



(12) **BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ**

(19) **Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)**
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11) 
1-0021730

(51)⁷ **C07C 235/46, 235/48, A61K 8/42, A61Q** (13) **B**
19/02

-
- | | | | | | |
|------|--|------------|------------|-----------------|------------|
| (21) | 1-2014-00320 | (22) | 03.08.2012 | | |
| (86) | PCT/KR2012/006200 | 03.08.2012 | (87) | WO2013/022236A2 | 14.02.2013 |
| (30) | 10-2011-0078309 | 05.08.2011 | KR | | |
| (45) | 25.09.2019 | 378 | (43) | 25.04.2014 | 313 |
| (73) | AMOREPACIFIC CORPORATION (KR)
181, 2-ga, Hangang-ro, Yongsan-gu, Seoul, 140-777, Republic of Korea | | | | |
| (72) | JOO, Yung Hyup (KR), BAEK, Heung Soo (KR), LEE, Chang Seok (KR), CHOI, Soo Jeong (KR), RHO, Ho Sik (KR), PARK, Mi Young (KR), SHIN, Song Seok (KR), LIM, Kyung Min (KR), PARK, Young Ho (KR) | | | | |
| (74) | Công ty Luật TNHH AMBYS Hà Nội (AMBYS HANOI) | | | | |
-

(54) **HỢP CHẤT AMIT CỦA AXIT BENZOIC VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất amit của axit benzoic, chất đồng phân của hợp chất này, muối được dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này. Hợp chất này có tác dụng làm trắng da.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất benzamit và chế phẩm chứa hợp chất này.

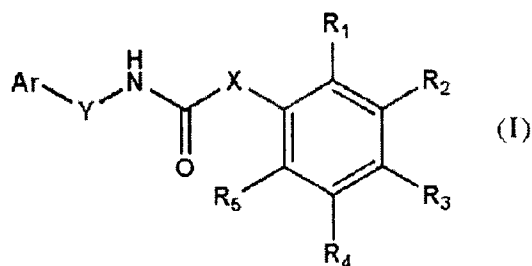
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Melanin bảo vệ các cơ quan của da ở dưới lớp hạ bì bằng cách ngăn chặn tia UV ở lớp biểu bì và cũng bảo vệ da bằng cách loại bỏ các gốc tự do. Hơn nữa, melanin còn là yếu tố chính quyết định màu sắc của da và là nguyên nhân gây nên các sắc tố như tàn nhang, các đốm tối màu, v.v.. khi tồn tại quá nhiều.

Melanin được sinh ra bởi các tế bào biểu bì tạo hắc tố, mà được tìm thấy ở lớp đáy của biểu bì. Việc sản sinh ra melanin được thúc đẩy bởi các tác nhân kích thích như tia UV hoặc do viêm. Do đó, có thể giảm việc sản sinh ra melanin bằng cách giảm các sự kích thích bên ngoài, ngăn chặn sự truyền tín hiệu hoặc ức chế sự tổng hợp enzym sản sinh melanin là tyrosinaza hoặc ức chế hoạt tính của enzym này.

Cho đến nay, axit kojic, hydroquinon, arbutin, axit azelaic, aloesin, 4-butylresorcinol, resveratrol, ceramit, sphingosin-1-phosphat, sphingosylphosphorylcholin, v.v... đã được biết đến là có khả năng điều chỉnh sự sản sinh ra melanin bằng cách thúc đẩy sự phân hủy tyrosinaza hoặc điều chỉnh sự glycosyl hóa. Tuy nhiên, các chất này không được sử dụng rộng rãi do không đáp ứng được hiệu quả làm trắng da và độ ổn định cũng như gây kích thích da. Do đó, việc phát triển chất có hiệu quả làm trắng da tốt hơn với ít tác dụng phụ hơn là cần thiết.

Đơn sáng chế EP 2412701 A1 bộc lộ hợp chất có công thức



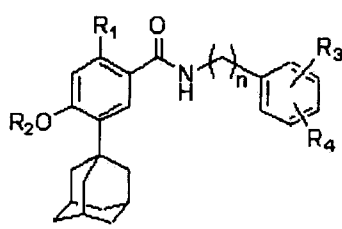
trong đó Ar, Y, X và R1-R5 có nghĩa như được chỉ ra ở trang 3-4 của tài liệu này. Hợp chất có hoạt tính chống sản sinh melanin và hoạt động như chất làm trắng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất là dẫn xuất của benzamit. Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất là dẫn xuất của benzamit có tác dụng làm trắng da.

Trong khía cạnh chung, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức hóa học 1, chất đồng phân của hợp chất này, muối dược dụng của hợp chất này, tiền chất thuốc của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này:

Công thức hóa học 1



trong đó mỗi R_1 , R_3 và R_4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, C_1 - C_5 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkoxy, aryloxy và C_1 - C_5 haloalkoxy;

R_2 được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_5 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl và C_1 - C_5 haloalkyl; và

trong đó n là số nguyên được lựa chọn từ 1 đến 5.

Trong khía cạnh chung khác, sáng chế đề xuất chế phẩm làm trắng da, chứa hợp chất có công thức hóa học 1, chất đồng phân của hợp chất này, muối dược dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này.

Để phát triển các chất mà thể hiện hiệu quả làm trắng da tốt hơn trong khi có ít tác dụng phụ hơn, các tác giả của sáng chế đã tổng hợp nên hợp chất là dẫn xuất của polyhydroxybenzamid có kazinol làm cấu trúc chính. Trong số chúng, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra các hợp chất có nhóm thể adamantan thể hiện hiệu quả làm giảm sự sản sinh ra melanin vượt trội hơn và ức chế hoạt tính của tyrosinaza tốt hơn. Hiệu quả vượt trội về việc giảm sự sản sinh melanin và ức chế hoạt tính của tyrosinaza có thể do tăng sự hấp thụ do lượng oleophilicity được cung cấp bởi nhóm adamantan tăng lên.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Như sử dụng ở đây, "da" đề cập đến mô bao phủ bề mặt cơ thể của động vật, bao gồm không chỉ mặt hoặc thân mà còn cả da đầu và tóc ở khái niệm rộng nhất.

Như sử dụng ở đây, "alkyl" đề cập đến chuỗi hydrocacbon béo bão hòa đơn trị. Chuỗi hydrocacbon có thể hoặc là mạch thẳng hoặc phân nhánh. Trong phương án ví dụ của sáng chế, "alkyl" có thể có từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon ("C₁-C₅ alkyl"). Trong phương án ví dụ khác của sáng chế, "alkyl" có thể có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("C₁-C₄ alkyl"). Trong phương án ví dụ khác của sáng chế, "alkyl" có thể có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon ("C₁-C₃ alkyl"). Cụ thể, "alkyl" bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl hoặc t-amyl, nhưng không bị giới hạn ở đó.

Như sử dụng ở đây, "alkoxy" đề cập đến nhóm -OR, trong đó R là nhóm alkyl đã xác định ở trên. Cụ thể, "alkoxy" bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentoxo hoặc 1,2-dimetylbutoxy, nhưng không bị giới hạn ở đó.

Như sử dụng ở đây, "xycloalkyl" đề cập đến nhóm hydrocacbon béo bão hòa dạng vòng. Con số theo sau nguyên tử C nghĩa là số nguyên tử cacbon tạo thành vòng. Ví dụ, "C₃-C₆ xycloalkyl" đề cập đến xycloalkyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon tạo thành vòng. Trong phương án ví dụ của sáng chế, ví dụ về "xycloalkyl" bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, nhưng không bị giới hạn ở đó. Trong phương án ví dụ khác của sáng chế, nhóm "xycloalkyl" có thể được thể bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl, ví dụ, bằng nhóm C₁-C₆ alkyl, cụ thể bằng nhóm C₁-C₃ alkyl, cụ thể hơn bằng nhóm metyl. Nếu "xycloalkyl" có nhiều hơn một nhóm thế, các nhóm thế có thể là giống hoặc khác nhau.

Như sử dụng ở đây, "xycloalkoxy" đề cập đến nhóm -OR, trong đó R là nhóm "xycloalkyl" như đã xác định ở trên.

Như sử dụng ở đây, "halo" hoặc "halogen" bao gồm flo, clo, brom hoặc iôt. Trong phương án ví dụ của sáng chế, nhóm halo có thể là flo hoặc clo.

Như sử dụng ở đây, "haloalkyl" đề cập đến nhóm "alkyl" như đã xác định ở trên mà được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen giống nhau (ví dụ, triflometyl hoặc pentafloretyl) hoặc khác nhau.

Như sử dụng ở đây, "aryl" đề cập đến gốc hydrocacbon thơm. Nhóm "aryl" có thể là, ví dụ, phenyl, naphtyl, indenyl, azulenyl hoặc anthracenyl, cụ thể là phenyl.

Như sử dụng ở đây, "hydroxy" đề cập đến gốc -OH.

Như sử dụng ở đây, "chất đồng phân" bao gồm không chỉ các chất đồng phân quang học (ví dụ, chất đồng phân đối hình gần như nguyên chất, chất đồng phân phi đối hình gần như nguyên chất hoặc hỗn hợp của chúng) mà cả các chất đồng phân cấu tạo (nghĩa là, các chất đồng phân chỉ khác nhau về các góc của một hoặc nhiều liên kết hóa học), chất đồng phân cấu trúc (cụ thể, chất hỗn biến) hoặc chất đồng phân hình học (nghĩa là, chất đồng phân cis-trans).

Như sử dụng ở đây, "gần như nguyên chất" nghĩa là, ví dụ, khi sử dụng cho chất đồng phân đối hình hoặc chất đồng phân phi đối hình, thì lượng hợp chất cụ thể, ví dụ của chất đồng phân đối hình hoặc chất đồng phân phi đối hình chiếm khoảng lớn hơn hoặc bằng khoảng 90% (trọng lượng/trọng lượng), cụ thể hơn chiếm khoảng lớn hơn hoặc bằng khoảng 95%, cụ thể hơn chiếm khoảng lớn hơn hoặc bằng khoảng 97% hoặc chiếm khoảng lớn hơn hoặc bằng khoảng 98%, cụ thể hơn chiếm khoảng lớn hơn hoặc bằng khoảng 99%, thậm chí cụ thể hơn chiếm khoảng lớn hơn hoặc bằng khoảng 99,5%.

Như sử dụng ở đây, "được dụng" nghĩa là được thông qua bởi cơ quan điều hành của tổ chức chính phủ hoặc quốc tế hoặc được liệt kê trong dược thư hoặc trong dược thư được công nhận thông thường để sử dụng cho động vật, cụ thể hơn để sử dụng cho người, do có thể tránh được tác dụng độc tính một cách đáng kể khi sử dụng ở liều lượng chữa bệnh thông thường.

Như sử dụng ở đây, "muối được dụng" đề cập đến muối được dụng và thể hiện hoạt tính dược lý mong muốn của hợp chất gốc của nó. Các muối này có thể là (1) muối cộng axit được tạo thành từ axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, v.v.. hoặc từ axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit heptanoic, xyclopentanaxit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit suxinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit o(4hydroxybenzoyl) benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2etandisulfonic, 2hydroxyaxit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit pclobenzensulfonic, axit 2naphtalensulfonic, axit ptoluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4metylbixyclo[2.2.2]oct2en-1carboxylic, axit glucoheptonic, axit

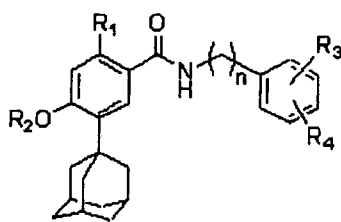
4,4'-metylenbis(3hydroxy2en-1carboxylic), axit 3phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaptoic, axit salixylic, axit stearic hoặc axit muconic hoặc (2) muối được tạo thành khi một proton axit có mặt trong hợp chất gốc bị thay thế.

Như sử dụng ở đây, "hydrat" đề cập đến hợp chất được liên kết với nước. Khi được sử dụng trong ngữ cảnh rộng, "hydrat" bao gồm hợp chất chứa mà không có liên kết hóa học với nước.

Như sử dụng ở đây, "solvat" đề cập đến hợp chất bậc cao được tạo thành giữa phân tử hoặc ion hòa tan, và phân tử hoặc ion dung môi.

Trong một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức hóa học 1, chất đồng phân của hợp chất này, muối được dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này:

Công thức hóa học 1



trong đó mỗi R_1 , R_3 và R_4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, C_1 - C_3 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkoxy, aryloxy và C_1 - C_3 haloalkoxy;

R_2 được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_3 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl và C_1 - C_3 haloalkyl; và

trong đó n là số nguyên được lựa chọn từ 1 đến 3.

Trong phương án ví dụ của sáng chế, mỗi R_1 , R_3 và R_4 đều có thể được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy và C_1 - C_3 alkoxy, R_2 có thể là nguyên tử hydro hoặc C_1 - C_3 alkyl và n có thể là số 1 hoặc 2.

Trong phương án ví dụ khác của sáng chế, hợp chất, chất đồng phân của hợp chất này, muối được dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này có thể được lựa chọn từ nhóm bao gồm 5-adamantan-1-yl-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl]-2,4-dihydroxybenzamid, 5-adamantan-1-yl-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl]-2-hydroxy-4-metoxybenzamid, 5-adamantan-1-yl-N-(3,4-dihydroxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid,

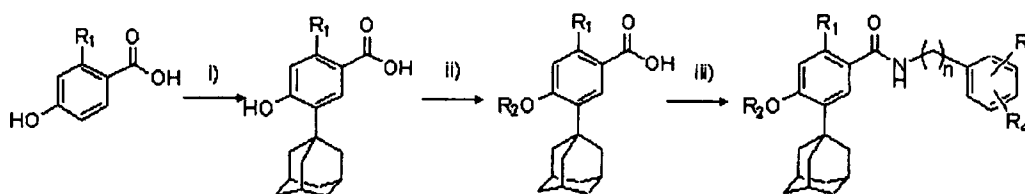
5-adamantan-1-yl-N-(3,4-dihydroxybenzyl)-2-hydroxy-4-methoxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxy-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]benzamid,
 5-adamantan-1-yl-2-hydroxy-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-4-methoxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-2,4-dimethoxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-2-hydroxy-4-methoxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-2,4-dimethoxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-(3,4-dihydroxybenzyl)-4-hydroxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-(3,4-dihydroxybenzyl)-4-methoxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl]-4-hydroxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl]-4-methoxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-4-hydroxy-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]benzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-4-methoxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-4-hydroxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-4-methoxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-(2,5-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-(2,5-dihydroxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-(3,5-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid và
 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxy-N-(3-hydroxy-5-methoxybenzyl)benzamid.

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất benzamid được thế adamantan, bao gồm:

- i) tổng hợp axit adamantanyl hydroxybenzoic bằng phản ứng của axit hydroxybenzoic với hợp chất adamantan trong sự có mặt của chất xúc tác axit;
- ii) tổng hợp axit adamantanyl alkoxybenzoic bằng phản ứng của axit adamantanyl hydroxybenzoic với alkyl sulfat; và
- iii) tổng hợp hợp chất benzamid được thế adamantan bằng phản ứng của axit adamantanyl alkoxybenzoic với alkylphenylamin được thế hydroxy.

Phương pháp điều chế hợp chất benzamid được thế adamantan theo sáng chế có thể được thể hiện bằng sơ đồ 1.

Sơ đồ 1



Trong sơ đồ 1:

mỗi R_1 , R_3 và R_4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, C_1 - C_5 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkoxy, aryloxy và C_1 - C_5 haloalkoxy;

R_2 được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_5 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl và C_1 - C_5 haloalkyl; và

trong đó n là số nguyên được lựa chọn từ 1 đến 5.

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất benzamit được thế adamantan, bao gồm:

i) tổng hợp axit adamantanyl dihydroxybenzoic bằng phản ứng của axit dihydroxybenzoic với hợp chất adamantan trong sự có mặt của chất xúc tác axit;

ii) tổng hợp axit adamantanyl hydroxyalkoxybenzoic hoặc axit adamantanyl dialkoxybenzoic bằng phản ứng của axit adamantanyl dihydroxybenzoic với dialkyl sulfat trong sự có mặt của hydroxit; và

iii) tổng hợp hợp chất benzamit được thế adamantan bằng phản ứng của axit adamantanyl hydroxyalkoxybenzoic hoặc axit adamantanyl dialkoxybenzoic với benzylamin hoặc phenetylamin được thế hydroxy.

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất benzamit được thế adamantan, bao gồm:

i) tổng hợp axit 5-adamantanyl-2,4-dihydroxybenzoic bằng phản ứng của axit 2,4-dihydroxybenzoic với 1-adamantanol ở nhiệt độ trong phòng trong dung môi diclometan trong sự có mặt của chất xúc tác axit axetic và axit sulfuric;

ii) tổng hợp axit 5-adamantanyl-2-hydroxy-4-metoxybenzoic hoặc axit 5-adamantanyl-2,4-dimetoxibenzoic bằng phản ứng của axit 5-adamantanyl-2,4-dihydroxybenzoic với dimetyl sulfat trong sự có mặt của natri hydroxit hoặc kali hydroxit; và

iii) tổng hợp hợp chất benzamit được thế adamantan bằng phản ứng của axit 5-adamantanyl-2-hydroxy-4-metoxybenzoic hoặc axit

5-adamantanyl-2,4-dimethoxybenzoic với benzylamin hoặc phenetylamin được thể hydroxy trong sự có mặt của N-hydroxysuccinimide (HOSu) hoặc N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC).

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm làm trắng da chứa hợp chất này, chất đồng phân của hợp chất này, muối được dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này làm thành phần hoạt tính. Hợp chất, chất đồng phân của hợp chất này, muối được dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này có thể thể hiện hiệu quả làm trắng da tốt hơn bằng cách làm giảm sự sản sinh ra melanin và ức chế hoạt tính của tyrosinase.

Trong phương án ví dụ, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa hợp chất này, chất đồng phân của hợp chất này, muối được dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 20% theo trọng lượng, cụ thể từ 0,1% đến 10% theo trọng lượng, cụ thể hơn từ 0,5% đến 5% trọng lượng, dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm. Khi lượng thành phần hoạt tính nằm trong khoảng đã đề cập ở trên, sáng chế có thể đạt được hiệu quả mong muốn tương ứng trong khi vẫn thỏa mãn được độ ổn định và an toàn của chế phẩm và có hiệu quả về chi phí. Cụ thể, nếu lượng hợp chất này, chất đồng phân của hợp chất này, muối được dụng của hợp chất này, hoặc solvat của hợp chất này nhỏ hơn 0,01% theo trọng lượng thì có thể không có hiệu quả làm trắng da. Và, nếu lượng các chất này lớn hơn 20% theo trọng lượng, hiệu quả về chi phí có thể không được tốt.

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm dùng ngoài da chứa hợp chất này, chất đồng phân của hợp chất này, muối được dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này làm thành phần hoạt tính. Trong khía cạnh khác, sáng chế đề xuất mỹ phẩm chứa hợp chất này, chất đồng phân của hợp chất này, muối được dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này làm thành phần hoạt tính. Mỹ phẩm này thể hiện hiệu quả làm trắng da tốt hơn và, cụ thể, có thể cải thiện hoặc ngăn chặn tàn nhang, các đốm tối màu hoặc sự hình thành sắc tố.

Chế phẩm theo sáng chế có thể được đề xuất như là bất kỳ chế phẩm nào phù hợp để sử dụng tại chỗ. Ví dụ, chế phẩm này có thể được đề xuất ở dạng dung dịch, nhũ tương dầu trong nước, nhũ tương nước trong dầu, huyền phù, dạng rắn, gel, bột,

bột nhão, bột hoặc son khí. Các công thức này có thể được điều chế bằng phương pháp thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Chế phẩm theo sáng chế có thể chứa thêm các thành phần khác mà có thể cho ra hiệu quả hợp lực mà không làm ảnh hưởng đến hiệu quả mong muốn một cách tiêu cực. Cụ thể, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa thêm arbutin hoặc các dẫn xuất của axit ascorbic mà có thể nâng cao được hiệu quả làm trắng da. Hơn nữa, chế phẩm theo sáng chế có thể chứa thêm chất giữ ẩm, chất làm mềm, chất hoạt động bề mặt, chất hấp thụ tia UV, chất khử trùng, chất diệt nấm, chất chống oxy hóa, chất điều chỉnh độ pH, chất tạo màu vô cơ hoặc hữu cơ, hương liệu, chất làm mát hoặc chất chống chảy nhiều mồ hôi. Hàm lượng của các thành phần này có thể được người có trình độ trong lĩnh vực này xác định nằm trong khoảng không làm ảnh hưởng đến mục đích và hiệu quả của sáng chế. Hàm lượng của các thành phần này có thể nằm trong khoảng từ 0,01% đến 5% theo trọng lượng, cụ thể từ 0,01% đến 3% theo trọng lượng dựa trên tổng trọng lượng của chế phẩm.

Trong khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất này, chất đồng phân của hợp chất này, muối được dung của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này làm thành phần hoạt tính. Dược phẩm này có thể hiện hiệu quả làm trắng da tốt hơn và, cụ thể, có thể cải thiện hoặc ngăn chặn tàn nhang, các đốm tối màu hoặc sự hình thành sắc tố.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường uống hoặc sử dụng ngoài ruột, qua trực tràng, tại chỗ, áp da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong bụng hoặc dưới da. Chế phẩm để sử dụng qua đường uống có thể ở dạng viên nén, viên tròn, viên nang mềm và cứng, hạt nhỏ, bột, hạt nhỏ mịn, dạng lỏng, nhũ tương hoặc viên nhỏ, nhưng không bị giới hạn ở các dạng này. Chế phẩm để sử dụng ngoài ruột có thể ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, gel, chất để tiêm, giọt thuốc, thuốc đạn, miếng đắp hoặc phun, nhưng không bị giới hạn ở các dạng này. Các dạng chế phẩm này có thể được tạo ra một cách dễ dàng bằng phương pháp thường sử dụng trong lĩnh vực này và chất hoạt động bề mặt, chất mang, chất hydrat hóa, chất gia tốc nhũ hóa, huyền phù, muối hoặc đệm để kiểm soát áp suất thẩm thấu, chất tạo màu, chất ổn định, chất khử trùng, chất bảo quản hoặc các chất phù trợ thông thường khác có thể được sử dụng một cách phù hợp.

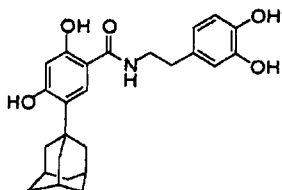
Liều lượng sử dụng các thành phần hoạt tính này sẽ thay đổi phụ thuộc vào độ tuổi, giới tính và trọng lượng cơ thể của chủ thể, tình trạng bệnh lý và mức độ nghiêm trọng của bệnh, đường sử dụng và quyết định của người chuẩn đoán. Việc xác định liều lượng sử dụng mà xem xét đến các yếu tố này nằm trong khả năng của người có trình độ trong lĩnh vực này. Liều lượng hàng ngày có thể nằm trong khoảng, ví dụ, từ 0,1 đến 100 mg/kg/ngày, cụ thể hơn từ 5 đến 50 mg/kg/ngày, nhưng không bị giới hạn ở các liều lượng này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn trong các ví dụ và ví dụ thử nghiệm. Tuy nhiên, các ví dụ và ví dụ thử nghiệm sau chỉ nhằm mục đích minh họa và người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng sẽ biết rõ rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1: Điều chế

5-adamantan-1-yl-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl]-2,4-dihydroxybenzamid



(1) Điều chế axit 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxybenzoic

Axit 2,4-dihydroxybenzoic với lượng 9,24g và 1-adamantan-1-ol với lượng 9,14g được hòa tan trong diclometan với lượng 200ml và sau đó được khuấy. Sau khi thêm axit axetic với lượng 17,1ml được trộn với axit sulfuric đậm đặc với lượng 3,3ml bằng cách nhỏ giọt, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Sau khi thêm nước với lượng 200ml, natri bicarbonat được thêm vào cho đến khi độ pH của dung dịch đạt đến 6. Chất rắn tạo thành được lọc để thu được axit 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxybenzoic với lượng 8,82g là chất rắn có màu sáng.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12,40 (brs, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 2,00 (s, 9H), 1,70 (s, 6H).

(2) Điều chế

5-adamantan-1-yl-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl]-2,4-dihydroxybenzamid

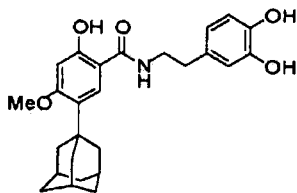
Axit 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxybenzoic với lượng 0,606g thu được trong

(1), N-hydroxysuccinimit với lượng 0,24g và N,N'-dixyclohexylcarbodiimit với lượng 0,43g được hòa tan trong dioxan với lượng 10ml và sau đó được khuấy trong 12 giờ. Chất rắn tạo thành được lọc và phần lọc được thêm vào hỗn hợp dung dịch chứa dopamin bromat với lượng 0,54g, natri bicarbonat với lượng 0,18g và nước với lượng 2ml bằng cách nhỏ giọt. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ, dung dịch được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được trung hòa bằng dung dịch HCl có nồng độ 10% và được rửa bằng etyl axetat với lượng 50ml. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tách ra bằng sắc ký cột để thu được hợp chất đích với lượng 0,2g là chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12,63 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,63 (m, 2H), 6,47 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 6,25 (s, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,63 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,03 (s, 9H), 1,72 (s, 6H).

Ví dụ 2: Điều chế

5-adamantan-1-yl-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl]-2-hydroxy-4-metoxybenzamidit

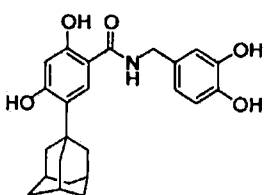


Hợp chất đích với lượng 0,12g là chất rắn màu trắng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng axit 5-adamantan-1-yl-2-hydroxy-4-metoxybenzoic thay cho axit 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxybenzoic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12,89 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,62 (m, 2H), 6,45 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,36 (m, 2H), 2,64 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,01 (s, 9H), 1,72 (s, 6H).

Ví dụ 3: Điều chế

5-adamantan-1-yl-N-(3,4-dihydroxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamidit

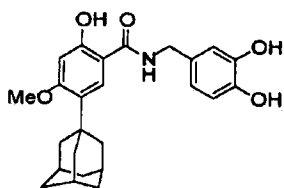


Hợp chất đích với lượng 0,09g là chất rắn màu trắng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 3,4-dihydroxybenzylamin thay cho dopamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12,74 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,98 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,56 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,26 (s, 1H), 4,28 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 2,03 (s, 9H), 1,71 (s, 6H).

Ví dụ 4: Điều chế

5-adamantan-1-yl-N-(3,4-dihydroxybenzyl)-2-hydroxy-4-metoxibenzoamit

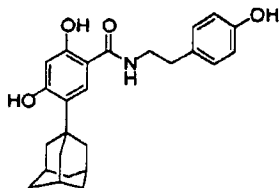


Hợp chất đích với lượng 0,17g là chất rắn màu trắng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng axit 5-adamantan-1-yl-2-hydroxy-4-metoxibenzoic thay cho axit 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxybenzoic và sử dụng 3,4-dihydroxybenzylamin thay cho dopamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12,99 (s, 1H), 9,09 (m, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,67 (m, 2H), 6,57 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,43 (s, 1H), 4,30 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,79 (s, 3H), 2,00 (s, 9H), 1,71 (s, 6H).

Ví dụ 5: Điều chế

5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxy-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-etyl]benzamidit

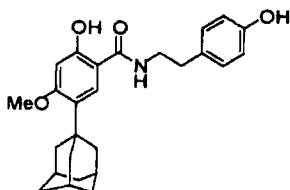


Hợp chất đích với lượng 0,24g là chất rắn màu trắng thu được bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng tyramin thay cho dopamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12,59 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,02 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 6,68 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 6,25 (s, 1H), 3,37 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,03 (s, 9H), 1,72 (s, 6H).

Ví dụ 6: Điều chế

5-adamantan-1-yl-2-hydroxy-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-4-metoxybenzamid

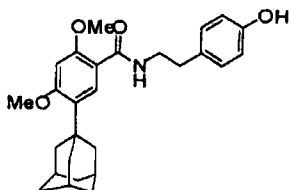


Hợp chất đích với lượng 0,15g là chất rắn màu trắng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng axit 5-adamantan-1-yl-2-hydroxy-4-metoxybenzoic thay cho axit 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxybenzoic và sử dụng tyramin thay cho dopamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12,85 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,70 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,02 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 6,68 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 6,41 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,39 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 2,00 (s, 9H), 1,72 (s, 6H).

Ví dụ 7: Điều chế

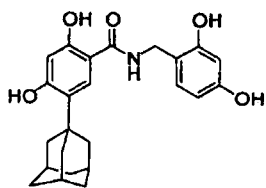
5-adamantan-1-yl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-2,4-dimetoxybenzamid



Axit 5-adamantan-1-yl-2,4-dimetoxybenzoic với lượng 0,32g được hòa tan trong diclometan với lượng 5ml. Sau khi thêm thionyl clorua với lượng 0,08ml vào, sau đó hồi lưu trong 3 giờ, hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô đặc dưới điều kiện áp suất giảm. Sau đó, thu được hợp chất đích với lượng 0,28g là chất rắn dạng tấm màu trắng bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng tyramin thay cho dopamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9,20 (s, 1H), 7,94 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,04 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 6,70 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 6,63 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,44 (m, 2H), 2,69 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 1,99 (s, 9H), 1,71 (s, 6H).

Ví dụ 8: Điều chế 5-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid

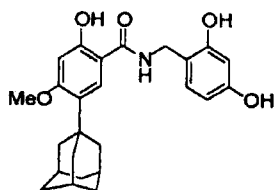


Hợp chất đích với lượng 0,24g là chất rắn màu trắng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-dihydroxybenzylamin thay cho dopamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12,41 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,83 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,89 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,26 (s, 2H), 6,16 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,29 (m, 2H), 2,02 (s, 9H), 1,70 (s, 6H).

Ví dụ 9: Điều chế

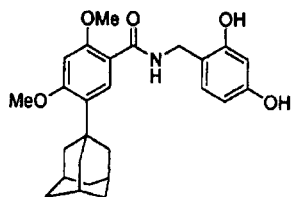
5-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-2-hydroxy-4-metoxibenzoamit



Hợp chất đích với lượng 0,14g là chất rắn màu sáng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng axit 5-adamantan-1-yl-2-hydroxy-4-metoxibenzoic thay cho axit 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxybenzoic và sử dụng 2,4-dihydroxybenzylamin thay cho dopamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12,73 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,95 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,90 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,43 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,17 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,31 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,79 (s, 3H), 2,00 (s, 9H), 1,71 (s, 6H).

Ví dụ 10: Điều chế 5-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-2,4-dimetoxibenzoamit

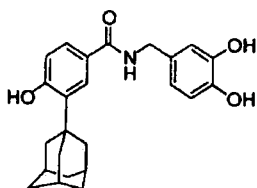


Hợp chất đích với lượng 0,03g là chất rắn màu trắng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng axit

5-adamantan-1-yl-2,4-dimetoxybenzoic thay cho axit 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxybenzoic và sử dụng 2,4-dihydroxybenzylamin thay cho dopamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9,67 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,51 (m, 1H), 7,78 (m, 1H), 6,92 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,66 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,16 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 4,30 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,93 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 1,98 (s, 9H), 1,71 (s, 6H).

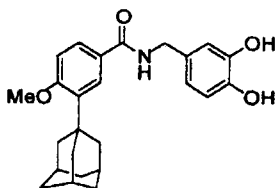
Ví dụ 11: Điều chế 3-adamantan-1-yl-N-(3,4-dihydroxybenzyl)-4-hydroxybenzamidit



Axit 3-adamantan-1-yl-4-hydroxybenzoic với lượng 0,286g, N-hydroxysuccinimit với lượng 0,12g và N,N'-dixyclohexylcarbodiimitt với lượng 0,22g được hòa tan trong dioxan với lượng 5ml và được khuấy trong 12 giờ. Chất rắn tạo thành được lọc và phần lọc được thêm vào hỗn hợp dung dịch chứa 3,4-dihydroxybenzylamin bromat với lượng 0,25g, natri bicarbonat với lượng 0,09g và nước với lượng 1ml) bằng cách nhỏ giọt. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ, dung dịch được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được trung hòa bằng dung dịch HCl có nồng độ 10% và được rửa bằng etyl axetat với lượng 30ml. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tách ra bằng sắc ký cột để thu được hợp chất đích với lượng 0,03g là chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9,82 (s, 1H), 8,75 (m, 2H), 8,62 (m, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,56 (m, 1H), 6,77 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,69 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,53 (m, 1H), 4,26 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,07 (s, 9H), 1,72 (s, 6H).

Ví dụ 12: Điều chế 3-adamantan-1-yl-N-(3,4-dihydroxybenzyl)-4-metoxybenzamidit



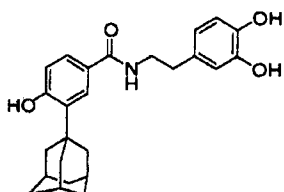
Hợp chất đích với lượng 0,03g là chất rắn màu sáng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng axit

3-adamantan-1-yl-4-metoxybenzoic thay cho axit
5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxybenzoic và sử dụng 3,4-dihydroxybenzylamin thay
cho dopamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8,74 (m, 3H), 7,75 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,70 (s, 1H), 7,01 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,70 (s, 1H), 6,64 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,54 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz), 4,27 (d, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,84 (s, 3H), 2,05 (s, 9H), 1,73 (s, 6H).

Ví dụ 13: Điều chế

3-adamantan-1-yl-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl]-4-hydroxybenzamid

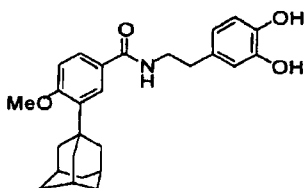


Hợp chất đích với lượng 0,25g là chất rắn màu trắng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng axit 3-adamantan-1-yl-4-hydroxybenzoic thay cho axit 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxybenzoic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9,78 (s, 1H), 8,71 (brs, 1H), 8,64 (brs, 1H), 8,21 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,50 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,62 (m, 2H), 6,45 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,07 (s, 9H), 1,73 (s, 6H).

Ví dụ 14: Điều chế

3-adamantan-1-yl-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl]-4-metoxybenzamid

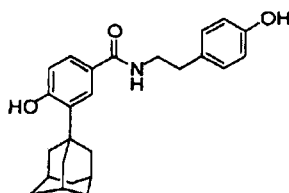


Hợp chất đích với lượng 0,19g là chất rắn màu trắng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng axit 3-adamantan-1-yl-4-metoxybenzoic thay cho axit 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxybenzoic.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 8,73 (brs, 1H), 8,63 (brs, 1H), 8,34 (m, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,00 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,63 (m, 2H), 6,46 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 3,80 (s, 3H), 3,32 (m, 2H), 2,62 (t, 2H, $J = 8,1$ Hz), 2,05 (s, 9H), 1,73 (s, 6H).

Ví dụ 15: Điều chế

3-adamantan-1-yl-4-hydroxy-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]benzamidit

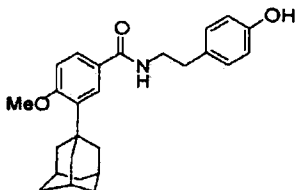


Hợp chất đích với lượng 0,03g là chất rắn màu trắng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 11, ngoại trừ việc sử dụng tyramin thay cho 3,4-dihydroxybenzylamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9,78 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 7,56 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,01 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 6,76 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,67 (d, 2H, $J = 8,1$ Hz), 3,18 (m, 2H), 2,68 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,07 (s, 9H), 1,73 (s, 6H).

Ví dụ 16: Điều chế

3-adamantan-1-yl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-4-metoxybenzamidit

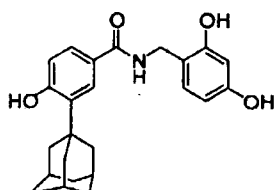


Hợp chất đích với lượng 0,03g là chất rắn màu trắng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 11, ngoại trừ việc sử dụng axit 3-adamantan-1-yl-4-metoxybenzoic thay cho axit 3-adamantan-1-yl-4-hydroxybenzoic và sử dụng tyramin thay cho 3,4-dihydroxybenzylamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9,14 (s, 1H), 8,33 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,65 (m, 2H), 7,00 (m, 3H), 6,67 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,35 (m, 2H), 2,69 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 2,05 (s, 9H), 1,74 (s, 6H).

Ví dụ 17: Điều chế

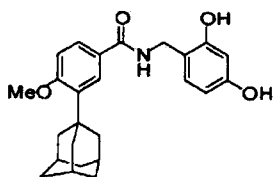
3-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-4-hydroxybenzamidit



Hợp chất đích với lượng 0,04g là chất rắn màu trắng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 11, ngoại trừ việc sử dụng 2,4-dihydroxybenzylamin thay cho 3,4-dihydroxybenzylamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9,87 (s, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,73 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,77 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz), 6,18 (m, 2H), 4,25 (m, 2H), 2,07 (s, 9H), 1,72 (s, 6H).

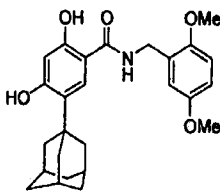
Ví dụ 18: Điều chế 3-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-4-metoxibenzoamit



Hợp chất đích với lượng 0,03g là chất rắn màu trắng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách trong ví dụ 11, ngoại trừ việc sử dụng axit 3-adamantan-1-yl-4-metoxibenzoic thay cho axit 3-adamantan-1-yl-4-hydroxybenzoic và sử dụng 2,4-dihydroxybenzylamin thay cho 3,4-dihydroxybenzylamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 9,58 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,81 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz), 7,73 (m, 2H), 7,02 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,90 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,18 (m, 2H), 4,26 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 3,84 (s, 3H), 2,05 (s, 9H), 1,73 (s, 6H).

Ví dụ 19: Điều chế 5-adamantan-1-yl-N-(2,5-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzoamit



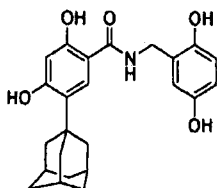
Axit 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxy-benzoic với lượng 1,21g, N-hydroxysuccinimit với lượng 0,48g và N,N'-dicyclohexylcarbodiimmit với lượng 0,86g được hòa tan trong dioxan với lượng 20ml và được khuấy trong 12 giờ. Chất rắn tạo thành được lọc và phần lọc được thêm vào hỗn hợp dung dịch chứa 2,5-dimethoxybenzylamin với lượng 0,77g, natri bicarbonat với lượng 0,36g và nước với lượng 4ml bằng cách nhỏ giọt. Sau khi khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 2 giờ, dung dịch được làm mát đến nhiệt độ trong phòng, được trung hòa bằng dung dịch HCl có nồng độ 10% và được rửa bằng etyl axetat với lượng 100ml. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tách ra bằng sắc ký

cột để thu được hợp chất đích với lượng 0,43g là chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12,39 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,90 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,92 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,80 (m, 1H), 6,73 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,44 (d, 2H, $J = 5,7$ Hz), 3,77 (s, 3H), 3,65 (s, 3H), 2,04 (s, 9H), 1,71 (s, 6H).

Ví dụ 20: Điều chế

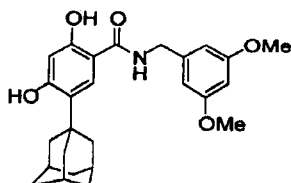
5-adamantan-1-yl-N-(2,5-dihydroxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid



5-Adamantan-1-yl-N-(2,5-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid với lượng 0,27g được hòa tan trong diclometan với lượng 3ml. Sau khi thêm vào BBr_3 (với lượng 1,7ml trong dung dịch CH_2Cl_2 1,0M, 3 lượng tương đương) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, metanol với lượng 5ml được thêm vào và thực hiện chiết bằng cách sử dụng nước và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tách ra bằng sắc ký cột để thu được hợp chất đích với lượng 0,02g là chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12,50 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 8,93 (m, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,58 (m, 2H), 6,44 (m, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 2,04 (s, 9H), 1,71 (s, 6H).

Ví dụ 21: Điều chế 5-adamantan-1-yl-N-(3,5-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid

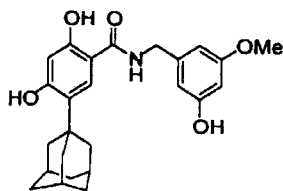


Hợp chất đích với lượng 0,31g là chất rắn màu sáng được thu bằng cách về cơ bản giống với cách (2) trong ví dụ 1, ngoại trừ việc sử dụng 3,5-dimethoxybenzylamin thay cho dopamin.

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) 12,55 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 9,02 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,46 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,39 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz), 3,71 (s, 6H), 2,04 (s, 9H), 1,71 (s, 6H).

Ví dụ 22: Điều chế

5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxy-N-(3-hydroxy-5-metoxybenzyl)benzamid



5-Adamantan-1-yl-N-(3,5-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid với lượng 0,27g được hòa tan trong diclometan với lượng 3ml. Sau khi thêm BBr_3 (với lượng 1,7ml trong dung dịch CH_2Cl_2 1,0M, 3 đương lượng) vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, metanol với lượng 5ml được thêm vào và thực hiện chiết bằng cách sử dụng nước và diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, được lọc, được cô đặc dưới áp suất giảm và được tách ra bằng sắc ký cột để thu được hợp chất đích với lượng 0,045g là chất rắn màu trắng.

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 12,45 (s, 1H), 9,95 (s, 1H), 9,35 (m, 1H), 9,01 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,31 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 4,34 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 2,04 (s, 9H), 1,71 (s, 6H).

Ví dụ thử nghiệm 1: Hiệu quả làm giảm sự sản sinh ra melanin trong các tế bào tạo melanin.

Hiệu quả làm giảm sự sản sinh ra melanin trong các tế bào tạo melanin của hợp chất là dẫn xuất của benzamid được điều chế trong các ví dụ được đo theo phương pháp của Dooley. Các tế bào của khối u ác tính B16F10 thu từ chuột từ Ngân hàng dòng tế bào Hàn Quốc được sử dụng. DMEM (Cat No. 11995), FBS (Cat No. 16000-044), và kháng sinh và chất diệt nấm (Cat No. 15240-062) cần thiết để nuôi cấy tế bào được mua từ Invitrogen (GIBCO). Các tế bào này được nuôi cấy dưới điều kiện nhiệt độ 37°C và CO_2 với nồng độ 5% Các tế bào B16F10 đã nuôi cấy được tách ra bằng cách sử dụng trypsin-EDTA có nồng độ 0,05% và được gieo vào đĩa có 48 lỗ với cùng số tế bào (1×10^4 tế bào/lỗ). Từ ngày tiếp theo, môi trường nuôi cấy được thay thế bằng môi trường chứa 10 phần triệu hợp chất trong các ví dụ trong ba ngày kế tiếp nhau. Axit kojic và ruxinol được sử dụng cho việc kiểm soát dương tính. Sau 5 ngày, melanin được chiết ra khỏi các tế bào bằng cách xử lý với 1N NaOH ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ, được định lượng bằng cách đo sự hấp thụ ở bước sóng 405nm. Nồng độ

đòi hỏi để làm giảm sự sản sinh ra melanin bằng một nửa trong các tế bào tạo melanin (IC_{50}) được tính toán và được đưa ra trong Bảng 1.

Bảng 1

Hợp chất	IC_{50}
Axit kojic	$IC_{50} = 300\mu M$
Ruxinol	$IC_{50} = 10\mu M$
Ví dụ 1	$IC_{50} = 1,2\mu M$
Ví dụ 5	$IC_{50} = 1,1\mu M$
Ví dụ 8	$IC_{50} = 1,2\mu M$
Ví dụ 9	$IC_{50} = 1,8\mu M$
Ví dụ 10	$IC_{50} = 1,1\mu M$
Ví dụ 12	$IC_{50} = 1,9\mu M$
Ví dụ 13	$IC_{50} = 3,0\mu M$
Ví dụ 20	$IC_{50} = 2,9\mu M$
Ví dụ 21	$IC_{50} = 2,0\mu M$

Có thể thấy từ kết quả ở trên, các hợp chất trong các ví dụ có thể làm giảm sự sản sinh ra melanin ở nồng độ thấp hơn nhiều so với axit kojic và ruxinol. Do đó, có thể thấy rằng các hợp chất là dẫn xuất của benzamit theo sáng chế có hiệu quả làm trắng da tuyệt vời nhờ làm giảm sự sản sinh ra melanin.

Ví dụ thử nghiệm 2: Hiệu quả ức chế hoạt tính của tyrosinaza ở nấm.

Hiệu quả ức chế hoạt tính của tyrosinaza ở nấm của các hợp chất là dẫn xuất của benzamit trong các ví dụ được đo theo phương pháp của Vanni và cộng sự. Cụ thể, 0,1M đệm kali phosphat ($pH = 6,8$) với lượng 49,5 μL , nước chưng cất (DW) với lượng 45 μL , tyrosinaza ở nấm (SIGMAT-7755) với lượng 0,5 μL (10 đơn vị) và hợp chất là dẫn xuất của benzamit trong các ví dụ với lượng 5 μL được trộn với nhau và được phản ứng ở 37°C trong 10 phút bằng cách trộn với dung dịch nước tyrosin có nồng độ 0,3 mg/ml với lượng 50 μL trong đĩa có 96 lỗ (tổng thể tích: 150 μL). Axit kojic và ruxinol được sử dụng cho việc kiểm soát dương tính. Khả năng hấp thụ của dung dịch phản ứng được đo ở bước sóng 480nm và nồng độ cần để ức chế hoạt tính của tyrosinaza đến 50% (IC_{50}) được tính toán và được đưa ra trong Bảng 2.

Bảng 2

Hợp chất	IC ₅₀
Axit kojic	30 μ M
Ruxinol	1,3 μ M
Ví dụ 8	1,1 μ M
Ví dụ 9	0,8 μ M
Ví dụ 10	0,9 μ M
Ví dụ 17	0,9 μ M
Ví dụ 18	1,4 μ M

Như thấy ở trên, các hợp chất là dẫn xuất của benzamit theo các ví dụ có hiệu quả ức chế hoạt tính của tyrosinaza thu được từ nấm một cách tuyệt vời, thậm chí tốt hơn cả axit kojic và ruxinol. Do đó, có thể thấy rằng các hợp chất là dẫn xuất của benzamit theo sáng chế có hiệu quả làm trắng da tuyệt vời nhờ nhờ ức chế hoạt tính của tyrosinaza.

Sau đây, các ví dụ tạo chế phẩm chứa hợp chất, chất đồng phân của hợp chất này, muối được dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này theo sáng chế sẽ được mô tả chi tiết. Tuy nhiên, các ví dụ tạo chế phẩm sau đây chỉ nhằm mục đích minh họa và người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật tương ứng sẽ biết rõ rằng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ công thức 1: Nước thơm xức da

Nước thơm được điều chế theo phương pháp thường được sử dụng với thành phần như mô tả trong bảng 3

Bảng 3

Thành phần	Hàm lượng (% theo trọng lượng)
Hợp chất trong ví dụ	0,1
Glyxerin	3,0
Butylen glycol	2,0
Propylen glycol	2,0
Carboxyvinyl polyme	0,1
PEG 12 nonyl phenyl ete	0,2

Polysorbat 80	0,4
Etanol	10,0
Trietanolamin	0,1
Chất khử trùng, chất tạo màu và hương liệu	vừa đủ
Nước tinh khiết	cân bằng

Ví dụ công thức 2: Kem dưỡng

Kem dưỡng được tạo ra theo phương pháp thường được sử dụng với thành phần như mô tả trong bảng 4.

Bảng 4

Thành phần	Hàm lượng (% theo trọng lượng)
Hợp chất trong ví dụ	2,0
Polysorbat 60	1,5
Sorbitan sesquioleat	0,5
Dầu thầu dầu hydro hóa PEG-60	2,0
Parafin lỏng	10,0
Squalan	5,0
Caprylic/capric triglycerit	5,0
Glyxerin	5,0
Butylen glycol	3,0
Propylen glycol	3,0
Trietanolamin	0,2
Chất khử trùng, chất tạo màu và hương liệu	vừa đủ
Nước tinh khiết	cân bằng

Ví dụ công thức 3: Kem xoa bóp

Kem xoa bóp được tạo ra theo phương pháp thường được sử dụng với thành phần như mô tả trong bảng 5.

Bảng 5

Thành phần	Hàm lượng (% theo trọng lượng)
Hợp chất trong ví dụ	1,0

Sáp ong	10,0
Polysorbat 60	1,5
Dầu thầu dầu hydro hóa PEG-60	2,0
Sorbitan sesquioleat	0,8
Parafin lỏng	40,0
Squalan	5,0
Caprylic/capric triglycerit	4,0
Glyxerin	5,0
Butylen glycol	3,0
Propylen glycol	3,0
Trietanolamin	0,2
Chất khử trùng, chất tạo màu và hương liệu	vừa đủ
Nước tinh khiết	cân bằng

Ví dụ công thức 4: Tắm đắp

Tắm đắp được tạo ra theo phương pháp thường được sử dụng với thành phần như mô tả trong bảng 6.

Bảng 6

Thành phần	Hàm lượng (% theo trọng lượng)
Hợp chất trong ví dụ	0,2
Rượu polyvinyl	13,0
Natri carboxymetylxenluloza	0,2
Glyxerin	5,0
Alantoin	0,1
Etanol	6,0
PEG 12 nonyl phenyl ete	0,3
Polysorbat 60	0,3
Chất khử trùng, chất tạo màu và hương liệu	vừa đủ
Nước tinh khiết	cân bằng

Ví dụ công thức 5: Gel

Gel được tạo ra theo phương pháp thường được sử dụng với thành phần như mô tả trong Bảng 7.

Bảng 7

Thành phần	Hàm lượng (% theo trọng lượng)
Hợp chất trong ví dụ	0,5
Natri etylendiamintetraaxetat	0,05
Glyxerin	5,0
Carboxyvinyl polyme	0,3
Etanol	5,0
Dầu thầu dầu hydro hóa PEG-60	0,5
Trietanolamin	0,3
Chất khử trùng, chất tạo màu và hương liệu	vừa đủ
Nước tinh khiết	cân bằng

Ví dụ công thức 6: Thuốc mỡ

Thuốc mỡ được tạo ra theo phương pháp thường được sử dụng với thành phần như mô tả trong bảng 8.

Bảng 8

Thành phần	Hàm lượng (% theo trọng lượng)
Hợp chất trong ví dụ	1,5
Glyxerin	8,0
Butylen glycol	4,0
Parafin lỏng	15,0
β-Glucan	7,0
Carbome	0,1
Caprylic/capric triglyxerit	3,0
Squalan	1,0
Xetearyl glucosit	1,5
Sorbitan stearat	0,4
Rượu xetearyl	1,0

Sáp ong	4,0
Chất khử trùng, chất tạo màu và hương liệu	vừa đủ
Nước tinh khiết	cân bằng

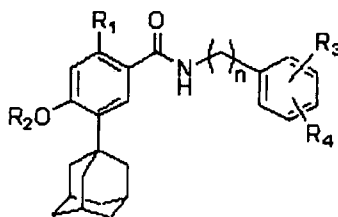
Hiệu quả có lợi của sáng chế

Hợp chất, chất đồng phân của hợp chất này, muối được dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này theo sáng chế thể hiện hiệu quả làm trắng da tốt hơn bằng cách làm giảm sự sản sinh ra melanin và ức chế hoạt tính của tyrosinaza.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức hóa học 1, muối được dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này:

Công thức hóa học 1



trong đó mỗi R_1 , R_3 và R_4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, C_1 - C_5 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkoxy, aryloxy và C_1 - C_5 haloalkoxy;

R_2 được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_5 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl và C_1 - C_5 haloalkyl; và

trong đó n là số nguyên được lựa chọn từ 1 đến 5.

2. Hợp chất, muối được dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này theo điểm 1,

trong đó mỗi R_1 , R_3 và R_4 được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, hydroxy, C_1 - C_3 alkoxy, C_3 - C_6 xycloalkoxy, aryloxy và C_1 - C_3 haloalkoxy;

R_2 được lựa chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_3 alkyl, C_3 - C_6 xycloalkyl, aryl và C_1 - C_3 haloalkyl; và

trong đó n là số nguyên được lựa chọn từ 1 đến 3.

3. Hợp chất, muối được dụng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này theo điểm 1, trong đó hợp chất này được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

5-adamantan-1-yl-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl]-2,4-dihydroxybenzamid,

5-adamantan-1-yl-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl]-2-hydroxy-4-metoxybenzamid,

5-adamantan-1-yl-N-(3,4-dihydroxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid,

5-adamantan-1-yl-N-(3,4-dihydroxybenzyl)-2-hydroxy-4-metoxybenzamid,

5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxy-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]benzamid,

5-adamantan-1-yl-2-hydroxy-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-4-metoxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-2,4-dimethoxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-2-hydroxy-4-methoxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-2,4-dimethoxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-(3,4-dihydroxybenzyl)-4-hydroxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-(3,4-dihydroxybenzyl)-4-methoxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl]-4-hydroxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-[2-(3,4-dihydroxyphenyl)-ethyl]-4-methoxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-4-hydroxy-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]benzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-[2-(4-hydroxyphenyl)-ethyl]-4-methoxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-4-hydroxybenzamid,
 3-adamantan-1-yl-N-(2,4-dihydroxybenzyl)-4-methoxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-(2,5-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-(2,5-dihydroxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid,
 5-adamantan-1-yl-N-(3,5-dimethoxybenzyl)-2,4-dihydroxybenzamid và
 5-adamantan-1-yl-2,4-dihydroxy-N-(3-hydroxy-5-methoxybenzyl)benzamid.

4. Chế phẩm chứa hợp chất, muối được dùng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 3.
5. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó chế phẩm chứa hợp chất, muối được dùng của hợp chất này, hydrat của hợp chất này hoặc solvat của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% đến 20% trọng lượng trên tổng trọng lượng của chế phẩm.
6. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó chế phẩm này là chế phẩm dùng ngoài da.
7. Chế phẩm theo điểm 4, trong đó chế phẩm này là mỹ phẩm.