



(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)



1-0034218

(51)<sup>8</sup> C07D 263/32; A61K 31/421; A61P  
17/00

(13) B

(21) 1-2018-02950

(22) 27/12/2016

(86) PCT/JP2016/088843 27/12/2016

(87) WO 2017/115780 A1 06/07/2017

(30) 2015-256784 28/12/2015 JP

(45) 26/12/2022 417

(43) 26/11/2018 368A

(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

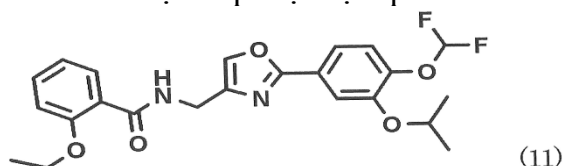
2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan

(72) MURAKAMI, Yoshihiro (JP); MATSUSHITA, Hitoshi (JP); MATSUMOTO, Kengo (JP); OKADA, Minoru (JP); YUKI, Yohei (JP); KOYAMA, Noriyuki (JP); KANAI, Naohiko (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) THUỐC MỠ

(57) Sáng chế đề cập đến thuốc mỡ. Thuốc mỡ theo sáng chế bao gồm một cách ổn định hợp chất oxazol mà có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với PDE4 và được thể hiện bởi công thức (11) sau. Thuốc mỡ có thể được hấp thụ hiệu quả vào da.



**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến thuốc mỡ chứa hợp chất oxazol.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Tài liệu sáng chế 1 và 2 báo cáo hợp chất oxazol có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với phosphodiesteraza 4 (PDE4) và phương pháp tạo ra hợp chất oxazol. PDE4 là chủ yếu trong các tế bào viêm. Ức chế PDE4 làm tăng mức cAMP nội bào, và mức cAMP tăng điều biến giảm đáp ứng viêm thông qua điều biến biểu hiện của TNF- $\alpha$ , IL-23, hoặc xytokin viêm khác. Tăng mức cAMP cũng làm tăng các xytokin kháng viêm, như IL-10. Do đó, hợp chất oxazol được cho là thích hợp để dùng làm tác nhân chống viêm. Ví dụ, hợp chất oxazol được cho là hữu dụng để làm giảm hoặc loại trừ bệnh chàm hoặc viêm da, bao gồm viêm da cơ địa.

Tuy nhiên, cho đến nay không có thuốc mỡ mà chứa ổn định hợp chất oxazol có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với PDE4 và có thể được hấp thụ hiệu quả vào da.

**Tài liệu trích dẫn**

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn quốc tế WO2007/058338 (JP2009-515872A)

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn quốc tế WO2014/034958 (JP2015-528433A)

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Đối tượng của sáng chế là đề xuất thuốc mỡ mà chứa một cách ổn định hợp chất oxazol có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với PDE4 và có thể được hấp thụ hiệu quả vào da.

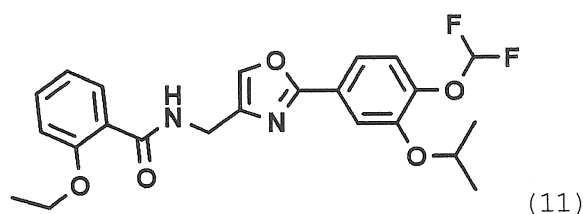
Phương pháp giải quyết vấn đề

Tác giả sáng chế thấy rằng hòa tan hợp chất oxazol, trong số các hợp chất oxazol có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với PDE4, trong dung môi đặc hiệu và hòa tan hoặc phân tán dung dịch thu được trong vật liệu nền có thể tạo ra thuốc mỡ mà chứa ổn định hợp chất oxazol đặc hiệu và có thể được hấp thụ hiệu quả vào da. Tác giả cũng thực hiện các thay đổi và hoàn thành sáng chế.

Cụ thể là, sáng chế bao gồm, ví dụ, các đối tượng sau đây.

Mục 1. Thuốc mỡ chứa hợp chất oxazol được thể hiện bởi công thức (11) sau:

[Chất hóa học 1]



Mục 2. Thuốc mỡ theo mục 1, chứa hợp chất oxazol được hòa tan trong thành phần nền.

Mục 3. Thuốc mỡ theo mục 2, trong đó thành phần nền bao gồm dung môi để hòa tan hợp chất oxazol trong dung môi, và nền thuốc mỡ để phân tán hoặc hòa tan dung môi trong nền thuốc mỡ.

Mục 4. Thuốc mỡ theo mục 3, trong đó nền thuốc mỡ bao gồm hydrocarbon (ưu tiên là, ít nhất một hydrocarbon được chọn từ nhóm bao gồm mỡ dầu hỏa, parafin, sáp, và sáp ong).

Mục 5. Thuốc mỡ theo mục 3 hoặc 4, trong đó dung môi bao gồm hợp chất phân cực mà là chất lỏng ở nhiệt độ phòng (ưu tiên là, ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm etylen carbonat, propylen carbonat, rượu benzyl, triaxetin, *N*-metylpyrrolidon, dietyl sebacat, diisopropyl sebacat, dietyl adipat, diisopropyl adipat, rượu isostearyl, và isopropyl myristat).

Mục 6. Thuốc mỡ theo một mục bất kỳ trong số các mục từ 3 đến 5, trong đó nền thuốc mỡ là

nền thuốc mỡ để phân tán dung môi trong nền thuốc mỡ, và dung môi ở dạng giọt nhỏ, trong đó hợp chất oxazol được hòa tan, được phân tán trong nền thuốc mỡ.

Mục 7. Thuốc mỡ theo một mục bất kỳ trong số các mục từ 3 đến 6, trong đó nền thuốc mỡ bao gồm ít nhất sáp ong.

Mục 8. Thuốc mỡ theo mục 7, trong đó sáp ong không được tẩy trắng bằng hóa chất.

Mục 9. Thuốc mỡ theo một mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8, để dùng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh chàm và viêm da (ưu tiên là viêm da cơ địa).

Mục 10. Thuốc mỡ bao gồm:

(I) hợp chất oxazol được thể hiện bởi công thức (11),

(II) dung môi bao gồm ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm

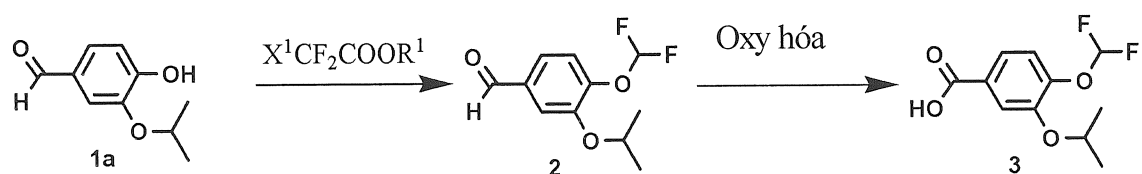
etylen carbonat, propylen carbonat, rượu benzyl, và triaxetin, và

(III) sáp ong,

trong đó thành phần (II) ở dạng giọt nhỏ, trong đó thành phần (I) được hòa tan, được phân tán trong thành phần (III), và các giọt nhỏ có kích thước hạt trung bình bằng 100  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn.

Mục A. Phương pháp tạo ra hợp chất được thể hiện bởi công thức (3)

[Chất hóa học 2]



trong đó  $\text{X}^1$  là halogen, và  $\text{R}^1$  là kim loại kiềm hoặc alkyl bậc thấp, phương pháp bao gồm:

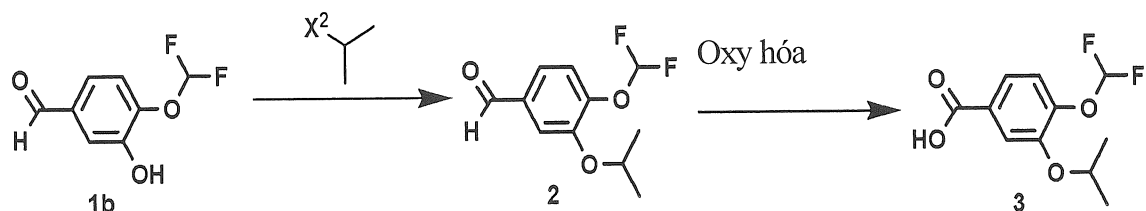
(a) cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (1a) phản ứng với hợp chất được thể hiện bởi

công thức  $X^1CF_2COOR^1$  để tạo ra hợp chất được thể hiện bởi công thức (2); và

(b) oxy hóa hợp chất được thể hiện bởi công thức (2) để tạo ra hợp chất được thể hiện bởi công thức (3).

Mục B. Phương pháp tạo ra hợp chất được thể hiện bởi công thức (3)

[Chất hóa học 3]



trong đó  $X^2$  là halogen, phương pháp bao gồm:

- (a) cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (1b) phản ứng với hợp chất được thể hiện bởi công thức  $X^2CH(CH_3)_2$  để tạo ra hợp chất được thể hiện bởi công thức (2), và
- (b) oxy hóa hợp chất được thể hiện bởi công thức (2) để tạo ra hợp chất được thể hiện bởi công thức (3).

Hiệu quả của sáng chế

Thuốc mỡ theo sáng chế chứa ổn định hợp chất oxazol có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với PDE4, và thuốc mỡ có thể được hấp thụ hiệu quả vào da.

### Mô tả chi tiết sáng chế

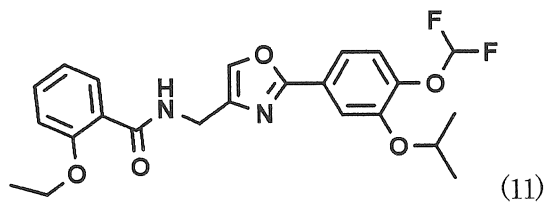
Thuốc mỡ theo sáng chế bao gồm hợp chất oxazol, mà ưu tiên là được hòa tan trong thành phần nền. Hợp chất oxazol có thể chứa trong thuốc mỡ là thành phần hoạt tính. Thành phần nền như được sử dụng ở đây bao gồm dung môi để hòa tan hợp chất oxazol trong dung môi, và một hoặc nhiều nền thuốc mỡ khác. Ưu tiên là nền thuốc mỡ là nền thuốc mỡ trong đó dung môi có thể được phân tán hoặc được hòa tan.

Nói cách khác, thuốc mỡ theo sáng chế bao gồm (I) hợp chất oxazol, mà ưu tiên là được hòa tan trong thành phần nền, và thành phần nền bao gồm (II) dung môi để hòa tan hợp chất oxazol trong dung môi và (III) nền thuốc mỡ.

Ưu tiên hơn là, thuốc mỡ theo sáng chế là thuốc mỡ trong đó thành phần (II) ở dạng giọt nhỏ, trong đó thành phần (I) được hòa tan, được hòa tan hoặc được phân tán trong thành phần (III).

Các ví dụ về hợp chất oxazol (I) bao gồm các hợp chất được thể hiện bởi công thức (11) và (11a) đến (11s) sau. Cụ thể là, hợp chất được thể hiện bởi công thức (11) là được ưu tiên.

[Chất hóa học 4]



Bảng 1

| Công thức số | Công thức cấu trúc |
|--------------|--------------------|
| 11a          |                    |
| 11b          |                    |
| 11c          |                    |
| 11d          |                    |
| 11e          |                    |
| 11f          |                    |
| 11g          |                    |
| 11h          |                    |
| 11i          |                    |
| 11j          |                    |

|     |  |
|-----|--|
| 11k |  |
| 11l |  |
| 11m |  |
| 11n |  |
| 11o |  |
| 11p |  |
| 11q |  |
| 11r |  |
| 11s |  |

Các hợp chất oxazol này cũng có thể được dùng đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Cụ thể là, thuốc mỡ theo sáng chế bao gồm ít nhất một hợp chất



oxazol được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất được thể hiện bởi công thức (11) và (11a) đến (11s).

Mặc dù không có giới hạn cụ thể, hợp chất oxazol (I) có mặt trong thuốc mỡ với lượng ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 phần theo khối lượng, ưu tiên hơn là từ 0,05 đến 7,5 phần theo khối lượng, ưu tiên hơn nữa là từ 0,1 đến 5 phần theo khối lượng, mỗi 100 phần theo khối lượng của thuốc mỡ.

Như đề cập ở trên, hợp chất oxazol ưu tiên là được hòa tan trong dung môi (II). Ưu tiên là dung môi là hợp chất phân cực mà là chất lỏng ở nhiệt độ phòng. Các ví dụ cụ thể về dung môi bao gồm etylen carbonat, propylen carbonat, rượu benzyl, triaxetin, dietyl sebacat, diisopropyl sebacat, dietyl adipat, diisopropyl adipat, axit isostearic, dầu ôliu, hexyldodecanol, dexyl oleat, rượu isostearyl, và isopropyl myristat. Etylen carbonat, propylen carbonat, rượu benzyl, và triaxetin là được ưu tiên hơn, và propylen carbonat và triaxetin là được ưu tiên hơn nữa. Trong các hợp chất này, propylen carbonat là được ưu tiên. Các dung môi này có thể được dùng đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Cụ thể là, ưu tiên là sử dụng etylen carbonat hoặc propylen carbonat đơn lẻ, hoặc kết hợp của etylen carbonat hoặc propylen carbonat với rượu benzyl và/hoặc triaxetin.

Dung môi (II) có mặt trong thuốc mỡ với lượng ưu tiên là lớn hơn 2 phần theo khối lượng, ưu tiên hơn là 2,1 phần theo khối lượng hoặc hơn, và ưu tiên hơn nữa là 2,2 phần theo khối lượng hoặc hơn, mỗi phần theo khối lượng của hợp chất oxazol (I). Hàm lượng của dung môi cũng không bị giới hạn miễn là đạt được hiệu quả của sáng chế. Ví dụ, giới hạn trên ưu tiên là 30 phần theo khối lượng hoặc nhỏ hơn, ưu tiên hơn là 20 phần theo khối lượng hoặc nhỏ hơn, và ưu tiên hơn nữa là 15 phần theo khối lượng hoặc nhỏ hơn.

Dung môi (II) có mặt trong thuốc mỡ với lượng ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 phần theo khối lượng, ưu tiên hơn là từ 0,2 đến 25 phần theo khối lượng, và ưu tiên

hơn nữa là từ 0,5 đến 20 phần theo khối lượng, mỗi 100 phần theo khối lượng của thuốc mỡ.

Dung dịch của hợp chất oxazol trong dung môi ưu tiên là được hòa tan hoặc được phân tán ở dạng giọt nhỏ trong nền thuốc mỡ (III), và ưu tiên hơn là được phân tán ở dạng giọt nhỏ trong nền thuốc mỡ (III).

Các nền thuốc mỡ đã biết để dùng trong việc tạo ra thuốc mỡ có thể được sử dụng làm nền thuốc mỡ (III). Các ví dụ về các nền thuốc mỡ bao gồm các hydrocarbon, và các ví dụ cụ thể hơn bao gồm nền mỡ, cụ thể là sáp tự nhiên, sáp dầu hỏa, và các hydrocarbon khác. Các ví dụ về sáp tự nhiên bao gồm sáp ong (ví dụ, sáp ong không được tẩy trắng, sáp ong được tẩy trắng không bằng hóa chất, và sáp ong được tẩy trắng bằng hóa chất), và sáp carnauba. Các ví dụ về sáp dầu hỏa bao gồm parafin và sáp vi tinh thể. Các ví dụ về các hydrocarbon khác bao gồm parafin lỏng và mỡ dầu hỏa (ví dụ, mỡ dầu hỏa trắng và mỡ dầu hỏa vàng). Các nền thuốc mỡ này có thể được dùng đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều thành phần.

Nền thuốc mỡ (III) có mặt trong thuốc mỡ với lượng ưu tiên là nằm trong khoảng từ 5 đến 5000 phần theo khối lượng, ưu tiên hơn là từ 10 đến 2500 phần theo khối lượng, và ưu tiên hơn nữa là từ 20 đến 1000 phần theo khối lượng, mỗi phần theo khối lượng của hợp chất oxazol (I).

Nền thuốc mỡ (III) có mặt trong thuốc mỡ với lượng ưu tiên là nằm trong khoảng từ 50 đến 99 phần theo khối lượng, ưu tiên hơn là từ 70 đến 98 phần theo khối lượng, và ưu tiên hơn nữa là từ 80 đến 97 phần theo khối lượng, mỗi 100 phần theo khối lượng của thuốc mỡ.

Nền thuốc mỡ (III) ưu tiên là bao gồm ít nhất sáp ong. Ưu tiên là sáp ong để dùng là sáp ong mà không được tẩy trắng bằng hóa chất, bao gồm, ví dụ, sáp ong được tẩy trắng không bằng hóa chất (sáp ong được tẩy trắng không bằng hóa chất) và sáp ong mà không được tẩy trắng (sáp ong không được tẩy trắng).

Sáp ong có mặt trong thuốc mỡ với lượng ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 50 phần theo khối lượng, ưu tiên hơn là từ 0,1 đến 40 phần theo khối lượng, và ưu tiên hơn nữa là từ 0,2 đến 35 phần theo khối lượng, mỗi phần theo khối lượng của hợp chất oxazol (I). Sáp ong có mặt trong thuốc mỡ với lượng ưu tiên là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 phần theo khối lượng, ưu tiên hơn là từ 0,2 đến 9 phần theo khối lượng, ưu tiên hơn nữa là từ 0,4 đến 8 phần theo khối lượng, còn ưu tiên hơn nữa là từ 0,5 đến 7,5 phần theo khối lượng, và đặc biệt ưu tiên là từ 1 đến 5 phần theo khối lượng, mỗi 100 phần theo khối lượng của thuốc mỡ.

Khi nền thuốc mỡ khác được kết hợp với sáp ong, việc kết hợp không bị giới hạn cụ thể. Tuy nhiên, ví dụ, việc kết hợp ưu tiên là bao gồm ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm mỡ dầu hỏa (ưu tiên là mỡ dầu hỏa trắng), parafin lỏng, và parafin và sáp ong.

Ngoài nền thuốc mỡ, thuốc mỡ có thể bao gồm các chất phụ gia khác để dùng trong các thuốc mỡ (cụ thể là, chất phụ gia được), như thành phần thơm, chất tạo màu, chất bảo quản, chất thúc đẩy hấp thụ bao gồm axit alken bậc cao (ví dụ, axit oleic), hoặc thuốc có hiệu quả để điều trị các bệnh về da khác.

Như đề cập ở trên, thuốc mỡ theo sáng chế ưu tiên là thuốc mỡ trong đó dung môi (II), trong đó hợp chất oxazol (I) được hòa tan, được hòa tan hoặc được phân tán ở dạng giọt nhỏ trong nền thuốc mỡ (III). Các ví dụ về phương pháp để tạo ra thuốc mỡ này bao gồm phương pháp bao gồm điều chế dung dịch của thành phần (I) trong thành phần (II), và trộn dung dịch với thành phần (III) kèm khuấy. Trộn kèm khuấy có thể được thực hiện với, ví dụ, máy trộn đồng hóa, máy trộn cánh khuấy, hoặc kết hợp của các máy trộn này.

Khi sử dụng nhiều loại được sử dụng của các nền thuốc mỡ (thành phần (III)), ưu tiên là trộn nhiều nền thuốc mỡ trước. Trong chế phẩm của thành phần (III) chứa nhiều loại của các nền thuốc mỡ, ưu tiên là trộn các nền thuốc mỡ kèm theo gia nhiệt để làm nóng chảy

các chất rắn, như sáp ong. Ví dụ, khi sáp ong và nền thuốc mỡ khác được sử dụng trong kết hợp, sáp ong và nền thuốc mỡ khác ưu tiên là được trộn trước, ưu tiên là kèm theo gia nhiệt.

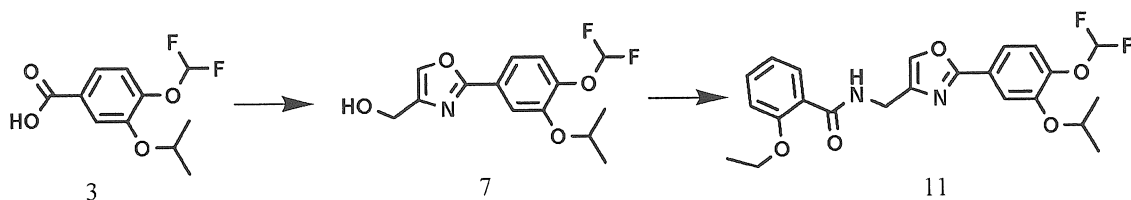
Trong trường hợp thuốc mỡ trong đó thành phần (II), trong đó thành phần (I) được hòa tan, được phân tán ở dạng giọt nhỏ trong thành phần (III), kích thước hạt của các giọt nhỏ được quan sát bằng kính hiển vi phân cực là 100  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, ưu tiên là khoảng 40  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, ưu tiên hơn là khoảng 25  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn, và ưu tiên hơn nữa là khoảng 20  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn. Cụ thể là, ưu tiên là tồn tại không có giọt nhỏ có kích thước hạt lớn hơn 100  $\mu\text{m}$ , ưu tiên hơn là không có giọt nhỏ có kích thước hạt lớn hơn 40  $\mu\text{m}$ , ưu tiên hơn nữa là không có giọt nhỏ có kích thước hạt lớn hơn 25  $\mu\text{m}$ , và vẫn còn ưu tiên hơn nữa là không có giọt nhỏ có kích thước hạt lớn hơn 20  $\mu\text{m}$ . Kích thước hạt trung bình mong muốn của các giọt nhỏ thu được bằng cách điều chỉnh tốc độ khuấy mà tại đó dung dịch được trộn với thành phần (III) kèm khuấy.

Hợp chất oxazol được thể hiện bởi công thức (11) là hợp chất đã biết được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 1 và 2, và có thể được tạo ra theo quy trình được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 hoặc 2.

Hợp chất oxazol được thể hiện bởi công thức (11) có thể còn được tạo ra như mô tả dưới đây. Các hợp chất được sử dụng làm vật liệu khởi đầu dưới đây là đã biết hoặc được tạo ra dễ dàng từ các hợp chất đã biết.

Cụ thể là, hợp chất (3) được tổng hợp đầu tiên, và sau đó hợp chất (7) được tổng hợp từ hợp chất (3). Tiếp theo, hợp chất (11) được tổng hợp từ hợp chất (7). Theo sáng chế, hợp chất được thể hiện bởi công thức A có thể được chỉ ra là hợp chất A hoặc hợp chất (A).

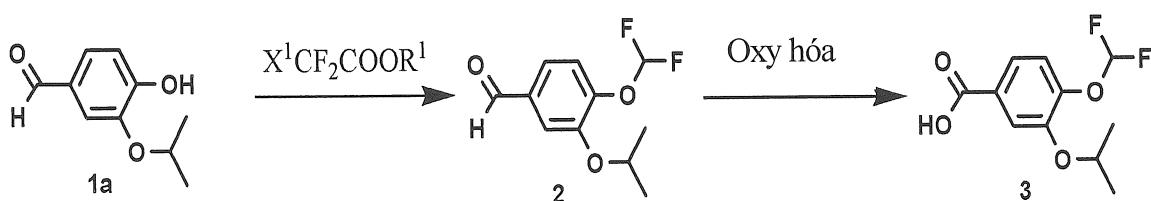
[Chất hóa học 5]



Điều chế hợp chất (3)

Hợp chất (3) có thể được tạo ra, ví dụ, qua các bước phản ứng được minh họa trong sơ đồ phản ứng dưới đây.

[Chất hóa học 6]



Hợp chất (1a) + Hợp chất  $X^1CF_2COOR^1 \rightarrow$  Hợp chất (2)

Hợp chất (2) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (1a) phản ứng với hợp chất  $X^1CF_2COOR^1$  với sự có mặt của bazơ.

Trong hợp chất  $X^1CF_2COOR^1$ ,  $X^1$  thể hiện halogen, và halogen bao gồm flo, clo, brom, và iot, với clo, brom, và iot là được ưu tiên, và clo là được ưu tiên hơn.

$R^1$  thể hiện kim loại kiềm hoặc alkyl bậc thấp. Kim loại kiềm bao gồm lithi, natri, và kali, với natri là được ưu tiên. Alkyl bậc thấp bao gồm C1-C6 (cụ thể là, C1-C4) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ cụ thể bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, 1-etyl propyl, n-pentyl, neopentyl, n-hexyl, isohexyl, và 3-metyl pentyl, với metyl và etyl là được ưu tiên.

Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi thường. Dung môi có thể là dung môi bất kỳ mà không tác động bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm dung môi keton (ví dụ, axeton và metyl etyl keton), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran,

dioxan, diethyl ete, và diglyme), dung môi este (ví dụ, methyl axetat và ethyl axetat), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, axetonitril, *N,N*-dimethylformamit, và dimethyl sulfoxit), dung môi hydrocarbon được halogen hóa (ví dụ, metylen clorua và etylen clorua), và kết hợp của các dung môi này. Ưu tiên là dung môi là *N,N*-dimethylformamit.

Bazơ để dùng có thể là các bazơ vô cơ hoặc các bazơ hữu cơ đã biết. Các ví dụ về các bazơ vô cơ bao gồm kim loại kiềm (ví dụ, natri và kali), hydro carbonat của kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydro carbonat, natri hydro carbonat, và kali hydro carbonat), hydroxit của kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và xêsi hydroxit), carbonat của kim loại kiềm (ví dụ, lithi carbonat, natri carbonat, kali carbonat, và xêsi carbonat), alkoxit bậc thấp (C1-C3) của kim loại kiềm (ví dụ, natri methoxit và natri ethoxit), và hydrua của kim loại kiềm (ví dụ, natri hydrua và kali hydrua). Các ví dụ về các bazơ hữu cơ bao gồm trialkyl amin (ví dụ, trimethylamin, triethylamin, và *N,N*-diisopropyletylamin), pyridin, quinolin, piperidin, imidazol, picolin, 4-dimethylaminopyridin, *N,N*-dimetylanilin, *N*-metylmorpholin, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Khi các bazơ này là chất lỏng, các bazơ này có thể còn được sử dụng làm dung môi. Các bazơ này được dùng đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Ưu tiên là bazơ là carbonat của kim loại kiềm (cụ thể là, natri carbonat hoặc kali carbonat).

Lượng của bazơ để dùng thường là từ 1 đến 10 mol, và ưu tiên là từ 1 đến 6 mol, mỗi mol của hợp chất (1a).

Phản ứng có thể được thực hiện bằng cách thêm tùy ý kim loại kiềm iodua, như kali iodua hoặc natri iodua, làm chất thúc đẩy phản ứng cho hệ phản ứng.

Khi chất thúc đẩy phản ứng được sử dụng, lượng của chất thúc đẩy phản ứng thường là ít nhất 0,01 mol, và ưu tiên là khoảng từ 0,1 đến 2 mol, mỗi mol của  $X^1CF_2COOR^1$ .

Tỷ lệ của hợp chất (1a) và hợp chất  $X^1CF_2COOR^1$  thường là ít nhất 1 mol, ưu tiên là khoảng từ 1 đến 5 mol hợp chất  $X^1CF_2COOR^1$ , mỗi mol của hợp chất (1a).

Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng có thể thường được thực hiện dưới bất kỳ trong số các điều kiện sau đây: kèm theo làm mát, ở nhiệt độ phòng, hoặc kèm theo gia nhiệt. Ưu tiên là phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ bằng từ khoảng 80 đến 120°C trong khoảng từ 1 đến 30 giờ.

Hợp chất (2)  $\rightarrow$  Hợp chất (3)

Hợp chất (3) có thể được tạo ra bằng cách oxy hóa hợp chất (2). Cụ thể là, ví dụ, hợp chất (3) được tạo ra bằng cách đưa hợp chất (2) vào phản ứng trong dung môi với sự có mặt của chất oxy hóa.

Khi hợp chất (2) được phản ứng trong dung môi với sự có mặt của chất oxy hóa, các ví dụ về dung môi để dùng bao gồm nước; rượu, như metanol, etanol, propanol, rượu isopropyl, n-butanol, tert-butanol, và etylen glycol; các hydrocarbon được halogen hóa, như diclometan, clorofom, và carbon tetrachlorua; các ete, như dietyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, monoglyme, và diglyme; các keton, như axeton và metyl etyl keton; các hydrocarbon thơm, như benzen, o-diclobenzen, toluen, và xylen; các este, như metyl axetat, etyl axetat, và butyl axetat; dung môi phân cực không ion hóa, như axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, và hexametylphosphoric triamit; và kết hợp của các dung môi này.

Các chất oxy hóa bao gồm các axit halous, như axit clous, axit iodo, và axit bromo; các muối kim loại kiềm của axit halous, như natri clorit, natri iodit, natri bromit, kali clorit, kali iodit, và kali bromit; các muối kim loại kiềm của axit permanganic, như kali permanganat; axit cromic hoặc các muối kim loại kiềm của chúng, như crom oxit (VI), natri dicloromat, và kali dicloromat; và axit nitric. Khi sử dụng muối kim loại kiềm của axit permanganic, ưu tiên là thực hiện phản ứng với sự có mặt của bazơ vô cơ, như kali hydroxit,

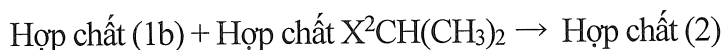
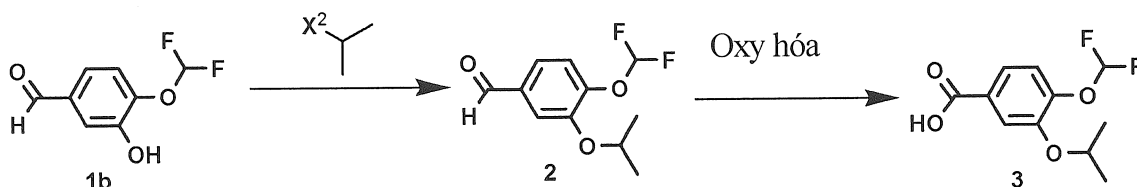
natri hydroxit, natri carbonat, hoặc kali carbonat. Khi sử dụng axit cromic hoặc muối kim loại kiềm của chúng, ưu tiên là thực hiện phản ứng với sự có mặt của axit khoáng như axit sulfuric, hoặc axit hữu cơ như axit axetic. Trong số chúng, đặc biệt là, các axit halous, và các muối kim loại kiềm của axit halous là được đặc biệt ưu tiên.

Lượng của chất oxy hóa để dùng thường là từ 0,5 đến 1 mol hoặc hơn, và ưu tiên là từ 1 đến 10 mol, mỗi mol của hợp chất (2).

Nhiệt độ phản ứng thường là khoảng từ -20 đến 50°C, và ưu tiên là khoảng từ -20°C đến nhiệt độ phòng (25°C). Thời gian phản ứng là khoảng từ 1 đến 30 giờ.

Hợp chất (3) có thể được tạo ra qua các bước phản ứng được minh họa trong sơ đồ phản ứng dưới đây.

[Chất hóa học 7]



Hợp chất (2) có thể còn được tạo ra bằng cách cho hợp chất (1a) phản ứng với hợp chất  $X^2CH(CH_3)_2$  với sự có mặt của bazơ.

Trong hợp chất  $X^2CH(CH_3)_2$ ,  $X^2$  thể hiện halogen, và halogen bao gồm flo, clo, brom, và iot, với clo, brom, và iot là được ưu tiên, và brom là được ưu tiên hơn.

Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi thường. Dung môi có thể là bất kỳ dung môi mà không có tác động bất lợi cho phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm dung môi keton (ví dụ, axeton và metyl etyl keton), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, dietyl ete, và diglyme), dung môi este (ví dụ, metyl axetat và etyl



axetat), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, và dimetyl sulfoxit), dung môi hydrocarbon được halogen hóa (ví dụ, metylen clorua và etylen clorua), và kết hợp của các dung môi này. Ưu tiên là dung môi là *N,N*-dimetylformamit.

Bazơ để dùng có thể là các bazơ vô cơ hoặc các bazơ hữu cơ đã biết. Các ví dụ về các bazơ vô cơ bao gồm kim loại kiềm (ví dụ, natri và kali), hydro carbonat của kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydro carbonat, natri hydro carbonat, và kali hydro carbonat), hydroxit của kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và xêsi hydroxit), carbonat của kim loại kiềm (ví dụ, lithi carbonat, natri carbonat, kali carbonat, và xêsi carbonat), alkoxit bậc thấp (C1-C3) của kim loại kiềm (ví dụ, natri methoxit và natri ethoxit), và hydrua của kim loại kiềm (ví dụ, natri hydrua và kali hydrua). Các bazơ hữu cơ bao gồm các trialkyl amin (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, và *N,N*-diisopropyletylamin), pyridin, quinolin, piperidin, imidazol, picolin, 4-dimetylaminopyridin, *N,N*-dimetylanilin, *N*-metylmorpholin, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Khi các bazơ này là chất lỏng, các bazơ này có thể còn được sử dụng làm dung môi. Các bazơ này được dùng đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều thành phần. Ưu tiên là bazơ là carbonat của kim loại kiềm (cụ thể là, natri carbonat hoặc kali carbonat).

Lượng của bazơ để dùng thường là từ 1 đến 10 mol, và ưu tiên là từ 1 đến 6 mol, mỗi mol của hợp chất (1b).

Phản ứng có thể được thực hiện bằng cách thêm tùy ý kim loại kiềm iodua, như kali iodua hoặc natri iodua, làm chất thúc đẩy phản ứng cho hệ phản ứng.

Khi chất thúc đẩy phản ứng được sử dụng, lượng của chất thúc đẩy phản ứng thường là ít nhất 0,01 mol, và ưu tiên là khoảng từ 0,1 đến 2 mol, mỗi mol của  $X^2CH(CH_3)_2$ .

Tỷ lệ của hợp chất (1b) và hợp chất  $X^2CH(CH_3)_2$  để dùng có thể thường là ít nhất 1

mol, và ưu tiên là khoảng từ 1 đến 5 mol của hợp chất  $X^2CH(CH_3)_2$ , mỗi mol của hợp chất (1b).

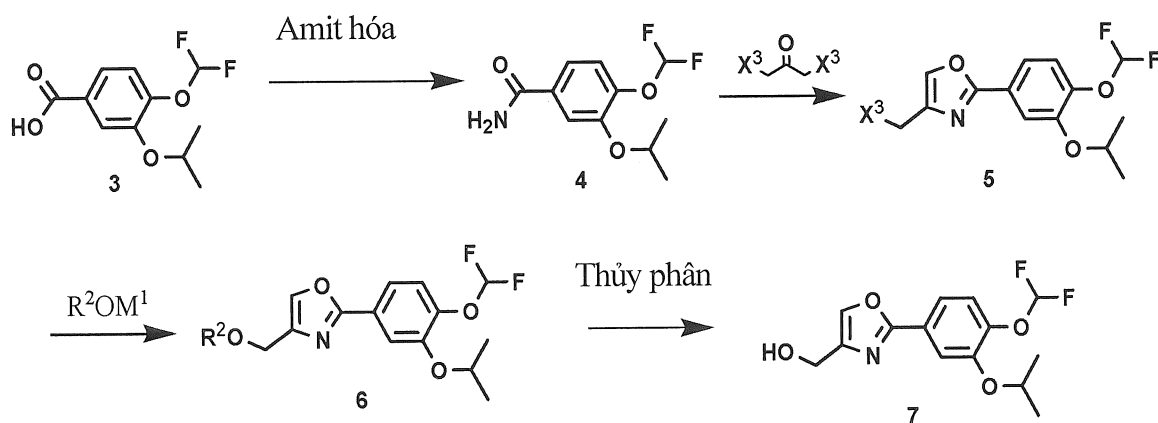
Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng có thể thường được thực hiện dưới bất kỳ trong số các điều kiện sau đây: kèm theo làm mát, ở nhiệt độ phòng, hoặc kèm theo gia nhiệt. Ưu tiên là phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong khoảng từ xung quanh nhiệt độ phòng đến khoảng  $85^\circ\text{C}$  trong khoảng từ 1 đến 30 giờ.

Phương pháp để tạo ra hợp chất (3) từ hợp chất (2) là như được mô tả ở trên.

Điều chế hợp chất (7)

Hợp chất (7) có thể được tạo ra, ví dụ, qua các bước phản ứng được minh họa trong sơ đồ phản ứng dưới đây.

[Chất hóa học 8]



Hợp chất (3)  $\rightarrow$  Hợp chất (4)

Hợp chất (4) có thể được tạo ra bằng cách đưa hợp chất (3) vào phản ứng ngưng tụ với amoniac (phản ứng amit hóa). Phản ứng có thể thường được thực hiện bằng cách cho hợp chất (3) phản ứng với amoniac trong dung môi với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ.

Dung môi có thể là dung môi bất kỳ mà không có tác động bất lợi cho phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi hydrocarbon béo được halogen hóa (ví dụ,

metylen clorua, clorofom, và etylen clorua), dung môi keton (ví dụ, axeton và metyl etyl keton), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, dietyl ete, dimetoxietan, và diglyme), các hydrocarbon thơm (ví dụ, toluen và xylen), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, *N*-metylpyrrolidon, và dimetyl sulfoxit), và kết hợp của các dung môi này. Ưu tiên là dung môi là axetonitril.

Các ví dụ về tác nhân ngưng tụ bao gồm 1,1'-carbonyl diimidazol (CDI), dicyclohexyl carbodiimide (DCC), diisopropyl carbodiimide (DIC), 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (EDC hoặc WSC), diphenylphosphoryl azide (DPPA), muối benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphoni (ví dụ, benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphoni hexafluorophosphat), và 2-clo-4,6-dimetoxytriazin (CDMT). Ưu tiên là tác nhân ngưng tụ là CDI.

Lượng của tác nhân ngưng tụ để dùng thường là ít nhất 1 mol, và ưu tiên là khoảng từ 1 đến 5 mol, mỗi mol của hợp chất (3).

Cùng với tác nhân ngưng tụ, chất phụ gia (chất hoạt hóa), như 1-hydroxy benzotriazol (HOBt) và *N*-hydroxy succinimide (HOSu), có thể được sử dụng tùy ý.

Khi chất phụ gia được sử dụng, lượng của chất phụ gia thường là ít nhất 1 mol, và ưu tiên là khoảng từ 1 đến 5 mol, mỗi mol của tác nhân ngưng tụ.

Phản ứng có thể còn được thực hiện bằng cách thêm tùy ý bazơ. Các ví dụ về bazơ bao gồm amin bậc ba, như triethylamin và *N,N*-diisopropyletylamin; và các hợp chất thơm chứa nitơ, như pyridin và 4-dimethylaminopyridin.

Khi bazơ được sử dụng, lượng của bazơ thường là ít nhất 1 mol, và ưu tiên là khoảng từ 1 đến 5 mol, mỗi mol của hợp chất (5).

Amoniac thường được sử dụng là nước amoniac. Lượng của amoniac để dùng

thường là ít nhất 1 mol, và ưu tiên là khoảng từ 1 đến 10 mol, mỗi mol của hợp chất (3).

Phản ứng thường được thực hiện bằng cách cho phản ứng hợp chất (3) với tác nhân ngưng tụ, tùy ý với chất phụ gia, để điều chế este hoạt hóa, và cho phản ứng este hoạt hóa với amoniac.

Nhiệt độ phản ứng để điều chế este hoạt hóa và phản ứng tiếp theo với amoniac không bị giới hạn cụ thể. Điều chế và phản ứng có thể thường được thực hiện dưới bất kỳ trong số các điều kiện sau đây: kèm theo làm mát, ở nhiệt độ phòng, hoặc kèm theo gia nhiệt. Ưu tiên là phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong khoảng từ nhiệt độ làm mát bằng đá đến khoảng nhiệt độ phòng trong khoảng từ 1 đến 30 giờ.

Hợp chất (4)  $\rightarrow$  Hợp chất (5)

Hợp chất (5) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (4) phản ứng với hợp chất  $\text{CO}(\text{CH}_2\text{X}^3)_2$ .

Trong hợp chất  $\text{CO}(\text{CH}_2\text{X}^3)_2$ ,  $\text{X}^3$  thể hiện halogen. Halogen được thể hiện bởi  $\text{X}^3$  bao gồm flo, clo, brom, và iot, với clo, brom, và iot là được ưu tiên.

Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi thường. Dung môi có thể là bất kỳ dung môi mà không có tác động bất lợi cho phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi hydrocarbon béo được halogen hóa (ví dụ, metylen clorua, clorofom, và etylen clorua), dung môi keton (ví dụ, axeton và metyl etyl keton), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, dietyl ete, dimetoxietan, và diglyme), các hydrocarbon thơm (ví dụ, toluen và xylen), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, *N*-metylpyrrolidon, và dimetyl sulfoxit), và kết hợp của các dung môi này. Ưu tiên là dung môi là hydrocarbon thơm (ví dụ, toluen và xylen).

Tỷ lệ của hợp chất (4) và hợp chất  $\text{CO}(\text{CH}_2\text{X}^3)_2$  để dùng thường là ít nhất 1 mol, ưu

tiên là khoảng từ 1 đến 5 mol của hợp chất  $\text{CO}(\text{CH}_2\text{X}^3)_2$ , mỗi mol của hợp chất (4).

Tùy ý, tác nhân khử nước có thể được sử dụng. Các ví dụ về tác nhân khử nước bao gồm zeolit tổng hợp, mà cụ thể là bao gồm sàng phân tử (MS)3A, MS4A, và zeolit tương tự khác với các lỗ rỗng nhỏ.

Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng có thể thường được thực hiện dưới bất kỳ trong số các điều kiện sau đây: kèm theo làm mát, ở nhiệt độ phòng, hoặc kèm theo gia nhiệt. Ưu tiên là phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong khoảng từ xung quanh nhiệt độ phòng đến khoảng  $200^\circ\text{C}$  trong khoảng từ 1 đến 30 giờ. Việc sử dụng phương pháp này cho phép vòng oxazol tạo thành ở hiệu suất cao.

Hợp chất (5)  $\rightarrow$  Hợp chất (6)

Hợp chất (6) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (5) phản ứng với hợp chất  $\text{R}^2\text{OM}^1$ . Trong hợp chất  $\text{R}^2\text{OM}^1$ ,  $\text{R}^2$  thể hiện alkanoyl, và  $\text{M}^1$  thể hiện kim loại kiềm.

Alkanoyl được thể hiện bởi  $\text{R}^2$  bao gồm C1-C6 (cụ thể là, C1-C4) alkanoyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ cụ thể về alkanoyl bao gồm formyl, axetyl, n-propionyl, isopropionyl, n-butyryl, isobutyryl, sec-butyryl, tert-butyryl, và hexanoyl, với formyl, axetyl, n-propionyl, và isopropionyl là được ưu tiên, và axetyl là được ưu tiên hơn.

Kim loại kiềm được thể hiện bởi  $\text{M}^1$  bao gồm lithi, natri, và kali, với natri và kali là được ưu tiên.

Các ví dụ cụ thể về hợp chất  $\text{R}^2\text{OM}^1$  bao gồm natri axetat và kali axetat.

Phản ứng có thể được thực hiện với sự có mặt của dung môi thường. Dung môi có thể là bất kỳ dung môi mà không tác động bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm dung môi keton (ví dụ, axeton và metyl etyl keton), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, dietyl ete, và diglyme), dung môi este (ví dụ, metyl axetat và etyl axetat), dung môi

phân cực không ion hóa (ví dụ, axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, và dimetyl sulfoxit), dung môi hydrocarbon được halogen hóa (ví dụ, metylen clorua và etylen clorua), và kết hợp của các dung môi này. Ưu tiên là dung môi là *N,N*-dimetylformamit.

Tỷ lệ của hợp chất (5) và hợp chất  $R^2OM^1$  để dùng thường là ít nhất 1 mol, và ưu tiên là khoảng từ 1 đến 5 mol của hợp chất  $R^2OM^1$ , mỗi mol của hợp chất (5).

Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng có thể thường được thực hiện dưới bất kỳ trong số các điều kiện sau đây: kèm theo làm mát, ở nhiệt độ phòng, hoặc kèm theo gia nhiệt. Ưu tiên là phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ trong khoảng từ xung quanh nhiệt độ phòng đến khoảng 120°C trong khoảng từ 1 đến 30 giờ.

Hợp chất (6)  $\rightarrow$  Hợp chất (7)

Hợp chất (7) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân hợp chất (6). Thủy phân hợp chất (6) có thể thường được thực hiện trong dung môi với sự có mặt của bazơ.

Dung môi có thể là bất kỳ dung môi mà không tác động bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm nước, các dung môi rượu (ví dụ, metanol, etanol, isopropanol, và n-butanol), dung môi keton (ví dụ, axeton và metyl etyl keton), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, dietyl ete, dimetoxietan, và diglyme), và axetonitril. Các ví dụ được ưu tiên về dung môi bao gồm kết hợp dung môi của nước và dung môi rượu (metanol hoặc etanol). Các dung môi rượu (cụ thể là, metanol và etanol) là được ưu tiên.

Các ví dụ về bazơ bao gồm hydroxit của kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và xêsi hydroxit). Thông thường, hydroxit của kim loại kiềm có thể được sử dụng dưới dạng dung dịch nước. Các ví dụ về dung dịch nước bao gồm dung dịch nước natri hydroxit.

Lượng của bazơ để dùng thường là ít nhất 1 mol, và ưu tiên là khoảng từ 1 đến 5 mol,

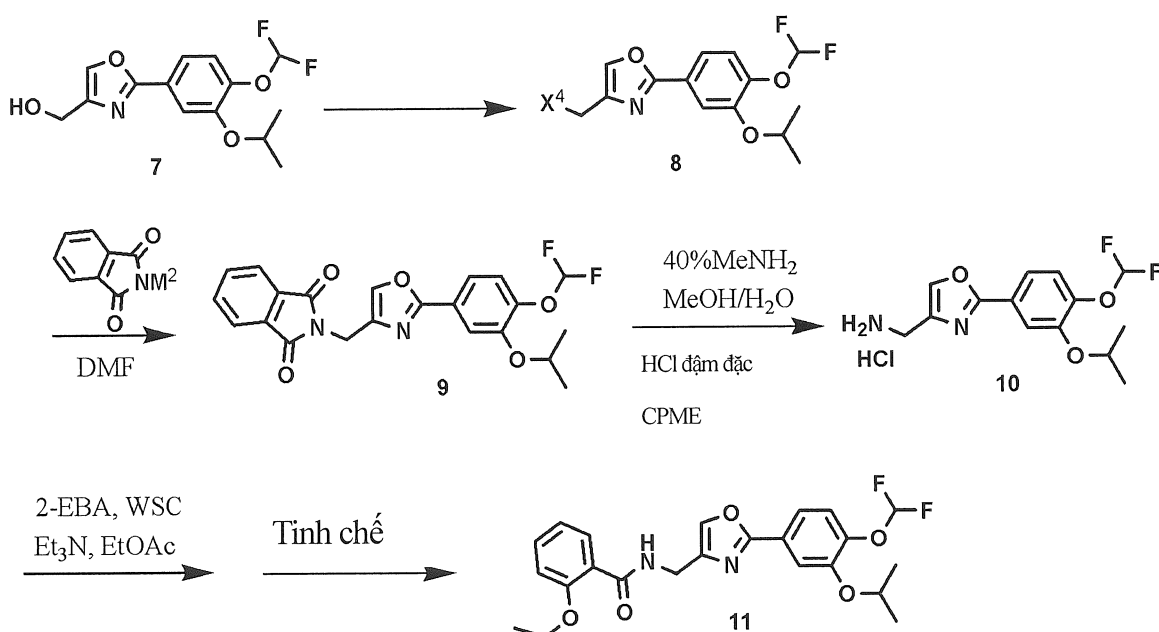
mỗi mol của hợp chất (6).

Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng có thể thường được thực hiện dưới bất kỳ trong số các điều kiện sau đây: kèm theo làm mát, ở nhiệt độ phòng, hoặc kèm theo gia nhiệt. Ưu tiên là phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong khoảng từ xung quanh nhiệt độ phòng đến khoảng 85°C trong khoảng từ 1 đến 30 giờ.

Điều chế Hợp chất (11)

Hợp chất (11) có thể được tạo ra, ví dụ, qua các bước phản ứng được minh họa trong sơ đồ phản ứng dưới đây.

[Chất hóa học 9]



Hợp chất (7) → Hợp chất (8)

Hợp chất (8) có thể được tạo ra bằng cách chuyển đổi nhóm hydroxy của hợp chất (7) thành nhóm rời chuyển ( $X^4$ ).

Các ví dụ về nhóm rời chuyển được thể hiện bởi  $X^4$  bao gồm halogen (ví dụ, flo, clo, brom, và iot) và sulfonyloxy hữu cơ (ví dụ, *p*-toluensulfonyloxy, metansulfonyloxy,

triflometansulfonyloxy, nonaflobutansulfonyloxy, và *o*-nitrobenzolsulfonyloxy). Halogen là được ưu tiên, và brom là được ưu tiên hơn.

Hợp chất (8'), trong đó nhóm rời chuyển được thể hiện bởi  $X^4$  là sulfonyloxy hữu cơ, có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (7) phản ứng với halogenua sulfonyl hữu cơ hoặc sulfonic axit anhydrit hữu cơ chứa nhóm sulfonyl hữu cơ trong dung môi với sự có mặt của bazơ.

Dung môi có thể là bất kỳ dung môi mà không tác động bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm dung môi keton (ví dụ, axeton và metyl etyl keton), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, dietyl ete, dimetoxietan, và diglyme), dung môi este (ví dụ, metyl axetat và etyl axetat), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, và dimetyl sulfoxit), dung môi hydrocarbon được halogen hóa (ví dụ, metylen clorua và etylen clorua), và kết hợp của các dung môi này. Ưu tiên là dung môi là dung môi este (cụ thể là, etyl axetat v.v.).

Bazơ để dùng có thể là các bazơ vô cơ hoặc các bazơ hữu cơ đã biết. Các ví dụ về các bazơ vô cơ bao gồm hydro carbonat của kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydro carbonat, natri hydro carbonat, và kali hydro carbonat), hydroxit của kim loại kiềm (ví dụ, lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và xêsi hydroxit), carbonat của kim loại kiềm (ví dụ, lithi carbonat, natri carbonat, kali carbonat, và xêsi carbonat), và hydrua của kim loại kiềm (ví dụ, natri hydrua và kali hydrua). Các bazơ hữu cơ bao gồm các trialkyl amin (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, và *N,N*-diisopropyletylamin), pyridin, quinolin, piperidin, imidazol, picolin, 4-dimetylaminopyridin, *N,N*-dimetylanilin, *N*-metylmorpholin, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Khi các bazơ này là chất lỏng, các bazơ này có thể còn được sử dụng làm dung môi. Các bazơ này có thể được dùng đơn lẻ hoặc ở dạng kết hợp của hai hoặc nhiều thành phần.



Ưu tiên là bazơ là *N,N*-diisopropyletylamin, và trietylamin, và ưu tiên hơn là *N,N*-diisopropyletylamin. Cụ thể là, *N,N*-diisopropyletylamin là được ưu tiên vì việc sử dụng *N,N*-diisopropyletylamin có thể làm tăng đáng kể hiệu suất.

Các ví dụ về halogenua sulfonyl hữu cơ bao gồm *p*-toluensulfonyl halogenua, metansulfonyl halogenua, triflometansulfonyl halogenua, nonaflobutansulfonyl halogenua, và *o*-nitrobenzolsulfonyl halogenua. Các ví dụ về halogenua bao gồm clorua và bromua, với clorua là được ưu tiên. Đặc biệt là halogenua sulfonyl hữu cơ được ưu tiên bao gồm metansulfonyl clorua.

Các ví dụ về sulfonic axit anhydrit hữu cơ bao gồm *p*-toluensulfonic axit anhydrit, metansulfonic axit anhydrit, triflosulfonic axit anhydrit, nonaflobutansulfonic axit anhydrit, và *o*-nitrobenzensulfonic axit anhydrit.

Lượng của bazơ để dùng thường là từ 1 đến 10 mol, và ưu tiên là từ 1 đến 6 mol, mỗi mol của hợp chất (7).

Lượng của halogenua sulfonyl hữu cơ hoặc sulfonic axit anhydrit hữu cơ để dùng thường là từ 1 đến 5 mol, và ưu tiên là từ 1 đến 2 mol, mỗi mol của hợp chất (7).

Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng có thể thường được thực hiện dưới bất kỳ trong số các điều kiện sau đây: kèm theo làm mát, ở nhiệt độ phòng, hoặc kèm theo gia nhiệt. Ưu tiên là phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ là khoảng từ 0 đến 60°C trong khoảng từ 1 đến 30 giờ.

Phản ứng được mô tả ở trên tạo ra hợp chất (8'), trong đó nhóm rời chuyển được thể hiện bởi X<sup>4</sup> là sulfonyloxy hữu cơ.

Hợp chất (8''), trong đó nhóm rời chuyển được thể hiện bởi X<sup>4</sup> là halogen, có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (8') phản ứng với tác nhân halogen hóa trong dung môi.

Khi nhóm rời chuyển được thể hiện bởi  $X^4$  là halogen, halogen bao gồm flo, clo, brom, và iot, với clo, brom, và iot là được ưu tiên và clo là được ưu tiên hơn.

Dung môi có thể là bất kỳ dung môi mà không tác động bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm dung môi keton (ví dụ, axeton và metyl etyl keton), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, dietyl ete, dimetoxietan, và diglyme), dung môi este (ví dụ, metyl axetat và etyl axetat), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, và dimetyl sulfoxit), dung môi hydrocarbon được halogen hóa (ví dụ, metylen clorua và etylen clorua), và kết hợp của các dung môi này.

Các ví dụ về tác nhân halogen hóa bao gồm halogenua của kim loại kiềm (ví dụ, lithi clorua, lithi bromua, và lithi iodua), và halogenua của amoni bậc bốn (ví dụ, tetrabutylamoni clorua và tetrabutylamoni bromua). Ưu tiên là tác nhân halogen hóa là halogenua của kim loại kiềm (cụ thể là, lithi bromua).

Lượng của tác nhân halogen hóa để dùng thường là từ 1 đến 5 mol, và ưu tiên là từ 1 đến 3 mol, mỗi mol của hợp chất (8').

Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng có thể thường được thực hiện dưới bất kỳ trong số các điều kiện sau đây: kèm theo làm mát, ở nhiệt độ phòng, hoặc kèm theo gia nhiệt. Ưu tiên là phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ khoảng từ 0 đến 60°C trong khoảng từ 1 đến 30 giờ.

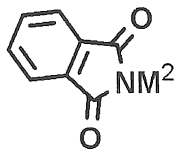
Bước tạo ra hợp chất (8') từ hợp chất (7) và bước tạo ra hợp chất (8'') từ hợp chất (8') được tiến hành một cách độc lập. Tùy ý, cả hai bước có thể được thực hiện trong một bình.

Hợp chất (8) thu được (bao gồm các hợp chất (8') và (8'')) được đưa vào bước phản ứng sau đây.

Hợp chất (8)  $\rightarrow$  Hợp chất (9)

Hợp chất (9) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (8) phản ứng với hợp chất được thể hiện bởi công thức sau đây:

[Chất hóa học 10]



trong đó  $M^2$  thể hiện kim loại kiềm (mà có thể sau đây được gọi là "hợp chất phthalimit  $M^2$ "). Các ví dụ về kim loại kiềm được thể hiện bởi  $M^2$  bao gồm lithi, natri, và kali, với kali là được ưu tiên.

Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi thường. Dung môi có thể là bất kỳ dung môi mà không tác động bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm dung môi keton (ví dụ, axeton và metyl etyl keton), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, diethyl ete, dimetoxietan, và diglyme), dung môi este (ví dụ, metyl axetat và etyl axetat), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, và dimetyl sulfoxit), dung môi hydrocarbon được halogen hóa (ví dụ, metylen clorua và etylen clorua), và kết hợp của các dung môi này. Dung môi được ưu tiên hơn là *N,N*-dimetylformamit.

Tỷ lệ của hợp chất (8) và phthalimit  $M^2$  hợp chất thường là ít nhất 1 mol, và ưu tiên là khoảng từ 1 đến 5 mol của hợp chất phthalimit  $M^2$ , mỗi mol của hợp chất (8).

Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng có thể thường được thực hiện dưới bất kỳ trong số các điều kiện sau đây: kèm theo làm mát, ở nhiệt độ phòng, hoặc kèm theo gia nhiệt. Phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ bằng khoảng 0 đến 100°C trong khoảng từ 1 đến 30 giờ.

Hợp chất (9) → Hợp chất (10)

Hợp chất (10) có thể được tạo ra bằng cách cho hợp chất (9) phản ứng với metylamin.

Phản ứng có thể được thực hiện trong dung môi thường. Dung môi có thể là bất kỳ dung môi mà không tác động bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm nước, các dung môi rượu (ví dụ, metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol, trifloetanol, và etylen glycol), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, dietyl ete, dimetoxyetan, và diglyme), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, và dimetyl sulfoxit), và kết hợp của các dung môi này. Ưu tiên là dung môi là kết hợp dung môi của nước và dung môi rượu (cụ thể là, metanol hoặc etanol).

Metylamin có thể thường được sử dụng dưới dạng dung dịch nước metylamin.

Lượng của metylamin để dùng thường là từ 1 đến 10 mol, và ưu tiên là từ 1 đến 5 mol, mỗi mol của hợp chất (9).

Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng có thể thường được thực hiện dưới bất kỳ trong số các điều kiện sau đây: kèm theo làm mát, ở nhiệt độ phòng, hoặc kèm theo gia nhiệt. Ưu tiên là phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong khoảng từ xung quanh nhiệt độ phòng đến khoảng 100°C trong khoảng từ 10 phút đến 30 giờ.

Hợp chất (10) thu được là hợp chất amin bậc nhất. Hợp chất (10) có thể tùy ý được chuyển đổi thành muối được tạo thành với axit từ quan điểm về khả năng thực hiện. Muối có thể được tạo thành theo phương pháp đã biết. Axit có thể được chọn từ khoảng rộng các axit hữu cơ hoặc axit vô cơ. Các axit hữu cơ bao gồm các axit carboxylic hữu cơ, như axit formic, axit axetic, axit lactic, axit tartaric, và axit succinic; và các axit sulfonic, như axit metansulfonic, axit toluensulfonic, và axit naphthalenesulfonic. Các ví dụ về các axit vô cơ bao gồm axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, và axit phosphoric.

Dung môi để dùng trong việc tạo muối có thể là bất kỳ dung môi mà không tác động bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi rượu (ví dụ, metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol, trifloetanol, và etylen glycol), dung môi keton (ví dụ, axeton và metyl etyl keton), dung môi ete (ví dụ, xyclopentyl metyl ete (CPME), tetrahydrofuran, dioxan, dietyl ete, dimetoxyetan, và diglyme), dung môi este (ví dụ, metyl axetat và etyl axetat), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, và dimetyl sulfoxit), và kết hợp của các dung môi này. Ưu tiên là dung môi là dung môi ete (cụ thể là, CPME).

Hợp chất (10) → Hợp chất (11)

Hợp chất (11) có thể được tạo ra bằng cách đưa hợp chất (10) vào phản ứng ngưng tụ với axit 2-etoxybenzoic.

Phản ứng ngưng tụ thường được thực hiện trong dung môi với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ. Khi hợp chất (10) là muối được tạo thành với axit, hợp chất (10) có thể được chuyển đổi thành amin tự do bậc nhất bằng cách loại axit khỏi muối sử dụng bazơ (ví dụ, các bazơ vô cơ, như natri hydroxit, kali hydroxit, natri carbonat, và natri hydro carbonat; và các bazơ hữu cơ, như trietylamin và *N,N*-diisopropyletylamin) trước khi thực hiện phản ứng.

Dung môi có thể là bất kỳ dung môi mà không tác động bất lợi đến phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi hydrocarbon béo được halogen hóa (ví dụ, metylen clorua, clorofom, và etylen clorua), dung môi keton (ví dụ, axeton và metyl etyl keton), dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran, dioxan, dietyl ete, dimetoxyetan, và diglyme), dung môi este (ví dụ, metyl axetat và etyl axetat), các hydrocarbon thơm (ví dụ, toluen và xylen), dung môi phân cực không ion hóa (ví dụ, axetonitril, *N,N*-dimetylformamit, *N*-metylpyrrolidon, và dimetyl sulfoxit), và kết hợp của các dung môi này. Ưu tiên là dung môi là dung môi keton (cụ thể là, axeton và metyl etyl keton), dung môi ete (cụ thể là, tetrahydrofuran, dioxan, dietyl

ete, và dimetoxyetan), và dung môi este (ví dụ, methyl axetat và ethyl axetat).

Các ví dụ về tác nhân ngưng tụ bao gồm 1,1'-carbonyl diimidazol (CDI), dicyclohexyl carbodiimide (DCC), diisopropyl carbodiimide (DIC), 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (EDC hoặc WSC), diphenylphosphoryl azide (DPPA), muối benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium (ví dụ, benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate), và 2-chloro-4,6-dimethoxytriazine (CDMT). Ưu tiên là tác nhân ngưng tụ là CDI hoặc WSC.

Lượng của tác nhân ngưng tụ để dùng thường là ít nhất 0,5 mol, và ưu tiên là khoảng từ 1 đến 5 mol, mỗi mol của axit 2-ethoxybenzoic.

Cùng với tác nhân ngưng tụ, chất phụ gia (chất hoạt hóa), như 1-hydroxybenzotriazole (HOBt) hoặc *N*-hydroxy succinimide (HOSu), có thể tùy ý được sử dụng.

Lượng của chất phụ gia để dùng thường là ít nhất 1 mol, và ưu tiên là khoảng từ 1 đến 5 mol, mỗi mol của tác nhân ngưng tụ.

Phản ứng có thể được thực hiện bằng cách thêm tùy ý bazơ. Các ví dụ về bazơ bao gồm amin bậc ba, như triethylamin và *N,N*-diisopropylethylamin; và các hợp chất thơm chứa nitơ, như pyridin và 4-dimethylaminopyridin.

Khi bazơ được sử dụng, lượng của bazơ có thể thường là ít nhất 0,5 mol, và ưu tiên là khoảng từ 1 đến 5 mol, mỗi mol của tác nhân ngưng tụ.

Tỷ lệ của hợp chất (10) và axit 2-ethoxybenzoic thường là ít nhất 1 mol, và ưu tiên là khoảng từ 1 đến 2 mol của axit 2-ethoxybenzoic, mỗi mol của hợp chất (10).

Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng có thể thường được thực hiện dưới bất kỳ trong số các điều kiện sau đây: kèm theo làm mát, ở nhiệt độ phòng, hoặc kèm theo gia nhiệt. Ưu tiên là phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ bằng khoảng từ 0 đến

100°C trong khoảng từ 1 đến 30 giờ.

Theo sáng chế, thuật ngữ "bao gồm" bao gồm "cơ bản gồm có" và "gồm". Sáng chế bao hàm tất cả các kết hợp của các yếu tố được mô tả trong sáng chế.

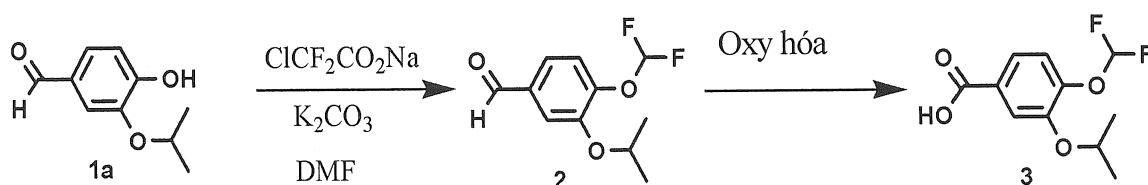
### Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần sau đây mô tả chi tiết sáng chế. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ điều chế 1: Điều chế 1 của hợp chất (3)

Hợp chất (3) được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau đây.

[Chất hóa học 11]



10,00 g (55,5 mmol) hợp chất (1a) và 9,20 g (66,6 mmol) kali carbonat được thêm vào 40 ml *N,N*-dimetylformamit và 6 ml nước, và hỗn hợp được khuấy đến khi tỏa nhiệt giảm xuống. 16,92 g (111 mmol) natri clodifloaxetat được thêm vào đó, và hỗn hợp được phản ứng ở khoảng từ 95 đến 110°C trong 3 giờ. 80 ml butyl axetat và 80 ml nước được thêm vào dung dịch phản ứng, và dung dịch được chia phần. 80 ml nước được thêm lại vào lớp hữu cơ, sau đó chia phần. 3 ml axit clohydric đậm đặc được thêm vào lớp hữu cơ, và hỗn hợp được khuấy ở khoảng từ 60 đến 70°C trong 30 phút. 40 ml nước và 10 ml dung dịch nước natri hydroxit 25% được thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chia phần. 5,93 g (61,1 mmol) axit sulfamic và 10 ml nước được thêm vào lớp hữu cơ, và 22,08 g (61,0 mmol) dung dịch nước natri clorit 25% được thêm nhỏ giọt vào đó ở nhiệt độ bằng 20°C hoặc thấp hơn. Hỗn hợp được phản ứng ở 20°C hoặc thấp hơn trong 15 phút, và 10 ml dung dịch nước

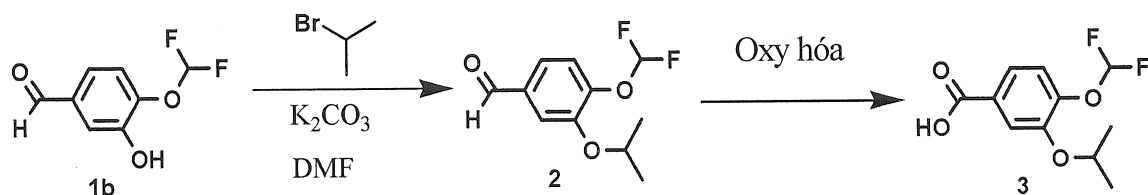
natri hydroxit 25% được thêm nhỏ giọt vào đó ở nhiệt độ bằng 20°C hoặc thấp hơn, sau đó rót vào 83,95 g (66,6 mmol) dung dịch nước natri sulfit 10%. Ngoài ra, 2 ml axit clohydric đậm đặc được thêm và hỗn hợp được chia phần, sau đó cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm. 40 ml metanol, 80 ml nước, và 10 ml dung dịch nước natri hydroxit 25% được thêm vào cặn được cô để hòa tan cặn, và 5 ml axit clohydric đậm đặc được thêm nhỏ giọt vào đó để kết tủa tinh thể. Các tinh thể kết tủa được gom bằng cách lọc và được làm khô ở 80°C, nhờ đó thu được 11,81 g (hiệu suất: 86,4%) của hợp chất (3) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,70 (2H, dd,  $J = 6,4 \text{ Hz}, 2,0 \text{ Hz}$ ), 7,22 (1H, d,  $J = 9,2 \text{ Hz}$ ), 6,66 (1H, t,  $J = 74,8 \text{ Hz}$ ), 4,66 (1H, sept,  $J = 6,0 \text{ Hz}$ ), 1,39 (6H, d,  $J = 6,0 \text{ Hz}$ ).

Ví dụ điều chế 2: Điều chế 2 của hợp chất (3)

Hợp chất (3) được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau đây.

[Chất hóa học 12]



10,00 g (53,2 mmol) hợp chất (1b), 9,55 g (69,1 mmol) kali carbonat, và 8,50 g (69,1 mmol) isopropyl bromua được thêm vào 40 ml *N,N*-dimetylformamit, và hỗn hợp được phản ứng ở khoảng từ 75 đến 85°C trong 2 giờ. 80 ml butyl axetat và 80 ml nước được thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chia phần. 5,68 g (58,5 mmol) axit sulfamic và 10 ml nước được thêm vào lớp hữu cơ, và 21,15 g (58,5 mmol) dung dịch nước natri clorit 25% được thêm nhỏ giọt vào đó ở 20°C hoặc thấp hơn, sau đó phản ứng trong 15 phút. 10 ml dung dịch nước natri hydroxit 25% được thêm vào đó ở 20°C hoặc thấp hơn, và tiếp theo 80,41 g (63,8 mmol) dung dịch nước natri sulfit 10% được rót vào. Ngoài ra, 2 ml axit clohydric đậm đặc được thêm, và hỗn hợp được chia phần, sau đó cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm. 40 ml

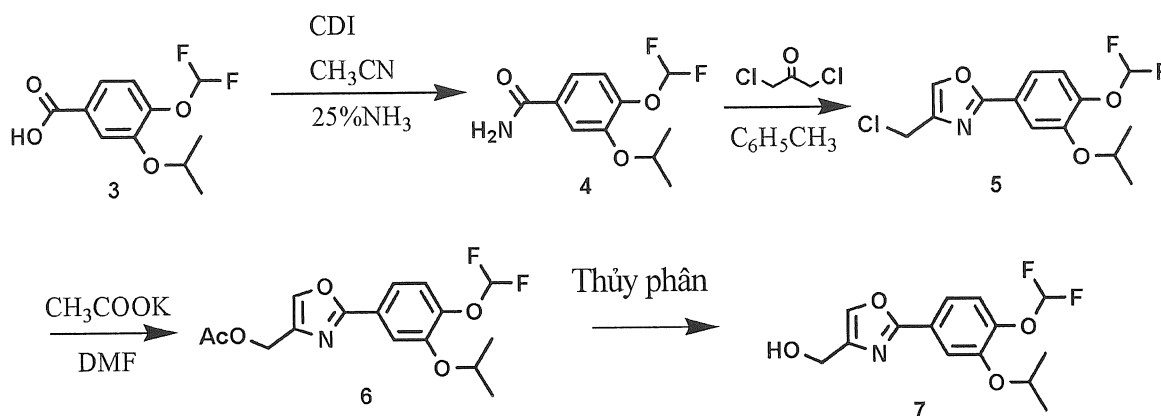


metanol, 80 ml nước, và 10 ml dung dịch nước natri hydroxit 25% được thêm vào cặn được cô, và cặn được hòa tan, sau đó thêm nhỏ giọt 5 ml axit clohydric đậm đặc để kết tủa tinh thể. Các tinh thể kết tủa được gom bằng cách lọc và được làm khô ở 80°C, nhờ đó thu được 12,09 g (hiệu suất: 92,4%) của hợp chất (3) là chất rắn màu trắng.

Ví dụ điều chế 3: Điều chế hợp chất (7)

Hợp chất (7) được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau đây.

[Chất hóa học 13]



Tổng hợp hợp chất (4)

10,00 g (40,6 mmol) hợp chất (3) được thêm vào 25 ml axetonitril ở nhiệt độ phòng và được khuấy. 7,90 g (48,7 mmol) carbonyl diimidazol được thêm từ từ, và hỗn hợp được phản ứng ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. 10 ml (134 mmol) 25% nước amoniac được thêm vào 120 ml nước và được làm nguội đến 10°C hoặc thấp hơn, sau đó thêm nhỏ giọt dung dịch phản ứng vào đó. Các tinh thể kết tủa được gom bằng cách lọc và được làm khô ở 80°C, nhờ đó thu được 9,25 g (hiệu suất: 92,9%) của hợp chất (4) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,54 (1H,d,J = 1,6 Hz), 7,25 (1H,dd,J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,17 (1H,d,J = 8,0 Hz), 6,62 (1H,t,J = 75,0), 5,96 (2H,br-d,J = 75,2 Hz), 4,66 (1H,sept,J = 6,13 Hz), 1,36 (6H,d,J = 6,0 Hz).

### Tổng hợp hợp chất (5)

10,00 g (40,8 mmol) hợp chất (4) và 6,21 g (48,9 mmol) 1,3-dicloaxeton được thêm vào 10 ml toluen ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được phản ứng dưới hồi lưu trong 3 giờ. 60 ml toluen, 20 ml nước, và 2 ml dung dịch nước natri hydroxit 25% được thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chia phần. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được hợp chất (5) là chất rắn hơi nâu (sau khi tái tinh thể hóa: chất bột vàng mịn).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,69 (1H,d,J = 0,8 Hz), 7,64 (1H,d,J = 2,0 Hz), 7,58 (1H,dd,J = 8,0 Hz, 1,6 Hz), 7,21 (1H,d,J = 8,0 Hz), 6,61 (1H,t,J = 75,0 Hz), 4,69 (1H,sept,J = 6,1 Hz), 4,56 (2H,s), 1,38 (6H,d,J = 6,0 Hz).

### Tổng hợp hợp chất (7)

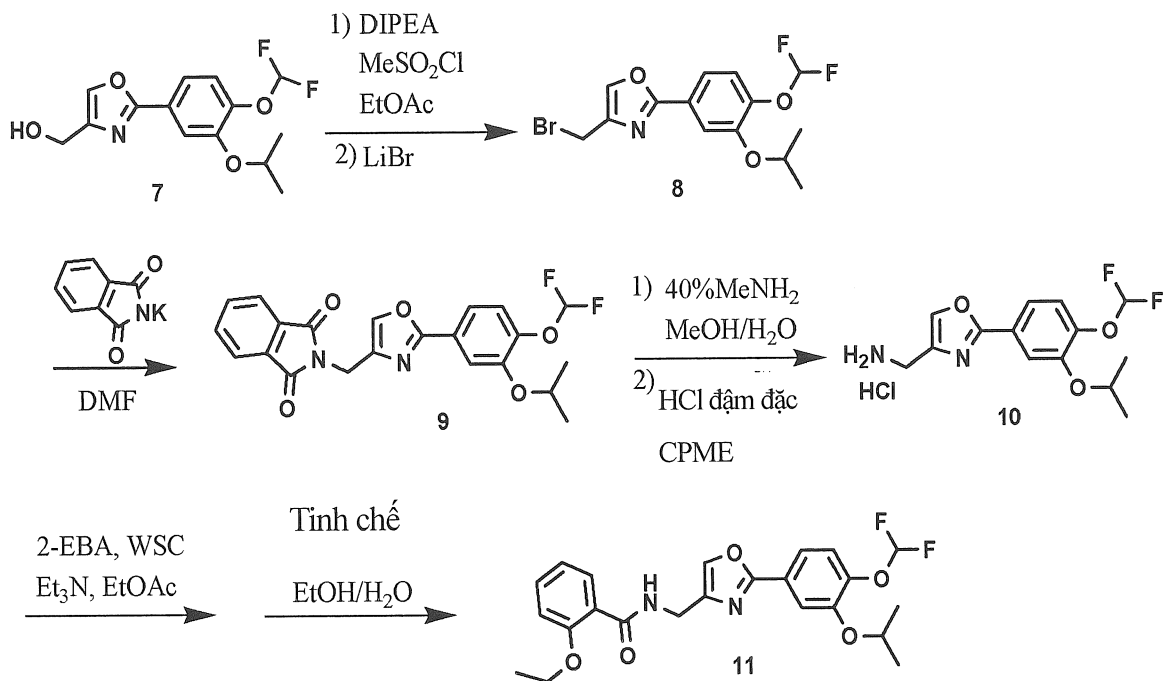
20 ml *N,N*-dimetylformamit và 4,80 g (48,9 mmol) kali axetat được thêm vào sản phẩm thô của hợp chất (5) thu được trong phần trên, và hỗn hợp được phản ứng ở khoảng từ 90 đến 100°C trong 3 giờ. 20 ml metanol, 20 ml nước, và 5 ml dung dịch nước natri hydroxit 25% được thêm vào dung dịch phản ứng, và được phản ứng dưới hồi lưu trong 1 giờ. 35 ml nước được thêm vào dung dịch phản ứng, và các tinh thể kết tủa được gom bằng cách lọc, sau đó làm khô ở 80°C, nhờ đó thu được 10,33 g (hiệu suất: 84,6%) của hợp chất (7) là chất bột hơi nâu nhạt.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,65-7,63 (2H,m), 7,57 (1H,dd,J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,21 (1H,d,J = 8,0 Hz), 6,61 (1H,t,J = 75,2 Hz), 4,70-4,66 (3H,m), 1,39 (6H,d,J = 6,0 Hz).

### Ví dụ điều chế 4: Điều chế hợp chất (11)

Hợp chất (11) được điều chế theo sơ đồ phản ứng sau đây.

[Chất hóa học 14]



### Tổng hợp hợp chất (9)

20,00 g (66,8 mmol) hợp chất (7) và 17,28 g (134 mmol) *N,N*-diisopropyletylamin được thêm vào 300 ml etyl axetat, và hỗn hợp được làm nguội. 11,48 g (100 mmol) metansulfonyl clorua được rót vào và được khuấy ở khoảng từ 10 đến 30°C trong 1 giờ. 17,41 g (200 mmol) lithi bromua được thêm vào đó và được phản ứng ở khoảng từ 20 đến 35°C trong 1 giờ. 100 ml nước được thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chia phần, sau đó cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm. 300 ml etyl axetat được thêm vào cặn được cô để hòa tan cặn, và dung dịch được cô lại dưới áp suất giảm. 200 ml *N,N*-dimetylformamit và 17,33 g (93,6 mmol) kali phthalimit được thêm vào cặn được cô và được phản ứng ở khoảng từ 75 đến 85°C trong 1 giờ. 200 ml nước được thêm vào dung dịch phản ứng để kết tủa tinh thể. Các tinh thể kết tủa được gom bằng cách lọc và được làm khô ở 80°C, nhờ đó thu được 25,90 g (hiệu suất: 90,5%) của hợp chất (9) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,22 (1H,s), 7,94-7,86 (4H,m), 7,58 (1H,d,J = 2,0 Hz), 7,52 (1H,dd,J = 8,8 Hz, 2,4 Hz), 7,30 (1H,d,J = 8,4 Hz), 7,14 (1H,t,J = 74,2 Hz), 4,78-4,69 (3H,m), 1,30 (6H,d,J = 6,0 Hz).

### Tổng hợp hợp chất (10)

15,00 g (35,0 mmol) hợp chất (9) được trộn với 30 ml dung dịch nước metylamin 40%, 30 ml metanol, và 75 ml nước, và được phản ứng dưới hồi lưu trong 30 phút. 150 ml xyclopentyl metyl ete (CPME) và 15 ml dung dịch nước natri hydroxit 25% được thêm vào dung dịch phản ứng, và nhiệt độ được điều chỉnh đến khoảng từ 65 đến 75°C, sau đó chia phần. Hỗn hợp của 150 ml nước và 7,50 g natri clorua được thêm vào lớp hữu cơ, và nhiệt độ được điều chỉnh lại đến khoảng từ 65 đến 75°C, sau đó chia phần. 3,75 ml axit clohydric đậm đặc được thêm vào lớp hữu cơ để kết tủa tinh thể. Các tinh thể kết tủa được gom bằng cách lọc và được làm khô ở 60°C, nhờ đó thu được 11,95 g (hiệu suất: đương lượng) của hợp chất (10) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8,51 (3H,br-s), 8,29 (1H,s), 7,64 (1H,d,J = 2 Hz), 7,59 (1H,dd,J = 8,0 Hz, 1,6 Hz), 7,37 (1H,d,J = 8,4 Hz), 7,18 (1H,t,J = 74,0 Hz), 4,72 (1H,sept,J = 6,1 Hz), 4,03 (2H,s), 1,33 (6H,d,J = 6,4 Hz).

### Tổng hợp hợp chất (11)

13,30 g (39,7 mmol) hợp chất (10) được trộn với 3,83 g (37,8 mmol) trietylamin và 108 ml etyl axetat, và được khuấy ở khoảng từ 20 đến 30°C trong 1 giờ. 9,78 g (58,9 mmol) axit 2-etoxybenzoic và 11,28 g (58,8 mmol) 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimitt hydroclorua (WSC) được thêm vào dung dịch phản ứng, và được phản ứng ở khoảng từ 20 đến 30°C trong 1 giờ. 54 ml nước và 5,4 ml axit clohydric đậm đặc được thêm vào dung dịch phản ứng, và nhiệt độ được điều chỉnh đến khoảng từ 40 đến 50°C, sau đó chia phần. 54 ml nước và 5,4 ml dung dịch nước natri hydroxit 25% được thêm vào lớp hữu cơ, và nhiệt độ được điều chỉnh lại đến khoảng từ 40 đến 50°C. Hỗn hợp được chia phần, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. 45 ml etanol, 18 ml nước, 5,4 ml dung dịch nước natri hydroxit 25%, và 0,54 g cacbon hoạt tính được thêm vào cặn được cô, và hỗn hợp được hồi lưu trong 30

phút. Cacbon hoạt tính được loại bằng cách lọc, và phần lọc được rửa với 11 ml etanol. Phần lọc được làm nguội, và tinh thể hạt được thêm vào đó để kết tủa tinh thể. Các tinh thể kết tủa được gom bằng cách lọc và được làm khô ở 35°C, nhờ đó thu được 12,88 g (72,6%) của hợp chất (11) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,56 (1H, br-s), 8,23 (1H, dd,  $J = 7,6 \text{ Hz}, 1,6 \text{ Hz}$ ), 7,66 (1H, s), 7,63 (1H, d,  $J = 2,0 \text{ Hz}$ ), 7,58 (1H, dd,  $J = 8,4 \text{ Hz}, 2,0 \text{ Hz}$ ), 7,44-7,39 (1H, m), 7,21 (1H, d,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ ), 7,08-7,04 (1H, mH), 6,94 (1H, d,  $J = 8,0 \text{ Hz}$ ), 6,61 (1H, t,  $J = 75,2 \text{ Hz}$ ), 4,68 (1H, sept,  $J = 6,0 \text{ Hz}$ ), 4,62 (2H, d,  $J = 6,0 \text{ Hz}$ ), 4,17 (2H, q,  $J = 6,93$ ), 1,48 (3H, t,  $J = 7,2 \text{ Hz}$ ), 1,39 (6H, d,  $J = 5,6 \text{ Hz}$ ).

Ví dụ điều chế 5: Điều chế các hợp chất (i) đến (ix)

Các hợp chất được thể hiện trong bảng 2 dưới đây được điều chế như mô tả dưới đây.

$^1\text{H-NMR}$  của các hợp chất được điều chế cũng được thể hiện dưới đây. Hợp chất (ii) là giống như hợp chất (9).

Bảng 2

| Công thức số | Công thức cấu trúc |
|--------------|--------------------|
| i            |                    |
| ii           |                    |
| iii          |                    |
| iv           |                    |
| v            |                    |
| vi           |                    |
| vii          |                    |
| viii         |                    |
| ix           |                    |

Tổng hợp hợp chất (i)

13,1 g 2-[2-(3-benzyloxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]isoindolin-1,3-dion(2-((2-(3-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)phenyl)oxazol-4-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion)

được tổng hợp theo quy trình tổng hợp được mô tả trong PTL 2 (công bố đơn quốc tế WO2014/034958) được hòa tan trong hỗn hợp của 260 ml etanol và 140 ml DMF, và 1,3 g bột paladi cacbon 10% được thêm vào đó, sau đó khuấy trong khí quyển hydro ở 40°C trong 1 giờ. 100 ml metylen clorua được thêm vào dung dịch phản ứng và được khuấy, sau đó loại chất xúc tác bằng cách lọc. Tinh thể thô thu được bằng cách cô đặc phần lọc được tái tinh thể hóa từ etyl axetat, nhờ đó thu được 8,8 g 2-[2-(4-diflometoxy-3-hydroxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]isoindolin-1,3-dion (2-((2-(4-(diflometoxy)-3-hydroxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion: hợp chất (i)) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,18 (1H, br-s) 7,85-8,17 (5H, m) 6,89-7,51 (4H, m) 4,74 (2H, s).

Tổng hợp hợp chất (ii)

2 g hợp chất (i) và 3,9 ml 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU) được hòa tan trong 20 ml etanol, và 3,18 g isopropyl bromua được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt dưới hồi lưu qua đêm. Tiếp theo, 1 ml dung dịch nước natri hydroxit 10% được thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được gia nhiệt dưới hồi lưu trong 30 phút. Đá lạnh được thêm vào dung dịch phản ứng, sau đó chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước hai lần, và được cô dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được [2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]isoindolin-1,3-dion (2-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)isoindolin-1,3-dion: hợp chất (ii)).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,85-7,92 (2H, m) 7,71-7,77 (2H, m) 7,68 (1H, s) 7,61 (1H, d, J = 2,1 Hz) 7,55 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz) 7,18 (1H, d, J = 8,4 Hz) 6,60 (1H, t, J = 7,5 Hz) 4,86 (2H, d, J = 1,2 Hz) 4,68 (1H, sept, J = 6,0 Hz) 1,38 (6H, d, J = 6,0 Hz).

Tổng hợp hợp chất (iii)

1,58 g hợp chất (ii) được hòa tan trong 16 ml metanol, và 3,2 ml dung dịch nước

metylamin (40%) được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt dưới hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và sản phẩm phản ứng được hòa tan trong etyl axetat, sau đó rửa lớp hữu cơ với dung dịch nước natri hydroxit 10% và nước. Lớp hữu cơ được tách và được cô dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được 1,17 g [2-(4-diflometoxy-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl]metylamin ((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)methanamin: hợp chất (iii)) là chất rắn hơi nâu.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,65 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz) 7,58 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, 1,8 Hz) 7,55 (1H, s) 7,22 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz) 6,62 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz) 4,70 (1H, sept,  $J = 6,3$  Hz) 3,85 (2H, s) 1,40 (6H, d,  $J = 6,3$  Hz).

Tổng hợp hợp chất (iv)

0,24 g axit 5-benzyloxy-2-etoxybenzoic và 0,44 g hợp chất (iii) được tạo huyền phù trong 20 ml axeton, và 0,27 g 1-hydroxy benzotriazol (HOBt) và 0,38 g 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (WSC) được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt dưới hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội, và axeton được làm bay hơi dưới áp suất giảm, sau đó thêm nước vào cạn và chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước hai lần và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 3:1). Tinh thể thô thu được được tái tinh thể hóa từ n-hexan:etyl axetat, nhờ đó thu được 0,28 g *N*-[2-(4-diflometoxy-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-5-benzyloxy-2-etoxybenzamid (5-(benzyloxy)-*N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2-etoxybenzamid: hợp chất (iv)) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,68 (1H, br-s), 7,76 (1H, d,  $J = 3$  Hz), 7,66-7,57 (3H, m), 7,38-7,20 (6H, m), 6,97 (1H, dd,  $J = 3,3, 8,7$  Hz), 6,62 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz), 4,71-4,61 (4H, m), 4,05 (2H, q,  $J = 6,9$  Hz), 1,57-1,37 (9H, m).

Tổng hợp hợp chất (v)



5,5 g [2-(3-benzyloxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-yl]methylamin(2-(3-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)phenyl)oxazol-4-yl)methanamin (MAP-15211) được tổng hợp theo quy trình tổng hợp được mô tả trong tài liệu sáng chế 2 (công bố đơn quốc tế WO2014/034958) và 3,4 g axit axetylsalixylic được tạo huyền phù trong 150 ml axeton. 3,4 g 1-hydroxy benzotriazol (HOBt) và 4,8 g 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydroclorua (WSC) được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt dưới hồi lưu trong 1 giờ. Tiếp theo, 10 ml dung dịch nước natri hydroxit 10% được thêm vào đó, và hỗn hợp được gia nhiệt dưới hồi lưu trong 30 phút. Dung dịch phản ứng sau đó được làm nguội, và axeton được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Nước được thêm vào cạn và thực hiện chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước hai lần và được cô dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được 3,1 g *N*-[2-(3-benzyloxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmethyl]-2-hydroxybenzamid (*N*-((2-(3-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)phenyl)oxazol-4-yl)methyl)-2-hydroxybenzamid: hợp chất (v)) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,19 (1H, s), 7,70-7,72 (2H, m), 7,63 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,28-7,51 (7H, m), 7,22-7,26 (2H, m), 6,98-7,01 (1H, m), 6,82-6,88 (2H, m), 6,63 (1H, t, J = 74,7 Hz), 5,22 (2H, s), 4,60 (2H, dd, J = 5,4, 0,9 Hz).

Tổng hợp hợp chất (vi)

3,1 g của hợp chất (v) được hòa tan trong 45 ml *N,N*-dimethylformamid, và 1,7 g 2-bromoethyl axetat và 1,8 g kali carbonat được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt kèm khuấy ở 80°C trong 1 giờ. Đá lạnh được thêm vào dung dịch phản ứng, và thực hiện chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước hai lần và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (etyl axetat:n-hexan = 1:1), nhờ đó thu được 3,6 g *N*-[2-(3-benzyloxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmethyl]-2-[(2-axetoxy)etoxy]benzamid (2-(2-((2-(3-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)phenyl)oxazol-4-yl)methyl)carbonyl)phenoxy)ethyl axetat: hợp

chất (vi)) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,43 (1H, br-s), 8,25 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,73 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 7,68 (1H, s), 7,62 (1H, dd,  $J = 5,4, 1,8$  Hz), 7,34-7,49 (6H, m), 7,24-7,26 (1H, m), 7,09-7,15 (1H, m), 6,93 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 6,63 (1H, t,  $J = 74,4$  Hz), 5,22 (2H, s), 4,65 (2H, d,  $J = 5,7$  Hz), 4,50-4,53 (2H, m), 4,27-4,32 (2H, m), 2,03 (3H, s).

Tổng hợp hợp chất (vii)

3,5 g hợp chất (vi) được tạo huyền phù trong 100 ml etanol, và 0,4 g bột paladi cacbon 10% được thêm vào đó, sau đó khuấy trong khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Chất xúc tác được loại bằng cách lọc, và tinh thể thô thu được bằng cách cô đặc phần lọc được tái tinh thể hóa từ etanol-n-hexan, nhờ đó thu được 2,1 g *N*-[2-(3-hydroxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2-[(2-axetoxyl)etoxyl]benzamid (2-(2-((2-(4-(diflometoxy)-3-hydroxyphenyl)oxazol-4-yl)methylcarbamoyl)phenoxy)etyl axetat: hợp chất (vii)) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,45 (1H, br-s), 8,25 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 7,76 (1H, s), 7,66 (1H, s), 7,42-7,53 (2H, m), 7,09-7,26 (3H, m), 6,95 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz), 6,78 (1H, br-s), 6,64 (1H, t,  $J = 74,1$  Hz), 4,58-4,65 (4H, m), 4,31-4,34 (2H, m), 2,11 (2H, s).

Tổng hợp hợp chất (viii)

5,1 g methyl pyruvat và 0,8 ml brom được hòa tan trong 15 ml 1,2-dimetoxyetan, và dung dịch được gia nhiệt kèm khuấy ở  $50^\circ\text{C}$  trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc, và cặn được hòa tan trong 45 ml 2-metoxyl etanol. 3 g 3-benzyloxy-4-diflometoxybenzamid (3-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)benzamid) được tổng hợp theo quy trình tổng hợp được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 (công bố đơn quốc tế WO2007/058338) được thêm vào đó và được gia nhiệt dưới hồi lưu trong 4 giờ. 25 ml nước được thêm vào dung dịch phản ứng và được

khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Các tinh thể kết tủa được gom bằng cách lọc và được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ phòng, nhờ đó thu được 0,73 g methyl 2-(3-benzyloxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-carboxylat (methyl 2-(3-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)phenyl)oxazol-4-carboxylat: hợp chất (viii)) là tinh thể màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,29 (1H, s) 7,84 (1H, d,  $J = 2,1$  Hz) 7,71 (1H, dd,  $J = 8,4$  Hz, 1,8 Hz) 7,35-7,48 (6H, m) 6,64 (1H, t,  $J = 75$  Hz) 5,22 (2H, s) 3,97 (3H, s).

Tổng hợp hợp chất (ix)

0,28 g hợp chất (viii) được hòa tan trong 5 ml etanol, 1 ml tetrahydrofuran, và 0,5 ml *N,N*-dimetylformamit, và 0,03 g bột paladi cacbon 10% được thêm vào đó, sau đó khuấy trong khí quyển hydro ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Chất xúc tác được loại bằng cách lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Nước được thêm vào cạn, và thực hiện chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch natri clorua bão hòa một lần và được cô dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được 0,18 g methyl 2-(3-hydroxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-carboxylat (methyl 2-(4-(diflometoxy)-3-hydroxyphenyl)oxazol-4-carboxylat: hợp chất (ix)) là tinh thể màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8,28 (1H, s), 7,77 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz), 7,68 (1H, dd,  $J = 8,4$ , 1,8 Hz), 7,21 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz), 6,61 (1H, t,  $J = 72,9$  Hz), 5,57 (1H, s), 3,96 (3H, s).

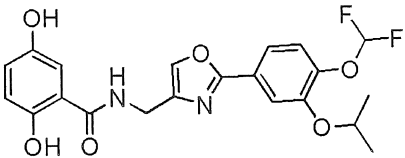
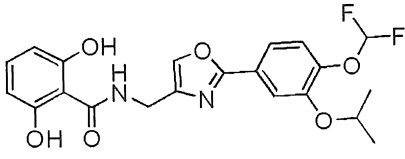
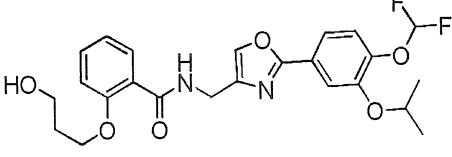
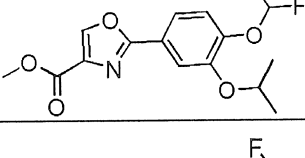
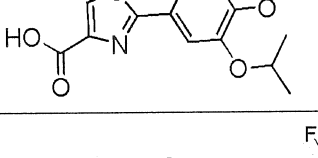
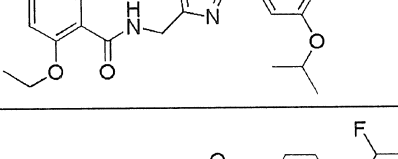
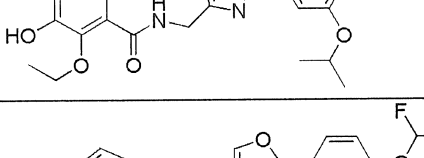
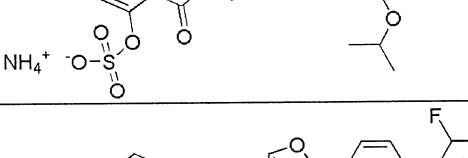
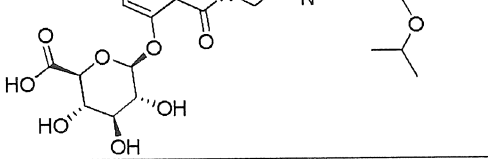
Ví dụ điều chế 6: Điều chế các hợp chất (11a) đến (11s)

Các hợp chất được thể hiện trong bảng 3 dưới đây được điều chế như mô tả dưới đây.

$^1\text{H-NMR}$  của các hợp chất được điều chế cũng được thể hiện dưới đây.

Bảng 3

| Công thức số | Công thức cấu trúc |
|--------------|--------------------|
| 11a          |                    |
| 11b          |                    |
| 11c          |                    |
| 11d          |                    |
| 11e          |                    |
| 11f          |                    |
| 11g          |                    |
| 11h          |                    |
| 11i          |                    |
| 11j          |                    |

|     |                                                                                      |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 11k |    |
| 11l |    |
| 11m |    |
| 11n |    |
| 11o |  |
| 11p |  |
| 11q |  |
| 11r |  |
| 11s |  |

Tổng hợp hợp chất (11a)

3 g hợp chất (iii) và 1,5 g axit salixylic được tạo huyền phù trong 60 ml axeton, và

1,8 g 1-hydroxy benzotriazol (HOBt) và 2,6 g 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochlorua (WSC) được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt dưới hồi lưu trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội, và axeton được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Nước được thêm vào cẩn, và thực hiện chiết với ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước hai lần và được cô dưới áp suất giảm. Tinh thể thô thu được được tái tinh thể hóa từ ethyl axetat-n-hexan, nhờ đó thu được 1,47 g *N*-[2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmethyl]-2-hydroxybenzamid (*N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)methyl)-2-hydroxybenzamid: hợp chất (11a)) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 12,19 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,50-7,64 (2H, m), 7,37-7,42 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,81-7,01 (3H, m), 6,63 (1H, t, J = 75,0 Hz), 4,69 (1H, sept., J = 6,0 Hz), 4,59 (2H, d, J = 5,4 Hz), 1,40 (6H, d, J = 6,0 Hz).

#### Tổng hợp hợp chất (11b)

Quy trình trong phần "Tổng hợp hợp chất (11a)" ở trên được lặp lại bằng cách sử dụng 0,44 g của hợp chất (iii) và 0,24 g axit 2-etoxy-3-hydroxy benzoic, nhờ đó thu được 0,28 g *N*-[2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmethyl]-2-etoxy-3-hydroxybenzamid (*N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)methyl)-2-etoxy-3-hydroxybenzamid: hợp chất (11b)) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,97 (1H, br-t, J = 5,1 Hz), 7,70 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,52-7,60 (3H, m), 7,23 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,09 (1H, s), 6,63 (1H, t, J = 75,0 Hz), 4,64-4,72 (1H, m), 4,61 (2H, d, J = 5,1 Hz), 4,00 (2H, q, J = 6,9 Hz), 1,38 (3H, t, J = 6,9 Hz).

#### Tổng hợp hợp chất (11c)

Quy trình trong phần "Tổng hợp hợp chất (11a)" ở trên được lặp lại bằng cách sử dụng

dụng hợp chất (iv), nhờ đó thu được 5 mg *N*-[2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2-etoxy-5-hydroxybenzamid (*N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2-etoxy-5-hydroxybenzamid: hợp chất (11c)) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,83 (1H, br), 8,04 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,69 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,87-6,99 (3H, m), 6,62 (1H, t, J = 75 Hz), 4,61-4,72 (3H, m), 4,12 (2H, q, J = 6,9 Hz), 1,38-1,47 (9H, m)

Tổng hợp hợp chất (11d)

0,1 g hợp chất (11a) được hòa tan trong 3 ml *N,N*-dimetylformamid, và 0,12 g 2-bromoetyl axetat và 0,14 g kali carbonat được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt kèm khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Tiếp theo, 1 ml metanol và 0,3 ml dung dịch nước natri hydroxit 25% được thêm vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được gia nhiệt dưới hồi lưu trong 1 giờ. Đá lạnh được thêm vào dung dịch phản ứng, và thực hiện chiết với etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa với nước hai lần và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tái tinh thể hóa từ etyl axetat-*n*-hexan, nhờ đó thu được 70 mg *N*-[2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2-(2-hydroxyetoxy) benzamid (*N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2-(2-hydroxyetoxy)benzamid: hợp chất (11d)) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,67 (1H, br-s) 8,16 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,70-7,74 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,40-7,46 (1H, m), 7,24-7,26 (1H, m), 7,06-7,12 (1H, m), 6,94-6,97 (1H, m), 6,65 (1H, t, J = 75,0 Hz), 5,43 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,69-4,77 (1H, m), 4,62 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,18-4,21 (2H, m), 3,94-3,99 (2H, m), 1,42 (6H, d, J = 6,3 Hz).

Tổng hợp hợp chất (11e)

0,3 g hợp chất (vii) và 0,3 ml 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU) được hòa tan trong 4 ml etanol, và 0,31 g etyl iodua được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt dưới hồi lưu

qua đêm. Tiếp theo, 1 ml dung dịch nước natri hydroxit 10% được thêm vào dung dịch phản ứng, và được gia nhiệt dưới hồi lưu trong 30 phút. Sau đó, đá lạnh được thêm vào dung dịch phản ứng, và thực hiện chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước hai lần và được cô dưới áp suất giảm. Tinh thể thô thu được được tái tinh thể hóa từ etanol-n-hexan, nhờ đó thu được 95 mg *N*-[2-(3-etoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2-(2-hydroxyetoxy)benzamid *N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-etoxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2-(2-hydroxyetoxy)benzamid (OPA-15566) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,86 (1H, br-s) 8,15 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,70 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 8,1, 2,1 Hz), 7,40-7,46 (2H, m), 7,06-7,09 (1H, m), 6,90-6,96 (1H, m), 6,66 (1H, t, J = 74,7 Hz), 5,45 (1H, brs), 4,62 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,22 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,19 (2H, dd, J = 4,5, 4,2 Hz), 3,97 (2H, dd, J = 4,5, 4,2 Hz), 1,50 (3H, t, J = 6,9 Hz)

Tổng hợp hợp chất (11f)

0,3 g hợp chất (vii) và 0,3 ml 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU) được hòa tan trong etanol, và 0,27 g (bromometyl)xyclopropan được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt dưới hồi lưu qua đêm. Tiếp theo, 1 ml dung dịch nước natri hydroxit 10% được thêm vào dung dịch phản ứng, và được gia nhiệt dưới hồi lưu trong 30 phút. Đá lạnh sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng, và thực hiện chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước hai lần và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (metylen clorua). Tinh thể thô thu được được tái tinh thể hóa từ etyl axetat-n-hexan, nhờ đó thu được 0,26 g *N*-[2-(3-xyclopropyl metoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2-(2-hydroxyetoxy)benzamid (*N*-((2-(3-(xyclopropylmetoxy)-4-(diflometoxy)phenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2-(2-hydroxyetoxy)benzamid: hợp chất (11f)) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,85 (1H, br-s) 8,16 (1H, dd, J = 7,5, 1,8 Hz), 7,61-7,73 (2H, m), 7,40-7,46 (1H, m), 7,24-7,27 (1H, m), 7,06-7,12 (1H, m), 6,72 (1H, t, J = 74,7 Hz), 5,37-5,42 (1H,



m), 4,18-4,21 (2H, m), 3,94-4,01 (4H, m), 1,32-1,37 (1H, m), 0,65-0,71 (2H, m), 0,37-0,42 (2H, m).

Tổng hợp hợp chất (11g)

0,3 g hợp chất (vii) và 0,3 ml 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU) được hòa tan trong ethanol, và 0,28 g isobutyl bromua được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt dưới hồi lưu qua đêm. Tiếp theo, 1 ml dung dịch nước natri hydroxit 10% được thêm vào dung dịch phản ứng và được gia nhiệt dưới hồi lưu trong 30 phút. Đá lạnh sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng, và thực hiện chiết với ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước hai lần và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (metylen clorua). Tinh thể thô thu được được tái tinh thể hóa từ ethyl axetat-n-hexan, nhờ đó thu được 0,15 g *N*-[2-(3-isobutoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2-(2-hydroxyetoxy) benzamit (*N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-isobutoxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2-(2-hydroxyetoxy)benzamit: hợp chất (11g)) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,86 (1H, br-s), 8,16 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,70-7,74 (2H, m), 7,61-7,64 (1H, m), 7,40-7,46 (1H, m), 7,24-7,26 (1H, m), 6,97-6,90 (1H, m), 6,64 (1H, t, J = 75,0 Hz), 5,40 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,62 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,18-4,22 (2H, m), 3,90-4,00 (4H, m), 2,11-2,25 (1H, m), 1,08 (6H, d, J = 6,9 Hz).

Tổng hợp hợp chất (11h)

0,3 g hợp chất (vii) và 0,3 ml 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU) được hòa tan trong ethanol, và 0,3 g (bromometyl)xyclobutan được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt dưới hồi lưu qua đêm. Tiếp theo, 1 ml dung dịch nước natri hydroxit 10% được thêm vào dung dịch phản ứng và được gia nhiệt dưới hồi lưu trong 30 phút. Đá lạnh sau đó được thêm vào dung dịch phản ứng, và thực hiện chiết với ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước hai lần và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (metylen

clorua). Tinh thể thô thu được được tái tinh thể hóa từ etyl axetat-n-hexan, nhờ đó thu được 0,24 g *N*-[2-(3-xyclobutylmetoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2-(2-hydroxyetoxy) benzamit (*N*-((2-(3-(xyclobutylmetoxy)-4-(diflometoxy)phenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2-(2-hydroxyetoxy) benzamit: hợp chất (11h)) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,86 (1H, br-s), 8,16 (1H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,70-7,74 (2H, m), 7,40-7,46 (1H, m), 7,23-7,26 (1H, m), 7,07-7,12 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H, t, J = 75,3 Hz), 5,41 (1H, t, J = 6,6 Hz), 4,62 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,20 (2H, dd, J = 4,5, 4,2 Hz), 4,11 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,96-4,01 (2H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 2,13-2,20 (2H, m), 1,88-2,02 (4H, m).

Tổng hợp hợp chất (11i)

0,28 g hợp chất (iii) và 0,17 g axit 2,3-dihydroxy benzoic được tạo huyền phù trong 3 ml axeton, và 0,17 g 1-hydroxy benzotriazol (HOBt) và 0,23 g 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (WSC) được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt dưới hồi lưu trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội, và axeton được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Nước được thêm vào cạn, và thực hiện chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước hai lần và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế một phần bằng sắc ký cột silica gel (diclometan:metanol = 50:1). Tinh thể thô thu được được tái tinh thể hóa từ n-hexan-axeton, nhờ đó thu được 0,2 g *N*-[2-(4-diflometoxy-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2,3-dihydroxybenzamit (*N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2,3-dihydroxybenzamit: hợp chất (11i)) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 12,54 (1H, s), 9,30 (1H, br-t, J = 5,4 Hz), 9,23 (1H, s), 8,12 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,38-7,28 (2H, m), 7,15 (1H, t, J = 74,1 Hz), 6,95-6,89 (1H, m), 6,69 (1H, t, J = 8,1 Hz), 4,74 (1H, sept., J = 6,0 Hz), 4,45 (2H, d,

$J = 5,4 \text{ Hz}$ , 1,32 (6H, d,  $J = 6,0 \text{ Hz}$ ).

#### Tổng hợp hợp chất (11j)

Quy trình trong phần “Tổng hợp hợp chất (11i)” ở trên được lặp lại bằng cách sử dụng 0,28 g hợp chất (iii) và 0,17 g axit 2,4-dihydroxybenzoic, nhờ đó thu được 0,17 g *N*-[2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2,4-dihydroxybenzamid (*N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2,4-dihydroxybenzamid: hợp chất (11j)) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 12,75 (1H, s), 10,11 (1H, s), 9,05 (1H, br-t,  $J = 5,4 \text{ Hz}$ ), 8,10 (1H, s), 7,74 (1H, d,  $J = 8,7 \text{ Hz}$ ), 7,61 (1H, d,  $J = 1,8 \text{ Hz}$ ), 7,55 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,8 \text{ Hz}$ ), 7,32 (1H, d,  $J = 8,4 \text{ Hz}$ ), 7,16 (1H, t,  $J = 74,1 \text{ Hz}$ ), 6,29 (1H, dd,  $J = 8,7 \text{ Hz}, 2,4 \text{ Hz}$ ), 6,24 (1H, d,  $J = 2,4 \text{ Hz}$ ), 4,74 (1H, sept.,  $J = 6,0 \text{ Hz}$ ), 4,42 (2H, d,  $J = 5,7 \text{ Hz}$ ), 1,32 (6H, d,  $J = 6,0 \text{ Hz}$ ).

#### Tổng hợp hợp chất (11k)

Quy trình trong phần “Tổng hợp hợp chất (11i)” ở trên được lặp lại bằng cách sử dụng 0,28 g hợp chất (iii) và 0,17 g axit 2,5-dihydroxybenzoic, nhờ đó thu được 0,16 g *N*-[2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2,5-dihydroxybenzamid (*N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2,5-dihydroxybenzamid: hợp chất (11k)) là chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$ : 11,47 (1H, s), 9,14 (1H, br-t,  $J = 5,4 \text{ Hz}$ ), 8,98 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,61 (1H, d,  $J = 1,8 \text{ Hz}$ ), 7,55 (1H, dd,  $J = 8,4, 1,8 \text{ Hz}$ ), 7,31 (1H, d,  $J = 8,4 \text{ Hz}$ ), 7,29 (1H, d,  $J = 3,0 \text{ Hz}$ ), 7,14 (1H, t,  $J = 74,1 \text{ Hz}$ ), 6,86 (1H, dd,  $J = 8,7 \text{ Hz}$ ), 6,74 (1H, d,  $J = 8,7 \text{ Hz}$ ), 4,74 (1H, sept.,  $J = 6,0 \text{ Hz}$ ), 4,44 (2H, d,  $J = 5,1 \text{ Hz}$ ), 1,31 (6H, d,  $J = 6,0 \text{ Hz}$ ).

#### Tổng hợp hợp chất (11l)

Quy trình trong phần “Tổng hợp hợp chất (11i)” ở trên được lặp lại bằng cách sử dụng

dùng 0,28 g hợp chất (iii) và 0,17 g axit 2,6-dihydroxybenzoic, nhờ đó thu được 0,2 g *N*-[2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2,6-dihydroxybenzamid (*N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2,6-dihydroxybenzamid: hợp chất (11l)) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ: 12,51 (1H, s), 9,32 (1H, br-t, J = 5,4 Hz), 8,11 (1H, s), 7,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,18 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,14 (1H, t, J = 74,1 Hz), 6,37 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,74 (1H, sept., J = 6,0 Hz), 4,52 (2H, d, J = 5,4 Hz), 1,32 (6H, d, J = 6,0 Hz).

Tổng hợp hợp chất (11m)

0,2 g hợp chất (11a) được hòa tan trong 2 ml axetonitril. 0,23 g natri iodua, 0,27 g kali carbonat, và 98 mg 3-clopropyl axetat được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt dưới hồi lưu qua đêm. 2 ml dung dịch nước natri hydroxit 10% cũng được thêm vào đó, và hỗn hợp được gia nhiệt dưới hồi lưu đến khi hoàn thành phản ứng. Sau khi làm nguội, nước được thêm vào dung dịch phản ứng, và thực hiện chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với nước hai lần và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 3:1), và tinh thể thô thu được được tái tinh thể hóa từ etanol-n-hexan, nhờ đó thu được 0,15 g *N*-[2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2-(3-hydroxypropoxy)benzamid (*N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2-(3-hydroxypropoxy)benzamid: hợp chất (11m)) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 9,11 (1H, br-t, J = 6,0 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,72 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,38-7,44 (1H, m), 7,26-7,23 (1H, m), 7,03-7,08 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,63 (1H, t, J = 75,0 Hz), 4,69 (1H, sept., J = 6,0 Hz), 4,59 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,29 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,89-3,94 (2H, m), 2,07-2,13 (2H, m), 1,41 (6H, d, J = 6,0 Hz).

### Tổng hợp hợp chất (11n)

0,18 g hợp chất (ix) được hòa tan trong 2 ml *N,N*-dimetylformamit, và 0,18 g kali carbonat và 0,12 ml isopropyl bromua được thêm vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và ở 45°C trong 4 giờ. Nước được thêm vào đó kèm theo làm nguội bằng đá lạnh, và thực hiện chiết với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch natri clorua bão hòa một lần và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 2:1), nhờ đó thu được 0,16 g metyl 2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-carboxylat (metyl 2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-carboxylat: hợp chất (11n)) là chất rắn màu trắng.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,28 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,63 (1H, t, J = 74,7 Hz), 4,71 (1H, sept., J = 6,0 Hz), 3,96 (3H, s), 1,39 (6H, d, J = 6,0 Hz).

### Tổng hợp hợp chất (11o)

0,7 g hợp chất (11n) được hòa tan trong 7 ml metanol, và 1,4 ml dung dịch nước natri hydroxit 25% được thêm vào đó, sau đó gia nhiệt dưới hồi lưu ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được khuấy kèm theo làm nguội bằng đá lạnh, và axit clohydric đậm đặc được thêm vào đó để tạo ra pH bằng 3, sau đó gom các tinh thể kết tủa bằng cách lọc. Tinh thể thu được được làm khô dưới áp suất giảm, nhờ đó thu được 2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-carboxylic axit (2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-carboxylic axit: hợp chất (11o)).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8,38 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 1,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,64 (1H, t, J = 75 Hz), 4,72 (1H, sept, J = 6,3 Hz), 1,40 (6H, d, J = 6,3 Hz).

## Tổng hợp hợp chất (11p)

Quy trình trong phần “Tổng hợp hợp chất (11i)” ở trên được lặp lại bằng cách sử dụng hợp chất (iii) và axit 2-etoxy-6-hydroxy benzoic, nhờ đó thu được *N*-[2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2-etoxy-6-hydroxybenzamid (*N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2-etoxy-6-hydroxybenzamid: hợp chất (11p)).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 13,81 (1H, s), 9,00 (1H, brs), 7,68-7,62 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,30-7,18 (2H, m), 6,63 (1H, t, J = 75 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,69 (1H, sept, J = 6,0 Hz), 4,60 (2H, dd, J = 5,1 Hz, 0,9 Hz), 4,15 (2H, dd, J = 14,1 Hz, 6,9 Hz), 1,48 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,40 (6H, d, J = 6,3 Hz).

## Tổng hợp hợp chất (11q)

Quy trình trong phần “Tổng hợp hợp chất (11i)” ở trên được lặp lại bằng cách sử dụng hợp chất (iii) và axit 2-etoxy-3,4-dihydroxybenzoic, nhờ đó thu được *N*-[2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-ylmetyl]-2-etoxy-3,4-dihydroxybenzamid (*N*-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)metyl)-2-etoxy-3,4-dihydroxybenzamid: hợp chất (11q)).

<sup>1</sup>H-NMR (d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 9,83 (1H, brs), 8,65 (1H, brs), 8,54 (1H, t, J = 5,4 Hz), 8,10 (1H, s), 7,63 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,8 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,15 (1H, t, J = 74 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 4,73 (1H, sept, J = 6,0 Hz), 4,45 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,03 (2H, dd, J = 14,1 Hz, 7,2 Hz), 1,32 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz).

## Tổng hợp hợp chất (11r)

Quy trình tổng hợp thông thường được thực hiện sử dụng 0,1 g hợp chất (11a) và

axit closulfuric, nhờ đó thu được *N*-[(2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-yl)methylcarbamoyl]-2-phenyl amoni sulfat (amoni 2-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)methylcarbamoyl)phenyl sulfat (hợp chất (11r)) là chất rắn màu trắng. Điểm nóng chảy là 162,0°C.

#### Tổng hợp hợp chất (11s)

Quy trình tổng hợp thông thường được thực hiện sử dụng 0,1 g hợp chất (11a), 1-bromo-2,3,4-tri-O-axetyl- $\alpha$ -D-glucuronic axit metyl, và oxit bạc, nhờ đó thu được axit (2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((2-(3-isopropoxy-4-diflometoxyphenyl)oxazol-4-yl)methylcarbamoyl)phenyl)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic axit ((2S,3S,4S,5R,6S)-6-(2-((2-(4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-yl)methylcarbamoyl) phenoxy)-3,4,5-trihydroxytetrahydro-2H-pyran-2-carboxylic: hợp chất (11s)) là chất rắn màu trắng. Điểm nóng chảy là 163,6°C.

Ví dụ điều chế 7: Điều chế các chế phẩm

#### Nghiên cứu dung môi

Để lựa chọn dung môi để hòa tan hợp chất (11) trong điều chế thuốc mỡ chứa hợp chất (11), độ hòa tan của hợp chất (11) trong các dung môi khác nhau được nghiên cứu. Thậm chí dung môi có độ hòa tan cao của hợp chất (11) thể hiện giảm độ hòa tan của hợp chất (11) nếu nó có độ tương thích với vật liệu nền (nền thuốc mỡ), như mỡ dầu hỏa hoặc parafin, và được trộn với vật liệu nền. Trường hợp này có thể tạo ra sự kết tủa của hợp chất (11). Do đó, dung môi mà có độ hòa tan cao của hợp chất (11) nhưng không có hoặc có độ hòa trộn thấp (độ tương thích) với mỡ dầu hỏa hoặc parafin là tương đối được ưu tiên để sử dụng. Bảng 4 thể hiện các kết quả của nghiên cứu.

Bảng 4

| Dung môi           | Độ hòa trộn của hợp chất (11) dung dịch dung môi với mỡ dầu hỏa | Độ hòa tan (% Khối lượng/khối lượng) |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Triaxetin          | Không hòa trộn                                                  | 32,5                                 |
| Propylene carbonat | Không hòa trộn                                                  | 56,9                                 |
| Dietyl sebacat     | Hòa trộn                                                        | 42,6                                 |
| Diisopropyl adipat | Hòa trộn                                                        | 40,3                                 |
| Axit isostearic    | Hòa trộn                                                        | 19,8                                 |
| Dầu ôliu           | Hòa trộn                                                        | 6,1                                  |
| Isopropyl myristat | Hòa trộn                                                        | 6,0                                  |
| Hexyldodexanol     | Hòa trộn                                                        | 5,4                                  |
| Rượu isostearyl    | Hòa trộn                                                        | 5,1                                  |
| Dexyl oleat        | Hòa trộn                                                        | 2,6                                  |
| Parafinn lỏng      | Hòa trộn                                                        | 0,1                                  |

Bảng 4 thể hiện rằng triaxetin và propylen carbonat có độ hòa trộn thấp với mỡ dầu hỏa, và còn thể hiện rằng triaxetin và propylen carbonat có độ hòa tan tương đối cao của hợp chất (11).

#### Các chế phẩm của thuốc mỡ

Các thuốc mỡ (các ví dụ từ 1 đến 10 và các ví dụ so sánh từ 1 đến 8) được điều chế như mô tả dưới đây. Như nêu trên, các dung môi mà hòa tan hợp chất (11) được thấy. Do đó, sáng chế bao hàm tất cả các thuốc mỡ được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất (11) trong dung môi. Tuy nhiên, trong số đó, sau đây mô tả các ví dụ được đặc biệt ưu tiên là các ví dụ, và còn lại là các ví dụ so sánh nhằm mục đích thuận tiện. Kích thước hạt của giọt nhỏ được đo bằng cách đặt lượng thích hợp của thuốc mỡ được điều chế lên đường trượt thủy tinh và quan



sát kích thước giọt nhỏ bằng kính hiển vi phân cực.

#### Ví dụ 1

73,0 g mỡ dầu hỏa trắng, 10,0 g parafin lỏng, 3,0 g parafin, và 1,0 g sáp ong (sáp ong được tẩy trắng không bằng hóa chất) được gia nhiệt và được hòa tan ở 70°C trong máy trộn bồn đồng hóa. Sau đó, dung dịch của 3,0 g hợp chất (11) trong 10,0 g propylen carbonat cũng được thêm vào đó, và hỗn hợp được khuấy bằng máy trộn đồng hóa ở 5000 vòng/phút và với cánh khuấy ở 30 vòng/phút. Máy trộn đồng hóa sau đó được tắt ở 45°C, và cánh khuấy và làm lạnh được tắt ở 40°C để tạo ra kích thước giọt nhỏ bằng 20  $\mu\text{m}$  hoặc nhỏ hơn. Sau đó, sản phẩm thu được được nhồi vào ống nhôm, 5 g trong mỗi ống, bằng máy nạp YS-7, và ống được đậy kín, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

#### Ví dụ 2

Quy trình của ví dụ 1 được lặp lại ngoại trừ 72,0 g mỡ dầu hỏa trắng và 2,0 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

#### Ví dụ 3

Quy trình của ví dụ 1 được lặp lại ngoại trừ 70,5 g mỡ dầu hỏa trắng và 3,5 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

#### Ví dụ 4

Quy trình của ví dụ 1 được lặp lại ngoại trừ 81,0 g mỡ dầu hỏa trắng, 1,0 g của hợp chất (11), và 4,0 g propylen carbonat được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

#### Ví dụ 5

Quy trình của ví dụ 4 được lặp lại ngoại trừ 80,0 g mỡ dầu hỏa trắng và 2,0 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

## Ví dụ 6

Quy trình của ví dụ 4 được lặp lại ngoại trừ 78,5 g mỡ dầu hỏa trắng và 3,5 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

## Ví dụ 7

Quy trình của ví dụ 6 được lặp lại ngoại trừ 79,2 g mỡ dầu hỏa trắng và 0,3 g của hợp chất (11) được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

## Ví dụ 8

Quy trình của ví dụ 6 được lặp lại ngoại trừ 79,4 g mỡ dầu hỏa trắng và 0,1 g của hợp chất (11) được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

## Ví dụ 9

70,5 g mỡ dầu hỏa trắng, 10,0 g parafin lỏng, 3,0 g parafin, và 3,5 g sáp ong (sáp ong được tẩy trắng bằng hóa chất) được gia nhiệt và được hòa tan ở 70°C trong máy trộn bồn đồng hóa. Sau đó, dung dịch của 3,0 g hợp chất (11) trong 10,0 g propylen carbonat cũng được thêm vào đó, và hỗn hợp được khuấy bằng máy trộn đồng hóa ở 5000 vòng/phút và với cánh khuấy ở 30 vòng/phút. Máy trộn đồng hóa sau đó được tắt ở 45°C, và cánh khuấy và làm lạnh được tắt ở 40°C để tạo ra kích thước giọt nhỏ bằng 20 µm hoặc nhỏ hơn. Sau đó, sản phẩm thu được được nhồi vào ống nhôm, 5 g trong mỗi ống, bằng máy nạp YS-7, và ống được đậy kín, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

## Ví dụ 10

Quy trình của ví dụ 3 được lặp lại ngoại trừ 73,5 g mỡ dầu hỏa trắng và 7,0 g propylen carbonat được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

## Ví dụ so sánh 1

Quy trình của ví dụ 4 được lặp lại ngoại trừ 82,0 g mỡ dầu hỏa trắng được sử dụng, và sáp ong không được thêm, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

#### Ví dụ so sánh 2

58,5 g mỡ dầu hỏa trắng, 6,0 g parafin, 6,0 g sáp ong, và 5,0 g dietyl sebacat được gia nhiệt và được hòa tan ở 70°C bằng cách trộn tay trong cốc 200-mL. Sau khi làm nguội đến 50°C, 17 g parafin lỏng được thêm vào đó, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 50°C. 13 g hỗn hợp nhão chứa 10 g parafin lỏng và 3 g hợp chất được tán vụn (11) được thêm vào đó và được trộn kỹ bằng cách trộn tay, với nhiệt độ được duy trì ở 50°C. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng với nước đá. Sau đó, hỗn hợp được nhồi vào ống nhôm, 5 g trong mỗi ống, bằng máy nặn YS-7, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

Hợp chất được tán vụn (11) thu được bằng cách thêm hợp chất (11) vào parafin lỏng và nghiền bột hỗn hợp bằng máy DYNO-MILL (máy nghiền hạt). Hỗn hợp nhão thu được như vậy được sử dụng trong thao tác trên.

#### Ví dụ so sánh 3

Quy trình của ví dụ 3 được lặp lại ngoại trừ 75,5 g mỡ dầu hỏa trắng và 5,0 g propylen carbonat được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

#### Ví dụ so sánh 4

Quy trình của ví dụ 6 được lặp lại ngoại trừ 80,5 g mỡ dầu hỏa trắng và 2,0 g propylen carbonat được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

#### Ví dụ so sánh 5

Quy trình của ví dụ 6 được lặp lại ngoại trừ 79,5 g mỡ dầu hỏa trắng được sử dụng, và hợp chất (11) không được thêm, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

#### Ví dụ so sánh 6

Quy trình của ví dụ 3 được lặp lại ngoại trừ hỗn hợp được khuấy bằng máy trộn đồng hóa ở 1500 vòng/phút và với cánh khuấy ở 15 vòng/phút, nhờ đó điều chế thuốc mỡ có kích thước giọt nhỏ bằng khoảng 50  $\mu\text{m}$ .

Ví dụ so sánh 7

Quy trình của ví dụ 6 được lặp lại ngoại trừ hỗn hợp được khuấy bằng máy trộn đồng hóa ở 1500 vòng/phút và với cánh khuấy ở 15 vòng/phút, nhờ đó điều chế thuốc mỡ có kích thước giọt nhỏ bằng khoảng 50  $\mu\text{m}$ .

Ví dụ so sánh 8

Quy trình của ví dụ 7 được lặp lại ngoại trừ hỗn hợp được khuấy bằng máy trộn đồng hóa ở 1500 vòng/phút và với cánh khuấy ở 15 vòng/phút, nhờ đó điều chế thuốc mỡ có kích thước giọt nhỏ bằng khoảng 50  $\mu\text{m}$ .

Bảng 5 thể hiện các chế phẩm của phối phẩm được mô tả ở trên.

Bảng 5

| Chế phẩm | Hợp chất và lượng thành phần (% khối lượng/khối lượng) |                  |              |         |         |                   |                | Trạng thái của chế phẩm              | Kích thước giọt nhỏ<br>(Kích thước hạt) |
|----------|--------------------------------------------------------|------------------|--------------|---------|---------|-------------------|----------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|
|          | Hợp chất (11)                                          | Mỡ dầu hòa trắng | Parafin lỏng | Parafin | Sáp ong | Propylen carbonat | Dietyl sebacat |                                      |                                         |
| Ví dụ 1  | 3                                                      | 73               | 10           | 3       | 1       | 10                | -              | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ đồng nhất | 20 $\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn           |
| Ví dụ 2  | 3                                                      | 72               | 10           | 3       | 2       | 10                | -              | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ đồng nhất | 20 $\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn           |
| Ví dụ 3  | 3                                                      | 70,5             | 10           | 3       | 3,5     | 10                | -              | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ đồng nhất | 20 $\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn           |
| Ví dụ 4  | 1                                                      | 81               | 10           | 3       | 1       | 4                 | -              | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ đồng nhất | 20 $\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn           |
| Ví dụ 5  | 1                                                      | 80               | 10           | 3       | 2       | 4                 | -              | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ đồng nhất | 20 $\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn           |
| Ví dụ 6  | 1                                                      | 78,5             | 10           | 3       | 3,5     | 4                 | -              | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ đồng nhất | 20 $\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn           |
| Ví dụ 7  | 0,3                                                    | 79,2             | 10           | 3       | 3,5     | 4                 | -              | Thuốc mỡ phân tán                    | 20 $\mu\text{m}$ hoặc nhỏ               |

|                 |     |      |    |   |     |    |   |                                                    |                                              |
|-----------------|-----|------|----|---|-----|----|---|----------------------------------------------------|----------------------------------------------|
|                 |     |      |    |   |     |    |   | giọt nhỏ đồng nhất                                 | hơn                                          |
| Ví dụ 8         | 0,1 | 79,4 | 10 | 3 | 3,5 | 4  | - | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ đồng nhất               | 20 µm hoặc nhỏ hơn                           |
| Ví dụ 9         | 3   | 70,5 | 10 | 3 | 3,5 | 10 | - | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ đồng nhất               | 20 µm hoặc nhỏ hơn                           |
| Ví dụ 10        | 3   | 73,5 | 10 | 3 | 3,5 | 7  | - | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ đồng nhất               | 20 µm hoặc nhỏ hơn                           |
| Ví dụ so sánh 1 | 1   | 82   | 10 | 3 | -   | 4  | - | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ đồng nhất               | 20 µm hoặc nhỏ hơn                           |
| Ví dụ so sánh 2 | 3   | 58,5 | 27 | 6 | 5   | -  | 5 | Thuốc mỡ đồng nhất trong đó tinh thể được phân tán | 20 µm hoặc nhỏ hơn (kích thước hạt tinh thể) |
| Ví dụ so sánh 3 | 3   | 75,5 | 10 | 3 | 3,5 | 5  | - | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ đồng nhất               | -                                            |
| Ví dụ so sánh 4 | 1   | 80,5 | 10 | 3 | 3,5 | 2  | - | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ đồng nhất               | -                                            |
| Ví dụ so sánh 5 | -   | 79,5 | 10 | 3 | 3,5 | 4  | - | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ đồng nhất               | -                                            |
| Ví dụ so sánh 6 | 3   | 70,5 | 10 | 3 | 3,5 | 10 | - | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ không đồng nhất         | Hơn 50 µm                                    |
| Ví dụ so sánh 7 | 1   | 78,5 | 10 | 3 | 3,5 | 4  | - | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ không đồng nhất         | Hơn 50 µm                                    |
| Ví dụ so sánh 8 | 0,3 | 79,2 | 10 | 3 | 3,5 | 4  | - | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ không đồng nhất         | Hơn 50 µm                                    |

### Nghiên cứu về tính ổn định của chế phẩm 1

Các thuốc mỡ được điều chế trong ví dụ so sánh 1 và các ví dụ 4, 5, và 6 được để yên ở 40°C trong 2 tháng. Sau đó, trạng thái phân tán của dung dịch propylen carbonat trong mỗi chế phẩm được đánh giá. Bảng 6 thể hiện các kết quả. Bảng 6 thể hiện rằng sáp ong duy trì trạng thái phân tán đồng nhất, và do đó cải thiện tính ổn định.

Bảng 6

| Chế phẩm        | Lượng sáp ong | Trạng thái phân tán |
|-----------------|---------------|---------------------|
| Ví dụ so sánh 1 | 0             | Kích thước hạt tăng |
| Ví dụ 4         | 1,0           | Tuyệt vời           |
| Ví dụ 5         | 2,0           | Tuyệt vời           |
| Ví dụ 6         | 3,5           | Tuyệt vời           |

#### Nghiên cứu về tính ổn định của chế phẩm 2

Các thuốc mỡ được điều chế trong ví dụ so sánh 1 và các ví dụ từ 1 đến 6 là khác về lượng của sáp ong được thêm. Các chế phẩm này được đưa vào thử nghiệm tính ổn định ở 50°C trong 2 tuần, 4 tuần, hoặc 6 tuần. Để đánh giá độ phân hủy của hợp chất (11), lượng của 3-(2-propoxy 3-diflometoxy)benzamid tạo thành, mà là một trong các chất được phân hủy, được đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao. Bảng 7 thể hiện các kết quả. Các giá trị trong bảng 7 thể hiện nồng độ (% khối lượng) của hợp chất (11), sáp ong, và chất được phân hủy trong mỗi chế phẩm. Trong khi ví dụ so sánh 1, mà sáp ong không được thêm vào đó, tạo ra khoảng 1% chất được phân hủy, các chế phẩm được tạo ra bằng cách thêm sáp ong thể hiện giảm hình thành chất được phân hủy.

Bảng 7

| Chế phẩm        | Nồng độ của hợp chất (11) (%) | Lượng sáp ong được thêm (%) | Sau 2 tuần | Sau 4 tuần | Sau 6 tuần |
|-----------------|-------------------------------|-----------------------------|------------|------------|------------|
| Ví dụ so sánh 1 | 1,0                           | 0                           | 0,90       | 0,99       | 0,97       |
| Ví dụ 4         | 1,0                           | 1,0                         | 0,00       | <0,05      | <0,05      |
| Ví dụ 5         | 1,0                           | 2,0                         | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| Ví dụ 6         | 1,0                           | 3,5                         | 0,00       | <0,05      | <0,05      |
| Ví dụ 1         | 3,0                           | 1,0                         | <0,05      | 0,23       | 0,18       |
| Ví dụ 2         | 3,0                           | 2,0                         | 0,00       | 0,00       | <0,05      |
| Ví dụ 3         | 3,0                           | 3,5                         | 0,00       | 0,00       | <0,05      |

#### Nghiên cứu về tính ổn định của chế phẩm 3

Chế phẩm của chế phẩm của ví dụ 3 được điều chế bằng cách sử dụng sáp ong mà không được tẩy trắng (sáp ong không được tẩy trắng), sáp ong được tẩy trắng bằng cách tinh chế không hóa chất (sáp ong được tẩy trắng không bằng hóa chất), hoặc sáp ong được tẩy trắng bằng hóa chất (sáp ong được tẩy trắng bằng hóa chất) là sáp ong, và chế phẩm được nhồi vào ống nhôm, và được đậy kín, sau đó lưu trữ ở 50°C trong 2 tuần, 4 tuần, hoặc 8 tuần. Theo cùng cách như trên, với chất được phân hủy được tạo ra của hợp chất (11) (3-(2-propoxy 3-diflometoxy)benzamid) làm chỉ số, tính ổn định của hợp chất (11) được đánh giá. Bảng 8 thể hiện các kết quả. Trong khi sử dụng sáp ong được tẩy trắng bằng hóa chất tạo ra lượng cao chất được phân hủy, thì sử dụng sáp ong được tẩy trắng không bằng hóa chất và sáp ong không được tẩy trắng thể hiện giảm tạo ra chất được phân hủy.

Bảng 8

| Loại sáp ong                                                           | Sau 2 tuần | Sau 4 tuần | Sau 8 tuần |
|------------------------------------------------------------------------|------------|------------|------------|
| Sáp ong được tẩy trắng bằng hóa chất được sản xuất bởi công ty A       | 0,19       | 0,20       | 0,16       |
| Sáp ong được tẩy trắng không bằng hóa chất được sản xuất bởi công ty A | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| Sáp ong không được tẩy trắng được sản xuất bởi công ty A               | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| Sáp ong được tẩy trắng không bằng hóa chất được sản xuất bởi công ty C | 0,00       | 0,00       | 0,00       |
| Sáp ong được tẩy trắng bằng hóa chất được sản xuất bởi công ty D       | 0,18       | 0,16       | 0,25       |

#### Nghiên cứu về tính ổn định của chế phẩm 4

Các thuốc mỡ chứa hợp chất (11) và các lượng khác nhau của sáp ong được điều chế. Lượng định trước của mỗi thuốc mỡ được đặt lên đường trượt thủy tinh, và kích thước giọt nhỏ của mỗi thuốc mỡ được xác nhận bằng kính hiển vi phân cực để tìm kiếm lượng sáp ong cần để thu được thuốc mỡ trong đó các giọt nh được phân tán tuyệt vời. Các thuốc mỡ (các ví dụ từ 11 đến 19 và các ví dụ so sánh từ 9 đến 11) được điều chế như mô tả dưới đây. Sáng chế bao hàm tất cả các thuốc mỡ chứa sáp ong. Tuy nhiên, trong số đó, dưới đây mô tả các ví dụ được đặc biệt ưu tiên là các ví dụ, và còn lại là các ví dụ so sánh để thuận tiện.

#### Ví dụ 11

141,0 g mỡ dầu hỏa trắng, 20,0 g parafin lỏng, 6,0 g parafin, và 7,0 g sáp ong (sáp ong được tẩy trắng không bằng hóa chất) được gia nhiệt và được hòa tan ở 70°C trong máy trộn bồn đồng hóa. Sau đó, dung dịch của 6,0 g của hợp chất (11) trong 20,0 g propylen carbonat cũng được thêm vào đó, và hỗn hợp được khuấy bằng máy trộn đồng hóa ở 5000 vòng/phút và với cánh khuấy ở 30 vòng/phút, sau đó làm nguội. Máy trộn đồng hóa được tắt ở 45°C và cánh khuấy và làm lạnh được tắt ở 40°C. Sản phẩm thu được được nhồi vào ống nhôm, 5 g trong mỗi ống, bằng máy nạp YS-7, và ống được đậy kín, nhờ đó thu được thuốc mỡ.



## Ví dụ 12

Quy trình của Ví dụ 11 được lặp lại ngoại trừ 146,0 g mỡ dầu hỏa trắng và 2,0 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

## Ví dụ 13

Quy trình của Ví dụ 11 được lặp lại ngoại trừ 146,4 g mỡ dầu hỏa trắng và 1,8 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

## Ví dụ 14

Quy trình của ví dụ 11 được lặp lại ngoại trừ 146,8 g mỡ dầu hỏa trắng và 1,2 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

## Ví dụ so sánh 9

Quy trình của ví dụ 11 được lặp lại ngoại trừ 147,2 g mỡ dầu hỏa trắng và 0,8 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

## Ví dụ so sánh 10

Quy trình của ví dụ 11 được lặp lại ngoại trừ 147,6 g mỡ dầu hỏa trắng và 0,4 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

## Ví dụ 15

157,0 g mỡ dầu hỏa trắng, 20,0 g parafin lỏng, 6,0 g parafin, và 7,0 g sáp ong (sáp ong được tẩy trắng không bằng hóa chất) được gia nhiệt và được hòa tan ở 70°C trong máy trộn bồn đồng hóa. Sau đó, dung dịch của 2,0 g hợp chất (11) trong 8,0 g propylen carbonat cũng được thêm vào đó, và hỗn hợp được khuấy bằng máy trộn đồng hóa ở 5000 vòng/phút và với cánh khuấy ở 30 vòng/phút, sau đó làm nguội. Máy trộn đồng hóa được tắt ở 45°C, và cánh khuấy và làm lạnh được tắt ở 40°C. Sản phẩm thu được được nhồi vào ống nhôm, 5 g

trong mỗi ống, bằng máy nạp YS-7, và ống được đậy kín, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

#### Ví dụ 16

Quy trình của ví dụ 15 được lặp lại ngoại trừ 162,0 g mỡ dầu hỏa trắng và 2,0 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

#### Ví dụ 17

Quy trình của ví dụ 15 được lặp lại ngoại trừ 162,4 g mỡ dầu hỏa trắng và 1,6 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

#### Ví dụ 18

Quy trình của ví dụ 15 được lặp lại ngoại trừ 162,8 g mỡ dầu hỏa trắng và 1,2 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

#### Ví dụ 19

Quy trình của ví dụ 15 được lặp lại ngoại trừ 163,2 g mỡ dầu hỏa trắng và 0,8 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

#### Ví dụ so sánh 11

Quy trình của ví dụ 15 được lặp lại ngoại trừ 163,6 g mỡ dầu hỏa trắng và 0,4 g sáp ong được sử dụng, nhờ đó thu được thuốc mỡ.

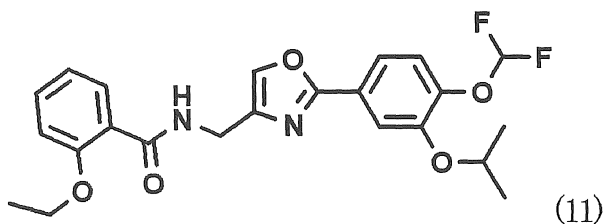
Bảng 9 thể hiện các chế phẩm và trạng thái phân tán của các giọt nhỏ của thuốc mỡ. Đơn vị là % khối lượng. Bảng 9 thể hiện rằng khi thuốc mỡ chứa 3 phần theo khối lượng thành phần (11) chứa 0,6 phần theo khối lượng hoặc hơn sáp ong, thuốc mỡ thể hiện sự phân tán đặc biệt tuyệt vời của các giọt nhỏ, và khi thuốc mỡ chứa 1 phần theo khối lượng hợp chất (11) chứa 0,4 phần theo khối lượng hoặc hơn sáp ong, thuốc mỡ thể hiện sự phân tán đặc biệt tuyệt vời của các giọt nhỏ.

Bảng 9

| Chế phẩm         | Hợp chất và lượng thành phần (% khối lượng/khối lượng) |                  |              |         |         |                   | Trạng thái của chế phẩm                                              |
|------------------|--------------------------------------------------------|------------------|--------------|---------|---------|-------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                  | Hợp chất (11)                                          | Mỡ dầu hóa trắng | Parafin lỏng | Parafin | Sáp ong | Propylen carbonat |                                                                      |
| Ví dụ 11         | 3,0                                                    | 70,5             | 10,0         | 3,0     | 3,5     | 10,0              | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ có kích thước hạt bằng 20 µm hoặc nhỏ hơn |
| Ví dụ 12         | 3,0                                                    | 73,0             | 10,0         | 3,0     | 1,0     | 10,0              | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ có kích thước hạt bằng 20 µm hoặc nhỏ hơn |
| Ví dụ 13         | 3,0                                                    | 73,2             | 10,0         | 3,0     | 0,8     | 10,0              | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ có kích thước hạt bằng 20 µm hoặc nhỏ hơn |
| Ví dụ 14         | 3,0                                                    | 73,4             | 10,0         | 3,0     | 0,6     | 10,0              | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ có kích thước hạt bằng 20 µm hoặc nhỏ hơn |
| Ví dụ so sánh 9  | 3,0                                                    | 73,6             | 10,0         | 3,0     | 0,4     | 10,0              | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ có kích thước hạt bằng 20 µm hoặc nhỏ hơn |
| Ví dụ so sánh 10 | 3,0                                                    | 73,8             | 10,0         | 3,0     | 0,2     | 10,0              | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ có kích thước hạt bằng 50 µm hoặc nhỏ hơn |
| Ví dụ 15         | 1,0                                                    | 78,5             | 10,0         | 3,0     | 3,5     | 4,0               | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ có kích thước hạt bằng 20 µm hoặc nhỏ hơn |
| Ví dụ 16         | 1,0                                                    | 81,0             | 10,0         | 3,0     | 1,0     | 4,0               | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ có kích thước hạt bằng 20 µm hoặc nhỏ hơn |
| Ví dụ 17         | 1,0                                                    | 81,2             | 10,0         | 3,0     | 0,8     | 4,0               | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ có kích thước hạt bằng 20 µm hoặc nhỏ hơn |
| Ví dụ 18         | 1,0                                                    | 81,4             | 10,0         | 3,0     | 0,6     | 4,0               | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ có kích thước hạt bằng 20 µm hoặc nhỏ hơn |
| Ví dụ 19         | 1,0                                                    | 81,6             | 10,0         | 3,0     | 0,4     | 4,0               | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ có kích thước hạt bằng 20 µm hoặc nhỏ hơn |
| Ví dụ so sánh 11 | 1,0                                                    | 81,8             | 10,0         | 3,0     | 0,2     | 4,0               | Thuốc mỡ phân tán giọt nhỏ có kích thước hạt bằng 20 µm hoặc nhỏ hơn |

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Thuốc mỡ chứa hợp chất oxazol được thể hiện bởi công thức (11) sau đây:



và thành phần nền,

trong đó thành phần nền bao gồm dung môi để hòa tan hợp chất oxazol trong dung môi, và nền thuốc mỡ để phân tán hoặc hòa tan dung môi trong nền thuốc mỡ,

trong đó hợp chất oxazol được hòa tan trong dung môi để hòa tan hợp chất oxazol,

và trong đó dung môi để hòa tan hợp chất oxazol là ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm propylen carbonat, rượu benzyl, và triaxetin.

2. Thuốc mỡ theo điểm 1, trong đó dung môi để hòa tan hợp chất oxazol là (i) chỉ propylen carbonat, hoặc (ii) propylen carbonat với rượu benzyl và/hoặc triaxetin.

3. Thuốc mỡ theo điểm 1 hoặc 2, trong đó thành phần nền bao gồm nhiều hơn 2 phần trọng lượng và 30 phần trọng lượng hoặc nhỏ hơn dung môi để hòa tan hợp chất oxazol trong dung môi này, trên mỗi phần trọng lượng của hợp chất oxazol, và 5 đến 5000 phần trọng lượng của nền thuốc mỡ để phân tán hoặc hòa tan dung môi trong nền thuốc mỡ trên mỗi phần trọng lượng của hợp chất oxazol.

4. Thuốc mỡ theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 3, trong đó nền thuốc mỡ bao gồm hydrocarbon.

5. Thuốc mỡ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó nền thuốc mỡ là nền thuốc mỡ để phân tán dung môi trong nền thuốc mỡ, và dung môi ở dạng giọt nhỏ, trong đó

hợp chất oxazol được hòa tan, được phân tán trong nền thuốc mỡ.

6. Thuốc mỡ theo điểm 5, trong đó giọt nhỏ có kính cỡ hạt trung bình là 100µm hoặc nhỏ hơn.

7. Thuốc mỡ theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó nền thuốc mỡ bao gồm ít nhất sáp ong.

8. Thuốc mỡ theo điểm 7, trong đó sáp ong không được tẩy trắng bằng hóa chất.