



(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) 
1-0021213

(51)⁷ **A61K 31/045**, 8/34, 31/065, 31/075,
31/085, 31/135, 31/137, 31/198, 31/40,
31/4015, 31/4164, 31/4409, 31/444,
31/4453, 31/4545, 31/495, 31/5375, A61P
17/16, A61Q 19/02, A61K 8/40, C07D
207/12, 207/404, 213/30, 213/38, 233/58,
295/02, 295/08

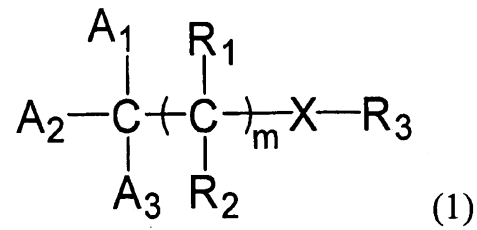
(13) **B**

-
- | | |
|--|---------------------------------|
| (21) 1-2011-01911 | (22) 22.12.2009 |
| (86) PCT/JP2009/071279 22.12.2009 | (87) WO2010/074052A1 01.07.2010 |
| (30) 2008-325969 22.12.2008 JP | |
| (45) 25.07.2019 376 | (43) 25.10.2011 283 |
| (73) POLA CHEMICAL INDUSTRIES INC. (JP) | |
| 6-48, Yayoi-cho, Suruga-ku, Shizuoka-shi, Shizuoka 422-8009, Japan | |
| (72) YOKOYAMA, Kouji (JP), KIMURA, Makoto (JP), TAMAI, Masashi (JP),
SAITOH, Yuko (JP), KATO, Tomomi (JP), IKEDA, Yu (JP) | |
| (74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD) | |
-

(54) **MỸ PHẨM DÙNG KHU TRÚ ĐỂ ỨNG DỤNG TRONG QUÁ TRÌNH SẢN SINH MELANIN**

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm ứng dụng trong quá trình sản sinh melanin có hoạt tính ứng dụng tốt đối với quá trình sản sinh melanin và có độ an toàn cao. Chế phẩm ứng dụng trong quá trình sản sinh melanin này chứa hợp chất có công thức chung (1) (loại trừ clotrimazol) và/hoặc muối được dùng của nó. Trong công thức này, A1, A2 và A3 độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm aryl mà có thể có một phần tử thế và nhóm dị vòng thơm mà có thể có một phần tử thế, trong đó ít nhất một trong số A1, A2 và A3 được chọn từ nhóm aryl và nhóm dị vòng thơm, tổng số lượng nguyên tử cacbon chứa trong A1, A2 và A3 là từ 6 đến 50 và, khi ít nhất hai trong số các nhóm A1, A2 và A3 là nhóm aryl hoặc nhóm dị vòng thơm, hai nhóm aryl lân cận hoặc các nhóm dị vòng thơm có thể được liên kết với nhau bằng mạch alkyl hoặc mạch alkenyl để tạo thành vòng; m là số nguyên từ 0 đến 2; X là nguyên tử khác loại, nguyên tử hydro hoặc nguyên tử cacbon; R1 và R2 độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và nhóm oxo, trong đó khi một trong số R1 và R2 là nhóm oxo thì nhóm kia không có mặt; và R3 được chọn từ nguyên tử hydro và nhóm C₁₋₈ hydrocacbon trong đó một hoặc một

số nguyên tử hydro hoặc nguyên tử cacbon có thể được thế bằng nguyên tử khác loại hoặc các nguyên tử khác loại, trong đó số lượng các gốc R3 có mặt trong hợp chất tương ứng với X và, khi hai hoặc nhiều gốc R3 có mặt, thì các gốc R3 là độc lập có mặt và hai gốc R3 lân cận có thể được liên kết với nhau để, cùng với X, tạo thành một vòng, và phần cuối của R3 có thể được liên kết với nguyên tử cacbon mà A1, A2 và A3 được liên kết vào, bằng cách đó tạo ra một vòng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế sự sản sinh melamin và mỹ phẩm dùng khu trú chứa chất này, như mỹ phẩm.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc ngăn ngừa và cải thiện các triệu chứng xấu của da như đồi mồi, tàn nhang và nhiễm sắc tố do các nguyên nhân như tuổi cao, sự căng thẳng và tia tử ngoại là những quan ngại rất quan trọng đặc biệt cho phụ nữ.

Để đáp ứng những mối quan ngại này, cho đến nay có nhiều loại chế phẩm làm trắng da đã được phát triển. Ví dụ, các chế phẩm làm trắng da mà mỗi chế phẩm gồm ascobat, hydro peroxit, lưu huỳnh dạng keo, glutathion, hydroquinon hoặc catechol đã được phát triển (ví dụ, xem tài liệu phi sáng chế 1 và tài liệu phi sáng chế 2).

Tuy nhiên, đã biết rằng chế phẩm làm trắng da không có hiệu quả đối với một số triệu chứng. Các lý do không được biết đến một cách chi tiết. Ngoài ra, một số các chế phẩm làm trắng da đã cho thấy có vấn đề về độ an toàn.

Ngoài ra, miconazol và clotrimazol mà được biết đến là chất chống nấm đã được báo cáo là có các hoạt chất ức chế tiroxinaza (các tài liệu sáng chế 2 và 3). Tuy nhiên, mỗi miconazol và clotrimazol có một hoạt tính chống nấm cao và vì thế nó có vấn đề về độ an toàn để sử dụng hợp chất trong mỹ phẩm dùng khu trú như mỹ phẩm.

Liên quan đến vấn đề này, sự phát triển của chế phẩm làm trắng da mới có hiệu quả làm trắng da tuyệt vời và an toàn cao đã được mong muốn.

Mặt khác, nhóm thơm lập thể khối (cụ thể là, nhóm diphenylmetyl hoặc nhóm triphenylmetyl) hoặc nhóm dị vòng thơm được biết đến rộng rãi là nhóm bảo vệ hiệu quả đối với nhóm hydroxyl hoặc nhóm amino trong tổng hợp hợp

chất hữu cơ có trọng lượng phân tử thấp, peptit và axit nucleic (ví dụ, xem tài liệu phi sáng chế 3 và tài liệu phi sáng chế 4). Hợp chất trung gian thu được bằng cách sử dụng nhóm bảo vệ này (ví dụ, xem tài liệu phi sáng chế 5 và tài liệu phi sáng chế 6) được sử dụng cho sự tổng hợp hữu cơ trên phạm vi quy mô rộng từ quy mô phòng thí nghiệm đến quy mô công nghiệp.

Ngoài ra, đã có báo cáo rằng có một số hợp chất mà mỗi hợp chất có cấu trúc hóa học gồm phần tử thể lập thể khối như nhóm diphenylmetyl hoặc nhóm triphenylmetyl được thể có các hoạt tính sinh học như hoạt tính chống u (ví dụ, xem tài liệu phi sáng chế 5), hiệu quả chống nám (ví dụ, xem tài liệu sáng chế 1), hiệu quả kháng histamin (ví dụ, xem tài liệu phi sáng chế 6), hiệu quả ức chế hấp thụ dopamin (ví dụ, xem tài liệu phi sáng chế 7) và hiệu quả đối kháng canxi (ví dụ, xem tài liệu phi sáng chế 8).

Tài liệu phi sáng chế 4 mô tả este của axit diphenylaxetic có tác dụng làm trắng tuyệt vời và mỹ phẩm dùng khu trú chứa este của axit diphenylaxetic để phòng và điều trị các vết nám da và tàn nhang. Este của axit diphenylaxetic đặc hiệu có tác dụng tuyệt vời trong việc ức chế sự sản sinh melanin và mỹ phẩm dùng khu trú chứa este của axit diphenylaxetic có tác dụng tuyệt vời trong việc làm trắng da.

Tài liệu sáng chế 1: JP 09-255634 A

Tài liệu sáng chế 2: WO 02/060404 A1

Tài liệu sáng chế 3: KR 10-2004-0007044 A

Tài liệu sáng chế 4: JP 2004-67515 A

Tài liệu phi sáng chế 1: do Katsuyuki Takeda và các đồng tác giả biên tập: "Utility, Evaluation Technology and Future Perspective of Cosmetics", được YAKUJI NIPPO LIMITED. công bố (2001)

Tài liệu phi sáng chế 2: Yoshiyuki Ohmori, FRAGRANCE JOURNAL, extra edition, No. 14, 1995, 118-126

Tài liệu phi sáng chế 3: Theodora W. Green, Protective Groups in Organic Synthesis, A Wiley-Interscience Publication. : 1981, P173-176 và P273-274

Tài liệu phi sáng chế 4: Nobuo Izumiya, Tetsuo Kato, Haruhiko Aoyagi, Michinori Waki, Basic and Experiment of Peptide Synthesis : MARUZEN Co., Ltd., 1985, P38

Tài liệu phi sáng chế 5: Naohisa Ogo và các đồng tác giả, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17(14), 3921-3924 (2007)

Tài liệu phi sáng chế 6: Sasse A., và các đồng tác giả, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 8(5), 1139-1149 (2000)

Tài liệu phi sáng chế 7: Dutta AK. và các đồng tác giả, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 11(17), 2337-2340 (2001)

Tài liệu phi sáng chế 8: Shanklin JR Jr., và các đồng tác giả, J. Med. Chem., 34(10), 3011-3022 (1991)

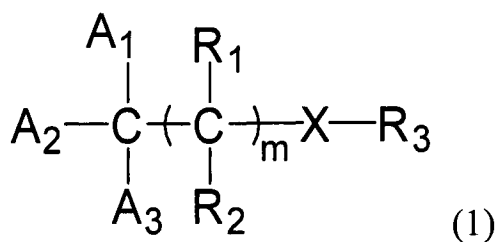
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất chất ức chế sự sản sinh melanin mới. Mục đích khác của sáng chế là nhằm đề xuất chất ức chế sự sản sinh melanin có hiệu quả ức chế tuyệt vời đối với sự sản sinh melanin và có độ an toàn cao. Mục đích khác nữa của sáng chế là nhằm đề xuất mỹ phẩm dùng khu trú có hiệu quả ức chế tuyệt vời đối với sự sản sinh melanin và có độ an toàn cao.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện rằng, trong số các hợp chất mà mỗi hợp chất có cấu trúc hóa chất gồm phần tử thế lập thể khối như nhóm diphenylmetyl hoặc nhóm triphenylmetyl được thế, các nhóm hợp chất cụ thể có hiệu quả ức chế đối với sự sản sinh melanin và vì thế sáng chế đã được hoàn thành. Tức là, sáng chế đề xuất:

1. Chất ức chế sự sản sinh melanin (dưới đây, được gọi là “chất ức chế sự sản sinh melanin của sáng chế”), gồm hợp chất có công thức chung (1) sau đây (loại

trừ clotrimazol) và/hoặc muối được dụng của chúng.



Trong công thức chung (1), mỗi nhóm A1, A2 và A3 độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm aryl mà có thể có một phần tử thế và nhóm dị vòng thơm mà có thể có một phần tử thế, với điều kiện là ít nhất một trong số A1, A2 và A3 được chọn từ nhóm aryl và nhóm vòng dị vòng thơm và tổng số các nguyên tử cacbon có trong A1, A2 và A3 là từ 6 đến 50;

khi hai hoặc nhiều A1, A2 và A3 mà mỗi nhóm là nhóm aryl hoặc các nhóm vòng dị vòng thơm, hai nhóm aryl lân cận hoặc có thể được liên kết với nhau bằng mạch alkyl hoặc mạch alkenyl để tạo thêm một vòng;

m là số nguyên từ 0 đến 2;

X là nguyên tử khác loại, nguyên tử hydro hoặc nguyên tử cacbon;

mỗi nhóm R1 và R2 độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và oxo, với điều kiện là, khi một trong số R1 và R2 là oxo, thì nhóm kia là không có mặt;

R3 được chọn từ nguyên tử hydro và nhóm hydrocacbon có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, trong đó một phần của các nguyên tử hydro hoặc nguyên tử cacbon có thể được thế bằng nguyên tử khác loại và số lượng của các gốc R3 tương ứng với X;

với điều kiện là, khi hai hoặc nhiều gốc R3' có mặt, mỗi gốc R3' độc lập với nhau và khi hai hoặc nhiều gốc R3' có mặt, hai gốc R3' lân cận có thể liên kết với nhau để tạo thành một vòng cùng với X; và

phần cuối của R3 có thể được liên kết với nguyên tử cacbon mà đã liên kết với nhóm A1, A2 và A3, bằng cách đó tạo thành một vòng.

2. Mỹ phẩm dùng khu trú để ức chế sự sản sinh melanin (sau đây được gọi là

“mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế”), chứa chất ức chế sự sản sinh melanin theo mục 1.

3. Mỹ phẩm dùng khu trú theo mục 2, chứa chất ức chế sự sản sinh melanin với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% trọng lượng/thể tích đến 10% trọng lượng/thể tích của tổng lượng mỹ phẩm dùng khu trú.

4. Mỹ phẩm dùng khu trú theo mục 2 hoặc 3, trong đó mỹ phẩm dùng khu trú là mỹ phẩm.

Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức chung (1) sau đây (loại trừ clotrimazol) và/hoặc muối được dùng của chúng trong việc sản xuất chất ức chế sự sản sinh melanin.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế sự sản sinh melanin, sử dụng hợp chất có công thức chung (1) sau đây (loại trừ clotrimazol) và/hoặc muối được dùng của chúng cho đối tượng cần ức chế sản sinh melanin.

Mô tả chi tiết sáng chế

Chất ức chế sự sản sinh melanin của sáng chế gồm hợp chất có công thức chung (1) (loại trừ clotrimazol) và/hoặc muối được dùng của chúng.

Các ký hiệu trong công thức chung (1) được mô tả dưới đây.

Trong công thức chung (1), mỗi nhóm A1, A2 và A3 độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, nhóm aryl mà có thể có một phần tử thế và nhóm dị vòng thơm mà có thể có một phần tử thế. Tuy nhiên, ít nhất một trong số nhóm A1, A2 và A3 được chọn từ nhóm aryl và nhóm vòng dị vòng thơm và tổng số nguyên tử cacbon có trong A1, A2 và A3 là từ 6 đến 50.

Nhóm aryl tốt hơn là được chọn từ phenyl, biphenyl và naphthyl. Nhóm vòng dị vòng thơm tốt hơn là được chọn từ pyridyl và quinolyl.

A1, A2 và A3 tốt hơn nữa là được chọn từ phenyl và pyridyl.

Tổ hợp được ưu tiên của A1, A2 và A3 là như sau: tất cả A1, A2 và A3 đều là phenyl hoặc pyridyl; hai trong số A1, A2 và A3 là phenyl hoặc pyridyl và

nhóm kia là nguyên tử hydro; một trong số A1, A2 và A3 là naphtyl, một trong số các nhóm kia là phenyl hoặc pyridyl và nhóm còn lại là nguyên tử hydro; và một trong số A1, A2 và A3 là quinolyl, một trong số các nhóm kia là phenyl hoặc pyridyl và nhóm còn lại là nguyên tử hydro.

Ngoài ra, trong trường hợp khi aryl hoặc nhóm dị vòng thơm có một phần tử thế, phần tử thế tốt hơn là được chọn từ flo, triflometyl, hydroxyl, amino, alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, alkyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, alkylamino mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, dialkylamino mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 8 nguyên tử cacbon, acyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 9 nguyên tử cacbon và acyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 đến 9 nguyên tử cacbon.

Số lượng nguyên tử cacbon có trong alkyl, alkyloxy hoặc alkylamino tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2. Số lượng nguyên tử cacbon có trong dialkylamino tốt hơn là từ 2 đến 5, tốt hơn nữa là từ 2 đến 4. Số lượng nguyên tử cacbon có trong axyl hoặc axyloxy tốt hơn là từ 2 đến 5, tốt hơn nữa là 2 hoặc 3.

Phần tử thế tốt hơn là được chọn từ hydroxyl, alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon và alkyloxy có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là được chọn từ hydroxyl, metyl và metoxy.

Ngoài ra, trong trường hợp khi aryl hoặc nhóm dị vòng thơm có một phần tử thế, số lượng phần tử thế có trong một aryl hoặc nhóm dị vòng thơm tốt hơn là từ 3 hoặc ít hơn, tốt hơn nữa là 2 hoặc ít hơn.

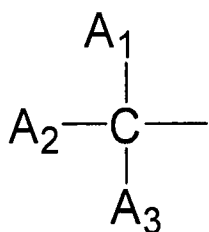
Tổng số lượng nguyên tử cacbon có trong A1, A2 và A3 tốt hơn là từ 12 đến 36, tốt hơn nữa là từ 18 đến 30.

Ngoài ra, khi hai hoặc nhiều A1, A2 và A3 mà mỗi nhóm là aryl hoặc nhóm dị vòng thơm, hai nhóm aryl lân cận hoặc các nhóm dị vòng thơm có thể được liên kết với nhau bằng mạch alkyl hoặc mạch alkenyl để tạo thêm một

vòng. Trong trường hợp này, số lượng nguyên tử cacbon có trong mạch alkyl hoặc mạch alkenyl tốt hơn là từ 2 đến 3.

Trong công thức chung (1), m là số nguyên từ 0 đến 2, m tốt hơn là 0.

Tốt hơn là, trong công thức chung (1), nhóm được thể hiện bằng công thức chung dưới đây là như sau.



Triphenylmetyl;

[diphenyl(flophenyl)]metyl, [bis(flophenyl)phenyl]metyl,
tris(flophenyl)metyl, [diphenyl(triflometylphenyl)]metyl,
[bis(triflometylphenyl)phenyl]metyl, tris(triflometylphenyl)metyl;

[diphenyl(hydroxyphenyl)]metyl, [bis(hydroxyphenyl)phenyl]metyl,
tris(hydroxyphenyl)metyl;

[diphenyl(metylphenyl)]metyl, [bis(metylphenyl)phenyl]metyl,
tris(metylphenyl)metyl, [diphenyl(etylphenyl)]metyl,
[bis(etylphenyl)phenyl]metyl, tris(etylphenyl)metyl,
[diphenyl(propylphenyl)]metyl, [bis(propylphenyl)phenyl]metyl,
tris(propylphenyl)metyl, [diphenyl(butylphenyl)]metyl,
[bis(butylphenyl)phenyl]metyl, tris(butylphenyl)metyl;

[diphenyl(metoxyphephenyl)]metyl, [bis(metoxyphephenyl)phenyl]metyl,
tris(metoxyphephenyl)metyl, [diphenyl(etoxyphephenyl)]metyl,
[bis(etoxyphephenyl)phenyl]metyl, tris(etoxyphephenyl)metyl,
[diphenyl(propyloxyphenyl)]metyl, [bis(propyloxyphenyl)phenyl]metyl,
tris(propyloxyphenyl)metyl, [diphenyl(butoxyphenyl)]metyl,
[bis(butoxyphenyl)phenyl]metyl, tris(butoxyphenyl)metyl;

[bis(aminophenyl)phenyl]metyl, tris(aminophenyl)metyl,
 [(aminophenyl)diphenyl]metyl;
 [diphenyl(N-methylaminophenyl)]metyl,
 [bis(N-methylaminophenyl)phenyl]metyl, tris(N-methylaminophenyl)metyl,
 [diphenyl(N-ethylaminophenyl)]metyl, [bis(N-ethylaminophenyl)phenyl]metyl,
 tris(N-ethylaminophenyl)metyl, [diphenyl(N-propylaminophenyl)]metyl,
 [bis(N-propylaminophenyl)phenyl]metyl, tris(N-propylaminophenyl)metyl,
 [diphenyl(N-butylaminophenyl)]metyl, [bis(N-butylaminophenyl)phenyl]metyl,
 tris(N-butylaminophenyl)metyl;
 [diphenyl(N,N-dimethylaminophenyl)]metyl,
 [bis(N,N-dimethylaminophenyl)phenyl]metyl,
 tris(N,N-dimethylaminophenyl)metyl, [diphenyl(N,N-diethylaminophenyl)]metyl,
 [bis(N,N-diethylaminophenyl)phenyl]metyl, tris(N,N-diethylaminophenyl)metyl,
 [diphenyl(N,N-dipropylaminophenyl)]metyl,
 [bis(N,N-dipropylaminophenyl)phenyl]metyl,
 tris(N,N-dipropylaminophenyl)metyl,
 [diphenyl(N,N-dibutylaminophenyl)]metyl,
 [bis(N,N-dibutylaminophenyl)phenyl]metyl,
 tris(N,N-dibutylaminophenyl)metyl;
 diphenylmetyl;
 [(flophenyl)phenyl]metyl, bis(flophenyl)metyl,
 bis(triflometylphenyl)metyl, [(triflometylphenyl)phenyl]metyl;
 [(hydroxyphenyl)phenyl]metyl, bis(hydroxyphenyl)metyl;
 [(metylphenyl)phenyl]metyl, bis(metylphenyl)metyl,
 [(etylphenyl)phenyl]metyl, bis(etylphenyl)metyl, [(propylphenyl)phenyl]metyl,
 bis(propylphenyl)metyl, [(butylphenyl)phenyl]metyl, bis(butylphenyl)metyl;
 [(metoxyphenyl)phenyl]metyl, bis(metoxyphenyl)metyl,

[(etoxyphenyl)phenyl]metyl, bis(etoxyphenyl)metyl,
 [(propyloxyphenyl)phenyl]metyl, bis(propyloxyphenyl)metyl,
 [(butoxyphenyl)phenyl]metyl, bis(butoxyphenyl)metyl;
 [(aminophenyl)phenyl]metyl, bis(aminophenyl)metyl;
 [(N-metylaminophenyl)phenyl]metyl, bis(N-metylaminophenyl)metyl,
 [(N-etylaminophenyl)phenyl]metyl, bis(N-etylaminophenyl)metyl,
 [(N-propylaminophenyl)phenyl]metyl, bis(N-propylaminophenyl)metyl,
 [(N-butylaminophenyl)phenyl]metyl, bis(N-butylaminophenyl)metyl,
 [(N,N-dimetylaminophenyl)phenyl]metyl,
 bis(N,N-dimetylaminophenyl)metyl, [(N,N-dietylaminophenyl)phenyl]metyl,
 bis(N,N-dietylaminophenyl)metyl, [(N,N-dipropylaminophenyl)phenyl]metyl,
 bis(N,N-dipropylaminophenyl)metyl, [(N,N-dibutylaminophenyl)phenyl]metyl,
 bis(N,N-dibutylaminophenyl)metyl;
 [(naphtyl)phenyl]metyl, bis(naphtyl)metyl, [diphenyl(naphtyl)]metyl,
 [bis(naphtyl)phenyl]metyl, tris(naphtyl)metyl;
 [(biphenyl)phenyl]metyl, bis(biphenyl)metyl, [(biphenyl)diphenyl]metyl,
 [bis(biphenyl)phenyl]metyl, tris(biphenyl)metyl;
 [phenyl(pyridyl)]metyl, bis(pyridyl)metyl, [diphenyl(pyridyl)]metyl,
 [bis(pyridyl)phenyl]metyl và tris(pyridyl)metyl.
 Trong số các nhóm này, tốt hơn nữa là các nhóm dưới đây.
 Triphenylmetyl;
 [diphenyl(hydroxyphenyl)]metyl, [bis(hydroxyphenyl)phenyl]metyl,
 tris(hydroxyphenyl)metyl;
 [diphenyl(metylphenyl)]metyl, [bis(metylphenyl)phenyl]metyl,
 tris(metylphenyl)metyl;
 [diphenyl(metoxyphephenyl)]metyl, [bis(metoxyphephenyl)phenyl]metyl,
 tris(metoxyphephenyl)metyl;

diphenylmetyl;
 [(hydroxyphenyl)phenyl]metyl, bis(hydroxyphenyl)metyl;
 [(metylphenyl)phenyl]metyl, bis(metylphenyl)metyl;
 [(metoxyphenyl)phenyl]metyl, bis(metoxypheyl)metyl;
 [(naphtyl)phenyl]metyl;
 [(biphenyl)phenyl]metyl;
 [diphenyl(pyridyl)]metyl, [bis(pyridyl)phenyl]metyl và
 tris(pyridyl)metyl.

Trong công thức chung (1), X là nguyên tử khác loại, nguyên tử hydro hoặc nguyên tử cacbon. X tốt hơn là nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Nguyên tử khác loại tốt hơn là nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy.

Trong công thức chung (1), mỗi nhóm R1 và R2 độc lập được chọn từ nguyên tử hydro và oxo. Tuy nhiên, khi một trong số R1 và R2 là oxo, nhóm kia là không có mặt.

Trong công thức chung (1), R3 được chọn từ nguyên tử hydro hoặc nhóm hydrocacbon có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, trong đó một phần của các nguyên tử hydro hoặc nguyên tử cacbon có thể được thế bằng nguyên tử khác loại. Ở đây, trong trường hợp khi một phần nguyên tử cacbon trong nhóm hydrocacbon được thế bằng nguyên tử khác loại, số lượng nguyên tử cacbon có trong nhóm hydrocacbon được xác định là một số nếu giả định rằng việc thế không được thực hiện. Số lượng của gốc R3 tương ứng với X. Khi hai hoặc nhiều R3 có mặt, mỗi nhóm R3 là độc lập với nhau.

Số lượng nguyên tử cacbon có trong nhóm hydrocacbon tốt hơn là từ 1 đến 6.

Nhóm hydrocacbon có thể là mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng.

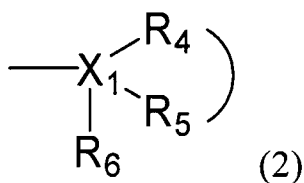
Ngoài ra, nhóm hydrocacbon vòng là nhóm trong đó khi hai hoặc nhiều nhóm R3 có mặt, hai nhóm R3 lân cận liên kết với nhau tạo thành vòng cùng với

X.

Ngoài ra, phần cuối của R3 có thể liên kết với nguyên tử cacbon mà đã liên kết với A1, A2 và A3, bằng cách đó tạo thành vòng.

Trong trường hợp khi nguyên tử hydro hoặc một phần nguyên tử hydro hoặc nguyên tử cacbon được thế bằng nguyên tử khác loại, nguyên tử khác loại tốt hơn là nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy. Số lượng nguyên tử được thế tốt hơn là từ 0 đến 4, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3.

Trong công thức chung (1), -X-R3 tốt hơn là được thể hiện bằng công thức chung (2) dưới đây.



Trong công thức chung (2), X1 là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ. X1 tốt hơn là nguyên tử nitơ.

Trong công thức chung (2), R4 và R5 được liên kết với nhau để tạo thành, cùng với X1, vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon mà có 2 đến 8 nguyên tử cacbon và có thể có một phần tử thế. Ở đây, số lượng nguyên tử cacbon là khác với số lượng nguyên tử cacbon có trong R3 trong công thức chung (1) và được xác định là số lượng nguyên tử cacbon thực tế.

Trong trường hợp khi vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon có một phần tử thế, phần tử thế tốt hơn là được chọn từ alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, alkyloxy có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, hydroxyl, amino và oxo. Ngoài ra, trong trường hợp này, số lượng phần tử thế tốt hơn là từ 1 đến 3, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2.

Ở đây, vòng dị vòng gồm vòng dị vòng thơm, vòng dị vòng không thơm không no và vòng dị vòng no bất kỳ. Vòng dị vòng tốt hơn là vòng dị vòng no. Ngoài ra, số lượng nguyên tử cacbon có trong vòng dị vòng tốt hơn là từ 3 đến 5,

tốt hơn nữa là 4 hoặc 5.

Các ví dụ về vòng dị vòng thơm gồm pyrol, imidazol và pyrazol.

Các ví dụ được ưu tiên về vòng dị vòng thơm có phần tử thể gồm metylpyrol và metylimidazol.

Các ví dụ về vòng dị vòng không thơm không no gồm pyrolin, imidazolin và pyrazolin.

Các ví dụ được ưu tiên về vòng dị vòng không thơm không no có phần tử thể gồm metylpyrolin và metylimidazolin.

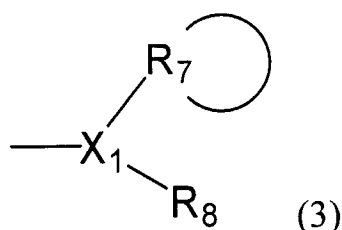
Các ví dụ về vòng dị vòng no gồm aziridin, azetidin, pyrolidin, piperidin, azepan (perhydroazepin), azocan (perhydroazoxin), piperazin và morpholin.

Các ví dụ được ưu tiên về vòng dị vòng no có phần tử thể gồm phthalimit, succinimit, glutarimit, metylpyrolidin, hydroxypyrolidin, metylpiperidin, hydroxypiperidin, metylazepan và hydroxyazepan.

Ngoài ra, vòng hydrocacbon gồm vòng hydrocacbon thơm, vòng hydrocacbon không thơm không no và vòng xycloalkyl bất kỳ.

Trong công thức chung (2), R6 là nguyên tử hydro và có mặt khi X1 là nguyên tử cacbon và vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon không phải là vòng thơm. Ngoài ra, R6 là không có mặt nếu X1 là nguyên tử cacbon và vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon là vòng thơm và khi X1 là nguyên tử nitơ.

Ngoài ra, -X-R3 trong công thức chung (1) tốt hơn là được thể hiện bằng công thức chung (3) dưới đây.



Trong công thức chung (3), X1 là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ. X1 tốt hơn là nguyên tử nitơ.

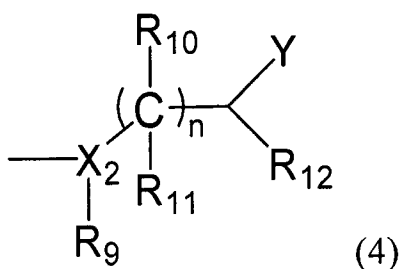
Trong công thức chung (3), R7 là nhóm vòng hydrocacbon mà có 3 đến 8 nguyên tử cacbon và có thể có một phần tử thế.

Trong trường hợp khi vòng hydrocacbon có một phần tử thế, phần tử thế tốt hơn là được chọn từ alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, alkyloxy có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, hydroxyl, amino và oxo. Ngoài ra, trong trường hợp này, số lượng phần tử thế tốt hơn là từ 1 đến 3, tốt hơn nữa là 1 hoặc 2.

Ở đây, nhóm vòng hydrocacbon gồm nhóm aryl, nhóm vòng hydrocacbon không thơm không no và xycloalkyl bất kỳ. Nhóm vòng hydrocacbon tốt hơn là xycloalkyl. Các ví dụ cụ thể về xycloalkyl gồm xyclopentyl và xyclohexyl.

Trong công thức chung (3), R8 là nguyên tử hydro và số lượng của gốc R8 tương ứng với X1.

Ngoài ra, -X-R3 trong công thức chung (1) tốt hơn là được thể hiện bằng công thức chung (4) dưới đây.



Trong công thức chung (4), X2 là nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy.

n là số nguyên từ 0 đến 5, n tốt hơn là số nguyên từ 1 đến 3.

Y được chọn từ hydroxyl, amino và alkyloxy có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Alkyloxy tốt hơn là từ metoxy hoặc etoxy.

Khi Y là amino, X2 tốt hơn là nguyên tử oxy.

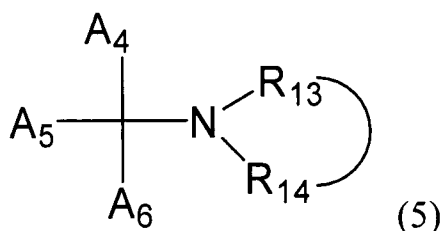
Trong công thức chung (4), R9 có mặt khi X2 là nguyên tử nitơ và R9 được chọn từ nguyên tử hydro, hydroxyl và hydroxyalkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. R9 tốt hơn là được chọn từ nguyên tử hydro và hydroxyalkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Khi X2 là nguyên tử oxy, R9 là không có mặt.

Trong công thức chung (4), mỗi nhóm R10, R11 và R12 độc lập được chọn từ nguyên tử hydro, hydroxyl, oxo và hydroxyalkyl có 1 đến 5 nguyên tử cacbon. Tuy nhiên, khi một trong số R10 và R11 là oxo, nhóm kia là không có mặt. R10, R11 và R12 tốt hơn là được chọn từ nguyên tử hydro, oxo và hydroxyalkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là được chọn từ nguyên tử hydro và hydroxyalkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Nhóm được thể hiện bằng công thức chung (4) tốt hơn gồm các nhóm sau.

2-hydroxyetyloxy, 3-hydroxypropyloxy, 2-aminoetyloxy, 3-aminopropyloxy, etylamino, 2-hydroxyethylamino, 3-hydroxypropylamino, 2-aminoethylamino, bis(2-hydroxyethyl)amino, 2,3-dihydroxypropyloxy, carboxymethyl, carboxy(hydroxymethyl)methyl, etoxycarbonylmethylamino và metoxycarbonyl(hydroxymethyl)amino.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (1) của sáng chế tốt hơn là được thể hiện bằng công thức chung dưới đây (5).



Trong công thức chung (5), mỗi nhóm A4, A5 và A6 độc lập được chọn từ phenyl và pyridyl mà có thể được thế bằng methyl, metoxy hoặc hydroxyl.

R13 và R14 được liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ được thể hiện là N, vòng dị vòng bão hòa có 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon và có thể được thế bằng hydroxyl hoặc oxo.

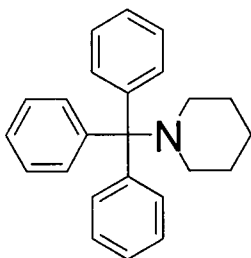
Các ví dụ được ưu tiên về vòng dị vòng no gồm pyrrolidin, piperidin, piperazin, morpholin, succinimit và pyrrolidinol. Các ví dụ được ưu tiên về chúng gồm pyrrolidin, piperidin, piperazin và morpholin.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (5) cụ thể gồm các hợp chất sau.

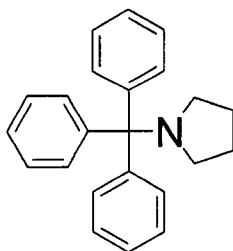
1-(triphenylmetyl)pyrolidin, 1-[[diphenyl(metylphenyl)]metyl]pyrolidin,
 1-[[bis(metylphenyl)phenyl]metyl]pyrolidin,
 1-[tris(metylphenyl)metyl]pyrolidin,
 1-[[diphenyl(metoxyphephenyl)]metyl]pyrolidin,
 1-[[bis(metoxyphephenyl)phenyl]metyl]pyrolidin,
 1-[tris(metoxyphephenyl)metyl]pyrolidin,
 1-[[diphenyl(hydroxyphephenyl)metyl]pyrolidin,
 1-[[bis(hydroxyphephenyl)phenyl]metyl]pyrolidin,
 1-[tris(hydroxyphephenyl)metyl]pyrolidin;
 1-(triphenylmetyl)piperidin, 1-[[diphenyl(metylphenyl)]metyl]piperidin,
 1-[[bis(metylphenyl)phenyl]metyl]piperidin,
 1-[tris(metylphenyl)metyl]piperidin,
 1-[[diphenyl(metoxyphephenyl)]metyl]piperidin,
 1-[[bis(metoxyphephenyl)phenyl]metyl]piperidin,
 1-[tris(metoxyphephenyl)metyl]piperidin,
 1-[[diphenyl(hydroxyphephenyl)]metyl]piperidin,
 1-[[bis(hydroxyphephenyl)phenyl]metyl]piperidin,
 1-[tris(hydroxyphephenyl)metyl]piperidin;
 1-(triphenylmetyl)piperazin, 1-[[diphenyl(metylphenyl)]metyl]piperazin,
 1-[[bis(metylphenyl)phenyl]metyl]piperazin,
 1-[tris(metylphenyl)metyl]piperazin,
 1-[[diphenyl(metoxyphephenyl)]metyl]piperazin,
 1-[[bis(metoxyphephenyl)phenyl]metyl]piperazin,
 1-[tris(metoxyphephenyl)metyl]piperazin,
 1-[[diphenyl(hydroxyphephenyl)]metyl]piperazin,

1-[[bis(hydroxyphenyl)phenyl]metyl]piperazin,
 1-[tris(hydroxyphenyl)metyl]piperazin;
 1-(triphenylmetyl)morpholin, 1-[[diphenyl(metylphenyl)]metyl]morpholin,
 1-[[bis(metylphenyl)phenyl]metyl]morpholin,
 1-[tris(metylphenyl)metyl]morpholin,
 1-[[diphenyl(metoxypheyl)]metyl]morpholin,
 1-[[bis(metoxypheyl)phenyl]metyl]morpholin,
 1-[tris(metoxypheyl)metyl]morpholin,
 1-[[diphenyl(hydroxyphenyl)]metyl]morpholin,
 1-[[bis(hydroxyphenyl)phenyl]metyl]morpholin và
 1-[tris(hydroxyphenyl)metyl]morpholin.

Trong số các hợp này, các hợp chất 5 và 6 được mô tả sau đây là được ưu tiên đặc biệt.

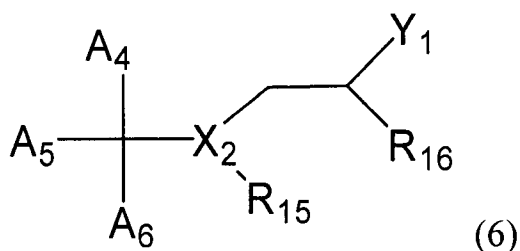


1-(triphenylmetyl)piperidin (hợp chất 5)



1-(triphenylmetyl)pyrolidin (hợp chất 6)

Ngoài ra, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (1) của sáng chế tốt hơn là được thể hiện bằng công thức chung dưới đây (6).



Trong công thức chung (6), Mỗi nhóm A4, A5 và A6 độc lập được chọn từ phenyl và pyridyl, mỗi nhóm có thể được thế bằng metyl, metoxy hoặc hydroxyl.

X2 là nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy.

Trong công thức chung (6), Y1 là hydroxyl hoặc amino.

Nếu Y1 là amino, X2 tốt hơn là nguyên tử oxy.

Trong công thức chung (6), R15 là có mặt khi X2 là nguyên tử nitơ và R15 được chọn từ nguyên tử hydro, hydroxyl và hydroxyalkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Trong trường hợp này, R15 tốt hơn là được chọn từ nguyên tử hydro và hydroxyalkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Khi X2 là nguyên tử oxy, R15 là không có mặt.

Trong công thức chung (6), R16 được chọn từ nguyên tử hydro, hydroxyl và hydroxyalkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon. R16 tốt hơn là được chọn từ nguyên tử hydro và hydroxyalkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (6) cụ thể gồm các hợp chất sau.

2-(triphenylmetyloxy)etanol,
 2-[[diphenyl(metylphenyl)]metyloxy]etanol,
 2-[[bis(metylphenyl)phenyl]metyloxy]etanol,
 2-[tris(metylphenyl)metyloxy]etanol,
 2-[[diphenyl(metoxypheyl)]metyloxy]etanol,
 2-[[bis(metoxypheyl)phenyl]metyloxy]etanol,
 2-[tris(metoxypheyl)metyloxy]etanol;

2-[[diphenyl(hydroxyphenyl)]methoxy]ethanol,
 2-[[bis(hydroxyphenyl)phenyl]methoxy]ethanol,
 2-[tris(hydroxyphenyl)methoxy]ethanol,
 2-[[diphenyl(flophenyl)]methoxy]ethanol,
 2-[[bis(flophenyl)phenyl]methoxy]ethanol, 2-[tris(flophenyl)methoxy]ethanol;
 3-(triphenylmethoxy)propanol,
 3-[[diphenyl(methylphenyl)]methoxy]propanol,
 3-[[bis(methylphenyl)phenyl]methoxy]propanol,
 3-[tris(methylphenyl)methoxy]propanol,
 3-[[diphenyl(methoxyphenyl)]methoxy]propanol,
 3-[[bis(methoxyphenyl)phenyl]methoxy]propanol,
 3-[tris(methoxyphenyl)methoxy]propanol,
 3-[[diphenyl(hydroxyphenyl)]methoxy]propanol,
 3-[[bis(hydroxyphenyl)phenyl]methoxy]propanol,
 3-[tris(hydroxyphenyl)methoxy]propanol,
 3-[[diphenyl(flophenyl)]methoxy]propanol,
 3-[[bis(flophenyl)phenyl]methoxy]propanol,
 3-[tris(flophenyl)methoxy]propanol;
 2-(triphenylmethoxy)ethylamine,
 2-[[diphenyl(methylphenyl)]methoxy]ethylamine,
 2-[[bis(methylphenyl)phenyl]methoxy]ethylamine,
 2-[tris(methylphenyl)methoxy]ethylamine,
 2-[[diphenyl(methoxyphenyl)]methoxy]ethylamine,
 2-[[bis(methoxyphenyl)phenyl]methoxy]ethylamine,
 2-[tris(methoxyphenyl)methoxy]ethylamine,
 2-[[diphenyl(flophenyl)]methoxy]ethylamine,
 2-[[bis(flophenyl)phenyl]methoxy]ethylamine,

2-[tris(flophenyl)metyloxy]etylamin;

3-(triphenylmetyloxy)propylamin,

3-[[diphenyl(metylphenyl)]metyloxy]propylamin,

3-[[bis(metylphenyl)phenyl]metyloxy]propylamin,

3-[tris(metylphenyl)metyloxy]propylamin,

3-[[diphenyl(metoxyphenyl)]metyloxy]propylamin,

3-[[bis(metoxyphenyl)phenyl]metyloxy]propylamin,

3-[tris(metoxyphenyl)metyloxy]propylamin,

3-[[diphenyl(flophenyl)]metyloxy]propylamin,

3-[[bis(flophenyl)phenyl]metyloxy]propylamin,

3-[tris(flophenyl)metyloxy]propylamin;

2-(triphenylmetylamin)etanol,

2-[[diphenyl(metylphenyl)]metylamin]etanol,

2-[[bis(metylphenyl)phenyl]metylamin]etanol,

2-[tris(metylphenyl)metylamin]etanol,

2-[[diphenyl(metoxyphenyl)]metylamin]etanol,

2-[[bis(metoxyphenyl)phenyl]metylamin]etanol,

2-[tris(metoxyphenyl)metylamin]etanol,

2-[[diphenyl(flophenyl)]metylamin]etanol,

2-[[bis(flophenyl)phenyl]metylamin]etanol,

2-[tris(flophenyl)metylamin]etanol;

3-(triphenylmetylamin)propanol,

3-[[diphenyl(metylphenyl)]metylamin]propanol,

3-[[bis(metylphenyl)phenyl]metylamin]propanol,

3-[tris(metylphenyl)metylamin]propanol,

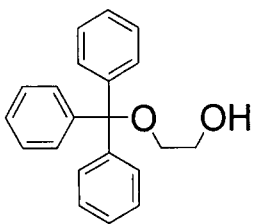
3-[[diphenyl(metoxyphenyl)]metylamin]propanol,

3-[[bis(metoxyphenyl)phenyl]metylamin]propanol,

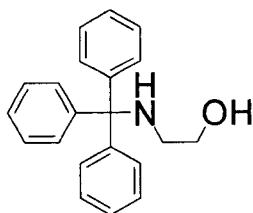
3-[tris(metoxyphenyl)methylamino]propanol,
 3-[[diphenyl(flophenyl)]methylamino]propanol,
 3-[[bis(flophenyl)phenyl]methylamino]propanol,
 3-[tris(flophenyl)methylamino]propanol;

N-triphenylmethyl-N-etylamin,
 N-[[diphenyl(methylphenyl)]methyl]-N-etylamin,
 N-[[bis(methylphenyl)phenyl]methyl]-N-etylamin,
 N-[tris(methylphenyl)methyl]-N-etylamin,
 N-[[diphenyl(metoxyphenyl)]methyl]-N-etylamin,
 N-[[bis(metoxyphenyl)phenyl]methyl]-N-etylamin và
 N-[tris(metoxyphenyl)methyl]-N-etylamin.

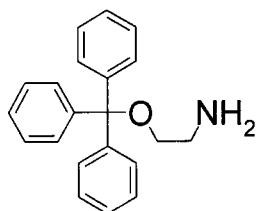
Trong số các hợp chất này, hợp chất từ 2 đến 4 được mô tả sau đây được ưu tiên đặc biệt.



2-(triphenylmethyloxy)ethanol (hợp chất 2)

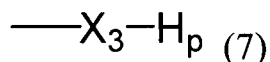


2-(triphenylmethylamino)ethanol (hợp chất 3)



2-(triphenylmetyloxy)etylamin (hợp chất 4)

Ngoài ra, -X-R3 trong công thức chung (1) tốt hơn là được thể hiện bằng công thức chung (7) dưới đây.

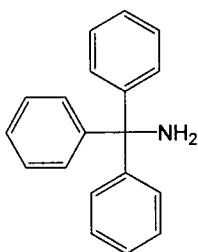


Trong công thức chung (7), X3 là nguyên tử khác loại, nguyên tử hydro hoặc nguyên tử cacbon.

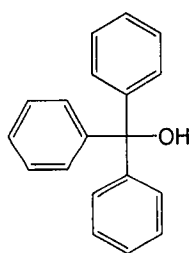
Trong công thức chung (7), số lượng gốc p tương ứng với X3.

Nhóm được thể hiện bằng công thức chung (7) tốt hơn là được chọn từ nhóm amino, nhóm hydroxyl và nhóm metyl.

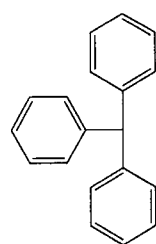
Trong số các hợp chất mà mỗi hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (1) trong đó -X-R3 được thể hiện bằng công thức chung (7), các hợp chất sau đây được ưu tiên đặc biệt.



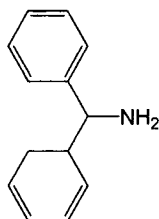
Triphenylmetylamin



Triphenylmetanol



Triphenylmetan



Aminodiphenylmetan

Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (1) tốt hơn là không có khung imidazol. Do cấu trúc không có khung imidazol, hợp chất không có hoạt tính chống nấm và sử dụng như là chất ức chế sự sản sinh melanin có độ an toàn cao.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (1) tốt hơn là có nồng độ ức chế tối thiểu (MIC_{80}), là nồng độ tối thiểu cần để ức chế sự phát triển của nấm ngoài da đến 80% hoặc cao hơn và được đo bằng phương pháp mô tả trong ví dụ thử nghiệm 5 sau đây, lớn hơn nồng độ ức chế tối thiểu (MIC_{80}) của clotrimazol. Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (1) tốt hơn là có MIC_{80} gấp 10 lần hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là 20 lần hoặc cao hơn, vẫn tốt hơn nữa là 50 lần hoặc cao hơn, đặc biệt tốt là 100 lần hoặc cao hơn MIC_{80} của clotrimazol.

Điều này được xem xét từ quan điểm về độ an toàn trong trường hợp sử dụng hợp chất cho mỹ phẩm dùng khu trú dưới dạng chất ức chế sự sản sinh melanin.

Ngoài ra, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (1) tốt hơn là không có hiệu quả ức chế sự biểu hiện tiroxinaza protein ở liều lượng hữu hiệu tối thiểu cho việc ức chế sự sản sinh melanin.

Có thể khẳng định hợp chất có hay không có hiệu quả ức chế sự biểu hiện của protein tiroxinaza ở liều lượng hữu hiệu tối thiểu cho việc ức chế sự sản sinh melanin bằng cách, chẳng hạn như, đo hoạt tính tiroxinaza ở nồng độ tối thiểu, trong trường hợp khi lượng sản sinh melanin được đo bằng phương pháp

được mô tả trong ví dụ thử nghiệm 1 dưới đây là 40% hoặc ít hơn so với mẫu đối chứng, bằng phương pháp được mô tả trong ví dụ thử nghiệm 7 dưới đây. Ở đây, trong trường hợp khi hoạt tính tiroxinaza là 80% hoặc cao hơn (bằng) so với mẫu đối chứng, tốt hơn là 90% hoặc cao hơn (bằng) so với mẫu đối chứng, tốt hơn nữa là bằng với lượng hoạt tính tiroxinaza của mẫu đối chứng, thì hợp chất có thể được đánh giá là không có hiệu quả ức chế sự biểu hiện của tiroxinaza protein. Cần được lưu ý rằng cụ từ "bằng với lượng hoạt tính tiroxinaza của mẫu đối chứng" bao hàm trường hợp khi hoạt tính tiroxinaza là 95 đến 100% (bằng) so với mẫu đối chứng.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (1), ví dụ, có thể được điều chế bằng phương pháp thông thường sử dụng nguyên liệu bán sẵn trên thị trường theo phương pháp được mô tả trong J. Org. Chem., 66(23), 7615-7625 (2001). Các ví dụ điều chế cụ thể được mô tả dưới đây.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (1) được chuyển thành dạng muối bằng cách xử lý với axit được dùng hoặc bazơ và muối có thể được sử dụng làm chất ức chế sự sản sinh melanin. Các ví dụ về muối phù hợp gồm: các muối axit vô cơ như hydroclorua, sulfat, nitrat, phosphat và cacbonat; các muối axit hữu cơ như maleat, fumarat, oxalat, xitrat, lactat, tartrat, metansulfonat, paratoluensulfonat và benzensulfonat; muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali; muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và muối magiê; muối amin hữu cơ như muối trietylamin, muối trietanolamin, muối amoni, muối monoetanolamin và muối piperidin; và muối axit amino cơ bản như muối lysin và alginat.

Hiệu quả ức chế sản sinh melanin của chất ức chế sự sản sinh melanin của sáng chế có thể được đo sử dụng thiouraxil mà đặc biệt được kết hợp vào tế bào trong quy trình tổng hợp melanin trong tế bào. Ví dụ, lượng sản sinh melanin có thể được đo bằng việc đo lượng thiouraxil được kết hợp vào tế bào

bằng cách đo lượng bức xạ bằng thiouraxil được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ. Trong trường hợp này, vì lượng bức xạ trở nên nhỏ hơn, lượng sản sinh melanin trở nên nhỏ hơn và vì thế chất ức chế có thể được đánh giá là có hiệu quả ức chế mạnh đối với việc sản sinh melanin.

Mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế gồm chất ức chế sự sản sinh melanin của sáng chế được đề cập trên đây. Mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế có thể gồm duy nhất một loại chất ức chế sự sản sinh melanin của sáng chế hoặc có thể gồm hai hoặc nhiều loại chất ức chế.

Hàm lượng chất ức chế sự sản sinh melanin của sáng chế trong mỹ phẩm dùng khu trú tốt hơn là từ 0,001 đến 10% trọng lượng/thể tích, tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 5% trọng lượng/thể tích, còn tốt hơn nữa là từ 0,1 đến 3% trọng lượng/thể tích trên tổng lượng mỹ phẩm dùng khu trú.

Mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế được sử dụng để ức chế sự sản sinh melanin. Các ứng dụng "để ức chế sự sản sinh melanin" gồm các ứng dụng cho các mục đích chủ yếu được dự định để đạt được sự ức chế sự sản sinh melanin, như các ứng dụng "để làm giảm nhiễm sắc tố", "để làm trắng" và "để làm giảm đồi mồi".

Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (1) và/hoặc muối được dùng của chúng có pick hấp thụ rộng với hệ số hấp thụ cao trong vùng tử ngoại. Vì thế, mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế có hiệu quả bảo vệ chống lại tia tử ngoại. Tức là, mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế không chỉ tạo hiệu quả ức chế đối với sự sản sinh melanin mà còn có hiệu quả hấp thụ tia tử ngoại và vì thế chế phẩm này có hai hiệu quả sau đây: ngăn chặn chứng sạm da, tức là, hiệu quả ngăn cản việc làm đen vùng da không bị đen và ngăn ngừa sự đen thêm của da mà đã bắt đầu đen; và cải thiện chứng sạm da, tức là, hiệu quả cải thiện da đã bị đen so với màu da bình thường thành màu bình và cải thiện màu da đen từ gốc thành màu da trắng đáng mong đợi.

Ngoài ra, mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế tốt hơn là mỹ phẩm.

Ở đây, thuật ngữ "mỹ phẩm" không chỉ là mỹ phẩm được quy định bởi luật dược phẩm của mỗi quốc gia mà còn là mỹ phẩm được phân loại gần giống với thuốc dùng ngoài da, như các dạng gần như là dược phẩm ở Nhật bản và mỹ phẩm chứa thuốc ở Đài Loan.

Mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế có thể gồm các nguyên liệu tùy chọn thông thường được sử dụng trong mỹ phẩm dùng khu trú cùng với chất ức chế sự sản sinh melanin của sáng chế. Các ví dụ được ưu tiên về các nguyên liệu tùy chọn này gồm: dầu / sáp như dầu lạc macadamia, dầu bơ, dầu ngô, dầu ô liu, dầu hạt nho, dầu mè, dầu thầu dầu, dầu rum, dầu hạt bông, dầu jojoba, dầu dừa, dầu cọ, lanolin dạng lỏng, dầu dừa chữa bệnh, dầu chữa bệnh, sáp Nhật, dầu thầu dầu chữa bệnh, sáp ong, sáp candelilla, sáp carnauba, sáp ibotta, lanolin, lanolin bị khử, lanolin cứng và sáp jojoba; các hydrocacbon như paraffin lỏng, squalan, pristan, ozokerit, paraffin, ceresin, vaselin và sáp vi tinh thể; các axit béo bậc cao như axit oleic, axit isostearic, axit lauric, axit myristic, axit palmitic, axit stearic, axit behenic và axit undecylenic; rượu bậc cao như như rượu xetyl, rượu stearyl, rượu isostearyl, rượu behenyl, octyldodecanol, rượu myristyl và rượu xetostearyl; dầu este tổng hợp như xetyl isooctanoat, isopropyl myristat, hexyldecyl isostearat, diisopropyl adipat, di-2-etylhexyl sebacat, xetyl lactat, diisostearyl malat, etylen glycol di-2-etyl hexanoat, neopentylglycol dicapratetylen glycol di-2-etyl hexanoat, neopentylglycol dicaprat, glyxeryl di-2-heptylundecanoat, glyxeryl tri-2-etylhexanoat, trimetylolpropan tri-2-etylhexanoat, trimetylolpropan triisostearat và pentan erytrit tetra-2-etylhexanoat; polysiloxan mạch thẳng như dimethylpolysiloxan, polysiloxan mạch thẳng như dimethylpolysiloxan, methylphenylpolysiloxan và diphenylpolysiloxan; polysiloxan mạch vòng như octametylxycloctetrasiloxan, decametylxyclopentasiloxan và dodecametylxyclohexasiloxan; các chất có dầu

như dầu silicon gồm các polysiloxan được biến đổi như polysiloxan được biến đổi amino, polysiloxan được biến đổi polyete, polysiloxan được biến đổi alkyl và polysiloxan được biến đổi clo; chất hoạt động bề mặt anion như xà phòng của axit béo (như natri laurat và natri palmitat), kali laurylsulfat và ete trietanolamin alkylsulfat; chất hoạt động bề mặt cation như trimetyl amoni stearyl clorua, benzalkoni clorua và oxit laurylamin; chất hoạt động bề mặt lưỡng tính như chất hoạt động bề mặt lưỡng tính trên cơ sở imidazolin (như muối dinatri 2-cocoyl-2-imidazolini hydroxit-1-carboxyetyloxy), chất hoạt động bề mặt trên cơ sở betain (như alkyl betain, amit betain và sulfo betain) và axylmetyl taurin; chất hoạt động bề mặt không ion như các este của axit béo sorbitan (như sorbitan monostearat và sorbitan sesquioleat), các este của axit béo glyxerin (như glyxerin monostearat), các este của axit béo propylenglycol (như propylenglycol monostearat), chất dẫn xuất dầu thầu dầu hóa cứng, ete glyxerol alkyl, các este của axit béo POE sorbitan (như POE sorbitan monooleat và polyoxyetylen sorbitan monostearat), các este của axit béo POE sorbitol (như POE-sorbitol monolaurat), các este của axit béo POE glyxerol (như POE-glyxerin monoisostearat), các este của axit béo POE (như polyetylenglycol monooleat và POE distearat), ete POE alkyl (như ete POE2-octyldodecyl), ete POE alkylphenyl (như ete POE nonylphenyl), các loại pluronic, ete POE/POP alkyl (như ete POE/POP2-decyltetradecyl), các loại tetronic, dầu thầu dầu POE/ chất dẫn xuất dầu thầu dầu hóa cứng (như dầu thầu dầu POE và dầu thầu dầu hóa cứng POE), este sucroza của axit béo và alkyl glucozit; các rượu đa hóa trị như polyetylen glycol, glyxerin, 1,3-butylen glycol, erythritol, sorbitol, xylitol, maltitol, propylen glycol, dipropylen glycol, diglyxerin, isopren glycol, 1,2-pentandiol, 2,4-hexandiol, 1,2-hexandiol và 1,2-oxandiol; các chất giữ ẩm như natri pyrolidon carboxylat, lactat và natri lactat; những hạt mịn như mica, bột tan, cao lanh, mica tổng hợp, canxi cacbonat, magiê cacbonat, anhydrit

silixic (silic oxit), nhôm oxit và bari sulfat là những hạt có bề mặt có thể đã được xử lý; chất màu vô cơ như oxit sắt đỏ, oxit sắt vàng, oxit sắt đen, oxit coban, ultramarin xanh, sắt xanh, oxit titan và oxit kẽm là những chất có bề mặt có thể đã được xử lý; các chất ngọc trai như mica titan, phoi vảy cá và bismuth oxycolorua là các chất có bề mặt có thể được xử lý; các chất màu hữu cơ như Đỏ số 202, Đỏ số 228, Đỏ số 226 vàng số 4, Xanh số 404 vàng số 5, Đỏ số 505, Đỏ số 230, Đỏ số 223, màu cam số 201, Đỏ số 213 vàng số 204 vàng số 203, Xanh số 1, Xanh lá cây số 201, Đỏ tía số 201 và Đỏ số 204, mà có thể tạo màu hồ phách; các hạt mịn hữu cơ như bột polyetylen, polymetyl methacrylat, bột ni lông và chất dẻo polysiloxan hữu cơ; chất hấp thụ tử ngoại trên cơ sở aminobenzoat; chất hấp thụ tử ngoại trên cơ sở anthranilat; chất hấp thụ tử ngoại trên cơ sở salicylat; chất hấp thụ tử ngoại trên cơ sở xinamat; chất hấp thụ tử ngoại trên cơ sở benzophenon; chất hấp thụ tử ngoại trên cơ sở đường; chất hấp thụ tử ngoại như 2-(2'-hydroxy-5'-t-oxytylphenyl)benzotriazol và 4-metoxy-4'-t-butylidibenzoylmetan; rượu bậc thấp như etanol và isopropanol; các vitamin như vitamin A hoặc chất dẫn xuất của chúng; vitamin B các loại như vitamin B6 hydroclorua, vitamin B6 tripalmitat, vitamin B6 dioctanoat, vitamin B2 hoặc chất dẫn xuất của chúng, vitamin B12 và vitamin B15 hoặc chất dẫn xuất của chúng; vitamin E các loại như α -tocopherol, β -tocopherol, γ -tocopherol và vitamin E axetat, vitamin D các loại, vitamin H, axit pantotenic, pantetin và pyroloquinolin quinon; và chất chống dị ứng như phenoxxyetanol.

Mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế có thể được điều chế bằng cách xử lý chất ức chế sự sản sinh melanin của sáng chế và thành phần tùy chọn được đề cập trên đây theo phương pháp thông thường và điều chế sản phẩm thu được thành các dạng chế phẩm khác nhau như mỹ phẩm lỏng, chất lỏng dạng sữa, nước hoa, kem, mỹ phẩm dạng bánh.

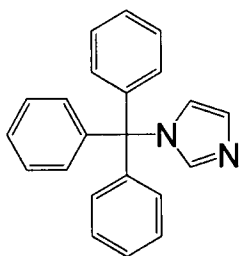
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ. Tuy nhiên, cần được hiểu rằng sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Các ví dụ điều chế hợp chất

Các ví dụ điều chế các hợp chất mà mỗi hợp chất có công thức chung (1) được thể hiện dưới đây.

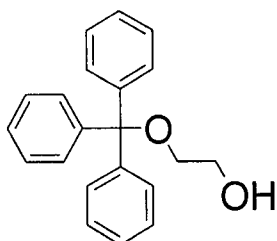
Ví dụ điều chế 1: Tổng hợp 1-(triphenylmetyl)imidazol (hợp chất 1)



(hợp chất 1)

Hợp chất 1 được tổng hợp bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu JP 53-16879 A. Cần được lưu ý rằng Hợp chất 1 có thể được mua dưới dạng thuốc thử từ Wako Pure Chemical Industries, Ltd.

Ví dụ điều chế 2: Tổng hợp 2-(triphenylmetyloxy)etanol (hợp chất 2)



(hợp chất 2)

Etylen glycol (3,10g, 49,9mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và triphenylclometan (1,39g, 49,9mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong pyridin (6ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung dịch được gia nhiệt đến 45°C và khuấy trong 2 giờ. Nước (50ml) được rót vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng toluen (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất

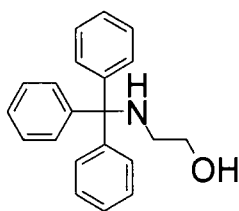
giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.):metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)=9:1), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,37g, hiệu suất 24%).

m.p. 103-106°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,26 (t, $J=4,5$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J=4,5$ Hz, 2H), 7,23-7,54 (m, 15H).

IR (cm^{-1}): 3337, 1448, 1093, 1061.

Ví dụ điều chế 3: Tổng hợp 2-(triphenylmetylamino)etanol (hợp chất 3)



(hợp chất 3)

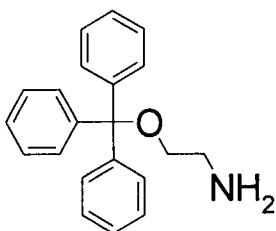
Triphenylclometan (1,00g, 3,58mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và aminoetanol (2,00g, 32,7mmol) được hòa tan trong axetonitril (5ml) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (100ml) được rót vào dung dịch phản ứng và chất kết tủa được lọc hút và sau đó được làm khô. Sản phẩm rắn được kết tinh lại từ dung môi hỗn hợp gồm etanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và nước, bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,43g, hiệu suất 39%).

m.p. 94-97°C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ 2,07 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 3,51 (t, $J=6,0$ Hz, 2H), 7,15-7,42 (m, 15H).

IR (cm^{-1}): 3244, 1488, 1442, 1025.

Ví dụ điều chế 4: Tổng hợp 2-(triphenylmetyloxy)etylamin (hợp chất 4)



(hợp chất 4)

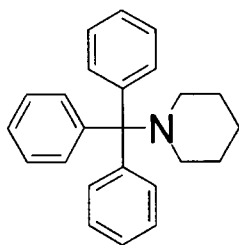
Triphenylclometan (1,00g, 3,58mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và etanolamin hydroclorua (1,00g, 10,3mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong pyridin (4ml) và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Nước (200ml) được rót vào dung dịch phản ứng và chất kết tủa được lọc hút. Các chất rắn được tạo huyền phù trong diethyl ete và axit clohydric 3(N) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Các chất không tan được lọc hút. Các chất không tan được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp gồm etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được lắc, sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và sau đó được lọc hút và được cô dưới áp suất giảm, bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,31g, hiệu suất 28%).

m.p. 87-89°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,88 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 7,24-7,51 (m, 15H).

IR (cm^{-1}): 3378, 1594, 1448, 1054.

Ví dụ điều chế 5: Tổng hợp 1-(triphenylmetyl)piperidin (hợp chất 5)



(hợp chất 5)

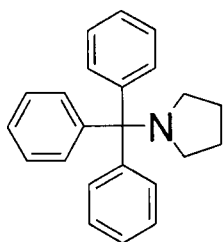
Piperidin (1,50g, 17,6mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), triphenylclometan (5,40g, 19,4mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và kali cacbonat (2,68g, 19,4mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào axetonitril (30ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được hồi lưu trong 5 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được kết tinh lại từ dung môi hỗn hợp gồm cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và n-hexan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,80g, hiệu suất 31%).

m.p. 156-158°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,70-3,50 (m, 10H), 7,14-7,80 (m, 15H).

IR (cm^{-1}): 2923, 1485, 1448, 708.

Ví dụ điều chế 6: Tổng hợp 1-(triphenylmetyl)pyrolidin (hợp chất 6)



(hợp chất 6)

Pyrolidin (0,26g, 3,66mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.),

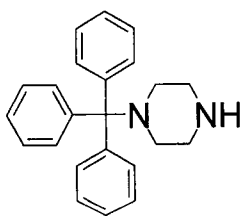
triphenylclometan (1,02g, 3,66mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và kali cacbonat (0,51g, 3,66mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào axetonitril (30ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được hồi lưu trong 5 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (n-hexan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.):etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)=9:1 dưới dạng dung môi giải hấp)), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,45g, hiệu suất 80%).

m.p. 127-129°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,53-1,65 (m, 4H), 2,00-2,30 (4H, m), 7,11-7,28 (m, 5H), 7,48-7,52 (m, 10H).

IR (cm^{-1}): 2961, 2819, 1486, 1448, 711.

Ví dụ điều chế 7: Tổng hợp 1-(triphenylmetyl)piperazin (hợp chất 7)



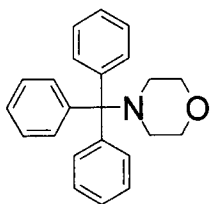
(hợp chất 7)

Piperazin (1,00g, 11,6mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (25ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và triphenylclometan (0,65g, 2,33mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung ít một và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được rót vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm

khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.):metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)=9:1 dưới dạng dung môi giải hấp). Chất cặn được hòa tan trong ethyl axetat và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được lắc, sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và sau đó dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,76g, hiệu suất 99%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,20-1,92 (m, 4H), 2,68-3,20 (m, 4H), 7,12-7,29 (10H, m), 7,32-7,60 (m, 5H)

Ví dụ điều chế 8: Tổng hợp N-(triphenylmetyl)morpholin (hợp chất 8)



(hợp chất 8)

Morpholin (0,47g, 5,39mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), triphenylclometan (1,50g, 5,39mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và kali cacbonat (0,75g, 5,39mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào N,N-dimetylformamit (5ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (n-hexan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.):ethyl axetat (Wako

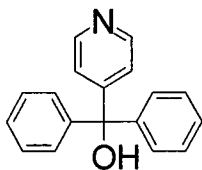
Pure Chemical Industries, Ltd.)=9:1 dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,42g, hiệu suất 71%).

m.p. 168-172°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,45-1,65 (m, 4H), 3,82-3,83 (m, 4H), 7,13-7,29 (m, 10H), 7,47-7,50 (m, 5H).

IR (cm^{-1}): 2846, 1490, 1447, 709.

Ví dụ điều chế 9: Tổng hợp [diphenyl(4- pyridyl)]metanol (hợp chất 9)

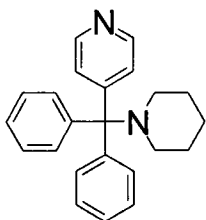


(hợp chất 9)

Thuốc thử Grignard được điều chế từ magiê (0,21g, 8,64mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và bromobenzen (1,35g, 8,60mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). 4-Benzoylpyridin (0,52g, 2,84mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và thuốc thử Grignard được bổ sung nhỏ giọt, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,72g, hiệu suất 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,98 (m, 1H), 7,23-7,35 (m, 12H), 8,53-8,55 (m, 2H).

Ví dụ điều chế 10: Tổng hợp 1-{[diphenyl(4- pyridyl)]metyl}piperidin (hợp chất 10)



(hợp chất 10)

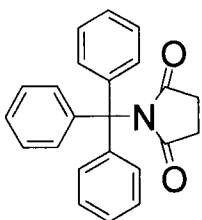
Thionyl clorua (1ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào hợp chất 9 được mô tả trên đây (0,30g, 1,15mmol) và hỗn hợp được hồi lưu trong 30 phút. Sau đó, dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong axetonitril (20ml) và piperidin (0,75g, 8,80mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó, sau đó được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp được đưa trở lại nhiệt độ trong phòng và sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó, sau đó được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,27g, hiệu suất 71%).

m.p. 185-188°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,20-3,30 (m, 10H), 7,15-7,60 (m, 12H), 8,44-8,48 (m, 2H).

IR (cm^{-1}): 2923, 2811, 1590, 705.

Ví dụ điều chế 11: Tổng hợp 1-(triphenylmetyl)succinimit (hợp chất 11)



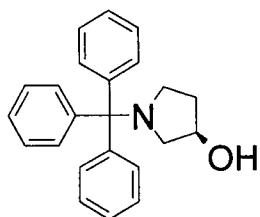
(hợp chất 11)

Sucxinimit (0,53g, 5,35mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), triphenylclometan (1,49g, 0,535mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và kali cacbonat (0,74g, 5,35mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào axetonitril (5ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,48g, hiệu suất 26%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,64 (m, 4H), 7,15-7,26 (m, 9H), 7,38-7,41 (m, 6H).

IR (cm^{-1}): 2928, 1490, 1455, 707.

Ví dụ điều chế 12: Tổng hợp (R)-1-triphenylmetyl-3-pyrrolidinol (hợp chất 12)



(hợp chất 12)

(R)-(+)-3-Pyrrolidinol (1,0g, 11,5mmol) (Aldrich) và triphenylclometan (1,00g, 3,59mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong axetonitril (30ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội tới nhiệt độ phòng và sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, sau đó được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan

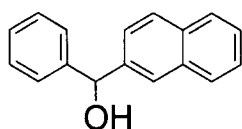
(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,73g, hiệu suất 62%).

m.p. 137-139°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,55-1,82 (m, 2H), 1,93-2,15 (m, 2H), 2,20-2,29 (m, 1H), 2,60-2,85 (m, 2H), 4,25 (brs, 1H), 7,13-7,46 (m, 10H), 7,51-7,52 (m, 5H).

IR (cm^{-1}): 3434, 2835, 1447, 710.

Ví dụ điều chế 13: Tổng hợp [(naphthyl)phenyl]metanol (hợp chất 13)



(hợp chất 13)

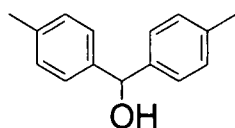
Thuốc thử Grignard được điều chế từ magiê (0,47g, 19,6mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và bromobenzen (3,10g, 19,7mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). 2-naphthaldehyt (2,00g, 12,8mmol) (Aldrich) được hòa tan trong tetrahydrofuran (10ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và thuốc thử Grignard được bổ sung vào đó, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Axit clohydric loãng (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lốp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được chất dẫn xuất keton là chất trung gian (2,97g, >100%).

Chất trung gian (2,97g, 19,6mmol) được hòa tan trong metanol (30ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và natri borohydrua (0,83g, 21,9mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó, sau đó được khuấy

ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và sau đó chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,72g, hiệu suất 91%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,38 (brs, 1H), 6,00 (s, 1H), 7,20-7,42 (m, 7H), 7,79-7,89 (m, 5H).

Ví dụ điều chế 14: Tổng hợp [bis(4-metylphenyl)]metanol (hợp chất 14)

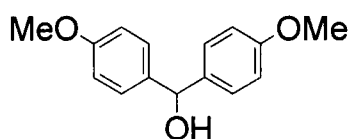


(hợp chất 14)

Với phương pháp giống như đã thực hiện đối với hợp chất 13, 4,4'-dimethylbenzophenon (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và natri borohydrua (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được sử dụng, bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,31 (s, 6H), 5,76 (s, 1H), 7,12 (d, $J=7,8$ Hz, 4H), 7,23 (d, $J=7,8$ Hz, 4H).

Ví dụ điều chế 15: Tổng hợp [bis(4-metoxypheyl)]metanol (hợp chất 15)

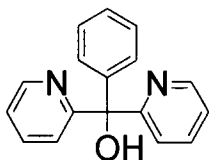


(hợp chất 15)

Với phương pháp giống như đã thực hiện đối với hợp chất 13, 4,4'-dimetoxypheylbenzophenon (Aldrich) và natri borohydrua (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được sử dụng, bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,10 (s, 1H), 3,79 (s, 6H), 5,75 (s, 1H), 6,86 (dd, $J=2,1$ Hz, $J=15,4$ Hz, 4H), 7,27 (dd, $J=2,1$ Hz, $J=15,4$ Hz, 4H).

Ví dụ điều chế 16: Tổng hợp di(2-pyridyl)phenylmetanol (hợp chất 16)



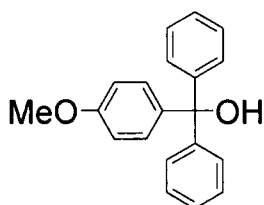
(hợp chất 16)

Với phương pháp giống như đã thực hiện đối với hợp chất 13, thuốc thử Grignard được điều chế từ magiê (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và bromobenzen (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và di-2-pyridyl keton (Aldrich) được cho phản ứng với thuốc thử, bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,86 (s, 1H), 7,05-7,37 (m, 7H), 7,64-7,71 (m, 4H), 8,62 (d, $J=0,9$ Hz, 2H).

IR (cm^{-1}): 3397, 1577, 1513, 734.

Ví dụ điều chế 17: Tổng hợp [diphenyl(4-metoxypheyl)]metanol (hợp chất 17)



(hợp chất 17)

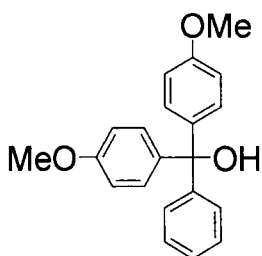
Với phương pháp giống như đã thực hiện đối với hợp chất 13, thuốc thử Grignard được điều chế từ magiê (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và parabromoanisol và benzophenon được cho phản ứng với thuốc thử, bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục.

m.p. 79-81°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,75 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,82 (dd, $J=3,0$ Hz, $J=9,6$ Hz, 2H), 7,2-7,3 (m, 12H).

IR (cm^{-1}): 3479, 1607, 1508, 1249.

Ví dụ điều chế 18: Tổng hợp [bis(4-metoxypheyl)phenyl]metanol (hợp chất 18)



(hợp chất 18)

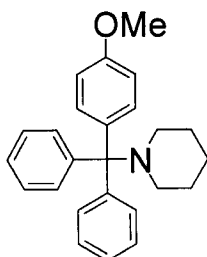
Với phương pháp giống như đã thực hiện đối với hợp chất 13, thuốc thử Grignard được điều chế từ magiê (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và bromobenzen và 4,4'-dimetoxybenzophenon được cho phản ứng với thuốc thử, bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,80 (s, 6H), 6,82 (dd, $J=2,7$ Hz, $J=6,6$ Hz, 2H), 7,17 (dd, $J=2,1$ Hz, $J=6,6$ Hz, 2H), 7,2-7,3 (m, 9H).

IR (cm^{-1}): 3447, 1605, 1506, 1245.

Ví dụ điều chế 19: Tổng hợp 1-[[4-metoxypheyl]diphenyl]metyl]piperidin

(hợp chất 19)



(hợp chất 19)

[[4-Metoxypheyl]diphenyl]metyl clorua (0,79g, 2,56mmol) (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) được hòa tan trong axetonitril (15ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và piperidin (1,20g, 14,1mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được hồi lưu trong 1 giờ và sau đó dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và nước được bổ sung vào chất cặn đã được cô và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri

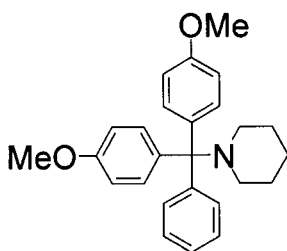
khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột alumina (n-hexan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,79g, hiệu suất 86%).

m.p. 63-67°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,70-3,50 (m, 10H), 3,77 (s, 3H), 6,79 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,10-7,6 (m, 12H).

IR (cm^{-1}): 2924, 1507, 1441, 712.

Ví dụ điều chế 20: Tổng hợp 1-[[bis(4-metoxyphenyl)phenyl]methyl]piperidin (hợp chất 20)



(hợp chất 20)

4,4'-dimetoxyltrityl clorua (0,83g, 2,45mmol) (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) được hòa tan trong axetonitril (15ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và piperidin (1,24g, 14,6mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được hồi lưu trong 1 giờ và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào chất cặn đã được cô và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột alumina (n-hexan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) $\rightarrow$ cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.): n-hexan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)=1:4

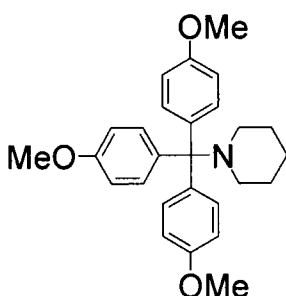
dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,81g, hiệu suất 85%).

m.p. 67-70°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,70-3,50 (m, 10H), 3,77 (s, 6H), 6,79 (d, $J=9,0$ Hz, 4H), 7,08-7,53 (m, 9H).

IR (cm^{-1}): 2927, 1507, 1249, 1177, 1035.

Ví dụ điều chế 21: Tổng hợp 1-[tris(4-metoxyphenyl)metyl]piperidin (hợp chất 21)



(hợp chất 21)

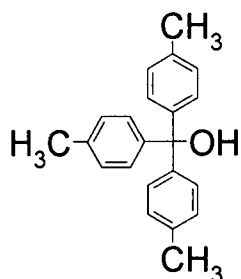
4,4',4''-trimetoxylitryl clorua (0,51g, 1,38mmol) (Aldrich) được hòa tan trong axetonitril (8ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và piperidin (0,70g, 8,22mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được hồi lưu trong 1 giờ và sau đó dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào chất cặn đã được cô và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột alumin (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.):n-hexan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)=1:4 dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,28g, hiệu suất 49%).

m.p. 73-75°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): 0,70-3,50 (m, 10H), 3,77 (s, 9H), 6,78 (d, $J=9,0$ Hz, 6H), 7,36 (d, $J=7,8$ Hz, 6H).

IR (cm^{-1}): 2928, 1507, 1249, 1175, 1036.

Ví dụ điều chế 22: Tổng hợp tris(4-metylphenyl)metanol (hợp chất 22)



(hợp chất 22)

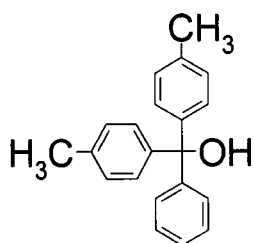
Thuốc thử Grignard được điều chế từ magiê (0,14g, 5,76mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và p-bromotoluen (0,48g, 5,45mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). 4,4'-dimetylbenzophenon (0,60g, 2,85mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong tetrahydrofuran (5ml) (KANTO CHEMICAL CO., INC.) và nó được bổ sung nhỏ giọt vào thuốc thử Grignard trong khi làm lạnh bằng đá, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào dung dịch phản ứng trong khi làm lạnh bằng đá và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (n-hexan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.):etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)=19:1 dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,74g, hiệu suất 86%).

m.p. 91-94°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,33 (s, 9H), 2,68 (s, 1H), 7,08-7,17 (m, 12H).

IR (cm⁻¹): 3466, 1510, 1010, 818, 784.

Ví dụ điều chế 23: Tổng hợp [bis(4-metylphenyl)phenyl]metanol (hợp chất 23)



(hợp chất 23)

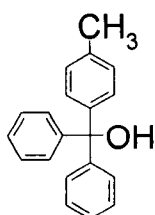
Với phương pháp giống như đã thực hiện đối với hợp chất 13, thuốc thử Grignard được điều chế từ magiê (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và bromobenzen (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và 4,4'-dimetylbenzophenon (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được cho phản ứng với thuốc thử, bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục.

m.p. 73-76°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ2,38 (s, 6H), 2,72 (s, 1H), 7,09-7,17 (m, 8H), 7,26-7,28 (m, 5H).

IR (cm⁻¹): 3466, 1510, 1446, 1009, 816, 755, 701.

Ví dụ điều chế 24: Tổng hợp [diphenyl(4-metylphenyl)]metanol (hợp chất 24)



(hợp chất 24)

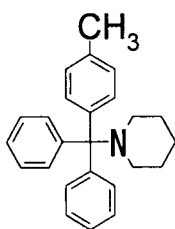
Với phương pháp giống như đã thực hiện đối với hợp chất 13, Thuốc thử Grignard được điều chế từ magiê (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và p-bromotoluen (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và benzophenon (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được cho phản ứng với thuốc thử, bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục.

m.p. 68-71°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,34 (s, 3H), 2,76 (s, 1H), 7,13-7,17 (m, 4H), 7,26-7,32 (m, 10H).

IR (cm^{-1}): 3466, 1510, 1445, 1010, 815, 757, 700.

Ví dụ điều chế 25: Tổng hợp [[diphenyl(4-metylphenyl)]metyl]piperidin (hợp chất 25)



(hợp chất 25)

Hợp chất 24 được mô tả trên đây (0,17g, 0,620mmol) được hòa tan trong cloform (4ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và thionyl clorua (0,5ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung nhỏ giọt trong khi làm lạnh bằng đá. Hỗn hợp được đưa trở lại nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ và sau đó dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, bằng cách đó thu được chất cặn. Chất cặn được hòa tan trong axetonitril (4ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và piperidin (0,19g, 2,23mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được hồi lưu trong 1 giờ và được làm nguội bằng nhiệt độ phòng. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào chất cặn đã được cô và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột alumina (n-hexan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề

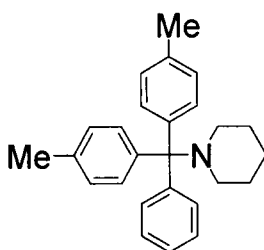
mục (0,18g, hiệu suất 85%).

m.p. 63-67°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,70-3,50 (m, 10H), 2,29 (s, 3H), 7,02-7,18 (m, 4H), 7,19-7,29 (m, 5H), 7,30-7,55 (m, 5H).

IR (cm^{-1}): 2922, 2809, 1489, 1447, 711, 701.

Ví dụ điều chế 26: Tổng hợp 1-[[bis(4-metylphenyl)phenyl]metyl]piperidin (hợp chất 26)



(hợp chất 26)

Hợp chất 23 được mô tả trên đây (0,17g, 0,589mmol) được hòa tan trong cloform (4ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và thionyl clorua (0,5ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung nhỏ giọt trong khi làm lạnh bằng đá. Hỗn hợp được đưa trở lại bằng nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 giờ và sau đó dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, bằng cách đó thu được chất cặn. Chất cặn được hòa tan trong axetonitril (4ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và piperidin (0,19g, 2,23mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được hồi lưu trong 45 phút và được làm nguội bằng nhiệt độ phòng. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào chất cặn đã được cô và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột alumin (n-hexan (Wako

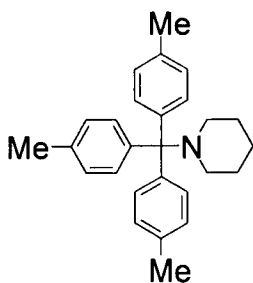
Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,17g, hiệu suất 81%).

m.p. 68-71°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,70-3,50 (m, 10H), 2,29 (s, 6H), 7,04-7,46 (m, 13H).

IR (cm^{-1}): 2922, 1507, 1445, 752, 723.

Ví dụ điều chế 27: Tổng hợp 1-[tris(4-metylphenyl)metyl]piperidin (hợp chất 27)



(hợp chất 27)

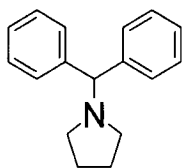
Hợp chất 22 được mô tả trên đây (0,17g, 0,562mmol) được hòa tan trong cloform (4ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và thionyl clorua (0,5ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung nhỏ giọt trong khi làm lạnh bằng đá. Hỗn hợp được đưa trở lại nhiệt độ phòng và khuấy trong 2 giờ và sau đó dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm, bằng cách đó thu được chất cặn. Chất cặn được hòa tan trong axetonitril (4ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và piperidin (0,19g, 2,23mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được hồi lưu trong 1 giờ và được làm nguội bằng nhiệt độ phòng. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và sau đó dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào chất cặn đã được cô và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối. Sau đó, lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất

cặn được cho chạy sắc ký cột alumin (n-hexan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,19g, hiệu suất 92%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 0,70-3,50 (m, 10H), 2,28 (s, 9H), 7,04 (d, $J=8,4$ Hz, 6H), 7,23-7,40 (m, 6H).

IR (cm^{-1}): 2922, 1508, 1185, 807, 781, 569.

Ví dụ điều chế 28: Tổng hợp 1-(diphenylmetyl)pyrrolidin (hợp chất 28)



(hợp chất 28)

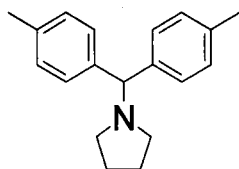
Clodiphenylmetan (0,50g, 2,47mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), pyrrolidin (0,53g, 7,45mmol) (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) và kali iodua (0,10g, 0,60mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào axetonitril (20ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội bằng nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.):metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)=99:1 dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,36g, hiệu suất 61%).

m.p. 69-72°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,73-1,79 (m, 4H), 2,40-2,44 (m, 4H), 4,15 (s, 1H), 7,12-7,47 (m, 10H).

IR (cm^{-1}): 2793, 1452, 703.

Ví dụ điều chế 29: Tổng hợp 1-[bis(4-metylphenyl)metyl]pyrrolidin (hợp chất 29)



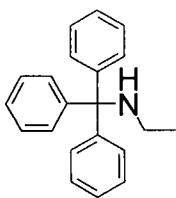
(hợp chất 29)

Hợp chất 14 (0,30g, 1,41mmol) được hòa tan trong thionyl clorua (1ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được hồi lưu trong 2 giờ. Dung dịch được cô dưới áp suất giảm, bằng cách đó thu được chất cặn. Chất cặn được hòa tan trong axetonitril (5ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và pyrrolidin (0,50g, 7,03mmol) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được hồi lưu trong 2 giờ và sau đó được làm nguội bằng nhiệt độ phòng. Dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và sau đó hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.):metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)=99:1 dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,32g, hiệu suất 84%). m.p. 61-63°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,74-1,78 (m, 4H), 2,40 (s, 6H), 2,35-2,45 (m, 4H), 4,01 (s, 1H), 7,05 (d, $J=7,8$ Hz, 4H), 7,32 (d, $J=7,8$ Hz, 4H).

IR (cm^{-1}): 2962, 2802, 1509, 721.

Ví dụ điều chế 30: Tổng hợp N-(triphenylmetyl)-N-etylamin (hợp chất 30)



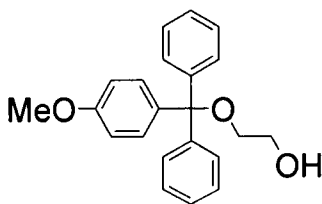
(hợp chất 30)

Triphenylmetylamin (1,00g, 3,86mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và iodoetan (1,50g, 9,62mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong axetonitril (5ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được giữ nguyên ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,31g, hiệu suất 28%).

m.p. 75-77°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 1,06 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 1,98 (t, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,13-7,45 (m, 15H).

Ví dụ điều chế 31: Tổng hợp 2-[[diphenyl(4-metoxypheyl)]metyloxy]etanol (hợp chất 31)



(hợp chất 31)

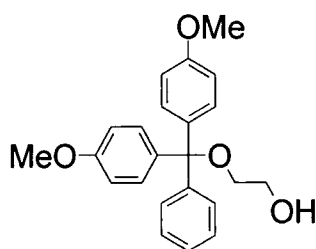
Etylen glycol (1,00g, 16,1mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 4-metoxitriphenyl clorua (1,00g, 3,23mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và trietylamin (0,89g, 8,81mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong metylen clorua (50ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (50ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng metylen

clorua (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,91g, hiệu suất 84%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 3,25 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,78 (d, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,83 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,25-7,54 (m, 12H).

IR (cm^{-1}): 3419, 1607, 1509, 1251.

Ví dụ điều chế 32: Tổng hợp 2-[bis(4-metoxypheyl)phenylmetyloxy]etanol (hợp chất 32)



(hợp chất 32)

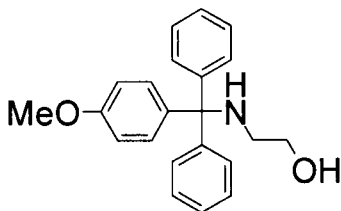
Etylen glycol (0,92g, 14,8mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 4,4'-dimetoxytiryl clorua (1,00g, 2,95mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và trietylamin (0,89g, 8,81mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong metylen clorua (25ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước (50ml) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được chiết bằng metylen clorua (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,51g, hiệu suất 47%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): δ 3,25 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,79 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,79 (m, 6H),

6,83 (dd, $J=2,4$ Hz, $J=6,9$ Hz, 4H), 7,13-7,45 (m, 9H).

IR (cm^{-1}): 3398, 1607, 1510, 1251.

Ví dụ điều chế 33: Tổng hợp 2-[[diphenyl(4-metoxyphenyl)]methylamino]etanol (hợp chất 33)



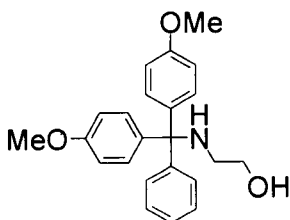
(hợp chất 33)

4-metoxylitrityl clorua (2,77g, 9,00mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và aminoetanol (2,74g, 44,9mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong axetonitril (50ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp được chiết. Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,01g, 67% hiệu suất).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,36 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,68 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,81 (d, $J=9,0$ Hz, 2H), 7,23-7,55 (m, 12H).

IR (cm^{-1}): 3323, 1609, 1508, 1249.

Ví dụ điều chế 34: Tổng hợp 2-[[bis(4-metoxyphenyl)phenyl]methylamino]etanol (hợp chất 34)



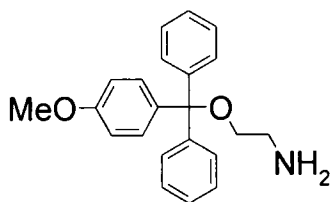
(hợp chất 34)

4,4'-dimetoxytrityl clorua (0,50g, 1,48mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và aminoetanol (0,27g, 4,42mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong axetonitril (20ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và nước được bổ sung vào đó và hỗn hợp được chiết. Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,43g, 80% hiệu suất).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,87 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J=5,1$ Hz, 2H), 3,79 (s, 6H), 6,82 (dd, $J=2,7$ Hz, $J=6,9$ Hz, 4H), 7,21-7,56 (m, 9H).

IR (cm^{-1}): 3380, 1609, 1177.

Ví dụ điều chế 35: Tổng hợp 2-[[diphenyl(4-metoxyphenyl)]metyloxy]etylamin (hợp chất 35)



(hợp chất 35)

4-metoxytrityl clorua (2,00g, 6,48mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 1-(2-trityloxyetyl)piperidin-2,5-dion (1,24g, 6,48mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và trietylamin (1,96g, 19,4mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong metylen clorua (30ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào dung dịch hỗn hợp gồm metylen clorua (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và axit clohydric loãng (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)

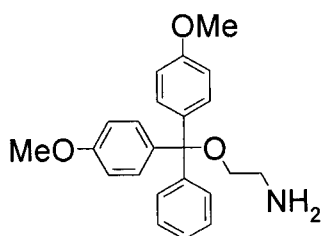
Industries, Ltd.) và hỗn hợp được lắc, sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và sau đó được lọc hút và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được chất trung gian (2,67g, 89% hiệu suất).

Chất trung gian (0,50g, 1,10mmol) được hòa tan trong metanol (10ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hydrazin (2ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và sau đó chất cặn được bổ sung vào dung dịch hỗn hợp gồm cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Hỗn hợp được lắc và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và sau đó được lọc hút và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.):metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)=9:1 dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,20g, 57% hiệu suất).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,87 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,16 (t, $J=5,4$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,83 (dd, $J=2,1$ Hz, $J=6,9$ Hz, 2H), 7,21-7,56 (m, 12H).

IR (cm^{-1}): 3385, 1607, 1510, 1251.

Ví dụ điều chế 36: Tổng hợp 2-[[bis(4-metoxyphenyl)phenyl]methyloxy]etylamin (hợp chất 36)



(hợp chất 36)

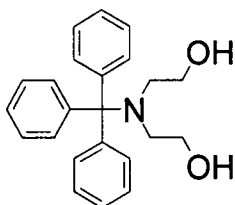
4,4'-dimetoxyltrityl clorua (1,00g, 2,95mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 1-(2-trityloxyetyl)pyrrolidin-2,5-dion (0,57g, 3,00mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và trietylamin (0,89g, 8,81mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong metylen clorua (20ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào dung dịch hỗn hợp gồm metylen clorua (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và axit clohydric loãng (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được lắc, sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và sau đó được lọc hút và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được chất trung gian (0,93g, 64% hiệu suất).

Chất trung gian (0,93g, 1,88mmol) được hòa tan trong metanol (25ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hydrazin (4ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm và sau đó chất cặn được bổ sung vào dung dịch hỗn hợp gồm cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Hỗn hợp được lắc và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và sau đó được lọc hút và được cô dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.):metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)=9:1 dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,33g, 49% hiệu suất).
¹H-NMR (CDCl₃): δ2,85 (t, J=5,1 Hz, 2H), 3,13 (t, J=5,1 Hz, 2H), 3,79 (s, 6H),

6,81 (d, $J=9,0$ Hz, 4H), 7,36-7,53 (m, 9H).

IR (cm^{-1}): 3385, 1608, 1508, 1176.

Ví dụ điều chế 37: Tổng hợp N,N-[bis(2-hydroxyetyl)]-N-(triphenylmetyl)amin (hợp chất 37)



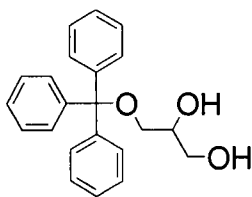
(hợp chất 37)

Dung dịch chứa triphenylclometan (2,01g, 7,20mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) trong metylen clorua (12ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung nhỏ giọt trong 20 phút vào dung dịch chứa dietanolamin (1,67g, 15,9mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) trong N,N-dimetylformamit (13ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) trong khi khuấy và làm lạnh bằng đá. Hỗn hợp được đưa trở lại nhiệt độ phòng và khuấy qua đêm và sau đó dietyl ete (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và nước được bổ sung vào đó, sau đó được chiết. Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được kết tinh lại từ cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)/n-hexan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,24g, 49% hiệu suất).

m.p. 159-160°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,58 (t, $J=6,3$ Hz, 4H), 3,78 (t, $J=6,3$ Hz, 4H), 7,13-7,31 (m, 9H), 7,58-7,62 (m, 6H).

Ví dụ điều chế 38: Tổng hợp 1,2-dihydroxy-3-(triphenylmetyloxy)propan (hợp chất 38)



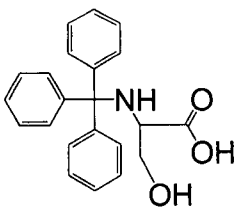
(hợp chất 38)

Glycerol (3,02g, 32,8mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và triphenylclometan (1,00g, 3,50mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong pyridin (20ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được hồi lưu trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm nguội tới nhiệt độ phòng và sau đó nước được bổ sung vào đó, sau đó được chiết bằng etyl axetat (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.):metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)=97:3), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,50g, 42% hiệu suất).

m.p. 108-110°C

¹H-NMR (CDCl₃): δ3,22-3,34 (m, 2H), 3,54-3,81 (m, 2H), 3,85-3,99 (m, 1H), 7,22-7,54 (m, 15H).

Ví dụ điều chế 39: Tổng hợp N-(triphenylmetyl)serin (hợp chất 39)



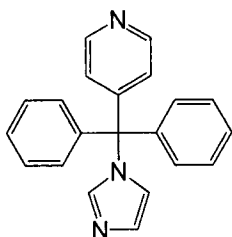
(hợp chất 39)

L-Serin (2,10g, 20,0mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được hòa tan trong metylen clorua (20ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và sau đó trimetylsilyl clorua (8,9ml) (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) được bổ sung vào đó, sau đó được hồi lưu trong 20 phút. Hỗn hợp được đưa trở lại nhiệt độ

trong phòng và sau đó triethylamin (10ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó, sau đó được hồi lưu trong 45 phút. Hỗn hợp được làm lạnh bằng đá và sau đó triethylamin (2,8ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và triphenylclometan (5,61g, 20,1mmol) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó, sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Lượng metanol dôi dư (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Lốp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.):metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)=99:1 dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,36g, 5% hiệu suất).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,83-2,92 (m, 2H), 3,51 (m, 1H), 3,67-3,77 (m, 1H), 7,20-7,44 (m, 15H).

Ví dụ điều chế 40: Tổng hợp 1-[(diphenylpyridyl)metyl]imidazol (hợp chất 40)



(hợp chất 40)

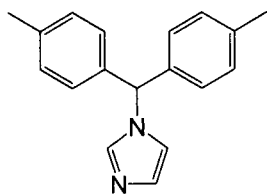
Hợp chất 9 được mô tả trên đây (0,35g, 1,34mmol) được hòa tan trong thionyl clorua (2ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và hỗn hợp được hồi lưu trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được làm nguội bằng nhiệt độ phòng và sau đó dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong axetonitril (30ml) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và imidazol (1,50g, 2,20mmol) được bổ sung vào đó, sau đó được hồi lưu trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội bằng nhiệt độ phòng và sau đó nước và etyl axetat

(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp được lắc và sau đó lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng sulfat natri khan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và lọc hút và sau đó dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Chất cặn được cho chạy sắc ký cột silica gel (cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) → cloform (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.):metanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)=99:1 dưới dạng dung môi giải hấp), bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục (266g, 62% hiệu suất).

m.p. 210-212°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 6,80 (d, 1H, $J=1,2$ Hz), 7,07-7,14 (m, 7H), 7,35-7,38 (m, 6H), 7,45 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 8,62 (dd, 2H, $J=1,5$ Hz, $J=4,5$ Hz)

Ví dụ điều chế 41: Tổng hợp 1-[bis(metylphenyl)metyl]imidazol (hợp chất 41)



(hợp chất 41)

Với phương pháp giống như đã thực hiện đối với hợp chất 40, hợp chất 14 được mô tả trên đây, thionyl clorua (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và imidazol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được sử dụng, bằng cách đó thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 2,35 (s, 6H), 6,44 (s, 1H), 6,83 (t, 1H, $J=1,2$ Hz), 6,98 (d, 4H, $J=8,1$ Hz), 7,15 (d, 4H, $J=8,1$ Hz), 7,27 (s, 1H), 7,39 (s, 1H).

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm ức chế sự sản sinh melanin sử dụng tế bào biểu bì tạo sắc tố người thông thường được nuôi cấy

Hiệu quả ức chế đối với sự sản sinh melanin của hợp chất 1 được đánh giá bằng cách sử dụng 2-thiouraxil (2-thiouraxil gắn nhãn ^{14}C được sử dụng trong thử nghiệm này) mà được kết hợp đặc biệt với melanin trong quy trình

tổng hợp melanin nội bào. Môi trường toàn diện để nuôi cấy tế bào biểu bì tạo hắc tố (do Kurabo Industries Ltd. sản xuất) được bổ sung vào 15 lỗ trong một đĩa 24 lỗ với lượng 2ml một đĩa và tế bào biểu bì tạo hắc tố người thông thường (do Kurabo Industries Ltd. sản xuất) được cấy trong các đĩa ở nồng độ là $1,5 \times 10^4$ tế bào/cm². Tế bào được nuôi cấy trong khí quyển dioxit cacbon 5% ở 37°C trong 24 giờ. Vì thế, môi trường ở tất cả các đĩa được trao đổi dưới các điều kiện sau: môi trường hoàn toàn sạch để nuôi cấy tế bào biểu bì tạo sắc tố (đối chứng) được sử dụng trong ba đĩa; mỗi môi trường toàn diện để nuôi cấy tế bào biểu bì tạo sắc tố mà bao gồm hợp chất 1 với các nồng độ 1,0μM, 2,0μM và 4,0μM, được sử dụng trong cả chín đĩa trong đó ba đĩa cho mỗi nồng độ; và môi trường toàn diện để nuôi cấy tế bào biểu bì tạo sắc tố, mỗi môi trường chứa arbutin (đối chứng dương) được biết đến là chất ức chế sự sản sinh melanin ở nồng độ 0,5mM (500 μM) được sử dụng trong ba đĩa kia. Ngoài ra, 2-[2-¹⁴C]thiouraxil (2-thiouraxil gắn nhãn ¹⁴C) được bổ sung vào mỗi đĩa trong số 15 đĩa ở $0,25 \times 10^{-6}$ Ci (curie). Sau đó, các tế bào được nuôi cấy thêm trong 3 ngày theo các điều kiện giống như trên. Sau khi hoàn thành việc nuôi cấy, môi trường nuôi cấy được bỏ ra khỏi đĩa và tế bào được rửa bằng nước muối sinh lý có đệm photphat (PBS) và sau đó được tách ra khỏi đáy đĩa bằng môi trường chứa trypsin và EDTA để điều chế hỗn dịch tế bào, sau đó được quay ly tâm để thu được tế bào. Số lượng tế bào được đếm sử dụng huyết cầu kế. Sau đó, lượng thiouraxil-¹⁴C trong các tế bào thu được từ mỗi đĩa ($0,25 \times 10^{-6}$ Ci) được đo sử dụng máy đếm nhấp nháy lỏng (ALOKA CO., LTD.). Các tỷ lệ phần trăm của lượng phóng xạ trong tế bào được nuôi cấy trong môi trường chứa các chất thử nghiệm với lượng phóng xạ trong các tế bào thu được từ các đĩa của đối chứng được tính là lượng melanin (%). Tức là, khi lượng phóng xạ có trong các tế bào nhỏ hơn, lượng melanin được đánh giá là nhỏ hơn, tức là, hiệu quả ức chế melanin của hợp chất được đánh giá là lớn hơn.

[Bảng 1]

Hợp chất được bổ sung vào môi trường	Lượng bổ sung (μM)	Lượng melanin (%)
Hợp chất 1	1,0	63,8 $\pm$ 3,6
	2,0	37,0 $\pm$ 5,3
	4,0	29,2 $\pm$ 2,9
Arbutin	500	64,6 $\pm$ 2,3

* Tỷ lệ khi lượng phóng xạ trung bình của đối chứng được xác định là 100% được thể hiện là lượng melanin. Lượng melanin thể hiện giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn của ba ví dụ.

Các kết quả thể hiện trong bảng 1 cho thấy hợp chất 1 có hiệu quả ức chế phụ thuộc nồng độ đối với sự sản sinh melanin. Ngoài ra, so với arbutin được biết đến là chất ức chế sự sản sinh melanin cho thấy rằng hiệu quả ức chế việc sản sinh melanin của 0,5mM arbutin và 1,0 μM Hợp chất 1 gần như là giống nhau. Kết quả đã cho thấy hiệu quả ức chế sự sản sinh melanin của hợp chất 1 gấp 100 lần hoặc cao hơn hiệu quả ức chế sự sản sinh melanin của arbutin.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm ức chế sự sản sinh melanin của các hợp chất từ 2 đến 39

Các hiệu quả ức chế sự sản sinh melanin của các hợp chất từ 2 đến 39 (tuy nhiên, hiệu quả của các hợp chất 9 và 15 không được đo) được xem xét theo cùng quy trình như trong ví dụ thử nghiệm 1. Các nồng độ của hợp chất bổ sung được điều chỉnh để hợp chất không ức chế sự phát triển của tế bào và hợp chất được sử dụng cho các thử nghiệm. Bảng 2 thể hiện kết quả. Bảng 2 đã cho thấy các hợp chất từ 2 đến 39 có hiệu quả ức chế tuyệt vời đối với sự sản sinh melanin mặc dù hiệu lực tác dụng của các hợp chất là khác nhau.

[Bảng 2]

Hợp chất được bổ sung vào môi trường (hợp chất số)	Lượng bổ sung (μM)	Lượng melanin (%)
2	5,0	44,0 $\pm$ 3,2
3	5,0	51,6 $\pm$ 4,2
4	2,0	33,8 $\pm$ 0,8
5	1,5	37,7 $\pm$ 0,8
6	2,0	32,6 $\pm$ 4,1
7	6,0	51,1 $\pm$ 5,8
8	2,5	39,2 $\pm$ 10,7
10	0,3	77,3 $\pm$ 0,4
11	15	53,7 $\pm$ 0,9
12	5,0	62,9 $\pm$ 3,7
13	20	68,7 $\pm$ 5,2
14	25	44,6 $\pm$ 5,6
16	100	91,5 $\pm$ 4,6
17	10	37,0 $\pm$ 1,5
18	10	55,3 $\pm$ 3,4
19	3,1	51,5 $\pm$ 5,7
20	3,1	73,2 $\pm$ 3,2
21	12,5	53,5 $\pm$ 0,4
22	1,6	50,6 $\pm$ 2,0
23	3,1	47,2 $\pm$ 0,2
24	3,1	51,6 $\pm$ 1,6
25	1,6	48,0 $\pm$ 1,9
26	1,6	38,4 $\pm$ 2,5
27	3,1	47,5 $\pm$ 0,6
28	60	77,3 $\pm$ 5,6
29	20	49,0 $\pm$ 1,9
30	8,0	41,4 $\pm$ 0,7
31	3,1	37,6 $\pm$ 3,3
32	3,1	58,8 $\pm$ 7,1
33	5,0	67,7 $\pm$ 5,1
34	5,0	71,4 $\pm$ 1,9
35	5,0	80,4 $\pm$ 8,8
36	10	71,7 $\pm$ 5,1
37	4,0	69,6 $\pm$ 3,9
38	8,0	75,6 $\pm$ 0,2
39	8,0	54,9 $\pm$ 5,5

* Tỷ lệ khi lượng phóng xạ trung bình của đối chứng được xác định là 100% được thể hiện là lượng melanin. Lượng melanin thể hiện giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn của ba ví dụ.

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm ức chế sự sản sinh melanin của các hợp chất

khác

Các hiệu quả ức chế đối với sự sản sinh melanin của hợp chất được thể hiện trong bảng 3. Các hiệu quả này được xem xét theo quy trình giống như ở ví dụ thử nghiệm 1. Nồng độ của hợp chất bổ sung được điều chỉnh để hợp chất không ức chế sự phát triển của tế bào và hợp chất được sử dụng cho các thử nghiệm. Bảng 3 thể hiện các kết quả. Bảng 3 đã cho thấy hợp chất cũng có hiệu quả ức chế tuyệt vời đối với sự sản sinh melanin mặc dù hiệu lực tác dụng của hợp chất là khác nhau.

[Bảng 3]

Hợp chất được bổ sung vào môi trường	Lượng bổ sung (μM)	Lượng melanin (%)
Aminodiphenylmetan (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.)	40	36,6 $\pm$ 12,8
Triphenylmetylamin (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)	12,5	57,3 $\pm$ 1,6
Triphenylmetanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)	7,5	41,3 $\pm$ 2,8
Triphenylmetan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)	10	42,3 $\pm$ 1,4
4,4'-(1-Phenyliden)-bisphenol (Aldrich)	3,0	44,8 $\pm$ 1,0
4,4'-etylidenbisphenol (Aldrich)	25	30,5 $\pm$ 6,1
4-Tritylphenol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)	1,25	27,0 $\pm$ 0,4
4,4'-xyclohexylidenbisphenol (Aldrich)	3,0	38,3 $\pm$ 2,5

* Tỷ lệ khi lượng phóng xạ trung bình của đối chứng được xác định là 100% được thể hiện là lượng melanin. Lượng melanin thể hiện giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn của ba ví dụ.

Ví dụ thử nghiệm 4: Thử nghiệm ức chế nhiễm sắc tố do tia tử ngoại sử dụng lợn guinea đã bị nhiễm sắc tố

Lông ở da lưng của mỗi trong số 8 con lợn guinea đã bị nhiễm sắc tố được loại bỏ và được cạo sử dụng tông đơ và máy cạo râu chạy điện và mỗi vị

trí được phủ bằng vải đen có 4 ô cửa để chiếu phóng xạ (hai ô ở trên và ở dưới và hai ô ở bên trái và ở bên phải) có kích cỡ 2×2 cm và sau đó được chiếu xạ bằng tia tử ngoại 300 mJ/cm² sử dụng đèn FL20S·E30 là nguồn ánh sáng. Thao tác này được nhắc lại vào các ngày thứ 1, 3, 5, 8, 10 và 12 sau khi bắt đầu thử nghiệm để tạo sắc tố trên 4 vị trí thử nghiệm.

Hợp chất 2, hợp chất 3 và hợp chất 4 được hòa tan trong etanol ở nồng độ 1% (trọng lượng/thể tích) để điều chế các mẫu để sử dụng. Ngoài ra, dưới dạng mẫu đối chứng, etanol được sử dụng một mình làm mẫu sử dụng.

Vào ngày thứ 15 của thử nghiệm, việc sử dụng các mẫu được bắt đầu. Các mẫu tương ứng được sử dụng cho các vị trí thử nghiệm đã định trước một lần một ngày với lượng từ 30µl và việc sử dụng được tiếp tục trong 6 tuần (đến tận ngày thứ 56 của thử nghiệm).

Vào ngày bắt đầu sử dụng (ngày thứ 15 của thử nghiệm) và sau khi hoàn thành sử dụng trong 6 tuần (vào ngày thứ 57 của thử nghiệm), độ sáng da (giá trị L*) của mỗi vị trí thử nghiệm được đo sử dụng thiết bị đo màu (CR-200, Konica Minolta Holdings, Inc.) và giá trị ΔL^* được tính bằng cách trừ giá trị L* vào ngày thứ 15 của thử nghiệm từ giá trị L* vào ngày thứ 57 của thử nghiệm. Bảng 4 thể hiện kết quả. Khi độ nhiễm sắc tố trở nên mạnh hơn, giá trị L* trở nên nhỏ hơn. Vì vậy, có thể đánh giá rằng, khi giá trị ΔL^* trở nên lớn hơn, sự nhiễm sắc tố bị ức chế hơn.

[Bảng 4]

Ví dụ thử nghiệm	Nồng độ	Giá trị ΔL^*
Mẫu đối chứng	-	2,0±0,56
Hợp chất 2	1%	3,9±0,94
Hợp chất 3	1%	3,9±0,52
Hợp chất 4	1%	3,4±0,8

* Giá trị ΔL^* thể hiện giá trị trung bình ± độ lệch chuẩn của tám con vật.

Các kết quả được thể hiện trong bảng 4 cho thấy, khi hợp chất 2, hợp chất 3 và hợp chất 4 được sử dụng trên da ở nồng độ 1%, tất cả các hợp chất rõ

ràng đã ức chế được sự nhiễm sắc tố do tia tử ngoại.

Ví dụ thử nghiệm 5: Đo hoạt tính chống nấm

Các hoạt tính chống nấm của hợp chất 5 và clotrimazol được biết là chất chống nấm được đo bằng phương pháp sau.

10,4g RPMI1640 (do SAFC Biosciences sản xuất) được hòa tan trong 900ml nước chưng cất và 34,53g chất đệm MOPS 0,165M (do DOJINDO LABORATORIES sản xuất) được bổ sung và hòa tan bằng cách khuấy. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH 7,0 bằng NaOH 10N và nước cất được bổ sung để hỗn hợp có thể tích 1L. Sau đó, hỗn hợp được tiệt trùng bằng cách lọc và được sử dụng dưới dạng môi trường RPMI1640.

Nấm ngoài da (*Trichophyton mentagrophytes* (ATCC18748)) được tiêm vào trong môi trường thạch aga Sabouraud Dextrose 1/10 (do DIFCO sản xuất) và được nuôi cấy ở 28°C trong 14 ngày và sau đó huyền phù thuộc bào tử đỉnh được điều chế sử dụng nước muối sinh lý chứa 0,1% Tween80. Hỗn dịch được lọc qua gạc và số lượng bào tử đỉnh được đếm sử dụng huyết cầu kế và sau đó được điều chỉnh đến $2,5 \times 10^5$ /ml bằng môi trường RPMI1640. Hỗn dịch thu được được sử dụng dưới dạng dịch cấy.

Hợp chất 5 và clotrimazol được pha loãng bằng môi trường RPMI1640 để điều chế các dung dịch được pha loãng 0,3125, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 và 200 µg/ml. Các dung dịch được pha loãng có nồng độ khác nhau được tạo huyền phù trong vi đĩa đáy phẳng có 96 lỗ với lượng từ 100 µl một lỗ và 80 µl dịch cấy và 20 µl dung dịch Alamar Blue (do Nalgene sản xuất) được bổ sung thêm vào đó. Ngoài ra, 80 µl dịch cấy và 20 µl dung dịch Alamar Blue được bổ sung vào 100 µl môi trường RPMI1640 trong các lỗ tăng trưởng đối chứng và 20 µl dung dịch Alamar Blue được bổ sung vào 180 µl môi trường RPMI1640 trong các lỗ đối chứng âm. Vi đĩa được đặt trong phòng trong đó độ ẩm được giữ không đổi và việc nuôi cấy được bắt đầu ở 27°C và các tế bào được quan sát 24 giờ một

lần. 120 giờ kể từ khi nuôi cấy, tức là, khi đối chứng tăng trưởng trở thành màu đỏ (dạng giảm), việc đo độ hấp thụ ở 570 nm được thể hiện sử dụng máy đọc vi đĩa (SPECTRAMAX 250, do Molecular Device sản xuất).

Các hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm ở nồng độ tương ứng ba lần. Tỷ lệ ức chế tăng trưởng (%) của mỗi nhóm trong số các nhóm được bổ sung hợp chất thử nghiệm được xác định bằng công thức sau đây dựa trên một giá trị được tính bằng việc trừ giá trị hấp thụ trung bình của đối chứng âm từ giá trị hấp thụ trung bình của đối chứng tăng trưởng và các lỗ được bổ sung hợp chất thử nghiệm. Ngoài ra, MIC₈₀ (nồng độ ức chế tối thiểu; nồng độ tối thiểu theo đó tỷ lệ ức chế tăng trưởng là 80% hoặc cao hơn) được tính từ tỷ lệ ức chế tăng trưởng của mỗi hợp chất thử nghiệm.

Tỷ lệ ức chế tăng trưởng (%) = $[1 - (\text{giá trị hấp thụ trung bình trong các lỗ bổ sung hợp chất thử nghiệm} - \text{giá trị hấp thụ trung bình của đối chứng âm}) / (\text{giá trị hấp thụ trung bình của đối chứng tăng trưởng} - \text{giá trị hấp thụ trung bình của đối chứng âm})] \times 100$

Bảng 5 thể hiện kết quả. Mặc dù MIC₈₀ của clotrimazol dưới dạng chất chống nấm được tìm thấy là 0,6250 µg/mL, MIC₈₀ của hợp chất 5 không có khả năng được tính toán bởi vì hợp chất 5 đã không ức chế sự tăng trưởng *Trichophyton mentagrophytes* khi hợp chất 5 được bổ sung ở nồng độ 100 µg/mL, gấp 100 lần hoặc cao hơn nồng độ clotrimazol. Các kết quả cho thấy hợp chất 5 không có hoạt tính chống nấm. Vì thế, chất ức chế sự sản sinh melanin của sáng chế được phát hiện là có độ an toàn cao.

[Bảng 5]

Nồng độ (µg/ml)	Tỷ lệ ức chế tăng trưởng (%)	
	Clotrimazol	Hợp chất 5
0,1563	27,0	-4,5
0,3125	53,0	8,0
0,6250	82,5	-2,7
1,2500	92,2	3,1
2,5000	93,4	-4,5

5,0000	85,4	-17,5
10,0000	92,2	-14,4
100,0000	88,9	13,2

Ví dụ thử nghiệm 6: Đo hoạt tính chống nấm

Các hoạt tính chống nấm của hợp chất 1, các hợp chất từ 3 đến 6, hợp chất 40, hợp chất 41, triphenylmetylamin (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), triphenylmetanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), triphenylmetan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), aminodiphenylmetan (Tokyo Chemical Industry Co., Ltd.) và clotrimazol được biết đến dưới dạng chất chống nấm được đo theo quy trình giống như trong ví dụ thử nghiệm 5.

10,4g RPMI1640 (do SAFC Biosciences sản xuất) được hòa tan trong 900ml nước chung cất và 34,53g chất đệm MOPS 0,165M (do DOJINDO LABORATORIES sản xuất) được bổ sung và hòa tan bằng cách khuấy. Hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH 7,0 bằng NaOH 10N và nước chung cất được bổ sung để hỗn hợp có thể tích 1L. Sau đó, hỗn hợp được vô trùng bằng cách lọc và được sử dụng là môi trường RPMI1640.

Nấm ngoài da (*Trichophyton mentagrophytes* (ATCC18748)) được tiêm vào trong môi trường chất làm đông aga Sabouraud Dextrose 1/10 (do DIFCO sản xuất) và được nuôi cấy ở 28°C trong 14 ngày và sau đó huyền phù thuộc bào tử dính được điều chế sử dụng nước muối sinh lý chứa 0,1% Tween80. Hỗn dịch được lọc qua gạc và số lượng bào tử dính được đếm sử dụng huyết cầu kế và sau đó được điều chỉnh đến $2,5 \times 10^5$ /ml bằng môi trường RPMI1640. Hỗn dịch thu được được sử dụng dưới dạng dịch cấy.

Hợp chất 1, các hợp chất từ 3 đến 6, hợp chất 40, hợp chất 41, triphenylmetylamin, triphenylmetanol, triphenylmetan, aminodiphenylmetan và clotrimazol được pha loãng bằng môi trường RPMI1640 để điều chế các dung dịch được pha loãng 0,3125, 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 và 200 µg/mL. Các dung

dịch được pha loãng có các nồng độ khác nhau được tạo huyền phù trong vi đĩa đáy phẳng có 96 lỗ bằng một lượng từ 100 µl một lỗ và 80 µl dịch cấy và 20 µl dung dịch Alamar Blue (do Nalgene sản xuất) được bổ sung thêm vào đó. Ngoài ra, 80µl dịch cấy và 20µl dung dịch Alamar Blue được bổ sung vào 100µl môi trường RPMI1640 trong các lỗ đối chứng tăng trưởng và 20µl dung dịch Alamar Blue được bổ sung vào 180µl môi trường RPMI1640 trong các lỗ đối chứng âm. Vi đĩa được đặt trong phòng trong đó độ ẩm được giữ không đổi và sau đó việc nuôi cấy được bắt đầu ở 27°C và các tế bào được quan sát 24 giờ một lần. 120 giờ kể từ khi nuôi cấy, tức là, khi đối chứng tăng trưởng trở thành màu đỏ (dạng khử), việc đo độ hấp thụ ở 570nm được thực hiện sử dụng máy đọc vi đĩa (SPECTRAMAX 250, do Molecular Device sản xuất).

Các hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm ở nồng độ tương ứng ba lần. Tỷ lệ ức chế tăng trưởng (%) của mỗi nhóm trong số các nhóm được bổ sung hợp chất thử nghiệm được xác định bằng phương trình sau đây dựa trên một giá trị được tính bằng việc trừ giá trị hấp thụ trung bình của đối chứng âm từ giá trị hấp thụ trung bình của đối chứng tăng trưởng và các lỗ được bổ sung hợp chất thử nghiệm. Ngoài ra, MIC₈₀ (nồng độ ức chế tối thiểu; nồng độ tối thiểu theo đó tỷ lệ ức chế tăng trưởng là 80% hoặc cao hơn) được tính từ tỷ lệ ức chế tăng trưởng của mỗi hợp chất thử nghiệm.

Tỷ lệ ức chế tăng trưởng (%) = $[1 - (\text{giá trị hấp thụ trung bình trong các lỗ bổ sung hợp chất thử nghiệm} - \text{giá trị hấp thụ trung bình của đối chứng âm}) / (\text{giá trị hấp thụ trung bình của đối chứng tăng trưởng} - \text{giá trị hấp thụ trung bình của đối chứng âm})] \times 100$

Bảng 6 thể hiện kết quả. MIC₈₀ clotrimazol dưới dạng chất chống nấm được tìm thấy là 0,6250 µg/mL. Ngoài ra, các giá trị MIC₈₀ của các hợp chất có khung imidazol, tức là Hợp chất 1, hợp chất 40 và hợp chất 41 được tìm thấy lần lượt là 0,6250 µg/mL, 10,0000 µg/mL và 5,0000 µg/mL. Mặt khác, mỗi hợp

chất không có khung imidazol được tìm thấy là có giá trị MIC₈₀ là 100 µg/mL, gấp 100 lần hoặc cao hơn giá trị MIC₈₀ của clotrimazol (hợp chất 4, hợp chất 14 và triphenylmetanol) hoặc không có hiệu quả ức chế tăng trưởng đối với *Trichophyton mentagrophytes* thậm chí khi hợp chất được bổ sung ở nồng độ 100µg/mL (hợp chất 3, hợp chất 5, hợp chất 6, triphenylmetylamin, triphenylmetan và aminodiphenylmetan) và không thể tính được các giá trị MIC₈₀. Các kết quả cho thấy mỗi hợp chất không có khung imidazol sẽ không có hoạt tính chống nấm. Vì thế, chất ức chế sự sản sinh melanin của sáng chế được phát hiện có độ an toàn cao. Ngoài ra, hiệu quả ức chế sự sản sinh melanin của chất ức chế sự sản sinh melanin của sáng chế được xem là không phải do hoạt tính chống nấm tạo ra.

[Bảng 6]

Hợp chất được bổ sung vào môi trường	MIC ₈₀
	Nồng độ (µg/ml)
Clotrimazol	0,6250
Hợp chất 1	0,6250
Hợp chất 40	10,0000
Hợp chất 41	5,0000
Hợp chất 3	>100,0000
Hợp chất 4	100,0000
Hợp chất 5	>100,0000
Hợp chất 6	>100,0000
Hợp chất 14	100,0000
Triphenylmetylamin	>100,0000
Triphenylmetanol	100,0000
Triphenylmetan	>100,0000
Aminodiphenylmetan	>100,0000

Ví dụ thử nghiệm 7: Thử nghiệm việc đo hoạt tính tiroxinaza sử dụng tế bào biểu bì tạo sắc tố ở người thông thường được nuôi cấy

(1) Điều chế dung dịch protein

Tế bào biểu bì tạo sắc tố ở người thông thường (do Kurabo Industries

Ltd. sản xuất) được điều chế ở 4×10^5 tế bào/4ml với môi trường hoàn hảo cho việc nuôi cấy tế bào biểu bì tạo sắc tố (do Kurabo Industries Ltd. sản xuất) được gieo trong 42 đĩa có đường kính 6cm bằng một lượng từ 4ml một đĩa và được nuôi cấy trong khí quyển cacbon dioxit 5% ở 37°C trong 24 giờ.

Các nồng độ của hợp chất 1, các hợp chất từ 3 đến 6, hợp chất 40, hợp chất 41, triphenylmetylamin (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), triphenylmetanol (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), triphenylmetan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và aminodiphenylmetan (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) được điều chế ở 2,0mM đến 50mM bằng dimetylsulfoxit (DMSO, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) và 15 μ l mỗi dung dịch được pha trộn trong 15ml môi trường hoàn hảo cho việc nuôi cấy tế bào biểu bì tạo sắc tố để điều chế từng môi trường chứa 2,0 μ M đến 50 μ M hợp chất. Ngoài ra, môi trường hoàn chỉnh cho việc nuôi cấy tế bào biểu bì tạo sắc tố chứa DMSO 0,1% được điều chế dưới dạng đối chứng.

Vì thế, môi trường trong tất cả các đĩa được trao đổi dưới các điều kiện sau đây. Cụ thể là, 4ml một đĩa chứa môi trường sạch để nuôi cấy tế bào biểu bì tạo sắc tố chứa 0,1% DMSO (đối chứng) được bổ sung vào ba đĩa và 4ml một đĩa chứa môi trường được điều chỉnh để có 2,0 μ M đến 50 μ M hợp chất được bổ sung vào 39 đĩa khác gồm 3 đĩa cho mỗi nồng độ. Sau đó, tế bào được nuôi cấy thêm 3 ngày dưới các điều kiện giống nhau như nêu trên. Sau khi hoàn thành việc nuôi cấy, môi trường nuôi cấy được loại khỏi các đĩa tương ứng và tế bào được rửa bằng muối sinh lý đệm photphat (PBS) và sau đó được tách khỏi đáy đĩa bằng môi trường chứa trypsin và EDTA để điều chế hỗn dịch tế bào, sau đó được quay ly tâm để thu các tế bào. Các tế bào thu được được tạo huyền phù trong muối sinh lý có đệm photphat (PBS) và thu được bằng quay ly tâm. Thao tác này được nhắc lại hai lần để rửa tế bào.

Dung dịch chiết xuất protein (0,5% IGEPAL·CA-630 (do Sigma-Aldrich

Co. sản xuất), 0,005% natri dodexyl sulfat (do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất), 0,025% axit deoxycholic (do Sigma-Aldrich Co. sản xuất), $1 \times 10^{-3}\%$ cốc tai ức chế proteaza (do Sigma-Aldrich Co. sản xuất) và 50mM chất đệm natri photphat (pH 6,8)) được bổ sung vào tế bào thu được và hỗn dịch được khuấy trong vài phút và để yên trên đá trong 30 phút. Việc quay ly tâm được thực hiện để tách dịch nổi và chất kết tủa và dịch nổi thu được được pha loãng thích hợp bằng dung dịch chiết xuất protein để điều chế 15 $\mu\text{g}/20 \mu\text{l}$ dung dịch protein.

(2) Việc đo hoạt tính tiroxinaza

3-(3,4-dihydroxyphenyl)-L-alanin (L-DOPA, do Wako Pure Chemical Industries, Ltd. sản xuất) được hòa tan trong 50mM chất đệm natri photphat (pH 6,8) để điều chế 0,1% dung dịch L-DOPA (dung dịch nền tiroxinaza).

Dung dịch protein được điều chế bằng phương pháp được đề cập trên đây được gia nhiệt đến 37°C và sau đó được bổ sung vào đĩa có 96 lỗ bằng một lượng từ 20 μl một đĩa và dung dịch L-DOPA 0,1% được gia nhiệt đến 37°C theo cùng một cách thức nêu trên được bổ sung một lượng từ 180 μl một lỗ, sau đó đo mức độ hấp thụ ở 405 nm trong 5 phút ở 37°C sử dụng máy đọc đĩa (Novopath 680, do Bio-Rad sản xuất).

Các hợp chất thử nghiệm được thử nghiệm ở các nồng độ tương ứng 3 lần. Giá trị hấp thụ trung bình của dung dịch protein thu được từ các tế bào không có hợp chất thử nghiệm (đối chứng) được xác định là 100% và tỉ lệ hấp thụ dung dịch protein thu được từ các tế bào được bổ sung hợp chất thử nghiệm (%) được xác định bằng phương trình sau và được tính là hoạt tính tiroxinaza.

Hoạt tính tiroxinaza (%) = $\frac{(\text{hấp thụ trong lỗ mà dung dịch protein thu được từ các tế bào được bổ sung hợp chất thử nghiệm được bổ sung})}{(\text{giá trị hấp thụ trung bình trong lỗ mà dung dịch protein đối chứng được bổ sung})} \times 100$

Cần lưu ý rằng hoạt tính tiroxinaza được đo ở đây được ước tính là tỷ lệ

với mức biểu hiện protein tiroxinaza trong tế bào biểu bì tạo sắc tố ở người thông thường. Được cho rằng, trong trường hợp khi hoạt tính tiroxinaza là nhỏ, thì việc bộc lộ tiroxinaza protein bị ức chế (gồm việc ức chế sự trưởng thành của tiroxinaza protein chưa trưởng thành).

Bảng 7 thể hiện các kết quả. Ngoài ra, các kết quả của việc ức chế sự sản sinh melanin bằng cách xử lý với các hợp chất thử nghiệm tương ứng, được xác định theo cùng một quy trình như trong ví dụ thử nghiệm 1, cũng được thể hiện trong bảng.

Lượng sản sinh melanin khi các tế bào được xử lý bằng 2,5 μ M clotrimazol dưới dạng chất chống nấm là 23,2% lượng sản sinh melanin của mẫu đối chứng và hiệu quả ức chế sự sản sinh melanin được quan sát. Ngoài ra, hoạt tính tiroxinaza của protein được chiết từ các tế bào được xử lý ở nồng độ clotrimazol giống nhau là 13,5% hoạt tính tiroxinaza của mẫu đối chứng và hiệu quả ức chế sự sản sinh melanin của clotrimazol được xem là do hiệu quả ức chế đối với mức độ biểu hiện của tiroxinaza protein tạo ra. Mặt khác, trong các trường hợp các hợp chất từ 3 đến 6 và 14, lượng melanin là khoảng từ 20 đến 30% lượng melanin của mẫu đối chứng và hợp chất được phát hiện để ức chế sự sản sinh melanin. Tuy nhiên, các hoạt tính tiroxinaza khi các tế bào được xử lý bằng nồng độ hợp chất giống nhau hầu như là giống với hoạt tính tiroxinaza của mẫu đối chứng và hợp chất được phát hiện không có hiệu quả ức chế đối với mức độ bộc lộ tiroxinaza protein. Các kết quả bộc lộ rằng các hiệu quả ức chế đối với sự sản sinh melanin của hợp chất được xem là do một cơ chế khác với việc ức chế của mức độ biểu hiện tiroxinaza protein tạo ra.

[Bảng 7]

Hợp chất được bổ sung vào môi trường	Nồng độ xử lý (μM)	Lượng melanin* (%/mẫu đối chứng)	Hoạt tính Tiroxinaza ** (%/mẫu đối chứng)
Clotrimazol	2,5	23,2 $\pm$ 2,03	13,5 $\pm$ 0,77
Hợp chất 1	4	29,5 $\pm$ 2,50	20,3 $\pm$ 1,89
Hợp chất 40	20	44,7 $\pm$ 4,20	44,5 $\pm$ 5,78
Hợp chất 41	15	34,1 $\pm$ 2,58	12,4 $\pm$ 2,12
Hợp chất 3	10	22,3 $\pm$ 0,63	104,8 $\pm$ 3,87
Hợp chất 4	2	34,2 $\pm$ 3,58	96,0 $\pm$ 5,49
Hợp chất 5	4	16,8 $\pm$ 0,96	106,6 $\pm$ 4,14
Hợp chất 6	4	17,2 $\pm$ 0,80	99,6 $\pm$ 3,31
Hợp chất 14	40	37,9 $\pm$ 1,39	101,6 $\pm$ 3,86
Triphenylmetylamin	20	23,0 $\pm$ 2,41	104,2 $\pm$ 5,72
Triphenylmetanol	15	31,6 $\pm$ 2,39	108,6 $\pm$ 9,11
Triphenylmetan	15	32,2 $\pm$ 1,82	99,8 $\pm$ 7,94
Aminodiphenylmetan	50	28,8 $\pm$ 2,03	103,3 $\pm$ 7,82

* Tỷ lệ khi tính phóng xạ trung bình của mẫu đối chứng được xác định là 100% được thể hiện là lượng melanin, mà thể hiện giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn của ba mẫu.

** Tỷ lệ khi sự hấp thụ trung bình của mẫu đối chứng được xác định là 100% được thể hiện là hoạt tính tiroxinaza, mà thể hiện giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn của ba mẫu.

Ví dụ bào chế mỹ phẩm dùng khu trú

Theo việc điều chế được thể hiện ở bảng 8, mỹ phẩm (kem lỏng) được điều chế dưới dạng mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế. Cụ thể là, các thành phần của chế phẩm được gia nhiệt đến 80°C, được khuấy, hòa tan và làm lạnh bằng cách khuấy để thu được kem lỏng 1. Theo cùng một phương thức như trên, kem lỏng của ví dụ so sánh 1 được điều chế bằng cách thể hợp chất 2 bằng nước và kem lỏng của ví dụ so sánh 2 được điều chế bằng cách thể hợp chất 2 bằng arbutin.

[Bảng 8]

Thành phần	% trọng lượng/trọng lượng
Hợp chất 2	1
Dầu thầu dầu chữa bệnh POE (60)	0,1
1,3-Butanediol	5
Glyxerin	2
Polyetylen glycol 400	3
1,2-Pentanediol	3
Gôm xanthan	0,1
Nước	85,8
Tổng	100

Ví dụ thử nghiệm 8: Hiệu quả ức chế của hợp chất 2 đối với sự nhiễm sắc tố da ở người do tia tử ngoại

Các hiệu quả ức chế đối với sự nhiễm sắc tố của kem lỏng 1 và mỹ phẩm của ví dụ so sánh 1 và ví dụ so sánh 2 được xem xét. Hai vị trí và mỗi vị trí có kích cỡ 1,5 cm×1,5 cm, đã được chia thành hai tầng tương ứng, được đặt ở giữa phần trên cánh tay của mỗi tình nguyện viên để tạo ra tổng số bốn vị trí. Các vị trí này được chiếu tia tử ngoại ở liều tạo ban đỏ tối thiểu (1 MED) một lần một ngày trong 3 ngày liên tiếp, tức là, 3 lần. Từ ngày đầu tiên sau khi hoàn thành chiếu xạ, 50µl mỗi mẫu được bôi lên đó trong mỗi lần một ngày trong 28 ngày liên tục. Một vị trí không được sử dụng. 24 giờ sau khi sử dụng, độ sáng của da (giá trị L^*) của mỗi vị trí thử nghiệm được đo sử dụng máy đo màu sắc (CR-300, Konica Minolta Holdings, Inc.) và giá trị ΔL^* được tính trên cơ sở giá trị L của vị trí không được sử dụng. Bảng 9 thể hiện các kết quả. Khi độ nhiễm sắc tố trở nên mạnh hơn, giá trị L^* trở nên nhỏ hơn. Vì thế, nó có thể được đánh giá rằng, khi giá trị ΔL^* trở nên lớn hơn, sự nhiễm sắc tố bị ức chế hơn. Thước tế đã cho thấy mỹ phẩm là mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế có hiệu quả ức chế nhiễm sắc tố tuyệt vời. Điều này được xem là do hiệu quả ức chế đối với sự sản sinh melanin của hợp chất 2 được mô tả trên đây tạo ra.

[Bảng 9]

Ví dụ thử nghiệm	Giá trị ΔL^*
Kem lỏng 1	1,42
Ví dụ so sánh 1	0,11
Ví dụ so sánh 2	0,62

Ví dụ thử nghiệm 9: Các hiệu quả ức chế của các hợp chất khác đối với sự nhiễm sắc tố ở người do tia tử ngoại

Kem lỏng từ 2 đến 6 gồm các hợp chất 1, 3, 4 đến 6, một cách tương ứng, được điều chế theo cùng một cách thức như trong trường hợp của kem lỏng 1 và các hiệu quả ức chế sự nhiễm sắc tố được xem xét theo cùng một cách thức như trong ví dụ thử nghiệm 8. Bảng 10 thể hiện các kết quả. Tất cả các kem lỏng được phát hiện có các hiệu quả ức chế nhiễm sắc tố tuyệt vời.

[Bảng 10]

Ví dụ thử nghiệm	Giá trị ΔL^*
Kem lỏng 2 (hợp chất 1)	1,37
Kem lỏng 3 (hợp chất 3)	1,28
Kem lỏng 4 (hợp chất 4)	1,20
Kem lỏng 5 (hợp chất 5)	1,18
Kem lỏng 6 (hợp chất 6)	1,32

Ví dụ điều chế 2 của mỹ phẩm dùng khu trú

Theo chế phẩm được thể hiện ở bảng 11, mỹ phẩm dưới dạng mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế (chất lỏng dạng sữa 1) được điều chế. Cụ thể là, các thành phần A, B và C được gia nhiệt đến 80°C và thành phần C được bổ sung dần dần vào thành phần B bằng cách khuấy để trung hòa dung dịch và thành phần C được bổ sung dần dần bằng cách khuấy, sau đó đồng nhất hóa các hạt đã nhũ tương hóa bằng cách sử dụng máy trộn cháo ngô, để thu được chất lỏng dạng sữa. Theo cùng một phương thức như nêu trên, chất lỏng dạng sữa của ví dụ so sánh 3 được điều chế bằng cách thể hợp chất 2 bằng nước.

[Bảng 11]

Thành phần	Các phần theo trọng lượng
A	
Xetyl 2-ethylhexanoat	15
Sorbitan monostearat	0,3
Rượu selachyl	0,5
Hợp chất 2	1
B	
1,3-Butanediol	8
Glyxerin	2
Gôm xanthan	0,1
Pemulen TR-2 (Acrylic acid-alkyl methacrylate copolymer)	0,2
Metylparaben	0,2
Nước	42,6
C	
Kali hydroxit	0,1
Nước	30
Tổng	100

Ví dụ thử nghiệm 10: Hiệu quả ức chế của hợp chất 2 đối với sự nhiễm sắc tố ở người do tia tử ngoại

Hiệu quả ức chế nhiễm sắc tố của hợp chất 2 được xét nghiệm sử dụng chất lỏng dạng sữa 1 và mỹ phẩm của ví dụ so sánh 3. Vào ngày đầu tiên của thử nghiệm, hai vị trí và mỗi vị trí có kích cỡ 1,5 cm×1,5 cm, đã được chia thành hai tầng tương ứng, được đặt ở giữa phần trên cánh tay của mỗi tình nguyện viên để tạo ra tổng số bốn vị trí. Các vị trí được chiếu tia tử ngoại ở liều tạo ban đỏ tối thiểu (1 MED) một lần một ngày trong 3 ngày liên tiếp, tức là, 3 lần. Từ ngày ngay sau khi hoàn thành chiếu xạ, 50 µl của mỗi mẫu được sử dụng lên đó trong mỗi lần một ngày trong 28 ngày liên tục. Một vị trí không được sử dụng. 24 giờ sau khi sử dụng, độ sáng của da (giá trị L*) của mỗi vị trí thử nghiệm được đo sử dụng máy đo màu sắc (CR-300, Konica Minolta Holdings, Inc.) và giá trị ΔL^* được tính trên cơ sở giá trị L vào ngày đầu tiên của thử nghiệm. Khi độ nhiễm sắc tố trở nên mạnh hơn, giá trị giá trị L* trở nên nhỏ hơn. Vì thế, có thể

đánh giá rằng, khi giá trị ΔL^* trở nên lớn hơn, sự nhiễm sắc tố bị ức chế hơn. Bảng 12 thể hiện các kết quả. Các kết quả cho thấy chất lỏng dạng sữa là mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế có hiệu quả ức chế sự nhiễm sắc tố tuyệt vời. Điều này được tạo ra bởi hiệu quả ức chế đối với sự sản sinh melanin của hợp chất 2 được mô tả trên đây.

[Bảng 12]

Ví dụ thử nghiệm	Giá trị ΔL^*
Chất lỏng dạng sữa 1	-2,74
Ví dụ so sánh 3	-3,54

Lợi ích của sáng chế

Chất ức chế sự sản sinh melanin của sáng chế có hiệu quả ức chế tuyệt vời đối với sự sản sinh melanin. Ngoài ra, chất ức chế sự sản sinh melanin của sáng chế có độ an toàn cao và vì thế thích hợp làm thành phần của mỹ phẩm dùng khu trú.

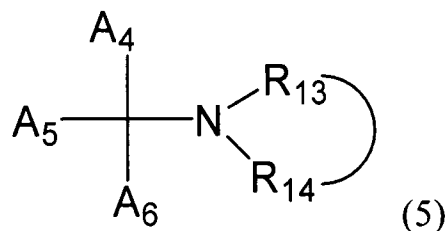
Mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế có hiệu quả ức chế tuyệt vời đối với sự sản sinh melanin và có độ an toàn cao. Vì thế, mỹ phẩm dùng khu trú của sáng chế thích hợp làm mỹ phẩm dùng khu trú được sử dụng cho việc ức chế sự sản sinh melanin, cụ thể là mỹ phẩm.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế có thể được áp dụng cho mỹ phẩm dùng khu trú dưới dạng mỹ phẩm làm trắng da.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Mỹ phẩm dùng khu trú để ức chế quá trình sản sinh melanin, chứa hợp chất có công thức chung (5):



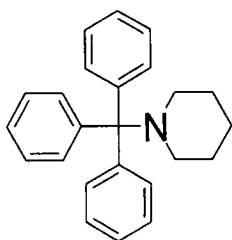
trong đó mỗi nhóm A4, A5 và A6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm phenyl và pyridyl mà trong đó mỗi nhóm này có thể được thế bằng metyl, metoxy hoặc hydroxyl;

R13 và R14 được liên kết với nhau để tạo thành, cùng với nguyên tử nitơ được thể hiện bằng N, vòng dị vòng no có 4 hoặc 5 nguyên tử cacbon và có thể được thế bằng hydroxyl hoặc oxo;

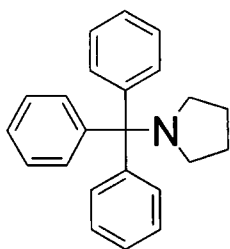
trong đó hợp chất có công thức chung (5) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,001% trọng lượng/trọng lượng đến 10% trọng lượng/trọng lượng trong mỹ phẩm dùng khu trú; và

trong đó mỹ phẩm dùng khu trú không bao gồm clotrimazol.

2. Mỹ phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm 1-(triphenylmetyl)piperidin (hợp chất 5) và 1-(triphenylmetyl)pyrrolidin (hợp chất 6):



1-(triphenylmetyl)piperidin (hợp chất 5)



1-(triphenylmethyl)pyrrolidin (hợp chất 6).