



(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)



1-0037276

(51)⁷ C07D 401/06; C07D 471/04; A61K (13) B
31/415; A61K 31/421; A61K 31/427;
A61K 31/45; A61P 11/02; A61P 31/16;
C07D 401/14; C07D 405/06; C07D
409/06; C07D 413/06; C07D 417/06;
A61K 31/34; A61K 31/381

(21) 1-2019-06881

(22) 10/04/2014

(62) 1-2015-04360

(86) PCT/RU2014/000264 10/04/2014

(87) WO2014/168522 16/10/2014

(30) 2013116826 12/04/2013 RU

(45) 25/10/2023 427

(43) 25/06/2020 387ASC

(73) OBSHESTVO S OGRANICHENNOI OTVETSTVENNOSTIYU
"PHARMENTERPRISES" (RU)

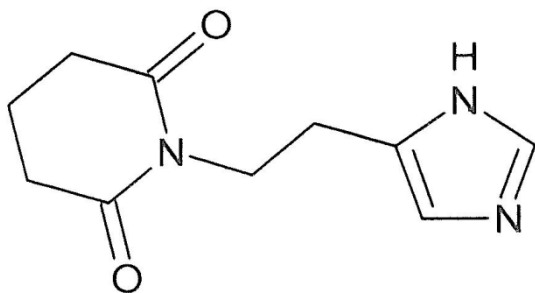
42 Bolshoj Blvd., Building 1, office 771, 772, Skolkovo Innovation Centre, Moscow,
143026, Russian Federation

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

(74) CÔNG TY TRÁCH NHIỆM HỮU HẠN TƯ VẤN ĐẦU TƯ VÀ SỞ HỮU TRÍ TUỆ
INTERFIVE (INTERFIVE CO., LTD)

(54) HỢP CHẤT GLUTARIMIT, THUỐC VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất glutarimit có hoạt tính sinh học có công thức:



,

hoặc muối dược dụng của nó, thuốc chứa hợp chất này để điều trị bệnh đường hô hấp trên
và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất mới có hoạt tính sinh học, cụ thể là dẫn xuất glutarimit hoặc muối được dụng của nó, thuốc chứa hợp chất này, dược phẩm chứa chúng để phòng và điều trị bệnh đường hô hấp trên, và phương pháp điều chế hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh đường hô hấp trên mạn tính là bệnh phổ biến nhất ở trẻ em và người lớn trên khắp thế giới. Cụ thể, bệnh đường hô hấp trên mạn tính này bao gồm bệnh viêm mũi xoang.

Bệnh viêm mũi xoang là bệnh viêm lớp niêm mạc của mũi và các xoang cạnh mũi (paranasal sinuse: PNS) và là vấn đề thực tế hay gặp nhất trong ngành tai mũi họng (Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Rhinology 2007; 45; 20:1-139). Nguyên nhân của bệnh viêm mũi xoang thông thường nhất là xung huyết niêm mạc, tắc các lỗ thông tự nhiên của các xoang cạnh mũi, và rối loạn sự thông thoáng của chúng khi cơ chế thanh thải niêm dịch-lông rung bị tác động gây tổn thương của việc hít phải chất gây ô nhiễm, dị ứng nguyên và sinh vật gây bệnh, do cơ chế này là cơ chế bẩm sinh quan trọng chủ yếu để bảo vệ đường hô hấp.

Bệnh viêm mũi xoang cấp tính là biến chứng thường gặp của bệnh nhiễm virus đường hô hấp cấp tính (acute respiratory viral infection: ARVI).

Ngày nay, bệnh viêm mũi xoang được điều trị bằng cách sử dụng corticosteroid do chúng có tác dụng kháng viêm rõ rệt. Corticosteroid được sử dụng dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với thuốc kháng sinh. Các thể nặng hơn của bệnh viêm mũi xoang đòi hỏi phải sử dụng thuốc kháng sinh. Các thuốc corticosteroid chính là fluticason, budesonit và mometason. Để điều trị bệnh viêm mũi xoang, thuốc corticosteroid được kê đơn để sử dụng lâu dài, điều này có thể gây ra các tác dụng phụ và tình trạng kháng thuốc. Thông thường, các tác dụng

phụ này là sự biểu hiện tác dụng của glucocorticosteroid nội sinh của các thuốc này nhưng ở mức độ cao hơn mức chuẩn sinh lý.

Nói chung, thuốc kháng sinh được kê đơn là thuốc kháng sinh penicilin (amoxicilin, penicilin V) hoặc thuốc kháng sinh không penicilin (macrolit, tetracyclin) (Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al., European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology* 2007; 45; 20:1-139).

Do đó, cần có chế phẩm mới để tăng cường tác dụng điều trị bệnh viêm mũi xoang và làm giảm phản ứng viêm trong khi làm giảm tình trạng viêm mũi ngứa và tổn thương dưới bề mặt ở dạng hoại tử, và sẽ ngăn ngừa bệnh không trở thành mạn tính. Do vậy, mục đích của sáng chế là phát triển và đưa vào lưu hành các thuốc mới để điều trị bệnh viêm mũi xoang.

Bệnh nhiễm virus là bệnh nghiêm trọng đối với sức khỏe. Chưa phát triển được các thuốc kháng virus đối với các bệnh nhiễm virus nguy hiểm và rủi ro nhất, và các thuốc hiện có thường gây độc cho người hoặc có hiệu quả không đủ. Phần lớn các thuốc hiện có hoặc đang phát triển tác dụng thông qua sự tương tác đặc hiệu với protein đặc hiệu của virus. Các thuốc này có phổ tác dụng giới hạn và thúc đẩy sự xuất hiện nhanh các biến thể virus kháng thuốc. Nhóm IV và V của hệ thống phân loại virus Baltimore bao gồm các virus chứa ARN sợi đơn (+) hoặc (-). Nhóm IV bao gồm các virus đại diện thuộc chi Enterovirus của họ Picornaviridae và Coronaviridae, và nhóm V bao gồm các virus hợp bào hô hấp (respiratory syncytial virus: RSV) thuộc họ Paramyxoviridae và virus cúm thuộc họ Orthomyxoviridae.

Các nhóm virus này đã phát triển chiến lược hiệu quả để ức chế chương trình kháng virus của tế bào. Chiến lược xâm lấn này là ức chế hệ thống bảo vệ kháng virus của tế bào dẫn tới khả năng lây lan cao và khả năng gây bệnh cao của các nhóm virus này, điều này được khẳng định bằng danh sách các bệnh gây bởi virus thuộc chi Enterovirus (bệnh bại liệt, bệnh viêm mũi do virus (bệnh cảm lạnh do rhinovirus)). Ngày nay, trong số các virus thuộc chi Enterovirus, rhinovirus ở người gây vấn đề lớn nhất. Rhinovirus được sao chép trong tế bào niêm mạc mũi hầu là tác nhân gây bệnh đường hô hấp trên ở người. Rhinovirus là tác nhân gây bệnh của ít nhất 80% bệnh liên quan đến nhiễm lạnh. Ngoài thiệt hại rất lớn về

kinh tế (20 triệu người/giờ hàng năm ở Mỹ), nhiễm rhinovirut còn gây ra rất nhiều biến chứng như viêm xoang và viêm tai giữa và thường được phát hiện khi xét nghiệm virut học ở trẻ em bị bệnh viêm phổi. Ở trẻ em bị bệnh hen, nhiễm rhinovirut cũng là nguyên nhân làm cho bệnh trầm trọng hơn ở 80% các trường hợp. Ở người lớn, rhinovirut có thể làm trầm trọng thêm cả bệnh hen lẫn bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh viêm phế quản mạn tính, và bệnh nhầy nhớt. Rhinovirut được phân lập ở bệnh nhân viêm phổi có tình trạng suy giảm miễn dịch.

Do có nhiều hơn 100 loại kháng nguyên của rhinovirut, nên không thể phát triển vaccin hiệu quả (Palmenberg, A. C; Spiro, D; Kuzmickas, R; Wang, S; Djikeng, A; Rathe, JA; Fraser-Liggett, CM; Liggett, SB (2009). "Sequencing and Analyses of All Known Human rhinovirus Genomes Reveals Structure and Evolution". Science 324 (5923): 55-9. doi:10.1126/science. 1165557, PMID 19213880). Ngoài ra, không có chất hóa trị liệu hiệu quả để điều trị bệnh nhiễm rhinovirut.

Nhiễm virut Cocksackie (HCXV) là một nhóm nhiều bệnh đặc trưng bởi hiện tượng đa hình rõ rệt trên lâm sàng. Chính tình trạng nhiễm virut Cocksackie có thể biểu hiện ở bệnh viêm màng não, chứng liệt, rối loạn đường hô hấp cấp tính, bệnh viêm phổi, viêm kết mạc xuất huyết, bệnh viêm cơ tim, viêm gan, bệnh đái tháo đường và các hội chứng khác. Theo cách phân loại virut hiện đại, virut gây bệnh đường ruột ở người thuộc chi Enterovirus được chia thành 5 loài: 1) virut gây bệnh bại liệt; 2) virut gây bệnh đường ruột typ A ở người; 3) virut gây bệnh đường ruột typ B ở người; 4) virut gây bệnh đường ruột typ C ở người; và 5) virut gây bệnh đường ruột typ D ở người. Các typ huyết thanh khác nhau của virut Cocksackie thuộc các loại virut gây bệnh đường ruột sau đây: virut gây bệnh đường ruột typ A ở người (virut Cocksackie A2-8, 10, 12, 14, và 16); virut gây bệnh đường ruột typ B ở người (virut Cocksackie A9, B1-6); virut gây bệnh đường ruột typ C ở người (virut Cocksackie A1, 11, 13, 15, 17-22, và 24).

Giống như các virut gây bệnh đường ruột ở người khác, các virut Cocksackie có mặt ở khắp nơi trên thế giới. Ở các nước ôn đới, sự lưu hành nhiều nhất của chúng được quan sát vào mùa đông-xuân. Các virut này đặc trưng bởi khả năng xâm nhập cao, do vậy thúc đẩy sự lây lan nhanh của chúng trong quần thể người.

Virut Cocksackie thường là nguyên nhân của sự bùng phát "đột ngột" trong các nhóm trẻ có tổ chức và các bệnh viện; sự lây lan bệnh nhiễm virut trong gia đình cũng xảy ra. Mức độ biến đổi cao của hệ gen virut đóng vai trò quan trọng trong dịch tể học của bệnh nhiễm virut Cocksackie và các bệnh nhiễm virut đường ruột khác. Do đó, các typ huyết thanh khác nhau có thể gây ra các bệnh khác nhau trong một số trường hợp nhất định. Mặt khác, cùng một hội chứng lâm sàng có thể gây bởi các typ huyết thanh khác nhau và các loài virut gây bệnh đường ruột khác nhau. Sự biến đổi di truyền, sự chọn lọc và sự lan nhanh của các virut đã biến đổi dẫn đến sự bùng phát các bệnh này trên quy mô lớn, nguyên nhân của chúng không có liên quan đến các virut này, hoặc sự lưu hành của chúng không được thông báo trong thời gian dài.

Quá trình sao chép sơ cấp của virut Cocksackie xảy ra trong mô bạch huyết liên quan đến mũi hầu và ruột. Nó gây ra các tổn thương khu trú biểu hiện ở các triệu chứng ARD, viêm họng mụn nước, viêm họng, v.v.. Trong họng, virut này được phát hiện cho đến ngày thứ bảy, và được bài tiết theo phân trong 3-4 tuần (trong trường hợp suy giảm miễn dịch trong nhiều năm). Tình trạng virut huyết xảy ra sau quá trình sao chép sơ cấp của virut, do đó virut thâm nhập vào các cơ quan đích. Đối với virut Cocksackie, các cơ quan đích này có thể là não và tủy sống, màng não, đường hô hấp trên, phổi, tim, gan, da, v.v.. Virut Cocksackie B có thể gây ra các quá trình bệnh lý toàn thân nặng ở trẻ sơ sinh, dẫn đến hoại tử tim, não và tủy sống, gan và thận. Các virut này gây ra các triệu chứng lâm sàng sau: viêm màng não vô trùng (virut Cocksackie A2, 3, 4, 6, 7, 9, 10, và B1-6); bệnh cấp tính toàn thân ở trẻ em bị bệnh viêm cơ tim và bệnh viêm não-màng não (virut Cocksackie D1-5); bệnh liệt (virut Cocksackie A1, 2, 5, 7, 8, 9, 21, và B2-5); viêm họng mụn nước (virut Cocksackie A2, 3, 4, 5, 6, 8, và 10); bệnh viêm họng cấp tính (virut Cocksackie A10, 21); viêm mũi truyền nhiễm (virut Cocksackie A21, 24); tổn thương đường hô hấp trên (virut Cocksackie A9, 16, và B2-5) (16); viêm màng ngoài tim, bệnh viêm cơ tim (virut Cocksackie B1-5); viêm gan (virut Cocksackie A4, 9, 20, và B5); tiêu chảy ở trẻ sơ sinh và trẻ em (virut Cocksackie A18, 20, 21, 24); bệnh viêm kết mạc xuất huyết cấp tính (virut Cocksackie A24); bệnh tay chân miệng (virut Cocksackie A5, 10, 16); ngoại ban (virut Cocksackie A4, 5, 6, 9, 16);

đau nhói ngực (virus Cocksackie B3, 5); phát ban (virus Cocksackie B5); sốt (virus Cocksackie B1-5); chưa có chất hóa trị liệu đặc hiệu để điều trị bệnh nhiễm virus Cocksackie. Phương pháp điều trị tác nhân gây bệnh và triệu chứng được áp dụng tùy thuộc vào thể lâm sàng của bệnh.

Họ Paramyxoviridae bao gồm các virus đại diện thuộc chi Respirovirus (virus cúm typ 1, 2, 3, 4, và 5 ở người) và chi Pneumovirus (virus hợp bào hô hấp).

Paramyxovirus là nhóm virus quan trọng có liên quan đến bệnh hô hấp. Virus hợp bào hô hấp (RSV) được biết là thể gây bệnh chủ yếu cho đường hô hấp dưới trên khắp thế giới.

RSV là thể gây bệnh ở trẻ sơ sinh và trẻ em và là tác nhân gây ra ít nhất 70% bệnh viêm phế quản và/hoặc bệnh viêm phổi nặng do virus, phần lớn các bệnh này đặc trưng bởi chứng thở khò khè và chứng khó thở. Các bệnh viêm tiểu phế quản này là nguyên nhân phổ biến nhất phải nhập viện trong mùa đông trong năm đầu đời của trẻ em. RSV cũng gây bệnh viêm tiểu phế quản, bệnh viêm phổi và bệnh đường hô hấp tắc nghẽn mạn tính ở người thuộc mọi lứa tuổi và góp phần đáng kể vào tỷ lệ tử vong cao trong mùa đông.

Ở trẻ em và thiếu niên, RSV là tác nhân chính gây tiếng ran và làm trầm trọng thêm bệnh hen. Người lớn bị nhiễm virus RSV được thông báo là có nguy cơ gia tăng tình trạng trầm trọng thêm bệnh hen dẫn đến phải nhập viện, so với bệnh nhân không nhiễm virus này (Falsey AR, Hennessy PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in elderly and high-risk adults. *N Engl J Med.* 2005; 352(17):1749-1759).

RSV có vị trí dẫn đầu trong số ca tử vong trong các trường hợp nhiễm virus. Chỉ riêng nước Mỹ đã tiêu tốn 2,4 tỷ đôla cho việc điều trị các bệnh đường hô hấp dưới do virus ở trẻ em. Khi được một tuổi, 50–65% trẻ em bị nhiễm virus này, và khi được hai tuổi, gần như 100% trẻ em bị nhiễm. Ngoài trẻ sơ sinh đẻ non và người già, nhóm có nguy cơ cao bao gồm nhưng người bị bệnh tim mạch, bệnh hệ hô hấp và hệ miễn dịch. Dựa trên các số liệu đã công bố và không được công bố, trên thế giới đã tính toán được rằng RSV gây ra 33,8 triệu ca nhiễm trùng đường hô hấp dưới cấp tính theo chu kỳ, 3,4 triệu ca nhiễm trùng đường hô hấp dưới nặng

cần nhập viện, và 66000-99000 ca tử vong trong số các trẻ em dưới 5 tuổi (Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E, Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simoes EA, Rudan I, Weber MW, Campbell H. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*; 375: 1545-55). Chỉ riêng ở Mỹ, 90000 trẻ sơ sinh đẻ non, 125000 trẻ sơ sinh nhập viện, trên 3,5 triệu trẻ em dưới 2 tuổi, và 175000 người lớn nhập viện cần điều trị mỗi năm (Storey S. Respiratory syncytial virus market. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 15-6.). Khi được một tuổi, khoảng 1/3 trẻ em nhập viện do bệnh viêm tiểu phế quản cấp tính có chứng khó thở từng cơn và gia tăng mẫn cảm với các dị ứng nguyên thông thường (Schauer U, Hoffjan S, Bittscheidt J, Kochling A, Hemmis S, Bongartz S, Stephan V. RSV bronchiolitis and risk of wheeze and allergic sensitisation in the first year of life. *Eur Respir J* 2002; 20: 1277-83). Các triệu chứng này có thể tái phát trong những năm sau đó (Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137-41). Bệnh viêm tiểu phế quản cũng có thể gây bởi rhinovirut, coronovirut, virut cúm và virut á cúm, và adenovirut. Tuy nhiên, trong số tất cả các virut đã nêu, RSV là nguyên nhân nhập viện thường gặp nhất do bệnh viêm tiểu phế quản. Miễn dịch thích ứng tạo ra do nhiễm RSV trong quá khứ cả ở trẻ em (có hệ miễn dịch chưa phát triển đầy đủ) và ở người lớn là miễn dịch trong thời gian ngắn và không có tác dụng bảo vệ kháng virut hoàn toàn. Thực tế này dẫn tới tình trạng tái nhiễm xảy ra trong suốt cuộc đời. Trong những tháng đầu đời, máu của trẻ sơ sinh chứa kháng thể kháng RSV của mẹ; tuy nhiên, chúng không có tác dụng bảo vệ trẻ.

Cần lưu ý rằng chất hóa điều trị duy nhất có tác dụng có lợi trong các bệnh nhiễm virut (+) và (-) ARN là ribavirin. Tuy nhiên, ribavirin là dược chất tương đối độc thường gây ra bệnh thiếu máu. Đặc điểm chính của nó là tồn tại lâu dài trong tế bào hồng cầu. Do đó, lượng vết của ribavirin được phát hiện thậm chí là 6

tháng sau khi kết thúc việc điều trị. Ngoài ra, đã có thông báo về khả năng gây quái thai của ribavirin.

Virut cúm thuộc họ Orthomyxoviridae bao gồm bốn chi: virut cúm A, B, và C và thogotovirut (đôi khi được gọi là virut cúm D). Người có thể bị nhiễm virut cúm A, B và C, nhưng chỉ có typ A gây ra đại dịch là mối đe dọa nghiêm trọng cho con người. Theo số liệu của WHO, virut cúm gây ra 3-5 triệu ca bệnh nặng và 250000 đến 500000 ca tử vong mỗi năm trên khắp thế giới.

Virut cúm cũng được tìm thấy có trong hơi thở ra của bệnh nhân bị tình trạng trầm trọng thêm bệnh hen; tuy nhiên, số ca này bằng 1-9% so với các virut khác.

Hai glycoprotein bề mặt chính của virut cúm là hemagglutinin và neuraminidaza, chịu trách nhiệm gắn virut và giải phóng virut từ tế bào vật chủ và đồng thời là đích chính của kháng thể. Các virut typ A được chia thành các phân typ dựa trên các tổ hợp khác nhau của 16 biến thể hemagglutinin và 9 biến thể neuraminidaza. Tất cả các phân typ đã biết được khẳng định đối với chim hoang dã được cho là vật chủ tự nhiên của virut cúm typ A. Chỉ có ba phân typ, cụ thể là phân typ A (H1N1), A (H2N2) và A (H3N2), là đã biết ở quần thể người. Các virut này cùng với virut cúm typ B chịu trách nhiệm gây ra các bệnh dịch hàng năm có mức độ nghiêm trọng khác nhau. Tính đa dạng của virut cúm là đặc điểm quyết định về mặt di truyền. Sự tổ chức hệ gen ARN sợi âm chia đoạn của virut cúm tạo điều kiện thuận lợi cho việc trao đổi các đoạn hệ gen (được gọi là sắp xếp lại) giữa các chủng khác nhau trong quá nhiễm nhiễm virut hỗn hợp. Ngoài ra, polymeraza của virut cúm không có hoạt tính đọc sửa dẫn tới tỷ lệ đột biến cao của các gen virut, do đó dẫn tới bề ngoài không thay đổi của các chủng virut cúm với đặc tính kháng nguyên "mới". Nếu sự thay đổi này là đủ để chiến thắng tính miễn dịch đã có từ trước ở quần thể người, virut có thể gây ra bệnh dịch. Nếu quần thể người hoàn toàn chưa quen với biến thể virut mới xuất hiện, virut có thể dễ dàng gây nhiễm và được lây truyền từ người nhiễm virut sang người không nhiễm virut, và gây ra đại dịch. Các tính chất khác thường nêu trên quyết định sự khó khăn trong việc tạo ra vắc xin trị cúm. Đã biết hai nhóm thuốc ức chế protein M2 hoặc neuraminidaza của virut cúm. Các dẫn xuất adamantan (amantadin và rimantadin) có hoạt tính đối với virut cúm typ A (nhưng không có hoạt tính đối với typ B). Các

thuốc ức chế neurominidaza là zanamivir và oseltamivir. Cả hai thuốc này điều hiệu quả ở giai đoạn sớm.

Phương pháp phổ biến nhất để tổng hợp imit của axit dicarboxylic là phương pháp đóng vòng bằng nhiệt bao gồm gia nhiệt axit dicarboxylic hoặc dẫn xuất của nó, như anhydrit, dieste và chất tương tự, cùng với amin bậc nhất hoặc amit của nó. Hiệu suất của imit mạch vòng thường là 80%; tuy nhiên, do phương pháp này được thực hiện ở nhiệt độ cao nên nó có thể chỉ được sử dụng để tổng hợp các hợp chất imit ổn định nhiệt [Weigand-Hilgetag, *Experimental Methods in Organic Chemistry* [Russian translation], (N. N. Suvorov, ed.), Moscow, Khimiya, 1968; trang 446].

Bài báo Yong Sup Lee et al., *Studies on the site-selective N-acyliminium ion cyclization: synthesis of (±)-glochidine and (±)-glochidicine*. *Heterocycles*. Vol 37, No 1. 1994, bộc lộ quy trình điều chế succinimit histamin bằng cách fusing histamin dihydroclorua và anhydrit succinic trong điều kiện gia nhiệt các chất phản ứng ban đầu tới 200-230°C trong thời gian 40 phút.

Công bố đơn quốc tế số WO2007/000246 bộc lộ phương pháp tổng hợp glutarimit bằng cách alkyl hóa piperidin-2,6-dion và pyrrolidin-2,5-dion bằng dẫn xuất halo tương ứng trong DMF, sau đó tách hợp chất imit được thể mong muốn bằng phương pháp sắc ký điều chế, phương pháp này không áp dụng đối với quá trình tổng hợp lượng lớn.

Bài báo Shimotori et al, *Asymmetric synthesis of 5-lactones with lipase catalyst*. *Flavour and Fragrance Journal*. - 2007, - V. 22. - No. 6. - trang 531-539, mô tả phương pháp điều chế imit mạch vòng bằng cách đóng vòng monoamit của axit dicarboxylic tương ứng bằng cách sử dụng chất loại nước làm chất phản ứng hoạt hóa nhóm carboxylic, như anhydrit axetic.

Bài báo Ito et al; *Chemoselective Hydrogenation of Imides Catalyzed by CpRu(PN) Complexes and Its Application to the Asymmetric Synthesis of Paroxetine*. // *Journal of the American Chemical Society*. - 2007, - V. 129. - No. 2. - trang 290-291 mô tả phương pháp điều chế imit mạch vòng bằng cách đóng vòng monoamit của axit dicarboxylic tương ứng bằng cách sử dụng chất loại nước làm chất phản ứng hoạt hóa nhóm carboxylic, như axetyl clorua.

Bài báo Polniaszek, et al; Stereoselective nucleophilic additions to the carbon-nitrogen double bond. 3. Chiral acyliminium ions. // Journal of Organic Chemistry. -1990, - V. 55. - No. 1. - trang 215-223
bộc lộ phương pháp điều chế imit mạch vòng bằng cách đóng vòng monoamit của axit dicarboxylic tương ứng bằng cách sử dụng chất loại nước làm chất phản ứng hoạt hóa nhóm carboxylic, như carbonyldiimidazol.

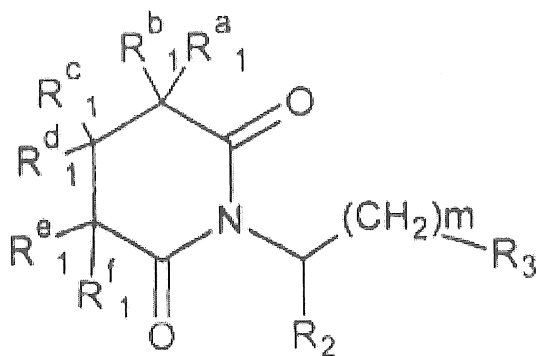
Bài báo Ainhua Ardeo et al, A practical approach to the fused P-carboline system. Asymmetric synthesis of indolo[2,3- α]indolizidinones via a diastereoselective intramolecular α -amidoalkylation reaction. /Tetrahedron Letters. 2003. 44. 8445-8448, bộc lộ phương pháp điều chế imit mạch vòng từ amin bậc nhất và anhydrit tương ứng, trong đó chất loại nước là lượng dư anhydrit glutaric hoặc succinic. Cụ thể, bao báo này đề xuất phương pháp tổng hợp glutarimidotryptamin và succinimidotryptamin từ tryptamin và anhydrit của axit tương ứng trong khi đun sôi trong axit axetic. Hiệu suất glutarimidotryptamin và succinimidotryptamin điều chế được bằng phương pháp này lần lượt là 67% và 81%.

Công bố đơn quốc tế số WO 2007/007054 bộc lộ hợp chất succinimit và dẫn xuất glutarimit có công thức chung (I) có tác dụng ức chế quá trình metyl hóa ADN trong tế bào, cụ thể là tế bào u. Hợp chất được bộc lộ trong tài liệu này được điều chế bằng phản ứng cộng của dẫn xuất amino chứa mạch hydrocacbon và anhydrit tương ứng hoặc axit, hoặc ete, sau đó tùy ý đóng vòng tùy ý với sự có mặt của bazơ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất dẫn xuất glutarimit không độc mới hữu hiệu để điều trị các bệnh đường hô hấp trên.

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất glutarimit có công thức chung I:



trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

mỗi nhóm R_{1a} , R_{1b} , R_{1c} , R_{1d} , R_{1e} , và R_{1f} độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl; $-NH_2$, $-NHC_1-C_6$ alkyl, hydroxyl, hoặc C_1 - C_6 alkoxy;

R_2 là hydro, C_1 - C_6 alkyl, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_1-C_6$ alkyl;

R_3 là:

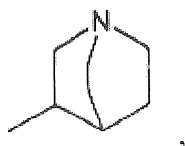
1) nhóm dị vòng no hoặc không no có 5 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_1-C_6$ alkyl, $-NHC(O)C_1-C_6$ alkyl, phenyl, hoặc pyridinyl;

2) nhóm dị vòng no hoặc không no có 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ halogen và C_1 - C_6 alkyl;

3) nhóm dị vòng không no có 5 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và S, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, được ngưng tụ với nhóm dị vòng hoặc nhóm vòng không no chứa nitơ có 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ hydroxyl, halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl;

4) nhóm dị vòng hoặc nhóm vòng không no có 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ, được ngưng tụ với nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và S; hoặc

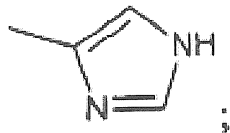
5) nhóm có công thức:



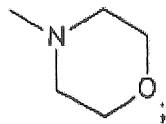
hoặc muối được dụng của nó,

với điều kiện hợp chất này không là hợp chất trong đó:

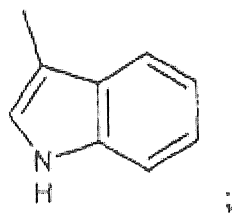
nếu m bằng 1, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , và R^f là hydro và R_2 là $-C(O)OCH_3$, R_3 không là nhóm có công thức:



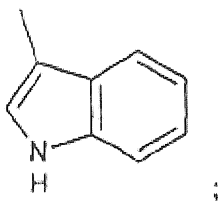
nếu m bằng 1, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , và R^f là hydro và R_2 là hydro, R_3 không là nhóm có công thức:



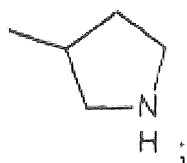
nếu m bằng 1, R^a là nhóm amino và R^b , R^c , R^d , R^e , và R^f là hydro, hoặc R^e là nhóm amino và R^a , R^b , R^c , R^d , và R^f là hydro và R_2 là hydro, R_3 không là nhóm có công thức:



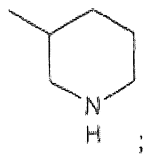
nếu m bằng 1, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , và R^f là hydro và R_2 là hydro, R_3 không là nhóm có công thức:



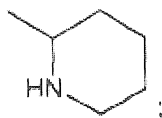
nếu m bằng 1, R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , và R^f là hydro và R_2 là hydro, R_3 không là nhóm có công thức:



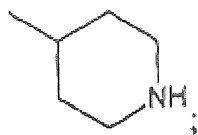
nếu m bằng 1, R^a_1 , R^b_1 , R^c_1 , R^d_1 , R^e_1 , và R^f_1 là hydro và R_2 là hydro, R_3 không là nhóm có công thức:



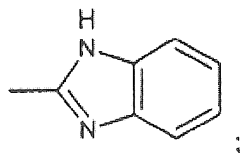
nếu m bằng 1, R^a_1 , R^b_1 , R^c_1 , R^d_1 , R^e_1 , và R^f_1 là hydro và R_2 là hydro, R_3 không là nhóm có công thức:



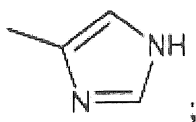
nếu m bằng 1, R^a_1 , R^b_1 , R^c_1 , R^d_1 , R^e_1 , và R^f_1 là hydro và R_2 là hydro, R_3 không là nhóm có công thức:



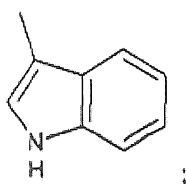
nếu m bằng 1, R^a_1 , R^b_1 , R^c_1 , R^d_1 , R^e_1 , và R^f_1 là hydro và R_2 là hydro, R_3 không là nhóm có công thức:



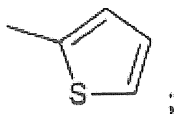
nếu m bằng 1, R^a_1 , R^b_1 , R^c_1 , R^d_1 , R^e_1 , và R^f_1 là hydro và R_2 là $-C(O)OH$, R_3 không là nhóm có công thức:



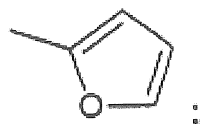
nếu m bằng 1, R^a_1 , R^b_1 , R^c_1 , R^d_1 , R^e_1 , và R^f_1 là hydro và R_2 là $-C(O)OH$, R_3 không là nhóm có công thức:



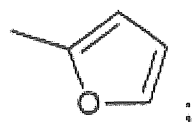
nếu m bằng 1, R^a_1 , R^b_1 , R^c_1 , R^d_1 , R^e_1 , và R^f_1 là hydro và R_2 là hydro, R_3 không là nhóm có công thức:



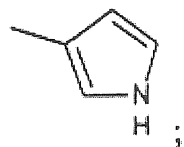
nếu m bằng 1, R^a_1 , R^b_1 , R^c_1 , R^d_1 , R^e_1 , và R^f_1 là hydro và R_2 là hydro, R_3 không là nhóm có công thức:



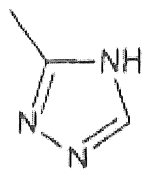
nếu m bằng 2, R^a_1 , R^b_1 , R^c_1 , R^d_1 , R^e_1 , và R^f_1 là hydro và R_2 là hydro, R_3 không là nhóm có công thức:



nếu m bằng 2, R^a_1 , R^b_1 , R^c_1 , R^d_1 , R^e_1 , và R^f_1 là hydro và R_2 là hydro, R_3 không là nhóm có công thức:



nếu m bằng 1, R^a_1 , R^b_1 , R^c_1 , R^d_1 , R^e_1 , và R^f_1 là hydro và R_2 là hydro, R_3 không là nhóm có công thức:

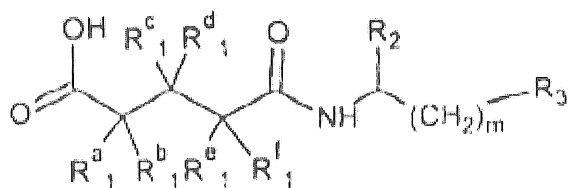


Sáng chế còn đề cập đến thuốc để điều trị bệnh đường hô hấp trên, trong đó thuốc này là dẫn xuất glutarimit có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm để điều trị bệnh đường hô hấp trên chứa lượng hữu hiệu của dẫn xuất glutarimit có công thức chung (I) hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều trị bệnh đường hô hấp trên, bao gồm việc cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu của dẫn xuất glutarimit có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế dẫn xuất glutarimit có công thức chung (I) hoặc muối được dụng của nó bằng cách gia nhiệt monoamit của axit dicarboxylic có công thức chung (II) dưới đây với chất loại nước trong dung môi hữu cơ:



công thức II,

trong đó m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

mỗi nhóm R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , và R^f độc lập là hydro, C_1 - C_6 alkyl; - NH_2 , - NHC_1 - C_6 alkyl, hydroxyl, hoặc C_1 - C_6 alkoxy;

R_2 là hydro, C_1 - C_6 alkyl, - $C(O)OH$, hoặc - $C(O)C_1$ - C_6 alkyl;

R_3 là:

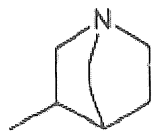
1) nhóm dị vòng no hoặc không no có 5 cạnh chứa từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ N, O và S, tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế được chọn từ halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkoxy, - $C(O)OH$, - $C(O)OC_1$ - C_6 alkyl, - $NHC(O)C_1$ - C_6 alkyl, phenyl, hoặc pyridinyl;

2) nhóm dị vòng no hoặc không no có 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ N và O, tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ halogen và C_1 - C_6 alkyl;

3) nhóm dị vòng không no có 5 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và S, tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ C_1 - C_6 alkyl, được ngưng tụ với nhóm dị vòng hoặc nhóm vòng không no chứa nitơ có 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 nhóm thế được chọn từ hydroxyl, halogen hoặc C_1 - C_6 alkyl;

4) nhóm dị vòng hoặc nhóm vòng không no có 6 cạnh chứa từ 1 đến 2 nguyên tử nitơ, được ngưng tụ với nhóm dị vòng không no có 5 hoặc 6 cạnh chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ N và S; hoặc

5) nhóm có công thức:



Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất được ưu tiên theo sáng chế là hợp chất có công thức chung I, trong đó

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

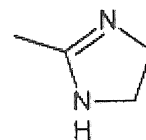
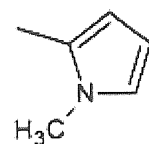
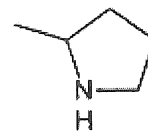
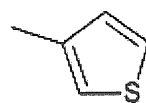
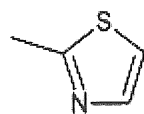
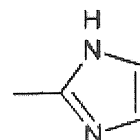
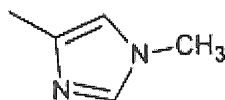
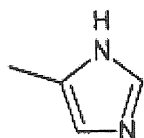
R^a_1 và R^b_1 là hydro, metyl, amino, hoặc hydroxyl;

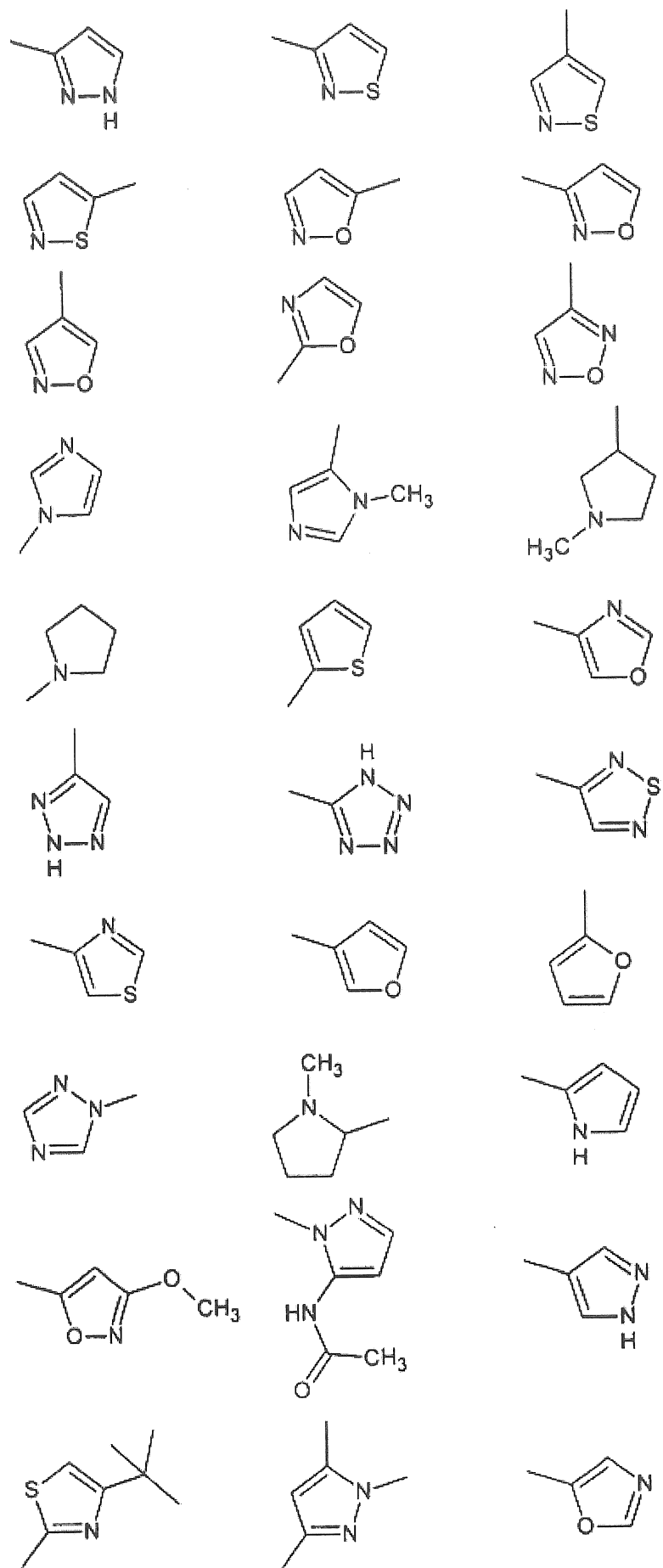
R^c_1 và R^d_1 là hydro, metyl, amino, hoặc hydroxyl;

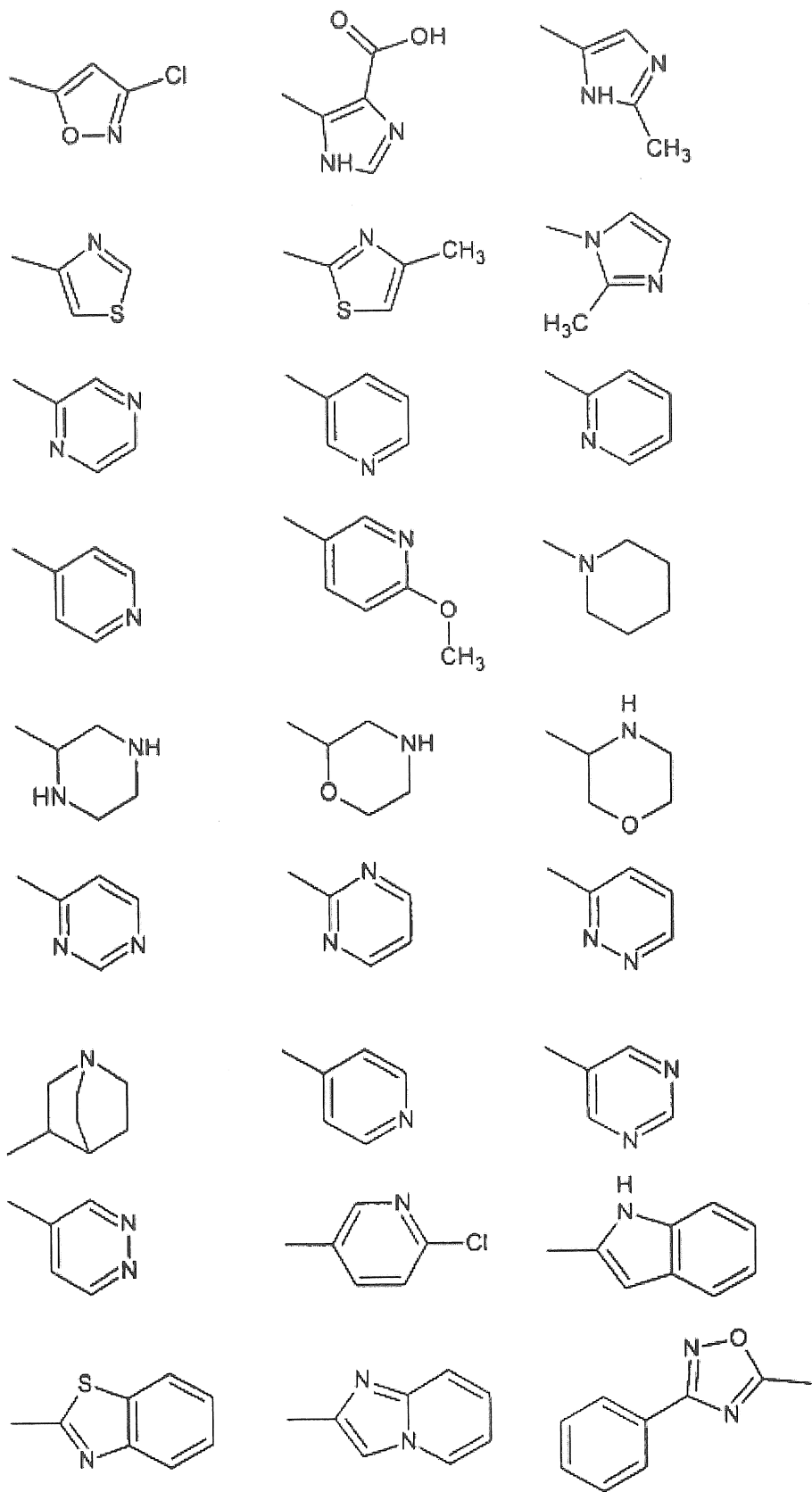
R^e_1 và R^f_1 là hydro hoặc metyl;

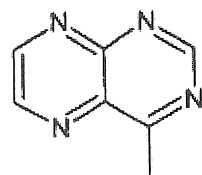
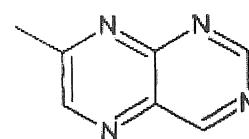
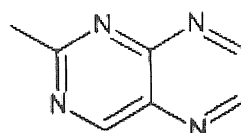
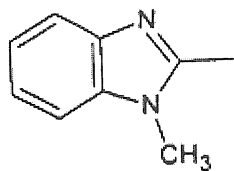
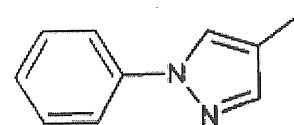
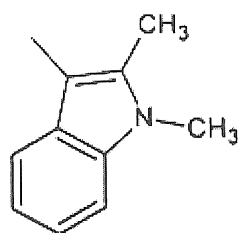
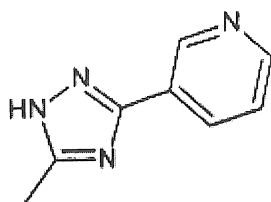
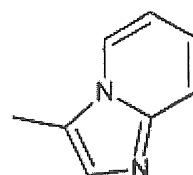
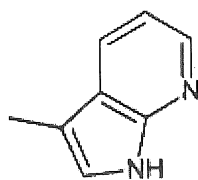
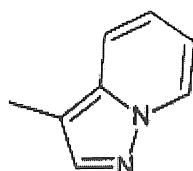
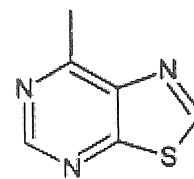
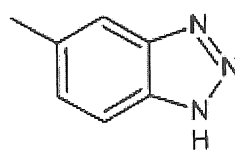
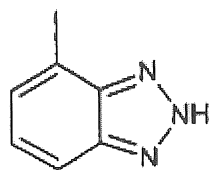
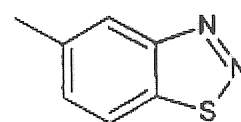
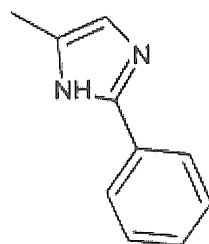
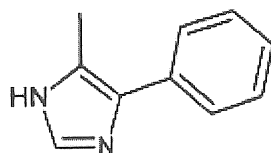
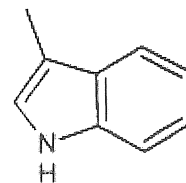
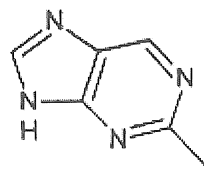
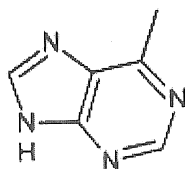
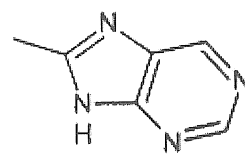
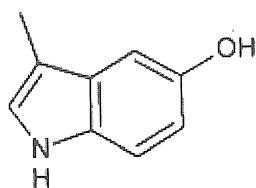
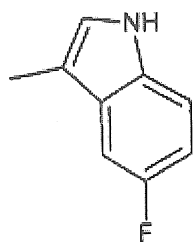
R_2 là hydro, metyl, carboxyl, metoxycarbonyl, hoặc etoxycarbonyl;

R_3 là nhóm được chọn từ các nhóm có công thức sau:



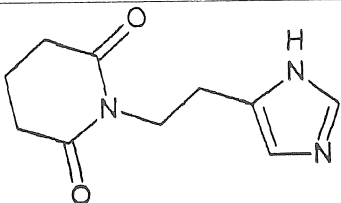
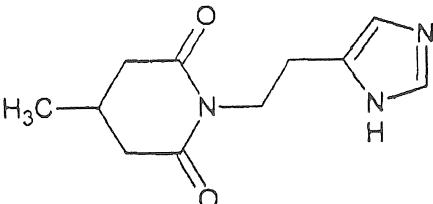
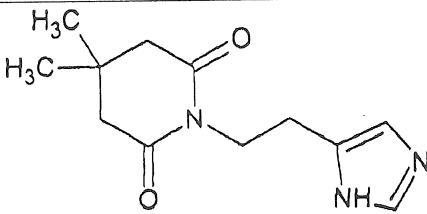
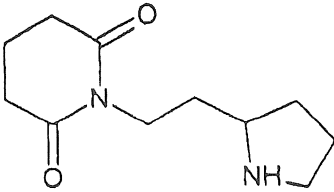
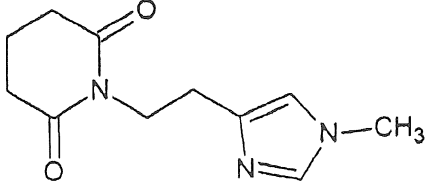
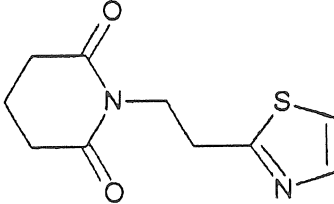


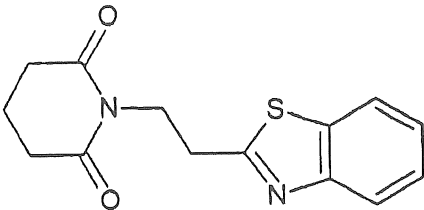
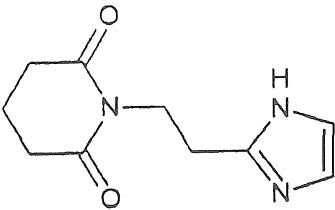
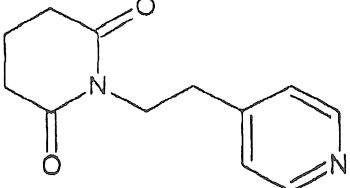
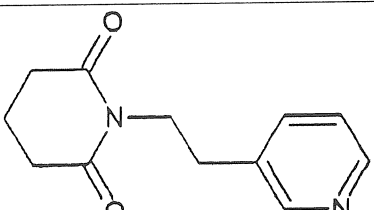
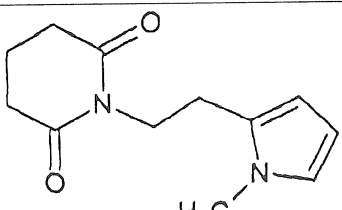
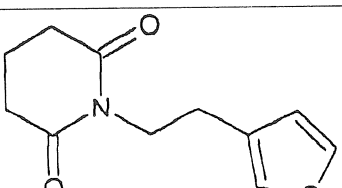
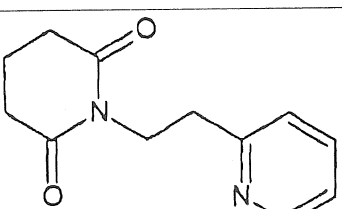


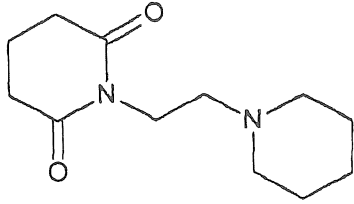
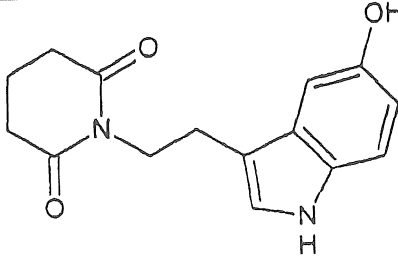
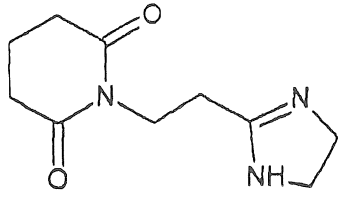
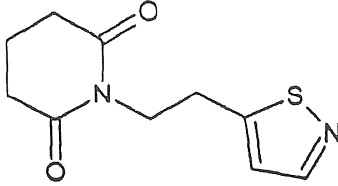
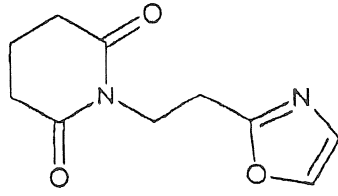
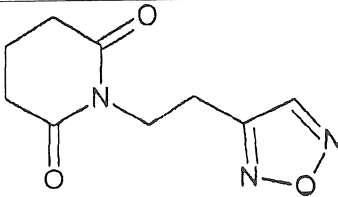
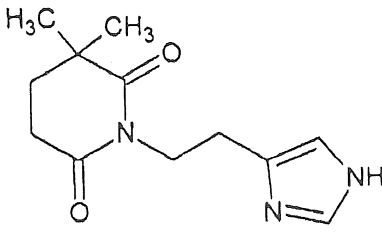


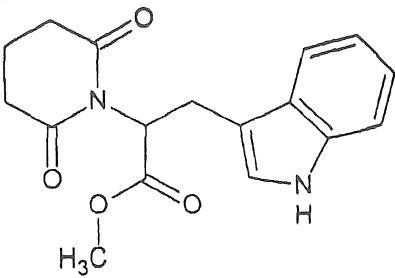
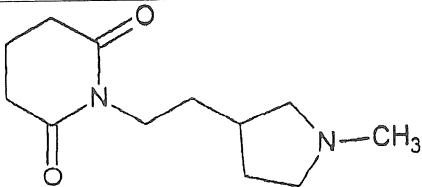
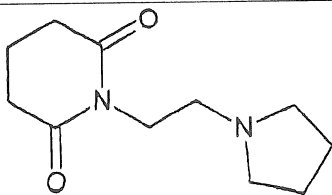
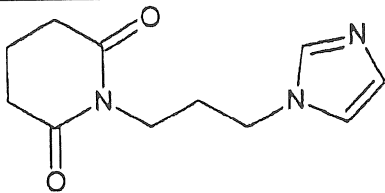
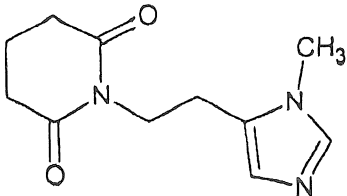
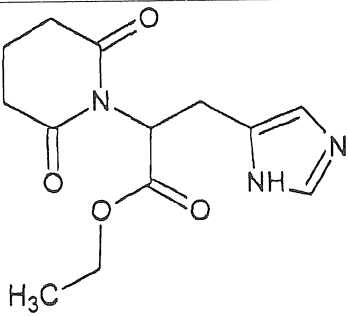
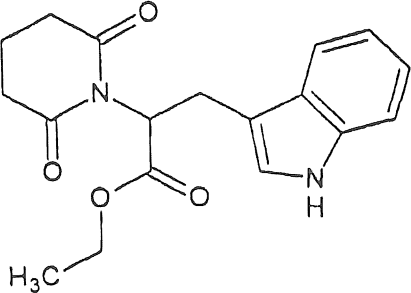
Các hợp chất được ưu tiên nhất theo sáng chế là hợp chất được thể hiện trong Bảng 1.

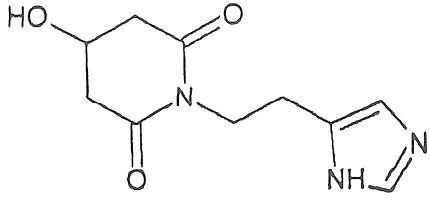
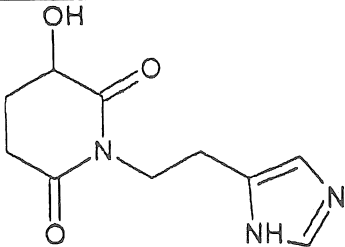
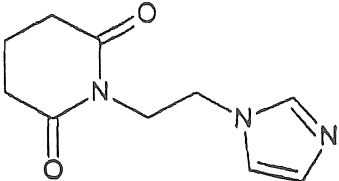
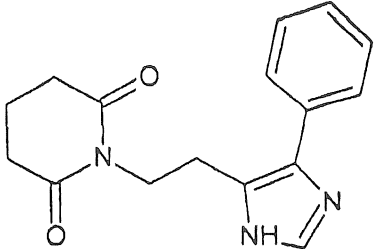
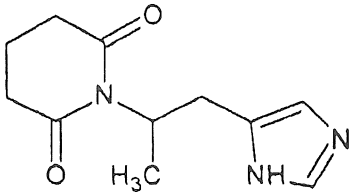
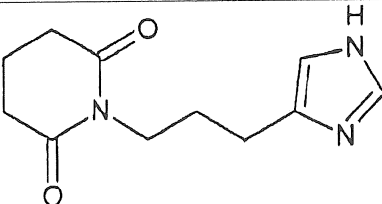
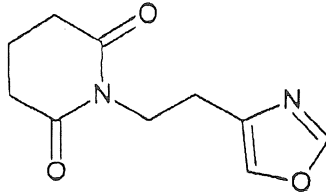
Bảng 1

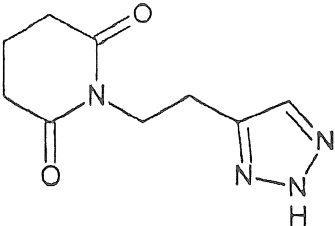
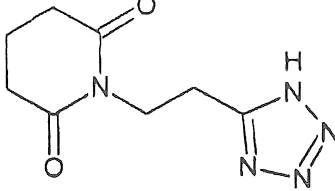
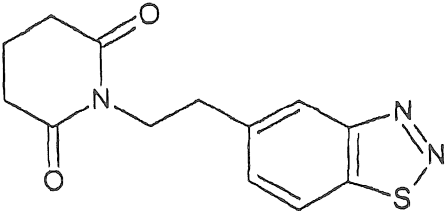
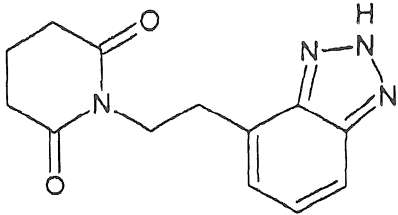
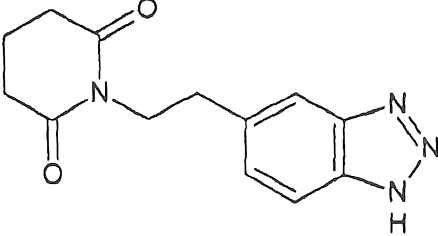
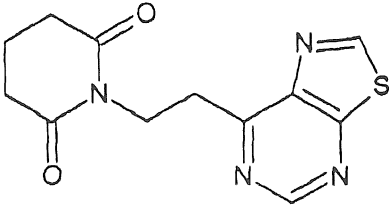
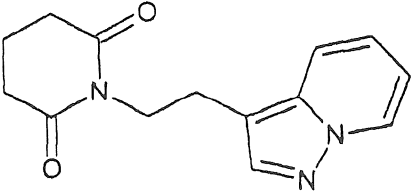
Hợp chất số	Cấu trúc
1	
2	
3	
4	
5	
6	

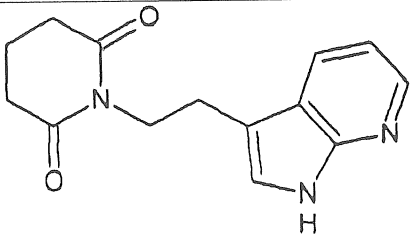
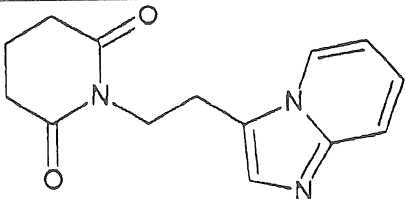
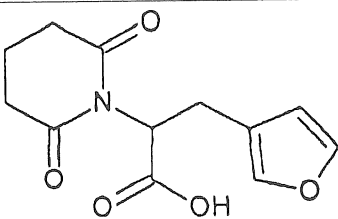
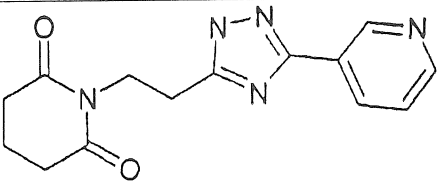
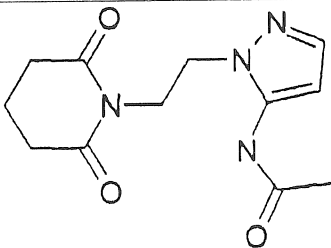
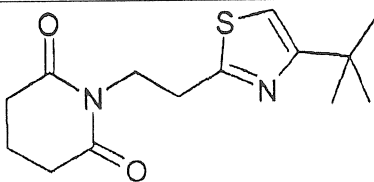
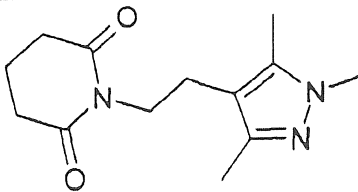
7	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2nc3ccccc3s2</chem>
8	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2c[nH]cn2</chem>
9	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccncc2</chem>
10	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccncc2</chem>
11	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2c[nH]cn2C</chem>
12	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccsc2</chem>
13	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccncc2</chem>

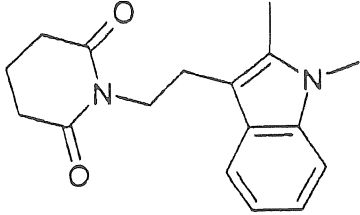
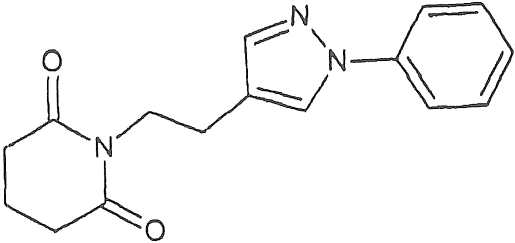
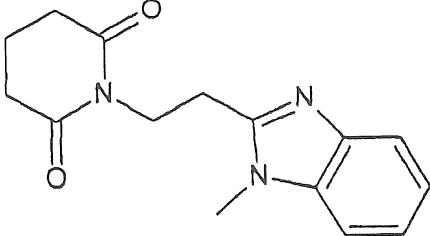
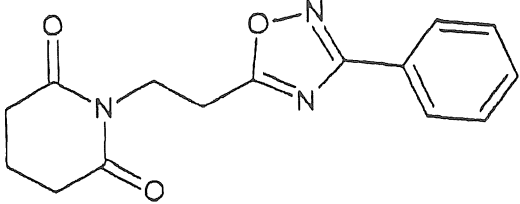
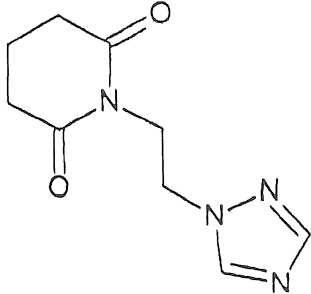
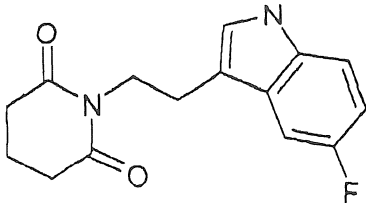
14	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCN2CCCCC2</chem>
15	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2c[nH]c3cc(O)ccc23</chem>
16	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2c[nH]cn2</chem>
17	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2cc[n+]([n-])cs2</chem>
18	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2cc[n+]([n-])oc2</chem>
19	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2cc[n+]([n-])oc2</chem>
20	 <chem>CC1(C)CCCC(=O)N1CCc2c[nH]cn2</chem>

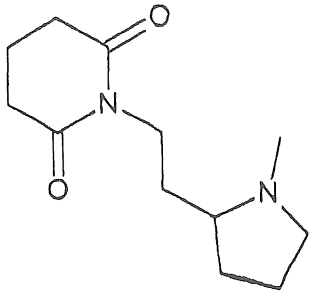
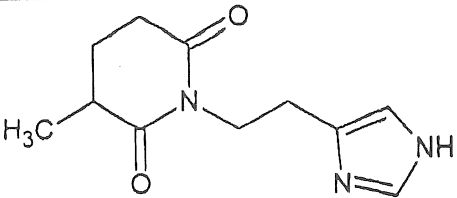
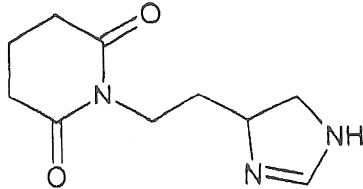
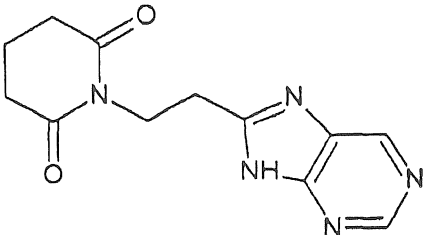
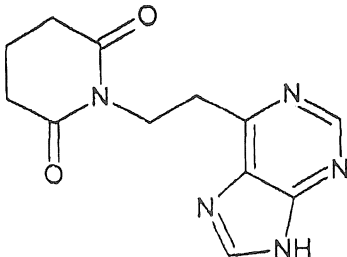
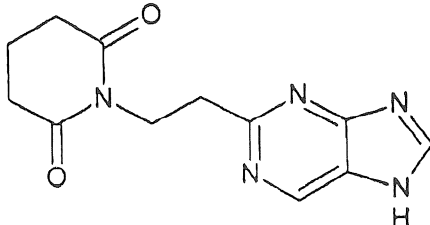
21	 <chem>COC(=O)C1CN(C1)CCc2c[nH]c3ccccc23</chem>
22	 <chem>CN1CCCN1CCN2CCCC2=O</chem>
23	 <chem>C1CCCN1CCN2CCCC2=O</chem>
24	 <chem>C1=CN=C(C1)CCN2CCCC2=O</chem>
25	 <chem>CN1C=NC(C1)CCN2CCCC2=O</chem>
26	 <chem>CCOC(=O)C1CN(C1)CCc2c[nH]cn3ccccc23</chem>
27	 <chem>CCOC(=O)C1CN(C1)CCc2c[nH]c3ccccc23</chem>

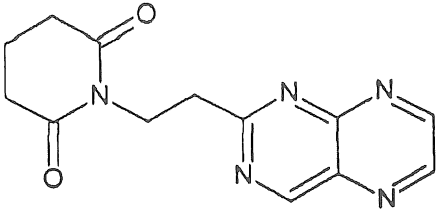
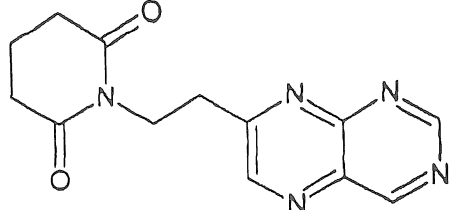
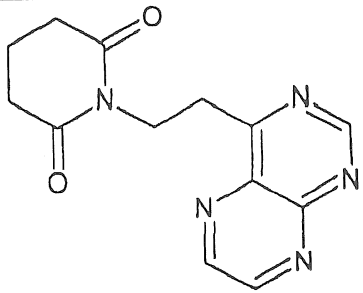
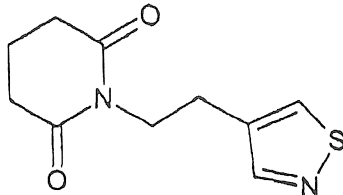
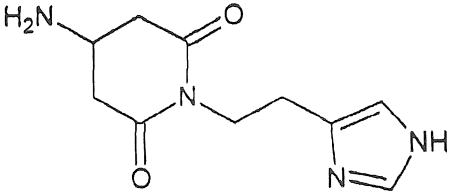
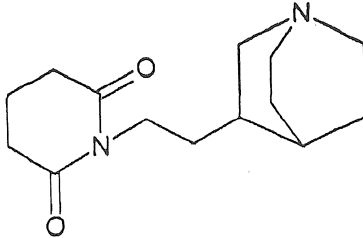
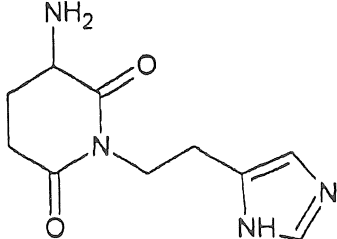
28	 <chem>O=C1CC(O)CC(=O)N1CCc2c[nH]cn2</chem>
29	 <chem>O=C1CC(O)CC(=O)N1CCc2c[nH]cn2</chem>
30	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCn2c[nH]cn2</chem>
31	 <chem>O=C1CCCN(CCc2c[nH]cn2C3=CC=CC=C3)C1=O</chem>
32	 <chem>CC(Cc2c[nH]cn2)N1C(=O)CCCC1=O</chem>
33	 <chem>O=C1CCCN(CCc2c[nH]cn2)C1=O</chem>
34	 <chem>O=C1CCCN(CCc2c[nH]cn2)C1=O</chem>

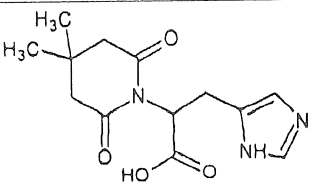
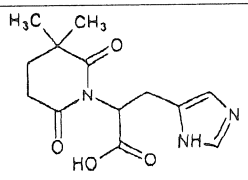
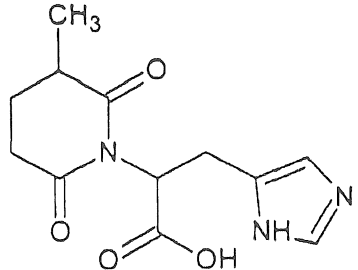
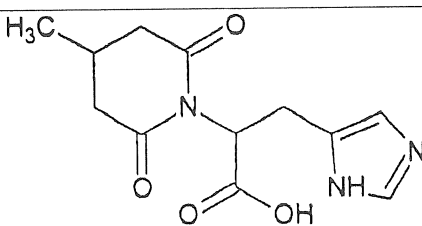
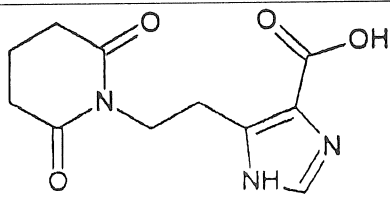
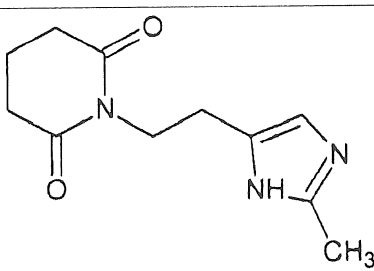
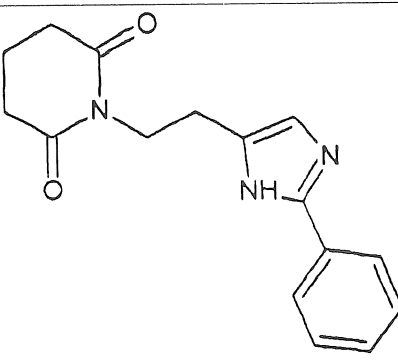
35	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2nc[nH]2</chem>
36	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2nn[nH]n2</chem>
37	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccc3nn[s]3c2</chem>
38	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccc3nn[nH]n3c2</chem>
39	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccc3nn[nH]n3c2</chem>
40	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2nc3nc(s3)nc2</chem>
41	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2c3ccccc3n2</chem>

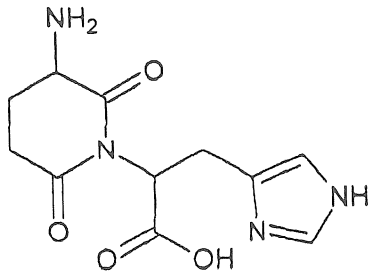
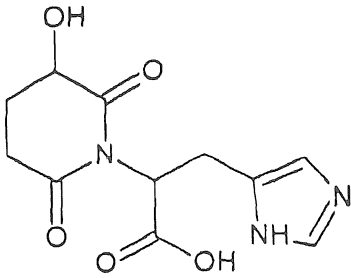
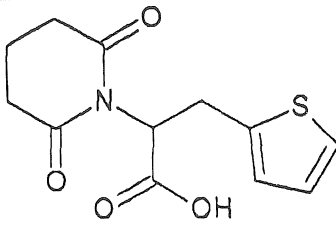
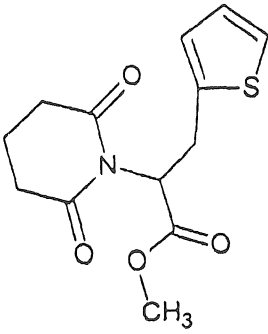
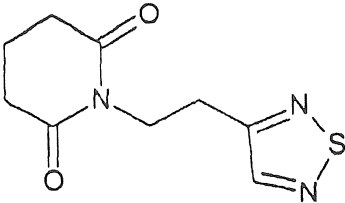
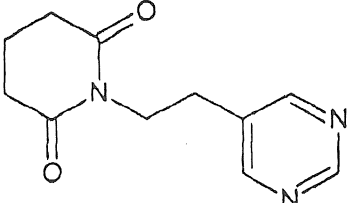
42	 <chem>O=C1CC(=O)N(CCC2=Cc3c[nH]c4ccccc34)CC1</chem>
43	 <chem>O=C1CC(=O)N(CCC2=Cc3c[nH]c4ccccc34)CC1</chem>
44	 <chem>OC(=O)C1=CC=CC=C1OCC2C(=O)N(CCC3C(=O)OCC3)CC2=O</chem>
45	 <chem>O=C1CC(=O)N(CCC2=CN=CN=C2c3ccccc3)CC1</chem>
46	 <chem>CC(=O)N1C=CC=C1NCCC2C(=O)NCC2=O</chem>
47	 <chem>CC1(C)C2=CN(CS2)CCC3C(=O)NCC3=O</chem>
48	 <chem>CN1C=CC=C1NCCC2C(=O)NCC2=O</chem>

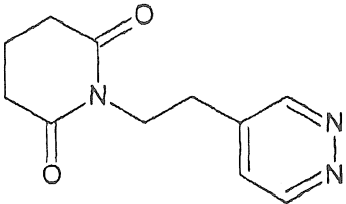
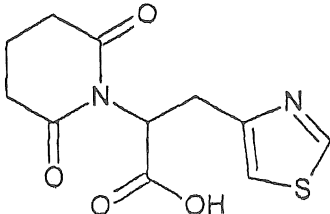
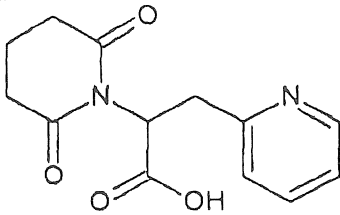
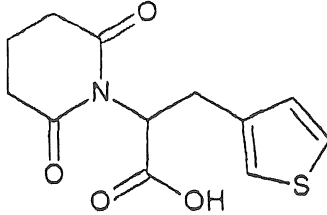
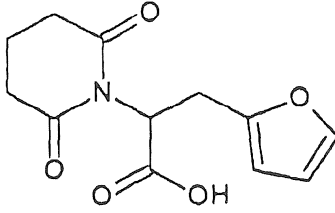
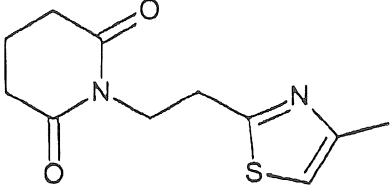
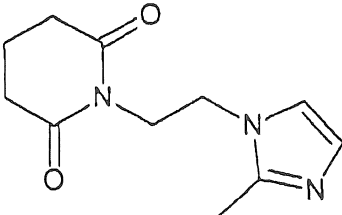
49	 <chem>CN1C=CC2=CC=CC=C2C1CCN3C(=O)CCCC3=O</chem>
50	 <chem>c1ccc(cc1)n2cc(CCN3C(=O)CCCC3=O)cn2</chem>
51	 <chem>CN1C=NC2=CC=CC=C12CCN3C(=O)CCCC3=O</chem>
52	 <chem>c1ccc(cc1)c2nn(CCN3C(=O)CCCC3=O)oc2</chem>
53	 <chem>C1=NC=NC=N1CCN2C(=O)CCCC2=O</chem>
54	 <chem>Fc1ccc2c(c1)c(CCN3C(=O)CCCC3=O)c[nH]2</chem>

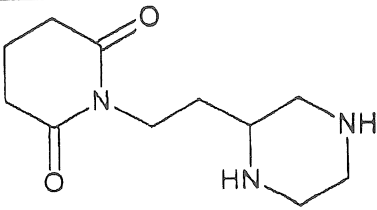
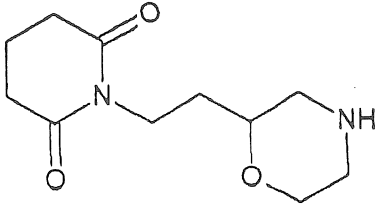
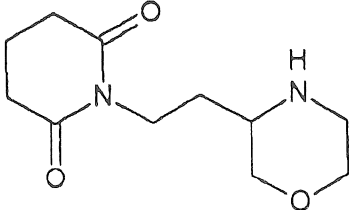
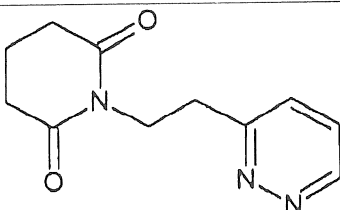
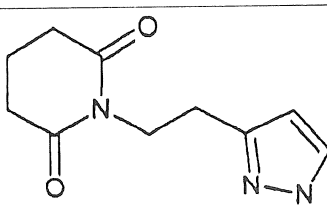
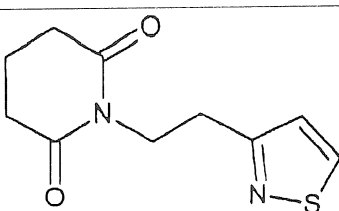
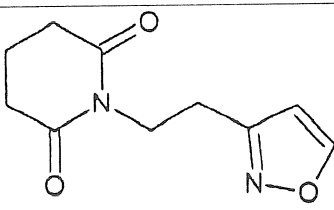
55	 <chem>CN1CCCC1CCN2C(=O)CCCC2=O</chem>
56	 <chem>CC1C(=O)N(CCc2c[nH]cn2)C(=O)CC1</chem>
57	 <chem>c1c[nH]cn1CCN2C(=O)CCCC2=O</chem>
58	 <chem>c1nc2c(ncn2)ncn1CCN3C(=O)CCCC3=O</chem>
59	 <chem>c1nc2c(ncn2)ncn1CCN3C(=O)CCCC3=O</chem>
60	 <chem>c1nc2c(ncn2)ncn1CCN3C(=O)CCCC3=O</chem>

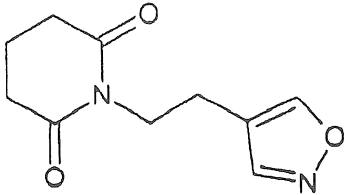
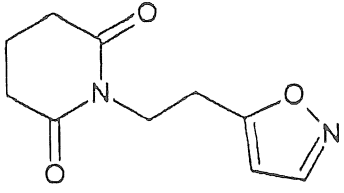
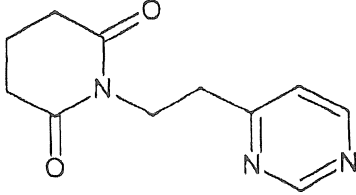
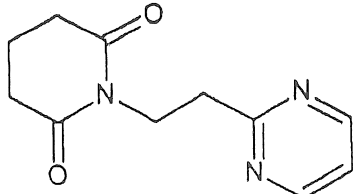
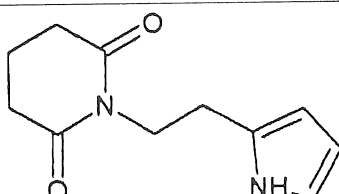
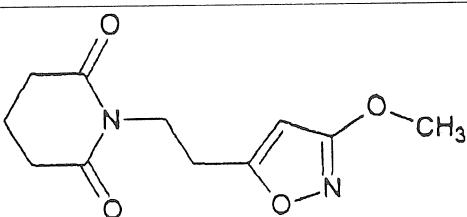
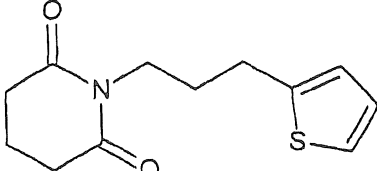
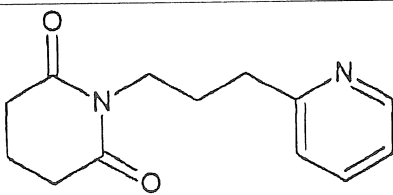
61	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2nc3ncnc3nc2</chem>
62	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2nc3ncnc3nc2</chem>
63	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2nc3ncnc3nc2</chem>
64	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2cc[nH]s2</chem>
65	 <chem>NC1CC(=O)N(CCc2c[nH]cn2)C(=O)CC1=O</chem>
66	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2c3c(cnc23)C4CCCCC4</chem>
67	 <chem>NC1CC(=O)N(CCc2c[nH]cn2)C(=O)CC1=O</chem>

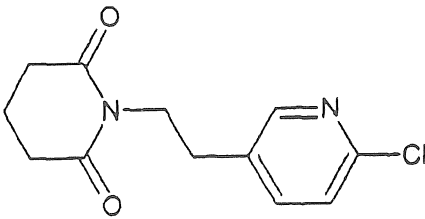
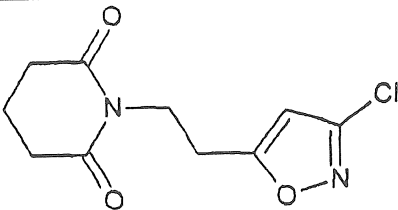
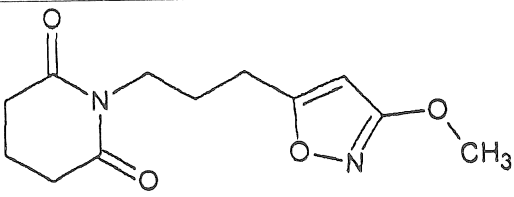
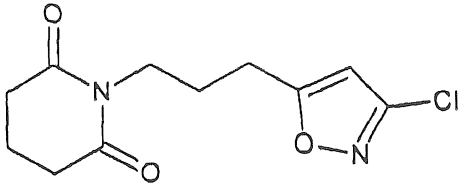
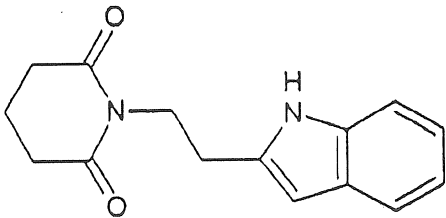
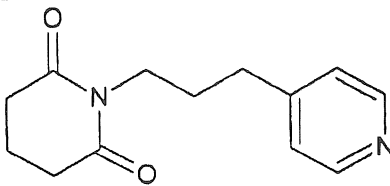
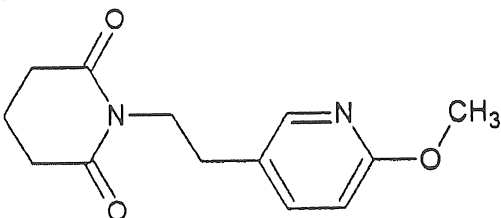
68	 <chem>CC1(C)CC(=O)N(C1CC2=CN=CN2)C(=O)O</chem>
69	 <chem>CC1(C)CC(=O)N(C1CC2=CN=CN2)C(=O)O</chem>
70	 <chem>CC1CC(=O)N(C1CC2=CN=CN2)C(=O)O</chem>
71	 <chem>CC1CC(=O)N(C1CC2=CN=CN2)C(=O)O</chem>
72	 <chem>CC1CC(=O)N(C1CC2=CN=CN2)C(=O)O</chem>
73	 <chem>CC1CC(=O)N(C1CC2=CN=CN2)C(=O)O</chem>
74	 <chem>CC1CC(=O)N(C1CC2=CN=CN2)C(=O)O</chem>

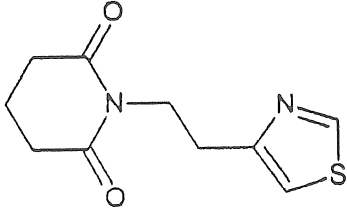
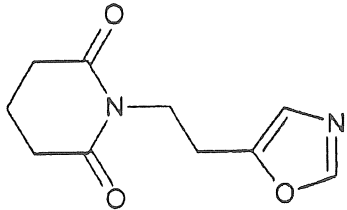
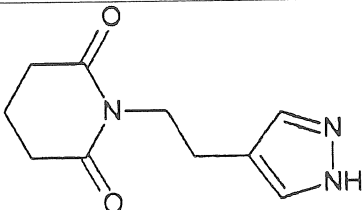
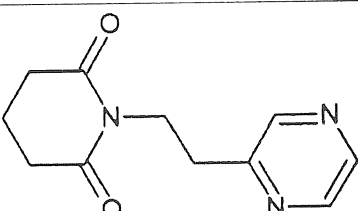
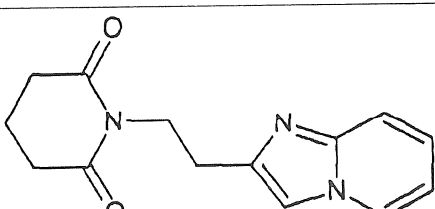
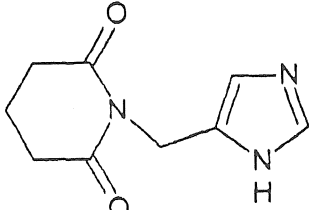
75	 <chem>Nc1cc(=O)n(cc1=O)C(O)Cc2c[nH]cn2</chem>
76	 <chem>Oc1cc(=O)n(cc1=O)C(O)Cc2c[nH]cn2</chem>
77	 <chem>Oc1cc(=O)n(cc1=O)C(O)Cc2ccsc2</chem>
78	 <chem>COC(=O)C1Cc2ccsc2N1C(=O)CCCC1=O</chem>
79	 <chem>c1cc[nH]c1CCN2C(=O)CCCC2=O</chem>
80	 <chem>c1ccncc1CCN2C(=O)CCCC2=O</chem>

81	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccncc2</chem>
82	 <chem>OC(=O)C1=CC(=CC=C1)SC1=CC=C1C1CCN2C(=O)CCCC2=O1</chem>
83	 <chem>OC(=O)C1=CC=CC=C1C1CCN2C(=O)CCCC2=O1</chem>
84	 <chem>OC(=O)C1=CC=C(C=C1)SC1=CC=C1C1CCN2C(=O)CCCC2=O1</chem>
85	 <chem>OC(=O)C1=CC=C(C=C1)OC1=CC=C1C1CCN2C(=O)CCCC2=O1</chem>
86	 <chem>CC1=CSC(=N1)CCN2C(=O)CCCC2=O</chem>
87	 <chem>CC1=CN=C(N1)CCN2C(=O)CCCC2=O</chem>

88	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCN2CCNC2</chem>
89	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCO2CCNC2</chem>
90	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCN2CCOC2</chem>
91	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCN2=CN=CN=C2</chem>
92	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCN2C=CN2</chem>
93	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCN2C=S2</chem>
94	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCN2C=NO2</chem>

95	 <chem>O=C1CC(=O)N(CCC2=CN=CO2)CC1</chem>
96	 <chem>O=C1CC(=O)N(CCC2=ON=C2)CC1</chem>
97	 <chem>O=C1CC(=O)N(CCC2=NC=CC=N2)CC1</chem>
98	 <chem>O=C1CC(=O)N(CCC2=NC=CC=N2)CC1</chem>
99	 <chem>O=C1CC(=O)N(CCC2=CNC=C2)CC1</chem>
100	 <chem>COC1=CN=CO=C1CCN2C(=O)CCCC2=O</chem>
101	 <chem>O=C1CC(=O)N(CCCC2=CC=CS2)CC1</chem>
102	 <chem>O=C1CC(=O)N(CCCC2=CC=NC=C2)CC1</chem>

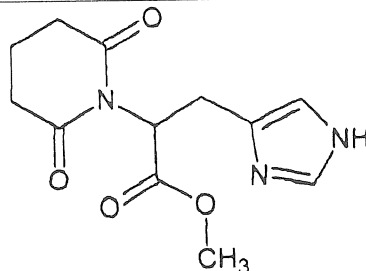
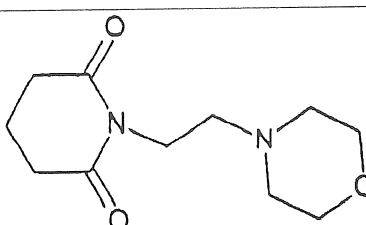
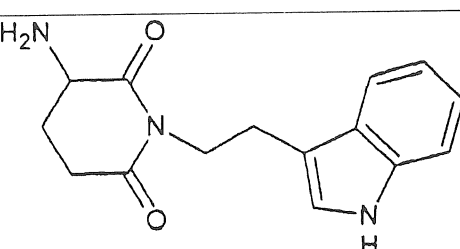
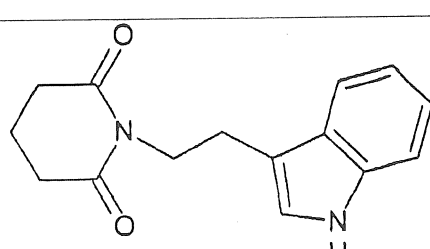
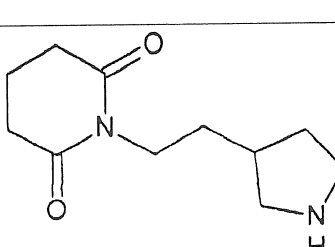
103	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccc(Cl)cn2</chem>
104	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2cc(Cl)nnO2</chem>
105	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCCc2cc(OC)nnO2</chem>
106	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCCc2cc(Cl)nnO2</chem>
107	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2c[nH]c3ccccc23</chem>
108	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCCc2ccncc2</chem>
109	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccc(OC)cn2</chem>

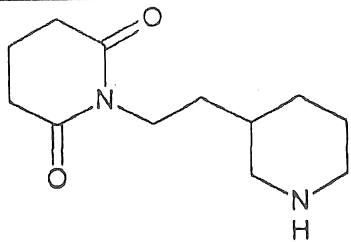
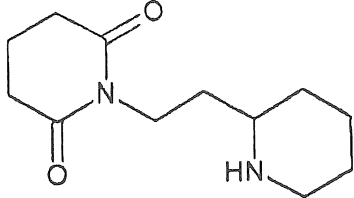
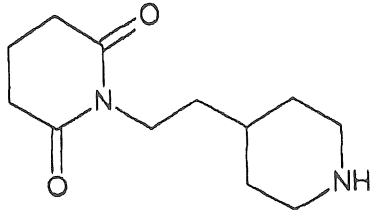
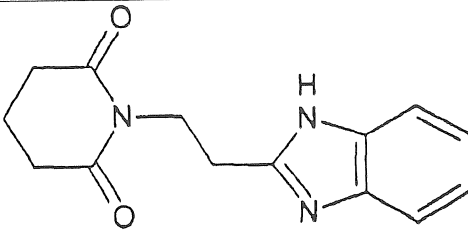
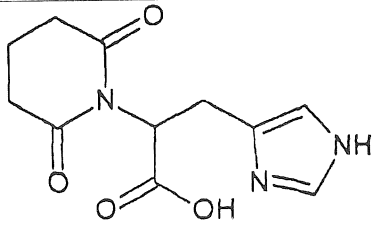
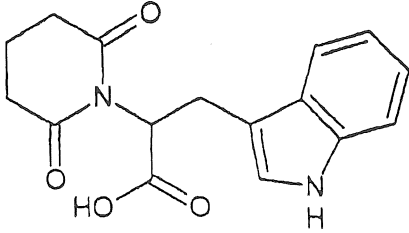
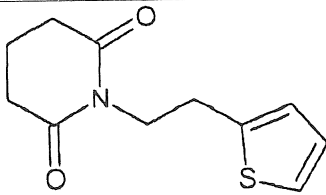
110	
111	
112	
113	
114	
115	

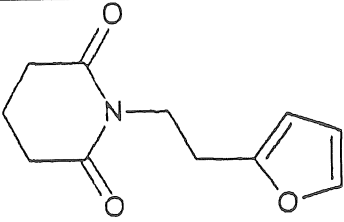
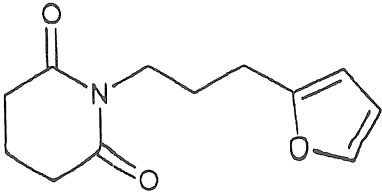
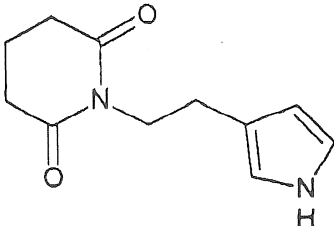
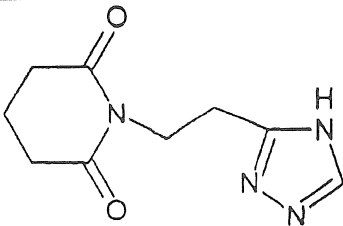
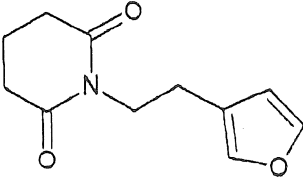
Muối được dùng của hợp chất theo sáng chế có thể được chọn từ các muối cộng axit hữu cơ (ví dụ, formiat, axetat, maleat, tartrat, metansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, v.v.), muối cộng axit vô cơ (ví dụ, hydroclorua, hydrobromua, sulphat, phosphat, v.v.), và các muối với axit amin (ví dụ, muối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

Hợp chất đã biết được ưu tiên nhất có thể được sử dụng trong dược phẩm và phương pháp điều trị theo sáng chế là dẫn xuất glutarimit được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2

Hợp chất số	Cấu trúc
116	
117	
118	
119	
120	

121	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCN2CCCCC2</chem>
122	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCN2CCCCC2</chem>
123	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCCN2CCCCC2</chem>
124	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2c[nH]c3ccccc23</chem>
125	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1C(=O)CCc2c[nH]cn2C(=O)O</chem>
126	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1C(=O)CCc2c[nH]c3ccccc23</chem>
127	 <chem>O=C1CCCC(=O)N1CCc2ccsc2</chem>

128	
129	
130	
131	
132	

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp bao gồm gia nhiệt monoamit của axit dicarboxylic ban đầu có công thức chung II với chất loại nước trong dung môi hữu cơ hoặc trong chất loại nước, tùy ý với natri axetat.

Hợp chất có công thức chung II và phương pháp điều chế chúng được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 1999/001103.

Tốt hơn nếu bước gia nhiệt được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 120°C, tốt hơn nữa là ở 100°C, và tốt hơn nữa là trong khi sôi.

Chất loại nước sử dụng trong phương pháp này có thể được chọn từ anhydrit của axit dioxarboxylic, cloanhydrit của axit hữu cơ, và carbonyldiimidazol.

Chất loại nước được ưu tiên sử dụng trong phương pháp này là anhydrit glutaric, anhydrit propionic, anhydrit axetic, cloanhydrit của axit axetic, hoặc carbonyldiimidazol. Phương án được ưu tiên nhất là anhydrit propionic trong toluen, tốt hơn là anhydrit glutaric trong dimetylformamit, anhydrit axetic trong dioxan, hoặc cloanhydrit của axit axetic trong axit axetic.

Phương án được ưu tiên nhất của phương pháp này là phương pháp trong đó chất loại nước và dung môi là axit axetic và quá trình gia nhiệt được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 100°C.

Nếu một hợp chất chứa nhóm chức bổ sung (ví dụ, OH, NH₂, COOH), chúng phải được bảo vệ trước bằng nhóm bảo vệ thông thường thường được sử dụng trong quá trình tổng hợp hữu cơ, như nhóm benzyloxycarbonyl, benzyl, và axetyl. Khi kết thúc quá trình tổng hợp, các nhóm này tùy ý được loại bỏ, ví dụ, bằng cách hydro hóa.

Phương pháp điều chế glutarimit được thể ở N có công thức chung I theo sáng chế là phương pháp đơn giản, thực hiện trong điều kiện rất êm dịu, không tạo ra sản phẩm phụ, dễ dàng thực hiện lặp lại, và tạo ra sản phẩm mong muốn với hiệu suất cao (lên tới 82%) và có độ tinh khiết cao.

Dẫn xuất glutarimit có công thức chung I là chất có hoạt tính điều trị bệnh đường hô hấp trên.

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể dùng để điều trị bệnh đường hô hấp trên do vi khuẩn, virus, hoặc virus và vi khuẩn gây ra, hoặc do các yếu tố khác gây ra. Cụ thể, các bệnh này là bệnh viêm mũi xoang, bệnh gây bởi virus chứa ARN như rhinovirus, virus Coxsackie, virus hợp bào hô hấp và virus cúm, ví dụ, tình trạng trầm trọng thêm bệnh hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh viêm phế quản và bệnh nhầy nhớt, gây bởi rhinovirus, virus cúm và/hoặc virus hợp bào hô hấp.

Hợp chất theo sáng chế được sử dụng với lượng hữu hiệu để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn.

Hợp chất có công thức chung (I) có thể được sử dụng qua đường miệng, đường khu trú, ngoài đường tiêu hóa, trong mũi, bằng cách xông, và đường trực tràng ở dạng liều đơn vị chứa chất mang được dụng không độc. Thuật ngữ "sử

dụng ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng theo sáng chế để chỉ việc tiêm hoặc truyền dưới da, trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc trong ngực.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho bệnh nhân ở liều nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể một lần hằng ngày, tốt hơn là ở liều nằm trong khoảng từ 0,25 đến 25 mg/kg một lần hoặc nhiều lần một ngày.

Ngoài ra, cần lưu ý rằng liều cụ thể đối với bệnh nhân cụ thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm hoạt tính hợp chất nhất định, tuổi của bệnh nhân, thể trọng, giới tính, tình trạng sức khỏe chung và chế độ ăn, thời gian và đường sử dụng của thuốc và tốc độ bài tiết nó ra khỏi cơ thể, kết hợp thuốc cụ thể, và mức độ nặng của bệnh ở đối tượng được điều trị.

Dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất có công thức chung (I) với lượng hữu hiệu để đạt được kết quả mong muốn, và có thể được sử dụng ở dạng liều đơn vị (ví dụ, ở dạng rắn, bán rắn hoặc lỏng) chứa hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất kết hợp với chất mang hoặc tá dược thích hợp để sử dụng trong cơ, trong tĩnh mạch, đường miệng và dưới lưỡi, sử dụng bằng cách xông, sử dụng qua đường trong mũi và trong trực tràng. Hoạt chất có thể ở dạng hỗn hợp với chất mang được dụng không độc thông thường thích hợp để bào chế dung dịch, viên nén, viên tròn, viên nang, viên tròn được bao, nhũ tương, hỗn dịch, pomat, gel, và các dạng liều bất kỳ khác.

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

Các chất phụ gia có thể tùy ý được sử dụng là chất điều chỉnh khả năng chảy và chất làm trơn, như silic dioxit, bột talc, axit stearic và muối của nó, như magie stearat hoặc canxi stearat, và/hoặc propylen glycol.

Nhân viên tròn được bao thường được bao lớp chịu được tác dụng của axit dạ dày. Nhằm mục đích này, dung dịch sacarit đặc có thể được sử dụng, trong đó dung dịch này có thể tùy ý chứa gồm arabic, bột talc, polyvinylpyrrolidon, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, và dung môi hữu cơ thích hợp hoặc hỗn hợp của chúng.

Chất ổn định, chất làm đặc, chất màu, và chất điều vị cũng có thể được sử dụng làm chất phụ gia.

Để làm chất nền cho pomat, chất nền là hydrocacbon có thể được sử dụng, như vazolin trắng và vazolin vàng, dầu vazolin, và kem màu trắng và kem dạng lỏng, trong đó parafin hoặc sáp dạng rắn có thể được sử dụng làm chất phụ gia để tạo ra bề mặt chắc; chất nền hấp thụ như vazolin ưa nước, lanolin, và kem lạnh; chất nền có thể rửa bằng nước, như chất nền ưa nước; chất nền tan trong nước như polyetylen glycol; bentonit; và các chất khác.

Chất nền của gel có thể được chọn từ metylxenluloza, natri caboxymetylxenluloza, oxypropylxenluloza, polyetylen glycol hoặc polyetylen oxit, và carbopol.

Để bào chế dạng liều đơn vị, lượng hoạt chất sử dụng kết hợp với chất mang có thể thay đổi tùy thuộc vào đối tượng được điều trị và đường sử dụng cụ thể của chất điều trị.

Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng ở dạng dung dịch để tiêm, lượng hoạt chất trong dung dịch này tối đa là 5% trọng lượng. Chất pha loãng có thể được chọn từ dung dịch natri clorua 0,9%, nước cất, dung dịch Novocain để tiêm, dung dịch Ringer, dung dịch glucoza, và các chất trợ hòa tan cụ thể. Nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng ở dạng viên nén hoặc thuốc đạn, lượng của chúng là tối đa 200mg cho một dạng liều đơn vị.

Dược phẩm dạng liều theo sáng chế được bào chế bằng quy trình thông thường, như trộn, tạo hạt, tạo lớp bao viên tròn, hòa tan, và làm đông khô nhanh.

Cần lưu ý rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính sinh học ở các liều bằng 2/3 liều của các thuốc so sánh đã biết và có hiệu quả gần giống hệt. Ngoài ra, không có tác dụng phụ được thông báo gây bởi các hợp chất này và chúng cũng không có chống chỉ định sử dụng. Ngoài ra, thử nghiệm về độc tính của hợp chất

theo sáng chế cho thấy không có động vật nào được thông báo là bị chết trong số các động vật thử nghiệm ở liều dùng qua đường miệng bằng 3000 mg/kg.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần mô tả chi tiết hợp chất theo sáng chế, phương pháp điều chế chúng và thử nghiệm về hoạt tính của chúng được bộc lộ trong các ví dụ sau đây, các ví dụ này chỉ nhằm mục đích minh họa và không được dự định làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ về phương pháp tổng hợp dẫn xuất glutarimit có công thức chung I

Nguyên liệu và phương pháp

Đặc điểm nhận biết của hợp chất thu được được đánh giá bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng (thin-layer chromatography: TLC) trên các đĩa “Kieselgel 60 F254” (“Merck”, Đức) trong hệ dung môi cloform-metanol (8:2) (1); và cloform-metanol (9:1) (2).

Sắc ký đồ và điện di đồ được nhuộm chất phản ứng clo-tetrametylbenzen và chất phản ứng Pauly.

Phổ hồng ngoại Fourier được ghi trên phổ kế "Magna 750" với các hạt KBr (“Nicolet” (Mỹ)).

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

Phương pháp HPLC phân tích đảo pha được thực hiện trên thiết bị sắc ký Shimadzu HPLC trong điều kiện sau: cột: Symmetry C18, 250x4,6 mm; hệ gradien rửa giải: nước chứa 0,1% HCOOH:axetonitril chứa 0,1% HCOOH (điều kiện A); cột: Merk.LiChroCART 250x4mm 5µm. LiChrospher 100RP-8E 5µm.C8, số xeri 1.50837.0001; hệ gradien rửa giải: dung dịch đệm amoni axetat (độ pH=7,5):axetonitril (điều kiện B); dung dịch đệm chứa 0,0025M natri 1-hexylsulfonat (độ pH=3):axetonitril (điều kiện C); và cột: Luna C18 (2) 100A, 250x4,6mm (số xeri 599779-23), hệ gradien rửa giải: dung dịch đệm phosphat (độ pH=3,0):metanol (điều kiện D).

Phổ ^1H NMR được ghi trên phổ kế Bruker AMX-400 (Đức).

Phổ khối phân giải cao được ghi trên phổ khối kể thời gian bay bằng phương pháp ion hóa giải hấp bằng laze hỗ trợ bằng chất nền với axit 2,5-dihydroxybensoic được sử dụng làm chất nền, trên phổ khối kể Ultraflex (“Bruker”, Đức).

Ví dụ 1

Điều chế 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-2,6-dion (hợp chất 1)

2-(Imidazol-4-yl)-etanamit của axit pentandioic-1,5 (1g; 4,4mmol) hòa tan trong 5ml axit axetic được nạp vào bình đáy bằng. 1,5 đương lượng axetylclorua được bổ sung nhỏ giọt vào. Khối chất phản ứng được để yên trong 12 giờ trong khi khuấy ở nhiệt độ 90°C. Phản ứng được theo dõi bằng phổ $^1\text{H-NMR}$. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn tạo ra được hòa tan trong lượng nước tối thiểu và natri carbonat được bổ sung theo từng mẻ trong khi khuấy để đạt tới độ pH bằng 8-9. Chất kết tủa được lọc và rửa bằng một lượng nhỏ nước, và làm khô. Sau khi lọc, dung dịch gốc được chiết ba lần bằng metylen clorua. Dung dịch gốc kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn tạo ra được làm khô, kết hợp với phần thứ nhất (sau khi lọc), và lượng 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-2,6-dion ở dạng bột màu nhạt thu được là 0,52g (hiệu suất, 56%). LC/MS, đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,57 phút, $[\text{M}+\text{H}]^+=208$, $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ , m.d.: 1,87-1,93 (m, 2H, 4'- CH_2), 2,61-2,65 (t, 4H, 3',5'- CH_2), 2,76-2,80 (t, 2H, 1- CH_2), 3,96-4,00 (t, 2H, 2- CH_2), 6,8 (s, 1H, 5''-CH-Im), 7,55 (s, 1H, 2''-CH-Im).

Ví dụ 2

Điều chế 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-2,6-dion (hợp chất 1)

2-(Imidazol-4-yl)-etanamit của axit pentandioic-1,5 (1g; 4,4mmol) và 10ml anhydrit propionic được nạp vào bình đáy bằng. Ba đương lượng natri axetat được bổ sung, và hỗn hợp này được để yên trong khi khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 12 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng phổ $^1\text{H-NMR}$. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng lượng dư gấp ba lần của nước trong khi làm lạnh và khuấy, và natri carbonat được bổ sung theo từng mẻ để đạt tới độ pH bằng 8-9. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat ba lần. Dung dịch hữu cơ gốc kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, và dung môi được loại bỏ. Lượng 1-(2-(1H-imidazol-4-

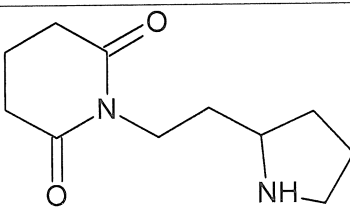
yl)ethyl)piperidin-2,6-ion thu được ở dạng tinh thể màu vàng nhạt là 0,37g (hiệu suất, 40%). $[M]^+207,9$. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ , m.d.: 1,85-1,91 (m, 2H, 4'- CH_2), 2,60-2,63 (t, 4H, 3',5'- CH_2), 2,73-2,77 (t, 2H, 1- CH_2), 3,95-4,00 (t, 2H, 2- CH_2), 6,8 (s, 1H, 5''-CH-Im), 7,52 (s, 1H, 2''-CH-Im).

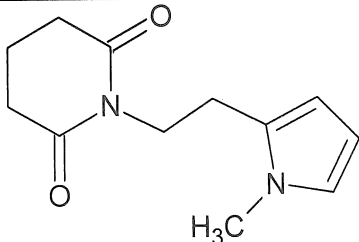
Ví dụ 3

Điều chế 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-2,6-dion (hợp chất 1)

2-(Imidazol-4-yl)-etanamit của axit pentandioic-1,5 (100g, 0,44mol), 80ml (0,85mol) anhydrit axetic (80ml, 0,85mol) và toluen (200ml) được bổ sung vào bình hình nón dung tích 1l có lắp thiết bị ngưng tụ hồi lưu. Huyền phù tạo ra được gia nhiệt cho đến khi chất rắn hòa tan, và dung dịch này được hồi lưu trong thời gian từ 6 đến 8 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và 300ml metanol được bổ sung vào dầu thu được, và dung môi được loại bỏ nhiều lần trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 300ml metylen clorua và 65ml triethylamin được bổ sung vào. Dung dịch tạo ra được cô trong chân không và để yên trong 18 giờ ở nhiệt độ $+4^\circ\text{C}$. Phần cặn được lọc qua phễu Buchner ($d=10\text{cm}$), rửa ba lần bằng isopropanol, và sấy ở $+70^\circ\text{C}$. Độ tinh khiết được kiểm soát bằng phương pháp TLC ($R_{f\text{sản phẩm}}$, 0,54; (1)). Trong trường hợp cần tinh chế thêm và làm trong, sản phẩm được tái kết tinh, và dung dịch sản phẩm nóng được xử lý đồng thời bằng muối than/cacbon. Lượng 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-2,6-dion thu được là 73,6g (hiệu suất, 80%). $[M+H]^+=208$, $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ , m.d.: 1,87-1,93 (m, 2H, 4'- CH_2), 2,61-2,65 (t, 4H, 3',5'- CH_2), 2,76-2,80 (t, 2H, 1- CH_2), 3,96-4,00 (t, 2H, 2- CH_2), 6,8 (s, 1H, 5''-CH-Im), 7,55 (s, 1H, 2''-CH-Im).

Các hợp chất sau đây được điều chế phương pháp được bộc lộ ở trên:

Hợp chất số	Công thức cấu trúc	Dữ liệu vật lý và hóa học
4		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,0 phút, $[M+H]^+=211$. HPLC trong điều kiện A: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 10,9 phút

11		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,08 phút, $[M+H]^+=220$, HPLC trong điều kiện A: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 17,5 phút
----	---	---

Ví dụ 4

Điều chế 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-2,6-dion (hợp chất 1)

Anhydrit glutaric (3,5g, 0,031mol) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-(imidazol-4-yl)-etanamit của axit pentandioic-1,5 (4,5g; 0,020mol) hòa tan trong khi gia nhiệt trong 25ml N,N'-formamit, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 100°C trong thời gian 4-6 giờ. Sự kết thúc phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp TLC hoặc phương pháp điện di. Dung môi được loại bỏ trong chân không, phần cặn giống dầu được hòa tan trong 50ml nước, và dung dịch này được cho đi qua cột nạp 70ml Amberlite IRA-96. Nước rửa giải chứa hợp chất mong muốn được thu hồi, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn dạng rắn thu được được tái kết tinh bằng clorofom. Lượng 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-2,6-dion thu được là 3,1g (75,6%).

Rf 0,43 (2). $[M]^+$ 207,9.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD), δ , m.d.: 1,87-1,93 (m, 2H, 4'- CH_2), 2,61-2,65 (t, 4H, 3',5'- CH_2), 2,76-2,80 (t, 2H, 1- CH_2), 3,96-4,00 (t, 2H, 2- CH_2), 6,8 (s, 1H, 5''-CH-Im), 7,55 (s, 1H, 2''-CH-Im).

HPLC trong điều kiện A: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 15,5 phút.

Phổ hồng ngoại Fourier (trong hạt KBr, ν , cm^{-1}): 3136, 3070, 2833 (-NH-val.), 1720, 1670 (CO, imit mạch vòng), 1339, 1257 (- CH_2 -). Theo thực nghiệm, %: S, 57,60; H, 6,12; N, 21,17, $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Theo lý thuyết, %: S, 57,96; H, 6,32; N, 20,28.

Ví dụ 5

Điều chế 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-2,6-dion (hợp chất 1)

2-(Imidazol-4-yl)-etanamit của axit pentandioic-1,5 (100g, 0,44mol), anhydrit propionic (102ml, 0,80mol) và toluen (200ml) được bổ sung vào bình

hình nón dung tích 1l có lắp thiết bị ngưng tụ hồi lưu. Huyền phù tạo ra được gia nhiệt cho đến khi chất rắn được hòa tan, và dung dịch này được hồi lưu trong thời gian 8 đến 9 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và 300ml metanol được bổ sung vào đầu thu được, và dung môi được loại bỏ nhiều lần trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong 300ml metylen clorua và 65ml triethylamin được bổ sung vào. Dung dịch tạo ra được cô trong chân không để làm bay hơi khoảng 70% metylen clorua và tiếp đó được để yên trong 18 giờ ở nhiệt độ 0 đến +4°C. Phần cặn được lọc, rửa ba lần bằng isopropanol, làm lạnh tới nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến -5°C. Sản phẩm thô được tái kết tinh, và dung dịch sản phẩm nóng được xử lý đồng thời bằng muối than/cacbon. Độ tinh khiết được kiểm soát bằng phương pháp TLC ($R_{f\text{sản phẩm}}$, 0,54; (1)). Dung dịch sản phẩm được lọc nóng trên hệ thống lọc "MILLIPORE" (0,45 μ m), và sấy chân không trong lò sấy ở nhiệt độ +70°C. Lượng 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)etyl)piperidin-2,6-dion thu được là 60,0g. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,81 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 2,58 (m, 6H, CH_2C , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3,83 (t, 2H, CH_2N , $J=7,8$ Hz); 6,77 (bs, 1H, CCH) 7,48 (bs, 1H, NCHN); 11,8 (bs, 1H, NH).

Ví dụ 6

Điều chế 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)etyl)piperidin-2-dion (hợp chất 1)

N^β -Glutarylhistamin (5,0g; 0,022mol) được gia nhiệt trong 12ml anhydrit axetic tới nhiệt độ 100°C trong thời gian 4-6 giờ. Sự kết thúc phản ứng được kiểm tra bằng phương pháp TLC hoặc phương pháp điện di. Dung môi được loại ra khỏi hỗn hợp phản ứng trong chân không, và phần cặn dạng rắn thu được được tái kết tinh bằng isopropanol. Lượng 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)etyl)piperidin-2,6-dion thu được là 3,7g (80%). R_f 0,43 (2). Theo thực nghiệm %: C 57,73; H 6,15; N 20,17, $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Theo lý thuyết: S, 57,96; H, 6,32; N, 20,28.

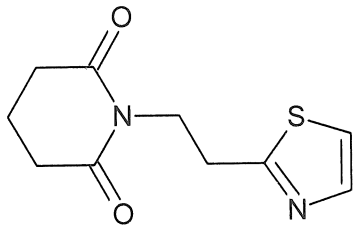
Ví dụ 7

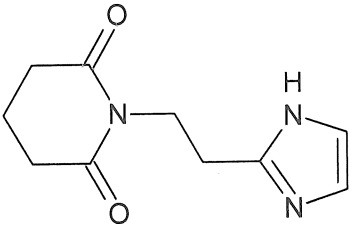
1-[2-(1H-benzothiazol-2-yl)etyl]piperidin-2-dion (hợp chất 7)

Hỗn hợp của axit 5-{[2-(1,3-benzothiazol-2-yl)etyl]amino}-5-oxopentanoic (22g; 0,075mol) và anhydrit axetic (23g; 0,225mol) được đun sôi trong 150ml dioxan trong 3 giờ. Dioxan được loại bỏ trong chân không, 200ml nước được bổ sung vào và hỗn hợp này được trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 30% tới độ

pH trung tính. Dầu kết tủa được nghiền trong tinh thể. Phần cặn được tinh chế bằng cách sắc ký (SiCO_2 60-100 μm , dung môi rửa giải: etylaxetat-hexan (1:1)). Lượng 1-[2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl]piperidin-2,6-dion thu được là 16,5g (79,9%). LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 2,26 phút, $[\text{M}+\text{H}]^+=275$. HPLC trong điều kiện A: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 9,34 phút. ^1H -NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,85 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,8$ Hz); 2,59 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,8$ Hz); 3,24 (t, 2H, CH_2S , $J=7,3$ Hz); 4,08 (t, 2H, CH_2N , $J=7,3$ Hz); 7,43, 7,49 (t, 1H, Ar, $J=7,6$ Hz); 7,96, 8,04 (d, 1H, Ar, $J=7,6$ Hz).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng phương pháp được bộc lộ ở trên:

Hợp chất số	Công thức cấu trúc	Dữ liệu vật lý và hóa học
6		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,43 phút, $[\text{M}+\text{H}]^+=225$. HPLC trong điều kiện D: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 31,28 phút. ^1H -NMR (400,13 MHz, DMSO-d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,82 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,5$ Hz); 2,58 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,5$ Hz); 3,12 (t, 2H, CH_2C , $J=7,4$ Hz); 3,97 (t, 2H, CH_2N , $J=7,4$ Hz); 7,58 (d, 1H, SCH, $J=3,2$ Hz); 7,70 (d, 1H, NCH, $J=3,2$ Hz)

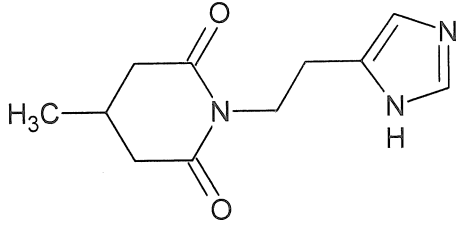
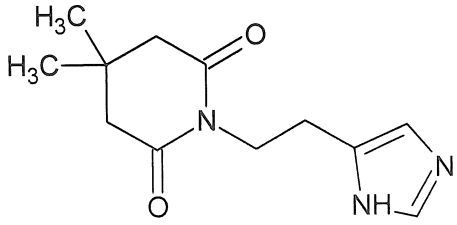
8		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,41 phút, $[M+H]^+=208$. HPLC trong điều kiện B: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 16,72 phút. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, m.d., J/Hz): 1,82 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) $J=6,5$ Hz); 2,57 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,5$ Hz); 2,72 (t, 2H, CH_2C, $J=7,5$ Hz); 3,90 (t, 2H, CH_2N, $J=7,5$ Hz); 6,86 (s, 2H, CHN); 11,72 (bs, 1H, NH)
---	---	---

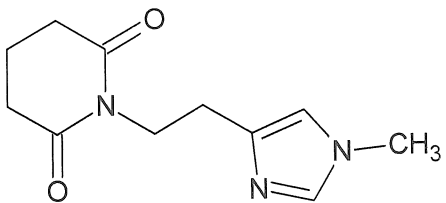
Ví dụ 8

1-[2-(1H-pyridyl-3-yl)ethyl]piperidin-2,6-dion (hợp chất 10)

2-(pyridyl-3-yl)-etanamit của axit pentandioic-1,5 (29,00g; 0,12mol) và anhydrous natri axetat (5,9g; 0,07mol) được hòa tan trong 200ml anhydrit axetic. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới trạng thái sôi lẫn lẫn và được hồi lưu tiếp trong 18 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung môi được loại bỏ trong chân không, và phần cặn được hòa tan trong 500ml diclometan, rửa hai lần bằng các phần 100ml dung dịch soda 3% và làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và dầu thu được được hòa tan trong dioxan. Dung dịch HCl 3M trong dioxan được bổ sung vào, và chất kết tủa được lọc và tái kết tinh bằng 125g isopropanol. Sản phẩm ở dạng hydroclorua được thu hồi với lượng 25g (hiệu suất, 80%). LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,5 phút, $[M+H]^+=218$. HPLC trong điều kiện D: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 16,72 phút. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,78 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,4$ Hz); 2,56 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,4$ Hz); 2,73 (t, 2H, CH_2C , $J=7,3$ Hz); 3,86 (t, 2H, CH_2N , $J=7,3$ Hz); 7,30 (dd, 1H, 5-Pyr, $J=7,8$, 4,5 Hz); 7,60 (d, 1H, 4-Pyr, $J=7,8$ Hz); 8,37 (d, 1H, 2-Pyr, $J=1,5$ Hz); 8,41 (dd, 1H, 6-Pyr, $J=4,5$, 1,5 Hz).

Các hợp chất sau đây được điều chế bằng phương pháp được bộc lộ ở trên:

Hợp chất số	Công thức cấu trúc	Dữ liệu vật lý và hóa học
2		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,5 phút, $[M+H]^+=222$. HPLC trong điều kiện D: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 19,7 phút. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,82 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,5$ Hz); 2,58 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,5$ Hz); 3,12 (t, 2H, CH_2C, $J=7,4$ Hz); 3,97 (t, 2H, CH_2N, $J=7,4$ Hz); 7,58 (d, 1H, SCH, $J=3,2$ Hz); 7,70 (d, 1H, NCH, $J=3,2$ Hz)
3		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,41 phút, $[M+H]^+=236$. HPLC trong điều kiện D: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 22,16 phút. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 0,91 (s, 6H, CH_3); 2,58 (m, 6H, CH_2C, CH_2CCH_2); 3,86 (t, 2H, CH_2N, $J=7,3$ Hz); 6,60, 6,85 (bs, 1H, CCH); 7,50 (bs, 1H, NCHN); 11,8 (bs, 1H, NH)

5		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,21 phút, $[M+H]^+=222$. HPLC trong điều kiện B: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 20,7 phút. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,82 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,4$ Hz); 2,53 (m, 2H, CH_2C); 2,58 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,4$ Hz); 3,57 (s, 3H, NMe); 3,80 (t, 2H, CH_2N, $J=7,8$ Hz); 6,85 (s, 1H, CCH); 7,42 (s, 1H, NCHN)
---	---	---

Ví dụ 9

1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-2,6-dion (hợp chất 1)

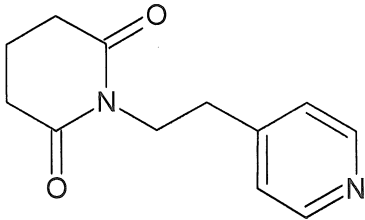
N,N'-dimetylformamit (60ml) và 2-(imidazol-4-yl)-etanamit của axit pentandioic-1,5 (20g) được nạp vào bình đáy bằng (250 ml). Carbonyldiimidazol (17,3g; 1,2 đương lượng) được bổ sung vào trong khi khuấy mạnh. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt tới 90°C trong thời gian 2 giờ. Phản ứng được theo dõi bằng phương pháp phổ $^1\text{H-NMR}$ (0,5ml mẫu được pha loãng bằng ete sulphuric, và chất kết tủa được hòa tan trong DMSO- d_6). Khi chất ban đầu là 2-(imidazol-4-yl)-etanamit của axit pentandioic-1,5 không còn trong khối phản ứng, khối này được làm nguội và rót vào thể tích gấp ba lần của metyl *tert*-butyl ete (180 ml). Hỗn hợp phản ứng được để yên trong 1 giờ, và chất kết tủa được lọc, rửa bằng 60ml metyl *tert*-butyl ete, và làm khô. Hiệu suất 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-2,6-dion dạng thô là 12,4g (67%).

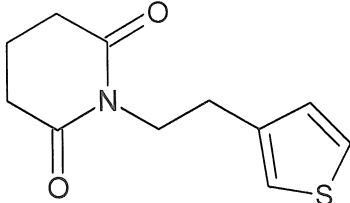
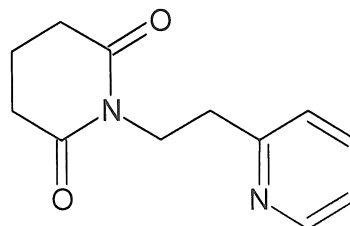
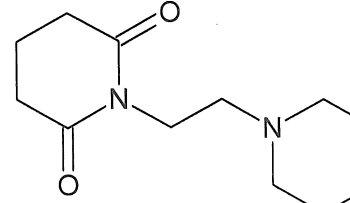
1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-2,6-dion dạng thô (12g) và isopropanol (36mg) được nạp vào bình đáy bằng dung tích 100ml. Hỗn hợp này

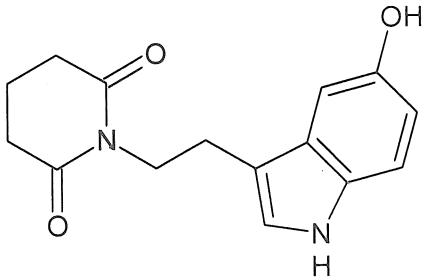
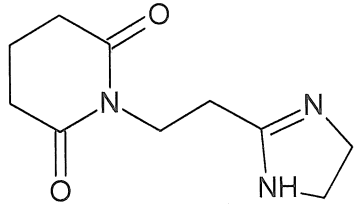
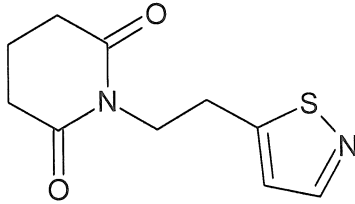
được gia nhiệt tới khi hòa tan hoàn toàn phần cặn, tiếp đó 1,2g than hoạt tính được bổ sung vào, và hỗn hợp này được để yên trong một giờ. Dung dịch này được lọc nóng qua tấm lọc bằng sứ đã được gia nhiệt sơ bộ. Phần cặn trên tấm lọc được rửa bằng 6ml isopropanol nóng. Dung dịch gốc đang nóng này được làm nguội tới nhiệt độ trong phòng và để yên trong đêm trong khi khuấy để kết tinh. Tinh thể kết tủa được lọc, rửa bằng 6ml isopropanol lạnh, và làm khô. Sau khi tái kết tinh, lượng 1-(2-(1H-imidazol-4-yl)ethyl)piperidin-2,6-dion thu được là 10,1g (84%). Sản phẩm được phân tích bằng phương pháp LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,57 phút; $[M+H]^+=208$.

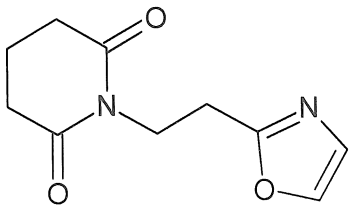
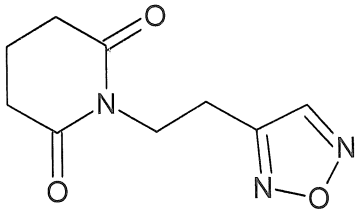
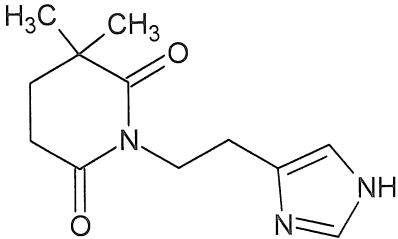
Các hợp chất 9, 12-115 thể hiện trong Bảng 3 được tổng hợp bằng các phương pháp tương tự.

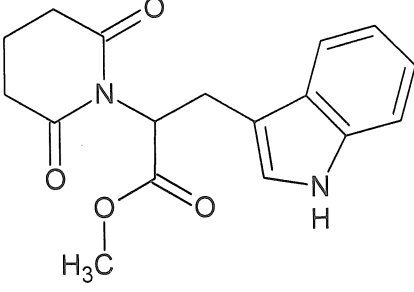
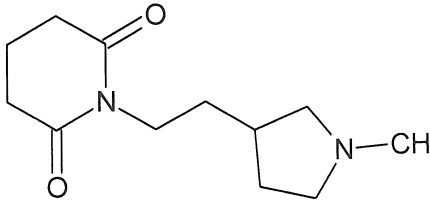
Bảng 3

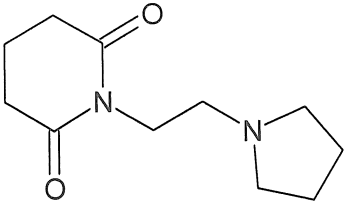
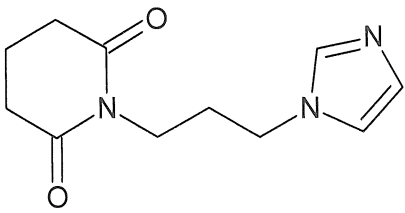
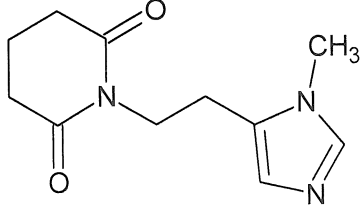
Hợp chất số	Công thức cấu trúc	Dữ liệu
9		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,21 phút, $[M+H]^+=219$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,82 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,4$ Hz); 2,58 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,4$ Hz); 3,08 (t, 2H, CH_2C , $J=7,3$ Hz); 3,96 (t, 2H, CH_2N , $J=7,3$ Hz); 7,90 (d, 2H, 3,5-Pyr, $J=7,8$ Hz); 8,80 (d, 2H, 2,6-Pyr, $J=7,8$ Hz)

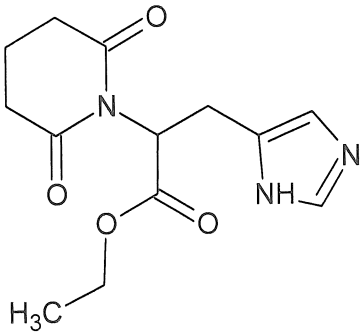
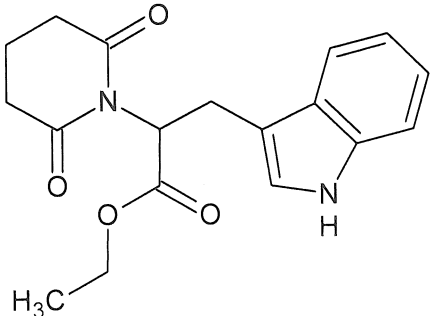
12		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,21 phút, $[M+H]^+=224$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,79 (quint, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,6$ Hz), 2,58 (t, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,6$ Hz), 2,72 (t, 2H, CH_2C, $J=7,8$ Hz), 3,84 (t, 2H, CH_2N, $J=7,8$ Hz), 6,97 (d, 1H, 4-thiophen, $J=4,6$ Hz), 7,20 (d, 1H, 2-thiophen, $J=3,1$ Hz), 7,45 (dd, 1H, 5-thiophen, $J=4,6, 3,1$ Hz)
13		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,21 phút, $[M+H]^+=219$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,80 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,4$ Hz); 2,55 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,4$ Hz); 3,20 (t, 2H, CH_2C, $J=7,3$ Hz); 4,0 (t, 2H, CH_2N, $J=7,3$ Hz); 7,82 (t, 1H, 4-Pyr, $J=4,5$ Hz); 7,85 (d, 1H, 3-Pyr, $J=7,8$ Hz); 8,41 (t, 1H, 5-Pyr, $J=1,5$ Hz); 8,67 (d, 1H, 6-Pyr, $J=4,5$ Hz).
14		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,21 phút, $[M+H]^+=225$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,3-1,4 (m, 6H, morph), 1,75 (quint, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,6$ Hz), 2,25 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{N-morph}$), 2,3 (m, 4H, morph), 2,6 (t, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,6$ Hz), 3,7 (m, 3H, CH_2N)

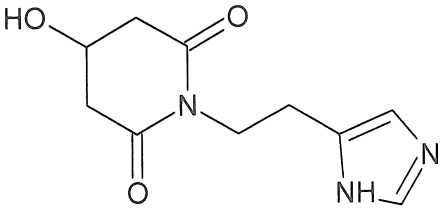
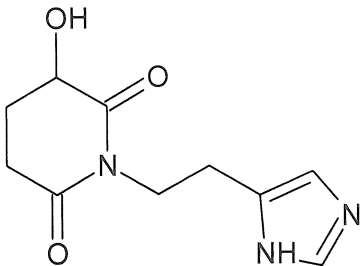
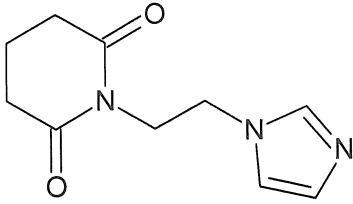
15		$[M+H]^+=273$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,82 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,8$ Hz); 3,89 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,8$ Hz); 6,63 (d, 1H, Indol-6, $J=8,6$ Hz); 6,75 (s, 1H, Indol-4); 7,16 (s, 1H, Indol-2); 7,43 (d, 1H, Indol-7, $J=8,6$ Hz); 8,68 (bs, 1H, OH); 10,74 (s, 1H, NH)
16		$[M+H]^+=210$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,73 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 3,34 (bs, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$); 3,99 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 5,70 (bs, 1H, NH)
17		$[M+H]^+=191$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,94 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 6,91 (s, 1H, SCCH); 8,11 (s, 1H, SNCH)

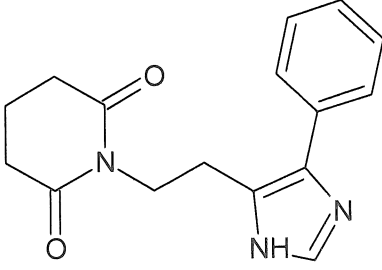
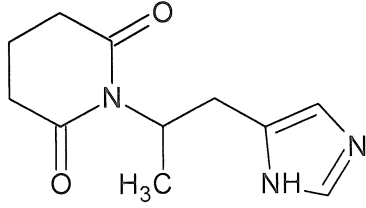
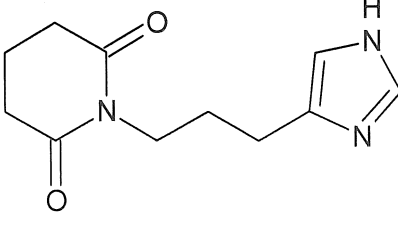
18		$[M+H]^+ = 209$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,94 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 7,76 (s, 1H, CNCH); 8,11 (s, 1H, CNHCH)
19		$[M+H]^+ = 210$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 7,76 (s, 1H, CH)
20		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,21 phút, $[M+H]^+ = 236$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,14 (s, 6H, CH_3), 1,73 (t, 2H, CH_2Me , $J=6,7$ Hz), 2,59 (t, 2H, CH_2C , $J=7,5$ Hz), 2,64 (t, 2H, CH_2CO , $J=6,7$ Hz), 3,83 (t, 2H, CH_2N , $J=7,5$ Hz), 6,75 (s, 1H, CCH), 7,48 (s, 1H, NHN), 11,79 (s, 1H, COOH).

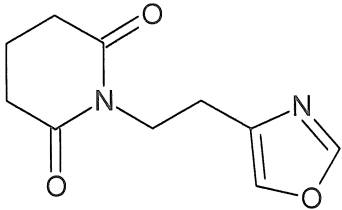
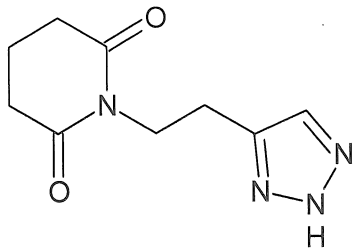
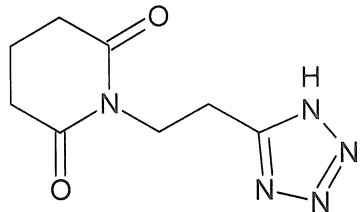
21		$[M+H]^+ = 315$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,65 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,09 (d, 2H, CCH_2CHN, $J=11,7$ Hz); 3,67 (s, 3H, CH_3); 4,16 (t, 1H, NCHCH_2, $J=11,7$ Hz); 6,99 (dd, 1H, Indol-5, $J=7,4$ Hz, $J=7,7$ Hz); 7,04 (dd, 1H, Indol-6, $J=7,9$ Hz, $J=7,4$ Hz); 7,09 (s, 1H, Indol-2); 7,31 (d, 1H, Indol-7, $J=7,9$ Hz); 7,52 (d, 1H, Indol-4, $J=7,7$ Hz); 10,83 (s, 1H, NH)
22		$[M+H]^+ = 225$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,77 (dt, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=8,5$ Hz, $J=7,0$ Hz); 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,05 (dt, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=6,0$ Hz, $J=8,3$ Hz); 2,13 (m, 1H, CH); 2,26 (s, 3H, CH_3); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,01 (d, 2H, $\text{CHCH}_2\text{NCH}_3$, $J=7,2$ Hz); 3,06 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NCH}_3$, $J=8,3$ Hz); 3,68 (t, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz)

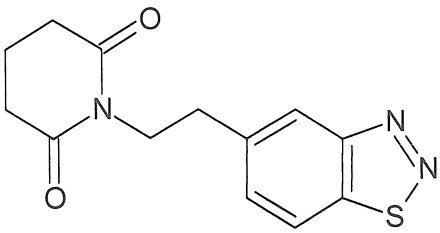
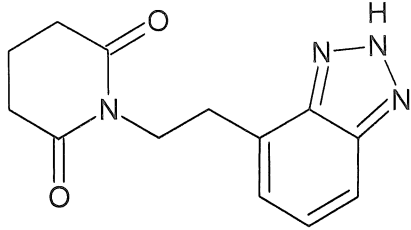
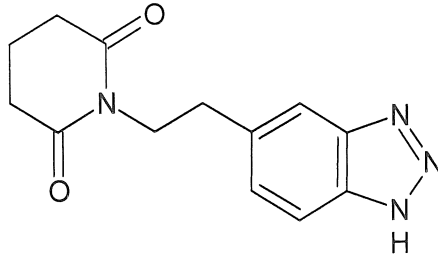
23		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,21 phút, $[M+H]^+=211$. $^1\text{H-NMR}$ (300,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,91 (m, 6H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,65 (t, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,5$ Hz), 2,99 (s, 2H, NCH_2), 3,24 (d, 2H, NCH_2, $J=5,1$ Hz), 3,53 (s, 2H, NCH_2), 3,96 (t, 2H, CONCH_2, $J=5,9$ Hz), 10,80 (s, 1H, HCl),
24		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,21 phút, $[M+H]^+=222$. $^1\text{H-NMR}$ (300,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (m, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,57 (m, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 3,64 (t, 2H, NCH_2, $J=7,0$ Hz), 3,94 (t, 2H, NCH_2, $J=7,0$ Hz), 6,87(s, 1H, CHN=); 7,15 (s, 1H, CHN); 7,60 (s, 1H, NCHN)
25		$[M+H]^+=222$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,28 (s, 3H, CH_3); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 6,70 (s, 1H, NCHC); 7,39 (s, 1H, NCHNCH_3)

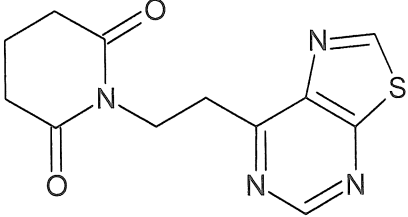
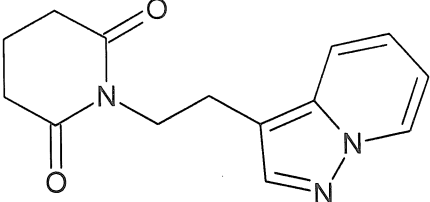
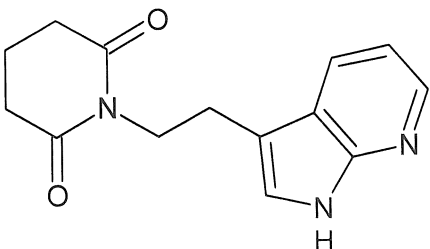
26		$[M+H]^+=280$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,22 (t, 3H, CH_3, $J=7,1$ Hz); 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,56 (d, 2H, NHCCH_2CHC, $J=12,1$ Hz); 2,65 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 4,12 (quint, 2H, COCH_2CH_3, $J=7,1$ Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCH_2C, $J=12,1$ Hz); 6,79 (s, 1H, NCHC); 8,03 (s, 1H, NCHNH); 8,26 (bs, 1H, NH)
27		$[M+H]^+=329$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,22 (t, 3H, CH_3, $J=7,1$ Hz); 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,65 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,09 (d, 2H, CCH_2CHN, $J=11,7$ Hz); 4,12 (quint, 2H, COCH_2CH_3, $J=7,1$ Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCH_2C, $J=11,7$ Hz); 6,99 (dd, 1H, Indol-5, $J=7,4$ Hz, $J=7,7$ Hz); 7,04 (dd, 1H, Indol-6, $J=7,9$ Hz, $J=7,4$ Hz); 7,09 (s, 1H, Indol-2); 7,31 (d, 1H, Indol-7, $J=7,9$ Hz); 7,52 (d, 1H, Indol-4, $J=7,7$ Hz); 10,83 (s, 1H, NH)

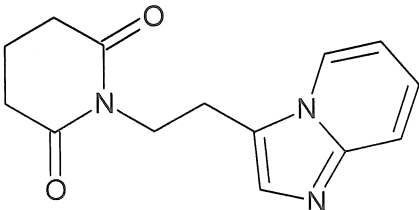
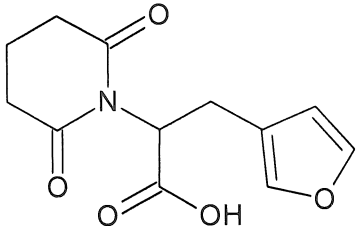
28		$[M+H]^+=224$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 2,54 (d, 4H, $\text{C(O)CH}_2\text{CHOH}$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 3H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,94 (t, 1H, NCCH_2CHOH, $J=7,5$ Hz); 5,24 (bs, 1H, OH); 6,86 (s, 1H, NCHC); 7,61 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (bs, 1H, NH)
29		$[M+H]^+=224$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,67 (dt, 2H, CH_2CHOH, $J=8,4$ Hz, $J=12,5$ Hz); 2,48 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$, $J=12,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 4,60 (t, 1H, CHOH, $J=8,4$ Hz); 5,38 (bs, 1H, OH); 6,86 (s, 1H, NCHC); 7,61 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (s, 1H, NH)
30		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,21 phút, $[M+H]^+=208$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,78 (quint, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,4$ Hz), 2,55 (t, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,5$ Hz), 3,94 (t, 2H, CH_2N, $J=6,1$ Hz), 4,05 (t, 2H, CH_2N, $J=6,1$ Hz), 6,82 (s, 1H, CHN=); 7,09 (s, 1H, CHN); 7,54 (s, 1H, NCHN)

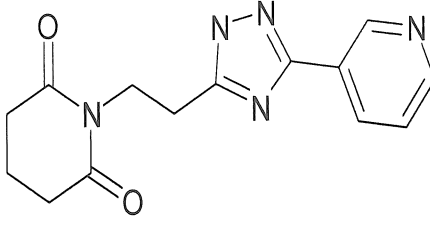
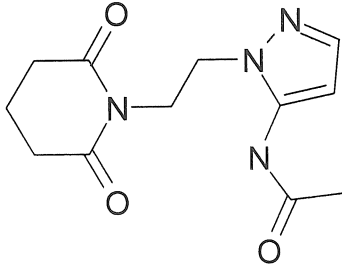
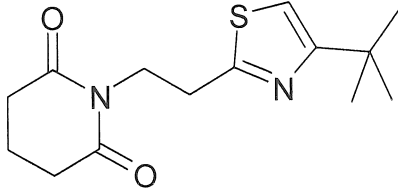
31		$[M+H]^+=284$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 7,23 (d, 1H, <i>p</i>-Ph, $J=7,4$ Hz); 7,39 (dd, 2H, <i>m</i>-Ph, $J=7,6$ Hz, $J=7,4$ Hz); 7,70 (d, 2H, <i>o</i>-Ph, $J=7,6$ Hz); 8,03 (s, 1H, NCHNH); 8,50 (s, 1H, NH)
32		$[M+H]^+=222$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,16 (d, 3H, CH_3, $J=7,0$ Hz); 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,63 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,14 (d, 2H, $\text{CCH}_2\text{CHCH}_3$, $J=9,5$ Hz); 3,94 (quint, 1H, $\text{CH}_2\text{CNCHCH}_3$, $J=7,0$ Hz, $J=9,5$ Hz); 6,87 (s, 1H, NCHC); 7,81 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (s, 1H, NH)
33		$[M+H]^+=222$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,16 (d, 3H, CH_3, $J=7,0$ Hz); 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,63 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,14 (d, 2H, CCH_2CHN, $J=9,5$ Hz); 3,94 (quint, 1H, CCH_2CHN, $J=7,0$ Hz, $J=9,5$ Hz); 6,87 (s, 1H, CCHN); 7,81 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (s, 1H, NH)

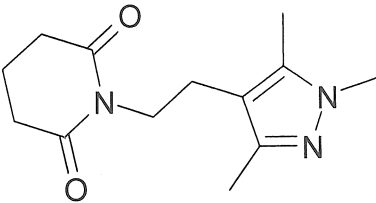
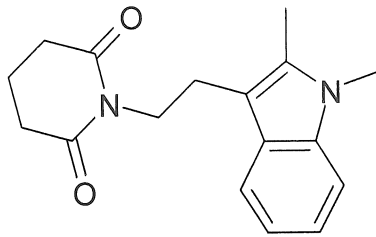
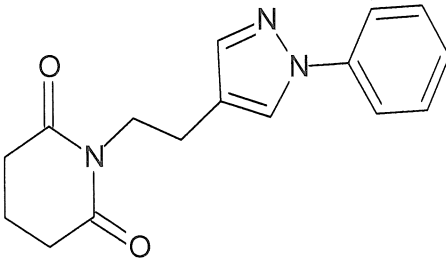
34		$[M+H]^+=209$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 7,95 (s, 1H, OCHC); 8,84 (s, 1H, OCHNC)
35		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,21 phút, $[M+H]^+=209$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,82 (quint, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,5$ Hz), 2,58 (t, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,5$ Hz), 2,79 (t, 2H, CH_2C, $J=7,6$ Hz), 3,87 (t, 2H, CH_2N, $J=7,6$ Hz), 7,59 (s, 1H, CHN=)
36		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,21 phút, $[M+H]^+=210$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,83 (quint, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,5$ Hz), 2,57 (t, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,5$ Hz), 3,04 (t, 2H, CH_2C, $J=7,2$ Hz), 3,95 (t, 2H, CH_2N, $J=7,2$ Hz), 16,09 (s, 1H, NH)

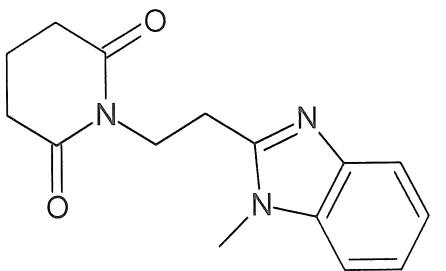
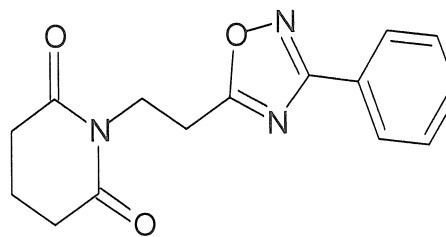
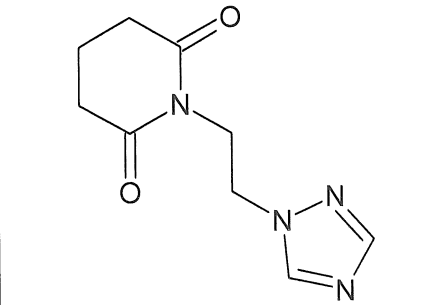
37		$[M+H]^+=242$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,51 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,1$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,89 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,1$ Hz); 7,33 (d, 1H, CCHCHC, $J=8,3$ Hz); 7,58 (s, 1H, NCCHC); 8,11 (d, 1H, SCCHCHC, $J=8,3$ Hz)
38		$[M+H]^+=259$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,95 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,1$ Hz); 3,89 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,1$ Hz); 7,14 (d, 1H, $\text{CHCCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,5$ Hz); 7,23 (dd, 1H, CHCHCH, $J=7,5$ Hz, $J=8,2$ Hz); 8,07 (d, 1H, NCCH, $J=8,2$ Hz); 15,40 (bs, 1H, NH)
39		$[M+H]^+=259$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,51 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,1$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,40 (s, 1H, NH); 3,89 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,1$ Hz); 7,33 (d, 1H, NHCCHCHC, $J=8,1$ Hz); 7,58 (s, 1H, NCCHC); 8,31 (d, 1H, NHCCHCHC, $J=8,1$ Hz)

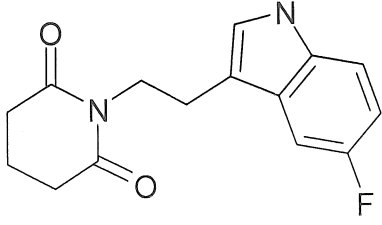
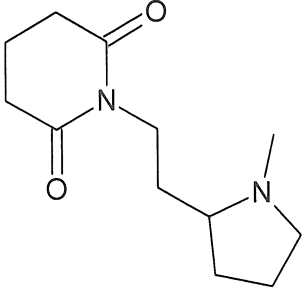
40		$[M+H]^+=243$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 8,43 (s, 1H, NCHN); 9,31 (s, 1H, SCHN)
41		$[M+H]^+=258$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,95 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,1$ Hz); 3,89 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,1$ Hz); 6,88 (t, 1H, NNCHCHCH, $J=6,9$ Hz); 7,43 (dd, 1H, NNCHCHCH, $J=6,8$ Hz, $J=8,9$ Hz); 7,63 (s, 1H, NCHC); 7,80 (d, 1H, NNCCH, $J=8,9$ Hz); 8,71 (d, 1H, NNCHCHCH, $J=6,9$ Hz)
42		$[M+H]^+=258$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,82 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=8,8$ Hz); 3,89 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=8,8$ Hz); 7,15 (s, 1H, Indol-2); 7,61 (dd, 1H, Indol-5, $J=5,6$ Hz, $J=8,1$ Hz); 8,11 (d, 1H, Indol-4, $J=8,1$ Hz); 8,45 (d, 1H, Indol-6, $J=5,6$ Hz); 12,28 (s, 1H, NH)

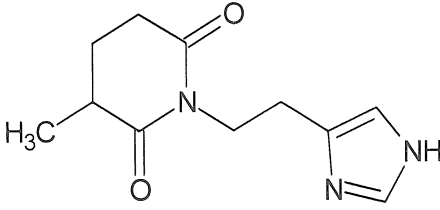
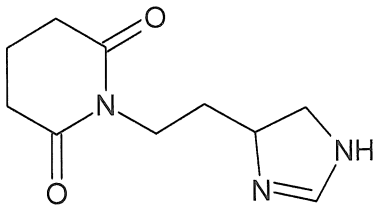
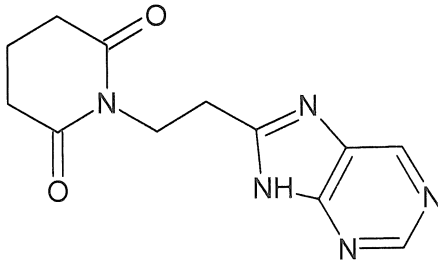
43		$[M+H]^+ = 258$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 6,87 (s, 1H, NCHC); 7,13 (dd, 1H, NCHCH, $J=7,0$ Hz, $J=6,8$ Hz); 7,46 (dd, 1H, NCCHCH, $J=6,8$ Hz, $J=9,0$ Hz); 7,66 (d, 1H, NCCHCH, $J=9,0$ Hz); 8,57 (d, 1H, CH_2CNCHCH, $J=7,0$ Hz)
44		$[M+H]^+ = 252$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,65 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,09 (d, 2H, $\text{CCH}_2\text{CHCOOH}$, $J=11,7$ Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCH_2, $J=11,7$ Hz); 6,35 (s, 1H, OCHCHC); 7,41 (s, 1H, OCHC); 7,53 (s, 1H, OCHCHC); 10,01 (s, 1H, OH)

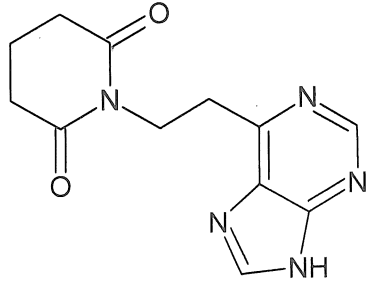
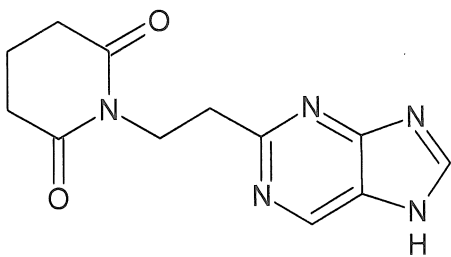
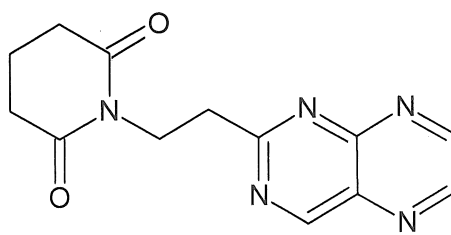
45		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,07 phút, $[M]^+ = 285$. $^1\text{H-NMR}$ (D_6-DMSO, 400 MHz) δ_{H}, 1,79-1,88 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,57 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,90 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,98 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7,46 (dd, $J=8,0, 4,8$ Hz, 1H, CCHCHCHNCH), 8,27 (ddd, $J=8,0, 2,4, 1,6$ Hz, 1H, CCHCHCHNCH), 8,58 (dd, $J=4,8, 1,6$ Hz, 1H, CCHCHCHNCH), 9,13 (d, $J=2,4$ Hz, 1H, CCHCHCHNCH), 13,88 (bs, 1H, NH(triazol)).
46		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,97 phút, $[M+H]^+ = 265$. $^1\text{H-NMR}$ (D_6-DMSO, 400 MHz) δ_{H}, 1,77-1,84 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1,93 (s, CH_3), 2,54 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,97 (t, $J=6,4$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,04 (t, $J=6,4$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 6,37 (d, $J=1,6$ Hz, 1H, CH(pyrazol)), 7,47 (d, $J=1,6$ Hz, 1H, CH(pyrazol)), 10,20 (bs, 1H, NH)
47		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,56 phút, $[M+H]^+ = 281$. $^1\text{H-NMR}$ (D_6-DMSO, 400 MHz) δ_{H}, 1,25 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1,77-1,84 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,56 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,06 (t, $J=7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,95 (t, $J=7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7,04 (s, 1H, CH(thiazol)).

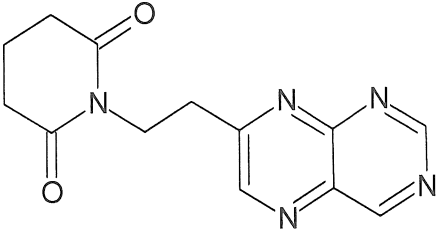
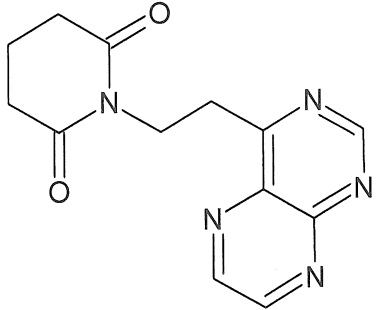
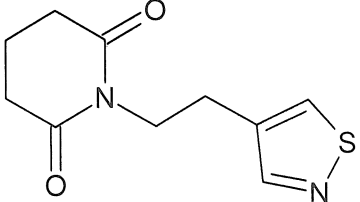
48		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,16 phút, $[M+H]^+=250$, $^1\text{H-NMR}$ (D_6-DMSO, 400 MHz) δ_{H}, 1,74-1,82 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,03 (s, 3H, CCH_3), 2,11 (s, 3H, CCH_3), 2,38 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2,56 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,57 (s, 3H, NCH_3), 3,59 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$).
49		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,71 phút, $[M+H]^+=285$. $^1\text{H-NMR}$ (D_6-DMSO, 400 MHz) δ_{H}, 1,71-1,79 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,34 (s, 3H, CCH_3), 2,56 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,77 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,62 (s, 3H, NCH_3), 3,75 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 6,97 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,04 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,30 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,48 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4).
50		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,15 phút, $[M+H]^+=284$. $^1\text{H-NMR}$ (D_6-DMSO, 400 MHz) δ_{H}, 1,77-1,84 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,59 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,64 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,85 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7,25 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7,45 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7,55 (s, 1H, $\text{CH}(\text{pyrazol})$), 7,77 (d, $J=8,0$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 8,28 (s, 1H, $\text{CH}(\text{pyrazol})$).

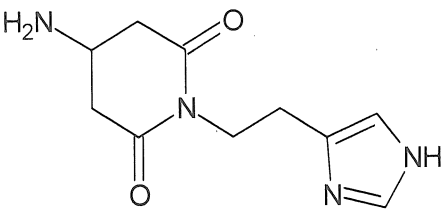
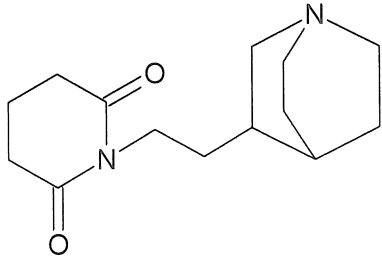
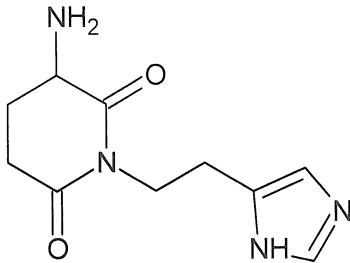
51		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,01 phút, $[M+H]^+=272$. $^1\text{H-NMR}$ (D_6-DMSO, 400 MHz) δ_{H}, 1,78-1,86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,56 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,01 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,74 (s, 3H, CH_3), 4,05 (t, $J=8,0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7,13 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,18 (t, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,45 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4), 7,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1H, C_6H_4).
52		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,24 phút, $[M+H]^+=286$. $^1\text{H-NMR}$ (D_6-DMSO, 400 MHz) δ_{H}, 1,79-1,87 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,58 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,16 (t, $J=7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,07 (t, $J=7,2$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7,51-7,58 (m, 3H, $\text{CH}(\text{Ph})$), 7,97 (dd, $J=8,0, 1,6$ Hz, 2H, $\text{CH}(\text{Ph})$).
53		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,94 phút, $[M+H]^+=209$. $^1\text{H-NMR}$ (D_6-DMSO, 400 MHz) δ_{H}, 1,76-1,83 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,53 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 4,00 (t, $J=6,4$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 4,27 (t, $J=6,4$ Hz, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7,86 (s, 1H, $\text{CH}(\text{triazol})$), 8,43 (s, 1H, $\text{CH}(\text{triazol})$).

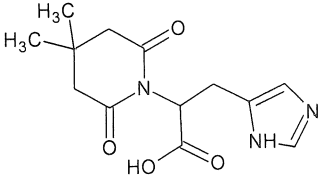
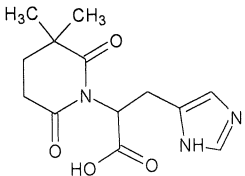
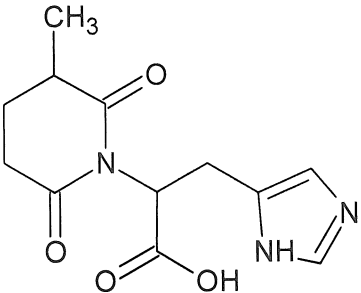
54		$[M+H]^+ = 255$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,82 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,8$ Hz); 3,89 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,8$ Hz); 6,91 (d, 1H, Indol-6, $J=9,0$ Hz); 7,16 (s, 1H, NHCHC); 7,22 (s, 1H, Indol-4); 7,34 (d, 1H, Indol-7, $J=9,0$ Hz); 10,75 (s, 1H, NH)
55		$[M+H]^+ = 225$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,60 (dt, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,3$ Hz, $J=7,1$ Hz); 1,83 (t, 2H, $\text{CH}_3\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=6,4$ Hz); 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,06 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,36 (s, 3H, CH_3); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,06 (t, 2H, CH_3NCH_2, $J=6,4$ Hz); 3,44 (quint, 1H, CH, $J=7,0$ Hz); 3,68 (t, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,1$ Hz)

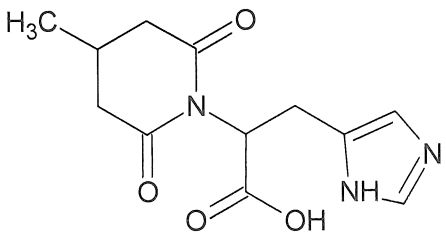
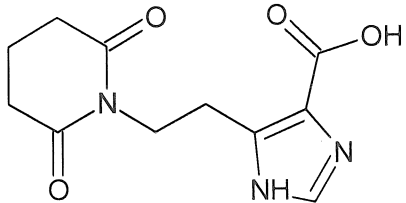
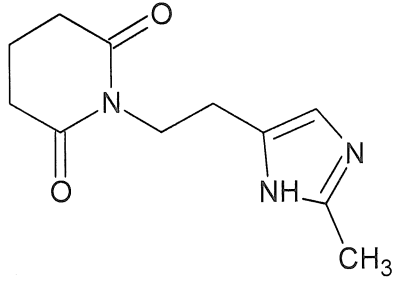
56		$[M+H]^+=222$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,03 (d, 3H, CH_3, $J=6,7$ Hz); 1,69 (dt, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3$, $J=8,5$ Hz, $J=7,5$ Hz); 2,12 (tq, 1H, CNCCHCH_3, $J=8,5$ Hz, $J=6,7$ Hz); 2,54 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 6,86 (s, 1H, NHCHC); 7,56 (s, 1H, NH); 7,61 (s, 1H, NCHNH)
57		$[M+H]^+=210$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,60 (dt, 2H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=11,2$ Hz, $J=8,0$ Hz); 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,67 (d, 1H, NCHCH_2NH, $J=7,5$ Hz); 3,68 (t, 1H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,0$ Hz); 4,05 (tt, 1H, $\text{NCHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,5$ Hz, $J=11,2$ Hz); 8,31 (s, 1H, NCH); 8,73 (s, 1H, NH)
58		$[M+H]^+=260$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,94 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,2$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,2$ Hz); 8,90 (s, 1H, NCHN); 9,08 (s, 1H, NCHC); 13,60 (s, 1H, NH)

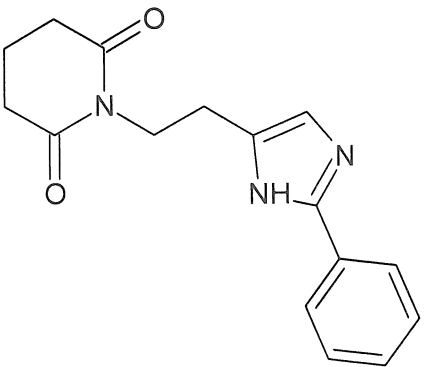
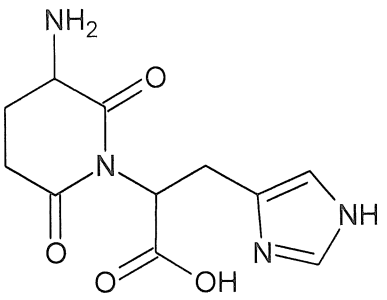
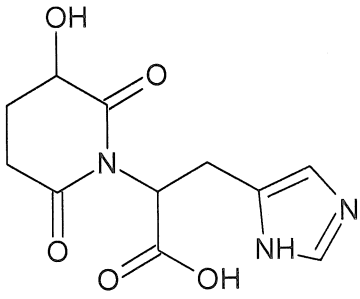
59		$[M+H]^+=260$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 8,55 (s, 1H, NHCHN); 8,79 (s, 1H, NCHNC); 12,91 (s, 1H, NH)
60		$[M+H]^+=260$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,94 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,2$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,2$ Hz); 8,67 (s, 1H, NHCHN); 8,95 (s, 1H, NHCCHNC); 12,55 (s, 1H, NH)
61		$[M+H]^+=272$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,94 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $J=7,2$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $J=7,2$ Hz); 8,94 (s, 2H, NCHCHN); 8,95 (s, 1H, NCHCCN); 8,98 (s, 1H, NCHCHN)

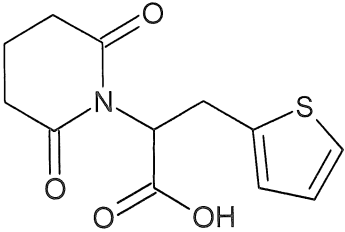
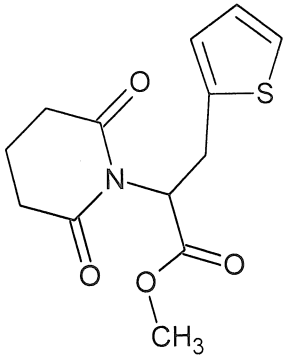
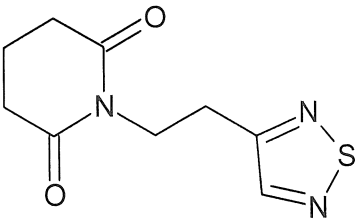
62		$[M+H]^+=272$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $J=7,0$ Hz); 8,75 (s, 1H, CCHN); 8,90 (s, 1H, NCHN); 9,08 (s, 1H, NCCCHN)
63		$[M+H]^+=272$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CN}$, $J=7,0$ Hz); 8,60 (s, 1H, NCNCHCH); 8,79 (s, 1H, CNCHN); 8,98 (s, 1H, NCNCHCH)
64		$[M+H]^+=191$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,95 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=6,6$ Hz); 3,89 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=6,6$ Hz); 7,72 (s, 1H, SCHC); 8,11 (s, 1H, NCHC)

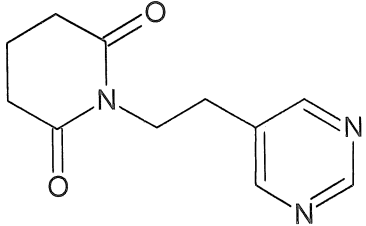
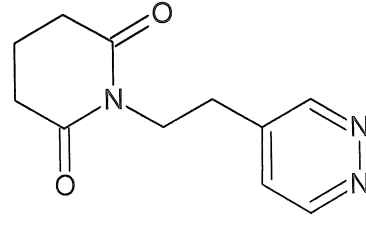
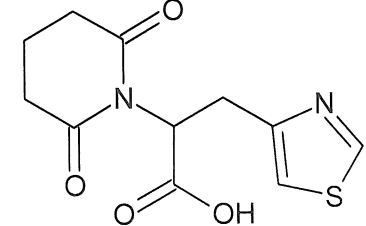
65		$[M+H]^+=223$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 2,53 (d, 4H, $\text{CCH}_2\text{CHNH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 3,89 (t, 1H, $\text{NCCH}_2\text{CHNH}_2$); 3,91 (bs, 2H, NH_2); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 6,86 (s, 1H, NHCHC); 7,56 (bs, 1H, NH); 7,61 (s, 1H, NCHNH)
66		$[M+H]^+=251$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,53 (s, 5H, $\text{CHCHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 1,54 (q, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}$, $J=8,3$ Hz); 1,77 (td, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz, $J=6,0$ Hz); 1,84 (quint, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,04 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,76 (d, 2H, $\text{NCH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=8,2$ Hz); 2,97 (t, 4H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}$, $J=8,3$ Hz); 3,68 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz)
67		$[M+H]^+=223$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,70 (dt, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}_2$, $J=12,0$ Hz, $J=12,5$ Hz); 2,48 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}_2$, $J=12,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 3,97 (s, 2H, NH_2); 5,98 (t, 1H, CNCCHNH_2, $J=12,0$ Hz); 6,86 (s, 1H, NCHC); 7,61 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (s, 1H, NH)

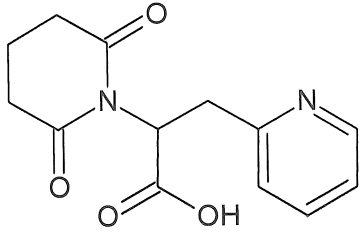
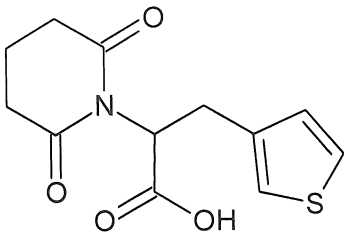
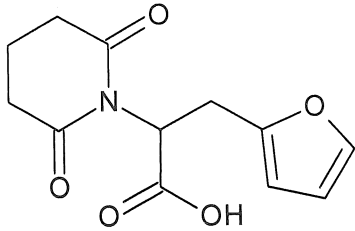
68		$[M+H]^+=279$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,01 (s, 6H, CH_3); 2,52 (s, 4H, CH_2CCH_2); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 4,15 (t, 1H, CCH_2CHNC, $J=7,0$ Hz); 6,86 (s, 1H, NCHC); 7,61 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (s, 1H, NH); 10,01 (s, 1H, OH)
69		$[M+H]^+=279$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 0,85 (s, 3H, CH_3); 1,19 (s, 3H, CH_3); 1,69 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3$, $J=7,5$ Hz); 2,48 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCH}_3$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 4,15 (t, 1H, CCH_2CHNC, $J=7,0$ Hz); 6,86 (s, 1H, NCHC); 7,61 (s, 1H, NCHNH); 8,24 (s, 1H, NH); 10,01 (s, 1H, OH)
70		$[M+H]^+=266$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,03 (d, 3H, CH_3, $J=6,7$ Hz); 1,69 (dt, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHCH}_3$, $J=8,5$ Hz, $J=7,5$ Hz); 2,12 (tq, 1H, CCHCH_3, $J=8,5$ Hz, $J=6,7$ Hz); 2,54 (t, 2H, CH_2CNCHC, $J=7,5$ Hz); 2,56 (d, 2H, CCH_2CHCOH, $J=12,1$ Hz); 4,16 (t, 1H, CH_2CNCHC, $J=12,1$ Hz); 6,79 (s, 1H, NCHC); 8,03 (s, 1H, NCHNH); 8,26 (s, 1H, NH); 10,01 (s, 1H, OH)

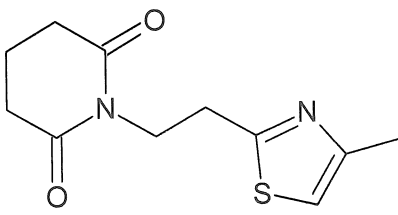
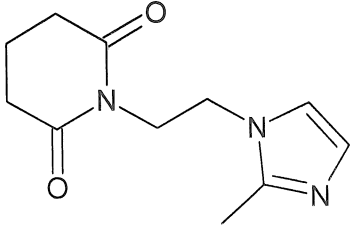
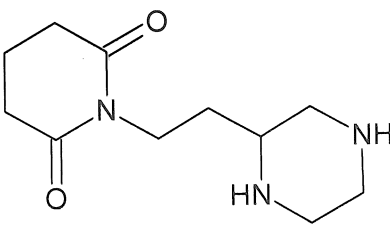
71		$[M+H]^+=266$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 0,86 (d, 3H, CH_3, $J=6,2$ Hz); 1,90 (m, 1H, $\text{NCCH}_2\text{CHCH}_3$); 2,52 (d, 4H, CH_2CHCH_2, $J=7,5$ Hz); 2,56 (d, 2H, $\text{CCH}_2\text{CHCOOH}$, $J=12,1$ Hz); 4,16 (t, 1H, CNCHCOH, $J=12,1$ Hz); 6,79 (s, 1H, NCHC); 8,03 (s, 1H, NCHNH); 8,26 (s, 1H, NH); 10,01 (s, 1H, OH)
72		$[M+H]^+=252$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (s, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 3,93 (s, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 8,03 (s, 1H, CH); 8,50 (s, 1H, NH); 11,18 (bs, 1H, OH)
73		$[M+H]^+=222$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,47 (s, 3H, CH_3); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 6,45 (s, 1H, CH); 11,70 (s, 1H, NH)

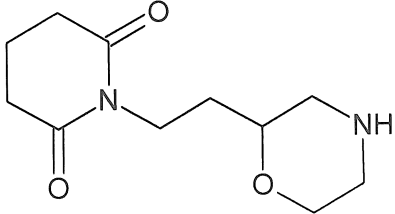
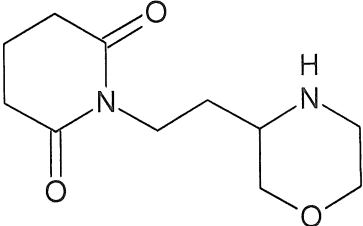
74		$[M+H]^+=284$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=7,0$ Hz); 6,87 (s, 1H, NCHC); 7,60 (dd, 2H, <i>m</i>-Ph, $J=7,8$ Hz, $J=7,4$ Hz); 7,62 (d, 1H, <i>p</i>-Ph, $J=7,4$ Hz); 8,31 (d, 2H, <i>o</i>-Ph, $J=7,8$ Hz); 11,45 (s, 1H, <u>NH</u>)
75		$[M+H]^+=267$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,70 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHNH}_2$); 2,48 (t, 2H, CH_2CNCHC, $J=12,5$ Hz); 2,56 (d, 2H, $\text{CCH}_2\text{CHCOOH}$, $J=12,1$ Hz); 3,97 (s, 2H, NH_2); 4,16 (t, 1H, CH_2CNCHC, $J=12,1$ Hz); 5,98 (t, 1H, CNCCHNH_2, $J=12,0$ Hz); 6,79 (s, 1H, NHCHC); 7,56 (s, 1H, NH); 8,03 (s, 1H, NCHNH); 10,01 (s, 1H, OH)
76		$[M+H]^+=268$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,67 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHOH}$, $J=8,4$ Hz); 2,48 (t, 2H, CH_2CNCHC, $J=12,5$ Hz); 2,56 (d, 2H, CCH_2CHCOH, $J=12,1$ Hz); 4,16 (t, 1H, CH_2CNCHC, $J=12,1$ Hz); 4,60 (t, 1H, CNCCHOH, $J=8,4$ Hz); 5,38 (s, 1H, OH); 6,79 (s, 1H, NCHC); 8,03 (s, 1H, NCHNH); 8,26 (s, 1H, NH); 10,01 (s, 1H, COOH)

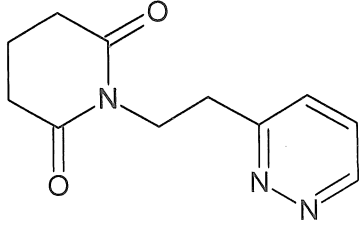
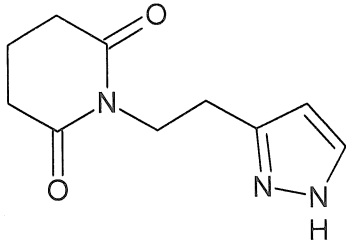
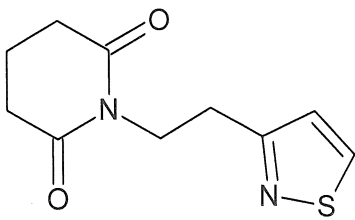
77		$[M+H]^+=234$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,65 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,03 (d, 2H, $\text{CCH}_2\text{CHCOOH}$, $J=10,5$ Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCH_2, $J=10,5$ Hz); 6,84 (d, 1H, SCHCH, $J=3,4$ Hz); 6,97 (dd, 1H, SCHCH, $J=5,0$ Hz); 7,39 (d, 1H, SCHCH, $J=5,0$ Hz); 10,01 (bs, 1H, OH)
78		$[M+H]^+=248$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,65 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,03 (d, 2H, SCCH_2CHC, $J=10,5$ Hz); 3,67 (s, 3H, CH_3); 4,16 (t, 1H, NCHCOCH_3, $J=10,5$ Hz); 6,84 (d, 1H, SCHCH, $J=3,4$ Hz); 6,97 (dd, 1H, SCHCHCH, $J=5,0$ Hz, $J=3,4$ Hz); 7,39 (d, 1H, SCH, $J=5,0$ Hz)
79		$[M+H]^+=192$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 7,76 (s, 1H, CH)

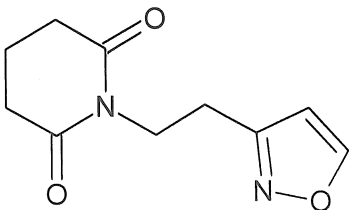
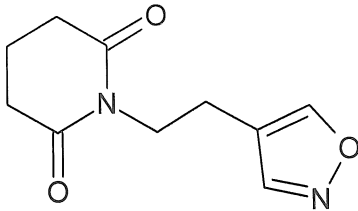
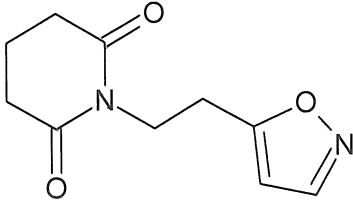
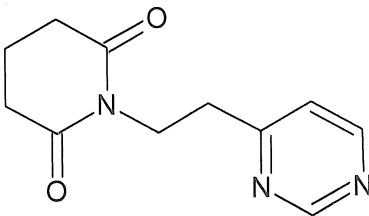
80		$[M+H]^+=220$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,95 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=6,6$ Hz); 3,89 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=6,6$ Hz); 8,32 (s, 2H, CH_2CCH); 8,97 (s, 1H, NCHN)
81		$[M+H]^+=220$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,95 (t, 2H, $\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=8,1$ Hz); 3,89 (t, 2H, $\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=8,1$ Hz); 7,38 (d, 1H, CCHCHN , $J=5,0$ Hz); 9,20 (d, 1H, CCHCHN , $J=5,0$ Hz); 9,28 (s, 1H, CCHN)
82		$[M+H]^+=235$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,65 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,74 (d, 2H, $\text{CCH}_2\text{CHCOOH}$, $J=12,1$ Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCH_2C , $J=12,1$ Hz); 7,22 (s, 1H, SCHC); 8,98 (s, 1H, SCHN); 10,01 (bs, 1H, OH)

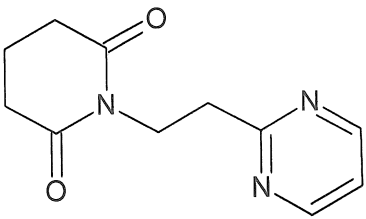
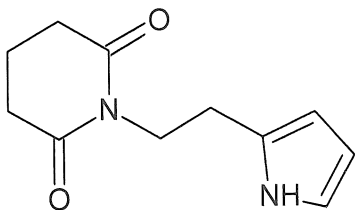
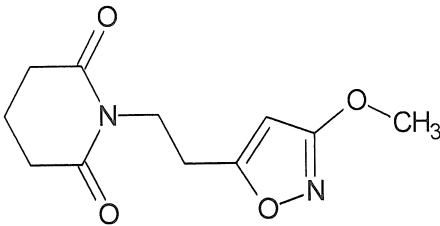
83		$[M+H]^+=263$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,65 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,74 (d, 2H, $\text{CCH}_2\text{CHCOOH}$, $J=12,1$ Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCOOH, $J=12,1$ Hz); 7,23 (dd, 1H, NCHCHCH, $J=4,7$ Hz, $J=7,5$ Hz); 7,29 (d, 1H, NCCH, $J=7,8$ Hz); 7,66 (dd, 1H, NCHCHCH, $J=7,5$ Hz, $J=7,8$ Hz); 8,62 (d, 1H, NCHCHCH, $J=4,7$ Hz); 10,01 (bs, 1H, OH)
84		$[M+H]^+=234$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,65 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,09 (d, 2H, CCH_2CHCOH, $J=11,7$ Hz); 4,16 (t, 1H, NCHCH_2C, $J=11,7$ Hz); 7,12 (d, 1H, SCHCH, $J=4,8$ Hz); 7,40 (d, 1H, SCHCH, $J=4,8$ Hz); 7,46 (s, 1H, SCHC); 10,01 (bs, 1H, OH)
85		$[M+H]^+=252$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,65 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,99 (d, 2H, $\text{CCH}_2\text{CHCOOH}$, $J=10,5$ Hz); 4,16 (t, 1H, CNCHCH_2, $J=10,5$ Hz); 6,37 (d, 2H, OCHCHCH, $J=3,0$ Hz); 7,39 (s, 1H, OCH); 10,01 (bs, 1H, OH)

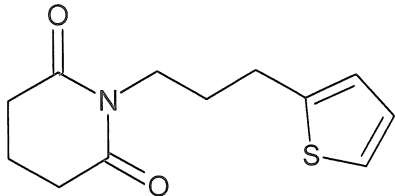
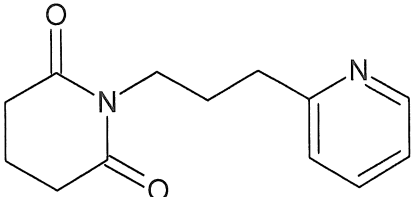
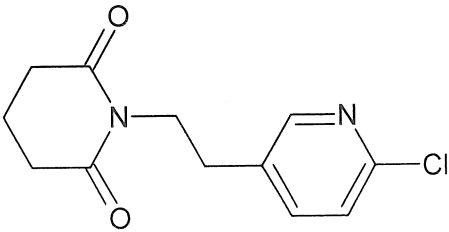
86		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,01 phút, $[M]^+=238$. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{D}_6\text{-DMSO}$, 400 MHz) δ_{H}, 1,79-1,86 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,30 (s, 3H, CH_3), 2,57 (t, $J=6,4$ Hz, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3,04 (t, $J=7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 3,94 (t, $J=7,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 7,06 (s, 1H, CH(thiazol)).
87		$[M+H]^+=222$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,46 (s, 3H, CH_3); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 4,08 (t, 2H, $\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=5,8$ Hz); 4,50 (t, 2H, $\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=5,8$ Hz); 7,26 (s, 1H, $\text{CHNCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 7,49 (s, 1H, CHNCCH_3)
88		$[M+H]^+=226$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,60 (dt, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{NC}$, $J=9,2$ Hz, $J=7,1$ Hz); 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,10 (bs, 1H, $\text{NHCHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,27 (t, 4H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$, $J=7,5$ Hz); 3,35 (d, 2H, NHCH_2CH, $J=9,9$ Hz); 3,56 (m, 1H, CH); 3,68 (t, 2H, $\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,1$ Hz); 4,07 (bs, 1H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH}$)

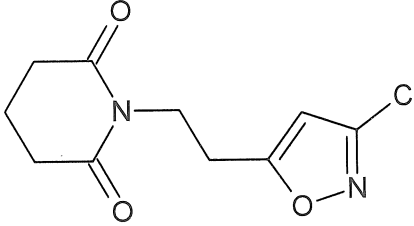
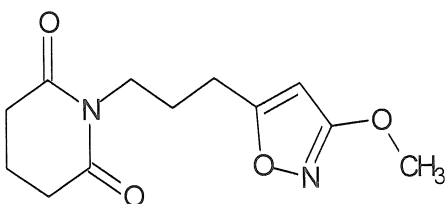
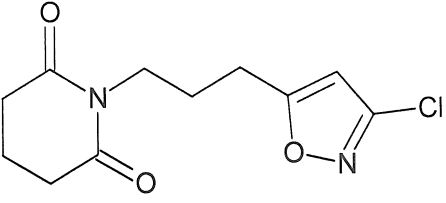
89		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 1,01 phút, $[M]^+=227$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,60 (m, 2H, morph), 1,80 (quint, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,6$ Hz), 2,60 (t, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,6$ Hz), 2,70 (m, 1H, morph), 2,90 (m, 1H, morph), 3,15 (m, 2H, CH_2CH), 3,65 (m, 3H, morph+CH_2N), 3,80 (m, 1H, morph), 3,85 (d, 1H, morph, $J=12,2$ Hz), 9,45 (s, 3H, NH+HCl)
90		LC/MS: đỉnh riêng biệt ở thời gian lưu 0,21 phút, $[M+H]^+=227$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,64 (m, 1H, morph), 1,75 (m, 1H, morph), 1,84 (quint, 2H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,6$ Hz), 2,61 (t, 4H, $\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$, $J=6,6$ Hz), 3,02 (m, 1H, morph), 3,16 (m, 2H, CH_2CH), 3,47 (m, 1H, morph), 3,68 (m, 3H, morph+CH_2N), 3,86 (d, 1H, morph, $J=12,2$ Hz), 3,99 (d, 1H, morph, $J=12,2$ Hz), 9,45 (s, 3H, NH+HCl)

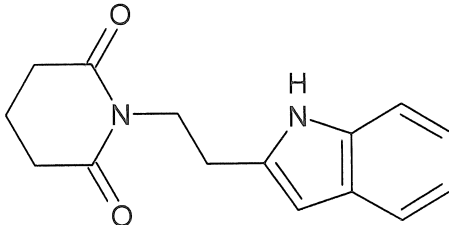
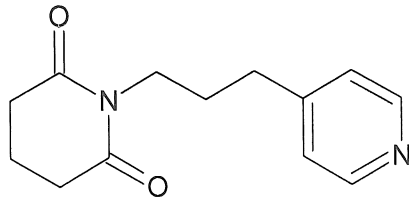
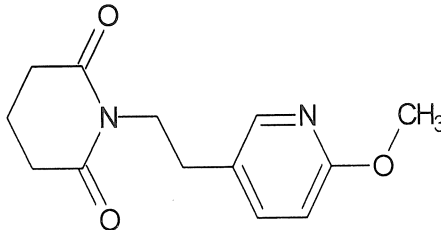
91		$[M+H]^+=220$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,0$ Hz); 7,35 (d, 1H, NCCH , $J=8,0$ Hz); 7,77 (dd, 1H, NCHCHCH , $J=5,1$ Hz, $J=8,0$ Hz); 9,18 (d, 1H, NCHCHCH , $J=5,1$ Hz)
92		$[M+H]^+=208,11$ $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 5,90 (s, 1H, NCCH); 7,30 (s, 1H, NNHCH); 12,06 (bs, 1H, NH)
93		$[M+H]^+=191$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 6,91 (d, 1H, NCCH , $J=4,6$ Hz); 7,72 (d, 1H, NSCH , $J=4,6$ Hz)

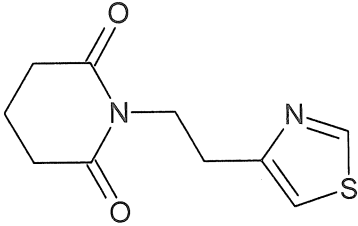
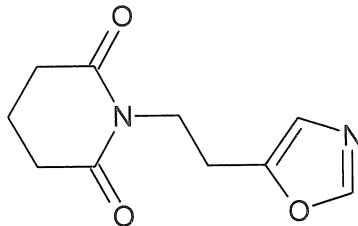
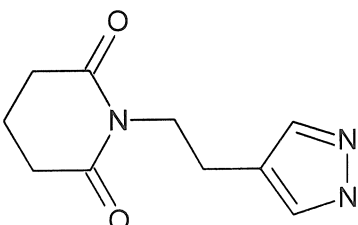
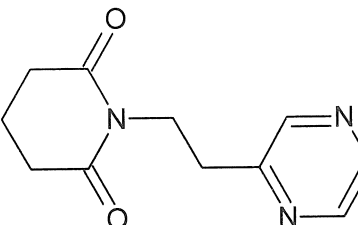
94		$[M+H]^+=209$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 6,80 (s, 1H, NCCH); 7,10 (s, 1H, NOCH)
95		$[M+H]^+=209$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,95 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,7$ Hz); 3,89 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,7$ Hz); 8,38 (s, 1H, NCHC); 9,10 (s, 1H, NOCH)
96		$[M+H]^+=209$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,94 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 6,29 (s, 1H, NOCCH); 8,39 (s, 1H, ONCH)
97		$[M+H]^+=220$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,0$ Hz); 6,42 (d, 1H, CCHCHN , $J=5,1$ Hz); 8,73 (d, 1H, CCHCHN , $J=5,1$ Hz); 9,03 (s, 1H, NCHN)

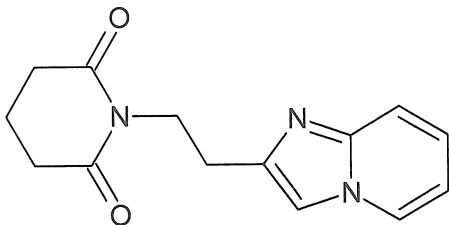
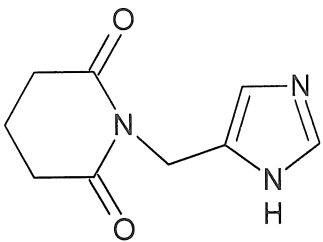
98		$[M+H]^+=220$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,94 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,2$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,2$ Hz); 7,30 (d, 1H, CHCHCH , $J=5,2$ Hz); 8,70 (d, 2H, CHCHCH , $J=5,2$ Hz)
99		$[M+H]^+=207$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,0$ Hz); 5,91 (d, 1H, CCHCHCH , $J=4,0$ Hz); 6,07 (d, 1H, CCH , $J=4,0$ Hz); 6,56 (s, 1H, NHCH); 11,21 (bs, 1H, NH)
100		$[M+H]^+=239$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,94 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 4,02 (s, 3H, CH_3); 7,02 (s, 1H, CH)

101		$[M+H]^+ = 204$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,5$ Hz); 2,00 (quint, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,4$ Hz, $J=6,0$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,5$ Hz); 2,94 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,4$ Hz); 3,68 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=6,0$ Hz); 6,91 (d, 1H, SCCH , $J=3,4$ Hz); 6,96 (dd, 1H, CHCHCH , $J=5,0$ Hz, $J=3,4$ Hz); 7,36 (d, 1H, SCH , $J=5,0$ Hz)
102		$[M+H]^+ = 233$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,5$ Hz); 2,00 (tt, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=6,0$ Hz, $J=7,0$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,77 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,0$ Hz); 3,68 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=6,0$ Hz); 7,23 (dd, 1H, CNCHCH , $J=4,7$ Hz, $J=7,5$ Hz); 7,29 (d, 1H, CCH , $J=7,8$ Hz); 7,66 (dd, 1H, CCHCHCH , $J=7,5$ Hz, $J=7,8$ Hz); 8,62 (d, 1H, NCHCHCH , $J=4,7$ Hz)
103		$[M+H]^+ = 253$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,95 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=8,1$ Hz); 3,89 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=8,1$ Hz); 7,39 (d, 1H, NCHCCH , $J=8,2$ Hz); 7,57 (d, 1H, NCCH , $J=8,2$ Hz); 8,32 (s, 1H, CCHN)

104		$[M+H]^+=243$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,94 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 7,02 (s, 1H, CH)
105		$[M+H]^+=253$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,5$ Hz); 2,00 (m, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,94 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,4$ Hz); 3,68 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=6,0$ Hz); 4,02 (s, 3H, CH_3); 7,02 (s, 1H, CH)
106		$[M+H]^+=257$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,5$ Hz); 2,00 (m, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 2,68 (t, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,5$ Hz); 2,94 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,4$ Hz); 3,68 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=6,0$ Hz); 7,02 (s, 1H, CH)

107		$[M+H]^+=257$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 6,40 (s, 1H, Indol-3); 7,26 (d, 1H, Indol-7, $J=7,9$ Hz); 7,39 (m, 2H, Indol-4, Indol-6); 7,52 (dd, 1H, Indol-5, $J=7,4$ Hz, $J=7,9$ Hz); 10,80 (s, 1H, NH)
108		$[M+H]^+=233$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,5$ Hz); 2,00 (tt, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=6,0$ Hz, $J=7,8$ Hz); 2,38 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,8$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,5$ Hz); 3,68 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=6,0$ Hz); 7,49 (d, 2H, CCHCHN, $J=5,5$ Hz); 8,64 (d, 2H, CCHCHN, $J=5,5$ Hz)
109		$[M+H]^+=249$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO-d_6, δ, m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,95 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=8,1$ Hz); 3,89 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=8,1$ Hz); 3,94 (s, 3H, CH_3); 6,82 (d, 1H, CCHCHCN, $J=9,2$ Hz); 7,39 (d, 1H, CCHCHCN, $J=9,2$ Hz); 8,32 (s, 1H, CCHN)

110		$[M+H]^+=191$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 7,22 (s, 1H, SCHC); 8,98 (s, 1H, SCHN)
111		$[M+H]^+=209$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,94 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,2$ Hz); 7,76 (s, 1H, NCHC); 8,84 (s, 1H, CHOC)
112		$[M+H]^+=208$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,95 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=6,6$ Hz); 3,89 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=6,6$ Hz); 7,63 (s, 2H, NCHC); 12,61 (bs, 1H, NH)
113		$[M+H]^+=220$, $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{C}$, $J=7,0$ Hz); 7,91 (s, 1H, CNCHCHN); 8,71 (s, 1H, CNCHCHN); 8,75 (s, 1H, CCHN)

114		$[M+H]^+=258$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,68 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 3,20 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 3,93 (t, 2H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{N}$, $J=7,0$ Hz); 6,78 (dd, 1H, CCHNCHCH , $J=6,8$ Hz, $J=7,0$ Hz); 7,18 (dd, 1H, CCHNCHCHCH , $J=9,0$ Hz, $J=6,8$ Hz); 7,43 (d, 1H, CNCCH , $J=9,0$ Hz); 7,68 (s, 1H, CCHN); 8,43 (d, 1H, CCNCH , $J=7,0$ Hz)
115		$[M+H]^+=194$. $^1\text{H-NMR}$ (400,13 MHz, DMSO- d_6 , δ , m.d., J/Hz): 1,84 (quint, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 2,65 (t, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, $J=7,5$ Hz); 5,36 (s, 2H, CCH_2N); 6,87 (s, 1H, NCHC); 7,79 (s, 1H, NCHNH); 8,50 (s, 1H, NH)

Ví dụ 10

Đánh giá hiệu quả của hợp chất trên mô hình chuột bị bệnh viêm mũi xoang cấp

Các thử nghiệm hình thái của chế phẩm mô được thực hiện bằng kính hiển vi quang học Leica DMLS (Leica Microsystems, Đức). Việc đánh giá đo vi hình thái được thực hiện bằng cách sử dụng trắc vi kế thị kính trên kính hiển vi Leica DMLB.

Bệnh viêm mũi xoang cấp được gây ra bằng cách sử dụng 20 μl dung dịch formalin 7,5% (dung dịch nước chứa 40% formaldehyt, 8% rượu metylic, và 52% nước) qua đường trong mũi vào mỗi hốc mũi của chuột.

Việc sử dụng formalin cho hốc mũi của chuột dẫn đến sự xâm nhiễm tình trạng viêm sang các mô liền kề để tạo ra tình trạng lâm sàng giống với các triệu chứng của bệnh viêm mũi xoang ở người.

Sau thời gian thích nghi khí hậu, các nhóm sau đây được tạo ra:

- chuột nguyên vẹn được sử dụng dung dịch nước muối với lượng 0,2ml qua đường trong dạ dày, bệnh viêm mũi xoang cấp không được tạo ra;
- nhóm đối chứng bao gồm các con chuột được sử dụng dung dịch nước muối với lượng 0,2ml trong 7 ngày sau khi gây bệnh viêm mũi xoang cấp tính;
- chuột được sử dụng dexametason qua đường trong cơ ở liều 0,33 mg/kg trong 7 ngày sau khi gây bệnh viêm mũi xoang cấp tính; và
- chuột được sử dụng hợp chất thử nghiệm ở liều 27 mg/kg trong 7 ngày sau khi gây bệnh viêm mũi xoang cấp tính.

Mỗi con chuột được quan sát lâm sàng mỗi ngày, ít nhất hai lần hằng ngày.

Trong thử nghiệm với chuột Wistar, bệnh viêm mũi xoang cấp được gây ra bằng cách sử dụng dung dịch formalin 7,5% vào hốc mũi trong nhóm chuột đối chứng cho thấy sự thay đổi bệnh lý đặc trưng cho sự phát triển phản ứng viêm cấp trong niêm mạc mũi. Bệnh được tạo ra này được đặc trưng bởi tình trạng xung huyết, tăng sản, hoại tử ổ màng niêm mạc vách mũi, tăng số lượng tế bào hình cầu, thâm nhiễm rõ rệt tế bào đơn nhân và bạch cầu, và tăng tiết dịch nhầy bởi các tuyến dưới niêm mạc.

Màng niêm mạc và màng dưới niêm mạc của cả hai hốc mũi (vùng hô hấp và khứu giác) của chuột thử nghiệm được phân tích hình thái học để đánh giá hoạt tính đặc trưng của hợp chất.

Sau khi kết thúc giai đoạn thử nghiệm lâm sàng, mẫu mô thu được từ chuột (mũi, tam giác mũi môi) được cắt ra và cố định trong dung dịch formalin 10% trong 24 giờ và tiếp đó loại canxi trong dung dịch "De Castro" 12%, sau đó mẫu này được xử lý bằng quy trình chuẩn trong rượu có nồng độ tăng dần (70-95%), xylen và parafin để thu được các chế phẩm mô có độ dày các lát cắt parafin là 3-5µm. Để kiểm tra bằng cách soi kính hiển vi, các lát cắt này được nhuộm bằng hematoxylin và eosin. Việc phát hiện axit mukopolysacarit, mà sự tổng hợp chúng tăng lên khi viêm, được thực hiện bằng cách nhuộm mô hóa học chế phẩm bằng thuốc nhuộm xanh nước biển Alcian (độ pH=2,5). Tiến hành so sánh và đánh giá mô học các thay đổi so với nhóm chuột nguyên vẹn.

Sau khi giết chuột, tình trạng viêm trong hốc mũi được nghiên cứu ở mỗi con chuột. Thử nghiệm mô học, mô hóa học và hình thái được thực hiện để đánh giá các đặc tính sau đây của hốc mũi: xung huyết màng niêm mạc; tăng sản và hoại tử biểu mô mũi, số lượng tế bào hình dài trong 1mm màng niêm mạc của vách ngăn mũi, và đặc tính viêm.

Trong thử nghiệm này, hiệu quả của hệ niêm dịch-lông nhung được đánh giá bằng số lượng tế bào hình dài và do đó đánh giá các thay đổi trong màng niêm mạc của hốc mũi bằng cách soi kính hiển vi.

Bảng 4.

Số lượng tế bào hình dài trong 1mm màng niêm mạc của vách ngăn mũi

Bảng 4

Số lượng tế bào hình dài trong 1mm màng niêm mạc của vách ngăn mũi ở chuột,

$M \pm m$

(dữ liệu của một số thử nghiệm)

Nhóm	N	Số lượng tế bào hình dài
Chuột nguyên vẹn	58	$24,4 \pm 0,7$
Chuột đối chứng	58	$43,3 \pm 0,6$
Dexametason	6	$34,8 \pm 2,1^*$
Hợp chất 1	18	$31,2 \pm 1,2^*$
Hợp chất 3	12	$35,8 \pm 0,9^*$
Hợp chất 6	6	$36,5 \pm 0,8^*$
Hợp chất 8	6	$34,5 \pm 0,8^*$
Hợp chất 124	12	$37,6 \pm 1,4^*$

n là số con chuột, * - $p < 0,05$ so với chuột đối chứng

n là số con chuột

Bảng 5

Đặc tính thấy được bằng mắt thường của các thay đổi trong màng niêm mạc hốc mũi của chuột trong các nhóm khác nhau
(dữ liệu của một số thử nghiệm)

Nhóm	n	Không có thay đổi	Mức độ xuất tiết dịch nhầy hoặc nhầy-mủ
Chuột nguyên vẹn	58	58	0
Chuột đối chứng	58	0	58
Dexametason	6	3	3
Hợp chất 1	18	5	13
Hợp chất 3	12	5	7
Hợp chất 6	6	2	4
Hợp chất 7	18	5	13
Hợp chất 8	6	3	3
Hợp chất 124	12	4	8
Hợp chất 20	8	4	4
Hợp chất 2	8	5	3
Hợp chất 28	8	4	4
Hợp chất 76	8	2	6
Hợp chất 56	8	5	3
Hợp chất 65	8	4	4
Hợp chất 75	8	3	5
Hợp chất 70	8	4	4
Hợp chất 21	8	3	5
Hợp chất 27	8	4	4
Hợp chất 32	8	3	5
Hợp chất 33	8	3	5

Hợp chất 44	8	4	4
-------------	---	---	---

n là số con chuột

Như có thể thấy từ các bảng 4 và 5, hợp chất có công thức chung I (không giới hạn bất kỳ ở các hợp chất được thử nghiệm) duy trì hữu hiệu hiệu quả của hệ niêm dịch-lông nhưng và có hiệu quả điều trị trên mô hình bệnh viêm mũi xoang. Tác dụng dược lý của hợp chất thử nghiệm được biểu hiện ở sự tái sinh biểu mô rõ rệt hơn, sự giảm số lượng tế bào hình đài và tăng tiết dịch nhầy.

Ví dụ 11

Hoạt tính kháng virus của hợp chất có công thức (I) đối với virus Cocksackie *in vivo*

Thử nghiệm này sử dụng chủng virus phụ thuộc trypsin HCXV A2 đã thích ứng từ trước và gây chết chuột nhiễm virus Cocksackie.

Thử nghiệm này được thực hiện bằng cách sử dụng chuột trắng có trọng lượng 6 đến 7g. Chuột được gây nhiễm virus qua đường trong cơ với liều 0,1 ml/con chuột. Liều gây nhiễm sử dụng trong thử nghiệm là 10LD₅₀ gây chết chuột.

Khả năng của hợp chất tạo ra tác dụng điều trị được đánh giá bằng tỷ lệ chết của chuột nhiễm virus HCXV A2 trong nhóm đối chứng so với nhóm chuột không được điều trị.

Hợp chất thử nghiệm và thuốc vờ được sử dụng qua đường miệng theo phác đồ điều trị. Thuốc vờ được sử dụng cho chuột bao gồm dung dịch nước muối. Chuột nguyên vẹn dùng làm đối chứng âm được giữ trong điều kiện giống như chuột thử nghiệm trong các phòng riêng biệt.

Chuột sử dụng trong thử nghiệm được chia thành các nhóm có 14-15 con. Hợp chất được sử dụng ở liều 30 mg/kg thể trọng. Hợp chất thử nghiệm được sử dụng qua đường miệng một lần hằng ngày trong 7 ngày (lần sử dụng thứ nhất được thực hiện ở thời điểm 24 giờ sau khi nhiễm). Chuột được theo dõi trong 15 ngày, trong thời gian này chuột được cân mỗi ngày và tỷ lệ chết được ghi lại.

Trong quá trình thử nghiệm về hiệu quả của hợp chất thử nghiệm ở chuột nhiễm virus HCXV A2, số chuột chết không đặc hiệu trong nhóm đối chứng gồm các chuột nguyên vẹn được ghi lại.

Hợp chất có công thức chung (I) có tác dụng bảo vệ chống lại sự nhiễm virus Coxsackie thử nghiệm bằng cách làm giảm tỷ lệ chết của chuột và tăng tuổi thọ kỳ vọng trung bình của chúng. Dữ liệu của một số hợp chất cụ thể có công thức (I) (không giới hạn bất kỳ ở các hợp chất đã nêu) được thể hiện trong bảng (bảng 6).

Hoạt tính kháng virus đã mô tả của hợp chất thử nghiệm cho thấy các hợp chất hóa học này có thể được sử dụng làm thuốc hiệu quả trong bệnh nhiễm virus đường ruột HCXV.

Bảng 6.

Hiệu quả của hợp chất có công thức chung (I) đối với bệnh nhiễm virus Coxsackie A2 trên mô hình chuột

Hợp chất thử nghiệm	Liều hợp chất thử nghiệm và chế phẩm so sánh mg/kg	Tổng số chuột trong một nhóm	Tổng tỷ lệ chết, %	Tuổi thọ kỳ vọng trung bình (ngày)		Chỉ số bảo vệ (%)
				Tương đối	So với chuột đối chứng	
Hợp chất 12	30	15	40,0	24,9	+14,2	45
Hợp chất 13	30	15	46,7	19,0	+8,3	36
Hợp chất 14	30	15	50,0	21,4	+10,4	36
Hợp chất 23	30	15	50,0	23,8	+13,1	36
Hợp chất 30	30	15	60,0	13,1	+2,4	18

Hợp chất 35	30	15	53,3	16,6	+5,9	27
Hợp chất 36	30	15	53,3	16,7	+6,0	27
Hợp chất 89	30	15	53,3	17,7	+ 7,0	27
Chuột đối chứng nhiễm virut		15	73,3	10,7		
Hợp chất 90	30	14	35,7	25,9	+15,1	50
Hợp chất 67	30	14	35,7	27,0	+16,2	50
Chuột đối chứng nhiễm virut		14	71,4	10,8		
Hợp chất 75	30	14	35,7	27,3	+14,3	50
Hợp chất 29	30	14	35,7	26,7	+13,7	50
Hợp chất 2	30	14	42,9	22,4	+9,5	40
Chuột đối chứng nhiễm virut		14	71,4	13,0		
Hợp chất 32	30	14	42,9	22,2	+10,0	33
Hợp chất 44	30	14	28,6	32,3	+20,1	55
Hợp chất 71	30	14	35,7	28,6	+16,4	44

Chuột đối chứng nhiễm virus		14	64,3	12,2		
-----------------------------------	--	----	------	------	--	--

Ví dụ 12

Tác dụng kháng virus của hợp chất có công thức chung (I) đối với virus RS đã thích ứng với chuột

Hiệu quả kháng virus của hợp chất hóa học đối với virus RSV trên mô hình chuột thử nghiệm *in vivo* được xác định đối với virus của người hRSV được thích ứng trước với sự phát triển trong phổi của chuột. Chuột được nhiễm virus ở liều 0,5 logTCID₅₀ qua đường trong mũi trong điều kiện gây tê nhanh bằng ete với lượng 0,05 ml/con chuột. Hợp chất thử nghiệm được sử dụng qua đường miệng một lần hằng ngày trong 5 ngày theo phác đồ điều trị ở liều 30 mg/kg. Lần sử dụng thứ nhất được thực hiện ở thời điểm 24 giờ sau khi nhiễm virus. Thuốc vò được sử dụng cho chuột bao gồm dung dịch nước muối. Chuột nguyên vẹn được dùng làm đối chứng âm được nhốt trong điều kiện giống như chuột thử nghiệm, trong các phòng riêng biệt. Các nhóm thử nghiệm có 12 con chuột. Ribavirin được sử dụng làm chế phẩm đối chứng ở liều 40 mg/kg.

Hoạt tính kháng virus của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng hiệu quả ngăn ngừa tình trạng giảm cân và bằng tác dụng ức chế sự sinh sôi của virus hRSV trong phổi chuột bằng cách xác định độ chuẩn virus trong nhóm thử nghiệm so với nhóm đối chứng vào ngày 5 và 7 sau khi nhiễm virus.

Kết quả xác định trọng lượng của chuột đối với một số hợp chất công thức (I) cụ thể (không giới hạn bất kỳ ở các hợp chất đã nêu) được thể hiện trong bảng 7. Nhóm chuột đối chứng nhiễm virus có sự giảm trọng lượng có ý nghĩa thống kê so với chuột nguyên vẹn. Hoạt tính kháng virus của hợp chất có công thức chung (I) được thấy rõ ở sự tăng trọng lượng cơ thể của chuột so với chuột đối chứng.

Bảng 7

Trọng lượng cơ thể trung bình của chuột vào ngày 5 và 7 sau khi nhiễm virus

Chế phẩm	Trọng lượng cơ thể của chuột vào ngày 5 và 7 sau khi nhiễm virus hRSV (M $\pm$ SD), n=6	
	Ngày 5	Ngày 7
Hợp chất 1	16,43 $\pm$ 0,14#	17,98 $\pm$ 0,26#
Hợp chất 117	16,07 $\pm$ 0,12#	16,48 $\pm$ 0,28 #
Hợp chất 3	16,65 $\pm$ 0,28#	17,32 $\pm$ 0,25#
Hợp chất 120	16,12 $\pm$ 0,27#	17,22 $\pm$ 0,20 #
Hợp chất 4	16,77 $\pm$ 0,20	17,08 $\pm$ 0,32 #
Hợp chất 5	16,02 $\pm$ 0,16#	17,78 $\pm$ 0,26#
Hợp chất 121	16,35 $\pm$ 0,20#	17,38 $\pm$ 0,29#
Hợp chất 122	16,93 $\pm$ 0,32	16,37 $\pm$ 0,21#
Hợp chất 123	15,87 $\pm$ 0,20#	17,55 $\pm$ 0,53
Hợp chất 124	16,43 $\pm$ 0,26#	16,37 $\pm$ 0,43#
Hợp chất 6	16,47 $\pm$ 0,26#	17,02 $\pm$ 0,29 #
Hợp chất 7	17,17 $\pm$ 0,26#	18,53 $\pm$ 0,55
Hợp chất 8	15,18 $\pm$ 0,18	17,13 $\pm$ 0,27#
Hợp chất 9	15,75 $\pm$ 0,33	16,18 $\pm$ 0,29#
Hợp chất 10	16,18 $\pm$ 0,29#	16,53 $\pm$ 0,20#
Ribavirin	16,20 $\pm$ 0,24#	17,23 $\pm$ 0,22#
Chuột đối chứng nhiễm virus	15,45 $\pm$ 0,25	15,32 $\pm$ 0,31
Chuột nguyên vẹn	17,30 $\pm$ 0,19#	18,00 $\pm$ 0,24#

- sự khác nhau có ý nghĩa thống kê so với chuột đối chứng (tiêu chuẩn t, p<0,05).

Ngoài ra, tác dụng điều trị của hợp chất có công thức chung (I) được đánh giá bằng khả năng của chúng ức chế sự sinh sôi của virus hRSV trong phổi chuột vào ngày 5 và 7 sau khi nhiễm virus. Độ chuẩn virus được xác định bằng cách chuẩn độ hỗn dịch 10% phổi trong dịch nuôi cấy tế bào Hep-2. Kết quả được ghi ở thời điểm 2 ngày sau khi ủ ở nhiệt độ 37°C với liều TCID₅₀. Kết quả xác định hoạt tính nhiễm hRSV trong hỗn dịch phổi chuột trong dịch nuôi cấy tế bào Hep-2 sau khi sử dụng hợp chất thử nghiệm và chế phẩm so sánh được đưa ra trong bảng 8. Việc cho chuột sử dụng hợp chất có công thức chung I dẫn đến làm giảm hoạt tính gây nhiễm virus hRSV.

Thử nghiệm hoạt tính kháng virus của hợp chất có công thức chung (I) trên mô hình nhiễm virus hRSV ở chuột cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế có tác dụng ngăn ngừa sự giảm trọng lượng và giảm mức độ sinh sôi của virus trong phổi chuột.

Bảng 8

Ức chế sự sinh sôi của virus hRSV trong phổi chuột

Chế phẩm	Ngày 5			Ngày 7		
	lg	Δlg		lg	Δlg	
Hợp chất 1	2,88±0,59	1,73±0,59		1,46±0,17	2,34±0,17	
Hợp chất 117	3,00±0,41	1,60±0,41		1,46±0,24	2,22±0,34	
Hợp chất 3	3,04±0,42	1,56±0,42		1,46±0,17	2,18±0,28	
Hợp chất 120	3,04±0,47	1,56±0,47		1,50±0,25	2,05±0,25	
Hợp chất 4	2,58±0,51	2,02±0,51		1,38±0,24	2,58±0,53	
Hợp chất 5	2,17±0,37	2,43±0,37		0,88±0,31	2,93±0,31	
Hợp chất 121	3,08±0,47	1,52±0,47		1,50±0,14	2,09±0,22	
Hợp chất 122	3,04±0,44	1,56±0,44		1,75±0,41	1,88±0,47	
Hợp chất 123	2,50±0,43	2,10±0,43		1,33±0,19	2,62±0,50	
Hợp chất 124	2,46±0,22	2,14±0,22		0,83±0,37	2,97±0,37	
Ribavirin	2,1±0,12	2,4±0,12		1,15±0,12	2,4±0,12	

Chuột đối chứng nhiễm virus	4,60±0,30			3,8±0,29		
-----------------------------	-----------	--	--	----------	--	--

* - sự khác nhau có ý nghĩa thống kê so với chuột đối chứng (tiêu chuẩn t, $p<0,05$).

Ví dụ 13

Tác dụng kháng virus của hợp chất có công thức chung (I) đối với virus RS trên mô hình chuột có hệ miễn dịch bị ức chế

Hoạt tính kháng virus của hợp chất hóa học đối với virus hợp bào hô hấp ở người (chủng A2, ATCC VR-1540 có độ chuẩn nhiễm virus bằng 5×10^6 TCID₅₀/ml) được đánh giá trên mô hình bệnh viêm phổi do virus ở chuột Balb/c. Virus được cấy cho chuột qua đường trong mũi với lượng 50µl trong điều kiện gây tê nhanh. Để ức chế đáp ứng miễn dịch đối với virus RS, chuột được sử dụng xyclophosphan qua bụng ở liều 100 mg/kg 5 ngày sau khi nhiễm virus. Hợp chất thử nghiệm được sử dụng theo phác đồ điều trị một lần hằng ngày ở liều 30 mg/kg trong 5 ngày, bắt đầu 24 giờ sau khi nhiễm virus. Hoạt tính của hợp chất được đánh giá bằng sự giảm mức độ phù phổi nhiễm virus hợp bào hô hấp so với mẫu đối chứng vào ngày 5 sau khi nhiễm virus.

Kết quả được thể hiện trong Bảng 9 đối với một số hợp chất có công thức chung (I) cụ thể (không có giới hạn bất kỳ đối với các hợp chất đã nêu) cho thấy rằng sự nhiễm virus ở chuột dẫn tới tình trạng phù phổi nặng (điểm số 3,15-2,05 so với điểm số cao nhất có thể có là 4). Hợp chất có công thức chung (I) được sử dụng có tác dụng bình thường hóa cấu trúc mô phổi.

Bảng 9

Mức độ phù phổi trong bệnh viêm phổi do virus RS ở chuột Balb/c vào ngày 5 sau khi nhiễm virus trong điều kiện sử dụng hợp chất thử nghiệm và chế phẩm so sánh ($M \pm SD$, $n=5$)

Hợp chất thử nghiệm và chế phẩm so sánh	Liều, mg/kg	Mức độ phù phổi vào ngày 5 sau khi nhiễm virus, điểm số
Chuột đối chứng nhiễm virus	-	3,15±0,22
Hợp chất 3	30	1,6±0,89*

Hợp chất 1	30	1,3±0,27
Ribavirin	50	1,75±0,59*
Chuột đối chứng nhiễm virus	-	2,70±0,25
Hợp chất 5	30	1,10±0,19*
Hợp chất 6	30	0,90±0,22*
Hợp chất 4	30	1,95±0,31
Hợp chất 9	30	1,00±0,17*
Ribavirin	50	1,00±0,17*
Chuột đối chứng nhiễm virus	-	2,05±0,23
Hợp chất 120	30	1,05±0,14*
Hợp chất 121	30	0,90±0,21*
Hợp chất 123	30	1,30±0,17*
Ribavirin	50	1,24±0,18*

giá trị được đánh dấu * là khác với giá trị của mẫu đối chứng theo tiêu chuẩn t ($p < 0,05$).

Ví dụ 14

Hoạt tính kháng virus của hợp chất có công thức (I) đối với rhinovirus

Thử nghiệm này được thực hiện bằng cách sử dụng chủng virus hRV của tác giả sáng chế được lưu giữ tại Cơ quan lưu giữ virus quốc gia (GKV) (mã số lưu giữ 2730). Chuột được nhiễm virus qua đường trong mũi trong điều kiện gây tê nhanh với lượng 0,05 ml/con chuột.

Chuột đã được chuẩn độ virus trước để xác định hiệu quả của hợp chất đối với hRV trên mô hình thử nghiệm *in vivo*, tiếp đó chuột được cho nhiễm virus, và chế phẩm thử nghiệm được sử dụng qua đường miệng. Vào ngày 2, 3 và 4 sau khi nhiễm virus, độ chuẩn gây nhiễm được đánh giá bằng cách chuẩn độ hỗn dịch phổi trong dịch nuôi cấy tế bào Hela.

Hợp chất thử nghiệm và thuốc vờ (dung dịch nước muối) được sử dụng qua đường miệng cho chuột một lần hàng ngày trong 5 ngày, bắt đầu 12 giờ sau khi

nhiễm. Hợp chất được sử dụng ở liều 30 mg/kg thể trọng. 10 con chuột nguyên vẹn được giữ trong điều kiện giống như chuột thử nghiệm trong phòng riêng để làm đối chứng âm.

Hoạt tính kháng virus của hợp chất thử nghiệm được đánh giá vào ngày 2, 3 và 4 sau khi nhiễm virus theo dữ liệu động học về sự thay đổi trọng lượng của cơ thể và phổi chuột và theo sự giảm hoạt tính gây nhiễm virus được xác định trong dịch nuôi cấy tế bào Hela. Độ chuẩn gây nhiễm virus RV trong phổi của nhóm thử nghiệm so với độ chuẩn trong nhóm đối chứng được xác định bằng liều TCID₅₀. Tiêu chí đánh giá hiệu quả kháng virus của chế phẩm là hiệu số giữa các độ chuẩn trong nhóm đối chứng (không sử dụng chế phẩm) và nhóm thử nghiệm được biểu thị bằng số đơn vị lôga – $\Delta \lg \text{TCID}_{50}$. Hiệu số này được tính theo công thức: $(\log A) - (\log B)$.

Kết quả xác định trọng lượng của chuột đối với một số hợp chất cụ thể có công thức (I) (không giới hạn bất kỳ ở các hợp chất đã nêu) được thể hiện trong bảng 10.

Bảng 10

Trọng lượng cơ thể của chuột sau khi nhiễm hRV

Chế phẩm	Liều (mg/kg)	Ngày sau khi nhiễm				
		0	1	2	3	4
Hợp chất 4	30	7,77 ±1,02	7,27 ±1,27#	12,66 ±2,32#	13,14 ±1,5*#	13,23 ±1,38*
Hợp chất 1	30	7,36 ±0,97	8,2 ±4,25#	13,03 ±3,51#	13,47 ±1,36*	13,99 ±1,53*
Ribavirin	40	7,66 ±0,89	8,81 ±5,94#	13,87 ±5,11*	13,11 ±1,37#	13,37 ±1,22*
Chuột nguyên vẹn		7,52 ±0,05	8,41 ±0,84*	13,63 ±1,22*	14,33 ±1,23*	14,48 ±0,9*
Chuột đối chứng nhiễm virus		7,72 ±0,98	7,54 ±0,89#	12,57 ±1,58#	12,63 ±1,13#	12,39 ±0,72#

- sự khác nhau có ý nghĩa thống kê so với chuột nguyên vẹn (tiêu chuẩn t, $p < 0,05$);

* - sự khác nhau có ý nghĩa thống kê so với chuột đối chứng (tiêu chuẩn t, $p < 0,05$).

Diễn biến của quá trình nhiễm virus có liên quan đến sự giảm trọng lượng cơ thể của chuột trong nhóm đối chứng nhiễm virus, trong đó trọng lượng cơ thể của chuột được điều trị bằng hợp chất thử nghiệm có công thức chung (I) là khác có ý nghĩa thống kê so với trọng lượng cơ thể của chuột đối chứng vào ngày 3 và ngày 4.

Thử nghiệm về trọng lượng phổi của chuột nhiễm rhinovirus và chế độ điều trị bằng chế phẩm cho thấy rằng trong quá trình thử nghiệm, trọng lượng phổi của chuột nhiễm virus cao hơn trọng lượng phổi của chuột nguyên vẹn, chứng tỏ quá trình gây nhiễm hoạt động. Vào ngày 4, trọng lượng phổi của chuột chịu tác động của chế phẩm thử nghiệm là khác đáng kể so với nhóm đối chứng nhiễm virus và gần giống như trọng lượng phổi của chuột nguyên vẹn. Dữ liệu về một số hợp chất cụ thể (không giới hạn bất kỳ ở các hợp chất đã nêu) được thể hiện trong Bảng 11.

Bảng 11

Trọng lượng phổi của chuột sau khi nhiễm hRV

Chế phẩm	Liều (mg/kg)	Ngày sau khi nhiễm		
		2	3	4
Hợp chất 4	30	142±4,81*#	135,9±4,18*#	134,2±3,68*#
Hợp chất 1	30	136,9±5,93*#	140,8±5,14*#	128,2±5,81*
Ribavirin	40	152,6±4,55#	130,1±5,4*#	120,5±3,37*
Nguyên vẹn		120,2±2,39*	123,7±2,75*	125,3±3,65*
Chuột đối chứng nhiễm virus		153,8±3,55#	167,8±4,16#	183,5±3,03#

- sự khác nhau có ý nghĩa thống kê so với chuột nguyên vẹn (tiêu chuẩn t, $p < 0,05$);

* - sự khác nhau có ý nghĩa thống kê so với chuột đối chứng (tiêu chuẩn t, $p < 0,05$).

Kết quả xác định hoạt tính nhiễm virus hRV trong hỗn dịch phổi chuột trong dịch nuôi cấy tế bào Hela sau khi sử dụng một số hợp chất cụ thể có công thức chung (I) (không giới hạn bất kỳ ở các hợp chất đã nêu) được thể hiện trong Bảng 12.

Bảng 12

Ức chế sự sinh sôi của virus hRV trong phổi của chuột

Chế phẩm	Liều chế phẩm, mg/kg	Độ chuẩn gây nhiễm virus trong phổi, lg TCID ₅₀	Ức chế sự sinh sôi của virus trong phổi của chuột, Δ lg	Độ chuẩn gây nhiễm virus trong phổi, lg TCID ₅₀	Ức chế sự sinh sôi của virus ở chuột	Độ chuẩn gây nhiễm virus trong phổi, lg TCID ₅₀	Ức chế sự sinh sôi của virus ở chuột
		Ngày 2 sau khi nhiễm		Ngày 3 sau khi nhiễm		Ngày 4 sau khi nhiễm	
		lg	Δ lg	lg	Δ lg	lg	Δ lg
Hợp chất 1	30	2,9 ±0,49	1,1±0,49	0,8 ±0,31	1,7 ±0,31	0,03 ±0,08	2,18 ±0,08
Hợp chất 4	30	2,35 ±0,65	1,65 ±0,65	0,6 ±0,27	1,9 ±0,27	0±0	2,2 ±4,68
Ribavirin	40	3,13 ±0,5	0,88±0,5	0,33 ±0,26	2,18 ±0,26	0,2 ±0,16	2±0,16
Đối chứng		4,03 ±0,38		2,5 ±0,2		2,18 ±0,31	

Việc điều trị bằng hợp chất có công thức chung (I) dẫn đến sự giảm hoạt tính nhiễm virus hRV vào ngày 3 và 4 sau khi nhiễm virus.

Nghiên cứu về hoạt tính kháng virus của hợp chất có công thức chung (I) trên mô hình chuột nhiễm virus hRV cho thấy rằng hợp chất theo sáng chế có tác dụng ngăn ngừa tình trạng giảm trọng lượng và tăng trọng lượng phổi tới giá trị quan sát được trong nhóm chuột nguyên vẹn và làm giảm mức độ sinh sôi của virus trong phổi chuột.

Ví dụ 15

Hoạt tính kháng virus của hợp chất có công thức (I) đối với virus cúm.

Thử nghiệm này được thực hiện bằng cách sử dụng chủng virus cúm A/California/07/09 (H1N1) pdm09. Chuột cái màu trắng nhân giống xa sử dụng trong thử nghiệm này có trọng lượng 14-16g được chia thành các nhóm có 20 con.

Trong quá trình thử nghiệm, mỗi con chuột được quan sát mỗi ngày. Việc quan sát này bao gồm đánh giá hành vi chung và thể trạng của chuột. Vào các ngày sử dụng chế phẩm thử nghiệm, quan sát trước khi sử dụng chế phẩm một thời gian nhất định và ở thời điểm khoảng 2 giờ sau khi sử dụng chế phẩm. Chuột được xử lý theo tiêu chuẩn quốc tế.

Chuột được cho nhiễm virus cúm A/California/07/09 (H1N1) pdm09 qua đường trong mũi với lượng 0,05ml chứa 5 LD₅₀.

Tác dụng điều trị của hợp chất có công thức chung (I) được thử nghiệm bằng cách sử dụng hợp chất qua đường miệng cho chuột nhiễm virus một lần hằng ngày ở liều 30 mg/kg/con chuột ở thời điểm 24, 48, 72, 96, và 120 giờ sau khi nhiễm virus này. Chuột trong nhóm đối chứng được sử dụng thuốc vò trong điều kiện giống hệt (0,2ml dung dịch nước muối). Chuột được theo dõi trong 14 ngày sau khi nhiễm và số chuột bị chết do bệnh viêm phổi do cúm ở nhóm được điều trị và nhóm đối chứng được ghi lại. Tính đặc hiệu của việc chuột bị chết do bệnh viêm phổi do virus cúm được chứng minh bằng cách ghi lại sự thay đổi giải phẫu bệnh lý ở phổi của chuột bị chết.

Hoạt tính của hợp chất được đánh giá bằng cách so sánh tỷ lệ chết giữa các nhóm chuột được sử dụng chế phẩm thử nghiệm và thuốc vò.

Tuổi thọ kỳ vọng của chuột nhiễm virus được sử dụng thuốc vò là $7,2 \pm 2,2$ ngày ở tỷ lệ chết là 95%.

Tỷ lệ chết của các nhóm chuột sử dụng hợp chất có công thức chung (I) giảm 30-60% và tuổi thọ kỳ vọng là cao hơn so với chuột đối chứng. Dữ liệu của một số hợp chất cụ thể có công thức chung (I) (không giới hạn bất kỳ ở các hợp chất đã nêu) được thể hiện trong Bảng 13.

Bảng 13

Tỷ lệ chết của các nhóm chuột thử nghiệm

Số	Chế phẩm	Liều (mg/ml)	Tỷ lệ chết, %
1	Hợp chất 1 (KhS-8)	30	35,0
2	Hợp chất 5 (KhS-221-GI)	30	45,0
3	Hợp chất 4 (KhS-217)	30	65,0
4	Hợp chất 12	30	60,0
5	Hợp chất 20	30	50,0
6	Hợp chất 23	30	40,0
7	Hợp chất 24	30	55,0
8	Hợp chất 30	30	50,0
9	Hợp chất 35	30	55,0
10	Hợp chất 36	30	60,0
11	Hợp chất 83	30	45,0
12	Chuột đối chứng nhiễm virus		95,0
13	Chuột nguyên vẹn		0,0

Ví dụ 16

Dạng liều của hợp chất theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng, trong cơ hoặc trong tĩnh mạch ở dạng liều đơn vị chứa chất mang được dụng không độc.

Hợp chất có thể được sử dụng cho bệnh nhân với liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 mg/kg thể trọng, tốt hơn là với liều nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5 mg/kg, một lần hoặc nhiều lần một ngày.

Ngoài ra, cần lưu ý rằng liều cụ thể cho bệnh nhân cụ thể phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất nhất định, tuổi của bệnh nhân, thể trọng, giới tính, tình trạng sức khỏe chung và chế độ ăn, thời gian và đường sử dụng của thuốc và tốc độ bài tiết của nó ra khỏi cơ thể, kết hợp thuốc cụ thể và mức độ nặng của bệnh ở đối tượng cần điều trị.

Dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất có công thức chung (I) với lượng hữu hiệu để đạt được kết quả mong muốn, và có thể được sử dụng ở dạng liều đơn vị (ví dụ, ở dạng rắn, bán rắn hoặc lỏng) chứa hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất kết hợp với chất mang hoặc tá dược thích hợp để sử dụng qua đường trong cơ, trong tĩnh mạch, đường miệng và dưới lưỡi, sử dụng bằng cách xông, sử dụng qua đường trong mũi và trong trực tràng. Hoạt chất có thể ở dạng dược phẩm cùng với chất mang được dụng không độc thông thường thích hợp để bào chế dung dịch, viên nén, viên tròn, viên nang, viên tròn được bao, nhũ tương, hỗn dịch, pomat, gel, và dạng liều bất kỳ khác.

Để làm tá dược, các hợp chất khác nhau có thể được sử dụng, như sacarit, ví dụ, glucoza, lactoza, sucroza; manitol hoặc sorbitol; dẫn xuất xenluloza; và/hoặc canxi phosphat, ví dụ, tricanxi phosphat hoặc canxi hydrophosphat. Để làm chất kết dính, các hợp chất sau đây có thể được sử dụng, như hồ tinh bột (ví dụ, tinh bột ngô, lúa mì, gạo hoặc khoai tây), gelatin, tragacan, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, và/hoặc polyvinylpyrrolidon. Chất phân rã tùy ý sử dụng là các tinh bột nêu trên và carboxymetyl tinh bột, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, aga-aga, hoặc axit alginic hoặc muối của nó, như natri alginat.

Chất phụ gia có thể tùy ý được sử dụng là chất điều chỉnh khả năng chảy và chất làm trơn, như silic dioxit, bột talc, axit stearic và muối của nó, như magie stearat hoặc canxi stearat, và/hoặc propylen glycol.

Để bào chế dạng liều đơn vị, lượng hoạt chất sử dụng kết hợp với chất mang có thể thay đổi tùy thuộc vào đối tượng được điều trị và đường sử dụng cụ thể của chất điều trị.

Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng ở dạng dung dịch để tiêm, lượng hoạt chất trong dung dịch này tối đa là 5% trong lượng. Chất pha loãng có

thể được chọn từ dung dịch natri clorua 0,9%, nước cất, dung dịch Novocain để tiêm, dung dịch Ringer, dung dịch glucoza, và chất trợ hòa tan cụ thể. Nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng ở dạng viên nén, lượng của chúng nằm trong khoảng từ 5,0 đến 500mg cho một dạng liều đơn vị.

Dạng liều theo sáng chế được bào chế bằng quy trình thông thường, như trộn, tạo hạt, tạo lớp bao viên tròn, hòa tan, và làm đông khô nhanh.

Dạng viên nén

Dạng viên nén được bào chế bằng cách sử dụng các thành phần sau:

<i>Hoạt chất:</i>			
Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó	2,00mg	10mg	100mg
<i>Chất phụ gia:</i>			
Xenluloza vi tinh thể, MCC 102 (USP, Ph. Eur.);	47,70mg	70,55mg	95,90mg
Lactoza monohydrat (USP, Ph. Eur.);	49,00mg	67,50mg	99,00mg
Natri tinh bột glycolat (USP, Ph. Eur.);	0,50mg	0,75mg	1,50mg
Bột talc (USP, Ph. Eur.);	0,40mg	0,60mg	1,20mg
Magie stearat (USP, Ph. Eur.)	0,40mg	0,60mg	2,40mg
<i>Trọng lượng của nhân viên nén</i>	100,00mg	150,00mg	300,00mg
Lớp bao (USP, Ph. Eur.)	3,00mg	4,50mg	9,00mg
Trọng lượng viên nén	103,00mg	154,50mg	309,00mg

Các thành phần được trộn và dập thành viên nén.

Thuốc đạn

Ví dụ về thuốc đạn

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó	1-100mg
Dầu cacao	Lượng cần thiết để bào chế thuốc đạn

Nếu cần, thuốc đạn dùng qua đường trực tràng, âm đạo và niệu đạo được bào chế bằng cách sử dụng các tá dược tương ứng.

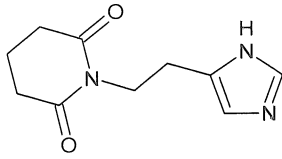
Dung dịch để tiêm

Ví dụ về thành phần của dung dịch để tiêm:

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó	1-50mg
Nước để tiêm	2ml

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



hoặc muối dược dụng của nó.

2. Thuốc để điều trị bệnh đường hô hấp, trong đó thuốc này là hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó.
3. Dược phẩm để điều trị bệnh đường hô hấp chứa lượng hữu hiệu của hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang dược dụng.