Robinson (pH 8,5) chứa polysorbat 80 0,5% khối lượng/thể tích

Mẫu thử nghiệm được cân trong vi ống thủy tinh, và được phân tán trong dung dịch đệm Britton-Robinson (pH 8,5, 1,5ml) chứa polysorbat 80 0,5% khối lượng/thể tích để điều chế huyền phù. Huyền phù này được lắc ở nhiệt độ 20°C trong 18 giờ, và được lọc qua thiết bị lọc màng (0,45 μm), và phần lọc được sử dụng làm mẫu.

(3) Điều chế dung dịch chuẩn và dung dịch mẫu, và đo độ hòa tan

Dung dịch mẫu được điều chế bằng cách pha loãng một cách phù hợp mẫu với hỗn hợp chứa nước/axetonitril (1:1). Dung dịch chuẩn được điều chế bằng cách cân chính xác mẫu thử nghiệm, và sau đó pha loãng mẫu thử nghiệm với hỗn hợp chứa nước/axetonitril (1:1). Dung dịch chuẩn và dung dịch mẫu được phân tích bằng phép sắc ký lỏng, và hàm lượng mẫu thử nghiệm của dung dịch mẫu được tính toán theo phương pháp ngoại chuẩn, dựa vào đó, độ hòa tan được xác định.

Các kết quả được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4

Ví dụ số	Độ hòa tan polysorbat 80 0,5% (%) ở độ pH 8,5
66	0,136
71	0,057
79	0,157
81	0,071
107	0,032
131	0,109

Các ví dụ bào chế theo sáng chế bao gồm các chế phẩm sau đây. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ bào chế này.

Ví dụ bào chế 1 (sản xuất viên nang)

1) Hợp chất của ví dụ số 48	30 mg
2) Xenluloza vi tinh thể	10 mg
3) Lactoza	19 mg
4) Magiê stearat	1 mg

Các thành phần 1), 2), 3) và 4) được trộn và nạp vào viên nang gelatin.

Ví dụ bào chế 2 (sản xuất viên nén)

1) Hợp chất của ví dụ số 48	10 g
2) Lactoza	50 g
3) Tinh bột ngô	15 g
4) Canxi carmelozơ	44 g
5) Magiê stearat	1 g

Tổng hàm lượng của các thành phần 1), 2), 3) và 30g hợp chất 4) được nhào trộn với nước, được sấy khô trong điều kiện chân không và được rây. Bột đã rây bột được trộn với 14g thành phần 4) và 1g thành phần 5), và hỗn hợp được tạo viên nén bằng máy tạo viên nén. Theo cách này, thu được 1000 viên nén mà mỗi viên nén chứa 10mg hợp chất của ví dụ số 48.

Ví dụ bào chế 3 (sản xuất thuốc nhỏ mắt)

trong 100ml thuốc nhỏ mắt

1) Hợp chất của ví dụ số 48	100 mg
2) Polysorbate 80	500 mg
3) Natri clorua	900 mg
4) Natri hydroxit	lượng thích hợp
5) Nước tinh khiết tiệt trùng	lượng thích hợp

Các thành phần nêu ở trên được pha trộn trong điều kiện vô trùng đến khi độ pH nằm trong khoảng từ 7,9 đến 8,1 để tạo ra thuốc nhỏ mắt.

Ví dụ bào chế 4 (sản xuất thuốc nhỏ mắt)

trong 100ml thuốc nhỏ mắt

1) Hợp chất của ví dụ số 48	100 mg
2) Polysorbate 80	100 mg
3) Natri dihydro phosphat dihydrat	100 mg
4) Natri clorua	900 mg
5) Benzalkoni clorua	5 mg

6) Natri hydroxit lượng thích hợp

7) Nước tinh khiết tiệt trùng lượng thích hợp

Các thành phần nêu trên được trộn vô trùng đến độ pH nằm trong khoảng từ 7,9 đến 8,1 để thu được thuốc nhỏ mắt.

Ví dụ bào chế 5 (sản xuất thuốc nhỏ mắt)

trong 100ml thuốc nhỏ mắt

1) Hợp chất của ví dụ số 48	100 mg
2) Axit boric	700 mg
3) Borax	lượng thích hợp
4) Natri clorua	500 mg
5) Natri edetat	0,05 mg
6) Benzalkoni clorua	0,0005 mg
7) Nước tinh khiết tiệt trùng	lượng thích hợp

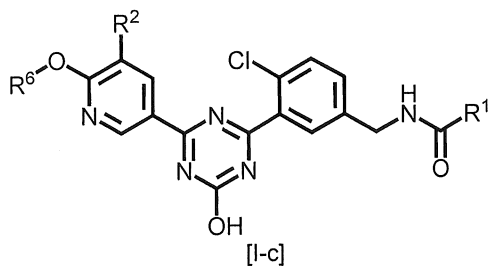
Các thành phần nêu trên được trộn vô trùng đến độ pH nằm trong khoảng từ 7,9 đến 8,1 để thu được thuốc nhỏ mắt.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Do hợp chất theo sáng chế và muối được dụng của nó có hoạt tính ức chế mPGES-1, nên chúng có thể tạo ra hiệu quả dược dụng để phòng ngừa hoặc điều trị chứng đau, bệnh thấp khớp, bệnh viêm xương khớp, sốt, bệnh Alzheimer, bệnh đa xơ cứng, chứng xơ cứng động mạch, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, bệnh xơ cứng bì toàn thân, bệnh ung thư bao gồm bệnh ung thư đại trực tràng và/hoặc các bệnh mà việc ngăn chặn sự sản xuất PGE2 là hữu hiệu.

YÊU CẦU BẢO HỘ

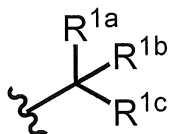
1. Hợp chất có công thức [I-c], hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

R^1 là:

(1) công thức:



trong đó:

R^{1a} là C_{1-4} alkyl,

R^{1b} là C_{1-4} alkyl hoặc triflometyl, và

R^{1c} là:

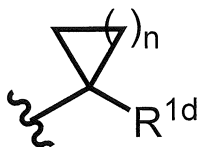
(a) C_{1-4} alkyl,

(b) C_{1-4} floalkyl,

(c) C_{1-4} alkoxy, hoặc

(d) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl, hoặc

(2) công thức:



trong đó:

n là 1, 2, 3, 4 hoặc 5, và

R^{1d} là:

(a) flo,

(b) C_{1-4} alkyl,

(c) C_{1-4} floalkyl,

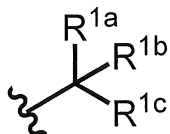
(d) C_{1-4} alkoxy, hoặc

(e) C_{1-4} alkoxy C_{1-4} alkyl,

R^2 là hydro, và

R^6 là 1-metylbutyl hoặc n-hexyl.

2. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R^1 là công thức:



trong đó:

R^{1a} là C_{1-4} alkyl,

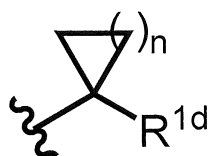
R^{1b} là C_{1-4} alkyl hoặc triflometyl, và

R^{1c} là:

(b) diflometyl hoặc triflometyl, hoặc

(c) metoxy.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 1, trong đó R^1 là công thức:



trong đó:

n là 3, 4 hoặc 5, và

R^{1d} là:

(a) flo,

(c) C_{1-4} floalkyl,

(d) metoxy, hoặc

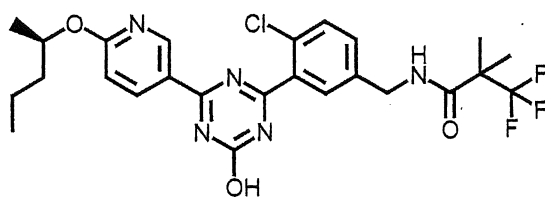
(e) metoxymetyl.

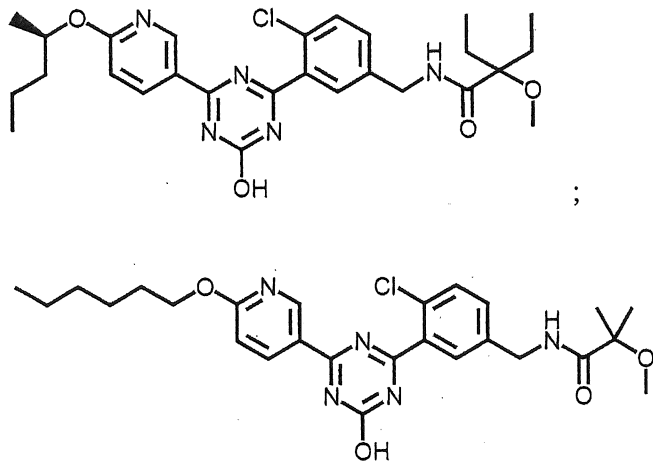
4. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 3, trong đó:

n là 3 hoặc 4, và

R^{1d} là monoflometyl, diflometyl hoặc triflometyl.

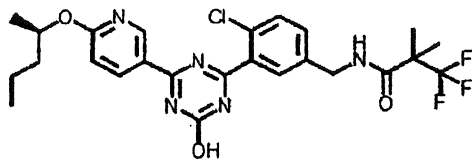
5. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ các công thức sau đây:



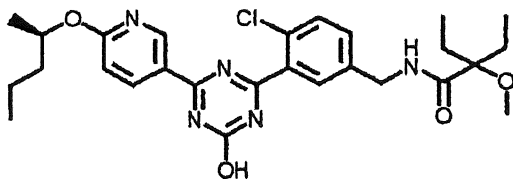


hoặc muối được dụng của nó.

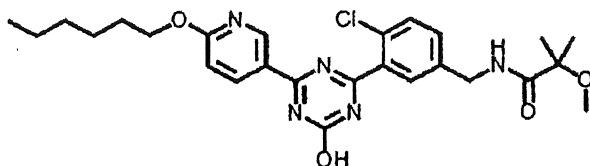
6. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 5, trong đó hợp chất này được thể hiện bằng công thức:



7. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 5, trong đó hợp chất này được thể hiện bằng công thức:



8. Hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm 5, trong đó hợp chất này được thể hiện bằng công thức:



9. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, và chất mang được dụng.

10. Thuốc ức chế mPGES-1 chứa hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm bất kỳ

trong số các điểm từ 1 đến 8.

11. Thuốc điều trị hoặc phòng ngừa chứng đau, thấp khớp, sốt, viêm xương khớp, xơ cứng động mạch, bệnh Alzheimer, đa xơ cứng, tăng nhãn áp, tăng huyết áp mắt, bệnh vồng mạc thiếu máu cục bộ, xơ cứng bì toàn thân và/hoặc ung thư, mà chứa hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8.

12. Thuốc điều trị hoặc phòng ngừa chứng tăng nhãn áp và/hoặc tăng huyết áp mắt, mà chứa hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, và một hoặc nhiều loại thuốc điều trị tăng nhãn áp khác ở dạng kết hợp.