



(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)



1-0027189

(51)⁷ C07C 255/57; C07D 209/08; A61K 31/165; A61K 31/166; A61K 31/167; A61K 31/18; A61P 25/00; C07C 211/27; C07C 211/29; C07C 233/78; C07C 235/50; C07C 237/20; C07C 237/34; C07C 311/37; A61K 31/132; A61K 31/137 (13) B

(21) 1-2016-04948

(22) 15/06/2015

(86) PCT/EP2015/063370 15/06/2015

(87) WO 2015/193255 23/12/2015

(30) 14305919.4 16/06/2014 EP

(45) 25/01/2021 394

(43) 26/06/2017 351A

(73) 1. UNIVERSITE DE LILLE (FR)

42, rue Paul Duez, F-59800 Lille, France

2. CENTRE HOSPITALIER REGIONAL ET UNIVERSITAIRE DE LILLE (CHRU) (FR)

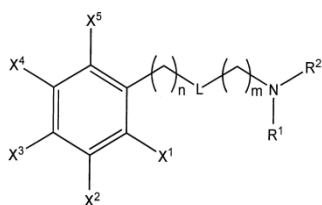
2, avenue Oscar Lambret, F-59000 Lille, France

(72) MELNYK, Patricia (FR); VERMERSCH, Patrick (FR); CARATO, Pascal (FR); OXOMBRE-VANTEGHEM, Bénédicte (FR); ZEPHIR, Hélène (FR); DONNIER-MARECHAL, Marion (FR).

(74) Công ty TNHH Sở hữu công nghiệp Sao Bắc Đẩu (SAO BAC DAU IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT DÙNG ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH THOÁI HÓA THẦN KINH VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



(I),

trong đó các biến có ý nghĩa như được nêu trong bản mô tả, các muối dược dụng hoặc các solvat của chúng, và dược phẩm chứa các hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất bao gồm các muối được dụng và các solvat của chúng, là các chất điều biến, tốt hơn là chất chủ vận của thụ thể sigma-1 (sigma-1, σ 1R hoặc Sig-1R) và hữu ích làm các hợp chất điều trị bệnh, cụ thể là trong điều trị, ngăn ngừa và/hoặc chẩn đoán bệnh thoái hóa thần kinh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể sigma-1 là protein chaperon nội bào mà cư trú cụ thể tại mặt phân cách giữa mạng lưới nội chất (endoplasmic reticulum - ER) và ty thể, được gọi là màng mạng lưới nội chất liên quan đến ty thể (mitochondrion-associated ER membrane - MAM). Thụ thể này được biểu hiện trong hệ thần kinh trung ương (the central nervous system - CNS) trong các tiểu thần kinh đệm, các bạch cầu lympho, các tế bào thần kinh, và tế bào ít nhánh và được biết là liên quan đến sự điều tiết của rất nhiều chất dẫn truyền thần kinh.

Trong hệ thần kinh trung ương (CNS), Sig-1R đóng vai trò một phần trong các quá trình sinh học phức tạp, mà bao gồm nghiện cocain hoặc metamphetamin, học và trí nhớ, đau và trầm cảm. Một vài báo cáo sử dụng phương pháp cảm lạnh sinh học phân tử liên quan đến các thụ thể này trong các rối loạn thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, đột quỵ, và thoái hóa thần kinh do nhiễm HIV.

Do đó, các Sig-1R là các đích điều trị bệnh tiềm năng trong rất nhiều bệnh liên quan đến hệ thần kinh trung ương và các chất đối kháng và chất chủ vận Sig-1R đã được bộc lộ.

Anavex 2-73 (1-(2,2-diphenyltetrahydrofuran-3-yl)-N,N-dimethyl-metanamin hydroclorua) có ái lực cao và có tính chọn lọc đối với các thụ thể sigma-1 và tác dụng hiệp đồng với các thụ thể muscarin và chống tác động kiểu

cholin. Các hoạt tính bổ sung đã được chứng minh trên các thụ thể N-metyl-D-aspartat (NMDA). Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng *in vitro* và *in vivo* ở chuột, Anavex 2-73 đã chứng minh được tính chất bảo vệ thần kinh và chống lại chứng mất trí nhớ. Anavex 2-73 đã được đề xuất để mang lại tác dụng bảo vệ chống lại căng thẳng do oxy hóa, làm hao tổn và phá hủy các tế bào thần kinh và được tin là nguyên nhân chủ yếu của bệnh Alzheimer. Anavex 2-73 hiện đang được thử nghiệm lâm sàng pha I.

Anavex 1-41 (1-(5,5-diphenyltetrahydrofuran-3-yl)-N,N-dimethyl-metanamin hydroclorua) có hoạt tính dược lý hỗn hợp bao gồm điều biến cả hai thành phần sigma-1 và muscarin thể hiện chống mất trí nhớ trầm cảm, chống trầm cảm nổi bật ở liều lượng chất chủ vận sigma-1 thấp. Hơn thế nữa, hợp chất này thể hiện hoạt tính dược lý hỗn hợp liên quan đến điều biến các kênh natri và clorua.

Donepezil ((RS)-2-[(1-benzyl-4-piperidyl)methyl]-5,6-dimethoxy-2,3-dihydroinden-1-on) là chất ức chế axetylcholin esterase có hoạt tính chủ vận sigma-1 không chọn lọc. Donepezil cũng là chất chủ vận của các thụ thể muscarin, và là thuốc được bán trên thị trường được dùng trong điều trị làm giảm tình trạng bệnh Alzheimer.

Các phân tử khác có ái lực Sig-1R đã biết nhưng chúng thiếu hoặc tính chọn lọc kiểu phụ đối với Sig-2R hoặc chúng có ái lực cao đối với các vị trí thụ thể khác như do Anavex 1-41 và 2-73 và donepezil.

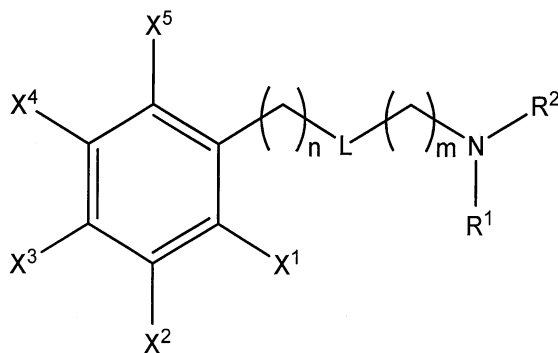
Các thuốc có tính chọn lọc kém (tức là, điều biến hoạt tính của nhiều thụ thể) là các thuốc dễ tương hợp với nhiều tác dụng phụ, cụ thể là đối với các bệnh nhân đã sẵn sàng tiếp nhận chỉ định điều trị khác.

Do đó, vẫn có nhu cầu cần có các chất điều biến chọn lọc mới, cụ thể là chất chủ vận, có hoạt tính của thụ thể sigma-1 có giá trị điều trị để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh liên quan đến thụ thể sigma-1, đặc biệt là bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, và bệnh xơ cứng cột bên teo cơ.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung I, các muối được dụng và các solvat của chúng, hoặc chế phẩm chứa các hợp chất này được sử dụng làm các chất điều biến, đặc biệt là chất chủ vận có hoạt tính của thụ thể sigma-1.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức chung I:



(I),

và các muối được dụng và các solvat của chúng,
trong đó:

X¹ và X⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, xyno, nitro, di(C1-C4-alkyl)amino, -NHCOOR', và -COOR', trong đó R' là metyl, etyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl hoặc *tert*-butyl;

X², X³, X⁴ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, xyno, nitro, di(C1-C4-alkyl)amino, -NHCOOR', và -COOR', trong đó R' là metyl, etyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl hoặc *tert*-butyl; với điều kiện là ít nhất một trong số X¹, X², X³, X⁴, X⁵ không phải là hydro và ít nhất một trong số X², X³, X⁴ không phải là C1-C4-alkoxy;

L là -C(O)NH-, -NHC(O)-, -SO₂NH-, -NHSO₂-, hoặc -NH-;

n là 0, 1 hoặc 2;

m là 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

R¹ là H hoặc alkyl, và

R² là arylalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, xycloalkylalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong

đó gốc vòng của arylalkyl hoặc xycloalkylalkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, tốt hơn là flo; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroxyclyl có 5 cạnh, mà được dung hợp vào nhóm aryl có 5 hoặc 6 cạnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ C1-C3 alkyl, tốt hơn là metyl, và trong đó gốc dị vòng thu được tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, tốt hơn là flo.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I không phải là một hợp chất, nhiều hợp chất hoặc tất cả các hợp chất sau:

N-[3-[benzyl(metyl)amino]propyl]-4-clobenzamit;

N-[3-[benzyl(metyl)amino]propyl]benzamit;

N-[3-[benzyl(metyl)amino]propyl]-4-flobenzamit;

N-[3-[benzyl(metyl)amino]propyl]-4-bromobenzamit;

N-[3-[benzyl(metyl)amino]propyl]-4-metoxibenzamit;

N'-benzyl-N-[(4-clophenyl)metyl]-N'-metylpropan-1,3-điamin; và

N-[3-[benzyl(metyl)amino]propyl]-4-clobenzensulfonamit.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng và ít nhất một chất mang, chất pha loãng, tá dược và/hoặc chất phụ trợ được dụng.

Sáng chế cũng mô tả các hợp chất nêu trên hoặc các muối được dụng và các solvat của chúng được sử dụng làm các chất điều biến có hoạt tính của thụ thể sigma-1, tốt hơn là làm chất chủ vận của thụ thể sigma-1.

Sáng chế cũng mô tả hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng được sử dụng làm thuốc. Tốt hơn là, thuốc được sử dụng để điều trị và/hoặc ngăn ngừa các bệnh liên quan đến sigma-1.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ thể hiện kết quả của thử nghiệm thay thế tự phát (a) và tránh né thụ động (b) đối với hợp chất có công thức 3.1.10.

Fig.2. là hình vẽ thể hiện sự xác nhận về hoạt tính σ_1 của hợp chất 3.1.10. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng số trung bình $\pm$ sai số chuẩn.

Fig.3. là hình vẽ thể hiện sự cải thiện EAE nhờ hợp chất có công thức 3.1.10, kiểu điều trị ngăn ngừa. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng số trung bình $\pm$ sai số chuẩn.

Fig.4. là hình vẽ thể hiện sự cải thiện EAE nhờ hợp chất có công thức 3.1.10, kiểu điều trị bệnh. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng số trung bình $\pm$ sai số chuẩn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như nêu trên, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I, cũng như các muối được dụng và các solvat của chúng.

Các hợp chất có công thức I được ưu tiên và các muối được dụng và các solvat của chúng là các hợp chất, trong đó một hoặc nhiều trong số X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , L, n, m, R^1 , và R^2 được xác định như sau:

X^1 và X^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, brom, iot, C1-C4-alkyl, C1-C2-haloalkyl, xyano, nitơ, và di(C1-C2-alkyl)amino, tốt hơn là X^1 và X^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, brom, C3-C4-alkyl, triflometyl, xyano, nitơ, và dimetylamino, tốt hơn nữa là X^1 và X^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, flo, clo, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, triflometyl, và dimetylamino, vẫn tốt hơn nữa là X^1 và X^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, triflometyl, và dimetylamino;

X^2 , X^3 , X^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, C1-C4-alkyl, C1-C2-haloalkyl, C1-C2-alkoxy, xyano, nitơ, và di(C1-C2-alkyl)amino, tốt hơn là X^2 , X^3 , X^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, C3-C4-alkyl, triflometyl, metoxy, xyano, nitơ, và dimetylamino, tốt hơn nữa là X^2 , X^3 , X^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, triflometyl, metoxy, và dimetylamino, vẫn tốt hơn nữa là X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, triflometyl, và dimetylamino; luôn

luôn với điều kiện ít nhất một trong số X^1, X^2, X^3, X^4, X^5 không phải là hydro và ít nhất một trong số X^2, X^3, X^4 không phải là C1-C2-alkoxy/metoxo;

n là 0 và L được chọn từ $-C(O)NH-$, $-NHC(O)-$, $-SO_2NH-$, tốt hơn là L là $-C(O)NH-$;

n là 1 và L là $-NH-$ hoặc $-NHC(O)-$;

m là 2, 3 hoặc 4, tốt hơn m là 2 hoặc 3;

R^1 là H hoặc C1-C4-alkyl, tốt hơn R^1 là H hoặc C1-C2 alkyl, tốt hơn nữa R^1 là C1-C2 alkyl, vẫn tốt hơn nữa R^1 là methyl;

R^2 là aryl-C1-C2-alkyl có 5 hoặc 6 cạnh, xycloalkyl-C1-C2-alkyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó gốc vòng của nhóm arylalkyl hoặc xycloalkylalkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, tốt hơn là flo, tốt hơn R^2 là benzyl, phenyletyl, hoặc xyclohexylmetyl, trong đó gốc vòng của mỗi trong số các phần tử thế nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, tốt hơn là flo, tốt hơn nữa R^2 là benzyl hoặc phenyletyl, trong đó gốc vòng của mỗi trong số các phần tử thế nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, tốt hơn là flo, thậm chí tốt hơn nữa R^2 là benzyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, tốt hơn là flo; có lợi nếu R^2 là aryl-C1-C2-alkyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó gốc vòng của mỗi trong số các phần tử thế nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, tốt hơn là flo, tốt hơn R^2 là benzyl hoặc phenyletyl, trong đó gốc vòng của mỗi trong số các phần tử thế nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, tốt hơn là flo, tốt hơn nữa R^2 là benzyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, tốt hơn là flo;

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heterocyclyl có 5 cạnh, mà được dung hợp với nhóm phenyl và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ C1-C2 alkyl, tốt hơn là methyl, và trong đó gốc dị vòng thu được tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều

phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, tốt hơn là flo, tốt hơn là R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm isoindolinyll tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ C1-C2 alkyl, tốt hơn là metyl, và halogen, tốt hơn là flo.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên khác như được xác định trên và các muối được dụng và các solvat của chúng là các hợp chất, trong đó X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 là như được xác định như sau:

X^1 , X^2 , X^4 , X^5 là hydro và X^3 là clo, C1-C4-alkyl, C1-C2-haloalkyl, C1-C2-alkoxy, xyano, nitơ, hoặc đialkylamino, tốt hơn là X^3 là clo, C3-C4-alkyl, triflometyl, metoxy, xyano, nitơ, hoặc đimethylamino, tốt hơn nữa X^3 là clo, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, triflometyl hoặc metoxy, tốt hơn nữa X^3 là clo, hoặc triflometyl, thậm chí tốt hơn nữa X^3 là clo;

X^2 , X^3 , X^4 , X^5 là hydro và X^1 là flo, clo, brom, iot, C1-C4-alkyl, C1-C2-haloalkyl, xyano, nitơ, hoặc đialkylamino, tốt hơn X^1 là flo, clo, brom, C3-C4-alkyl, triflometyl, xyano, nitơ, hoặc đimethylamino, tốt hơn nữa X^1 là flo, clo, brom, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, triflometyl, và đimethylamino, tốt hơn nữa X^1 là clo, brom, triflometyl, hoặc đimethylamino, thậm chí tốt hơn nữa X^1 là clo hoặc brom;

X^1 , X^3 , X^4 , X^5 là hydro và X^2 là clo, C1-C4-alkyl, C1-C2-haloalkyl, C1-C2-alkoxy, xyano, nitơ, hoặc đialkylamino, tốt hơn X^2 là clo, C3-C4-alkyl, triflometyl, metoxy, xyano, nitơ, hoặc đimethylamino, tốt hơn nữa X^2 là clo, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, triflometyl, metoxy, và đimethylamino, tốt hơn nữa X^2 là clo, triflometyl, metoxy, hoặc đimethylamino, thậm chí tốt hơn nữa X^2 là clo, hoặc đimethylamino;

X^3 , X^4 , và X^5 là hydro và X^1 và X^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, C1-C4-alkyl, C1-C2-haloalkyl, xyano, nitơ, và đialkylamino, tốt hơn X^1 và X^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, C3-C4-alkyl, triflometyl, xyano, nitơ, hoặc đimethylamino, tốt hơn nữa X^1 và X^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, triflometyl, và đimethylamino, tốt hơn nữa X^1

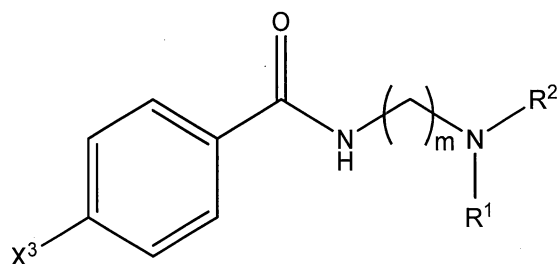
và X^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, triflometyl, và đimetylamo, thậm chí tốt hơn nữa là X^1 và X^2 đều là clo;

X^2 , X^4 , và X^5 là hydro và X^1 và X^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, C1-C4-alkyl, C1-C2-haloalkyl, xyano, nitro, và đialkylamo, tốt hơn X^1 và X^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, C3-C4-alkyl, triflometyl, xyano, nitro, hoặc đimetylamo, tốt hơn nữa X^1 và X^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, triflometyl, và đimetylamo, vẫn tốt hơn nữa X^1 và X^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, triflometyl, và đimetylamo, thậm chí tốt hơn nữa X^1 và X^3 đều là clo;

X^1 , X^4 , và X^5 là hydro và X^2 và X^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, C1-C4-alkyl, C1-C2-haloalkyl, C1-C2-alkoxy, xyano, nitơ, và đialkylamo, tốt hơn là X^2 và X^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, C3-C4-alkyl, triflometyl, metoxy, xyano, nitro, hoặc đimetylamo, tốt hơn nữa X^2 và X^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, triflometyl, metoxy, và đimetylamo, tốt hơn nữa X^2 và X^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, triflometyl, và đimetylamo, thậm chí tốt hơn nữa X^2 và X^3 đều là clo; hoặc

X^1 , X^3 , và X^5 là hydro và X^2 và X^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, C1-C4-alkyl, C1-C2-haloalkyl, C1-C2-alkoxy, xyano, nitro, và đialkylamo, tốt hơn X^2 và X^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, C3-C4-alkyl, triflometyl, metoxy, xyano, nitro, hoặc đimetylamo, tốt hơn nữa X^2 và X^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, triflometyl, metoxy, và đimetylamo, tốt hơn nữa X^2 và X^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm clo, triflometyl, và đimetylamo, thậm chí tốt hơn nữa X^2 và X^4 đều là clo.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I được ưu tiên là hợp chất có công thức II:



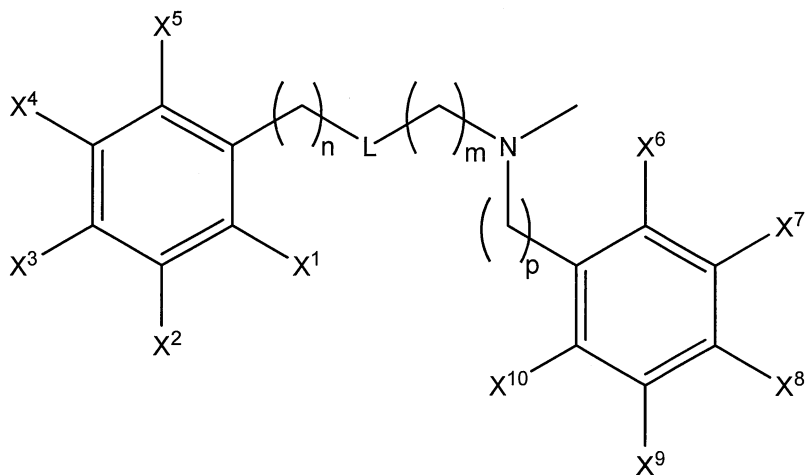
II

và các muối được dụng và các solvat của chúng,
trong đó:

X^3 , m , R^1 , và R^2 là như được xác định nêu trên cho hợp chất có công thức I và phương án bất kỳ của nó, với điều kiện X^3 không phải là hydro.

Theo một phương án, hợp chất có công thức II là các chất, trong đó X^3 là clo, C1-C4-alkyl, C1-C2-haloalkyl, C1-C2-alkoxy, xyano, nitro, hoặc đialkylamino, tốt hơn X^3 là clo, C3-C4-alkyl, triflometyl, metoxy, xyano, nitro, hoặc đimetylamino, tốt hơn nữa X^3 là clo, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, triflometyl, metoxy, hoặc đimetylamino, tốt hơn nữa X^3 là clo, triflometyl, hoặc đimetylamino, thậm chí tốt hơn nữa X^3 là clo, và/hoặc m là 2, 3 hoặc 4, tốt hơn là 2 hoặc 3, và/hoặc R^1 là metyl, và/hoặc R^2 là benzyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, tốt hơn là flo.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I được ưu tiên là hợp chất có công thức III:



III

và các muối được dụng và các solvat của chúng,

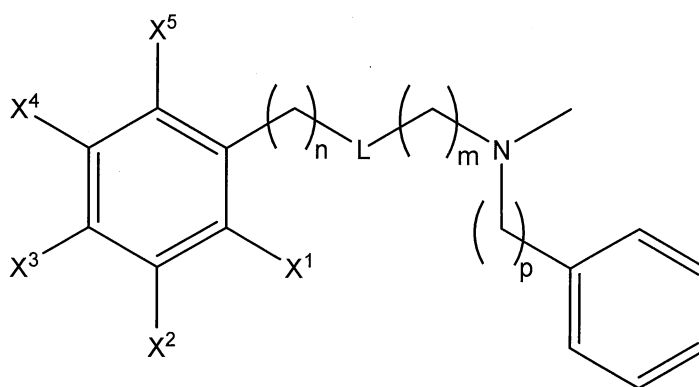
trong đó:

$X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, L, n$ và m là như được xác định nêu trên cho hợp chất có công thức I và phương án bất kỳ của nó;

p là 1 hoặc 2, tốt hơn là 1; và

$X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}$ độc lập được chọn từ H, halogen tốt hơn là flo, tốt hơn là tất cả $X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}$ đều là H.

Theo một phương án, hợp chất có công thức III là hợp chất có công thức III-a:



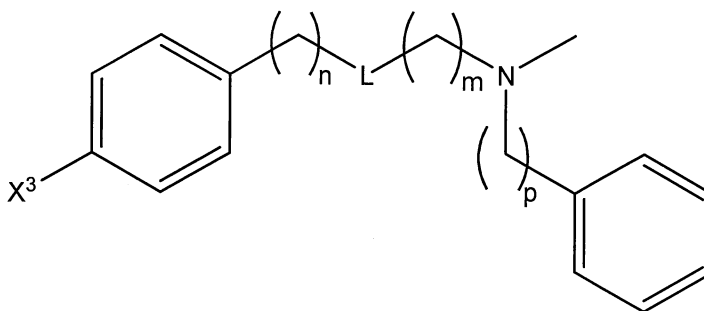
III-a

và các muối được dụng và các solvat của chúng,

trong đó:

$X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, L, n, m$ và p là như được xác định nêu trên cho hợp chất có công thức III.

Theo một phương án, hợp chất có công thức III-a là hợp chất có công thức III-a-1:



III-a-1

và các muối được dụng và các solvat của chúng,

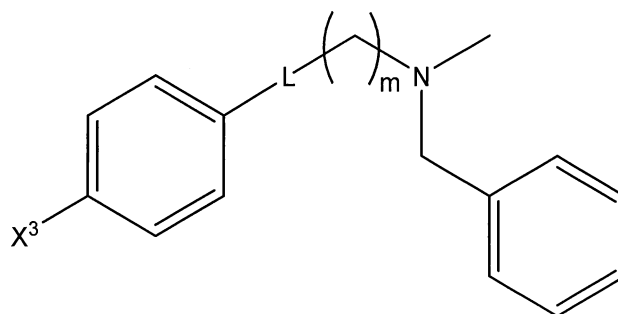
trong đó:

X^3 là clo, C1-C4-alkyl, C1-C2-haloalkyl, C1-C2-alkoxy, xyano, nitro, hoặc đialkylamino, tốt hơn X^3 là clo, C3-C4-alkyl, triflometyl, metoxy, xyano, nitro, hoặc đimetylamino, tốt hơn nữa X^3 là clo, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, triflometyl, metoxy, hoặc đimetylamino, tốt hơn nữa X^3 là clo, triflometyl, hoặc đimetylamino, thậm chí tốt hơn nữa X^3 là clo;

m là 1, 2, 3 hoặc 4, tốt hơn là 1 hoặc 3, tốt hơn nữa là 3; và/hoặc

p là 1 hoặc 2, tốt hơn là 1.

Theo một phương án, hợp chất có công thức III-a là hợp chất có công thức III-a-2:



III-a-2

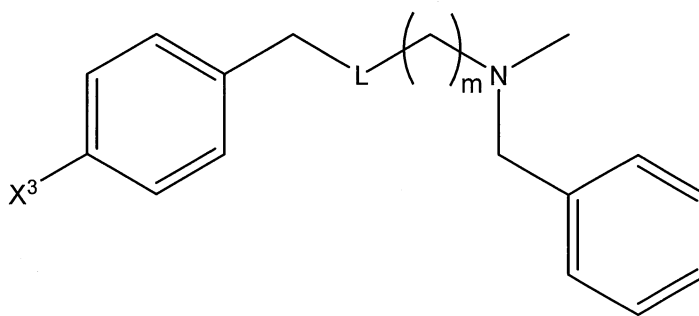
trong đó:

X^3 là clo, C1-C4-alkyl, C1-C2-haloalkyl, C1-C2-alkoxy, xyano, nitro, hoặc đialkylamino, tốt hơn X^3 là clo, C3-C4-alkyl, triflometyl, metoxy, xyano, nitro, hoặc đimetylamino, tốt hơn nữa X^3 là clo, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, triflometyl, metoxy, hoặc đimetylamino, tốt hơn nữa X^3 là clo, triflometyl, hoặc đimetylamino, thậm chí tốt hơn nữa X^3 là clo;

L là -NHC(O)- hoặc -SO₂NH-; và/hoặc

m là 2 hoặc 3, tốt hơn là 3.

Theo một phương án, hợp chất có công thức III-a là hợp chất có công thức III-a-3:



III-a-3

trong đó:

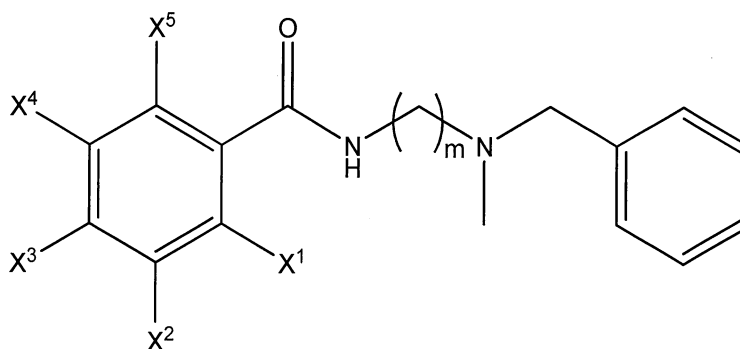
X^3 là clo, C1-C4-alkyl, C1-C2-haloalkyl, C1-C2-alkoxy, xyano, nitro, hoặc đialkylamino, tốt hơn X^3 là clo, C3-C4-alkyl, triflometyl, metoxy, xyano, nitro, hoặc đimethylamino, tốt hơn nữa X^3 là clo, *n*-propyl, *n*-butyl, *t*-butyl, triflometyl, metoxy, hoặc đimethylamino, tốt hơn nữa X^3 là clo, triflometyl, hoặc đimethylamino, thậm chí tốt hơn nữa X^3 là clo;

L là -NHC(O)- hoặc -NH-; và/hoặc

m là 1, 2 hoặc 3, tốt hơn là 2 hoặc 3.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên có công thức II-a-3 là các hợp chất, trong đó L là -NHC(O)- và m là 2, hoặc L là -NH- và m là 3.

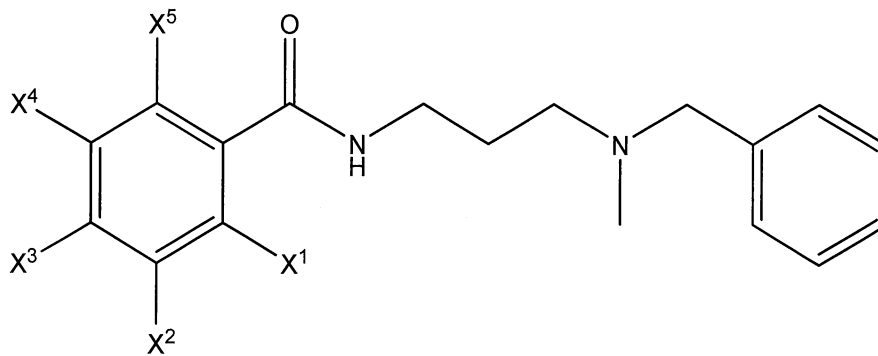
Theo một phương án, hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức IV:



(IV),

trong đó X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , và m là như được xác định nêu trên cho hợp chất có công thức I và phương án bất kỳ của nó.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên V là hợp chất có công thức IV-a:

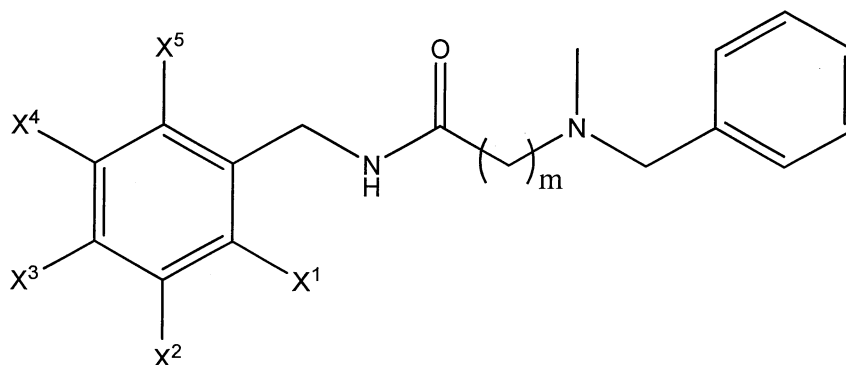


(IV-a),

trong đó X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , và X^5 là như được xác định nêu trên cho hợp chất có công thức IV.

Hợp chất có các công thức IV và IV-a là các hợp chất, trong đó X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 độc lập được chọn từ hydro, clo, nitro, và triflometyl; với điều kiện ít nhất một trong số X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , và X^5 không phải là hydro.

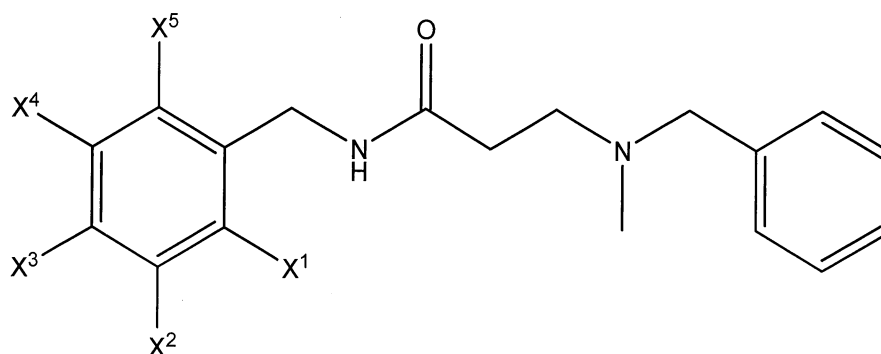
Theo một phương án, hợp chất có công thức I là hợp chất có công thức V:



(V),

trong đó X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 , và m là như được xác định nêu trên cho hợp chất có công thức I và phương án bất kỳ của nó.

Hợp chất có công thức V được ưu tiên là hợp chất có công thức V-a:



(V-a),

trong đó X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , và X^5 là như được xác định nêu trên cho hợp chất có công thức V.

Hợp chất có các công thức V và V-a là các hợp chất, trong đó X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 độc lập được chọn từ hydro, clo, nitro, và triflometyl; với điều kiện ít nhất một trong số X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , và X^5 không phải là hydro.

Các hợp chất được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế là các hợp chất được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây:

Bảng 1:

Hợp chất số	Tên hóa học
3.1.2	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-4-propylbenzamid
3.1.3	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-4-butylbenzamid
3.1.4	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-4- <i>tert</i> butylbenzamid
3.1.5	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-4-triflometylbenzamid
3.1.6	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-4-flobenzamid
3.1.7	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-2-clobenzamid
3.1.8	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-3-clobenzamid
3.1.9	<i>N</i> -[3-(2-(<i>N</i> -methylbenzyl)amino)etyl]-4-clobenzamid
3.1.10	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-4-clobenzamid
3.1.11	<i>N</i> -[4-(benzylmethylamino)butyl]-4-clobenzamid
3.1.12	<i>N</i> -[3-(<i>N</i> -metyl-2-phenyletylamino)propyl]-4-clobenzamid
3.1.15	<i>N</i> -[3-(isoindolin-2-yl)methylamino)propyl]-4-clobenzamid
3.1.20	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-2-bromobenzamid
3.1.23	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-2,3-điclobenzamid
3.1.24	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-2,4-điclobenzamid
3.1.25	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-3,4-điclobenzamid
3.1.26	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-3,5-điclobenzamid
3.1.28	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-3-metoxybenzamid
3.1.29	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-4-metoxybenzamid
3.1.30	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-3-dimetylaminobenzamid
3.1.31	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-4-xyanobenzamid

3.1.32	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-4-nitrobenzamid
3.1.33	<i>N</i> -(2-(benzyl(metyl)amino)etyl)-3-clobenzamid
3.1.34	<i>N</i> -(2-(benzyl(metyl)amino)etyl)-2,4-điclobenzamid
3.1.36	<i>N</i> -(2-(benzyl(metyl)amino)etyl)-4-xyanobenzamid
3.1.37	<i>N</i> -(2-(benzyl(metyl)amino)etyl)-4-nitrobenzamid
3.2a	<i>N</i> -[3-(benzylmethylamino)propyl]-4-clobenzensulfonamid
3.3a	4-(benzylmethylamino)- <i>N</i> -(4-clophenyl)butanamit
3.4a	<i>N</i> -(4-clobenzyl)-3-(benzylmethylamino)propanamid
3.4b	<i>N</i> -(4-nitrobenzyl)-3-(benzylmethylamino)propanamid
3.4c	<i>N</i> -(4-xyanobenzyl)-3-(benzylmethylamino)propanamid
3.4d	<i>N</i> -(2,4-điclobenzyl)-3-(benzylmethylamino)propanamid
3.4e	<i>N</i> -(3-clobenzyl)-3-(benzylmethylamino)propanamid
3.5a	<i>N</i> -(4-clobenzyl)-3-(benzylmethylamino)propanamin

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các cách khác nhau bằng các phản ứng đã được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ. Các sơ đồ phản ứng được mô tả trong phần ví dụ minh họa bằng các phương pháp có thể có khác nhau làm ví dụ.

Các hợp chất theo sáng chế thực sự là các chất điều biến, tốt hơn là chất chủ vận của thụ thể sigma-1. Các hợp chất này còn có ưu điểm là có hoạt tính đối với thụ thể sigma-2. Vì vậy, sáng chế đề xuất việc các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối được dùng, hoặc các solvat của chúng được sử dụng làm chất chủ vận của thụ thể sigma-1.

Do đó, theo phương án đặc biệt ưu tiên, sáng chế mô tả việc hợp chất có công thức I và các công thức phụ của chúng, cụ thể là các chất trong Bảng 1 nêu trên, hoặc các muối được dùng và các solvat của chúng, được sử dụng làm chất

chủ vận sigma-1.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến thụ thể sigma-1.

Vì vậy, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng để sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến thụ thể sigma-1. Hoặc theo cách khác, sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến thụ thể sigma-1, bao gồm việc sử dụng một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của hợp chất hoặc muối được dụng hoặc solvat theo sáng chế, cho đối tượng cần điều trị. Tốt hơn là, đối tượng cần điều trị là động vật có vú, tốt hơn nữa là người.

Các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến thụ thể sigma-1 theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh thoái hóa thần kinh, các rối loạn tâm thần, nghiện ma túy, chứng đau và bệnh ung thư.

Bệnh thoái hóa thần kinh theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh đa xơ cứng (MS), bệnh Parkinson (PD), bệnh Huntington (HD), bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), đột quỵ và bệnh sa sút trí tuệ, bệnh này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh Alzheimer (AD), bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu tắc nghẽn, sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh sa sút trí tuệ ngữ nghĩa và bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy. Bệnh thoái hóa thần kinh được ưu tiên là bệnh đa xơ cứng, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, và đột quỵ. Theo một phương án đặc biệt ưu tiên, bệnh thoái hóa thần kinh là bệnh đa xơ cứng.

Các rối loạn tâm thần theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các rối loạn tâm thần phân liệt, trầm cảm, và lo lắng.

Sáng chế cũng mô tả việc hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng hoặc các solvat của chúng được sử dụng để bào chế thuốc để sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến thụ thể sigma-1. Tốt hơn là, đối tượng cần điều trị là động vật máu nóng, tốt hơn nữa là người. Các

bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến thụ thể sigma-1 tốt hơn là được xác định nêu trên.

Theo phương án khác của sáng chế, hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng hoặc solvat dùng để điều biến hoạt tính của thụ thể sigma-1 ở đối tượng cần điều trị bệnh này, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng. Theo cách khác, sáng chế cũng mô tả phương pháp điều biến hoạt tính của thụ thể sigma-1, ở đối tượng cần điều trị bệnh này, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng. Tốt hơn là, đối tượng cần điều trị là động vật máu nóng, tốt hơn nữa là người.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế, các muối được dụng hoặc các solvat của chúng có thể được dùng như là một phần của liệu pháp kết hợp. Vì vậy, nằm trong phạm vi của sáng chế là các phương án bao gồm việc cùng sử dụng các chế phẩm và thuốc chứa, ngoài hợp chất theo sáng chế, muối được dụng hoặc solvat của chúng làm hoạt chất, các thuốc điều trị bệnh bổ sung và/hoặc các hoạt chất. Chế độ thuốc đa liều như vậy, thường được coi như là liệu pháp kết hợp, có thể được sử dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa bất kỳ bệnh hoặc rối loạn liên quan đến thụ thể sigma-1, đặc biệt là các bệnh được xác định nêu trên.

Vì vậy, phương pháp điều trị và dược phẩm theo sáng chế có thể sử dụng các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối được dụng của chúng hoặc các solvat của chúng ở dạng liệu pháp trị liệu đơn, nhưng phương pháp và chế phẩm nói trên cũng có thể được sử dụng ở dạng liệu pháp trị liệu đa, trong đó một hoặc nhiều hợp chất có công thức I hoặc các muối được dụng hoặc các solvat của chúng cùng được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân điều trị bệnh khác.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng và ít nhất một chất mang, chất pha loãng, tá

được và/hoặc chất phụ trợ được dụng. Như được nêu trên, sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa, ngoài hợp chất theo sáng chế, muối được dụng hoặc solvat của chúng làm hoạt chất, các thuốc điều trị bệnh bổ sung và/hoặc hoạt chất.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng, làm hoạt chất.

Nói chung, để sử dụng làm dược phẩm, các hợp chất theo sáng chế có thể bào chế dưới dạng dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất mang, chất pha loãng, tá dược và/hoặc chất phụ trợ được dụng, và tùy ý một hoặc nhiều hợp chất có hoạt tính dược học khác.

Dựa vào các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế, dược phẩm này có thể ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (như tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp hoặc tiêm dưới da hoặc dung dịch tiêm truyền tĩnh mạch), dùng khu trú (bao gồm mắt), sử dụng cho não, để dùng bằng cách xông, miếng dán da, cấy, thuốc đạn, v.v.. Dạng sử dụng thích hợp - có thể là rắn, bán rắn hoặc lỏng, tùy thuộc vào cách sử dụng - cũng như phương pháp và các chất mang, các chất pha loãng và tá dược dùng trong dược phẩm của nó, là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này; việc tham khảo dựa vào tài liệu xuất bản mới nhất của Remington's Pharmaceutical Sciences.

Các hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích làm các tác nhân chẩn đoán để chẩn đoán các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến thụ thể sigma-1. Các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến thụ thể sigma-1 có thể được chẩn đoán bằng cách sử dụng các hợp chất, các muối được dụng hoặc các solvat theo sáng chế được mô tả trên đây.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng để sử dụng trong việc chẩn đoán, đặc biệt là chẩn đoán bệnh hoặc rối loạn liên quan đến thụ thể sigma-1 *in vivo*.

Theo một phương án, việc chẩn đoán là chẩn đoán *in vivo* được thực hiện bởi phép chụp positron cắt lớp (positron emission tomography - PET) hoặc phép

chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (single-photon emission computed tomography - SPECT). Các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối được dụng hoặc các solvat của chúng được sử dụng trong phương pháp được đánh dấu đồng vị phóng xạ, tốt hơn là bằng đồng vị được chọn từ nhóm bao gồm ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , và ^{18}F , tốt hơn nữa là bằng ^{18}F .

Theo một biến thể của phương án này, các hợp chất, các muối được dụng và các solvat theo sáng chế là hợp chất có công thức I và các công thức phụ nêu trên, trong đó gốc vòng của R^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ các chất đồng vị halogen có tính phóng xạ, tốt hơn là ^{18}F hoặc trong đó khi R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heterocyclyl có 5 hoặc 6 cạnh, mà tùy ý được dung hợp với nhóm aryl có 5 hoặc 6 cạnh và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ C1-C3 alkyl, tốt hơn là metyl, gốc dị vòng thu được được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ chất đồng vị halogen có tính phóng xạ, tốt hơn là ^{18}F .

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm chẩn đoán, đặc biệt chế phẩm chẩn đoán hình ảnh, chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng và ít nhất một chất mang, chất pha loãng, tá dược và/hoặc chất phụ trợ được dụng.

Theo một phương án, chế phẩm chẩn đoán là chế phẩm chẩn đoán dùng cho chất tổng hợp PET hoặc SPECT. Các hợp chất này là đặc biệt thích hợp trong các phương án nêu trên với việc sử dụng các hợp chất, các muối được dụng và các solvat theo sáng chế chẩn đoán *in vivo* được thực hiện bởi PET hoặc SPECT.

Các định nghĩa và giải thích dưới đây là các thuật ngữ được dùng trong toàn bộ bản mô tả, bao gồm cả phần mô tả và yêu cầu bảo hộ.

Trừ phi có quy định khác, các hợp chất theo sáng chế được dùng để chỉ các hợp chất cũng như các muối được dụng và các solvat của chúng.

Khi mô tả các hợp chất theo sáng chế, thuật ngữ được sử dụng theo các

định nghĩa được mô tả dưới đây, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “halo” hoặc “halogen” dùng để chỉ flo, clo, brom, hoặc iot. Nhóm halo được ưu tiên là flo và clo, flo là được đặc biệt ưu tiên.

Thuật ngữ "alkyl" chính nó hoặc dưới dạng một phần của phân tử thể khác dùng để chỉ gốc hydrocarbyl có công thức C_nH_{2n+1} , trong đó n là số lớn hơn hoặc bằng 1.

Thuật ngữ "haloalkyl" riêng lẻ hoặc kết hợp, dùng để chỉ gốc alkyl có nghĩa như được xác định nêu trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bởi halogen như được xác định nêu trên. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn các gốc haloalkyl bao gồm clometyl, 1-bromoetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, 1,1,1-trifloetyl và các gốc tương tự, gốc haloalkyl được ưu tiên là triflometyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “xycloalkyl” để chỉ nhóm hydrocarbyl một vòng hoặc hai vòng, no, hoặc không no, hóa trị một. Các nhóm xycloalkyl có thể chứa 3 nguyên tử cacbon hoặc nhiều hơn trong vòng và nói chung, theo sáng chế chứa từ 3 đến 10, tốt hơn nữa là từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon, vẫn tốt hơn nữa là từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về nhóm xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "heterocyclylheteroxyclyl", “heteroxycloalkyl” hoặc "heteroxyclo" là chính nó hoặc là một phần của nhóm khác dùng để chỉ nhóm vòng no hoàn toàn hoặc không no một phần, không thơm (ví dụ, vòng đơn có 3 đến 7 cạnh, vòng đôi có 7 đến 11 cạnh, hoặc chứa tổng số 3 đến 10 nguyên tử trong vòng) mà có ít nhất một nguyên tử khác loại trong ít nhất một vòng chứa nguyên tử cacbon. Mỗi vòng của nhóm dị vòng chứa nguyên tử khác loại có thể có 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy và/hoặc nguyên tử lưu huỳnh, trong đó nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được thể bốn bậc. Nhóm dị vòng này có thể được gắn ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ của vòng hoặc hệ vòng, với điều kiện hóa trị cho

phép.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ nhóm hydrocarbonyl thơm, đa không no có một vòng đơn (tức là, phenyl) hoặc nhiều vòng đa thơm được dung hợp với nhau (ví dụ, naphthyl), thường chứa từ 5 đến 12 nguyên tử; tốt hơn là từ 6 đến 10, trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroaryl” là chính nó hoặc là một phần của nhóm khác dùng để chỉ, nhưng không nhằm mục đích giới hạn ở, các vòng hoặc hệ vòng thơm có 5 đến 12 nguyên tử cacbon có 1 đến 2 vòng được dung hợp với nhau, thường có từ 5 đến 6 nguyên tử; ít nhất một trong số hai vòng là vòng thơm, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon ở một hoặc nhiều trong số các vòng này được thế bằng nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ và/hoặc nguyên tử lưu huỳnh, trong đó nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa và nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được thế bốn bậc.

Các hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức bazơ có thể dưới dạng các muối được dụng. Các muối được dụng của các hợp chất theo sáng chế chứa một hoặc nhiều nhóm chức bazơ cụ thể bao gồm các muối cộng axit của chúng. Các muối cộng axit thích hợp được tạo ra từ các axit mà tạo ra muối không độc. Các ví dụ bao gồm các muối axetat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bicacbonat/cacbonat, bisulphat/sulphat, borat, camsylat, xitrat, xyclamat, edisylat, esylat, format, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, hexaflophosphat, hibenzat, hydroclorua/clorua, hydrobromua/bromua, hydroiodua/iodua, isethionat, lactat, malat, maleat, malonat, mesylat, metylsulphat, naphthylat, 2-napsylat, nicotinat, nitrat, orotat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/đihydro phosphat, pyroglutamat, sacharat, stearat, succinat, tanat, tartrat, tosylat, trifloaxetat và xinofloat.

Các muối được dụng của hợp chất có công thức I và các công thức phụ, ví dụ, có thể được điều chế như sau:

(i) cho hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức phụ bất kỳ của nó phản ứng với axit mong muốn; hoặc

(ii) chuyển hóa một muối của hợp chất có công thức I hoặc hợp chất có công thức phụ bất kỳ của nó thành hợp chất khác bằng cách cho phản ứng với axit thích hợp hoặc bằng cột trao đổi ion thích hợp.

Tất cả các phản ứng này thường được thực hiện trong dung dịch. Muối có thể kết tủa ra khỏi dung dịch và được thu gom bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi. Mức ion hóa trong muối có thể thay đổi từ ion hóa hoàn toàn thành gần như ion hóa.

Thuật ngữ “solvat” được sử dụng ở đây để chỉ phức phân tử chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều phân tử dung môi được dụng, ví dụ, etanol. Thuật ngữ 'hydrat' được sử dụng khi dung môi là nước.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất theo sáng chế như được định nghĩa ở đây, bao gồm tất cả dạng đa hình và tinh thể của chúng, các tiền được chất và chất đồng phân của chúng (bao gồm chất đồng phân quang học, hình học và hỗn hợp) và các hợp chất được đánh dấu đồng phân theo sáng chế.

Hơn thế nữa, mặc dù nói chung, liên quan đến các muối của hợp chất theo sáng chế, các muối được dụng là được ưu tiên, cần lưu ý rằng sáng chế theo phạm vi rộng nhất cũng bao gồm các muối không được dụng, có thể, ví dụ, được sử dụng trong việc tách và/hoặc tinh chế các hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, các muối được tạo ra bởi các axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học có thể được sử dụng để tạo ra các muối đồng phân không đối quang mà có thể thúc đẩy việc tách các chất đồng phân có hoạt tính quang học của các hợp chất theo sáng chế.

Thuật ngữ "đối tượng cần điều trị" dùng để chỉ động vật máu nóng, tốt hơn nữa là người, mà chờ đợi hoặc nhận được sự chăm sóc y tế hoặc được hoặc sẽ là đối tượng của quá trình điều trị.

Thuật ngữ “người” dùng để chỉ đối tượng của cả hai giới tính và ở giai đoạn bất kỳ của sự phát triển (tức là, trẻ sơ sinh, trẻ em, thiếu niên, thanh niên, người trưởng thành). Theo một phương án, người có thể là thanh niên hoặc người trưởng thành, tốt hơn là người trưởng thành.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “điều trị” bao gồm làm thuyên giảm

hoặc loại bỏ tình trạng hoặc bệnh và/hoặc triệu chứng của nó.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “ngăn ngừa dùng để chỉ phương pháp làm chậm hoặc loại bỏ sự khởi phát tình trạng bệnh hoặc bệnh và/hoặc triệu chứng của nó, giúp cho đối tượng cần điều trị tránh khỏi tình trạng bệnh hoặc bệnh, hoặc làm giảm rủi ro cho đối tượng cần điều trị tránh khỏi tình trạng bệnh hoặc bệnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị bệnh" (hoặc đơn giản hơn là "lượng hữu hiệu") để chỉ lượng chất có hoạt tính hoặc thành phần có hoạt tính (ví dụ, chất chủ vận $\sigma 1R$) đủ để đạt được hiệu quả điều trị hoặc phòng ngừa mong muốn ở mỗi đối tượng được sử dụng.

Thuật ngữ "sử dụng", hoặc các biến thể của chúng, dùng để chỉ việc tạo ra chất có hoạt tính hoặc hoạt chất (ví dụ, chất chủ vận $\sigma 1R$), riêng lẻ hoặc là một phần của thành phần được dùng, cho đối tượng cần điều trị mà tình trạng bệnh, triệu chứng hoặc bệnh cần được điều trị hoặc ngăn ngừa.

Thuật ngữ "dược dụng" dùng để chỉ các thành phần của dược phẩm mà tương hợp với nhau và không có hại cho đối tượng cần điều trị.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất chủ vận” dùng để chỉ phối tử kích hoạt đáp ứng nội bào khi nó liên kết với thụ thể.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tá dược dược dụng” dùng để chỉ chất mang hoặc môi trường trợ dược sử dụng làm dung môi hoặc chất pha loãng, trong đó chất có hoạt tính dược dụng được bào chế và/hoặc sử dụng. Các ví dụ không nhằm mục đích giới hạn về tá dược dược dụng bao gồm kem, gel, nước thơm, dung dịch, và liposom.

Sáng chế sẽ được hiểu một cách rõ ràng hơn dựa vào việc tham khảo các ví dụ và các hình vẽ sau đây. Các ví dụ này được dự định làm đại diện cho các phương án cụ thể của sáng chế, và không nhằm làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ hóa học

Tất cả nhiệt độ được biểu diễn theo °C và tất cả phản ứng được thực hiện nhiệt độ trong phòng (RT) trừ khi có quy định khác.

Phổ ^1H -, và ^{13}C được ghi ở phổ kế Bruker 300 MHz. Độ chuyển dịch hóa học (δ) được tính theo ppm so với dung môi nội chuẩn. Sắc ký LC/MS được ghi ở hệ Waters Alliance 2695 (cột X-Terra, phổ khối ion hóa). Đối với một số hợp chất, phổ khối được ghi ở thiết bị MALDI-TOF Voyager-DE-STR (Applied Biosystems).

Dung môi, chất phản ứng và nguyên liệu được mua từ các nhà cung cấp hóa chất biết rõ như, ví dụ, Sigma Aldrich, Acros Organics, Florochem, Eurisotop, VWR International, Sopachem và Polymer labs và các chữ viết tắt sau đây được sử dụng:

DCM: Điclometan,

DIEA: N,N-diisopropyletylamin,

DMF: N,N-đimetylformamit,

EtOH: Etanol,

MeOH: Metanol,

RT: nhiệt độ trong phòng,

HOBt: Hydroxybenzotriazol,

HBtu: 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat,

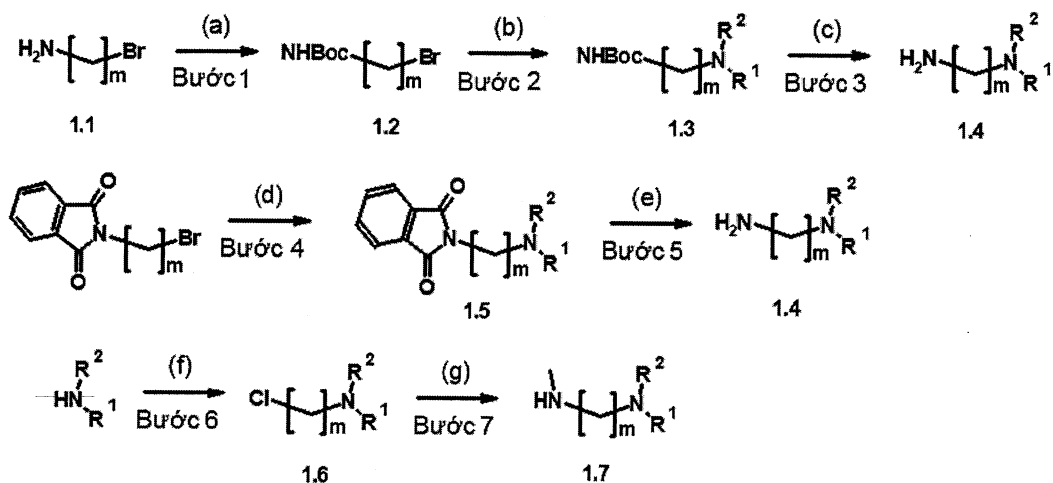
LCMS: Sắc ký lỏng – Khối phổ,

TLC: Sắc ký lớp mỏng,

MW: Trọng lượng phân tử

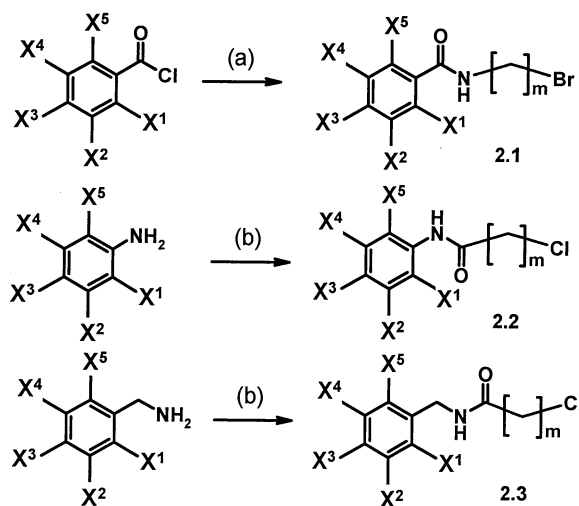
eq: Đương lượng.

Sơ đồ 1: Điều chế các chất trung gian điamin



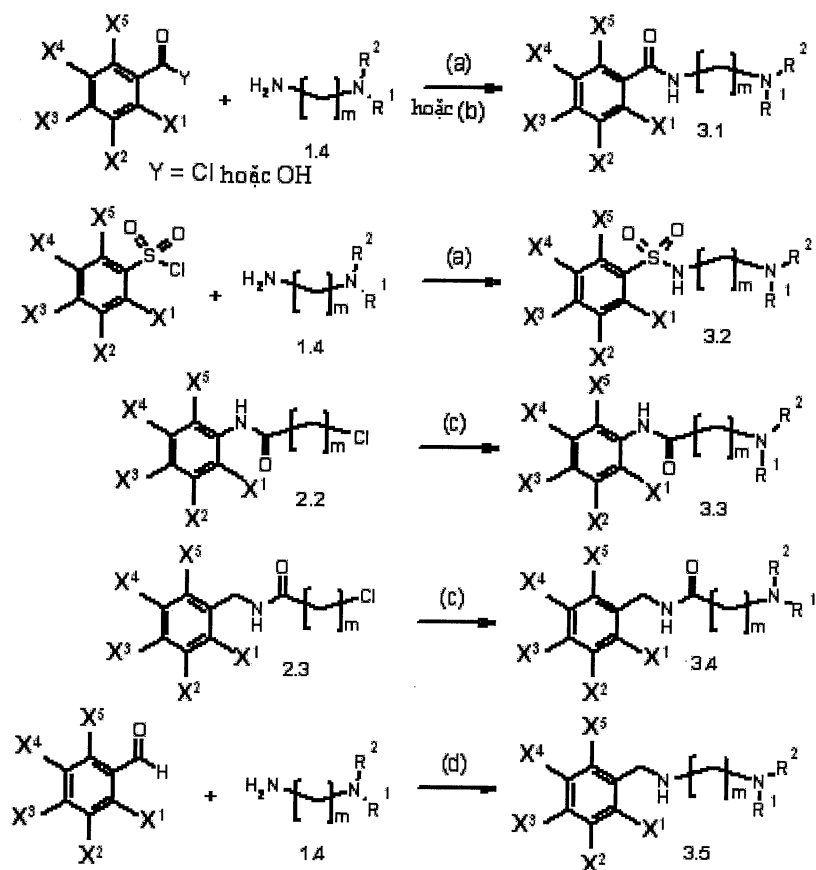
Chất phản ứng: (a): di-*tert*-butylcarbonat, triethylamin, CH_2Cl_2 ; (b): HNR^1R^2 , kali cacbonat, DMF hoặc CH_3CN ; (c): HCl 3M trong dioxan khô; (d): HNR^1R^2 , kali cacbonat, DMF; (e): $\text{H}_2\text{NNH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, EtOH 96°; (f): dẫn xuất bromocloalkyl, kali cacbonat, CH_3CN ; (g): HNCH_3 40%, kali cacbonat, CH_3CN .

Sơ đồ 2: Điều chế các chất trung gian aryl



Chất phản ứng: (a): bromoalkylamin, CH_2Cl_2 ; (b): cloalkylaxyl clorua, CH_2Cl_2 .

Sơ đồ 3: Điều chế các hợp chất theo sáng chế



Chất phản ứng: (a): triethylamin, CH_2Cl_2 ($Y = \text{Cl}$), Quy trình E1; (b): HOBt, HBTu, DIEA, CH_2Cl_2 ($Y = \text{OH}$), Quy trình E2; (c): HNR^1R^2 , Quy trình E3 (d): NaBH_4 , MeOH, Quy trình E4.

2. Điều chế các chất trung gian điamin (các hợp chất có công thức 1.4 - 1.7): Sơ đồ 1

Bước 1: Điều chế *tert*-butyl-3-bromopropylcarbamate (hợp chất có công thức 1.2)

3-Bromopropylamin (13,70 mmol, 3,0 g) được hòa tan trong 80 mL điclorometan. Sau khi bổ sung triethylamin (16,4 mmol, 2,32 mL) và di-*tert*-butylcacbonat (13,70 mmol, 3,0 g), hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, hỗn hợp này được rửa hai lần bằng 60 mL dung dịch axit xitric (5%) và 50 mL dung dịch nước muối bão hòa. Phân đoạn hữu cơ được làm khô trên magie sulphat và được cô đặc để cho ra sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng có độ tinh khiết đủ để sử dụng mà không cần tinh chế ở bước tiếp theo. Hiệu suất: 97%.

Bước 2: Điều chế các hợp chất có công thức 1.3

Bổ sung kali cacbonat (13,0 mmol, 3 đương lượng, 1,8 g) vào hỗn hợp gồm *tert*-butyl-3-bromopropylcarbamate có công thức 1.2 (5,6 mmol, 1,3 đương lượng, 1,3 g) và amin *N,N*-được thể hai lần (4,3 mmol, 1 đương lượng) trong 30 mL DMF. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và nước (80 mL) được thêm vào phần cặn. Sản phẩm thô được chiết bằng 3 x 60 mL điclorometan. Các phân đoạn hữu cơ kết hợp được rửa bằng 60 mL nước và làm khô trên magie sulphat. Dung môi được làm bay hơi và sản phẩm thô được thu gom dưới dạng dầu màu vàng. Việc tinh chế bằng sắc ký cột (DCM: MeOH(NH₃), 9,7:0,3 (thể tích/thể tích)) được thực hiện.

Ví dụ 1: Điều chế *tert*-butyl-3-[benzyl(metyl)amino]propyl carbamate (hợp chất có công thức 1.3a)

Hợp chất 1.3a được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng *tert*-butyl-3-bromopropylcarbamate 1.2 (8,44 mmol, 2,0 g) và *N*-metylbenzylamin (6,50 mmol, 0,9 mL). Hiệu suất: 74%. LCMS *m/z* 279,1 [M+H]⁺, 223,1 [M+H-*tert*But]⁺.

Ví dụ 2: Điều chế *tert*-butyl-3-[*N*-metyl-*N*-(2-phenyletyl)amino] propyl carbamate (hợp chất có công thức 1.3b)

Hợp chất có công thức 1.3b được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng *tert*-butyl-3-bromopropylcarbamate có công thức 1.2 (8,44 mmol, 2,0 g) và *N*-metylphenyletylamin (6,50 mmol, 1,0 mL). Hiệu suất: 81%. LCMS (*ESI*⁺ - *tert*But): 237,0.

Ví dụ 3: Điều chế *tert*-butyl-3-(isoindolin-2-yl)propylcarbamate (hợp chất có công thức 1.3c)

Hợp chất có công thức 1.3c được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng *tert*-butyl-3-bromopropylcarbamate 1.2 (8,44 mmol, 2,0 g) và 2-isoindolin (6,50 mmol, 0,9 mL). Hiệu suất: 65%. LCMS *m/z* 221,0 [M+H-*tert*But]⁺.

Bước 3: Điều chế hợp chất 1.4

Hợp chất có công thức 1.3 (1 đương lượng) được hòa tan trong 72 mL 3M HCl trong 1,4-dioxan khô. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để cho ra sản phẩm mong muốn có độ tinh khiết đủ để sử dụng mà không cần tinh chế ở bước tiếp theo.

Ví dụ 1: Điều chế *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua (hợp chất có công thức 1.4a)

Hợp chất có công thức 1.4a được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng *tert*-butyl-3-[benzylmethylamino]propylcarbamate có công thức 1.3a (7,18 mmol, 1,8 g). Hiệu suất 98%. LCMS *m/z* 179,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 2: Điều chế *N*¹-benzyl-*N*¹-(2-phenyletyl)propan-1,3-điamin dihydroclorua (hợp chất có công thức 1.4b)

Hợp chất có công thức 1.4b được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng *tert*-butyl-3-[*N*-metyl-*N*-(2-phenyletyl)amino]propylcarbamate có công thức 1.3b (7,18 mmol, 2,1 g). Hiệu suất: 88%. LCMS *m/z* 193,0 [M+H]⁺

Ví dụ 3: Điều chế 3-(isoindolin-2-yl)propan-1-amin dihydroclorua (hợp chất có công thức 1.4c)

Hợp chất có công thức 1.4c được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng *tert*-butyl-3-(isoindolin-2-yl)propylcarbamate 1.3c (7,18 mmol, 2,0 g). Hiệu suất: 83%. LCMS *m/z* 177,0 [M+H]⁺.

Bước 4: Điều chế các hợp chất có công thức 1.5

Bổ sung kali cacbonat (11,80 mmol, 2 đương lượng, 1,6 g) vào hỗn hợp gồm *N*-(bromoalkyl)phtalimit (1 đương lượng) và amin *N,N*-được thế hai lần (1,2 đương lượng) trong 30 mL DMF. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Sau đó, chất vô cơ được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM: MeOH(NH₃), 9.9:0.1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện.

Ví dụ 1: Điều chế 2-[2-(benzylmethylamino)etyl]-2,3-đihydro-1H-isoindol-1,3-

dion (hợp chất có công thức 1.5a)

Hợp chất có công thức 1.5a được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng *N*-(2-bromoethyl)phtalimit (5,9 mmol, 1,50 g) và *N*-methylbenzylamin (7,1 mmol, 0,9 mL). Hiệu suất 52%. LCMS m/z 295,0 $[M+H]^+$. Ví dụ 2: Điều chế 2-[4-(benzylmetylamino)butyl]-2,3-đihydro-1H-isoindol-1,3-dion (hợp chất có công thức 1.5b)

Hợp chất có công thức 1.5b được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng *N*-(4-bromobutyl)phtalimit (5,9 mmol, 1,66 g) và *N*-methylbenzylamin (7,1 mmol, 0,9 mL). Hiệu suất 53%. LCMS m/z 323,0 $[M+H]^+$. Ví dụ 3: Điều chế 2-[2-(*N*-metyl-*N*-(2-phenyletyl)amino)etyl]-2,3-đihydro-1H-isoindol-1,3-dion (hợp chất có công thức 1.5c)

Hợp chất có công thức 1.5c được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng *N*-(2-bromoethyl)phtalimit (5,9 mmol, 1,50 g) và *N*-metyl-*N*-(2-phenyletyl)amin (7,1 mmol, 0,9 mL). Hiệu suất 64%. LCMS m/z 308,98 $[M+H]^+$. Bước 5: Điều chế các hợp chất có công thức 1.4

Trong 50 mL etanol 96°, hỗn hợp gồm 2-[aminoalkyl *N,N*-được thế hai lần]-2,3-đihydro-1H-isoindol-1,3-dion (1 đương lượng) và hydrazin hydrat (10 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt có hồi lưu trong 16 giờ. Dung dịch được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Chất vô cơ được loại bỏ bằng cách lọc và rửa bằng etyl axetat. Phần lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để cho ra phần cặn dạng dầu. Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM: MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Sản phẩm tinh khiết dạng dầu được hòa tan trong EtOAc và ete được bão hòa bằng HCl khí được bổ sung. Sản phẩm hydroclorua tương ứng được lọc.

Ví dụ 1: Điều chế *N*¹-benzyl-*N*¹-metyletan-1,2-điamin đihydroclorua (hợp chất có công thức 1.4d)

Hợp chất có công thức 1.4d được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng 2-[2-(benzyl(metyl)amino)etyl]-2,3-đihydro-1H-isoindol-1,3-dion (3,06 mmol, 0,9 g) và hydrazin hydrat (30,60 mmol, 1,5 mL). Hiệu suất 55%.

LCMS m/z 165,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 2: Điều chế N^1 -benzyl- N^1 -metylbutan-1,4-điamin dihydroclorua (hợp chất có công thức 1.4e)

Hợp chất có công thức 1.4e được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng 2-[4-(benzyl(metyl)amino)butyl]-2,3-đihydro-1H-isoindol-1,3-dion (6,2 mmol, 2,0 g) và hydrazin hydrat (62,0 mmol, 3,1 mL). Hiệu suất 73%. LCMS m/z 193,0 $[M+H]^+$.

Ví dụ 3: Điều chế N^1 -(2-phenyletyl)- N^1 -metyletan-1,2-điamin dihydroclorua (hợp chất có công thức 1.4f)

Hợp chất có công thức 1.4f được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng 2-[2-(N-metyl-N-(2-phenyletyl)amino)etyl]-2,3-đihydro-1H-isoindol-1,3-dion (3,06 mmol, 0,94 g) và hydrazin hydrat (30,60 mmol, 1,5 mL). Hiệu suất 67%. LCMS m/z 179,09 $[M+H]^+$.

Bước 6: Điều chế hợp chất có công thức 1.6

Bổ sung kali cacbonat (1 đương lượng) vào hỗn hợp gồm amin N,N -được thế hai lần (1 đương lượng) và bromocloalkyl (1 đương lượng) trong 40 mL DMF. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày. Sau đó, chất vô cơ được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để cho ra phần cặn dạng dầu. Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM: MeOH(NH₃), 9.8:0.2 (thể tích/thể tích)) được thực hiện.

Ví dụ 1: Điều chế 3-clopropyl- N -benzylmetylamin (1.6a)

Hợp chất có công thức 1.6a được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng N -metylbenzylamin (33,0 mmol, 4,0 mL) và 1-bromo-3-clopropan (33,0 mmol, 9,7 mL). Hiệu suất: 95%. LCMS m/z 196,0, 198,0 $[M+H]^+$.

Bước 7: Điều chế hợp chất có công thức 1.7

Hỗn hợp gồm cloalkyl- N,N -(được thế hai lần)amin (1 đương lượng) và metylamin 40% (20 đương lượng) được bổ sung vào 5 mL CH₃CN. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt có hồi lưu trong 18 giờ. Dung dịch được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn dạng dầu. Tinh chế bằng sắc ký cột

(DCM: MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện.

Ví dụ 1: Điều chế *N*¹-benzyl-*N*¹,*N*²-đimetylpropan-1,3-điamin (hợp chất có công thức 1.7a)

Hợp chất có công thức 1.7a được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng 3-clopropyl-*N*-benzylmetylamin (10,1 mmol, 2,0 g) và metylamin 40% (202,0 mmol, 15,6 mL). Hiệu suất 88%. LCMS *m/z* 193,0 [M+H]⁺.

3. Điều chế các hợp chất trung gian dẫn xuất aryl (các hợp chất có công thức 2.1-2.3): Sơ đồ 2

Điều chế *N*-(3-bromopropyl)-4-clobenzamit (hợp chất có công thức 2.1)

Bổ sung từ từ dung dịch chứa 4-clobenzoyl clorua (2,86 mmol, 363 μL) trong 5 mL điclotetan vào dung dịch chứa 3-bromopropylamin hydrobromua (2,86 mmol, 625 mg) trong 10 mL điclotetan ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau đó dung dịch được pha loãng bằng điclotetan và được rửa lần lượt bằng HCl (2M), dung dịch bão hòa NaHCO₃ và dung dịch NaCl. Lớp dung dịch hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và được làm bay hơi. Sản phẩm thô **2.1** được tinh chế bằng sắc ký cột (DCM: xyclohexan, 5:5 (thể tích/thể tích)). Hiệu suất: 65%.

Điều chế 4-clo-*N*-(4-clophenyl)butyramit (hợp chất có công thức 2.2)

Bổ sung từ từ dung dịch chứa 4-clobutyryl clorua (7,8 mmol, 878 μL) trong 5 mL điclotetan vào dung dịch chứa 4-cloanilin (7,8 mmol, 1,0 g) trong 15 mL điclotetan ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Sau đó phản ứng được làm nguội bằng 25 mL nước và sản phẩm chiết bằng 25 mL DCM 3 lần. Phân đoạn hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulphat và được cô đặc để cho ra sản phẩm mong muốn **2.2** với độ tinh khiết đủ để được sử dụng mà không cần tinh chế ở bước tiếp theo. Hiệu suất: 87%.

Điều chế hợp chất có công thức 2.3

Bổ sung kali cacbonat (13,1 mmol, 1,8 g, 2 đương lượng) và 3-clopropionyl clorua (7,8 mmol, 753 μL) vào dung dịch chứa benzylamin được

thể (6,5 mmol, 1 đương lượng) trong AcOEt/H₂O (20 mL/15 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Lốp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch HCl (2M) (20 mL), nước (20 mL) và làm khô trên magie sulphat. Dung dịch được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô 2.3 được rửa bằng heptan và được dùng ở bước tiếp theo.

Ví dụ 1: Điều chế *N*-(4-clobenzyl)-3-clopropanamit (hợp chất có công thức 2.3a)

Hợp chất có công thức 2.3.a được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng 4-clobenzylamin (6,5 mmol, 0,92 g). Hiệu suất: 60%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,35-7,30 (m, 2H, H_{aro}); 7,25-7,20 (m, 2H, H_{aro}); 5,94 (br s, 1H, NH); 4,45 (d, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂); 3,84 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂); 2,67 (t, *J* = 6 Hz, 2H, CH₂).

Ví dụ 2: Điều chế *N*-(4-nitrobenzyl)-3-clopropanamit (hợp chất có công thức 2.3b)

Hợp chất có công thức 2.3.b được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng 4-nitrobenzylamin (6,5 mmol, 1,00 g). Hiệu suất: 69%. LCMS *m/z* 240,8 [M-H]⁻.

Ví dụ 3: Điều chế *N*-(4-xyanobenzyl)-3-clopropanamit (hợp chất có công thức 2.3c)

Hợp chất có công thức 2.3.c được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng 4-xyanobenzylamin (6,5 mmol, 0,86 g). Hiệu suất: 65%. LCMS *m/z* 220,9 [M-H]⁻.

Ví dụ 4: Điều chế *N*-(2,4-điclobenzyl)-3-clopropanamit (hợp chất có công thức 2.3d)

Hợp chất có công thức 2.3.d được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng 2,4-điclobenzylamin (6,5 mmol, 1,14 g). Hiệu suất: 79%. LCMS *m/z* 263,8, 265,8, 267,9 [M-H]⁻.

Ví dụ 5: Điều chế *N*-(3-clobenzyl)-3-clopropanamit (hợp chất có công thức 2.3e)

Hợp chất có công thức 2.3.e được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng 3-clobenzylamin (6,5 mmol, 0,92 g). Hiệu suất: 73%. LCMS *m/z*

231,9, 233,9, 235,9 $[M+H]^+$.

Ví dụ 6: Điều chế *N*-(3-bromobenzyl)-3-clopropanamit (hợp chất có công thức 2.3f)

Hợp chất có công thức 2.3.f được tổng hợp theo quy trình nêu trên bằng cách sử dụng 3-bromobenzylamin (6,5 mmol, 1,21 g). Hiệu suất: 67%. LCMS m/z 275,8, 277,8, 279,8 $[M+H]^+$.

4. Quy trình chung E: Quy trình tổng hợp các hợp chất theo sáng chế: Sơ đồ 3

Quy trình chung E1:

Dung dịch chứa alkyldiamin *N,N*-được thể hai lần 1.4 (1 đương lượng), và trietylamin (3 đương lượng) trong 10 mL điclorometan được làm lạnh xuống 0°C. Dung dịch chứa benzoylclorua được thể (1 đương lượng) trong 5 mL điclorometan được bổ sung vào từ từ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch nước chứa 3% natri hydroxit (20 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch được chiết bằng điclorometan. Phân đoạn hữu cơ được làm khô trên magie sulphat và được cô đặc để cho ra sản phẩm dạng dầu. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng hoặc sắc ký cột.

Quy trình chung E2:

Phản ứng được thực hiện trong khí quyển nitơ. Trong 10 mL điclorometan, axit benzoic (1 đương lượng), HOBt (1,2 đương lượng) và HBTu (1,2 đương lượng) được bổ sung vào và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Dung dịch chứa alkyldiamin *N,N*-được thể hai lần 1.4 (1 đương lượng) và DIEA (15 đương lượng) trong điclorometan được thêm vào hỗn hợp thu được. Sau khi khuấy nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm và điclorometan được thêm vào phần cặn. Dung dịch được rửa bằng dung dịch chứa NaHCO_3 (5%) sau đó là dung dịch NaCl bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng hoặc sắc ký cột.

Quy trình chung E3:

Dung dịch chứa hợp chất 2.2 hoặc 2.3 (1 đương lượng) trong amin được thể hai lần HNR^1R^2 (6 đương lượng) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Lượng 5 mL hexan được thêm vào và chất rắn màu trắng, mà được xác định là amin hydroclorua được thể hai lần, lọc. Phần lọc được cô đặc và tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng hoặc sắc ký cột.

Quy trình chung E4:

Dung dịch chứa benzoylclorua được thể (1 đương lượng) và alkyldiamin *N,N*-được thể hai lần 1.4 (1 đương lượng) trong MeOH (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, natri bohydrua (1,5 đương lượng) được thêm vào và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội bằng nước (5 mL) và được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng hoặc sắc ký cột.

Ví dụ 1: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylamino)propyl]-4-propylbenzamid (hợp chất có công thức 3.1.2)

Hợp chất có công thức 3.1.2 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-di-amin dihydroclorua 1.4a (0,55 mmol, 138 mg), và 4-propylbenzoylclorua (0,55 mmol, 100 mg). Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 61%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,90 (br s, 1H, NH); 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7,29-7,20 (m, 5H, H_{aro}); 7,13 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, H₃, H₅); 3,55 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂); 3,50 (s, 2H, CH₂); 2,60 (m, 4H, 2 CH₂); 2,23 (s, 3H, CH₃); 1,80 (p, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂); 1,62 (s, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂); 0,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167,2 (CO); 146,1 (C_{aro}); 138,4 (C_{aro}); 132,2 (C_{aro}); 129,3 (C_{aro}); 128,5 (C_{aro}); 128,4 (C_{aro}); 127,2 (C_{aro}); 126,9 (C_{aro}); 63,3 (CH₂); 57,1 (CH₂); 42,1 (CH₃); 40,2 (CH₂); 37,9 (CH₂); 25,5 (CH₂); 24,3 (CH₂); 14,2 (CH₃). LCMS *m/z* 325,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 2: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylamino)propyl]-4-butylbenzamid (hợp chất có công thức 3.1.3)

Hợp chất có công thức 3.1.3 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử

dùng *N*^l-benzyl-*N*^l-metylpropan-1,3-điamin đihydroclorua 1.4a (0,65 mmol, 163 mg), và 4-butylbenzoylclorua (0,65 mmol, 100 mg). Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 30%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,97 (br s, 1H, NH); 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7,29-7,23 (m, 5H, H_{aro}); 7,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H₃, H₅); 3,56 (m, 4H, 2CH₂); 2,64 (m, 4H, 2CH₂); 2,28 (s, 3H, CH₃); 1,83 (p, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂); 1,62 (m, 2H, CH₂); 1,35 (m, 2H, CH₂); 0,97 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167,7 (CO); 146,7 (C_{aro}); 138,0 (C_{aro}); 132,5 (C_{aro}); 129,8 (2 C_{aro}); 128,8 (4 C_{aro}); 127,9 (C_{aro}); 127,3 (2 C_{aro}); 63,5 (CH₂); 57,1 (CH₂); 41,9 (CH₃); 40,3 (CH₂); 35,9 (CH₂); 33,7 (CH₂); 25,7 (CH₂); 22,6 (CH₂); 14,3 (CH₃). LCMS *m/z* 339,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 3: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylaminopropyl]-4-*tert*-butylbenzamid (hợp chất có công thức 3.1.4)

Hợp chất có công thức 3.1.4 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*^l-benzyl-*N*^l-metylpropan-1,3-điamin đihydroclorua 1.4a (0,60 mmol, 150 mg), và 4-*tert*-butylbenzoylclorua (0,60 mmol, 100 mg). Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 27%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,03 (br s, 1H, NH); 7,63 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H₂, H₆); 7,37 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H₃, H₅); 7,29-7,24 (m, 5H, H_{aro}); 3,57 (m, 4H, 2CH₂); 2,63 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂); 2,28 (s, 3H, NCH₃); 1,84 (p, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂); 1,32 (s, 9H, 3CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 167,1 (CO); 154,4 (C_{aro}); 137,8 (C_{aro}); 131,8 (C_{aro}); 129,5 (2 C_{aro}); 128,4 (2 C_{aro}); 127,4 (C_{aro}); 126,8 (2 C_{aro}); 125,3 (2 C_{aro}); 63,1 (CH₂); 56,9 (CH₂); 41,5 (CH₃); 40,1 (CH₂); 34,8 (C); 31,2 (CH₃); 25,3 (CH₂). LCMS *m/z* 339,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 4: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylaminopropyl]-4-triflometylbenzamid (hợp chất có công thức 3.1.5)

Hợp chất có công thức 3.1.5 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*^l-benzyl-*N*^l-metylpropan-1,3-điamin đihydroclorua 1.4a (0,48 mmol, 120 mg), và 4-triflometylbenzoylclorua (0,48 mmol, 100 mg). Tinh chế bằng sắc ký

cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 57%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,50 (br s, 1H, NH) ; 7,78 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7,59 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H₃, H₅); 7,28-7,21 (m, 5H, H_{aro}); 3,63-3,55 (m, 4H, 2 CH₂); 2,68 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂); 2,30 (s, 3H, CH₃); 1,85 (p, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,8 (CO); 138,0 (C_{aro}); 129,5 (2 C_{aro}); 128,5 (2 C_{aro}); 127,7 (C_{aro}); 127,4 (2 C_{aro}); 125,5 (2 C_{aro}); 125,4 (2 C_{aro}); 62,9 (CH₂); 57,1 (CH₂); 41,3 (CH₃); 40,5 (CH₂); 24,8 (CH₂). LCMS *m/z* 351,0, 352,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 5: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylamino)propyl]-4-flobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.6)

Hợp chất có công thức 3.1.6 được tổng hợp theo quy trình E2 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,67 mmol, 170 mg), và axit 4-flobenzoic (0,67 mmol, 90 mg). Tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 58%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,20 (br s, 1H, NH) ; 7,66 (m, 2H, H₂, H₆); 7,28-7,24 (m, 5H, H_{aro}); 7,00 (t, *J* = 9,1 Hz, 2H, H₃, H₅); 3,60-3,52 (m, 4H, 2 CH₂); 2,65 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂); 2,28 (s, 3H, CH₃); 1,83 (p, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166,1 (CO); 164,5 (C_{aro}); 137,6 (C_{aro}); 130,8 (C_{aro}); 129,5 (2 C_{aro}); 129,2 (2 C_{aro}); 128,5 (2 C_{aro}); 127,6 (C_{aro}); 115,3 (2 C_{aro}); 63,1 (CH₂); 57,1 (CH₂); 41,4 (CH₃); 40,3 (CH₂); 25,0 (CH₂). LCMS *m/z* 301,1, 302,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 6: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylamino)propyl]-2-clobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.7)

Hợp chất có công thức 3.1.7 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,57 mmol, 143 mg), và 2-clobenzoylclorua (0,57 mmol, 100 mg). Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 46%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,52 (dd, *J* = 7,0 Hz, *J* = 1,9 Hz, 1H, H₆); 7,39-7,25 (m, 4H, NH, H₃, H₄, H₅); 7,17-7,09 (m, 5H, H_{aro}); 3,54 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂);

3,49 (s, 2H, CH₂); 2,58 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, CH₂); 2,21 (s, 3H, NCH₃); 1,83 (p, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 166,7 (CO); 137,9 (C_{aro}); 136,0 (C_{aro}); 130,8 (C_{aro}); 130,7 (C_{aro}); 130,1 (C_{aro}); 129,5 (C_{aro}); 128,9 (2 C_{aro}); 128,3 (2 C_{aro}); 127,2 (C_{aro}); 126,9 (C_{aro}); 62,6 (CH₂); 56,0 (CH₂); 41,8 (CH₃); 39,7 (CH₂); 25,3 (CH₂). LCMS m/z 317,0, 319,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 7: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylamino)propyl]-3-clobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.8)

Hợp chất có công thức 3.1.8 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*^l-benzyl-*N*^l-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,57 mmol, 143 mg), và 3-clobenzoylclorua (0,57 mmol, 100 mg). Việc tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 8%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ : 8,22 (br s, 1H, NH); 7,78 (dd, $J = 1,5$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, H₂); 7,68 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H, H₆); 7,52 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H, H₄); 7,52 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H, H₅); 7,32-7,22 (m, 5H, H_{aro}); 3,58-3,51 (m, 4H, 2CH₂); 2,63 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H, CH₂); 2,30 (s, 3H, CH₃); 1,84 (p, $J = 6,4$ Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165,8 (CO); 136,5 (C_{aro}); 134,6 (C_{aro}); 131,2 (C_{aro}); 129,7 (C_{aro}); 129,4 (2 C_{aro}); 128,5 (2 C_{aro}); 127,7 (2 C_{aro}); 127,5 (C_{aro}); 125,0 (C_{aro}); 63,1 (CH₂); 56,7 (CH₂); 41,6 (CH₃); 40,4 (CH₂); 24,8 (CH₂). LCMS m/z 317,0, 319,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 8: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(2-(*N*-metylbenzyl)amino)etyl]-4-clobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.9)

Hợp chất có công thức 3.1.9 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*^l-benzyl-*N*^l-metyletan-1,2-điamin dihydroclorua 1.4d (0,57 mmol, 135 mg), và 4-clobenzoylclorua (0,57 mmol, 100 mg). Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 20%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ : 7,67 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H₂, H₆); 7,41 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, H₃, H₅); 7,23-7,33 (m, 5H, H_{aro}); 6,78 (br s, 1H, NH); 3,56 (s, 2H, CH₂); 3,51 (q, $J = 5,2$ Hz, 2H, CH₂); 2,62 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, CH₂); 2,31 (s, 3H, NCH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 166,4 (CO); 138,6 (C_{aro}); 137,5 (C_{aro}); 133,1 (C_{aro});

129,4 (2 C_{aro}); 129,1 (2 C_{aro}); 128,9 (2 C_{aro}); 128,7 (2 C_{aro}); 127,4 (C_{aro}); 62,3 (CH₂); 54,9 (CH₂); 42,1 (CH₃); 37,1 (CH₂). LCMS m/z 303,0, 305,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 9: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylamino)propyl]-4-clobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.10)

Hợp chất có công thức 3.1.10 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,57 mmol, 143 mg), và 4-clobenzoylclorua (0,57 mmol, 100 mg). Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 55%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,25 (br s, 1H, NH); 7,60 (d, *J* = 9 Hz, 2H, H₂, H₆); 7,33-7,21 (m, 7H, H₃, H₅, H_{aro}); 3,62-3,51 (m, 4H, 2CH₂); 2,65 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H, CH₂); 2,27 (s, 3H, NCH₃); 1,83 (p, *J* = 5,5 Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166,0 (CO); 137,8 (C_{aro}); 137,3 (C_{aro}); 133,1 (C_{aro}); 129,4 (2 C_{aro}); 128,6 (2 C_{aro}); 128,5 (2 C_{aro}); 128,4 (2 C_{aro}); 127,5 (C_{aro}); 63,2 (CH₂); 57,2 (CH₂); 41,5 (CH₃); 40,5 (CH₂); 25,0 (CH₂). LCMS m/z 316,9, 318,9 [M+H]⁺.

Ví dụ 10: Quy trình tổng hợp *N*-[4-(benzylmetylamino)butyl]-4-clobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.11)

Hợp chất có công thức 3.1.11 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylbutan-1,4-điamin dihydroclorua 1.4e (0,57 mmol, 151 mg), và 4-clobenzoylclorua (0,57 mmol, 100 mg). Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 25%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,60 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7,41 (br s, 1H, NH); 7,33-7,26 (m, 7H, H₃, H₅, H_{aro}); 3,53 (s, 2H, CH₂); 3,45 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂); 2,45 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH₂); 2,17 (s, 3H, NCH₃); 1,73-1,62 (m, 4H, 2CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166,6 (CO); 137,7 (C_{aro}); 137,3 (C_{aro}); 133,3 (C_{aro}); 129,3 (2 C_{aro}); 128,6 (2 C_{aro}); 128,5 (2 C_{aro}); 128,4 (2 C_{aro}); 127,4 (C_{aro}); 61,8 (CH₂); 56,7 (CH₂); 42,1 (CH₃); 39,9 (CH₂); 27,1 (CH₂); 24,8 (CH₂). LCMS m/z 331,0, 333,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 11: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(*N*-metyl-2-phenyletylamino)propyl]-4-clobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.12)

Hợp chất có công thức 3.1.12 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-(2-phenyletyl)propan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4b (0,57 mmol, 151 mg), và 4-clobenzoylclorua (0,57 mmol, 100 mg). Việc tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 69%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,25 (br s, 1H, NH); 7,58 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H₂, H₆); 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H₃, H₅); 7,26-7,12 (m, 5H, H_{aro}); 3,53 (q, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂); 2,82 (m, 2H, CH₂); 2,75 (m, 2H, CH₂); 2,66 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂); 2,35 (s, 3H, NCH₃); 1,80 (p, *J* = 5,9 Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,9 (CO); 139,5 (C_{aro}); 137,2 (C_{aro}); 133,1 (C_{aro}); 128,6 (4 C_{aro}); 128,5 (2 C_{aro}); 128,3 (2 C_{aro}); 126,3 (C_{aro}); 59,6 (CH₂); 57,1 (CH₂); 41,7 (CH₃); 40,4 (CH₂); 33,3 (CH₂); 24,3 (CH₂). LCMS *m/z* 331,0, 333,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 12: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(isoindolin-2-yl)methylamino]propyl]-4-clobenzamid (hợp chất có công thức 3.1.15)

Hợp chất có công thức 3.1.15 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng 3-(isoindolin-2-yl)propan-1-amin dihydroclorua 1.4c (0,57 mmol, 140 mg), và 4-clobenzoylclorua (0,57 mmol, 100 mg). Việc tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 36%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 9,00 (br s, 1H, NH); 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H₂, H₆); 7,31-7,21 (m, 4H, H_{aro}); 7,03 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H₃, H₅); 4,02 (s, 4H, 2CH₂); 3,63 (q, *J* = 5,0 Hz, 2H, CH₂); 3,05 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂); 1,89 (p, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,6 (CO); 139,2 (2 C_{aro}); 137,1 (C_{aro}); 132,6 (C_{aro}); 128,4 (2 C_{aro}); 128,2 (2 C_{aro}); 127,2 (2 C_{aro}); 122,4 (2 C_{aro}); 58,6 (2 CH₂); 55,3 (CH₂); 40,8 (CH₂); 25,9 (CH₂). LCMS *m/z* 315,0, 317,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 13: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmethylamino)propyl]-2-bromobenzamid (hợp chất có công thức 3.1.20)

Hợp chất có công thức 3.1.20 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-methylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,45 mmol, 113 mg), và 2-bromobenzoylclorua (0,45 mmol, 100 mg). Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 52%.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,56 (dd, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,3$ Hz, 1H, H_6); 7,47 (br s, 1H, NH); 7,37 (dd, $J = 7,4$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, H_3); 7,31 (td, $J = 7,3$ Hz, $J = 1,2$ Hz, 1H, H_{aro}); 7,24 (td, $J = 7,4$ Hz, $J = 1,9$ Hz, 1H, H_{aro}); 7,16-7,07 (m, 5H, H_{aro}); 3,52 (q, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2); 3,48 (s, 2H, CH_2); 2,57 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2); 2,19 (s, 3H, NCH_3); 1,80 (p, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 167,8 (CO); 138,6 (C_{aro}); 138,0 (C_{aro}); 133,2 (C_{aro}); 130,8 (C_{aro}); 129,0 (2 C_{aro}); 128,9 (2 C_{aro}); 128,3 (C_{aro}); 127,4 (C_{aro}); 127,1 (C_{aro}); 119,5 (C_{aro}); 62,6 (CH_2); 56,1 (CH_2); 41,8 (CH_3); 39,6 (CH_2); 25,3 (CH_2). LCMS m/z 361,0, 363,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 14: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylamino)propyl]-3-bromobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.21)

Hợp chất có công thức 3.1.21 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N'*-benzyl-*N'*-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,45 mmol, 113 mg), và 3-bromobenzoylclorua (0,45 mmol, 100 mg). Việc tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH_3), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 53%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,27 (br s, 1H, NH); 7,82 (t, $J = 1,8$ Hz, 2H, H_2); 7,55 (m, 1H, H_5); 7,28-7,17 (m, 7H, H_4 , H_6 , H_{aro}); 3,55 (m, 4H, 2 CH_2); 2,62 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH_2); 2,30 (s, 3H, NCH_3); 1,83 (p, $J = 5,9$ Hz, 2H, CH_2), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 165,7 (CO); 137,6 (C_{aro}); 136,7 (C_{aro}); 134,0 (C_{aro}); 130,3 (C_{aro}); 129,9 (C_{aro}); 129,4 (2 C_{aro}); 128,5 (2 C_{aro}); 127,6 (C_{aro}); 125,4 (C_{aro}); 122,6 (C_{aro}); 63,1 (CH_2); 56,8 (CH_2); 41,8 (CH_3); 40,4 (CH_2); 24,9 (CH_2). LCMS m/z 361,0, 363,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 15: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylamino)propyl]-4-bromobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.22)

Hợp chất có công thức 3.1.22 được tổng hợp theo quy trình E2 bằng cách sử dụng *N'*-benzyl-*N'*-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,65 mmol, 164 mg), và axit 4-flobenzoic (0.65 mmol, 130 mg). Việc tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM:MeOH(NH_3), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 67%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,29 (br s, 1H, NH); 7,54 (d, $J = 9,1$ Hz,

2H, H₂, H₆); 7,46 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H₃, H₅); 7,33-7,20 (m, 5H, H_{aro}); 3,65-3,47 (m, 4H, 2 CH₂); 2,66 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, CH₂); 2,29 (s, 3H, CH₃); 1,84 (p, $J = 5,8$ Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 166,2 (CO); 137,5 (C_{aro}); 133,5 (C_{aro}); 131,6 (2 C_{aro}); 129,5 (2 C_{aro}); 128,6 (2 C_{aro}); 128,5 (2 C_{aro}); 127,7 (C_{aro}); 125,7 (C_{aro}); 63,0 (CH₂); 57,0 (CH₂); 41,4 (CH₃); 40,3 (CH₂); 24,9 (CH₂). LCMS m/z 360,9, 362,9 [M+H]⁺.

Ví dụ 16: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylaminopropyl)-2,3-điclobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.23)

Hợp chất có công thức 3.1.23 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,48 mmol, 120 mg), và 2,3-điclobenzoylclorua (0,48 mmol, 100 mg). Việc tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 66%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ : 7,58 (br s, 1H, NH); 7,51 (dd, $J = 7,9$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H, H₆); 7,32 (dd, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H, H₄); 7,25 (m, 1H, H₅); 7,17-7,07 (m, 5H, H_{aro}); 3,55 (q, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH₂); 3,48 (s, 2H, CH₂); 2,58 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H, CH₂); 2,21 (s, 3H, NCH₃); 1,82 (p, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 166,2 (CO); 138,6 (C_{aro}); 137,8 (C_{aro}); 133,7 (C_{aro}); 131,3 (C_{aro}); 128,9 (C_{aro}); 128,3 (2 C_{aro}); 127,6 (2 C_{aro}); 127,5 (C_{aro}); 127,3 (C_{aro}); 127,0 (C_{aro}); 62,7 (CH₂); 56,0 (CH₂); 41,8 (CH₃); 39,7 (CH₂); 25,1 (CH₂). LCMS m/z 351,0, 353,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 17: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylaminopropyl)-2,4-điclobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.24)

Hợp chất có công thức 3.1.24 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,48 mmol, 120 mg), và 2,4-điclobenzoylclorua (0,48 mmol, 100 mg). Việc tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 41%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ : 7,70 (br s, 1H, NH); 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H₆); 7,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H₃); 7,26 (dd, $J = 8,3$ Hz, $J = 2,0$ Hz 1H, H₅); 7,19-7,07 (m, 5H, H_{aro}); 3,53 (q, $J = 5,6$ Hz, 2H, CH₂); 3,47 (s, 2H, CH₂); 2,56 (t,

$J = 6,2$ Hz, 2H, CH₂); 2,20 (s, 3H, NCH₃); 1,81 (p, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 165,7 (CO); 137,9 (C_{aro}); 136,1 (C_{aro}); 134,5 (C_{aro}); 131,6 (C_{aro}); 130,5 (C_{aro}); 129,9 (C_{aro}); 128,9 (2 C_{aro}); 128,3 (2 C_{aro}); 127,3 (C_{aro}); 127,2 (C_{aro}); 62,6 (CH₂); 56,2 (CH₂); 41,8 (CH₃); 39,9 (CH₂); 25,1 (CH₂). LCMS m/z 351,0, 353,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 18: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmethylamino)propyl]-3,4-điclobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.25)

Hợp chất có công thức 3.1.25 được tổng hợp theo quy trình E2 bằng cách sử dụng *N*^l-benzyl-*N*^l-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,78 mmol, 197 mg), và axit 3,4-điclobenzoic (0,78 mmol, 150 mg). Việc tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 31%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8,44 (br s, 1H, NH) ; 7,82 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H, H₂); 7,47 (dd, $J = 8,2$ Hz, $J = 2,0$ Hz, 1H, H₆); 7,38 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H₅); 7,31-7,22 (m, 5H, H_{aro}); 3,60 (s, 2H, CH₂); 3,56 (q, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂); 2,68 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂); 2,33 (s, 3H, CH₃); 1,86 (p, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 164,9 (CO); 135,4 (C_{aro}); 134,5 (C_{aro}); 132,9 (C_{aro}); 130,4 (2 C_{aro}); 129,5 (2 C_{aro}); 129,3 (C_{aro}); 128,6 (2 C_{aro}); 127,8 (C_{aro}); 126,1 (C_{aro}); 62,8 (CH₂); 56,7 (CH₂); 41,4 (CH₃); 40,3 (CH₂); 24,7 (CH₂). LCMS m/z 350,9, 352,9 [M+H]⁺.

Ví dụ 19: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmethylamino)propyl]-3,5-điclobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.26)

Hợp chất có công thức 3.1.26 được tổng hợp theo quy trình E2 bằng cách sử dụng *N*^l-benzyl-*N*^l-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,78 mmol, 197 mg), và axit 3,5-điclobenzoic (0,78 mmol, 150 mg). Tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 34%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 8,42 (br s, 1H, NH) ; 7,55 (m, 2H, H₂, H₆); 7,44 (m, 1H, H₄); 7,28-7,20 (m, 5H, H_{aro}); 3,57-3,51 (m, 4H, 2 CH₂); 2,63 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH₂); 2,32 (s, 3H, CH₃); 1,82 (p, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 164,6 (CO); 137,7 (C_{aro}); 137,5 (C_{aro}); 135,3 (C_{aro}); 130,9 (2

C_{aro}); 129,3 (2 C_{aro}); 128,5 (2 C_{aro}); 127,6 (C_{aro}); 125,7 (2 C_{aro}); 63,0 (CH₂); 56,7 (CH₂); 41,8 (CH₃); 40,7 (CH₂); 24,8 (CH₂). LCMS m/z 351,0, 353,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 20: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylamino)propyl]-4-bromo-2-flobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.27)

Hợp chất có công thức 3.1.27 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,42 mmol, 105 mg), và 4-bromo-2-flobenzoylclorua (0,42 mmol, 100 mg). Việc tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 22%. ¹H NMR (300 MHz, MeOD), δ: 7,60 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H, H₆); 7,50 (m, 1H, H_{aro}); 7,44 (m, 1H, H_{aro}); 7,22-7,34 (m, 5H, H_{aro}); 3,59 (s, 2H, CH₂); 3,43 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH₂); 2,56 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂); 2,28 (s, 3H, CH₃); 1,85 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 162,5 (CO); 132,9 (C_{aro}); 129,5 (C_{aro}); 128,7 (C_{aro}); 128,4 (2 C_{aro}); 128,1 (2 C_{aro}); 125,1 (C_{aro}); 119,8 (C_{aro}); 119,4 (C_{aro}); 62,4 (CH₂); 55,3 (CH₂); 41,4 (CH₃); 29,7 (CH₂); 25,4 (CH₂). LCMS m/z 379,0, 381,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 21: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylamino)propyl]-3-metoxybenzamit (hợp chất có công thức 3.1.28)

Hợp chất có công thức 3.1.28 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,59 mmol, 148 mg), và 3-metoxybenzoylclorua (0,59 mmol, 100 mg). Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 35%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,10 (br s, 1H, NH); 7,35 (m, 1H, H₂); 7,28-7,14 (m, 7H, H₅, H₆, H_{aro}); 7,11 (m, 1H, H₄); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 3,55 (m, 4H, 2CH₂); 2,63 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂); 2,28 (s, 3H, NCH₃); 1,83 (p, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,3 (CO); 159,7 (C_{aro}); 137,6 (C_{aro}); 136,2 (C_{aro}); 129,4 (3 C_{aro}); 128,4 (2 C_{aro}); 127,4 (C_{aro}); 118,8 (C_{aro}); 117,6 (C_{aro}); 112,1 (C_{aro}); 63,0 (CH₂); 56,8 (CH₂); 55,3 (OCH₃); 41,5 (NCH₃); 40,2 (CH₂); 25,2 (CH₂). LCMS m/z 313,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 22: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylamino)propyl]-4-

metoxybenzamidit (hợp chất có công thức 3.1.29)

Hợp chất có công thức 3.1.29 được tổng hợp theo quy trình E2 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,98 mmol, 247 mg), và axit 4-metoxibenzoic (0,98 mmol, 150 mg). Việc tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 73%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,97 (br s, 1H, NH) ; 7,67 (m, 2H, H₂, H₆); 7,32-7,24 (m, 5H, H_{aro}); 6,84 (m, 2H, H₃, H₅); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 3,60-3,52 (m, 4H, 2 CH₂); 2,65 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂); 2,29 (s, 3H, CH₃); 1,85 (p, *J* = 6,1 Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166,9 (CO); 162,0 (C_{aro}); 137,2 (C_{aro}); 129,6 (2 C_{aro}); 128,8 (2 C_{aro}); 128,5 (2 C_{aro}); 127,7 (C_{aro}); 125,0 (C_{aro}); 113,6 (2 C_{aro}); 62,9 (CH₂); 56,7 (CH₂); 55,4 (OCH₃); 41,4 (CH₃); 39,9 (CH₂); 25,3 (CH₂). LCMS *m/z* 313,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 23: Quy trình tổng hợp N-[3-(benzylmetylaminopropyl)]-3-đimetylaminobenzamidit (hợp chất có công thức 3.1.30)

Hợp chất có công thức 3.1.30 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin dihydroclorua 1.4a (0,55 mmol, 138 mg), và 3-đimetylaminobenzoylclorua (0,55 mmol, 100 mg). Việc tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 11%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 7,90 (br s, 1H, NH); 7,28-7,24 (m, 5H, H_{aro}); 7,22-7,19 (m, 2H, H₂, H₅); 6,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H, H₆); 6,82 (dd, *J* = 8,1 Hz, *J* = 2,2 Hz, 1H, H₄); 3,62-3,51 (m, 4H, 2 CH₂); 2,95 (s, 6H, 2 CH₃); 2,64 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂); 2,31 (s, 3H, CH₃); 1,85 (p, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 162,4 (CO); 138,5 (C_{aro}); 133,1 (2 C_{aro}); 129,0 (2 C_{aro}); 128,2 (2 C_{aro}); 128,0 (2 C_{aro}); 127,1 (C_{aro}); 119,7 (C_{aro}); 119,4 (C_{aro}); 63,0 (CH₂); 55,9 (CH₂); 50,9 (CH₂); 41,9 (3 CH₃); 39,9 (CH₂); 25,6 (CH₂). LCMS *m/z* 326,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 24: Quy trình tổng hợp N-[3-(benzylmetylaminopropyl)]-4-xyanobenzamidit (hợp chất có công thức 3.1.31)

Hợp chất có công thức 3.1.31 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách

sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin đihydroclorua 1.4a (0,60 mmol, 150 mg), và 4-xyanobenzoylclorua (0,60 mmol, 100 mg). Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 7%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,61 (br s, 1H, NH); 7,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, H₂, H₆); 7,61 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, H₃, H₅); 7,30-7,20 (m, 5H, H_{aro}); 3,62 (q, *J* = 6,4 Hz, 2H, CH₂); 3,55 (s, 2H, CH₂); 2,69 (t, *J* = 5,8 Hz, 2H, CH₂); 2,27 (s, 3H, CH₃); 1,84 (p, *J* = 6,0 Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 165,3 (CO); 138,4 (C_{aro}); 136,8 (C_{aro}); 132,2 (2 C_{aro}); 129,6 (2 C_{aro}); 128,6 (2 C_{aro}); 127,7 (2 C_{aro}); 118,2 (C_{aro}); 114,6 (C_{aro}); 63,3 (CH₂); 57,6 (CH₂); 41,5 (CH₃); 40,9 (CH₂); 25,1 (CH₂). LCMS *m/z* 308,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 25: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylaminopropyl]-4-nitrobenzamid (hợp chất có công thức 3.1.32)

Hợp chất có công thức 3.1.32 được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin đihydroclorua 1.4a (0,53 mmol, 133 mg), và 4-nitrobenzoylclorua (0,53 mmol, 100 mg). Tinh chế bằng sắc ký cột (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 50%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ: 8,68 (br s, 1H, NH); 8,17 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H₂, H₆); 7,79 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H₃, H₅); 7,32-7,22 (m, 5H, H_{aro}); 3,65-3,56 (m, 4H, 2CH₂); 2,72 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH₂); 2,32 (s, 3H, NCH₃); 1,88 (p, *J* = 5,7 Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 166,7 (CO); 149,3 (C_{aro}); 140,1 (C_{aro}); 137,1 (C_{aro}); 129,6 (2 C_{aro}); 128,6 (2 C_{aro}); 128,1 (2 C_{aro}); 127,8 (C_{aro}); 123,6 (2 C_{aro}); 63,5 (CH₂); 57,6 (CH₂); 41,7 (CH₃); 41,1 (CH₂); 25,0 (CH₂). LCMS *m/z* 328,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 26: Quy trình tổng hợp *N*-[3-(benzylmetylaminopropyl]-4-clobenzensulfonamid (hợp chất có công thức 3.2a)

Hợp chất có công thức 3.2a được tổng hợp theo quy trình E1 bằng cách sử dụng *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin đihydroclorua 1.4a (0,47 mmol, 118 mg), và 4-clobenzo sulfonamid clorua (0,47 mmol, 100 mg). Việc tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu hỏa:DCM:MeOH(NH₃), 5:4:1 (thể tích/thể tích)) được thực

hiện. Hiệu suất: 60%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 7,76 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, H_2 , H_6); 7,47 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H, H_3 , H_5); 7,36-7,22 (m, 5H, H_{aro}); 3,46 (s, 2H, CH_2); 3,05 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H, CH_2); 2,45 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2); 2,18 (s, 3H, CH_3); 1,67 (p, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 138,8 (C_{aro}); 138,7 (C_{aro}); 137,9 (C_{aro}); 129,3 (2 C_{aro}); 129,0 (2 C_{aro}); 128,6 (2 C_{aro}); 128,5 (2 C_{aro}); 127,4 (C_{aro}); 62,8 (CH_2); 56,8 (CH_2); 44,0 (CH_3); 41,9 (CH_2); 24,7 (CH_2). LCMS m/z 353,0, 355,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 27: Quy trình tổng hợp 4-(benzylmetylamino)-*N*-(4-clophenyl)butanamit (hợp chất có công thức 3.3a)

Hợp chất có công thức 3.3a được tổng hợp theo quy trình E3 bằng cách sử dụng 4-clo-*N*-(4-clophenyl)butyramit 2.2 (1,29 mmol, 300 mg) và *N*-benzylmetylamin (7,75 mmol, 1 mL). Tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (xyclohexan: etyl axetat: $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$, 4,5:4,5:1 (thể tích/thể tích)) được thực hiện. Hiệu suất: 70%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), 9,63 (br s, 1H, NH); 7,45 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H, H_2 , H_6); 7,34-7,27 (m, 5H, H_{aro}); 7,21 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_3 , H_5); 3,69 (s, 2H, CH_2); 2,62 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2); 2,51 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H, CH_2); 2,35 (s, 3H, CH_3); 1,96 (p, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2), ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ : 171,4 (CO); 137,2 (C_{aro}); 135,9 (C_{aro}); 129,7 (2 C_{aro}); 128,8 (2 C_{aro}); 128,7 (2 C_{aro}); 128,5 (2 C_{aro}); 128,0 (C_{aro}); 120,8 (C_{aro}); 62,2 (CH_2); 56,5 (CH_2); 41,4 (CH_3); 36,2 (CH_2); 22,2 (CH_2). LCMS m/z 317,2, 319,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 28: Quy trình tổng hợp *N*-(4-clobenzyl)-3-(benzylmetylamino)propanamit (hợp chất có công thức 3.4a)

Hợp chất có công thức 3.4a được tổng hợp theo quy trình E3 bằng cách sử dụng *N*-(4-clobenzyl)-3-clopropanamit 2.3 (0,21 mmol, 50 mg) và *N*-benzylmetylamin (1,29 mmol, 166 μL). Việc tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (xyclohexan: etyl axetat: $\text{MeOH}(\text{NH}_3)$, 4,5:4,5:1 (thể tích/thể tích)). Hiệu suất: 67%. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3), δ : 8,65 (br s, 1H, NH); 7,34-7,19 (m, 7H, H_2 , H_6 , H_{aro}); 7,09 (d, $J = 9,3$ Hz, 2H, H_3 , H_5); 4,38 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2); 3,57 (s, 2H, CH_2); 2,79 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H, CH_2); 2,56 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H, CH_2); 2,25 (s,

3H, CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 171,9 (CO); 137,2 (C_{aro}); 133,1 (C_{aro}); 129,3 (2 C_{aro}); 129,2 (3 C_{aro}); 128,8 (2 C_{aro}); 128,6 (2 C_{aro}); 127,9 (C_{aro}); 62,0 (CH₂); 53,0 (CH₂); 42,6 (CH₂); 40,7 (CH₃); 32,4 (CH₂). LCMS *m/z* 316,9, 318,9 [M+H]⁺.

Ví dụ 29: Quy trình tổng hợp N-(4-clobenzyl)-3-(benzylmetylamino)propanamin (hợp chất có công thức 3.5a)

Hợp chất có công thức 3.5a được tổng hợp theo quy trình E4 bằng cách sử dụng 4-clobenzaldehyt có bán trên thị trường (0,55 mmol, 77 mg) và *N*¹-benzyl-*N*¹-metylpropan-1,3-điamin 1.4a (0,55 mmol, 100 mg). Tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM:MeOH(NH₃), 9:1 (thể tích/thể tích)). Hiệu suất: 35%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 7,80 (br s, 1H, NH); 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H₂, H₆); 7,33 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, H₃, H₅); 7,30-7,26 (m, 3H, H_{aro}); 7,13 (m, 2H, H_{aro}); 4,00 (s, 2H, CH₂); 3,53 (s, 2H, CH₂); 2,94 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H, CH₂); 2,60 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H, CH₂); 2,27 (s, 3H, CH₃); 2,02 (p, *J* = 6,2 Hz, 2H, CH₂), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 136,5 (C_{aro}); 135,3 (C_{aro}); 131,2 (2 C_{aro}); 130,3 (C_{aro}); 129,4 (2 C_{aro}); 129,3 (2 C_{aro}); 128,6 (2 C_{aro}); 127,8 (C_{aro}); 62,2 (CH₂); 55,4 (CH₂); 50,9 (CH₂); 47,3 (CH₂); 41,5 (CH₃); 22,6 (CH₂). LCMS *m/z* 303,0, 305,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 30; Quy trình tổng hợp *N*-(2-(benzyl(metyl)amino)etyl)-3-clobenzamit (hợp chất có công thức 3.1.33)

Hợp chất có công thức 3.1.33 được tổng hợp theo quy trình E3 bằng cách sử dụng *N*-(2-aminoetyl)benzamit (0,91 mmol, 150 mg) và 3-clobenzoyl clorua (0,91 mmol, 117 μL). Tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM: MeOH(NH₃), 9,1:1 (thể tích/thể tích)). Hiệu suất 35%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 2,26 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, *J* = 7,1 Hz), 3,56 (q, 2H, *J* = 5,0 Hz, *J* = 7,5 Hz), 3,60 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,31 (m, 5 H), 7,35 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 7,5 Hz), 7,74 (m, 1H), 7,56 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz), 7,93(m, 2H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ: 44,1, 57,6, 57,9, 64,9, 127,1, 127,8, 128,6, 128,2, 129,7, 130,0, 132,2, 134,4, 135,6, 138,6, 167,3. LCMS *m/z* 302,1; 303,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 31: Quy trình tổng hợp *N*-(2-(benzyl(metyl)amino)etyl)-2,4-điclobenzamit

(hợp chất có công thức 3.1.34)

Hợp chất có công thức 3.1.34 được tổng hợp theo quy trình E3 bằng cách sử dụng N-(2-aminoethyl)benzamid (0,91 mmol, 150 mg) và 2,4-điclobenzoyl clorua (0,91 mmol, 107 μ L). Tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM: MeOH(NH₃), 9,1:1 (thể tích/thể tích)). Hiệu suất 35%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,26 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, $J = 7,1$ Hz), 3,56 (q, 2H, $J = 5,0$ Hz, $J = 7,5$ Hz), 3,60 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 7,31 (m, 5 H), 7,35 (t, 1H, $J = 7,5$ Hz, $J = 7,5$ Hz), 7,74 (m, 1H), 7,56 (d, 1H, $J = 1,5$ Hz), 7,93 (m, 2H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 44,1, 57,6, 57,9, 64,9, 127,1, 127,8, 128,6, 128,2, 129,7, 130,0, 132,2, 134,4, 135,6, 138,6, 167,3. LCMS m/z 302,1; 303,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 32: Quy trình tổng hợp N-(2-(benzyl(metyl)amino)etyl)-4-xyanobenzamid (hợp chất có công thức 3.1.36)

Hợp chất có công thức 3.1.36 được tổng hợp theo quy trình E3 bằng cách sử dụng N-(2-aminoethyl)benzamid (0,91 mmol, 150 mg) và 4-xyanobenzoyl clorua (0,91 mmol, 150 mg). Tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM: MeOH(NH₃), 9,1:1 (thể tích/thể tích)). Hiệu suất 33%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,34 (s, 3H), 2,65 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 3,55 (q, 2H, $J = 5,1$ Hz, $J = 6,3$ Hz), 3,59 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,35 (m, 5 H), 7,52 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 8,29 (d, 2H, $J = 9$ Hz) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 43,9, 57,5, 58,0, 64,7, 115,7, 118,0, 126,9, 128,0, 128,5, 131,7, 139,1, 167,9. LCMS m/z 294,1 [M+H]⁺.

Ví dụ 33: Quy trình tổng hợp N-(2-(benzyl(metyl)amino)etyl)-4-nitrobenzamid (hợp chất có công thức 3.1.37)

Hợp chất có công thức 3.1.37 được tổng hợp theo quy trình E3 bằng cách sử dụng N-(2-aminoethyl)benzamid (0,91 mmol, 150 mg) và 4-nitrobenzoyl clorua (0,91 mmol, 110 mg). Tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM: MeOH(NH₃), 9,1:1 (thể tích/thể tích)). Hiệu suất 52%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ : 2,34 (s, 3H), 2,65 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz), 3,55 (q, 2H, $J = 5,1$ Hz, $J = 6,3$ Hz), 3,59 (s, 2H), 6,96 (s, 1H), 7,35 (m, 5 H), 7,52 (d, 2H, $J = 4,8$ Hz), 8,29 (d, 2H, $J = 9$ Hz) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 43,9, 57,5, 58,0, 64,7, 115,7, 118,0, 126,9, 128,0, 128,5,

131,7, 139,1, 167,9 LCMS m/z 294,1[M+H]⁺.

Ví dụ 34: Quy trình tổng hợp *N*-(4-nitrobenzyl)-3-(benzylmetylamino)propanamit (hợp chất có công thức 3.4b)

Hợp chất có công thức 3.4b được tổng hợp theo quy trình E3 bằng cách sử dụng *N*-(4-clobenzyl)-3-clopropanamit 2.3b (0,41 mmol, 100 mg) và *N*-benzylmetylamin (4,1 mmol, 531 μ L). Tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM: MeOH(NH₃), 9,7:0,3 (thể tích/thể tích)). Hiệu suất: 37%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ : 9,00 (br s, 1H, NH); 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H_{aro}); 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H_{aro}); 7,20 (m, 3H, H_{aro}); 7,10 (m, 2H, H_{aro}); 4,50 (d, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂); 3,50 (s, 2H, CH₂); 2,70 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂); 2,50 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH₂); 2,25 (s, 3H, CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 172,6 (CO); 146,5 (C_{aro}); 146,2 (C_{aro}); 137,3 (C_{aro}); 129,1 (C_{aro}); 128,5 (C_{aro}); 128,1 (C_{aro}); 127,6 (C_{aro}); 123,8 (C_{aro}); 62,2 (CH₂); 52,8 (CH₂); 42,3 (CH₃); 41,1 (CH₂); 32,5 (CH₂); 29,7 (CH₂). LCMS m/z 328,9 [M+H]⁺.

Ví dụ 35: Quy trình tổng hợp *N*-(4-xyanobenzyl)-3-(benzylmetylamino)propanamit (hợp chất có công thức 3.4c)

Hợp chất có công thức 3.4c được tổng hợp theo quy trình E3 bằng cách sử dụng *N*-(4-clobenzyl)-3-clopropanamit 2.3c (0,44 mmol, 100 mg) và *N*-benzylmetylamin (4,4 mmol, 579 μ L). Tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM: MeOH(NH₃), 9,7:0,3 (thể tích/thể tích)). Hiệu suất: 80%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ : 8,90 (br s, 1H, NH); 7,58 (d, J = 6,3 Hz, 2H, H_{aro}); 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 2H, H_{aro}); 7,21 (m, 3H, H_{aro}); 7,07 (m, 2H, H_{aro}); 4,43 (d, J = 5,9 Hz, 2H, CH₂); 3,48 (s, 2H, CH₂); 2,68 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂); 2,47 (t, J = 5,5 Hz, 2H, CH₂); 2,21 (s, 3H, CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 172,7 (CO); 144,4 (C_{aro}); 137,5 (C_{aro}); 132,4 (C_{aro}); 129,0 (C_{aro}); 128,5 (C_{aro}); 128,1 (C_{aro}); 127,5 (C_{aro}); 118,8 (C_{aro}); 110,9 (C_{aro}); 62,2 (CH₂); 52,9 (CH₂); 42,5 (CH₃); 41,1 (CH₂); 32,6 (CH₂). LCMS m/z 308,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 36: Quy trình tổng hợp *N*-(2,4-Điclobenzyl)-3-(benzylmetylamino)propanamit (hợp chất có công thức 3.4d)

Hợp chất có công thức 3.4d được tổng hợp theo quy trình E3 bằng cách sử dụng *N*-(4-clobenzyl)-3-clopropanamit 2.3d (0,37 mmol, 100 mg) và *N*-benzylmetylamin (3,7 mmol, 483 μ L). Tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM: MeOH(NH₃), 9,7:0,3 (thể tích/thể tích)). Hiệu suất: 80%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ : 8,90 (br s, 1H, NH); 7,38 (d, J = 1,9 Hz, 1H, H_{aro}); 7,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H_{aro}); 7,27-7,15 (m, 4H, H_{aro}); 7,10 (m, 2H, H_{aro}); 4,45 (d, J = 5,8 Hz, 2H, CH₂); 3,50 (s, 2H, CH₂); 2,70 (t, J = 6,1 Hz, 2H, CH₂); 2,45 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂); 2,18 (s, 3H, CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 172,5 (CO); 137,5 (C_{aro}); 134,8 (C_{aro}); 134,3 (C_{aro}); 133,7 (C_{aro}); 131,1 (C_{aro}); 129,2 (C_{aro}); 129,0 (C_{aro}); 128,4 (C_{aro}); 127,5 (C_{aro}); 127,3 (C_{aro}); 62,2 (CH₂); 53,1 (CH₂); 41,0 (CH₃); 40,5 (CH₂); 32,6 (CH₂). LCMS m/z 350,97, 354,96, 352,93 [M+H]⁺.

Ví dụ 37: Quy trình tổng hợp *N*-(3-clobenzyl)-3-(benzylmetylaminopropanamit (hợp chất có công thức 3.4e)

Hợp chất có công thức 3.4e được tổng hợp theo quy trình E3 bằng cách sử dụng *N*-(4-clobenzyl)-3-clopropanamit 2.3e (0,43 mmol, 100 mg) và *N*-benzylmetylamin (4,3 mmol, 555 μ L). Tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (DCM: MeOH(NH₃), 9,7:0,3 (thể tích/thể tích)). Hiệu suất: 68%. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ : 8,80 (br s, 1H, NH); 7,30-7,00 (m, 9H, H_{aro}); 4,40 (d, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂); 3,50 (s, 2H, CH₂); 2,70 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH₂); 2,48 (t, J = 5,6 Hz, 2H, CH₂); 2,20 (s, 3H, CH₃), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 172,5 (CO); 140,8 (C_{aro}); 137,5 (C_{aro}); 134,4 (C_{aro}); 129,9 (C_{aro}); 129,0 (C_{aro}); 128,5 (C_{aro}); 127,8 (C_{aro}); 127,5 (C_{aro}); 127,4 (C_{aro}); 125,9 (C_{aro}); 62,2 (CH₂); 53,1 (CH₂); 42,5 (CH₃); 40,1 (CH₂); 32,6 (CH₂). LCMS m/z 317.1, 319.1 [M+H]⁺.

Các hợp chất đã được chuyển hóa thành các muối hydroclorua của chúng bằng cách hòa tan trong MeOH, xử lý bằng HCl 1M cho tới khi pH=1 và sau đó làm khô lạnh.

Các ví dụ sinh học

1. Thử nghiệm gắn kết đối với thụ thể σ

Các thử nghiệm gắn kết σ được thực hiện theo Ganapathy et al.

(Ganapathy, M.E.; Prasad, P.D.; Huang, W.; Seth, P.; Leibach, F.H.; Ganapathy, V. Molecular và đặc điểm gắn kết phối tử của thụ thể sigma trong dòng tế bào bạch cầu lympho T ở người Jurkat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 289, 251-260). Thử nghiệm gắn kết σ_1 được thực hiện bằng cách ủ các màng tế bào Jurkat (10-20 mg protein mỗi ống) bằng [^3H](+)-pentazoxin (15 nM) và một khoảng trị số nồng độ của các hợp chất được thử nghiệm, ở 37°C trong 2 giờ, trong dung dịch đệm 5 mM Tris/HCl (pH = 7,4). Thử nghiệm gắn kết σ_2 được thực hiện bằng cách ủ các màng tế bào Jurkat (10-20 mg protein mỗi ống) bằng [^3H]-DTG (25 nM) với sự có mặt của (+)-pentazoxin (1 μM) để làm bão hòa các thụ thể σ_1 , và một khoảng trị số nồng độ của các hợp chất được thử nghiệm, nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trong dung dịch đệm 5 mM Tris/HCl (pH = 7,4). Thể tích thử nghiệm cuối cùng là 0,5 mL. Việc gắn kết được ngắt quãng bằng cách lọc nhanh qua dụng cụ lọc Wathman GF/B, sau đó được rửa bằng 5 x 1 mL dung dịch NaCl trong đá lạnh và được cho làm khô trước khi hoạt tính phóng xạ gắn kết được đo bằng cách đếm nhấp nháy lỏng. Gắn kết không đặc hiệu được xác định, trong cả hai thử nghiệm, trong cùng các điều kiện, nhưng với sự có mặt của 10 μM haloperidol không được đánh dấu. Hằng số ức chế (K_i) được tính toán từ trị số IC_{50} theo phương pháp của Cheng và Prusoff (Cheng, Y.; Prusoff, W.H. Mối liên hệ giữa hằng số ức chế (K_i) và nồng độ của chất ức chế tạo ra mức ức chế 50 % (IC_{50}) phản ứng enzym. *Biochem Pharmacol.* 1973, 22 (23), 3099–108):

$$K_i = \frac{\text{IC}_{50}}{1 + \frac{L}{K_d}}$$

trong đó IC_{50} = nồng độ ức chế ở 50%

L = Nồng độ của phối tử phóng xạ

K_d = Hằng số ái lực của phối tử phóng xạ

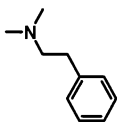
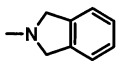
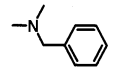
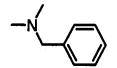
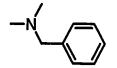
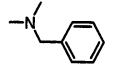
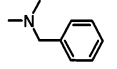
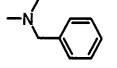
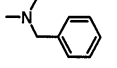
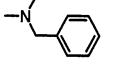
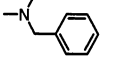
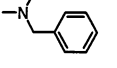
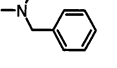
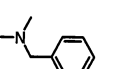
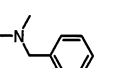
Thử nghiệm gắn kết σ_1 được thực hiện với [^3H](+)-pentazoxin ($L = 15 \text{ nM}$, $K_d = 16 \text{ nM}$) làm phối tử phóng xạ và thử nghiệm gắn kết σ_2 [^3H]-DTG ($L = 25 \text{ nM}$, $K_d = 80,84 \text{ nM}$).

Các kết quả của các thử nghiệm gắn kết sigma-1 và sigma-2 (tức là, trị số

K_i trung bình đối với 2 hoặc 3 thử nghiệm độc lập nhỏ hơn 10% độ lệch chuẩn) như được thể hiện trong các bảng 2, 3 và 4 dưới đây:

Bảng 2:

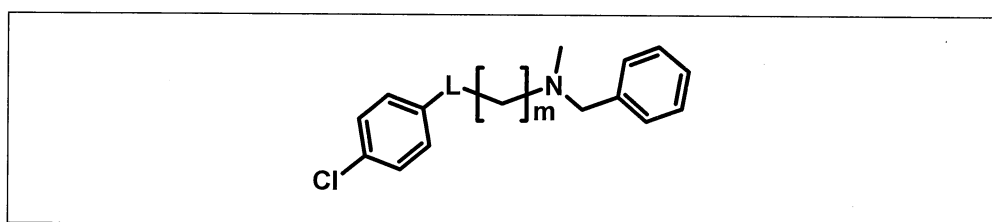
Hợp chất số*	X	m	-NR ₁ R ₂	Sigma 1 K_i (nM)	Sigma 2 K_i (nM)	Tỷ lệ σ_2/σ_1
3.1.2	4- <i>n</i> -Pr	3		3,7	160	43
3.1.3	4- <i>n</i> -Bu	3		7,3	49	7
3.1.4	4- <i>t</i> -Bu	3		1,6	nd	
3.1.5	4-CF ₃	3		1,4	98	70
3.1.6	4-F	3		20	470	24
3.1.7	2-Cl	3		47	> 1200	> 26
3.1.8	3-Cl	3		10	340	34
3.1.9	4-Cl	2		3,6	850	236
3.1.10	4-Cl	3		3,2	190	60
3.1.11	4-Cl	4		1,7	20	12

3.1.12	4-Cl	3		4,3	200	47
3.1.15	4-Cl	3		19	nd	
3.1.20	2-Br	3		42	> 1200	> 29
3.1.21	3-Br	3		3,9	350	90
3.1.22	4-Br	3		2,1	160	76
3.1.23	2,3-Cl	3		10	310	31
3.1.24	2,4-Cl	3		1,3	310	238
3.1.25	3,4-Cl	3		1,1	59	54
3.1.26	3,5-Cl	3		23	48	2
3.1.27	2-F-4-Br	3		2,9	Nd	
3.1.28	3-OCH ₃	3		40	> 1200	> 30
3.1.29	4-OCH ₃	3		37	> 1000	> 27
3.1.30	3- N(CH ₃) ₂	3		1,9		
3.1.31	4-CN	3		24	> 1200	> 50
3.1.32	4-NO ₂	3		4,3	360	84

3.1.34	3,4-Cl	2		6,5	110	17
3.1.36	4-CN	2		1,2	170	142
3.1.37	4-NO ₂	2		3,6	1400	389

*: các hợp chất được đánh giá là các muối hydroclorua của chúng.

Bảng 3:



Hợp chất số*	L	M	Sigma 1 K _i (nM)	Sigma 2 K _i (nM)	Tỷ lệ σ_2/σ_1
3.2a	SO ₂ NH	3	5,8	200	35
3.3a	NHCO	3	6,5	170	26
3.4a	CH ₂ NHCO	2	1,7	410	241
3.5a	CH ₂ NH	3	2,9	nd	-

*: các hợp chất được đánh giá là các muối hydroclorua của chúng.

Bảng 4:

Hợp chất số*	(X) _n	Sigma 1 K _i (nM)	Sigma 2 K _i (nM)	Tỷ lệ σ_2/σ_1

3.4b	4-NO ₂	2.3	6500	2826
3.4c	4-CN	5.6	1800	321
3.4d	2,4-Cl	2.3	120	52
3.4e	3-Cl	0.63	200	317

*: các hợp chất được đánh giá là các muối hydroclorua của chúng.

Nghiên cứu này cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế thể hiện ái lực sigma 1 tốt và là chọn lọc với sigma 2. Đặc biệt là các hợp chất 3.1.9, 3.1.24, 3.4b và 3.5a có ái lực sigma 1 trong khoảng nano phân tử (1,3 to 3,6 nM) và tính chọn lọc sigma 2/sigma 1 rất tốt nằm trong khoảng từ 236 đến 2826.

2. Hoạt tính chủ vận của phối tử thụ thể sigma-1 3.1.10 trong thử nghiệm suy giảm nhận thức do dizoxilpin

Hoạt tính của hợp chất 3.1.10 được đánh giá trên mức giảm suy giảm nhận thức do dizoxilpin đo được bằng cách sử dụng hai thử nghiệm về hành vi. Thử nghiệm này được thử nghiệm nếu hoạt tính chống mất trí nhớ có thể được khóa bởi việc điều trị trước bằng chất đối kháng thụ thể sigma-1 NE-100.

2.1 Kế hoạch nghiên cứu – Quy trình và nguyên liệu

2.1.1. Thiết kế thử nghiệm

- o Sáu mươi (60) con chuột được sử dụng. Thử nghiệm hành vi được bắt đầu một tuần sau khi các con chuột di chuyển trong thiết bị dành cho chuột AMYLGEM.
- o 5 nhóm điều trị được thiết kế và sử dụng như sau:

Nhóm điều trị	n
1. tá dược 1 + tá dược 2	12
2. dizoxilpin + tá dược 2	12
3. dizoxilpin (0,15 mg/kg trong khoang bụng) + Hợp chất có công thức 3.1.10 (0,5 mg/kg)	12
4. dizoxilpin (0,15 mg/kg trong khoang bụng) + Hợp chất có công thức 3.1.10 (0,5 mg/kg) + NE-100 (3 mg/kg)	12
5. dizoxilpin (0,15 mg/kg trong khoang bụng) + NE-100 (3 mg/kg)	12

Tổng số con chuột	60
-------------------	----

- Tá dược 1 là nước muối sinh lý dùng cho dizoxilpin, DMSO 2% trong nước cho hợp chất có công thức 3.1.10
- Các con chuột được sử dụng vào ngày thứ nhất trong thử nghiệm mô hình mê cung chữ Y và vào các ngày thứ 2 và 3 trong các thử nghiệm tránh né thụ động, với việc đào tạo ở ngày thứ 2 và lưu ở ngày thứ 3.
- Các hợp chất thử nghiệm, hợp chất có công thức 3.1.10 và/hoặc NE-100 được dùng 10 phút trước dizoxilpin (với liều 0,15 mg/kg trong khoang bụng) hoặc tá dược.
- Dizoxilpin hoặc tá dược 1 sử dụng 20 min trước khi thử nghiệm mô hình mê cung chữ Y vào ngày thứ 1.
- o Dizoxilpin hoặc tá dược 1 được dùng 20 phút trước khi đào tạo tránh bị động vào ngày thứ 2. Các thuốc không được tiên trước thử nghiệm lưu giữ vào ngày thứ 3.
- Chương trình thử nghiệm chung được thực hiện trong loạt thử nghiệm duy nhất.
- Các xử lý được chọn ngẫu nhiên.

2.1.2. Các con chuột

Các con chuột đực Thụy sỹ, 6 tuần tuổi và trọng lượng 30-35 g, từ JANVIER (Saint Berthevin, France), được nuôi theo nhóm cho ăn và uống nước tùy thích, trừ trong thời gian thử nghiệm. Các con chuột được giữ ở nhiệt độ và độ ẩm được kiểm soát bởi dụng cụ dùng cho động vật chu trình 12 giờ/12 giờ sáng:tối (sáng từ 7:00 giờ). Các thử nghiệm về thói quen được thực hiện trong khoảng thời gian từ 09:00 sáng đến 05:00 chiều, trong phòng thử nghiệm có điều hòa không khí và giảm âm thanh, các con chuột này được tạo thói quen trong ít nhất 30 phút. Các con chuột này được đánh số bằng cách đánh dấu vào đuôi của chúng bằng cách sử dụng dụng cụ đánh dấu không xóa được và bị giết ngay sau khi ở buồng lưu giữ tránh bị động.

2.1.3. Các hợp chất thử nghiệm

- Hợp chất có công thức 3.1.10 của ví dụ 10 nêu trên.
- Dizoxilpin ((+)-MK-801 maleat, CAS #77086-22-7, mẻ 9A/124751) của Tocris Bioscience.
- NE-100 hydroclorua (CAS #149409-57-4, batch 1B/124951) của Tocris Bioscience.

Tất cả các hợp chất được tiêm vào khoang bụng theo thể tích là 100 μ L cho mỗi 20 g thể trọng, tương ứng 5 mL/kg.

2.1.4. Tính ngẫu nhiên của việc điều trị

Việc điều trị ở các con chuột được thử nghiệm trong một loạt được làm đối trọng.

2.1.5. Tử vong

Không có con chuột nào bị tử vong sau khi tiêm hoặc trong quá trình thử nghiệm hành vi.

2.2. Phân tích hành vi

2.2.1. Khả năng thay thế tự phát

Các con chuột được thử nghiệm khả năng thay thế tự phát trong mô hình mê cung chữ Y, chỉ số trí nhớ ngắn hạn. Mô hình mê cung chữ Y được làm bằng nhựa polyvinylclorua xám. Mỗi nhánh dài 40 cm, cao 13 cm, rộng 3 cm ở mặt đáy, rộng 10 cm ở mặt trên, và hội tụ ở góc có cạnh đều. Mỗi con chuột được đặt ở đầu cuối của nhánh và được cho di chuyển tự do qua mô hình mê cung trong thời gian 8'. Một loạt di chuyển ở nhánh, bao gồm khả năng quay trở lại nhánh tương tự, được kiểm tra bằng mắt thường. Sự thay thế được xác định là di chuyển tất cả ba nhánh liên tục. Số thay thế tối đa là tổng số di chuyển nhánh trừ hai và phần trăm thay thế được tính toán như sau: (lần thay thế thực tế/ lần thay thế tối đa) x 100. Các thông số bao gồm phần trăm thay thế (chỉ số ghi nhớ) và tổng di chuyển nhánh (chỉ số thăm dò).

Các con chuột thể hiện tập tính cực (mức thay thế < 20% hoặc > 90% hoặc số di chuyển nhánh < 10) thường được loại bỏ ra khỏi tính toán. Do đó, 2 con

chuột được loại bỏ.

2.2.2. Thử nghiệm tránh né thụ động qua từng nấc

Thiết bị gồm hộp có hai ngăn (cao $15 \times 20 \times 15$ cm) với một ngăn được chiếu sáng bằng tường polyvinylclorua trắng và ngăn còn lại được làm tối bằng tường polyvinylclorua đen và sàn cứng. Cánh cửa phân cách phân tách mỗi ngăn. Đèn 60 W được đặt 40 cm phía trên thiết bị chiếu sáng ngăn màu trắng trong quá trình thử nghiệm. Sóc ở chân (0,3 mA trong 3 giây) có thể được cấp cho sàn cứng bằng cách sử dụng bộ tạo sốc (Lafayette Instruments, Lafayette, USA). Cánh cửa phân cách đầu tiên được đóng trong thời gian tập luyện. Mỗi con chuột được đặt trong ngăn màu trắng. Sau 5 giây, cửa được nâng lên. Khi con chuột đi vào ngăn tối và đặt tất cả chân của nó vào sàn cứng, cánh cửa được đóng lại và sốc ở chân được cung cấp trong 3 giây. Độ trễ từng nấc (độ trễ sử dụng bước vào ngăn tối) và số phát âm được ghi lại. Thử nghiệm lưu giữ được thực hiện sau 24 giờ. Mỗi con chuột được đặt lại vào ngăn màu trắng. Sau 5 giây, cửa được mở ra. Độ trễ theo nấc được ghi lại đến 300 giây. Khi con chuột đi vào ngăn tối hoặc 300 giây trôi qua (do đó chúng được đặt bằng tay vào đó), độ trễ trốn thoát (độ trễ đi ra khỏi ngăn tối) được ghi lại đến 300 giây.

2.2.3. Phân tích thống kê

Tất cả trị số, ngoại trừ độ trễ tránh bị động, được biểu diễn số trung bình $\pm$ S.E.M. Phân tích thống kê được thực hiện bằng cách sử dụng hai cách ANOVA (trị số F), với việc điều trị bằng kiểu gen và peptit như yếu tố độc lập, tiếp đó bằng thử nghiệm nhiều so sánh post hoc của Dunn.

Độ trễ tránh bị động không tiếp theo sự phân bố Gaussian, vì thời gian giới hạn trên được thiết lập. Do đó, chúng được phân tích bằng cách sử dụng Kruskal-Wallis không có tham số ANOVA (trị số H), tiếp đó là thử nghiệm nhiều so sánh Dunn.

$p < 0,05$ được coi là có giá trị thống kê.

2.3. Kết quả

Kết quả của thử nghiệm tránh né thụ động và thay thế liên tục được thể

hiện trên các Fig.1a và Fig.1b.

Hợp chất có công thức 3.1.10 làm giảm đáng kể sự suy giảm nhận thức do dizoxilpin, ở liều 0,5 mg/kg trong thử nghiệm mô hình mê cung chữ Y và trong thử nghiệm tránh né thụ động. Hiệu quả có lợi của hợp chất 3.1.10 trong hai thử nghiệm được ngăn chặn bởi việc điều trị bằng chất chủ vận sigma-1 NE-100 ở liều 3 mg/kg, tránh tác dụng của chính nó.

Các kết quả này chứng minh hiệu quả đối với thụ thể sigma-1 của hợp chất 3.1.10.

3. Thử nghiệm để đánh giá hoạt tính của hợp chất 3.1.10 *in vivo* ở mẫu động vật gặm nhấm MS

Bệnh viêm não tủy tự miễn thử nghiệm (EAE) là mẫu của bệnh đa xơ cứng rõ ràng ở động vật (MS), bệnh mất khả năng do hủy myelin của hệ thần kinh trung ương được đặc trưng bởi tác dụng không thích hợp của các tế bào T và B có hoạt tính.

Vật liệu và phương pháp

Các con chuột SJL/J được mua từ Janvier (Le Genest-St-Isle, France) và được nuôi trong điều kiện bảo vệ thông thường ở Pasteur Institute (Lille, France). Tất cả quy trình thử nghiệm và quy trình là tương hợp với European Communities Council Directives, 24 November 1986 (86/609/EEC) và được chứng minh bởi Ủy ban đạo đức địa phương (CEEA 102009R). Các nỗ lực được tạo ra để làm giảm thiểu số con chuột được sử dụng và sự đau đớn của chúng. Các con chuột mà bị liệt nhẹ chân sau (giai đoạn lâm sàng 3) được tách riêng, và bù nước và cấp thức ăn.

Cảm ứng và điều trị EAE. Phương pháp cảm ứng EAE là giống phương pháp được công bố trên đây (Lee-Chang et al., Immunol Lett. 2011 Mar 30; 135(1-2):108-17). Các con chuột SJL/J cái 9 tuần tuổi ngẫu nhiên được tiêm dưới da vào cổ bằng dung dịch chứa 100 µg peptit protein myelin proteolipit (PLP)₁₃₉₋₁₅₁ và thể tích tương đương của chất phụ trợ Freund (FCA) chứa 4mg/mL Mycobacterium tuberculosis H37RA bị bất hoạt do nhiệt (Difco Laboratories,

Detroit, MI, USA) vào ngày thứ 0. Hơn nữa, chuột nhận 0,3 μ g độc tố *Bordetella pertussis* (BPT) (Sigma-Aldrich, Saint Louis, MI, USA) trong khoang bụng vào các ngày 0 và 3. Các con chuột Sham chỉ nhận tiêm nước muối. Các con chuột SJL/J chỉ nhận FCA và BPT cũng có trong các thử nghiệm.

Hợp chất có công thức 3.1.10 được hòa tan trong nước muối sinh lý. Các con chuột đối chứng nhận một liều sử dụng dung dịch nước muối (tá dược).

Đối với việc đánh giá hoạt tính của σ_1 , việc điều trị trước bằng BD1047 (N'-[2-(3,4-điclophenyl)etyl]-N,N,N'-trimetyletan-1,2-điamin; Costa B.R., Radesca L., Di Paolo L., Bowen W.D. J. Med. Chem. 1992, 35, 38-47) hoặc nước muối, trong khoang bụng) được dùng 20 phút trước khi nhận hợp chất 3.1.10 (trong khoang bụng). Việc tiêm được thực hiện bắt đầu là EAE (tức là, cấp độ =2) và tiếp theo là sau 14 ngày. Thử nghiệm lâm sàng tiếp theo 35 ngày. Ba nhóm khác nhau, EAE-tá dược, EAE-hợp chất có công thức 3.1.10 (1 mg/kg), và EAE-DB1047 (10 mg/kg) hợp chất có công thức 3.1.10 (1 mg/kg) được sử dụng cho mỗi thử nghiệm với 7 con chuột cho mỗi nhóm điều trị.

Để điều trị ngăn ngừa, tiêm hợp chất 3.1.10 riêng lẻ trong khoang bụng được thực hiện vào ngày thứ 0 (D0). Ba nhóm khác nhau, EAE-tá dược, EAE-hợp chất có công thức 3.1.10 (0,5 mg/kg), và EAE-hợp chất có công thức 3.1.10 (1 mg/kg), được sử dụng cho mỗi thử nghiệm với 13-15 con chuột cho mỗi nhóm điều trị.

Để điều trị dứt hẳn, việc dùng qua đường miệng được thực hiện với khởi điểm là EAE (tức là, cấp độ =2) và việc điều trị được tiếp tục tiếp theo trong 14 ngày. Thử nghiệm lâm sàng tiếp theo 70 ngày. Ba nhóm khác nhau, EAE-tá dược, EAE-hợp chất có công thức 3.1.10 (0,5 mg/kg), và EAE-hợp chất có công thức 3.1.10 (1 mg/kg), được sử dụng cho mỗi thử nghiệm với 7 con chuột cho mỗi nhóm điều trị.

Các con chuột cho thấy không có tác dụng phụ độc rõ ràng của quy trình điều trị bất kỳ.

Đánh giá lâm sàng. Thể trọng và các dấu hiệu lâm sàng của EAE được xác

định hàng ngày. Độ nghiêm ngặt của triệu chứng lâm sàng được ghi lại trên cơ sở hệ điểm thần kinh học tiêu chuẩn đối với EAE, như sau: cấp độ 0, không mắc bệnh; cấp độ 1, nhược trương đuôi mức trung bình và/hoặc dáng đi hơi vụng về; cấp độ 2, nhược trương đuôi và/hoặc dáng đi vụng về; cấp độ 3, hơi liệt nhẹ chân sau; cấp độ 4, liệt hai chi dưới; cấp độ 5, liệt cả bốn chi. Điểm số được thực hiện theo kiểu mù.

Kỹ thuật sinh hóa sử dụng chủ yếu trong miễn dịch học để phát hiện sự hiện diện của một kháng thể hoặc kháng nguyên trong một mẫu huyết thanh (ELISA). Các con chuột được làm hôn mê sâu bằng cách tiêm trong khoang bụng pentobarbital. Các mẫu huyết thanh được chuẩn bị từ máu ngoại biên thu được bằng cách chích ở tim ngay sau khi truyền dịch. Sự miễn dịch hoạt động được xác định bằng cách đo chống lại PLP₁₃₉₋₁₅₁.

Kháng thể IgG (Ab), như nêu trên (El Behi et al., (2007), J Neuroimmunol 182:80-8).

Các kết quả

Giá trị của thử nghiệm hoạt tính $\sigma 1$ khẳng định rằng các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính qua thụ thể $\sigma 1$. Kết quả được thể hiện ở Fig.2.

Thử nghiệm bằng cách sử dụng hợp chất có công thức 3.1.10 để điều trị ngăn ngừa cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong việc trì hoãn sự khởi phát EAE ở chuột. Kết quả được thể hiện trên Fig.3.

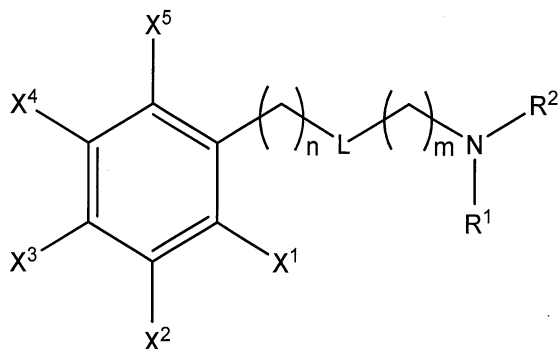
Thử nghiệm sử dụng hợp chất có công thức 3.1.10 điều trị bệnh cho thấy rằng các hợp chất theo sáng chế là hữu ích trong việc làm thuyên giảm các triệu chứng của EAE ở chuột. Kết quả được thể hiện trên Fig.4.

EAE là kiểu bệnh đa xơ cứng (MS) rõ ràng ở chuột, bệnh mất khả năng do hủy myelin của hệ thần kinh trung ương đặc trưng bởi tác dụng không thích hợp của các tế bào T và B hoạt hóa, các kết quả nêu trên cho thấy tính không hữu ích của các hợp chất theo sáng chế, đặc biệt là hợp chất 3.1.10, cụ thể trong việc điều trị và ngăn ngừa bệnh đa xơ cứng (MS) và bệnh liên quan đến thụ thể $\sigma 1$ nói chung.

Trong khi các phương án theo sáng chế đã được minh họa và mô tả, không dự định là các phương án này nhằm mục đích minh họa và mô tả tất cả các dạng có thể khác của sáng chế. Hơn nữa, các từ được sử dụng trong bản mô tả là các từ mô tả không nhằm làm giới hạn phạm vi bảo hộ và nó được hiểu là có thể thay đổi khác nhau mà không nằm ngoài phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức I:



và các muối được dụng và các solvat của chúng,
trong đó:

X^1 và X^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, xyano, nitro, di(C1-C4-alkyl)amino, -NHCOOR', và -COOR', trong đó R' là metyl, etyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl hoặc *tert*-butyl;

X^2 , X^3 , X^4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, C1-C4-alkyl, C1-C4-haloalkyl, C1-C4-alkoxy, xyano, nitro, di(C1-C4-alkyl)amino, -NHCOOR', và -COOR', trong đó R' là metyl, etyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *iso*-propyl, *iso*-butyl hoặc *tert*-butyl; với điều kiện là ít nhất một trong số X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 không phải là hydro và ít nhất một trong số X^2 , X^3 , X^4 này không phải là C1-C4-alkoxy;

L là -NHC(O)- hoặc -NHSO₂- ;

n là 1;

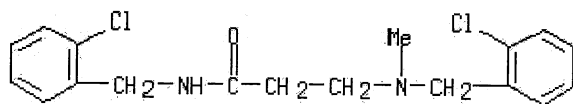
m là 2, 3, 4 hoặc 5;

R^1 là alkyl, và

R^2 là arylalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, xycloalkylalkyl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó gốc vòng của arylalkyl hoặc xycloalkylalkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ halogen; hoặc

R^1 và R^2 cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào nhóm isoindolinyll tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ C1-C2 alkyl và halogen ; và

hợp chất có công thức I không là hợp chất có công thức sau:



2. Hợp chất theo điểm 1 và các muối được dụng hoặc các solvat của chúng, trong đó:

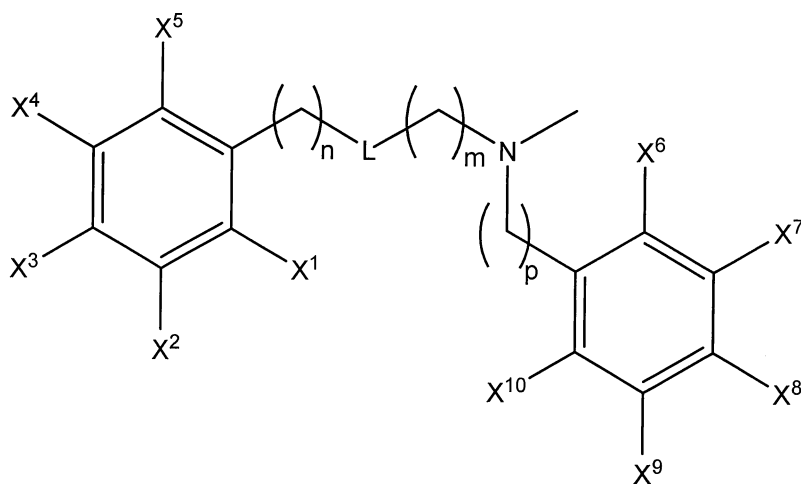
n là 1 và L là $-NHC(O)-$.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, và các muối được dụng hoặc solvat của chúng, trong đó R^1 là metyl.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, và các muối được dụng hoặc các solvat của chúng, trong đó R^2 là aryl-C1-C2-alkyl có 5 hoặc 6 cạnh.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, và các muối được dụng hoặc các solvat của chúng, trong đó m là 2, 3 hoặc 4.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất này có công thức III:



III

và các muối được dụng và các solvat của chúng, trong đó:

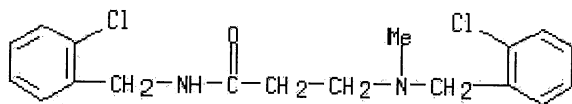
$X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, L, n$ và m là như được xác định theo điểm bất kỳ trong

số các điểm nêu trên;

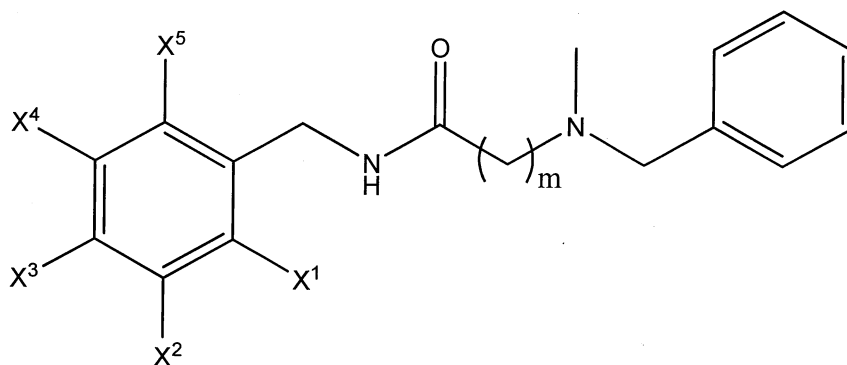
p là 1 hoặc 2;

$X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}$ độc lập được chọn từ H, halogen; và

hợp chất có công thức I không là hợp chất có công thức sau:



7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức V:



(V).

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

4-(benzylmetylamino)-N-(4-clophenyl)butanamit,

N-(4-clobenzyl)-3-(benzylmetylamino)propanamit,

N-(4-nitrobenzyl)-3-(benzylmetylamino)propanamit,

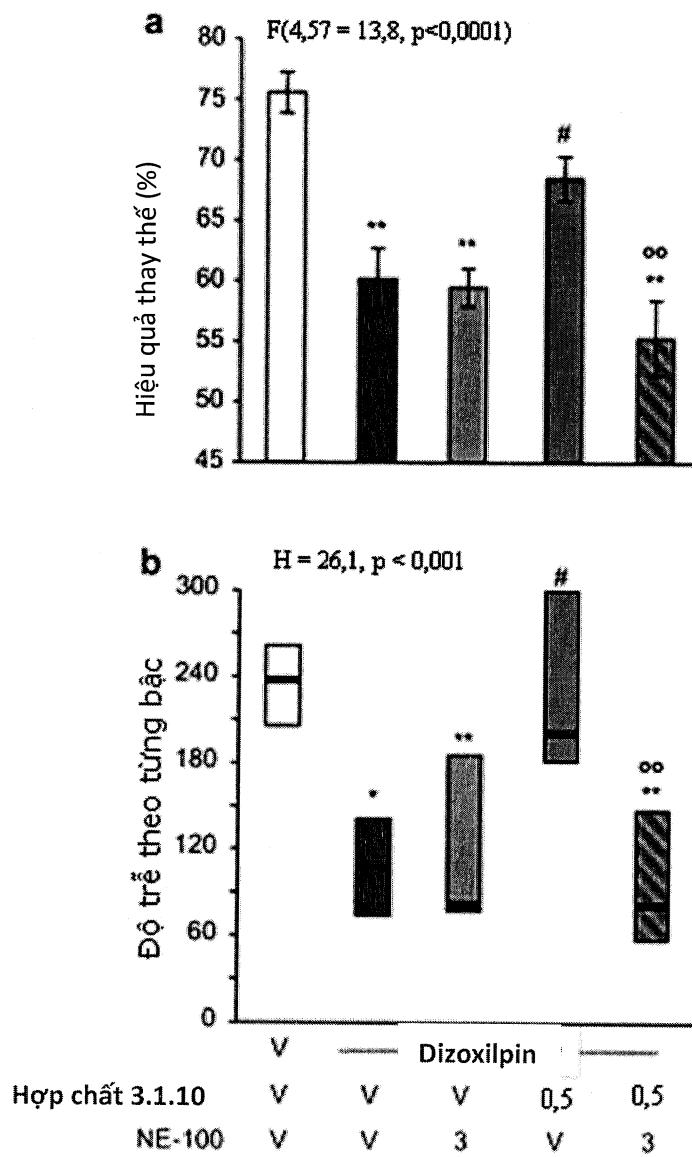
N-(4-xyanobenzyl)-3-(benzylmetylamino)propanamit,

N-(2,4-điclobenzyl)-3-(benzylmetylamino)propanamit, và

N-(3-clobenzyl)-3-(benzylmetylamino)propanamit.

9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng và ít nhất một chất mang, chất pha loãng, tá dược và/hoặc chất phụ trợ dược dụng.

10. Chế phẩm chẩn đoán hình ảnh chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng và ít nhất một chất mang, chất pha loãng, tá dược và/hoặc chất phụ trợ dược dụng.



* $p < 0,05$,

** $p < 0,01$ so với nhóm được xử lý (Tá dược (V) + Tá dược (V)),

$p < 0,05$ so với nhóm được xử lý (Dizoxilpin+V),

oo $p < 0,01$ so với nhóm được xử lý (Dizoxilpin+ Hợp chất 3.1.10).

Fig. 1

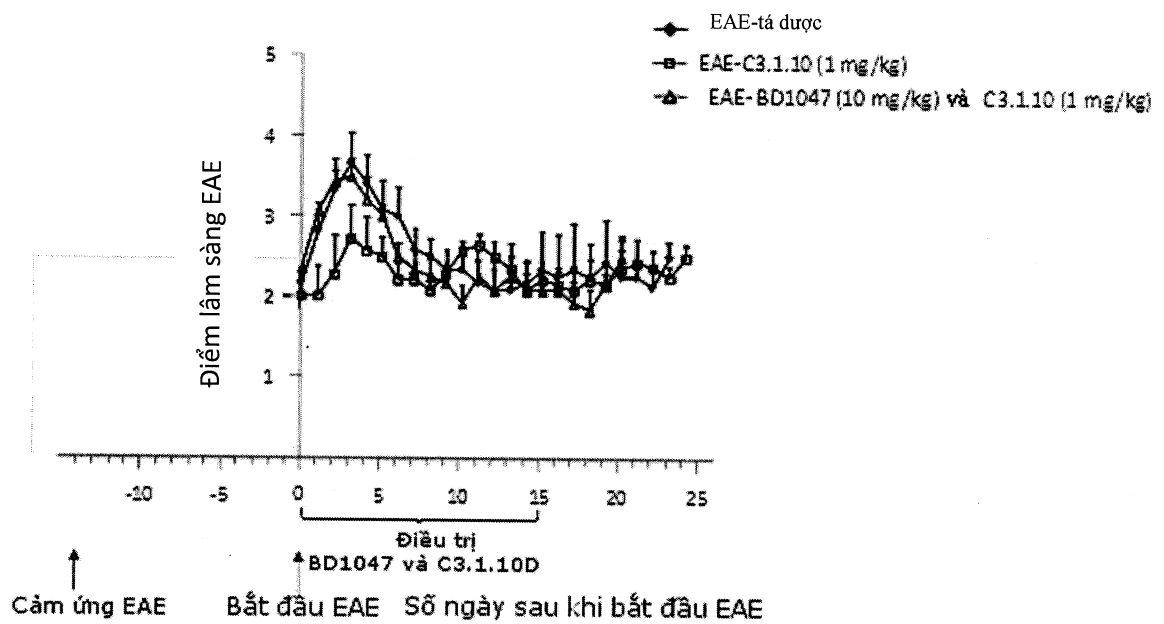


Fig.2

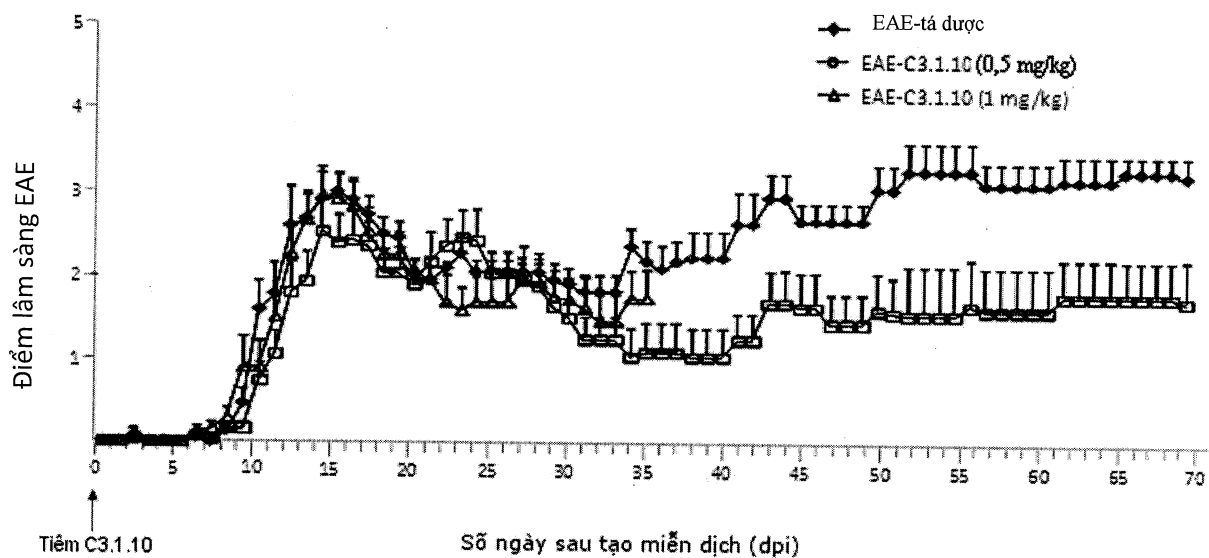


Fig.3

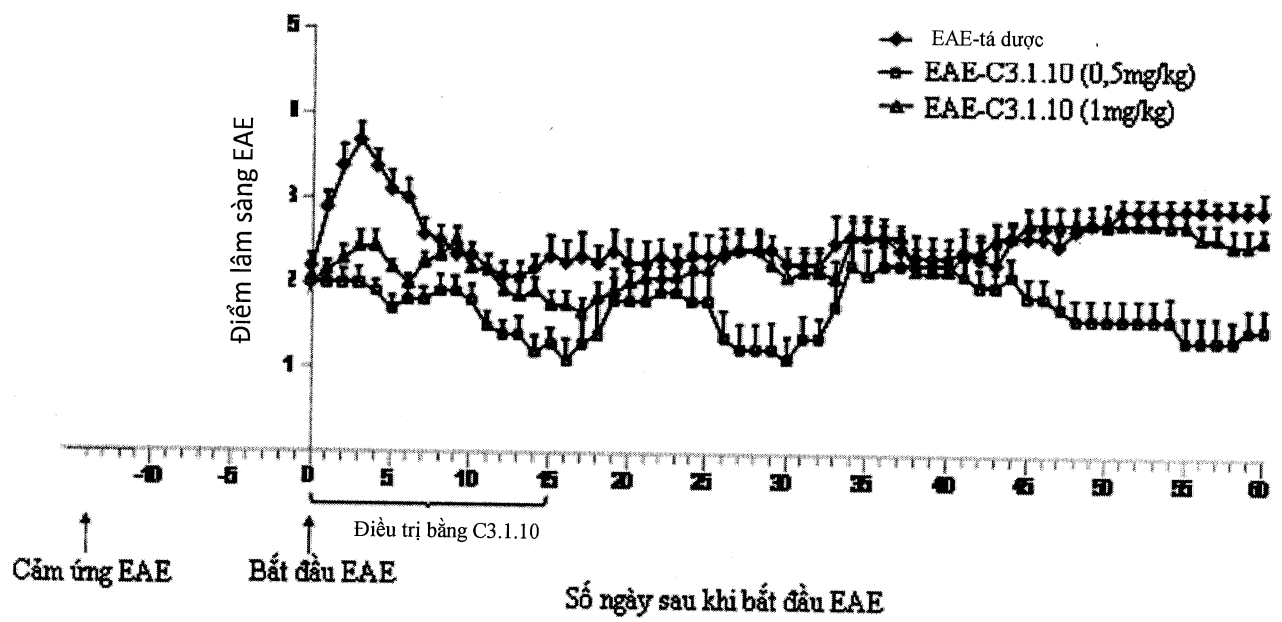


Fig.4