(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) **1-0035664**

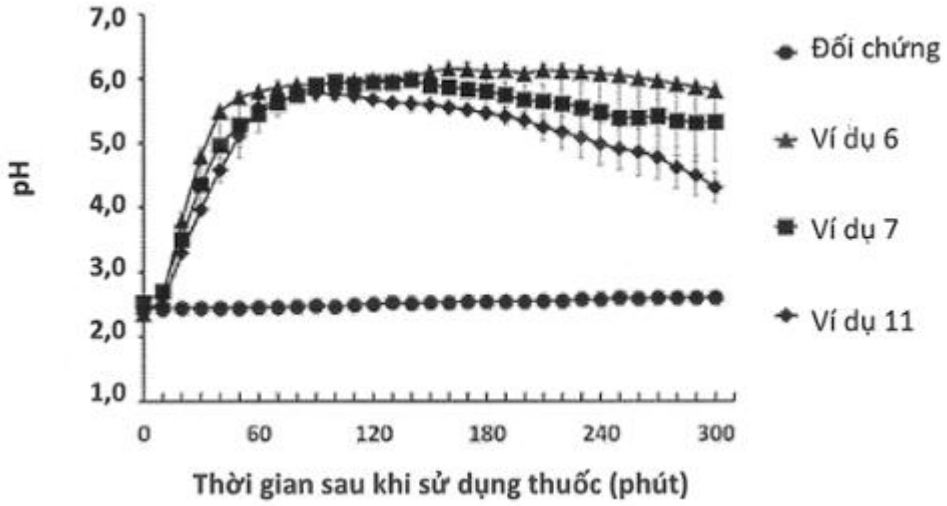
(51)[7] **C07D 471/04**; C07D 403/06; A61K 31/397; A61K 31/437

(13) **B**

(21) 1-2019-00029
(22) 04/07/2017
(86) PCT/KR2017/007055 04/07/2017
(87) WO2018/008929 11/01/2018
(30) 10-2016-0085048 05/07/2016 KR
(45) 25/05/2023 422
(43) 25/06/2019 375A
(73) JEIL PHARMACEUTICAL CO.,LTD. (KR)
343, Sapyeong-daero, Seocho-gu, Seoul 06543, Republic of Korea
(72) KIM, Jeongmin (KR); LEE, Hyunho (KR); CHUN, Kwangwoo (KR); PARK, Chun-Ho (KR); JANG, Eunsung (KR); PARK, Yoonsun (KR); KIM, Joseph (KR).
(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) DẪN XUẤT IMIDAZO[1,2-A]PYRIĐIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin, và cụ thể hơn là đề cập đến dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin có hoạt tính để ức chế sự tiết axit dạ dày và dược phẩm chứa chúng. Dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin theo sáng chế có hoạt tính ức chế sự tiết axit dạ dày, và do đó có thể được sử dụng hiệu quả trong phòng hoặc điều trị bệnh viêm dạ dày-ruột hoặc bệnh liên quan đến axit dạ dày.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất Imidazo[1,2-*a*]Pyriđin thể hiện hoạt tính tốt trong ức chế sự tiết axit dạ dày và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh viêm dạ dày-ruột hay bệnh liên quan đến axit dạ dày, bao gồm loét dạ dày, loét dạ dày và tá tràng, bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD), bệnh trào ngược không viêm thực quản (NERD) và các bệnh tương tự, là những bệnh dạ dày-ruột phổ biến nhất ảnh hưởng đến nhiều người nhất trên thế giới, bao gồm cả Hàn Quốc.

Các thuốc chống loét, được phân loại là thuốc dùng để điều trị các bệnh trên, được chia thành hai nhóm: thuốc ức chế các yếu tố tấn công như axit dạ dày hoặc pepsin; và thuốc tăng cường các yếu tố bảo vệ như sucralfat hoặc misoprostol. Trong số các tác nhân trị liệu tiêu biểu này, trước đây, nhiều loại thuốc đã được sử dụng làm chất ức chế các yếu tố tấn công như thuốc kháng axit, thuốc kháng cholinergic, thuốc đối kháng thụ thể H_2, thuốc ức chế bơm proton (PPI) và các loại tương tự. Tuy nhiên, hiện nay, thuốc ức chế bơm proton được đại diện bởi Omeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Raveprazol và các loại tương tự đang dẫn đầu thị trường.

Bơm proton là H^+/K^+-ATPaza giải phóng H^+ vào tế bào vách và hấp thụ K^+ ở giai đoạn cuối của phản ứng tiết axit dạ dày gây ra bởi sự liên kết của các chất kích thích tiết axit khác nhau (histamin, axetylcholin, gastrin và các chất tương tự) với thụ thể của chúng trong các tế bào vách trong cơ thể (*in vivo*). Do đó, thuốc ức chế bơm proton (PPI) là thuốc ức chế sự tiết axit dạ dày bằng cách ức chế H^+/K^+-ATPaza của tế bào vách, là giai đoạn cuối của quá trình tiết axit dạ dày. Các thuốc ức chế bơm proton (PPI) có hiệu quả và lâu dài hơn trong ức chế axit dạ dày so với các thuốc trước đó, và do đó đã được sử dụng rộng rãi trong 20 năm qua làm thuốc điều trị chống loét dạ dày, loét dạ dày và tá tràng, viêm dạ dày, GERD và các bênhh tương tự. Cụ thể, GERD là bệnh tái phát mạn tính với số lượng bệnh nhân tăng nhanh chóng

trong những năm gần đây, và là bệnh viêm gây ra ung thư thực quản (ung thử biểu mô tuyến) qua Barrett thực quản khi tiến triển đến giai đoạn mạn tính. Tỷ lệ điều trị của GERD đã tăng lên nhanh chóng kể từ khi thuốc ức chế bơm proton được bán trên thị trường.

Tuy nhiên, đã có báo cáo rằng, vì các chất ức chế bơm proton hiện nay được chuyển thành dạng sulfenamit hoạt tính bằng cách tiết axit, và sau đó liên kết không thể đảo ngược với dư lượng xystein của H^+/K^+-ATPaza để ức chế sự tiết axit dạ dày trong một thời gian dài, chúng có thể gây ra tác dụng phụ, bao gồm sự phát triển của vi khuẩn dạ dày, kích thích biểu hiện bơm proton, và hình thành tế bào khối u do tăng glucoza máu [Havu N, *Digestion*, 1986, 35 (Suppl 1), 42-55; Chang Seok Song, Dong Il Park, Korean J Med., 2011, 81(1), 6-10]. Hơn nữa, báo cáo gần đây cho thấy rằng, khi các chất ức chế bơm proton được sử dụng trong một thời gian dài, chúng ức chế khả năng hấp thụ canxi và sự tăng trưởng tế bào xương do sự ức chế axit dạ dày, do đó làm tăng nguy cơ gãy xương khớp hông, xương cổ tay và xương cột sống [Yang YX, và cộng sự, JAMA, 2006, 296, 2947-53; Targownik LE, và cộng sự, CMAJ, 2008, 179 (4), 319-26; Grey SL, và cộng sự, Arch Intern Med. 2010, 170 (9), 765-71]. Ngoài ra, do sự gia tăng dân số cao tuổi, việc sử dụng thuốc chống viêm không steroit (NSAID) đã tăng lên, và sự phát triển của các công nghệ y học khác nhau đã dẫn đến sự gia tăng tỷ lệ sống sót chống lại các bệnh khác nhau, dẫn đến sự gia tăng số lượng bệnh nhân bị loét dạ dày và bệnh trào ngược dạ dày thực quản gây ra bởi nhiều nguyên nhân khác nhau. Hơn nữa, số lượng bệnh nhân kháng thuốc ức chế bơm proton cũng tăng lên mặc dù thuốc ức chế bơm proton có khả năng điều trị rất hiệu quả.

Theo đó, trong số các thuốc ức chế bơm proton gần đây, ngày càng có sự gia tăng về mối quan tâm và nhu cầu đối với thuốc ức chế axit cạnh tranh kali (P-CAB, thuốc đối kháng bơm axit) có cơ chế liên kết ngược với vị trí gắn kết K^+ của H^+/K^+-ATPaza để ức chế sự tiết axit theo cách cạnh tranh kali. Cụ thể là, không giống như các chất ức chế bơm proton không thể đảo ngược, thuốc ức chế axit cạnh tranh kali (P-CAB) được mong đợi sẽ thể hiện hiệu quả nhanh chóng do cơ chế của chúng, sẽ

dễ dàng được uống trước hoặc sau bữa ăn, và sẽ rất hiệu quả đối với các triệu chứng ban đêm, vốn là hạn chế của thuốc ức chế bơm proton không thể đảo ngược.

Sáng chế cũng đề xuất thuốc ức chế bơm proton đảo ngược (P-CABs). Một số ví dụ điển hình về thuốc ức chế bơm proton đảo ngược được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật bao gồm dẫn xuất pyrol TAK-438 (Công ty dược phẩm Takeda; WO2007/026916), pyrolo[2,3-c]Pyriđin YH-4808 (Tập đoàn Yuhan; WO2006/025716), dẫn xuất 1H-benzo[*d*]imidazol CJ-12420 (Công ty Pfizer, Nhật Bản,Công ty dược phẩm Raqualia WO2007/072146) và dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin AZD0865 (AstraZeneca AB; WO99/55705 và WO99/55706).

Theo đó, các tác giả sáng chế đã nghiên cứu để phát triển các chất ức chế bơm proton có thể đảo ngược thấp phân tử, có thể được sử dụng hiệu quả để phòng hoặc điều trị bệnh viêm dạ dày-ruột hoặc bệnh liên quan đến axit dạ dày, bao gồm loét dạ dày, loét dạ dày và tá tràng, GERD, NERD và các bệnh tương tự khác. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã sản xuất được dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin trong quá trình nghiên cứu và phát hiện ra rằng các dẫn xuất này thể hiện hoạt tính ức chế bơm proton tốt, qua đó hoàn thành sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục tiêu của sáng chế là đề xuất dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin có hoạt tính tốt trong ức chế sự tiết axit dạ dày, và phương pháp sản xuất dẫn xuất này.

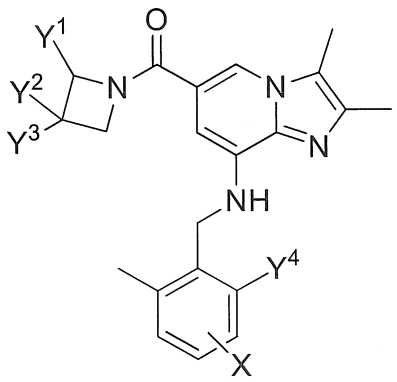
Mục tiêu khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh do tiết axit dạ dày quá mức, dược phẩm bao gồm dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin dưới dạng thành phần hoạt tính.

Để đạt được mục tiêu trên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin được sản xuất và các dẫn xuất này có hiệu quả trong điều trị bệnh do tiết axit dạ dày quá mức bằng cách ức chế sự tiết axit dạ dày.

Dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin

Sáng chế đề xuất dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin được biểu diễn bởi công thức 1 sau đây hoặc muối dược dụng của nó:

Công thức 1



trong đó

Y^1, Y^2 và Y^3 độc lập với nhau là H, halogen, C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh không được thế hoặc được thế bởi R^1, hydroxy, C_1-C_6 alkoxy không được thế hoặc được thế bởi R^2, hoặc -A-B, hoặc Y^2 và Y^3 có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng 4-6 nguyên tử bao gồm một hoặc hai dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S;

R^1 và R^2 độc lập với nhau là hydroxy hoặc C_1-C_6 alkoxy;

A là -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, hoặc -S(=O)$_2$-;

B là H hoặc C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

Y^4 là H, C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc C_1-C_6 alkoxy; và

X là H hoặc halogen.

Theo phương án thực hiện của sáng chế,

Y^1 có thể là H hoặc C_1-C_3 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh không được thế hoặc được thế bởi R^1;

Y^2 và Y^3 độc lập với nhau là H, F, Cl, C_1-C_3 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh không được thế hoặc được thế bởi R^1, hydroxy, C_1-C_3 alkoxy không được thế hoặc được thế bởi R^2, hoặc -A-B, hoặc Y^2 và Y^3 có thể được liên kết với nhau để tạo thành vòng dị vòng 4-6 nguyên tử bao gồm một hoặc hai dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S;

R^1 và R^2 có thể độc lập với nhau là hydroxy hoặc C_1-C_3 alkoxy;

A có thể là -C(=O)-, -C(=O)O-, -OC(=O)-, hoặc -$S(=O)_2$-;

B có thể là C_1-C_3 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh;

Y^4 có thể là H, C_1-C_3 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh hoặc C_1-C_3 alkoxy; và

X có thể là H, F, hoặc Cl.

Theo phương án thực hiện khác của sáng chế,

Y^1 có thể là H;

Y^2 và Y^3 có thể độc lập với nhau là H, F, Cl, C_1-C_2 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh không được thế hoặc được thế bởi R^1, hoặc hydroxy;

R^1 có thể là hydroxy;

Y^4 có thể là H hoặc C_1-C_2 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; và

X có thể là H hoặc F.

Theo phương án thực hiện khác nữa của sáng chế,

Y^1 có thể là H;

Y^2 và Y^3 có thể độc lập với nhau là H, F, metyl, hydroxymetyl, hoặc hydroxy;

Y^4 có thể là H hoặc metyl; và

X có thể là H hoặc F.

Theo phương án thực hiện ưu tiên, dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin của sáng chế có thể là được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

1) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

2) 1-{8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-carbonyl}azetidin-3-yl axetat;

3) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-metoxyazetidin-1-yl)metanon;

4) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-etoxyazetidin-1-yl)metanon;

5) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(2-metoxyetoxy)azetidin-1-yl]metanon;

6) azetidin-1-yl{8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}metanon;

7) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-floazetidin-1-yl)metanon;

8) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-metylazetidin-1-yl)metanon;

9) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metanon;

10) metyl 1-{8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-carbonyl}azetidin-3-carboxylat;

11) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl]metanon;

12) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]metanon;

13) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-flo-3-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl]metanon;

14) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(hydroxymetyl)-3-metylazetidin-1-yl]metanon;

15) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(1-hydroxyetyl)azetidin-1-yl]metanon;

16) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(2-hydroxypropan-2-yl)azetidin-1-yl]metanon;

17) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[2-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl]metanon;

18) 1-{1-[8-({2,6-dimetylbenzyl}amino)-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-carbonyl]azetidin-3-yl}etanon;

19) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(metylsulfonyl)azetidin-1-yl]metanon;

20) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(2-hydroxyetyl)azetidin-1-yl]metanon;

21) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(2,6-diazaspiro[3.3]heptan-2-yl)metanon;

22) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-yl)metanon;

23) {2,3-dimetyl-8-[(2-metylbenzyl)amino]imidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

24) {8-[(5-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

25) (3-hydroxyazetidin-1-yl){8-[(2-metoxy-6-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl)metanon;

26) [3-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl]{8-[(2-metoxy-6-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}metanon;

27) {8-[(4-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

28) azetidin-1-yl{8-[(4-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}metanon;

29) {8-[(4-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-floazetidin-1-yl)metanon;

30) {8-[(4-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-metylazetidin-1-yl)metanon;

31) {8-[(4-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metanon;

32) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-metoxy-3-metylazetidin-1-yl)metanon;

33) {8-[(4-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl)metanon;

34) {8-[(4-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

35) azetidin-1-yl{8-[(4-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}metanon;

36) {8-[(4-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-floazetidin-1-yl)metanon;

37) {8-[(4-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-metylazetidin-1-yl)metanon;

38) {8-[(4-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metanon;

39) {8-[(4-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl]metanon;

40) {8-[(4-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(metoxymetyl)azetidin-1-yl]metanon;

41) {8-[(3-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

42) azetidin-1-yl{8-[(3-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}metanon;

43) {8-[(3-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-floazetidin-1-yl)metanon;

44) {8-[(3-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl]metanon;

45) azetidin-1-yl{8-[(3-clo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}metanon;

46) {8-[(3-clo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl]metanon;

47) {8-[(3-clo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-floazetidin-1-yl)metanon; và

48) {8-[(3-clo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl]metanon.

Theo sáng chế, muối dược dụng có thể là muối thường được sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm như muối cộng axit được tạo thành bởi axit tự do dược dụng, nhưng không giới hạn. Axit tự do dược dụng có thể là axit hữu cơ và axit vô cơ. Axit vô cơ có thể bao gồm axit clohydric, axit phosphoric, axit sulfuric, axit nitric và các axit tương tự khác, và axit hữu cơ có thể bao gồm axit metansulfonnic, p-toluensulfonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit sucxinic, axit oxalic, axit benzoic, axit tartaric, axit fumaric, axit mandelic, axit propionic, axit xitric, axit lactic, axit glycolic, axit gluconic, axit galacturonic, axit glutamic, axit glutaric, axit glucuronic, axit aspartic, axit ascobic, axit cacbonic, axit vinylic và các loại tương tự.

Hơn nữa, muối kim loại dược dụng có thể được sản xuất bằng cách sử dụng bazơ. Cụ thể là, muối kim loại kiềm hoặc muối kim loại kiềm thổ của hợp chất có thể được sản xuất bằng cách hòa tan hợp chất với lượng dư dung dịch kim loại kiềm hdroxit hoặc dung dịch kim loại kiềm thổ hydroxit, lọc muối hợp chất không hòa tan, rồi làm bay hơi và sấy khô dịch lọc. Ở đây, muối kim loại dược dụng phù hợp để sử dụng trong dược phẩm là muối natri, muối kali hoặc muối canxi, nhưng không giới hạn.

Ngoài ra, các hợp chất của công thức 1 theo sáng chế bao gồm solvat và hydrat có thể được sản xuất từ muối dược dụng, và mọi đồng phân quang học, đồng phân lập thể và hỗn hợp của chúng cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Ở đây, solvat, hydrat và đồng phân lập thể của hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 có thể được sản xuất bằng cách sử dụng phương pháp thông thường đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Ngoài ra, hợp chất của công thức 1 theo sáng chế có thể được sản xuất ở dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình. Khi hợp chất của công thức 1 được sản xuất ở dạng tinh thể, nó thường được hydrat hóa hoặc solvat hóa.

<u>Phương pháp sản xuất dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin</u>

Sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin được biểu diễn bởi công thức 1 hoặc muối dược dụng của nó.

Tốt hơn là, hợp chất của công thức 1 có thể được sản xuất bằng phương pháp được minh họa trên sơ đồ phản ứng 1 dưới đây, nhưng không giới hạn. Cụ thể là, người bất kỳ có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có liên quan đến sáng chế đều hiểu rằng hợp chất của công thức 1 theo sáng chế có thể được sản xuất bằng nhiều phương pháp khác nhau bằng cách sử dụng kỹ thuật đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Sơ đồ phản ứng 1 được trình bày dưới đây minh họa từng bước của phương pháp sản xuất hợp chất tiêu biểu theo sáng chế, và các hợp chất khác nhau theo sáng chế có thể được sản xuất bằng cách thay đổi chất phản ứng, dung môi và trình tự phản ứng được sử dụng trong quy trình sản xuất được trình bày trên sơ đồ phản ứng 1 dưới đây. Một số hợp chất theo sáng chế có thể được sản xuất theo quy trình không thuộc phạm vi của sơ đồ phản ứng 1 được trình bày dưới đây, và quy trình cụ thể để sản xuất các hợp chất này sẽ được mô tả chi tiết trong các ví dụ dưới đây.

Phương pháp sản xuất 1

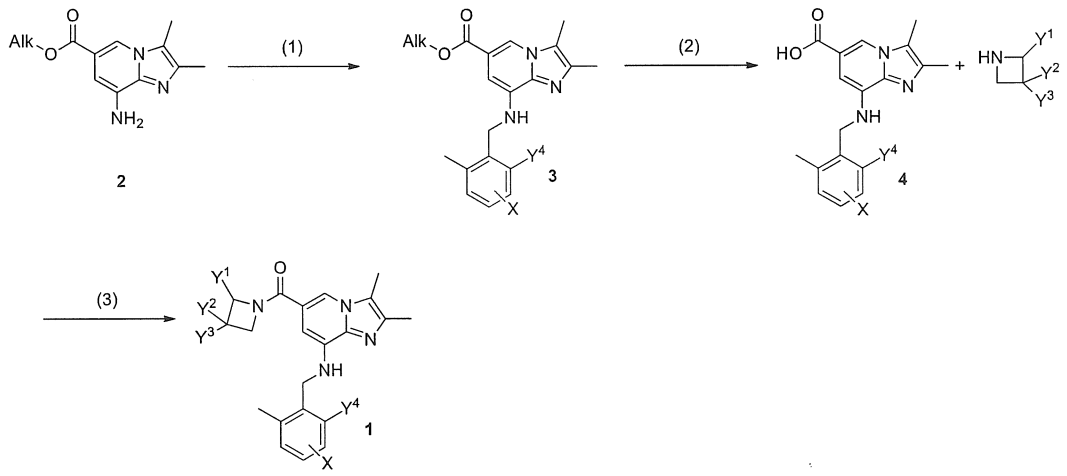
Cụ thể là, như được trình bày trên sơ đồ phản ứng 1 dưới đây, các dẫn xuất của công thức 1 hoặc muối dược dụng của nó có thể được sản xuất bằng phương pháp bao gồm các bước:

1) benzyl hóa este alkyl axit carboxylic của công thức 2 với benzyl halogenua hoặc benzaldehyt được thế để tạo ra hợp chất của công thức 3 (bước 1);

2) bổ sung nhỏ giọt dung dịch kali hydroxit hoặc natri hydroxit vào hợp chất của công thức 3 được sản xuất trong bước 1, qua đó tạo ra axit carboxylic thủy phân của công thức 4 (bước 2); và

3) amit hóa axit carboxylic của công thức 4, được sản xuất trong bước 2, với azetidin không được thế hoặc được thế bằng cách sử dụng chất phản ứng bắt cặp, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 1.

Sơ đồ phản ứng 1



(trong đó Y^1 - Y^4 và X được định nghĩa như ở công thức 1 trên đây, và Alk là nhóm alkyl như metyl, etyl, isopropyl hoặc tương tự. Tốt hơn là, Alk là isopropyl.)

Mỗi phương pháp sản xuất hợp chất của công thức 1 sẽ được mô tả chi tiết thông qua sơ đồ phản ứng 1 kèm theo.

Trong bước 1, este alkyl axit cacboxylic của công thức 2, có thể dễ dàng được tổng hợp bằng cách sử dụng kỹ thuật đã được biết đến (WO 99/055705 hoặc WO 99/055706), được phản ứng với benzyl halogenua được thế (cụ thể là: 2,6-dimetylbenzyl clorua hoặc 4-flo-2-metylbenzyl bromua) với sự có mặt của bazơ như kali cacbonat và một lượng natri iodua xúc tác, qua đó tạo ra hợp chất benzylamino imidazoloPyriđin được thế của công thức 3. Đây là phản ứng benzyl hóa hợp chất axit amin với benzyl halogenua và được thực hiện với sự có mặt của bazơ có thể được sử dụng trong quá trình benzyl hóa.Ví dụ về bazơ có thể được sử dụng cho phản ứng này bao gồm natri hydrua (NaH), kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, natri hoặc kali alkoxit, v.v... Ngoài ra, tốt hơn là, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của dung môi không ảnh hưởng xấu đến phản ứng, và ví dụ về dung môi được sử dụng cho phản nứng này bao gồm diclometan, cloroform, tetrahydrofuran, dietylete, toluen, N,N-dimetylformamit hoặc axetonitril. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn, nhưng phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ lạnh hoặc nhiệt độ ấm, tốt hơn là nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ ấm.

Trong bước 2, dung dịch kali hydroxit hoặc natri hydroxit được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào hợp chất của công thức 3 được sản xuất ở bước 1, qua đó tạo ra hợp chất axit cacboxylic thủy phân của công thức (4). Phản ứng ở bước 2 được thực hiện trong dung môi rượu như metanol hoặc etanol, là dung môi không ảnh hưởng xấu đến phản ứng. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn, nhưng phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ lạnh hoặc nhiệt độ ấm, tốt hơn là nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ ấm. Phản ứng có thể được thực hiện dưới điều kiện thủy phân este thông thường.

Trong bước 3, hợp chất axit cacboxylic của công thức 4, được sản xuất ở bước 2, được amit hóa với azetidin không được thế hoặc được thế bằng cách sử dụng chất phản ứng bắt cặp, qua đó tạo ra hợp chất của công thức 1. Chất phản ứng bắt cặp được sử dụng có thể là [1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit] (EDCI), 1,3-dixyclohexyl carbodiimit (DCC), 1,1-cacbonyl diimidazol và các chất phù hợp khác dễ dàng mua được trên thị trường. Mặc dù phản ứng có thể được thực hiện không cần sự có mặt của bazơ, tốt hơn là được thực hiện trong dung môi, cụ thể như axetonitril, dimetyl formamit hoặc diclometan, là những dung môi không ảnh hưởng xấu đến phản ứng, với sự có mặt của bazơ thông thường như 4-dimetylaminoPyriđin, Pyriđin, trietylamin, dietylisopropylamin, N-metylmorpholin hoặc dimetylphenylamin có thể được sử dụng trong quá trình amit hóa. Nhiệt độ phản ứng không bị giới hạn, nhưng phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ lạnh hoặc nhiệt độ ấm, tốt hơn là nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ ấm.

Hợp chất mong muốn được sản xuất theo phương pháp được trình bày trên sơ đồ phản ứng 1 trên đây có thể được tinh chế bằng cách sử dụng phương pháp thông thồng, cụ thể như, sắc ký cột, tái kết tinh hóa và phương pháp phù hợp khác.

Hợp chất của công thức 1 theo sáng chế có thể được sản xuất thành muối dược dụng của nó hoặc solvat của nó theo phương pháp thông thường đã được biết đến trong cùng lĩnh vực kỹ thuật.

Dược phẩm bao gồm dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin, sử dụng nó, và phương pháp điều trị bệnh sử dụng nó

Sáng chế đề xuất dược phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh do tiết axit dạ dày quá mức, dược phẩm bao gồm dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin của công thức 1 hoặc muối dược dụng của nó.

Ví dụ về bệnh do tiết axit dạ dày quá mức, bao gồm bệnh viêm dạ dày-ruột hoặc bệnh liên quan đến axit dạ dày. Bệnh viêm dạ dày-ruột hoặc bệnh liên quan đến axit dạ dày bao gồm loét dạ dày, loét dạ dày và tá tràng, loét do NSAID, nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori*, khó tiêu, hội chứng Zollinger-Ellison, viêm dạ dày, GERD, bệnh trào ngược họng-thanh quản (LPR), NERD, đau xuất chiếu nội tạng, ung thư, ợ nóng, nôn mửa, viêm thực quản, khó thở, quá mẫn, tắc nghẽn đường thở hoặc hen suyễn.

Dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin theo sáng chế có hoạt tính tốt để ức chế sự tiết axit dạ dày, và do đó có thể được sử dụng hiệu quả để phòng hoặc điều trị bệnh viêm dạ dày-ruột hoặc bệnh liên quan đến axit dạ dày, cụ thể như loét dạ dày , loét dạ dày và tá tràng, GERD, NERD.

Dược phẩm bao gồm hợp chất của sáng chế dưới dạng thành phần hoạt tính có thể được công thức hóa theo thực hành dược phẩm tiêu chuẩn để tạo thành dược phẩm để uống qua đường miệng, bao gồm bột, hạt nhỏ, viên nén, viên nang, huyền dịch, nhũ tương, xi-rô và dạng xịt, dược phẩm để sử dụng bên ngoài, thuốc đạn, hoặc các dược phẩm dạng tiêm vô trùng.

Cụ thể là, dược phẩm của sáng chế có thể được công thức hóa bằng cách sử dụng chất pha loãng hoặc tá dược, cụ thể như chất độn, chất bổ sung, chất kết dính, chất làm ẩm, chất phân rã, chất hoạt động bề mặt, v.v... được sử dụng phổ biến. Dược phẩm dạng rắn dùng để sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nén, viên, bột, hạt nhỏ, viên nang, và các dạng tương tự, và dược phẩm dạng rắn có thể được sản xuất bằng cách trộn hợp chất với ít nhất một hoặc nhiều tá dược, cụ thể như, tinh bột, canxi cacbonat, sucroza, lactoza hoặc gelatin. Ngoài các tá dược đơn giản, chất bôi trơn như magie stearat, hoạt bột tan (talc) cũng có thể được sử dụng. Ngoài nước và parafin lỏng, dược phẩm lỏng để sử dụng qua đường miệng như huyền dịch, dung dịch, dịch nhũ tương, và xi-rô, và còn có thể bao gồm nhiều tá dược khác, cụ thể như, chất làm ẩm, chất tạo hương, chất thơm và chất bảo quản, thường được sử dụng. Các dược

phẩm dùng để tiêm bao gồm dung dịch vô trùng, dung dịch không chứa nước, huyền dịch, dịch nhũ tương, chế phẩm đông khô, và thuốc đạn. Đối với dung môi không phải nước hoặc chất tạo huyền phù, propylen glycol, polyetylen glycol, dầu thực vật như dầu ô liu, este tiêm được như etyl olat, v.v... có thể được sử dụng. Đối với thuốc đạn đạn, witepsol, Macrogol, Tween 61, bơ cacao, chất béo laurin, glyxerogelatin và các chất tương tự khác có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn.

Liều tốt nhất của hợp chất có công thức 1 theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó có thể thay đổi tùy thuộc vào tình trạng bệnh và thể trọng của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của bệnh, dạng thuốc, đường sử dụng và thời gian sử dụng, và có thể được xác định phù hợp bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật. Tuy nhiên, để hiệu quả tốt nhất, hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng một hay một vài lần mỗi ngày với liều 0,0001-1000 mg/kg, tốt hơn là 0,01-500 mg/kg. Hơn nữa, dược phẩm của sáng chế có thể bao gồm hợp chất của công thức 1 với hàm lượng 0,0001-99 wt%, tốt hơn là 0,01-50 wt%, tùy thuộc vào chế độ sử dụng.

Ngoài hợp chất của công thức 1 hoặc muối dược dụng của nó, dược phẩm theo sáng chế còn có thể bao gồm một hay nhiều thành phần hoạt tính thể hiện tác dụng dược bằng hoặc tương đương với hợp chất của công thức 1.

Hơn nữa, dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng qua nhiều đường khác nhau cho động vật có vú, bao gồm chuột, gia súc và con người. Mọi chế độ sử dụng đều được dự tính, cụ thể là, sử dụng qua đường uống, đường trực tràng, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, tiêm nội tủy mạc hoặc tiêm vào mạch mấu não.

Sáng chế cũng đề xuất sử dụng dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin để phòng hoặc điều trị bệnh do tiết axit dạ dày quá mức.

Để bào chế thuốc, hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 có thể được trộn với tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng, và cũng có thể được kết hợp với thành phần hoạt tính khác để thể hiện tác dụng hiệp đồng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh do tiết axit dạ dày quá mức, phương pháp bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả dẫn xuất

imidazo[1,2-*a*]Pyriđin cho động vật có vú, bao gồm con người. Phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh theo sáng chế cũng bao gồm việc ức chế hoặc ngăn chặn các triệu chứng của bệnh cũng như giải quyết bệnh trước khi xuất hiện các triệu chứng bằng cách sử dụng hợp chất của công thức 1. Liều dự phòng hoặc liều điều trị của thành phần hoạt tính cụ thể trong kiểm soát bệnh sẽ thay đổi tùy thuộc vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh hoặc tình trạng của bệnh, và đường sử dụng thành phần hoạt tính. Liều và tần suất liều cũng sẽ thay đổi theo tuổi, thể trọng, và đáp ứng của từng bệnh nhân. Chế độ liều dùng phù hợp có thể dễ dàng được lựa chọn bởi người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật khi xem xét các yếu tố trên. Ngoài ra, phương pháp phòng hoặc điều trị bệnh theo sáng chế còn có thể bao gồm việc sử dụng một lượng có hiệu quả trị liệu của hoạt chất bổ sung hỗ trợ điều trị bệnh cùng với hợp chất của công thức 1. Hoạt chất bổ sung có thể thể hiện tác dụng hiệp động hoặc tác dụng cộng gộp với hợp chất của công thức 1.

Các chi tiết về dược phẩm, sử dụng và phương pháp điều trị theo sáng chế được áp dụng theo cách tương tự, trừ khi chúng mâu thuẫn với nhau.

Dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin theo sáng chế có thể ức chế đảo ngược bơm proton, và do đó có thể được sử dụng hiệu quả để phòng hoặc điều trị các bệnh do tiết axit dạ dày quá mức, cụ thể là loét dạ dày, loét dạ dày và tá tràng, loét do NSAID, nhiễm khuẩn *Helicobacter pylori*, khó tiêu, hội chứng Zollinger-Ellison, viêm dạ dày, GERD, NERD, v.v...

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ minh họa tác dụng ức chế lâu dài của hợp chất theo sáng chế đối với bệnh tiết axit dạ dày quá mức ở chuột được tưới dịch qua ống theo thời gian.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, các ví dụ ưu tiên và ví dụ kiểm tra sẽ được trình bày để làm rõ sáng chế. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng, các ví dụ và ví dụ kiểm tra được mô tả chỉ nhằm mục đích làm rõ sáng chế mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ tham chiếu 1: 2-(Bromometyl)-5-flo-1,3-dimetylbenzen

1-flo-3,5-dimetylbenzen (2,0 g, 16,1 mmol), p-formaldehit (7,5 g, 250 mmol), hydrogen bromua (33 wt% trong axit axetic; 35 ml) và axit axetic (12 ml, 210 mmol) lần lượt được bổ sung ở nhiệt độ phòng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 5 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng dietylete. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (100% hexan) để thu được hợp chất mong muốn (1,0 g, hiệu suất: 30%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{1}H (^{1}H NMR) [400 MHz, $CDCl_3$ ($CDCl_3$: etyl cloaxetat)]; δ 6,76 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 4,53 (s, 2H), 2,41 (s, 6H).

Ví dụ tham chiếu 2: 2-(Clometyl)-1-metoxy-3-metylbenzen

Bước 1: Tổng hợp etyl 2-metoxy-6-metylbenzoat

Etyl 2-hydroxy-6-metylbenzoat (1,0 g, 5,6 mmol), metyl iodua (866 mg, 6,1 mmol), và kali cacbonat (1,5 g, 11,1 mmol) được hòa tan trong axeton, rồi tiếp đó được khuấy hồi lưu trong 17 giờ. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (100% hexan) để thu được hợp chất mong muốn (1,1 g, hiệu suất: 99%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,26-7,21 (m, 1H), 6,80-6,75 (m, 2H), 4,40 (qt, *J*=14,4, 7,2Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,38 (t, *J*=7,2Hz, 3H).

Bước 2: Tổng hợp (2-metoxy-6-metylphenyl)metanol

Tetrahydrofuran khan (20 ml) được bổ sung vào nhôm liti hydrua (LAH, 365 mg, 9,62 mmol) và được làm mát về 0°C, sau đó hợp chất (1,1 g, 5,6 mmol) được sản xuất ở bước 1 được hòa tan trong tetrahydrofuran khan (30 ml) và được bổ sung nhỏ

giọt từ từ ở 0°C. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và dung dịch 15% natri hydroxit được bổ sung để kết thúc phản ứng. Tiếp đó, dung dịch phản ứng được lọc qua xe-lit và được cô đặc dưới áp suất thấp, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 20:1) để thu được hợp chất mong muốn (775 mg; hiệu suất: 91%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,20-7,17 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,41 (s, 3H).

Bước 3: 2-(Clometyl)-1-metoxy-3-metylbenzen

Hợp chất (775 mg, 5,1 mmol) được sản xuất trong bước 2 được hòa tan trong diclometan (30 ml), và thionyl clorua (1,0 ml, 15,2 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ ở nhiệt độ phòng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Nước đá được bổ sung vào dung dịch phản ứng để kết thúc phản ứng, sau đó sản phẩm được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, qua đó thu được hợp chất mong muốn (804 mg; hiệu suất: 93%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,19 (t, *J*=8,0 Hz, 1H), 6,83 (m, 2H), 4,62 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,36 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 3: 1-Clo-3-(clometyl)-2,4-dimetylbenzen

Bước 1: Tổng hợp axit 2,6-dimetyl-3-nitrobebzoic

Bổ sung vào hỗn hợp của axit sulfuric đặc (8 ml) và 60% axit nitric (8 ml) với 2,6-axit dimetylbenzoic (3,7 g, 24,64 mmol) ở 0°C, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở cùng nhiệt độ, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 0,5 giờ. Chất rắn tạo ra được lọc dưới áp suất thấp, được rửa bằng nước, rồi tiếp đó được sấy khô, qua đó thu được hợp chất mong muốn (4,7 g; hiệu suất: 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,87 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 7,23 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,48 (s, 3H).

Bước 2: Tổng hợp metyl 2,6-dimetyl-3-nitrobenzoat

Hợp chất (4,7 g, 24,08 mmol) được sản xuất ở bước 1 được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (15 ml), rồi kali cacbonat (6,7 g, 48,16 mmol) và metyl iodua (6,7 ml, 108,37 mmol) lần lượt được bổ sung, tiếp đó hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 0°C. Phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung nước đá, và dung dịch phản ứng được chiết bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất thấp, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 4:1) để thu được hợp chất mong muốn (3,8 g; hiệu suất: 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,84 (d, *J*=7,6Hz, 1H), 7,19 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Bước 3: Tổng hợp metyl 3-amino-2,6-dimetylbenzoat

Hợp chất (3,8 g, 18,16 mmol) được sản xuất trong bước 2 được hòa tan trong etyl axetat (20 ml) và metanol (20 ml), và 10% paladi (760 mg, 20 wt%) được bổ sung ở nhiệt độ phòng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy qua đêm trong áp suất khí hydro. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được lọc qua xe-lit và được cô đặc dưới áp suất thấp, qua đó thu được hợp chất mong muốn (3 g; hiệu suất: 92%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 6,86 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,63 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,55 (br, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s, 3H).

Bước 4: Tổng hợp metyl 3-clo-2,6-dimetylbenzoat

Bổ sung hợp chất (2,0 g, 11,16 mmol) được sản xuất trong bước 3 cùng với nước (20 ml) và axit clohydric đặc (20 ml), tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được làm lạnh về -10°C, và dung dịch natri nitrit (810 mg, 11,72 mmol) trong nước (2 ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ. Sau 30 phút, nước (10 ml), và dung dịch đồng clorua (1,3 g, 13,39 mmol) trong axit clohydric đặc (10 ml) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào dung dịch phản ứng ở -10°C, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp theo, dung dịch phản ứng được gia

nhiệt ở 70°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được làm lạnh về nhiệt độ phòng, được chiết bằng etyl axetat, và được rửa bằng dung dịch natri clorua, sau đó lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 10:1) để thu được hợp chất mong muốn (2,2 g; hiệu suất: 99%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,28 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,98 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H).

Bước 5: Tổng hợp (3-clo-2,6-dimetylphenyl)metanol

Hợp chất (2,8 g, 14,35 mmol) được sản xuất trong bước 4 được hòa tan trong tetrahydrofuran (30 ml), và liti nhôm hydrua (590 mg, 15,78 mmol) được bổ sung vào dung dịch ở -78°C, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung của dung dịch của natri hydroxit 1 N ở 0°C, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút, rồi tiếp đó được lọc qua xe-lit dưới áp suất thấp và được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng dung dịch natri clorua, được làm khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp, qua đó thu được hợp chất mong muốn (1,9 g; hiệu suất: 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,22 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,97 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 4,75 (d, *J*=4,8Hz, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Bước 6: Tổng hợp 1-clo-3-(clometyl)-2,4-dimetylbenzen

Hợp chất (2,0 g, 11,72 mmol) được sản xuất trong bước 5 được bổ sung vào diclometan khan (20 ml), và thionyl clorua (1,3 ml, 17,58 mmol) được bổ sung nhỏ giọt từ từ ở 0°C, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi và thionyl clorua dư, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 15:1) để thu được hợp chất mong muốn (1,8 g; hiệu suất: 83%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,23 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 6,97 (d, *J*=8,4Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,39 (s, 3H).

Ví dụ tham chiếu 4: 1-Flo-3-(clometyl)-2,4-dimetylbenzen

Bước 1: Tổng hợp metyl 3-flo-2,6-dimetylbenzoat

Bổ sung hợp chất (4,3 g, 23,99 mmol) được sản xuất trong bước 3 của Ví dụ tham chiếu 3 cùng với nước (40 ml) và axit clohydric đặc (40 ml), và dung dịch được khuấy trong 10 phút. Dung dịch phản ứng được làm lạnh về -10°C, và dung dịch của natri nitrit (1,7 g, 11,72 mmol) trong nước (4 ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ. Sau 30 phút, dung dịch của natri floborat (3,2 g, 28,79 mmol) trong nước (20 ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào dung dịch phản ứng ở -10°C, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiếp theo, dung dịch phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1 giờ. Chất rắn tạo ra được lọc dưới áp suất thấp, được rửa bằng nước đá và metanol, rồi tiếp đó được sấy khô dưới áp suất thấp, sau đó toluen (20 ml) được bổ sung, sau đó đọc gia nhiệt ở 120°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh về nhiệt độ phòng, và nước đá được bổ sung để kết thúc phản ứng. Tiếp theo, dung dịch phản ứng được chiết bằng etyl axetat và được rửa bằng dung dịch natri clorua. Lớp hữu cơ tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 15:1) để thu được hợp chất mong muốn (1,8 g; hiệu suất: 81%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 6,99 (dd, *J*=8,2Hz, 5,4Hz, 1H), 6,94 (d, *J*=8,0Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (d, *J*=2,0Hz, 3H).

Bước 2: Tổng hợp 2-(clometyl)-4-flo-1,3-dimetylbenzen

Hợp chất (1,8 g, 10,15 mmol) được phản ứng theo cách giống như được mô tả trong bước 5 và 6 của Ví dụ tham chiếu 3, qua đó thu được hợp chất mong muốn (1,3 g; hiệu suất: 77%) dưới dạng dầu không màu.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 6,99 (dd, *J*=8,2Hz, 5,8Hz, 1H), 6,90 (t, *J*=9,0Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (d, *J*=2,0Hz, 3H).

Ví dụ 1: {8-[(2,6-Dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon

Bước 1: Tổng hợp isopropyl 8-(2,6-dimetylbenzylamino)-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-carboxylat

Trộn isopropyl 8-amino-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-carboxylat (59 g, 18,0 mmol) với 2-propanol khan (590 ml), tiếp đó kali cacbonat (59 g, 44,9 mmol) và natri iodua (15 g, 10,0 mmol) lần lượt được bổ sung. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C, ở cùng nhiệt độ, dung dịch của 2,6-dimetylbenzyl clorua (31 g, 20,0 mmol) trong 2-propanol khan (60 ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ vào hỗn hợp phản ứng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ. Sau đó, dung dịch của 2,6-dimetylbenzyl clorua (17 g, 10,8 mmol) trong kali clorua (54,7 g, 39,5 mmol) và 2-propanol khan (20 ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy trong 6 giờ, ở nhiệt độ phòng, phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung nước, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút. Chất rắn tạo ra được lọc, lần lượt được rửa bằng nước và 2-propanol lạnh, rồi tiếp đó được sấy khô, qua đó thu được hợp chất mong muốn (55 g; hiệu suất: 88%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 8,25 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,31-5,26 (m, 1H), 4,84 (br, 1H), 4,41 (d, *J*=4,4Hz, 2H), 2,39 (s, 12H), 1,40 (d, *J*=6,4Hz, 6H).

Bước 2: Tổng hợp axit 8-(2,6-dimetylbenzylamino)-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-carboxylic

Hợp chất (92,5 g, 25,3 mmol) được sản xuất ở bước 1 được hòa tan trong etanol (920 ml), và dung dịch natri hydroxit 2 N (500 ml) được bổ sung ở nhiệt độ phòng, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh về nhiệt độ phòng và được cô đặc dưới áp suất thấp để loại bỏ dung môi, sau đó nước được bổ sung vào cặn, rồi dung dịch axit clohydric 2 N (500 ml) được bổ sung nhỏ giọt từ từ ở 0°C để điều chỉnh pH về khoảng 5. Tiếp theo, dung dịch được khuấy trong 8 giờ, được lọc, được rửa bằng nước, rồi tiếp đó được sấy khô, qua

đó thu được hợp chất mong muốn (69 g; hiệu suất: 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$ + CD_3OD); δ 8,36 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,11-7,10 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,42 (s, 9H).

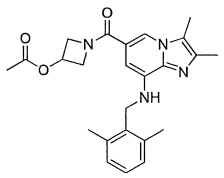
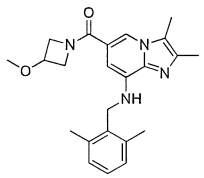
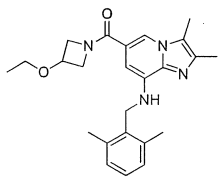
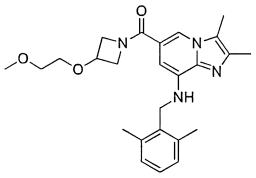
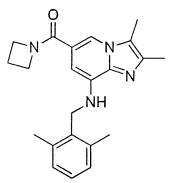
Bước 3: Tổng hợp {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon

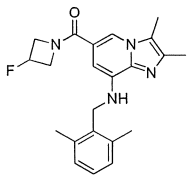
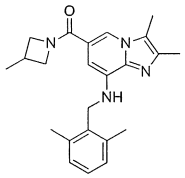
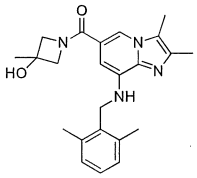
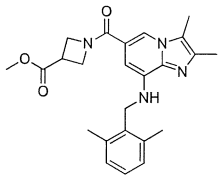
Hợp chất (30 mg, 0,06 mmol) được sản xuất trong bước 2 được hòa tan trong diclometan khan (5 ml). Tiếp đó, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)-carbodiimit clorua (EDCI, 18 mg, 0,09 mmol), 1-hydroxy-benzotriazol hydrat (HOBt, 13 mg, 0,09 mmol), 3-hydroxyazetidin (8,1 mg, 0,07 mmol) và trietylamin (34 µl, 0,25 mmol) lần lượt được bổ sung vào dung dịch ở 0°C, tiếp đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 22 giờ. Tiếp theo, dung dịch natri bicacbonat được bổ sung từ từ vào dung dịch phản ứng ở 0°C để kết thúc phản ứng, và dung dịch phản ứng được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ tách ra được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, được sấy khô bằng natri sulfat khan, rồi tiếp đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (hexan: etyl axetat = 3:1) để thu được hợp chất mong muốn (35 mg; hiệu suất: 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

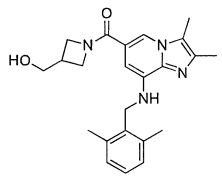
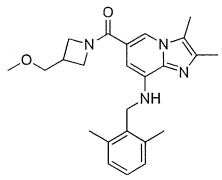
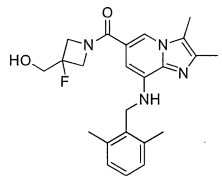
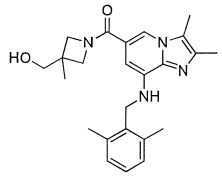
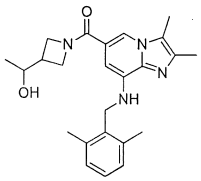
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$); δ 7,62 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 2H), 6,39 (s, 1H), 4,92 (br, 1H), 4,77-4,71 (m, 1H), 4,53-4,49 (m, 2H), 4,14 (d, *J*=6,8, 2H), 4,15-4,13 (m, 2H), 2,38-2,34 (m, 12H).

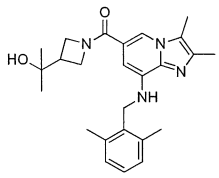
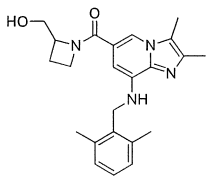
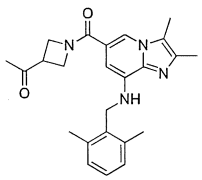
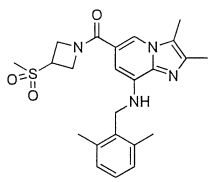
Dựa vào quy trình phản ứng trong Ví dụ 1, các hợp chất của các Ví dụ 2-48 có các nhóm thế khác nhau như được trình bày trên Bảng 1 sau đây được tổng hợp.

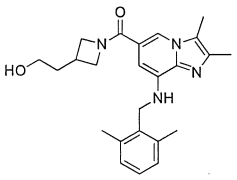
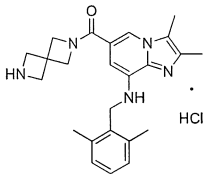
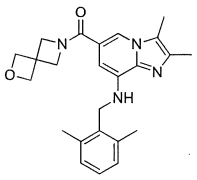
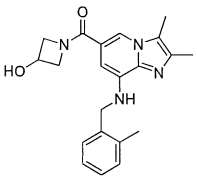
Bảng 1

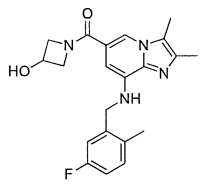
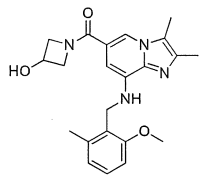
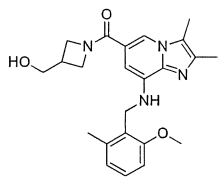
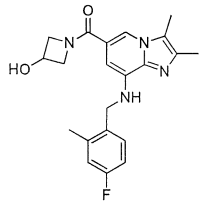
Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Hiệu suất	Dữ liệu phổ NMR
2		79%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(S, 1H), 7,15-7,11(m, 1H), 7,06-7,04(m, 2H), 6,37(s, 1H), 5,30-5,27(m, 1H), 4,80-4,95(m, 1H), 4,70-4,50(m, 2H), 4,37(d, *J*=4,0Hz, 2H), 4,30-4,20(m, 2H), 2,38-2,34(m, 12H), 2,13(s, 3H)
3		26%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,63(s, 1H), 7,14-7,10(m, 1H), 7,05-7,03(m, 2H), 6,39(s, 1H), 4,91(m, 1H), 4,45(br, 2H), 4,37(d, *J*=4,0Hz, 2H), 4,30-4,27(m, 1H), 4,17(br, 2H), 3,34(s, 3H), 2,37-2,34(m, 12H)
4		26%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,63(s, 1H), 7,14-7,09(m, 1H), 7,05-7,01(m, 2H), 6,39(s, 1H), 4,86(br, 1H), 4,56(br, 2H), 4,37(d, *J*=5,6Hz, 2H), 4,15-4,12(m, 2H), 3,50-3,48(qt, 2H), 2,37-2,29(m, 12H), 1,26(t, *J*=7,0Hz, 3H)
5		35%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,62(s, 1H), 7,14-7,11(m, 1H), 7,08-7,03(m, 2H), 6,39(s, 1H), 4,86(m, 1H), 4,45-4,36(m, 7H), 3,60-3,57(m, 4H), 3,40(s, 3H), 2,37-2,34(m, 12H)
6		85%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,63(d, *J*=1,2Hz, 1H), 7,13(dd, *J*=8,4, 6,8Hz, 1H), 7,06-7,04(m, 2H), 6,42(d, *J*=1,2Hz, 1H), 4,86-4,84(m, 1H), 4,41-

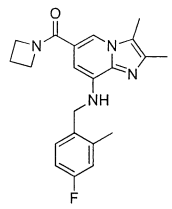
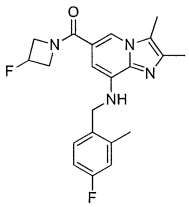
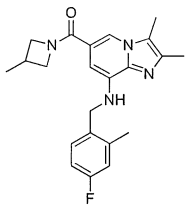
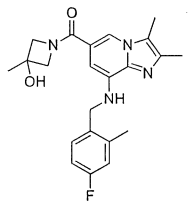
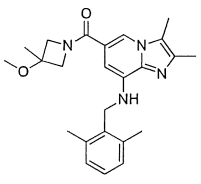
Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Hiệu suất	Dữ liệu phổ NMR
			4,28(m, 4H), 4,37(d, *J*=4,4Hz, 2H), 3,75-3,69(m, 1H), 2,43-2,34(m, 13H)
7		59%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,63(s, 1H), 7,14-7,10(m, 1H), 7,05-7,03(m, 2H), 6,36(s, 1H), 5,48-5,45(m, 0,5H), 5,33-5,29(m, 0,5H), 4,90(br, 1H), 4,58-4,36(m, 6H), 2,37-2,34(m, 12H)
8		84%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,63(d, *J*=1,2Hz, 1H), 7,13(dd, *J*=8,4, 6,8Hz, 1H), 7,06-7,04(m, 2H), 6,42(d, *J*=1,6Hz, 1H), 4,90-4,88(m, 1H), 4,51(br, 2H), 4,38(d, *J*=4,0Hz, 2H), 3,95-3,82(m, 1H), 2,87-2,79(m, 1H), 2,38-2,34(m, 12H), 1,32(d, *J*=6,8Hz, 1H)
9		72%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,60(s, 1H), 7,14-7,10(m, 1H), 7,05-7,03(m, 1H), 6,41(m, 1H), 5,08(br, 1H), 4,35(d, *J*=4,0Hz, 2H), 4,15-4,12(m, 4H), 2,38-2,33(m, 12H), 2,05(s, 3H)
10		85%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(d, *J*=1,6Hz, 1H), 7,13-7,11(m, 1H), 7,06-7,04(m, 2H), 6,38(S, 1H), 4,83-4,86(m, 1H), 4,62-4,40(m, 4H), 4,37(d, *J*=4,4Hz, 2H), 3,80(s, 3H), 3,60-3,50(m, 1H), 2,38-2,34(m, 12H)

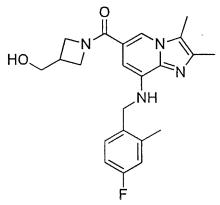
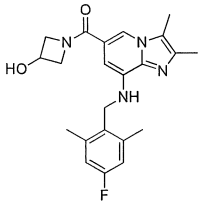
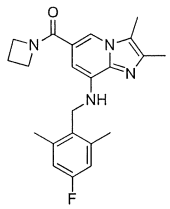
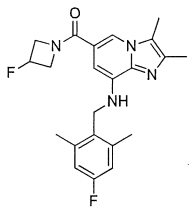
Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Hiệu suất	Dữ liệu phổ NMR
11		79%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(d, J=1,6, 1H), 7,64(dd, J=8,8, 6,8Hz, 1H), 7,06-7,04(m, 2H), 6,43(S, 1H), 4,92(br, 1H), 4,44-4,01(m, 4H), 4,37(d, J=4,4Hz, 2H), 3,84(d, J=5,6Hz, 2H), 2,87-2,82(m, 1H), 2,38-2,36(m, 12H)
12		99%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,65(d, J=1,6Hz), 7,15-7,11(m, 1H), 7,06-7,04(m, 1H), 6,42(s, 1H), 4,85(br, 1H), 4,47-3,99(m, 4H), 4,37(d, J=4,4Hz, 2H), 3,59(d, J=6,4, 2H), 3,0-2,92(m, 1H), 2,38-2,34(m, 12H), 2,18(s, 3H)
13		53%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,65(s, 1H), 7,14-7,11(m, 1H), 7,05-7,04(m, 2H), 6,37(s, 1H), 4,91(br, 1H), 4,41-4,37(m, 6H), 3,93(d, J=20,8, 2H), 2,38-2,34(m, 12H)
14		57%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(s, 1H), 7,11(dd, J=8,0, 6,4Hz, 1H), 7,03(m, 2H), 6,43(s, 1H), 4,93-4,91(m, 1H), 4,36(d, J=4,4Hz, 2H), 4,29-3,85(m, 4H), 3,47(d, J=0,8Hz, 2H), 2,37(s, 6H), 2,34(d, J=7,6Hz, 6H), 1,32(S, 3H)
15		76%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(d, J=1,2Hz, 1H), 7,13(dd, J=8,8, 6,8Hz, 1H), 7,05-7,04(S, 1H), 6,42(s, 1H),

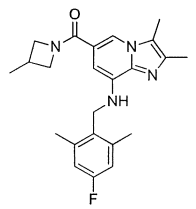
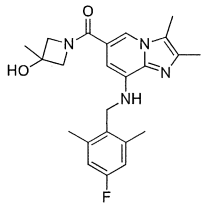
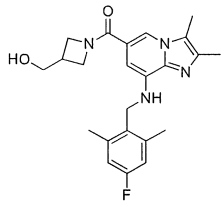
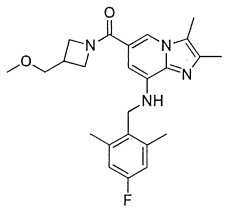
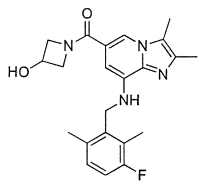
Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Hiệu suất	Dữ liệu phổ NMR
			4,87-4,86(m, 1H), 4,67(d, *J*=4,4Hz, 2H), 4,36-4,01(m, 4H), 2,68(m, 1H), 2,38-2,34(m, 12H), 1,21(d, *J*=6,4Hz, 3H)
16		34%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,63(d, *J*=1,2Hz, 1H), 7,11(dd, *J*=6,8, 6,4Hz, 1H), 7,04-7,03(m, 2H), 6,42(s, 1H), 4,90(br, 1H), 4,37(d, *J*=1,1Hz, 2H), 4,31-4,11(m, 4H), 2,70(m, 1H), 2,37-2,33(m, 12H), 1,21(s, 6H)
17		48%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,65(s, 1H), 7,13(dd, *J*=8,4, 6,8Hz, 1H), 7,06-7,04(m, 2H), 6,41(S, 1H), 4,93-4,83(m, 3H), 4,38-4,30(m, 4H), 3,97-3,92(m, 1H), 3,83-3,81(m, 1H), 2,44-2,35(m, 13H), 2,14-2,06(m, 1H)
18		68%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(d, *J*=1,2Hz, 1H), 7,15-7,11(m, 1H), 7,06-7,04(m, 2H), 6,39(m, 2H), 4,92-4,89(m, 1H), 4,60(br, 1H), 4,46-4,37(m, 4H), 4,28(br, 1H), 3,67-3,58(m, 1H), 2,38-2,34(m, 12H), 2,25(S, 3H)
19		74%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(s, 1H), 7,15-7,11(m, 1H), 7,06-7,04(m, 2H), 6,33(s, 1H), 4,93(br, 1H), 4,62-4,54(m, 4H), 4,37(d, *J*=4,0Hz, 2H),

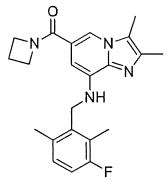
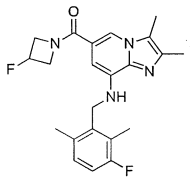
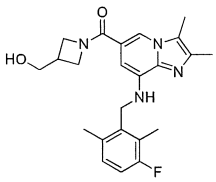
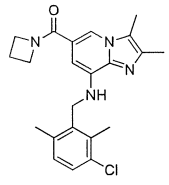
Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Hiệu suất	Dữ liệu phổ NMR
			4,12-4,05(m, 1H), 2,95(s, 3H), 2,38-2,34(m, 12H)
20		40%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,63(d, *J*=0,8Hz, 1H), 7,12(dd, *J*=8,4, 6,8Hz, 1H), 7,05-7,03(m, 2H), 6,42(s, 1H), 4,91-4,90(m, 1H), 4,49-4,31(m, 4H), 4,15-4,09(m, 2H), 4,04-3,91(m, 2H), 3,67(t, *J*=5,8Hz, 3H), 2,89-2,82(m, 1H), 2,38-2,34(m, 12H)
21		67%	^{1}H NMR(400MHz, CD3OD); δ 8,56(s, 1H), 7,20-7,09(m, 4H), 4,57-3,16(m, 12H), 2,64-2,42(m, 12H)
22		98%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,62(s, 1H), 7,15-7,11(m, 1H), 7,06-7,04(m, 2H), 6,36(s, 1H), 4,93(m, 1H), 4,85(br, 4H), 4,46(br, 4H), 4,37(d, *J*=4,4, 2H), 2,38-2,35(m, 12H)
23		82%	^{1}H NMR(400MHz, CDCl3); δ 7,66(s, 1H), 7,32(d, *J*=7,2Hz, 1H), 7,19(d, J=4,0Hz, 2H), 7,16-7,14(m, 1H), 6,14(s, 1H), 5,46(br, 1H), 4,69-4,63(m, 1H), 4,44-4,22(m, 4H), 3,99-3,98(m, 2H), 2,38-2,37(m, 9H)

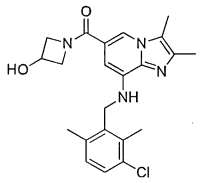
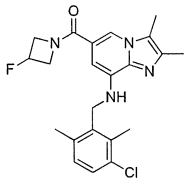
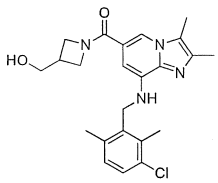
Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Hiệu suất	Dữ liệu phổ NMR
24		38%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,67(d, J=1,6Hz, 1H), 7,15(br, 1H), 7,09-7,08(m, 1H), 7,02-7,00(m, 1H), 6,15(S, 1H), 5,35(m, 1H), 4,72-4,62(m, 1H), 4,40-4,38(m, 4H), 4,02-4,00(m, 2H), 2,39-2,26(m, 9H)
25		81%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,61(d, J=1,6Hz, 1H), 7,19(t, J=8,0, 7,6Hz, 1H), 6,82(d, J=7,6Hz, 1H), 6,79(d, J=8Hz, 2H), 6,46(d, J=1,2, 1H), 4,69-4,63(m, 1H), 4,52-4,60(m, 4H), 4,25(br, 1H), 4,02(br, 1H), 3,84(S, 3H), 3,38-3,36(m, 1H), 2,41(S, 3H), 2,37(S, 3H), 2,33(S, 3H)
26		43%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,62(d, J=1,2Hz, 1H), 7,17(t, J=8,4, 7,6Hz, 1H), 6,80(d, J=8,0Hz, 2H), 6,75(d, J=8,0Hz, 2H), 6,44(S, 1H), 5,08-5,07(m, 1H), 4,43-4,42(m, 3H), 4,26-4,09(m, 2H), 3,97(br, 1H), 3,81(S, 2H), 3,80(S, 3H), 2,38-2,34(m, 9H)
27		72%	^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD); δ 7,78(s, 1H), 7,33(dd, J=8,0Hz, 6,0Hz, 1H), 6,98-6,96(m, 1H), 6,89-6,85(m, 1H), 6,28(s, 1H), 4,62(s, 2H), 4,32-4,28(m, 1H), 4,20-4,16(m, 1H), 4,00(m, 1H), 3,92(m, 1H), 2,81(m, 1H), 2,41(s, 6H), 2,35(s, 3H)

Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Hiệu suất	Dữ liệu phổ NMR
28		77%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,67(d, J=1,6, 1H), 7,29-7,28(m, 1H), 6,93-6,90(m, 1H), 6,85-6,80(m, 1H), 6,19(s, 1H), δ 4,40(d, J=5,6Hz, 2H), 4,19(br, 4H), 2,40-2,28(m, 14H)
29		85%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,67(S, 1H), 7,30-7,27(m, 1H), 6,94-6,91(m, 1H), 6,86-6,82(m, 1H), 6,12(S, 1H), 5,41-5,38(m, 1H), 5,27-5,24(m, 1H), 4,400-4,22(m, 6H), 2,39-2,38(m, 9H)
30		71%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,67(d, J=2,4Hz, 1H), 7,30-7,27(m, 1H), 6,93-6,90(m, 1H), 6,85-6,81(m, 1H), 6,16(d, J=1,2Hz, 1H), 5,33-5,31(m, 1H), 4,39(d, J=5,2, 1H), 4,27(br, 2H), 3,86-3,68(m, 2H), 2,76-2,71(m, 1H), 2,38(S, 9H), 1,26(d, J=6,8Hz, 3H)
31		68%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,66(S, 1H), 7,30-7,26(m, 1H), 6,93-6,90(m, 1H), 6,86-6,81(m, 1H), 6,14(S, 1H), 5,38-5,36(m, 1H), 4,38(d, J=4,8Hz, 2H), 4,10-3,90(m, 4H), 2,38(S, 9H), 1,53(S, 3H)
32		81%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(S, 1H), 7,12(dd, J=8,4, 7,2Hz, 1H), 7,05-7,03(m, 2H), 6,40(S, 1H), 4,87(br, 1H), 4,38-4,37(m, 2H), 4,30-4,06(m, 4H),

Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Hiệu suất	Dữ liệu phổ NMR
			3,29(s, 3H), 2,38-2,34(m, 12H), 1,54(S, 3H)
33		80%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,67(d, J=1,6Hz, 1H), 7,30-7,27(m, 1H), 6,93-6,90(m, 1H), 6,86-6,81(m, 1H), 6,17(d, J=1,2, 1H), 5,35-5,31(m, 1H), 4,39(d, J=5,2, 2H), 4,22(br, 2H), 3,96-3,92(m, 2H), 3,81-3,80(m, 2H), 2,85-2,82(m, 1H), 2,38(S, 9H)
34		43%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,62 (d, J=1,2Hz, 1H), 6,76(d, J=9,6, 2H), 6,40(d, J=1,2Hz, 1H), 4,86(br, 1H), 4,78-4,73(m, 1H), 4,54-4,53(m, 2H), 4,31(d, J=4,4Hz, 2H), 4,16(br, 2H), 2,37-2,35(m, 12H)
35		95%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,63(s, 1H), 6,76(d, J=9,6Hz, 2H), 6,42(s, 1H), 4,79(br, 1H), 4,41-4,27(m, 4H), 4,32(d, J=4,4Hz), 2,43-2,35(m, 14H)
36		83%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(s, 1H), 6,77(d, J=9,6, 2H), 6,37(s, 1H), 5,50-5,45(m, 0,5H), 5,36-5,30(m, 0,5H), 4,85(br, 1H), 4,63-4,41(m, 4H), 4,32(d, J=4,0Hz, 2H), 2,38-2,35(m, 12H)

Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Hiệu suất	Dữ liệu phổ NMR
37		76%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(d, J=1,6Hz, 1H), 6,76(d, J=9,6Hz, 2H), 6,42(d, J=1,2Hz, 1H), 4,80(br, 1H), 4,51-4,32(m, 4H), 3,97-3,83(m, 2H), 2,87-2,80(m, 1H), 2,38-2,35(m, 12H), 1,32(d, J=7,2Hz, 3H)
38		84%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,61(s, 1H), 6,75(d, J=9,6, 2H), 6,40(s, 1H), 4,94(br, 1H), 4,30(d, J=4,0Hz, 2H), 4,19-4,09(m, 4H), 2,36-2,34(m, 12H), 1,55(s, 3H)
39		80%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(d, J=1,2Hz, 1H), 6,76(d, J=10Hz, 2H), 6,42(d, J=1,2Hz, 1H), 4,83(br, 1H), 4,53-4,01(m, 4H), 4,32(d, J=4,4Hz, 2H), 3,86(d, J=6,4Hz, 2H), 2,92-2,88(m, 1H), 2,37-2,35(m , 12H)
40		61%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,65(S, 1H), 6,76(d, J=9,6, 2H), 6,42(S, 1H), 4,80(m, 1H), 4,45-3,99(m, 6H), 3,58(d, J=6,4, 2H), 3,40(S, 3H), 2,97-2,94(m, 1H), 2,37-2,34(m, 12H)
41		50%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(S, 1H), 7,05-7,02(m, 1H), 6,95-6,90(m, 1H), 6,42(S, 1H), 4,68-4,66(m, 1H), 4,53-4,06(m, 7H), 2,41-2,29(m, 14H)

Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Hiệu suất	Dữ liệu phổ NMR
42		99%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(d, J=1,6Hz, 1H), 7,02-6,98(m, 1H), 6,94-6,89(m, 1H), 6,44(s, 1H), 4,89(br, 1H), 4,37-4,29(m, 6H), 2,42-2,27(m, 14H)
43		73%	^{1}H NMR(400MHz, CDCl3); δ 7,64(d, J=1,2Hz, 1H), 7,02-6,99(m, 1H), 6,94-6,90(m, 1H), 6,38(d, J=1,2Hz, 1H), 5,50-5,45(m, 0,5H), 5,36-5,31(m, 0,5H), 4,82-4,87(m, 1H), 4,60-4,53(m, 2H), 4,53-4,35(m, 5H), 2,38-2,27(m, 12H)
44		73%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,65(d, J=1,6Hz, 1H), 7,02-6,98(m, 1H), 6,93-6,89(m, 1H), 6,43(d, J=0,8Hz, 1H), 4,87(br, 1H), 4,44-4,00(m, 4H), 4,35(d, J=4,4, 2H), 3,86-3,85(d, J=5,6, 2H), 2,95-2,85(m, 1H), 2,37-2,33(m, 9H), 2,27(d, J=2,0Hz, 3H)
45		73%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(d, J=1,2Hz, 1H), 7,25(d, J=8,0Hz, 1H), 6,99(d, J=8,4Hz, 1H), 6,43(d, J=1,2Hz, 1H), 4,83-4,81(m, 1H), 4,39-4,28(m, 4H), 4,38(d, J=4,4Hz, 2H), 2,44-2,35(m, 14H)

Ví dụ	Cấu trúc hóa học	Hiệu suất	Dữ liệu phổ NMR
46		84%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,64(S, 1H), 7,27-7,23(m, 1H), 7,00-6,98(m, 1H), 6,40(S, 1H), 4,92-4,86(m, 1H), 4,60-4,50(m, 1H), 4,38(d, *J*=4,0Hz, 2H), 4,15(br, 2H), 2,42-2,35(m, 12H)
47		90%	^{1}H NMR(400MHz, CDCl3); δ 7,64(d, J=1,2Hz, 1H), 7,27-7,24(m, 1H), 7,00(d, J=8,0Hz, 1H), 6,38(s, 1H), 5,50-5,45(m, 0,5H), 5,36-5,31(m, 0,5H), 4,87-4,85(m, 1H), 4,63-4,54(m, 2H), 4,53-4,38(m, 5H), 2,42-2,35(m, 12H)
48		75%	^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$); δ 7,65(s, 1H), 7,26-7,23(m, 1H), 7,00-6,98(m, 1H), 6,43(s, 1H), 4,89-4,87(m, 1H), 4,44-3,99(m, 4H), 4,37(d, *J*=4,0Hz, 2H), 3,84(d, *J*=5,6, 2H), 2,92-2,85(m, 1H), 2,41-2,35(m, 12H)

Ví dụ kiểm tra 1: Chuẩn bị tiểu nang dạ dày

Tiểu nang dạ dày được sử dụng trong thí nghiệm được chuẩn bị bằng cách tách từ niêm mạc dạ dày lợn theo phương pháp ly tâm (Saccomani G. và cộng sự, Bơm H^+ không sinh điện trong màng huyết tương của dạ dày lợn, *J Biol Chem.*, 1976, 251 (23), 7690-8). Tiếp theo, hàm lượng protein của tiểu nang dạ dày được định lượng bằng cách sử dụng bộ kit axit bicinchoninic [Smith PK. và cộng sự, Định lượng protein bằng axit bicinchoninic, *Anal Biochem.*, 1985, 150 (1), 76-85)].

Ví dụ thử nghiệm 2: Đo hiệu quả ức chế hoạt động của bơm Proton (H^+/K^+-ATPaza)

Tác dụng ức chế của các hợp chất chống lại hoạt động bơm proton được tính toán dựa trên hoạt động bơm được xác định khi có ion K^+ trừ đi hoạt động bơm được xác định khi không có ion K^+. Tác dụng ức chế hoạt động bơm proton được đo trong các đĩa 96 giếng, và tất cả các phản ứng được thực hiện với thể tích phản ứng 100 µl ở 37°C. Cụ thể là, 10 µM valinomyxin và mỗi nồng độ của mỗi hợp chất được ủ sơ bộ trong dung dịch đệm phản ứng (đệm Tris-Hepes 50 mmol/lít, pH 6,4) chứa tiểu nang dạ dày lợn trong 15 phút. Đối với các nhóm đối chứng âm tính và dương tính, 1% dimetylsulfoxit (DMSO) đã được thêm vào đệm, và đối với các nhóm kiểm tra, 1% DMSO và dịch pha loãng từng nồng độ của mỗi hợp chất đã được thêm vào. Tiếp theo, 0,2 mmol/l adenosin triphosphat (ATP) đã được thêm vào đệm phản ứng và được ủ ở 37°C trong 40 phút. Sau khi hoàn thành quá trình ủ, dung dịch xanh malachit đã được thêm vào dung dịch đệm phản ứng và được ủ trong 30 phút, và lượng phosphat vô cơ trong dung dịch đệm phản ứng được đo bằng phương pháp so màu bằng cách sử dụng bộ xét nghiệm phosphat xanh malachit (Bioassay Systems). Đối với phép đo màu, OD (mật độ quang) ở 620nm được đo bằng máy đọc đĩa vi thể (Synergy H4, máy đọc đĩa vi thể đa chế độ lai, BioTek). Phần trăm ức chế bơm proton (H^+/K^+-ATPaza) được xác định dựa trên giá trị OD của nhóm đối chứng và giá trị OD của các nồng độ khác nhau của các hợp chất kiểm tra và IC_{50} của mỗi hợp chất kiểm tra được tính toán bằng hàm tham số Logistic 4 của chương trình Sigmaplot 8.0. Kết quả được trình bày trên Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

Ví dụ	IC_{50} (µM)	Ví dụ	IC_{50} (µM)	Ví dụ	IC_{50} (µM)
1	0,020	16	0,122	34	0,028
2	0,128	17	0,180	35	0,016
3	0,090	18	0,140	36	0,029
4	0,093	19	0,117	37	0,021
5	0,117	20	0,046	38	0,041
6	0,017	21	0,600	39	0,024

7	0,055	22	0,079	40	0,134
8	0,096	23	0,374	41	0,149
9	0,069	27	0,135	42	0,085
10	0,048	28	0,103	43	0,174
11	0,039	29	0,645	44	0,061
12	0,065	30	0,271	45	0,081
13	0,119	31	0,662	46	0,163
14	0,104	32	0,187	47	0,624
15	0,072	33	0,143	48	0,102

Như được trình bày trên Bảng 2 trên đây, hợp chất của sáng chế có hiệu quả ức chế tốt chống lại H^+/K^+-ATPaza dạ dày.

Ví dụ kiểm tra 3: Tác dụng ức chế chống lại chấn thương thực quản trong mô hình viêm thực quản trào ngược

Tác dụng ức chế của các hợp chất theo sáng chế chống lại tổn thương thực quản trong mô hình viêm thực quản trào ngược được đánh giá theo phương pháp của Nakamura (Nakamura K. và cộng sự, Tác dụng của natri polyacrylat (PANa) đối với viêm thực quản cấp tính ở chuột, *Jpn J Pharmacology*, 1982, 32, 445-56).

Chuột đực Sprague Dawley (SD) (nặng 180-210 g) được chia thành các nhóm X (n = 6) và được cho nhịn ăn và nhịn uống nước trong 24 giờ. Sau đó, nhóm đối chứng được cho sử dụng qua đường uống chỉ với 10% DMSO, 10% Cremophor EL và 80% nước, và các nhóm khác được cho sử dụng qua đường uống với 2 mg/kg/2 ml mỗi hợp chất kiểm tra cùng với 10% DMSO, 10% Cremophor EL và 80% nước. Vào lúc 1 giờ sau khi dùng tá dược và từng hợp chất, khoang bụng của mỗi tỷ lệ được rạch trong trạng thái gây mê bằng isofluran, và môn vị được thắt lại, và ranh giới giữa phần trước và cơ thể cũng được thắt lại. Vào lúc 6 giờ sau khi thắt, các động vật kiểm tra đã được làm chết một cách êm ái, và vùng thực quản từ tuyến giáp đến phần tâm vị được cắt ra cẩn thận. Thực quản cắt ra được rạch theo chiều dọc và mở rộng để lộ

niêm mạc và sau đó được cố định, sau đó đo diện tích tổn thương thực quản. Kết quả được trình bày trên Bảng 3 dưới đây.

Phần trăm (%) hoạt tính ức chế của các hợp chất kiểm tra = {(tổng diện tích tổn thương thực quản của nhóm đối chứng - diện tích tổn thương thực quản của nhóm được điều trị bằng hợp chất kiểm tra)/tổng diện tích tổn thương thực quản của nhóm đối chứng} × 100.

Bảng 3

Ví dụ	GERD (chuột/mpk)	Ví dụ	GERD (chuột/mpk)
1	84,0%	11	97,6%
6	100,0%	33	92,7%
7	100,0%	34	91,4%
8	95,4%	36	98,2%
9	77,2%	39	98,4%

Như được trình bày trên Bảng 3 trên đây, các hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế mạnh đối với tổn thương thực quản trong các mô hình viêm thực quản trào ngược.

Ví dụ kiểm tra 4: Tác dụng ức chế đối với sự tiết axit dạ dày được kích thích bằng histamin ở chuột được thắt môn vị

Tác dụng ức chế của các hợp chất theo sáng chế đối với sự tiết axit dạ dày được kích thích bằng histamin được đánh giá bằng mô hình chuột Shay (Shay H. và cộng sự, Phương pháp đơn giản để gây loét dạ dày đồng nhất ở chuột, Gastroenterology, 1945, 5 , 43-61).

Chuột đực Sprague-Dawley (SD) (nặng 180-210 g) được chia thành các nhóm X (n = 7) và được cho nhịn ăn và chỉ uống nước trong 24 giờ. Vào lúc 1 giờ trước khi thắt ống môn vị, nhóm đối chứng được cho sử dụng qua đường uống chỉ với 10% DMSO, 10% Cremophor EL và 80% nước, và các nhóm khác được cho sử dụng qua

đường uống với 2 mg/kg/2 ml mỗi hợp chất cùng với 10% DMSO, 10% Cremophor EL và 80% nước. Khoang bụng của mỗi tỷ lệ được rạch trong trạng thái gây mê bằng isofluran, và môn vị được thắt lại. Ngay sau khi thắt, histamin 2HCl được tiêm dưới da cho mỗi con chuột với liều 30 mg/kg/10 ml. Vào lúc 3 giờ sau khi thắt, các động vật kiểm tra được làm chết êm ái, và thành phần dạ dày được chiết xuất. Thành phần dạ dày đã chiết xuất được ly tâm ở 3.000 × g trong 10 phút, dịch nổi được thu thập để lấy dịch dạ dày. Tiếp theo, độ axit của dịch dạ dày được xác định dựa trên thể tích (ueq/ml) 0,1 N-NaOH cần để chuẩn độ tự động của dịch dạ dày đến pH 7,0 và độ axit của dịch dạ dày được nhân với số lượng dịch dạ dày để xác định tổng lượng axit. Kết quả được trình bày trên Bảng 4 dưới đây.

Phần trăm (%) hoạt tính ức chế của hợp chất kiểm tra = {(tổng lượng axit trong nhóm đối chứng - tổng lượng axit trong nhóm được xử lý bằng hợp chất kiểm tra)/tổng lượng axit trong nhóm đối chứng} × 100.

Bảng 4

Ví dụ	**Lượng axit (chuột/2 mpk)**
1	71%
6	94%
7	91%
11	78%

Như được trình bày trên Bảng 4 trên đây, các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế mạnh chống lại sự tiết axit dạ dày được kích thích bằng histamin ở chuột được thắt môn vị.

Ví dụ kiểm tra 5: Ức chế sự tiết axit ở chuột được tưới dịch qua ống

Tác dụng ức chế của hợp chất theo sáng chế chống lại sự tiết axit dạ dày được kích thích bằng histamin trong các mô hình chuột được tưới qua ống được đánh giá bằng phương pháp Ghosh & Schild [Ghosh MN. và cộng sự, Ghi lại liên tục sự tiết axit dạ dày ở chuột, *Br J Pharmacol Chemother.*, 1958, 13 (1), 54-61].

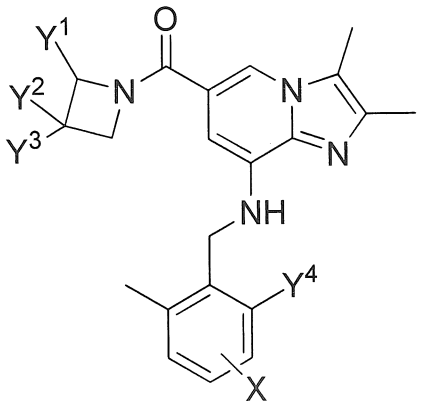
Chuột đực Sprague-Dawley (SD) (nặng 250-300 g) được chia thành các nhóm X (n = 4), được cho nhịn ăn và chỉ cho uống nước trong 24 giờ. Mỗi con chuột được gây mê bằng cách sử dụng uretan trong ổ bụng (1,2 g/kg), và sau đó khoang bụng được rạch và ranh giới giữa phần trước và cơ thể được thắt lại. Ống silicon được đưa vào giữa dạ dày và thực quản để nước muối (pH 5,0) được tưới. Hơn nữa, ống silicon được chèn vào giữa môn vị và tá tràng để nước tưới chảy qua dạ dày ra ngoài. Sau đó, histamin 2HCl (8 mg/kg) được truyền qua tĩnh mạch cảnh để ổn định pH dạ dày. Sau khi ổn định pH, nhóm đối chứng được tiêm tĩnh mạch chỉ với 10% DMSO, 10% Cremophor EL và 80% nước, và các nhóm khác được tiêm tĩnh mạch với 2 mg/kg/2 ml mỗi hợp chất cùng với 10% DMSO, 10 % Cremophor EL và 80% nước. Sau khi cho chuột dùng thuốc, dịch tưới được thu thập theo phân đoạn 10 phút trong 5 giờ và đo pH của chúng. Kết quả được trình bày trên Fig.1.

Như được minh họa trên Fig.1, hợp chất của sáng chế có hoạt tính ức chế mạnh và lâu dài đối với sự tiết axit dạ dày được kích thích bằng histamin ở chuột được tưới dịch qua ống.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin được biểu diễn bởi công thức 1 sau đây hoặc muối dược dụng của nó:

công thức 1



trong đó

Y^1, Y^2 và Y^3 độc lập với nhau là H, halogen, C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh không được thế hoặc được thế bởi R^1, hoặc hydroxy;

R^1 là hydroxy;

Y^4 là H, C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc C_1-C_6 alkoxy; và

X là H hoặc halogen.

2. Dẫn xuất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó:

Y^1 là H hoặc a C_1-C_3 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh được thế bởi R^1;

Y^2 và Y^3 độc lập với nhau là H, F, Cl, C_1-C_3 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh không được thế hoặc được thế bởi R^1, hoặc hydroxy;

R^1 là hydroxy;

Y^4 là H, C_1-C_3 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, hoặc C_1-C_3 alkoxy; và

X là H, F, hoặc Cl.

3. Dẫn xuất hoặc muối dược dụng theo điểm 2, trong đó:

Y^1 là H;

Y^2 và Y^3 độc lập với nhau là H, F, Cl, a C_1-C_2 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh không được thế hoặc được thế bởi R^1, hoặc hydroxy;

R^1 là hydroxy;

Y^4 là H hoặc C_1-C_2 alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh; và

X là H hoặc F.

4. Dẫn xuất hoặc muối dược dụng theo điểm 3, trong đó:

Y^1 là H;

Y^2 và Y^3 độc lập với nhau là H, F, metyl, hydroxymetyl, hoặc hydroxy;

Y^4 là H hoặc metyl; và

X là H hoặc F.

5. Dẫn xuất hoặc muối dược dụng theo điểm 1, trong đó dẫn xuất được biểu diễn bởi công thức 1 được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

1) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

6) azetidin-1-yl{8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}metanon;

7) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-floazetidin-1-yl)metanon;

8) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-metylazetidin-1-yl)metanon;

9) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metanon;

11) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl]metanon;

17) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[2-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl]metanon;

20) {8-[(2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(2-hydroxyetyl)azetidin-1-yl]metanon;

23) {2,3-dimetyl-8-[(2-metylbenzyl)amino]imidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

24) {8-[(5-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

25) (3-hydroxyazetidin-1-yl){8-[(2-metoxy-6-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl)metanon;

26) [3-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl]{8-[(2-metoxy-6-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}metanon;

27) {8-[(4-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

28) azetidin-1-yl{8-[(4-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}metanon;

29) {8-[(4-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-floazetidin-1-yl)metanon;

30) {8-[(4-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-metylazetidin-1-yl)metanon;

31) {8-[(4-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metanon;

33) {8-[(4-flo-2-metylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl)metanon;

34) {8-[(4-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

35) azetidin-1-yl{8-[(4-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}metanon;

36) {8-[(4-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-floazetidin-1-yl)metanon;

37) {8-[(4-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-metylazetidin-1-yl)metanon;

38) {8-[(4-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metanon;

39) {8-[(4-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl]metanon;

41) {8-[(3-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl)metanon;

42) azetidin-1-yl{8-[(3-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}metanon;

43) {8-[(3-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-floazetidin-1-yl)metanon;

44) {8-[(3-flo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl]metanon;

45) azetidin-1-yl{8-[(3-clo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}metanon;

46) {8-[(3-clo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-hydroxyazetidin-1-yl]metanon;

47) {8-[(3-clo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}(3-floazetidin-1-yl)metanon; và

48) {8-[(3-clo-2,6-dimetylbenzyl)amino]-2,3-dimetylimidazo[1,2-*a*]Pyriđin-6-yl}[3-(hydroxymetyl)azetidin-1-yl]metanon.

6. Dược phẩm bao gồm thành phần hoạt tính là dẫn xuất imidazo[1,2-*a*]Pyriđin hoặc muối dược dụng của nó theo điểm bất kỳ từ 1 đến 5.

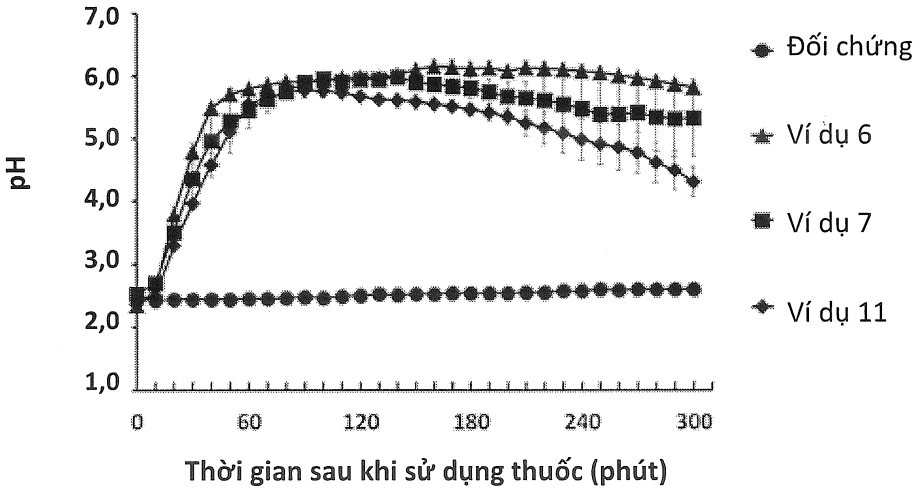

7,0
6,0
5,0
4,0
3,0
2,0
1,0
pH
0
60
120
180
240
300
Thời gian sau khi sử dụng thuốc (phút)
Đối chứng
Ví dụ 6
Ví dụ 7
Ví dụ 11

Fig.1