



(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) 
1-0019338

(51)⁷ **C07C 211/26, 211/25, A61K 31/13,**
A61P 3/04, 25/24

(13) **B**

(21)	1-2014-02246	(22)	31.12.2012		
(86)	PCT/US2012/072283	31.12.2012	(87)	WO2013/102195	04.07.2013
(30)	61/582,201	30.12.2011	US		
(45)	25.07.2018	364	(43)	25.11.2014	320
(73)	REVIVA PHARMACEUTICALS, INC. (US) 5941 Optical Court, Suite 215, San Jose, CA 95138, United States of America				
(72)	BHAT, Laxminarayan (IN), ADIEY, Kouacou (CI), BHAT, Seema Rani (IN)				
(74)	Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)				

(54) **HỢP CHẤT PHENYLXYCLOALKYLMETYLAMIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất phenylxycloalkylmetylamin và dược phẩm chứa hợp chất phenylxycloalkylmetylamin này. Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh béo phì và trầm cảm cũng như các chỉ định đối với bệnh kèm theo liên quan đến bệnh béo phì và trầm cảm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất phenylxycloalkylmetylamin và dược phẩm chứa hợp chất phenylxycloalkylmetylamin này. Hợp chất phenylxycloalkylmetylamin là hữu ích trong việc điều trị bệnh béo phì, trầm cảm và các chỉ định đối với bệnh kèm theo liên quan đến bệnh béo phì.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Béo phì là một bệnh mạn tính tác động đến hàng triệu người trên toàn thế giới, nhất là ở các nước phát triển. Bệnh này được xác định bằng lượng mỡ trong cơ thể dư thừa quá mức và thường được đánh giá bằng cách tính chỉ số khối cơ thể BMI (body mass index) của mỗi cá nhân. Nếu như chỉ số BMI của một người nào đó bằng 30 hoặc cao hơn, thì người đó được gọi là béo phì. Béo phì có thể gây ra nhiều vấn đề về sức khỏe một cách trực tiếp hoặc gián tiếp, ví dụ như bệnh tiểu đường typ 2, bệnh tim mạch vành, cao triglycerit huyết, cao huyết áp và ngất. Béo phì cũng làm gia tăng nguy cơ một số loại ung thư. Nam giới béo phì có khả năng tử vong do ung thư đại tràng, trực tràng và ung thư tiền liệt tuyến cao hơn so với người cùng mắc các bệnh này có trọng lượng cơ thể bình thường. Nữ giới béo phì có khả năng tử vong do ung thư túi mật, vú, tử cung, cổ tử cung và buồng trứng cao hơn so với nữ giới không bị béo phì. Tử vong do một số loại ung thư có thể có khả năng dễ xảy ra hơn vì béo phì khiến cho ung thư khó phát hiện hơn ở các giai đoạn sớm (ví dụ, khối bướu nhỏ ban đầu của ung thư vú có thể không sờ thấy được ở phụ nữ béo phì). Các nghiên cứu gần đây cho thấy, béo phì làm gia tăng nguy cơ mắc bệnh sa sút trí tuệ kiểu Alzheimer. Bệnh và các vấn đề sức khỏe khác liên quan đến béo phì bao gồm: bệnh túi mật, bệnh sỏi mật, viêm xương khớp, gút hoặc đau khớp, chứng ngưng thở lúc ngủ, các vấn đề về tâm lý và xã hội.

Béo phì do nhiều yếu tố gây ra, mà yếu tố quan trọng nhất là gen. Đây là một yếu tố liên quan đến béo phì mà các cá thể không kiểm soát được. Các yếu tố quan trọng khác liên quan đến béo phì là: cơ chế tích mỡ; sự cân bằng giữa năng lượng hấp thu và năng lượng tiêu thụ; lối sống của cá thể: các thói quen ăn uống và luyện tập; và những tác động về tâm lý, văn hóa và kinh tế xã hội. Bất chấp sự tiến triển có vẻ như

không thể thay đổi của bệnh, vẫn có những tiến bộ giới hạn về dược lý trị liệu đối với tình trạng này. Dược chất để điều trị béo phì có thể được phân ra thành 3 nhóm: nhóm dược chất làm giảm hấp thu thức ăn hoặc ức chế sự thèm ăn; nhóm dược chất làm thay đổi sự chuyển hóa hoặc phong bế sự hấp thụ chất béo; và nhóm dược chất làm gia tăng sự sinh nhiệt. Hiện nay, chỉ có hai dược chất được FDA chấp thuận trong việc điều trị lâu dài bệnh béo phì và chúng là orlistat phong bế hấp thụ chất béo (XENICAL®) và sibutramin ức chế sự thèm ăn (MERIDIA®). Dược chất kết hợp sinh nhiệt duy nhất đã được thử nghiệm đó là ephedrin và cafein, nhưng phác đồ điều trị này còn chưa được các cơ quan quản lý thông qua.

Chất phong bế hấp thụ chất béo, orlistat tác động ở đường dạ dày - ruột bằng cách phong bế enzym cần thiết để tiêu hóa chất béo. Thay vì được hấp thụ từ ruột, có tới một phần ba lượng chất béo con người tiêu thụ sẽ được bài tiết ra theo phân. Ngoài ra, orlistat cũng phong bế sự hấp thụ các vitamin cần thiết hòa tan trong mỡ A, D, E và K, cũng như beta-caroten. Đây là một trong những hạn chế chính của dược chất này trong sử dụng lâu dài để điều trị béo phì. Các tác dụng phụ khác được thông báo phổ biến nhất đối với thuốc orlistat đó là đầy hơi, tiêu chảy và phân dầu.

Ở nhóm dược chất ức chế sự thèm ăn, một số dược chất noradrenergic và serotonergic thuộc về họ 2-arylethylaminhiện đang có sẵn trên thị trường để điều trị béo phì. Các dược chất noradrenergic như phenylpropanolamin, (ACUTRIM®, DEXATRIM®), diethylpropion (TENUATE®) và phentermin (FASTIN®, IONAMIN®) được chấp nhận trong việc điều trị ngắn hạn bệnh béo phì. Trong khi đó, chất sibutramin thuộc hệ noradrenergic và serotonergic (MERIDIA®) là dược chất duy nhất hiện nay được chấp nhận trong việc điều trị lâu dài bệnh béo phì thuộc loại ức chế sự thèm ăn. Sibutramin có khung xyclobutanmetylamin và chính khung này chịu trách nhiệm chính về các đặc tính dược lý đặc thù của nó.

Trong 10 năm qua, đã có nhiều báo cáo được công bố về việc có thể sử dụng của sibutramin, riêng biệt hoặc kết hợp với các chất điều trị khác, để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh và/hoặc rối loạn khác nhau ngoài bệnh béo phì (xem tài liệu: Montana, J. G., tài liệu patent số WO 2004/058237; Lulla, A. et al., tài liệu patent số WO 2004/096202; Jerussi, T. P. et al., tài liệu patent số WO 02/060424; Senanayake,

C. H. et al., tài liệu patent số WO 01/51453; Heal, D. J., tài liệu patent số WO 01/00205; Birch, A. M. et al., tài liệu patent số WO 01/00187; Mueller, P., tài liệu patent số WO 00/32178; Bailey, C., tài liệu patent số WO 98/11884; Kelly, P., tài liệu patent số WO 98/13034). Ví dụ: điều trị buồn nôn, nôn và các tình trạng liên quan; rối loạn chức năng nhận thức; rối loạn ăn uống; tăng cân; hội chứng ruột kích thích; rối loạn ám ảnh cưỡng chế; dính kết tiểu cầu; chứng ngưng thở, rối loạn cảm xúc như rối loạn thiếu chú ý, trầm cảm và lo âu; rối loạn chức năng sinh dục nam và nữ; hội chứng chân không nghỉ; viêm xương khớp; lạm dụng chất gây nghiện bao gồm nghiện nicotin và cocain; chứng ngủ rũ; chứng đau như đau do bệnh thần kinh, bệnh thần kinh đái tháo đường và chứng đau mạn tính; chứng đau nửa đầu; rối loạn chức năng não bộ; các rối loạn mạn tính như hội chứng tiền kinh nguyệt; và chứng không tiết chế được.

Nói chung, sibutramin có nhiều lợi ích trong việc điều trị nhờ các đặc tính dược lý đặc trưng của nó. Tuy nhiên, việc dùng sibutramin trong việc điều trị béo phì cũng như các bệnh và rối loạn khác hiện nay không được sử dụng một cách đầy đủ do một số nhược điểm và tác dụng phụ không mong muốn liên quan với dược chất. Các tác dụng phụ cơ bản đã được thông báo, một số trường hợp gây đe dọa cuộc sống, bao gồm tăng huyết áp và các tác dụng phụ xuất phát từ sự tương tác dược chất – dược chất, ví dụ, hội chứng serotonin. Phần lớn các tác dụng phụ này, trong chừng mực nhất định, đều có nguồn gốc từ sự chuyển hóa. Sibutramin gây ra tác dụng dược lý của nó chủ yếu thông qua các chất chuyển hóa amin thứ phát (M_1) và tiên phát (M_2) của nó. Sibutramin được chuyển hóa ở gan chủ yếu thông qua các isozym xytocrom P450 (3A4), thành các chất chuyển hóa đesmetyl, M_1 và M_2 . Các chất chuyển hóa hoạt tính này được chuyển hóa tiếp theo bằng quá trình hydroxyl hóa và kết hợp với các chất chuyển hóa không có hoạt tính dược lý, M_5 và M_6 . Thời gian bán thải của các chất chuyển hóa tiên phát và thứ phát có hoạt tính dược lý M_1 và M_2 lần lượt là 14 và 16 giờ. Rõ ràng, một số báo cáo khoa học chỉ ra rằng, xytocrom P450 đã trung gian cho quá trình chuyển hóa và thời gian bán thải dài của các chất chuyển hóa hoạt tính (M_1 và M_2) chịu trách nhiệm chính về tác dụng phụ như tăng huyết áp và các tác dụng phụ khác do bởi sự tương tác dược chất – dược chất của sibutramin.

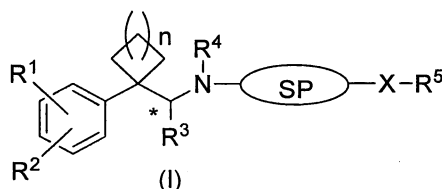
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, có nhu cầu và yêu cầu cần phải tạo ra dược chất ức chế sự thèm ăn an toàn và hiệu quả trong việc điều trị béo phì. Dược chất lý tưởng thuộc loại này cần phải có hoạt tính ức chế sự thèm ăn hiệu quả, có tác dụng làm giảm mỡ xác định, dung nạp tốt trong sử dụng cấp và lâu dài và có tác dụng phụ được giảm bớt khi so sánh với sibutramin và phentermin. Mục đích của sáng chế là nhằm đạt được nhu cầu nêu trên.

Sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất phenylxycloalkylmetylamin. Dược phẩm này là hữu ích trong việc điều trị béo phì và các tình trạng bệnh liên quan kèm theo và bệnh trầm cảm và các tình trạng bệnh liên quan kèm theo. Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất phenylxycloalkylmetylamin này. Sáng chế còn bộc lộ phương pháp sử dụng hợp chất phenylxycloalkylmetylamin. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa hợp chất phenylxycloalkylmetylamin trong việc điều trị hoặc phòng ngừa béo phì và các bệnh và/hoặc rối loạn kèm theo và trong việc điều trị hoặc phòng ngừa trầm cảm và các bệnh và/hoặc rối loạn kèm theo.

Hợp chất theo sáng chế có lợi thế nhờ bởi profin về chuyển hóa, dược động học và dược lý của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất phenylxycloalkylmetylamin có công thức cấu trúc (I):



hoặc chất đồng phân hoặc muối dược dụng của hợp chất này, trong đó:

n bằng 0, 1, 2, 3, 4, hoặc 5;

SP là nhóm đệm, trong đó nhóm đệm là C_{1-6} alkylen và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của C_{1-6} alkylen tùy ý được thế bởi O, S, hoặc NR^6 , trong đó R^6 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

X là O, S, NR^6 hoặc $S(O)(O)$;

mỗi một R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, aryl, arylalkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, axylalkyloxycarbonyl, axyloxyalkyloxycarbonyl, axylalkyloxycarbonylamino, axyloxyalkyloxycarbonylamino,

C₁₋₆ alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkoxy, alkoxycarbonylalkylamino, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylthio, amino, alkylamino, arylalkylamino, dialkylamino, arylalkoxy, arylalkoxycarbonylalkoxy, arylalkoxycarbonylalkylamino, aryloxy carbonyl, aryloxy carbonylalkoxy, aryloxy carbonylalkylamino, cacboxy, cacbamoyl, cacbamat, cacbonat, xyano, halo, heteroaryloxy carbonyl, hydroxy, phosphat, phosphonat, sulfat, sulfonat hoặc sulfonamit; R¹, R², R³, R⁴ và R⁵ tùy ý được thế bởi các chất đồng vị ²H (đơteri), ³H (triti), ¹³C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S và ³⁶Cl; và

Ký hiệu “*” dùng để chỉ cacbon có khả năng quay quang.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm chất đồng phân (R), chất đồng phân (S) và hỗn hợp của chất đồng phân (R) và chất đồng phân (S).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất và dược phẩm là hữu ích để điều trị béo phì cũng như bệnh và/hoặc rối loạn liên quan kèm theo. Sáng chế còn bộc lộ phương pháp điều trị béo phì cũng như bệnh và/hoặc rối loạn liên quan kèm theo. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế các chất ức chế sự thèm ăn.

Định nghĩa

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và/hoặc liên kết kép và do đó, có thể tồn tại ở dạng chất đồng phân lập thể, như chất đồng phân liên kết kép (tức là, chất đồng phân hình học), chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang. Do đó, các cấu trúc hóa học mô tả ở đây bao gồm tất cả mọi chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân lập thể có thể của các hợp chất minh họa bao gồm cả dạng tinh khiết theo kiểu đồng phân lập thể (ví dụ, tinh khiết theo kiểu đồng phân hình học, tinh khiết theo kiểu đồng phân đối ảnh hoặc tinh khiết theo kiểu đồng phân không đối quang) và hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân lập thể. Hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân lập thể có thể được tách thành chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân lập thể cấu thành nhờ sử dụng kỹ thuật tách hoặc kỹ thuật tổng hợp không đối xứng đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể tồn tại ở một số dạng hỗn biến bao gồm dạng enol, dạng keto và hỗn hợp của chúng. Do đó, các cấu trúc hóa học mô

tả ở đây bao gồm tất cả mọi dạng hồ biến có thể của các hợp chất minh họa. Hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các hợp chất đánh dấu đồng vị, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử có khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử thông thường được phát hiện trong tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F và ^{36}Cl .

“Alkyl” dùng để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một, no hoặc không no, mạch nhánh, mạch thẳng hoặc mạch vòng được tạo ra bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon duy nhất của alkan, alken hoặc alkyn gốc. Các nhóm alkyl điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi metyl; các etyl như etanyl, etenyl, etynyl; các propyl như propan-1-yl, propan-2-yl, xyclopropan-1-yl, prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, prop-2-en-1-yl (alyl), xycloprop-1-en-1-yl, xycloprop-2-en-1-yl, prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl, và các nhóm tương tự; các butyl như butan-1-yl, butan-2-yl, 2-metyl-propan-1-yl, 2-metyl-propan-2-yl, xyclobutan-1-yl, but-1-en-1-yl, but-1-en-2-yl, 2-metyl-prop-1-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, buta-1, 3-đien-1-yl, buta-1, 3-đien-2-yl, xyclobut-1-en-1-yl, xyclobut-1-en-3-yl, xyclobuta-1,3-đien-1-yl, but-1-yn-1-yl, but-1-yn-3-yl, but-3-yn-1-yl, và các nhóm tương tự. Thuật ngữ “ C_{1-6} alkyl” bao gồm C_1 alkyl, C_2 alkyl, C_3 alkyl, C_4 alkyl, C_5 alkyl và C_6 alkyl.

Cụ thể, thuật ngữ “alkyl” dự định bao gồm các gốc có độ hoặc mức độ bão hòa bất kỳ, tức là, các nhóm chỉ duy nhất có các liên kết cacbon-cacbon đơn, các nhóm có một hoặc nhiều liên kết kép cacbon-cacbon, các nhóm có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon và các nhóm kết hợp giữa liên kết đơn, liên kết kép hoặc liên kết ba cacbon-cacbon. Trường hợp mức độ bão hòa cụ thể được dự định, các thuật ngữ diễn giải “alkany” “alkenyl” và “alkynyl” được sử dụng. Tốt hơn, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa chứa từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “alkylen” dùng để chỉ sự loại bỏ nguyên tử hydro ra khỏi “alkanyl.”

“Alkanyl” dùng để chỉ gốc alkyl no, mạch nhánh, mạch thẳng hoặc mạch vòng thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon duy nhất của alkan gốc. Các nhóm alkanyl điển hình bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi, metanyl; etanyl; các propanyl như propan-1-yl, propan-2-yl (isopropyl), xyclopropan-1-yl, và các nhóm tương tự; các butanyl như butan-1-yl, butan-2-yl (sec-butyl), 2-

metyl-propan-1-yl (isobutyl), 2-metyl-propan-2-yl (t-butyl), xyclobutan-1-yl, và các nhóm tương tự.

“Alkenyl” dùng để chỉ gốc alkyl không no, mạch nhánh, mạch thẳng hoặc mạch vòng có ít nhất một liên kết kép cacbon-cacbon thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon duy nhất của alken gốc. Nhóm có thể ở dạng cấu hình cis hoặc trans về (các) liên kết kép. Các nhóm alkenyl điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, etenyl; các propenyl như prop-1-en-1-yl, prop-1-en-2-yl, prop-2-en-1-yl (allyl), prop-2-en-2-yl, xycloprop-1-en-1-yl, xycloprop-2-en-1-yl; các butenyl như but-1-en-1-yl, but-1-en-2-yl, 2-methy-prop-1-en-1-yl, but-2-en-1-yl, but-2-en-2-yl, buta-1,3-đien-1-yl, buta-1,3-đien-2-yl, xyclobut-1-en-1-yl, xyclobut-1-en-3-yl, xyclobuta-1,3-đien 1-yl, và các nhóm tương tự.

“Alkylen” dùng để chỉ gốc hóa trị hai là đoạn hydrocacbon phân nhánh hoặc không phân nhánh chứa số lượng nguyên tử cacbon cụ thể và có hai điểm gắn kết. Các alkylen tùy ý được thể bởi một, hai hoặc ba phần tử thể. Thuật ngữ “C₁₋₆alkylen” bao gồm C₁alkylen, C₂alkylen, C₃alkylen, C₄alkylen, C₅alkylen, C₆alkylen và phạm vi phụ bất kỳ của phạm vi nêu trên. Ví dụ về các alkylen bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi: metylen (—CH₂—, C₁alkylen), etylen (—CH₂CH₂—, C₂alkylen), propylen (—CH₂CH₂CH₂—, C₃alkylen), và butylen (—CH₂CH₂CH₂CH₂—, C₄alkylen).

“Alkynyl” dùng để chỉ gốc alkyl không no mạch nhánh, mạch thẳng hoặc mạch vòng có ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon duy nhất của alkyn gốc. Các nhóm alkynyl điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, etynyl; các propynyl như prop-1-yn-1-yl, prop-2-yn-1-yl, và các nhóm tương tự; các butynyl như but-1-yn-1-yl, but-1-yn3-yl, but-3-yn-1-yl, và các nhóm tương tự.

“Axylyl” dùng để chỉ gốc —C(O)R, trong đó R là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thể bởi một hoặc nhiều phần tử thể như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi formyl, axetyl, xyclohexylcacbonyl, xyclohexylmetylcacbonyl, benzoyl, benzylcacbonyl.

“Axyloxyalkyloxycarbonyl” dùng để chỉ gốc $-C(O)OCR'R''OC(O)R'''$, trong đó mỗi một nhóm R' , R'' và R''' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi $-C(O)OCH_2OC(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2OC(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)C_6H_5$.

“Axyloxyalkyloxycarbonyl” dùng để chỉ gốc $-C(O)OCR'R''C(O)R'''$, trong đó mỗi một nhóm R' , R'' và R''' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi $-C(O)OCH_2C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)C(O)C_6H_5$.

“Axyloxyalkyloxycarbonylamino” dùng để chỉ gốc $-NRC(O)OCR'R''OC(O)R'''$, trong đó mỗi một nhóm R , R' , R'' và R''' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi $-NHC(O)OCH_2OC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_2OC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)OC(O)C_6H_5$.

“Axyloxyalkyloxycarbonylamino” dùng để chỉ gốc $-NRC(O)OCR'R''C(O)R'''$, trong đó mỗi một nhóm R , R' , R'' và R''' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi $-NHC(O)OCH_2C(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_2C(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)C(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)C(O)C_6H_5$.

“Alkylamino” có nghĩa là gốc $-NHR$ trong đó R là nhóm alkyl hoặc xycloalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi

một hoặc nhiều phần tử thể như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, metylamino, etylamino, 1-metyletylamino, xyclohexylamino.

“Alkoxy” dùng để chỉ gốc —OR trong đó R là nhóm alkyl hoặc xycloalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thể như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, xyclohexyloxy.

“Alkoxyacarbonyl” dùng để chỉ gốc —C(O)-alkoxy trong đó alkoxy như được xác định trong bản mô tả.

“Alkoxyacarbonylalkoxy” dùng để chỉ gốc $\text{—OCR'R''C(O)-alkoxy}$ trong đó alkoxy như được xác định trong bản mô tả. Tương tự, trong trường hợp mỗi một nhóm R' và R'' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thể như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi $\text{—OCH}_2\text{C(O)OCH}_3$, $\text{—OCH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{—OCH(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{—OCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{—OCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{—OC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$.

“Alkoxyacarbonylalkylamino” dùng để chỉ gốc $\text{—NRCR'R''C(O)-alkoxy}$ trong đó alkoxy như được xác định trong bản mô tả. Tương tự, trong trường hợp mỗi một nhóm R, R', R' và R'' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thể như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi $\text{—NHCH}_2\text{C(O)OCH}_3$, $\text{—N(CH}_3\text{)CH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{—NHCH(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{—NHCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, $\text{—NHCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$, và $\text{—NHC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{CH}_3$.

“Alkylsulfonyl” dùng để chỉ gốc $\text{—S(O)}_2\text{R}$ trong đó R là nhóm alkyl hoặc xycloalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thể như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao

gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, metylsulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl và butylsulfonyl.

“Alkylsulfinyl” dùng để chỉ gốc —S(O)R trong đó R là nhóm alkyl hoặc xycloalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, metylsulfinyl, etylsulfinyl, propylsulfinyl và butylsulfinyl.

“Alkylthio” dùng để chỉ gốc —SR trong đó R là nhóm alkyl hoặc xycloalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi metylthio, etylthio, propylthio và butylthio.

“Aryl” dùng để chỉ gốc hydrocacbon thơm hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử cacbon duy nhất của hệ vòng thơm gốc. Các nhóm aryl điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, các nhóm thu được từ axeantrylen, axenaphtylen, axephenantrylen, antraxen, azulen, benzen, crysen, coronen, floranthen, flo, hexaxen, hexaphen, hexalen, as-indaxen, s-indaxen, indan, inden, naphtalen, octaxen, octaphen, octalen, ovalen, penta-2,4-diên, pentaxen, pentalen, pentaphen, perylen, phenalen, phenantren, pixen, pleiden, pyren, pyrantren, rubixen, triphenylen, trinaphtalen. Tốt hơn, nhóm aryl chứa từ 6 đến 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa chứa từ 6 đến 12 nguyên tử cacbon.

“Arylalkyl” dùng để chỉ alkyl không vòng, trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, điển hình là nguyên tử cacbon tận cùng hoặc ở gốc sp^3 được thay thế bằng nhóm aryl. Các nhóm arylalkyl điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, benzyl, 2-phenyletan-1-yl, 2-phenylen-1-yl, naphtylmetyl, 2-naphtyletan-1-yl, 2-naphtylen-1-yl, naphthobenzyl, 2-naphthophenyletan-1-yl. Trong trường hợp các gốc alkyl đặc trưng được dự định, danh pháp gọi tên arylalkany, arylalkenyl và/hoặc arylalkynyl được sử dụng. Tốt hơn, nhóm arylalkyl là $(\text{C}_6\text{--C}_{30})$ arylalkyl, ví dụ, gốc alkanyl, alkenyl hoặc alkynyl của nhóm arylalkyl là $(\text{C}_1\text{--C}_{10})$ và gốc aryllà $(\text{C}_6\text{--C}_{20})$, tốt hơn nữa, nhóm arylalkyl là $(\text{C}_6\text{--C}_{20})$ arylalkyl, ví dụ, gốc alkanyl, alkenyl hoặc alkynyl của nhóm arylalkyl là $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ và gốc aryl là $(\text{C}_6\text{--C}_{12})$.

“Arylalkoxy” dùng để chỉ gốc—O-arylalkyl trong đó arylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả.

“Arylalkoxycacbonylalkoxy” dùng để chỉ gốc —OCR'R''C(O)-arylalkoxy trong đó arylalkoxy như được xác định trong bản mô tả. Tương tự, trong trường hợp mỗi một nhóm R' và R'' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi —OCH₂C(O)OCH₂C₆H₅, —OCH(CH₃)C(O)O CH₂C₆H₅, —OCH(C₆H₅)C(O)O CH₂C₆H₅, —OCH(CH₂C₆H₅)C(O)O CH₂C₆H₅, —OC(CH₃)(CH₃)C(O)O CH₂C₆H₅.

“Arylalkoxycacbonylalkylamino” dùng để chỉ gốc —NRCR'R''C(O)-arylalkoxy trong đó arylalkoxy như được xác định trong bản mô tả. Tương tự, trong trường hợp mỗi một nhóm R, R', R' và R'' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi —NHCH₂C(O)OCH₂C₆H₅, —N(CH₃)CH₂C(O)OCH₂C₆H₅, —NHCH(CH₃)C(O)OCH₂C₆H₅, —NHCH(C₆H₅)C(O)OCH₂C₆H₅, —NHCH(CH₂C₆H₅)C(O)OCH₂C₆H₅, —NHC(CH₃)(CH₃)C(O)OCH₂C₆H₅.

“Aryloxycacbonyl” dùng để chỉ gốc —C(O)-O-aryl trong đó aryl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả.

“Aryloxycacbonylalkoxy” dùng để chỉ gốc —OCR'R''C(O)-aryloxy trong đó aryloxy như được xác định trong bản mô tả. Tương tự, trong trường hợp mỗi một nhóm R' và R'' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi —OCH₂C(O)OC₆H₅,

—OCH(CH₃)C(O)OC₆H₅, —OCH(C₆H₅)C(O)OC₆H₅, —OCH(CH₂C₆H₅)C(O)OC₆H₅,
—OC(CH₃)(CH₃)C(O)OC₆H₅.

“Aryloxycacbonylalkylamino” dùng để chỉ gốc —NRCR'R''C(O)-aryloxy trong đó aryloxy như được xác định trong bản mô tả. Tương tự, trong trường hợp mỗi một nhóm R, R', R' và R'' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi —NHCH₂C(O)OC₆H₅, —N(CH₃)CH₂C(O)OC₆H₅, —NHCH(CH₃)C(O)OC₆H₅, —NHCH(C₆H₅)C(O)OC₆H₅, —NHCH(CH₂C₆H₅)C(O)OC₆H₅, —NHC(CH₃)(CH₃)C(O)OC₆H₅.

“Cacbamoyl” dùng để chỉ gốc —C(O)NRR trong đó mỗi một nhóm R độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả.

“Cacbamat” dùng để chỉ gốc —NR'C(O)OR'', trong đó mỗi một nhóm R' và R'' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, methylcacbammat (—NHC(O)OCH₃), etylcacbammat (—NHC(O)OCH₂CH₃), benzylcacbammat (—NHC(O)OCH₂C₆H₅).

“Cacbonat” dùng để chỉ gốc —OC(O)OR, trong đó R là alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, methylcacbonat (—C(O)OCH₃), xyclohexyl cacbonat (—C(O)OC₆H₁₁), phenyl cacbonat (—C(O)OC₆H₅), benzyl cacbonat (—C(O)OCH₂C₆H₅).

“Dialkylamino” có nghĩa là gốc —NRR' trong đó R và R' độc lập là nhóm alkyl hoặc xycloalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. Ví dụ đại

diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi đimetyl-amino, metyletyl-amino, đi-(1-metyletyl)-amino, (xyclohexyl)(metyl)-amino, (xyclohexyl)(etyl)-amino, (xyclohexyl)(propyl)-amino.

“Halo” có nghĩa là flo, clo, brom hoặc iot.

“Heteroaryl” dùng để chỉ gốc dị vòng thơm hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro ra khỏi nguyên tử duy nhất của hệ vòng dị vòng thơm gốc. Các nhóm heteroaryl điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, các nhóm thu được từ acridin, arsinđol, cacbazol, cacbolin, croman, cromen, xinolin, furan, imidazol, indazol, indol, indolin, indolizin, isobenzofuran, isocromen, isoindol, isoindolin, isoquinolin, isothiazol, isoxazol, naphtyridin, oxadiazol, oxazol, perimidin, phenanthridin, phenantrolin, phenazin, phthalazin, pteridin, purin, pyran, pyrazin, pyrazol, pyridazin, pyridin, pyrimidin, pyrol, pyrolizin, quinazolin, quinolin, quinolizin, quinoxalin, tetrazol, thiadiazol, thiazol, thiophen, triazol, xanten. Tốt hơn, nhóm heteroaryl là heteroaryl có từ 5 đến 20 cạnh, tốt hơn nữa là heteroaryl có từ 5 đến 10 cạnh. Các nhóm heteroaryl được ưu tiên là các nhóm thu được từ thiophen, pyrol, benzothiophen, benzofuran, indol, pyridin, quinolin, imidazol, oxazol và pyrazin.

“Heteroaryloxycarbonyl” dùng để chỉ gốc —C(O)—OR trong đó R là heteroaryl như đã được xác định mà tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả.

“Heteroarylalkyl” dùng để chỉ gốc alkyl không vòng trong đó một trong số các nguyên tử hydro liên kết với nguyên tử cacbon, điển hình là nguyên tử cacbon tận cùng hoặc tại nhóm sp^3 , được thay thế bằng nhóm heteroaryl. Tốt hơn, gốc heteroarylalkyl là heteroarylalkyl có từ 6 đến 30 nguyên tử cacbon tạo cạnh của vòng, ví dụ, gốc alkanyl, alkenyl hoặc alkynyl của heteroarylalkyl là có từ 1 đến 10 cạnh và gốc heteroaryl là heteroaryl có từ 5 đến 20 cạnh, tốt hơn nữa là heteroarylalkyl có từ 6 đến 20 cạnh, ví dụ, gốc alkanyl, alkenyl hoặc alkynyl của heteroarylalkyl có từ 1 đến 8 cạnh và gốc heteroaryl là heteroaryl có từ 5 đến 12 cạnh.

“Chất đồng phân” dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế có các nguyên tử cacbon không đối xứng (các trung tâm quang) hoặc liên kết kép, chất triệt quang, chất đồng

phân không đối quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân hình học, chất đồng phân cấu trúc và các chất đồng phân riêng biệt, tất cả được dự định bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Theo sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng mắc bệnh” bao gồm cả động vật có vú. Ví dụ về đối tượng có vú bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, thành viên bất kỳ trong nhóm động vật có vú: người, động vật linh trưởng không phải người như tinh tinh và các loài vượn và khỉ khác; động vật nuôi trong trang trại như gia súc, ngựa, cừu, dê, lợn; các động vật nuôi trong gia đình như chó, mèo và chuột; các động vật thí nghiệm bao gồm các loài gặm nhấm như chuột cống, chuột nhắt và chuột lang.

“Dược dụng” có nghĩa là được chấp thuận hoặc có thể được chấp thuận bởi cơ quan quản lý thuộc Chính phủ liên bang hoặc Chính phủ nhà nước hoặc được liệt kê trong Dược điển Mỹ hoặc dược điển được thừa nhận thông thường khác để sử dụng ở động vật và cụ thể hơn là ở người.

“Muối dược dụng” dùng để chỉ muối của hợp chất theo sáng chế, muối này là dược dụng và có hoạt tính dược lý mong muốn của hợp chất gốc. Muối như vậy bao gồm: (1) muối cộng axit, được tạo thành bởi axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric; hoặc được tạo thành bởi axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentan propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit succinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl)benzoic, axit xianic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etandisulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit 4-clobenzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4-metylbicyclo[2,2,2]-oct-2-en-1-carboxylic, axit glucoheptonic, axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit tertiary butylaxetic, axit laurylsulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphthoic, axit salicylic, axit stearic, axit muconic; hoặc (2) các muối tạo ra khi một proton axit có mặt trong hợp chất gốc được thay thế bằng ion kim loại, ví dụ, ion kim loại kiềm, ion kiềm thổ hoặc ion nhôm; hoặc kết hợp với một kiềm hữu cơ như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin hoặc N-metylglucamin.

“Chất mang được dùng” dùng để chỉ chất pha loãng, chất hỗ trợ, tá dược hoặc chất mang mà hợp chất theo sáng chế được sử dụng cùng với các chất này.

“Phosphat” dùng để chỉ gốc —OP(O)(OR')(OR'') , trong đó mỗi một nhóm R' và R'' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả.

“Phosphonat” dùng để chỉ gốc —P(O)(OR')(OR'') , trong đó mỗi một nhóm R' và R'' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả.

“Phòng ngừa” hoặc “dự phòng” dùng để chỉ việc làm giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc rối loạn (tức là, khiến cho ít nhất một triệu chứng lâm sàng của bệnh không phát triển ở bệnh nhân mà bệnh nhân này có thể tiếp xúc với hoặc có khả năng bị bệnh nhưng còn chưa trải qua bệnh này hoặc thể hiện các triệu chứng của bệnh).

“Nhóm bảo vệ” dùng để chỉ nhóm gồm các nguyên tử mà khi gắn vào nhóm phản ứng trong một phân tử sẽ che dấu, làm giảm hoặc ngăn chặn tính phản ứng này. Ví dụ về nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy trong các tài liệu: “Green et al., “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2nd ed. 1991)” và “Harrison et al., “Compendium of Synthetic Organic Methods”, vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996)”. Nhóm bảo vệ amino đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, formyl, axetyl, trifloaxetyl, benzyl, benzyloxycarbonyl (“CBZ”), tert-butoxycarbonyl (“Boc”), trimethylsilyl (“TMS”), 2-trimethylsilyl-ethanesulfonyl (“SES”), trityl và các nhóm trityl được thế, alkyloxycarbonyl, 9-fluorenylmethyloxycarbonyl (“Fmoc”), nitroveratryloxycarbonyl (“NVOC”). Nhóm bảo vệ hydroxyl đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi các nhóm trong đó nhóm hydroxyl được axyl hóa hoặc alkyl hóa như benzyl và trialkylsilyl ete và alyl ete.

“Chất triệt quang” dùng để chỉ hỗn hợp đồng phân tử của các chất đồng phân đối ảnh của phân tử không đối xứng.

“Nhóm đệm” dùng để chỉ nhóm C_{1-6} alkylen trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của C_{1-6} alkylen tùy ý có thể được thay thế bằng O, S hoặc NR^6 , trong đó R^6 có thể là H hoặc C_{1-6} alkyl. Nhóm C_{1-6} alkylen được thế tùy ý. Theo một số khía cạnh, C_{1-6} alkylen được thế tùy ý bởi axylalkyloxycarbonyl, axyloxyalkyloxycarbonyl, axylalkyloxycarbonylamino, axyloxyalkyloxycarbonylamino, alkoxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkoxy, alkoxycarbonylalkylamino, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylthio, amino, alkylamino, arylalkylamino, dialkylamino, arylalkoxy, arylalkoxycarbonylalkoxy, arylalkoxycarbonylalkylamino, aryloxy carbonyl, aryloxy carbonylalkoxy, aryloxy carbonylalkylamino, cacboxy, cacbamoyl, cacbamat, cacbonat, xyano, halo, heteroaryloxy carbonyl, hydroxy, phosphat, phosphonat, sulfat, sulfonat hoặc sulfonamit.

“Được thế” dùng để chỉ nhóm trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro, mỗi nguyên tử độc lập được thay thế bằng (các) phần tử thế giống hoặc khác nhau. Các phần tử thế điển hình bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, $-X$, $-R^{54}$, $-O^-$, $=O$, $-OR^{54}$, $-SR^{54}$, $-S$, $=S$, $-NR^{54}R^{55}$, $=NR^{54}$, $-CX_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2OR^{54}$, $-OS(O)_2O^{31}$, $-OS(O)_2R^{54}$, $-P(O)(O^-)_2$, $-P(O)(OR^{14})(O^{31})$, $-OP(O)(OR^{54})(OR^{55})$, $-C(O)R^{54}$, $-C(S)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{54}R^{55}$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^{54}$, $-NR^{56}C(O)NR^{54}R^{55}$, $-NR^{56}C(S)NR^{54}R^{55}$, $-NR^{57}C(NR^{56})NR^{54}R^{55}$ và $-C(NR^{56})NR^{54}R^{55}$, trong đó mỗi một nhóm X độc lập là halogen; mỗi một nhóm R^{54} , R^{55} , R^{56} và R^{57} độc lập là hydro, alkyl, alkyl được thế, aryl, aryl được thế, arylalkyl, arylalkyl được thế, xycloalkyl, xycloalkyl được thế, xycloheteroalkyl, xycloheteroalkyl được thế, heteroalkyl, heteroalkyl được thế, heteroaryl, heteroaryl được thế, heteroarylalkyl, heteroarylalkyl được thế.

“Sulfat” dùng để chỉ gốc $-OS(O)(O)OR$, trong đó R là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả.

“Sulfonamit” dùng để chỉ gốc $-S(O)(O)NR'R''$, trong đó R' và R'' độc lập là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl,

heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả hoặc tùy ý, nhóm R' và R'' cùng với nguyên tử gắn với hai nhóm này cả hai cùng tạo ra vòng xycloheteroalkyl hoặc vòng xycloheteroalkyl được thế. Ví dụ đại diện bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi nhóm azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, 4-(NR''')-piperazinyl hoặc imidazolyl, trong đó nhóm nêu trên tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả. R'', hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả.

“Sulfonat” dùng để chỉ gốc —S(O)(O)OR , trong đó R là hydro, alkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, aryl, arylalkyl, heteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl như được xác định trong bản mô tả, các nhóm này tùy ý có thể được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế như được xác định trong bản mô tả.

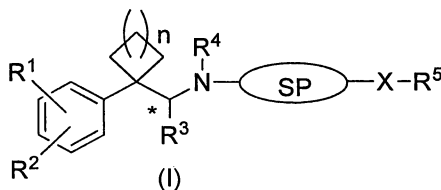
“Thio” có nghĩa là gốc —SH .

“Trị liệu” hoặc “điều trị” bệnh hoặc rối loạn bất kỳ, theo một phương án, dùng để chỉ việc cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm ngừng hoặc làm giảm sự phát triển bệnh hoặc ít nhất một triệu chứng lâm sàng của bệnh). Theo phương án khác, “trị liệu” hoặc “điều trị” dùng để chỉ sự cải thiện ít nhất một thông số của cơ thể mà thông số này có thể bệnh nhân không thể nhận thấy được. Theo một phương án khác, “trị liệu” hoặc “điều trị” dùng để chỉ sự ngăn chặn bệnh hoặc rối loạn, về mặt cơ thể (ví dụ, làm ổn định triệu chứng nhận thấy được), về mặt sinh lý (ví dụ, làm ổn định thông số cơ thể) hoặc cả hai.

“Lượng có hiệu quả điều trị” có nghĩa là lượng hợp chất mà, khi được dùng cho bệnh nhân để điều trị bệnh, đủ để thực hiện việc điều trị như vậy. “Lượng có hiệu quả điều trị” sẽ thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, bệnh và mức độ nặng của bệnh và tuổi tác, cân nặng, và các yếu tố khác, của bệnh nhân cần điều trị và có thể được xác định bởi một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực không cần phải tiến hành thử nghiệm không cần thiết.

Hợp chất theo sáng chế

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



hoặc chất đồng phân hoặc muối được dựng của hợp chất này, trong đó:

n bằng 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5; tốt hơn là n bằng 0 (xyclopropyl), 1 (xyclobutyl), 2 (xyclopentyl) hoặc 3 (xyclohexyl) và tốt hơn nữa là n bằng 1.

SP là nhóm đệm, trong đó nhóm đệm là C_{1-6} alkylen và trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm C_{1-6} alkylen tùy ý được thế bởi O, S hoặc NR^6 , trong đó R^6 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

X là O, S, NR^6 hoặc $S(O)(O)$;

mỗi một nhóm R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, aryl, arylalkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, axylalkyloxycarbonyl, axyloxyalkyloxycarbonyl, axylalkyloxycarbonylamino, axyloxyalkyloxycarbonylamino, C_{1-6} alkoxy, alkoxy carbonyl, alkoxy carbonylalkoxy, alkoxy carbonylalkylamino, alkylsulfinyl, alkylsulfonyl, alkylthio, amino, alkylamino, arylalkylamino, dialkylamino, arylalkoxy, arylalkoxy carbonylalkoxy, arylalkoxy carbonylalkylamino, aryloxy carbonyl, aryloxy carbonylalkoxy, aryloxy carbonylalkylamino, cacboxy, cacbamoyl, cacbammat, cacbonat, xyano, halo, heteroaryloxy carbonyl, hydroxy, phosphat, phosphonat, sulfat, sulfonat hoặc sulfonamit; R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 tùy ý được thế bởi các chất đồng vị 2H (đoteri), 3H (triti), ^{13}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S và ^{36}Cl ; và

“*” để chỉ cacbon có khả năng quay quang.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm chất đồng phân (R), chất đồng phân (S) và hỗn hợp của chất đồng phân (R) và chất đồng phân (S). Theo một phương án, hợp chất là chất đồng phân (R) tinh khiết quang, vì chất đồng phân này thường có hoạt tính hơn. Theo phương án khác, hợp chất là chất đồng phân (S) tinh khiết quang. Theo phương án khác nữa, hợp chất là hợp chất triệt quang.

Theo một phương án ưu tiên, R^1 và R^2 độc lập là H, C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy), halo (ví dụ, flo, clo) hoặc hydroxyl.

Theo một phương án ưu tiên, R^3 là H hoặc C_{1-6} alkyl (ví dụ, isobutyl).

Theo một phương án ưu tiên, R^4 là H.

Theo một phương án ưu tiên, SP là C_{1-6} alkylen.

Theo một phương án ưu tiên, R^5 là C_{1-6} alkyl.

Theo một phương án ưu tiên, R^6 là C_{1-6} alkyl.

Hợp chất theo sáng chế mô tả ở đây có thể có một hoặc nhiều đặc tính hoặc đặc điểm sau:

1. Hợp chất theo sáng chế có thể có các đặc tính ức chế thụ thể vận chuyển dopamin (DAT), thụ thể vận chuyển norepinephrin (NET) và thụ thể vận chuyển serotonin (SERT);
2. Độ sinh khả dụng qua đường miệng của hợp chất phù hợp với việc sử dụng qua đường miệng nhờ sử dụng hỗn hợp được phẩm dùng qua đường miệng chuẩn; tuy nhiên, hợp chất và dược phẩm chứa hợp chất này cũng có thể được dùng nhờ sử dụng hệ phân phối bất kỳ tạo ra mức nồng độ hằng định và có thể kiểm soát được trong máu theo thời gian.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có bất kỳ hai hoặc nhiều đặc tính hoặc đặc điểm xác định ở trên. Theo một phương án ưu tiên, hợp chất theo sáng chế có tất cả 4 đặc tính hoặc đặc điểm.

Những cải biến bổ sung của hợp chất bộc lộ ở đây có thể được tiến hành dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Do đó, các chất tương tự và muối của các hợp chất minh họa cũng nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Với kiến thức về hợp chất theo sáng chế, các chuyên gia hóa học có thể sử dụng phương thức đã biết để điều chế nên các hợp chất này từ chất nền có sẵn. Theo sử dụng trong đơn này, thuật ngữ “dẫn xuất” dùng để chỉ hợp chất mà về căn bản giống như một hợp chất khác nhưng hợp chất này có thể đã được cải biến, ví dụ, bằng cách bổ sung thêm các nhóm biên bổ sung. Thuật ngữ “dẫn xuất” theo sử dụng trong đơn này cũng có thể

để chỉ hợp chất mà về căn bản giống với hợp chất khác nhưng hợp chất này được thay thế nguyên tử hoặc phân tử tại các vị trí nhất định trong hợp chất.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất được tách phân lập theo kiểu đồng phân đối ảnh và được phẩm chứa các hợp chất này. Dạng đồng phân đối ảnh tách phân lập của hợp chất theo sáng chế về cơ bản là tự do với nhau (tức là, dư chất đồng phân đối ảnh). Nói cách khác, dạng “R” của hợp chất về cơ bản không chứa dạng “S” của hợp chất và do đó dư chất đồng phân đối ảnh của dạng “S”. Ngược lại, dạng “S” của hợp chất về cơ bản không chứa dạng “R” của hợp chất và do đó dư chất đồng phân đối ảnh của dạng “R”. Theo một phương án của sáng chế, các hợp chất đồng phân đối ảnh tách với lượng dư ít nhất 80% chất đồng phân đối ảnh. Theo một phương án ưu tiên, hợp chất với lượng dư ít nhất 90%, 95%, 97% hoặc 99% chất đồng phân đối ảnh.

Điều chế hợp chất theo sáng chế

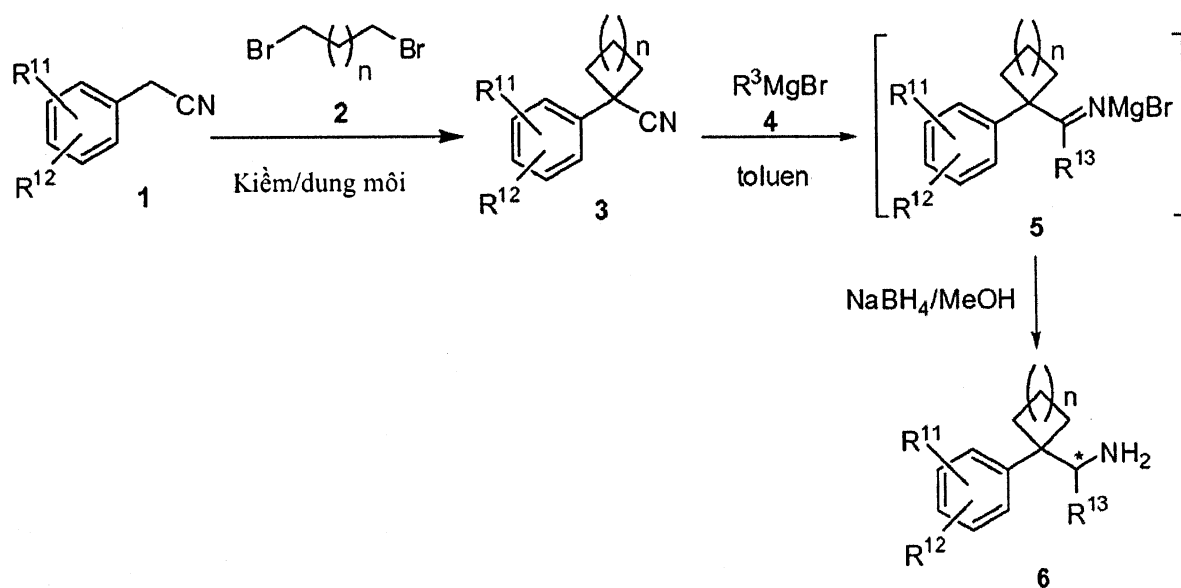
Hợp chất theo sáng chế có thể thu được thông qua các phương pháp tổng hợp được minh họa trên sơ đồ 1. Một số phương pháp đã được bộc lộ trong lĩnh vực điều chế các hợp chất tương tự xycloalkylmetylamin (ví dụ, xem patent Mỹ số 5596019; tài liệu patent số WO 2004/096202; tài liệu patent số WO 02/083631; tài liệu patent số WO 02/36540; tài liệu patent số WO 02/060424; Jeffery, J. E. et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1996, 2583-2589.). Các phương pháp khác đã được biết trong lĩnh vực điều chế xycloalkylmetylamin, các phương pháp này có thể tiếp cận dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Nguyên liệu khởi đầu và các hợp chất trung gian sử dụng trong phương pháp điều chế các phân tử đích (Sơ đồ 1-8) của nó có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương thức đã xác lập (ví dụ, xem các tài liệu: “Green et al., “Protective Groups in Organic Synthesis,” (Wiley, 4th ed., 2006); “Harrison et al “Compendium of Synthetic Organic Methods,” vols. 1-8 (John WileyandSons, 1971-1996); “Beilstein Handbook of Organic Chemistry, Frankfurt, Germany”; “Feiser et al, “Reagents for Organic Synthesis,” Volumes 1-45, Karger, 1991; March, *Advanced Organic Chemistry*,” Wiley Interscience, 4th ed., 1992”; “Larock “Comprehensive Organic Transformations,” Wiley-VCH Publishers, 2nd ed., 1999”; “Paquette, “Enxyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,” John WileyandSons, 1st ed., 1995”).

Do đó, nguyên liệu khởi đầu hữu dụng trong việc điều chế hợp chất theo sáng chế và các hợp chất trung gian của nó là có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các phương pháp điều chế đã biết. Các phương pháp khác để điều chế xycloalkylmetylamin mô tả ở đây được mô tả trước đây hoặc sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực nhờ tham chiếu các tài liệu tham khảo nêu trên và có thể được sử dụng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế. Do đó, các phương pháp trình bày trên sơ đồ ở đây có tính minh họa hơn là bao hàm toàn diện.

Các phương pháp

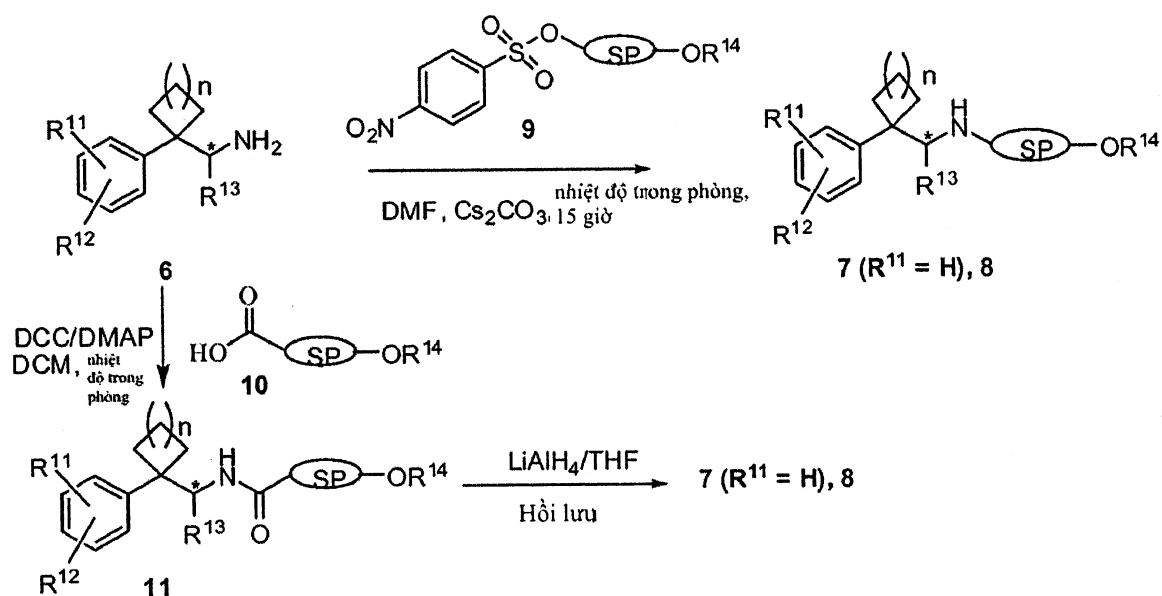
Theo một phương pháp, hợp chất phenylxycloalkylmetylamin (7, 8) có công thức (I) được điều chế như được mô tả trên sơ đồ 2. Các khối kiến tạo phenylxycloalkylamin khởi đầu (6) được điều chế bằng việc cải biến phương thức do Jeffery và các đồng tác giả báo cáo (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 2583-2589) như được minh họa trên sơ đồ 1. Phương thức điển hình liên quan đến phản ứng của xycloalkylnitril (3) với chất phản ứng Grignard thích hợp (R^3MgBr) với sự có mặt của toluen ở nhiệt độ hồi lưu từ từ trong thời gian từ 10 đến 24 giờ, tiếp theo là bước xử lý hợp chất trung gian bằng natribohýdrua trong metanol hoặc etanol để thu được xycloalkylmetylamin tương ứng (6). Các xycloalkylnitril (3) sử dụng trong việc điều chế xycloalkylamin (6) được mua từ Sigma-Aldrich hoặc được điều chế từ các phenylaxetonitril tương ứng (1) sử dụng hóa học chuẩn. Các amin triệt quang (6) chọn lọc được tách thành chất đồng phân (R) và chất đồng phân (S) tinh khiết quang tương ứng bằng phương pháp kết tinh không đối xứng chuẩn nhờ sử dụng axit tartaric tinh khiết quang.

Sơ đồ 1



Phenylxycloalkylmetylamin (6) được alkyl hóa bằng 4-nitrophenylsulfonyl este thích hợp (9) nhờ sử dụng xesicacbonat trong dung môi N,N-đimetylformamit (DMF) ở nhiệt độ trong phòng để thu được dẫn xuất xycloalkylmetylamin ete tương ứng (7, 8) với hiệu suất nằm trong khoảng từ trung bình đến cao như được minh họa trên sơ đồ 2. Các khối kiến tạo, 4-nitrophenylsulfonyl este(9) được tổng hợp như được minh họa trên sơ đồ 6.

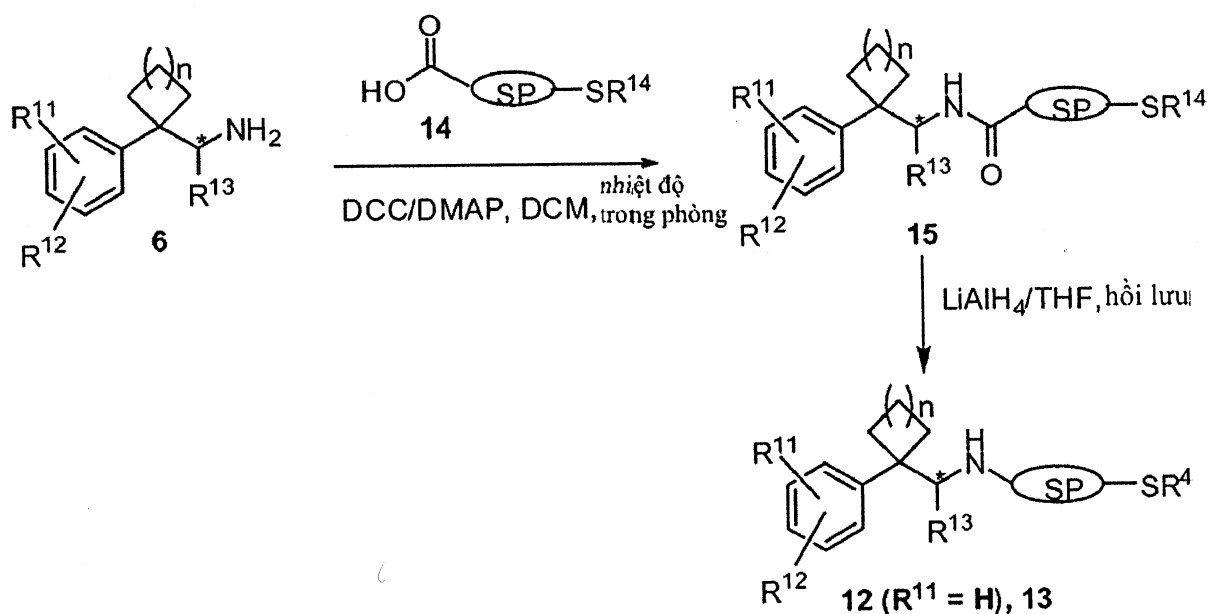
Sơ đồ 2



Theo phương pháp khác, dẫn xuất phenylxycloalkylmetylamin ete (7, 8) được điều chế bằng cách kết hợp với axit alkoxyalkylcarboxylic thích hợp (10), tiếp theo là bước khử hợp chất trung gian amit (11) bằng lithi nhôm hydrua (LAH) trong THF khan với hiệu suất trung bình như được minh họa trên sơ đồ 2. Axit alkoxyalkylcarboxylic (10) được điều chế như được minh họa trên sơ đồ 7.

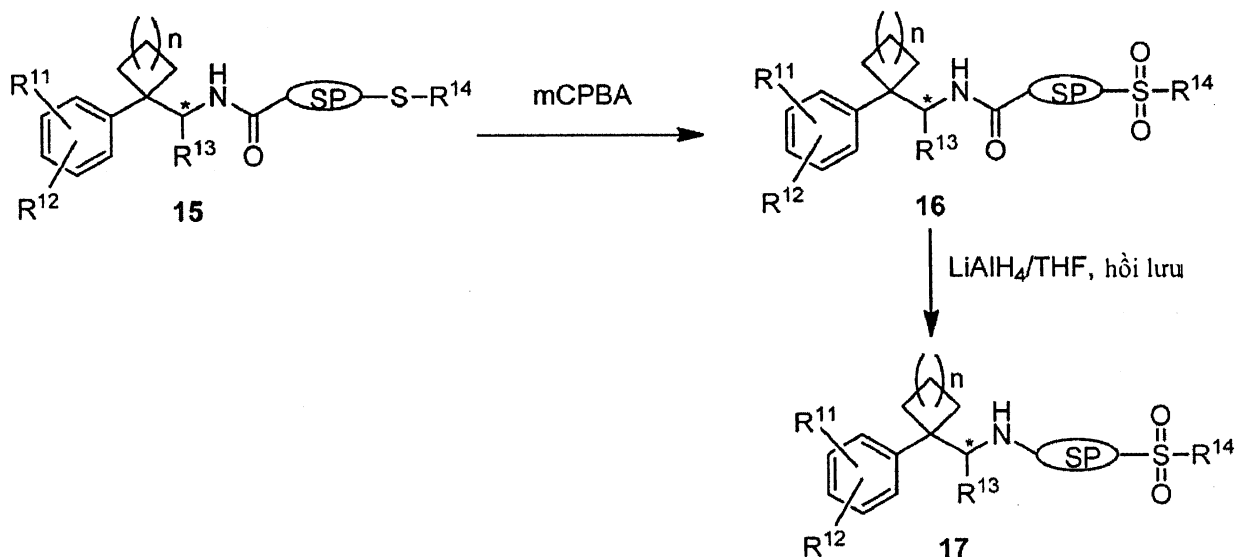
Theo phương pháp khác, dẫn xuất phenylxycloalkylmetylamin (12, 13) có công thức (I) được điều chế như được mô tả trên sơ đồ 3. Phenylxycloalkylamin (6) được kết hợp với axit alkylthioalkylcarboxylic thích hợp (14) để thu được amit (15) mà sau khi khử bằng lithi nhôm hydrua sẽ thu được dẫn xuất phenylxycloalkylmetylamin thioete tương ứng (12, 13). Axit alkylthioalkylcarboxylic (14) được điều chế như được minh họa trên sơ đồ 8.

Sơ đồ 3



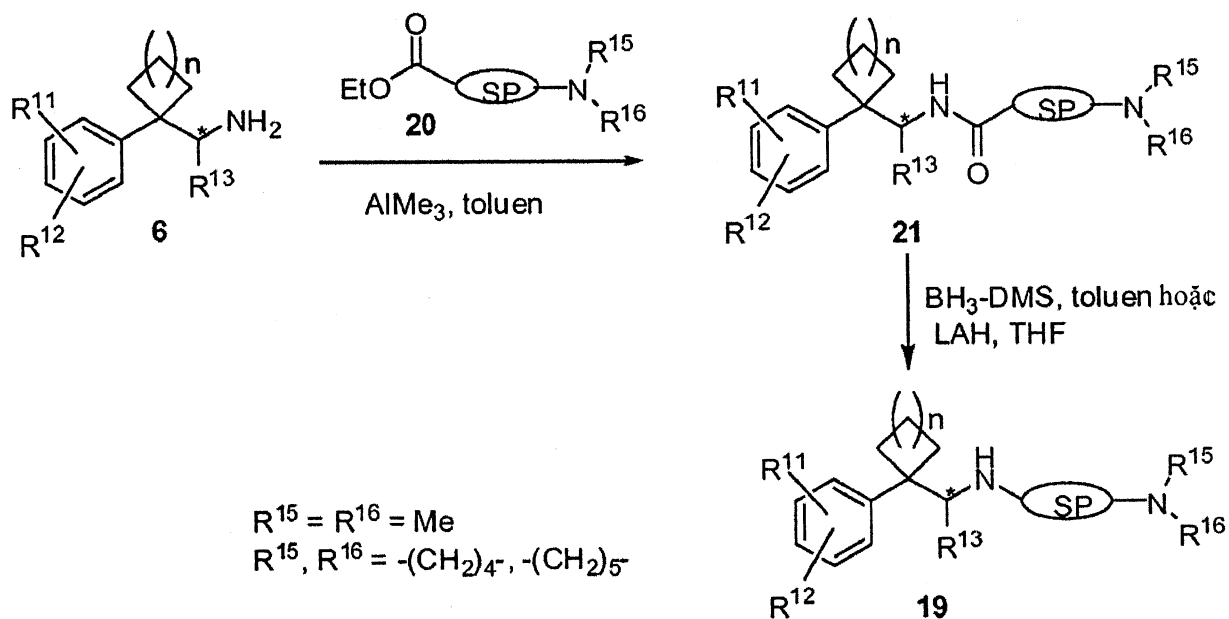
Theo phương pháp khác, dẫn xuất phenylxycloalkylmetylamin (17) có công thức (I) được điều chế như được mô tả trên sơ đồ 4. Phenylxycloalkylamin (15) được oxy hóa nhờ sử dụng axit m-cloperbenzoic (mCPBA) để thu được amit (16) mà sau khi khử bằng lithi nhôm hydrua sẽ thu được dẫn xuất phenylxycloalkylmetylamin tương ứng (17).

Sơ đồ 4



Theo phương pháp khác, dẫn xuất phenylxycloalkylmetylamin (19) có công thức (I) được điều chế như được mô tả trên sơ đồ 5. Phenylxycloalkylamin (6) được kết hợp với este của axit alkylaminoalkylcarboxylic thích hợp (20) với sự có mặt của trimetyl nhôm trong toluen để thu được amit (21) mà sau khi khử bằng dung dịch boran-đimetylsulfit ($\text{BH}_3\text{-DMS}$) trong toluen hoặc LAH trong THF sẽ thu được dẫn xuất phenylxycloalkylmetylamin tương ứng (19).

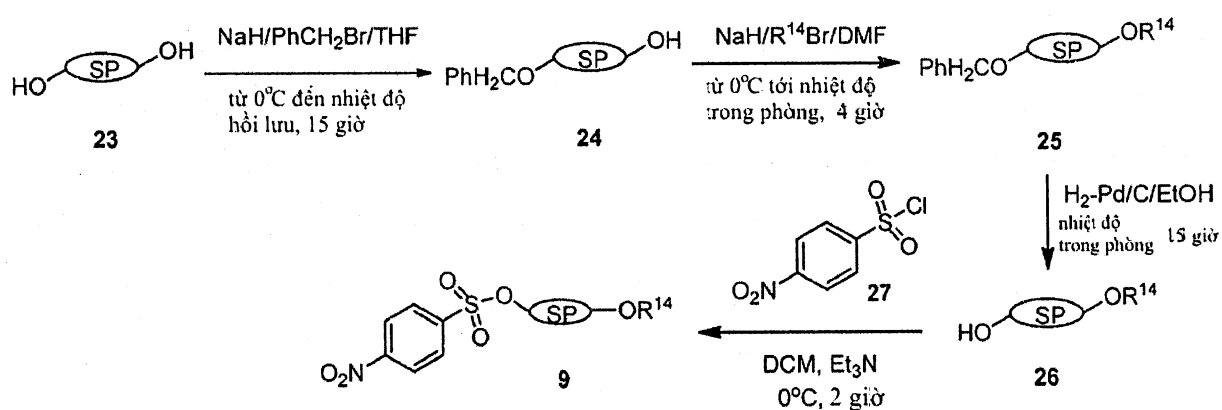
Sơ đồ 5



Dẫn xuất (R)- và (S)-phenylxycloalkylmetylamin tinh khiết quang có công thức I được điều chế từ amin tinh khiết quang tương ứng (6) hoặc bằng cách xử lý dẫn xuất phenylxycloalkylmetylamin triệt quang tương ứng (7, 8, 12, 13, 17 và 19) nhờ sử dụng kỹ thuật tách HPLC không đối xứng. Tất cả các dẫn xuất phenylxycloalkylmetylamin (7, 8, 12, 13, 17 và 19) được chuyển đổi thành muối hydroclorua tương ứng nhờ xử lý bằng dung dịch HCl 2N trong ete trong các điều kiện chuẩn.

Các khối kiến tạo ete bảo vệ bằng p-nitrophenylsulfonyl (9) sử dụng trong điều chế hợp chất phenylxycloalkylmetylamin được điều chế theo 4 bước như được minh họa trên sơ đồ 6. Diol bảo vệ bằng mono-benzyl (24) được điều chế bằng cách benzyl hóa diol tương ứng (23) sử dụng natri hydrua làm kiềm trong tetrahydrofuran (THF) khan ở nhiệt độ 0°C, tiếp theo bằng việc hồi lưu hỗn hợp phản ứng với hiệu suất cao. Rượu bảo vệ bởi benzyl (24) được alkyl hóa bằng alkyl halogenua thích hợp nhờ sử dụng natri hydrua làm kiềm trong N,N-đimetylformamit (DMF) khan để thu được ete (25). Nhóm bảo vệ benzyl được tách trong điều kiện hydro hóa chuẩn để thu được rượu tương ứng (26), rượu này được phản ứng với p-nitrophenylsulfonylclorua sử dụng kiềm trietylamin trong dung môi điclorometan để thu được các ete bảo vệ bằng p-nitrophenylsulfonyl (9) với hiệu suất rất cao.

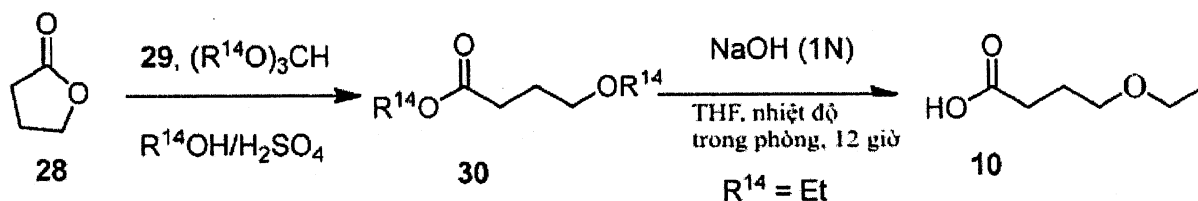
Sơ đồ 6



Các khối kiến tạo khởi đầu axit 4-alkoxyalkylcarboxylic (10) được tổng hợp theo 2 bước như được minh họa trên sơ đồ 7. Gama-butyrolacton (28) được phản ứng với etylorthoformat (29) với sự có mặt của etanol và axit sulfuric để thu được este của

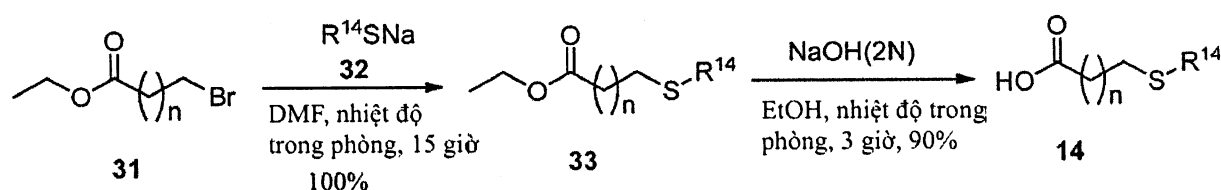
axit 4-etoxybutyric tương ứng (30) với hiệu suất cao. Phản ứng xà phòng hóa của este (30) trong điều kiện phản ứng chuẩn sẽ tạo ra axit 4-etoxybutyric tương ứng (10) với hiệu suất cao.

Sơ đồ 7



Các khối kiến tạo khởi đầu axit alkylthioalkylcarboxylic (14) được tổng hợp theo 2 bước như được minh họa trên sơ đồ 8. Các natrithiolat (32) được alkyl hóa bằng axit bromoalkylcarboxylic (31) trong DMF khan để thu được este (33) mà sau khi xà phòng hóa sẽ thu được axit alkylthioalkylcarboxylic tương ứng (14).

Sơ đồ 8



Các sử dụng trong việc điều trị của hợp chất có công thức (I)

Sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa béo phì, trầm cảm và các tình trạng bệnh liên quan kèm theo ở bệnh nhân. Phương pháp này bao gồm bước sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị một lượng có hiệu quả của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức cấu trúc (I). Phương pháp này có thể sử dụng để điều trị béo phì, trầm cảm và triệu chứng liên quan kèm theo.

Sáng chế còn bộc lộ phương pháp điều trị và phòng ngừa béo phì và các tình trạng bệnh liên quan kèm theo. Thuật ngữ “các tình trạng bệnh liên quan kèm theo kết hợp với béo phì” được sử dụng trong sáng chế này có nghĩa là các tình trạng bệnh đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kết hợp với béo phì. Thuật ngữ bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi các tình trạng bệnh sau: đái tháo đường bao

gồm cả đái tháo đường không phụ thuộc insulin, giảm dung nạp glucoza, cao huyết áp, nghẽn động mạch vành, ngất, trầm cảm, lo âu, rối loạn tâm thần (ví dụ tâm thần phân liệt), rối loạn vận động muộn, nghiện thuốc, lạm dụng thuốc, rối loạn nhận thức, bệnh Alzheimer, thiếu máu cục bộ não, hành vi ám ảnh cưỡng chế, hoảng loạn tấn công, sợ xã hội, rối loạn ăn uống như chứng ăn nôn ói, chứng chán ăn, chứng ăn vặt và chứng ăn vô độ, các hội chứng về lipit, chứng tăng glucoza huyết, chứng tăng lipit huyết và căng thẳng ở động vật có vú, đặc biệt là người.

Ngoài ra, hợp chất, dược phẩm và phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh chuyển hóa và các tình trạng nảy sinh từ các bệnh này hoặc ví dụ sự sinh nhiệt không do hoạt động thể chất và tốc độ chuyển hóa tăng cao, rối loạn chức năng sinh dục, ngưng thở lúc ngủ, hội chứng tiền kinh nguyệt, tiểu tiện mất tự chủ bao gồm cả són tiểu do căng thẳng, rối loạn tăng động, thoát vị cơ hoành và viêm thực quản do hồi lưu, đau, nhất là đau do bệnh thần kinh, tăng cân kết hợp với điều trị bằng thuốc, hội chứng mệt mỏi mãn tính, viêm xương khớp và gút, các bệnh ung thư kết hợp với tăng cân, rối loạn kinh nguyệt, bệnh sỏi mật, hạ huyết áp theo tư thế và tăng áp lực động mạch phổi.

Hợp chất, dược phẩm và phương pháp theo sáng chế có thể hữu dụng để phòng ngừa bệnh tim mạch và để làm giảm sự kết dính tiểu cầu, để hỗ trợ giảm cân sau thời kỳ mang thai, để làm giảm cơn thèm thuốc và để hỗ trợ giảm cân sau khi bỏ hút thuốc. Sáng chế cũng có thể hữu dụng trong việc làm giảm axit uric và lipit ở động vật có vú, đặc biệt là người.

Theo sáng chế, hợp chất và/hoặc dược phẩm chứa hợp chất có công thức cấu trúc (I) được dùng cho bệnh nhân, tốt hơn là người, đang bị béo phì và bị bệnh và/hoặc rối loạn kết hợp kèm theo. Theo một số phương án, hợp chất và/hoặc dược phẩm theo sáng chế được dùng cho bệnh nhân, tốt hơn là người, như một biện pháp phòng ngừa chống lại các bệnh hoặc rối loạn khác nhau. Do đó, hợp chất và/hoặc dược phẩm chứa (các) hợp chất có công thức cấu trúc (I) có thể được dùng làm biện pháp phòng ngừa cho bệnh nhân có khuynh hướng bị béo phì và các bệnh và/hoặc rối loạn kết hợp kèm theo (xem tài liệu patent số WO 2004/058237; tài liệu patent số WO 2004/096202; tài liệu patent số WO 02/060424; tài liệu patent số WO 01/51453; tài liệu patent số WO

01/00205; tài liệu patent số WO 01/00187; Mueller, P., tài liệu patent số WO 00/32178; tài liệu patent số WO 98/11884; công tài liệu patent số WO 98/13034).

Do đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể dễ dàng thử nghiệm và sử dụng hợp chất và/hoặc dược phẩm chứa (các) hợp chất có công thức (I) để điều trị béo phì và các bệnh và/hoặc rối loạn kết hợp kèm theo.

Sử dụng trong việc điều trị/phòng ngừa

Hợp chất và/hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng hoặc áp dụng riêng biệt hoặc kết hợp với các hoạt chất dược khác cho bệnh nhân.

Hợp chất và/hoặc dược phẩm theo sáng chế tốt hơn được dùng qua đường miệng. Hợp chất và/hoặc dược phẩm theo sáng chế cũng có thể được dùng theo đường thích hợp bất kỳ, ví dụ, theo đường truyền hoặc tiêm nhanh, theo đường hấp thu qua các lớp biểu mô hoặc da – niêm mạc (ví dụ, niêm mạc miệng, niêm mạc trực tràng và niêm mạc ruột, và các loại niêm mạc tương tự). Việc sử dụng có thể theo đường toàn thân hoặc tại chỗ. Các hệ phân phối khác nhau đã được biết (ví dụ, tạo nang trong các liposom, vi hạt, vi nang, nang, và các hệ tương tự) có thể được sử dụng đối với hợp chất và/hoặc dược phẩm theo sáng chế. Phương pháp sử dụng bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, theo đường trong da, trong cơ, trong phúc mạc, tĩnh mạch, dưới da, trong mũi, ngoài màng cứng, uống, ngâm dưới lưỡi, trong mũi, trong não, trong âm đạo, qua da, trực tràng, theo đường xông hít hoặc tại chỗ, đặc biệt là dùng ở tai, mũi, mắt hoặc da.

Cụ thể, theo các phương án ưu tiên, hợp chất và/hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được phân phối thông qua các hệ giải phóng chậm, tốt hơn là hệ giải phóng chậm qua đường miệng. Theo một phương án, bơm có thể được sử dụng (xem tài liệu: Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:201; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574).

Theo phương án khác, các nguyên liệu polyme có thể được sử dụng (xem tài liệu: “Medical Applications of Controlled Release,” Langer and Wise (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; ” Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al, 1989, J. Neurosurg. 71:105”). Theo phương án ưu tiên, các nguyên liệu

polyme được sử dụng để phân phối giải phóng chậm qua đường miệng. Tốt hơn polyme bao gồm natricacboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza và hydroxyetyl xenluloza (tốt hơn nữa là hydroxypropylmetyl xenluloza). Các ete xenluloza được ưu tiên khác đã được mô tả trước đây (Bamba et al., *Int. J. Pharm.*, 1979, 2, 307).

Theo phương án khác, chế phẩm tan trong ruột có thể được sử dụng qua đường miệng giải phóng chậm. Nguyên liệu bọc tốt hơn bao gồm các polyme có tính hòa tan phụ thuộc độ pH (tức là, giải phóng được kiểm soát theo độ pH), các polyme có tốc độ trương nở, phân hủy hoặc bào mòn chậm hoặc phụ thuộc độ pH (tức là, giải phóng kiểm soát theo thời gian), các polyme mà được thoái biến bởi các enzym (tức là, giải phóng kiểm soát bằng enzym) và các polyme mà tạo ra các lớp màng được phân hủy bằng cách làm gia tăng áp suất (tức là, giải phóng kiểm soát bằng áp suất).

Theo phương án ưu tiên khác, hệ phân phối thẩm thấu được sử dụng qua đường miệng giải phóng chậm (Verma et al., *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 2000, 26:695-708). Theo phương án ưu tiên, các hệ phân phối thẩm thấu OROS® (Alza Corporation, Mountain View, CA) được sử dụng trong các thiết bị phân phối qua đường miệng giải phóng chậm (ví dụ, xem patent Mỹ số 3845770 và 3916899).

Theo một phương án khác, hệ giải phóng có kiểm soát có thể được đặt ở gần đích của hợp chất và/hoặc được phẩm theo sáng chế, do đó chỉ cần một phần của liều lượng toàn thân (ví dụ, xem tài liệu "Goodson, "Medical Applications of Controlled Release," supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)"). Các hệ giải phóng có kiểm soát khác thảo luận trong tài liệu của tác giả Langer, 1990, *Science* 249:1527-1533 cũng có thể được sử dụng.

Hợp chất và/hoặc hỗn hợp chứa (các) hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được tách bằng phương pháp hóa học và/hoặc bằng enzym. Một hoặc nhiều enzym có mặt trong dạ dày, lòng ruột, mô ruột, máu, gan, não hoặc mô thích hợp khác bất kỳ của động vật có vú có thể tách hợp chất và/hoặc hỗn hợp theo sáng chế bằng enzym.

Dược phẩm theo sáng chế

Theo các khía cạnh khác nhau, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức cấu trúc (I) và chất mang dược dụng.

Khi được dùng cho bệnh nhân, tốt hơn là hợp chất theo sáng chế và các chất mang dược dụng vô trùng. Nước là chất mang được ưu tiên khi hợp chất theo sáng chế được dùng theo đường tĩnh mạch. Các dung dịch nước muối và dung dịch nước dextroza và glyxerol cũng có thể được sử dụng làm chất mang lỏng, đặc biệt là cho dung dịch tiêm. Chất mang dược dụng thích hợp cũng bao gồm tá dược như tinh bột, glucoza, lactoza, sucroza, gelatin, mạch nha, gạo, bột mì, đá phấn, silicagel, natri stearat, glyxerol monostearat, bột talc, natriclorua, sữa gầy khô, glyxerol, propylen, glycol, nước, etanol hoặc các chất đệm pH. Ngoài ra, chất bổ trợ, chất ổn định, chất làm đặc, chất bôi trơn và chất tạo màu có thể được sử dụng.

Dược phẩm có thể được bào chế bằng quy trình trộn kết hợp, hòa tan, tạo hạt và nhũ tương hóa, tạo nang, sấy hoặc đông khô thông thường. Dược phẩm có thể được bào chế theo cách thông thường sử dụng một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng, tá dược hoặc chất bổ trợ chấp nhận được về mặt sinh lý, các chất này tạo thuận lợi cho việc xử lý hợp chất theo sáng chế thành các chế phẩm mà có thể được sử dụng làm dược phẩm. Hỗn hợp bào chế thích hợp tùy thuộc vào đường dùng được lựa chọn.

Dược phẩm có thể ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, viên nén, viên tròn, viên tròn nhỏ và viên nang, viên nang chứa dịch lỏng, bột, hỗn hợp giải phóng chậm, viên đạn đặt, nhũ tương, sol khí, dạng xịt, huyền phù hoặc dạng sử dụng thích hợp khác bất kỳ. Theo một phương án, thể mang dược dụng là viên nang (ví dụ, xem patent Mỹ số 5698155). Ví dụ khác về thể mang dược phẩm thích hợp đã được mô tả trước đây (xem tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17th Edition, 1985). Tốt hơn dược phẩm theo sáng chế được bào chế để phân phối qua đường miệng, đặc biệt là dùng qua đường miệng giải phóng chậm.

Dược phẩm để phân phối qua đường miệng có thể ở dạng viên nén, viên hình thoi, huyền phù nước hoặc dầu, dạng hạt, bột, nhũ tương, viên nang, xi-rô hoặc cồn ngọt. Dược phẩm dùng qua đường miệng tùy ý có thể chứa một hoặc nhiều chất, ví dụ,

chất làm ngọt như fructoza, aspartam hoặc sacarin; chất tạo hương vị như bạc hà, tinh dầu lộc đề xanh hoặc các chất tạo màu đỏ anh đào và chất bảo quản để điều chế được phẩm thích hợp. Khi ở dạng viên nén hoặc viên tròn, dược phẩm có thể được bọc để làm chậm sự phân hủy và hấp thụ trong đường dạ dày – ruột, bằng cách đó tạo ra tác dụng chậm trong thời gian dài. Màng thẩm chọn lọc bao xung quanh hợp chất dẫn động hoạt tính theo cách thẩm thấu cũng thích hợp để sử dụng hợp chất theo sáng chế qua đường miệng. Trong các nền nêu sau đây, dịch lỏng từ môi trường xung quanh viên nang được hấp thu vào bởi hợp chất hoạt tính, quá trình này sẽ làm trương nở để dịch chuyển chất hoặc hỗn hợp chất qua lỗ. Các nền phân phối này có thể tạo ra profin phân phối cơ bản theo bậc 0 tương phản với profin thêm chuẩn của chế phẩm giải phóng tức thời. Nguyên liệu trì hoãn thời gian như glyxerol monostearat hoặc glyxerol stearat cũng có thể được sử dụng. Dược phẩm dùng qua đường miệng có thể bao gồm các chất mang chuẩn như manitol, lactoza, tinh bột, magie stearat, natrisacarin, xenluloza, magie cacbonat, và các chất tương tự khác. Các chất mang này tốt hơn là được dùng.

Đối với chế phẩm dùng qua đường miệng dạng lỏng như huyền phù, cồn ngọt và dung dịch, các chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng thích hợp bao gồm nước, nước muối, alkylenglycol (ví dụ, propylen glycol), polyalkylen glycol (ví dụ, polyetylen glycol), dầu, rượu, dung dịch đệm axit nhẹ có độ pH nằm trong khoảng giữa pH 4 và pH 6 (ví dụ, axetat, xitrat, ascorbat nồng độ nằm trong khoảng từ 1mM đến 50mM) và các chất tương tự khác. Ngoài ra, các chất tạo hương, chất bảo quản, chất tạo màu và các muối mật có thể được bổ sung.

Dược phẩm để dùng theo các đường khác cũng có thể được dự tính. Để dùng theo đường miệng, dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên hình thoi, và các dạng tương tự khác được bào chế theo cách thông thường. Hỗn hợp thuốc dạng lỏng thích hợp để sử dụng bằng các thiết bị phun và phun lỏng và phun sol khí EHD điển hình bao gồm hợp chất theo sáng chế cùng với chất mang được dùng. Tốt hơn, chất mang được dùng là chất lỏng như rượu, nước, polyetylen glycol hoặc perflocacbon. Tùy ý, nguyên liệu khác có thể được bổ sung để làm thay đổi các đặc tính sol khí của dung dịch hoặc huyền phù chứa hợp chất theo sáng chế. Tốt hơn, nguyên liệu này là chất lỏng như rượu, glycol, polyglycol hoặc axit béo. Các phương pháp bào chế dung dịch

thuốc nước hoặc huyền phù thuốc khác thích hợp để sử dụng trong các thiết bị phun sol khí là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (ví dụ, xem patent Mỹ số 5112598 và 5556611). Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế thành dạng phẩm dùng theo đường trực tràng hoặc âm đạo như viên đạn đặt hoặc thụt giữ, ví dụ, chứa nền đạn đặt thông thường như cacao, bơ hoặc các glyxerit khác. Ngoài các hỗn hợp bào chế mô tả trước, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được bào chế thành chế phẩm dự trữ. Các hỗn hợp bào chế tác dụng kéo dài có thể được dùng bằng cách cấy ghép (ví dụ, ghép dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ. Do đó, ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế cùng với các nguyên liệu polyme hoặc kị nước thích hợp (ví dụ, ở dạng nhũ tương trong dầu thích hợp) hoặc nhựa trao đổi ion hoặc ở dạng các dẫn xuất ít hòa tan, ví dụ, ở dạng muối ít hòa tan.

Khi hợp chất theo sáng chế là axit, nó có thể được chứa ở dạng bất kỳ trong các hỗn hợp bào chế nêu trên ở dạng axit tự do, muối, solvat hoặc hydrat được dùng. Muối được dùng cơ bản vẫn giữ được hoạt tính của axit tự do có thể được điều chế bằng phản ứng với các kiềm và có xu hướng hòa tan tốt hơn trong dung môi nước và dung môi proton khác so với dạng axit tự do tương ứng.

Phương pháp sử dụng và liều lượng

Sáng chế bộc lộ phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa béo phì ở bệnh nhân, phương pháp này bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần điều trị một lượng có hiệu quả của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức cấu trúc (I).

Lượng hợp chất theo sáng chế có hiệu quả trong việc điều trị rối loạn hoặc tình trạng bệnh cụ thể bộc lộ ở đây sẽ tùy thuộc vào bản chất của rối loạn hoặc tình trạng bệnh và có thể được xác định bằng các kỹ thuật lâm sàng chuẩn đã biết trong lĩnh vực như đã mô tả trước đây. Ngoài ra, các thử nghiệm *in vitro* hoặc *in vivo* tùy ý có thể được sử dụng để hỗ trợ xác định khoảng liều lượng tối ưu. Lượng hợp chất theo sáng chế sử dụng tùy thuộc vào, trong số các yếu tố khác, đối tượng được điều trị và trọng lượng cơ thể của đối tượng, mức độ trầm trọng của bệnh, cách dùng và đánh giá của bác sỹ kê đơn. Ví dụ, liều lượng có thể được phân phối trong dạng dùng duy nhất một lần, dùng nhiều lần hoặc ở dạng giải phóng có kiểm soát. Theo phương án ưu tiên, hợp chất theo sáng chế được phân phối theo cách dùng qua đường miệng giải phóng chậm. Theo phương án này, tốt hơn hợp chất theo sáng chế được dùng hai

lần mỗi ngày (hoặc tốt hơn là mỗi ngày một lần). Việc phân liều có thể được lặp lại cách quãng, có thể được cung cấp riêng biệt hoặc kết hợp với các thuốc khác và có thể tiếp tục lâu dài cần thiết trong việc điều trị hiệu quả tình trạng bệnh hoặc rối loạn.

Hợp chất có công thức cấu trúc (I) có thể được dùng với lượng từ 0,1-500mg, tốt hơn từ 1-100mg mỗi ngày, chia thành một hoặc nhiều liều và tốt hơn nữa với lượng 5mg, 10mg, 15mg, 20mg, 25mg, 35mg hoặc 50mg mỗi ngày và tốt nhất là 25mg.

Hợp chất theo sáng chế tốt hơn được thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* về hoạt tính điều trị hoặc phòng ngừa mong muốn trước khi được sử dụng ở người. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được chứng minh là có hiệu quả và an toàn nhờ sử dụng hệ động vật mẫu.

Liều lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế mô tả ở đây sẽ mang lại lợi ích điều trị mà không gây ra độc tính đáng kể nào. Độc tính của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định nhờ sử dụng các phương thức dược lý chuẩn và có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Tỷ lệ liều lượng giữa tác dụng gây độc và tác dụng điều trị chính là chỉ số điều trị. Liều lượng của hợp chất theo sáng chế mô tả ở đây nằm trong phạm vi nồng độ lưu hành bao gồm liều lượng hiệu quả với ít hoặc không có độc tính.

Sáng chế được xác định thêm bằng cách tham khảo phần ví dụ sau, phần ví dụ này mô tả chi tiết về điều chế hợp chất và bào chế dược phẩm theo sáng chế và các thử nghiệm để sử dụng hợp chất và dược phẩm theo sáng chế. Hiển nhiên là đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, nhiều cải biến, cả về nguyên liệu và phương pháp, có thể được thực hiện mà không đi trệch khỏi phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong phần ví dụ dưới đây, những chữ viết tắt dưới đây có ý nghĩa như sau. Nếu một chữ viết tắt nào đó không được định nghĩa, thì nó có ý nghĩa như được chấp nhận thông thường.

CDI = 1,1'-cacbonylđiimidazol

DCM = điclometan

DMAP =	4-N,N-đimetylaminopyridin
DMF =	N,N-đimetylformamit
h =	giờ
HATU =	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyluroni hexaflophosphat
LC/MS =	sắc ký lỏng/phổ khối
M =	phân tử gam
MTBE =	metyl tert-butyl ete
rt =	nhiệt độ trong phòng
TEA =	trietylamin
THF =	tetrahydrofuran
TFA =	axit trifloaxetic

Phương thức chung để tổng hợp phenylxycloalkylmetylamin 6 (Sơ đồ 1)

Bổ sung từng giọt dung dịch phenylxycloalkylcacbonitril (3) (0,026mol) trong 50mL toluen ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch được khuấy của chất phản ứng Grignard (dung dịch 2M trong ete, 0,065mol) trong môi trường khí quyển nitơ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt từ từ ở nhiệt độ 92°C trong thời gian 18 giờ. Tiến trình phản ứng được giám sát bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với 30mL metanol khan và được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và NaBH₄ (2,5g) được bổ sung từ từ vào theo từng phần. Hỗn hợp tạo ra được khuấy cho tới khi hợp chất trung gian imin chuyển đổi hoàn toàn thành amin tương ứng. Sau khi phản ứng kết thúc, metanol được loại bỏ bằng cách làm bay hơi. Phần còn lại được pha loãng với etylaxetat, được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên MgSO₄ và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được phenylxyclobutylmetylamin tương ứng (6), hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel sử dụng gradien của hexan và etylaxetat. Sản phẩm tinh khiết 6a-m có dữ liệu ¹HNMR và/hoặc dữ liệu phổ khối thỏa mãn.

Ví dụ 1

3-Metyl-1-(1-(p-tolyl)xyclopropyl)butan-1-amin (6a). Dầu không màu (1,66g, 61%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,65-0,70 (m, 3H); 0,77-0,80 (m, 1H); 0,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); 0,98-1,11 (m, 2H); 1,22-1,30 (m, 2H); 1,70-1,77 (m, 1H); 2,10-1,13 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 7,09 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H); 7,20 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 218,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 2

1-(1-(4-Clophenyl)xyclopropyl)-3-metylbutan-1-amin (6b). Dầu không màu (1,60g, 60%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,65-0,70 (m, 3H); 0,77-0,80 (m, 1H); 0,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); 0,87-1,01 (m, 1H); 1,18-1,27 (m, 3H); 1,69-1,73 (m, 1H); 2,16 (d, $J = 10,4\text{Hz}$, 1H); 7,23-7,24 (m, 4H). MS (ESI): $m/z = 238,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 3

1-(1-(4-Flophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (6c). Dầu không màu (2,2g, 70%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,58-0,65 (m, 1H); 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,15-1,21 (m, 1H); 1,67-1,70 (m, 1H); 1,80-1,86 (m, 1H); 1,93-1,98 (m, 1H); 2,12-2,18 (m, 1H); 2,28-2,37 (m, 3H); 2,97 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$; 10,8Hz, 1H); 6,93- 7,08 (m, 3H); 7,12-7,16 (m, 1H).

Ví dụ 4

1-(1-(4-Clophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (6d). Dầu không màu (4,7g, 72%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,13-1,23 (m, 2H); 1,66-1,68 (m, 1H); 1,79-1,84 (m, 1H); 1,90-1,96 (m, 1H); 2,15-2,16 (m, 1H); 2,25-2,33 (m, 3H); 2,98 (d, $J = 10,8\text{Hz}$, 1H); 7,06 (dd, $J = 1,6$; 8,4Hz, 2H); 7,24 (dd, $J = 1,6$; 8,4Hz, 2H).

Ví dụ 5

1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (6e). Dầu không màu (3,6g, 70%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,53-0,60 (m, 1H); 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,10-1,13 (m, 1H); 1,63-1,67 (m, 1H); 1,77-1,83 (m, 1H); 1,91-1,97 (m, 1H); 2,12-2,16 (m, 1H); 2,21-2,33 (m, 3H); 2,97 (d, $J = 10,8\text{Hz}$, 1H); 6,96 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$; 8,4Hz, 1H); 7,19 (d, $J = 2\text{Hz}$; 1H); 7,32 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H).

Ví dụ 6

1-(1-(2,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (6f). Dầu không màu (1,5g, 72%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,13-1,15 (m, 1H); 1,23-1,26 (m, 1H) 1,71-1,81 (m, 2H); 1,92-2,03 (m, 1H); 2,35-2,43 (m, 4H); 3,24 (dd, $J = 2,0\text{Hz}; 10,8\text{Hz}$, 1H); 7,02 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H); 7,16 (dd, $J = 2\text{Hz}; 8,4\text{Hz}$, 1H); 7,29 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H).

Ví dụ 7

1-(1-(3,4-Đimetoxyphenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (6g). Dầu không màu (3,6g, 70%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,53-0,60 (m, 1H); 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,10-1,13 (m, 1H); 1,63-1,67 (m, 1H); 1,77-1,83 (m, 1H); 1,91-1,97 (m, 1H); 2,12-2,16 (m, 1H); 2,21-2,33 (m, 3H); 2,97 (d, $J = 10,8\text{Hz}$, 1H); 3,87 (s, 6H); 6,77-6,82 (m, 3H).

Ví dụ 8

1 1-(1-(4-Etoxyphenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (6h). Dầu không màu (1,06g, 72%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,64 (m, 1H); 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,15-1,21 (m, 1H); 1,40 (t $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,67-1,69 (m, 1H); 1,79-1,84 (m, 1H); 1,90-1,96 (m, 1H); 2,14-2,16 (m, 1H); 2,27-2,36 (m, 3H); 2,98 (dd, $J = 2,0$ Hz; $10,8\text{Hz}$, 1H); 4,02 (q, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H); 6,83 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H); 7,05 (dd, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H).

Ví dụ 9

3-Metyl-1-(1-(4-(metylthio)phenyl)xyclobutyl)butan-1-amin (6i). Dầu không màu (1,7g, 34%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,56-0,62 (m, 1H); 0,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,04-1,06 (s rộng, 2H); 1,13-1,20 (m, 1H); 1,64-1,68 (m, 1H); 1,79-1,83 (m, 1H); 1,90-1,95 (m, 1H); 2,11-2,17 (m, 1H); 2,26-2,37 (m, 3H); 2,46 (s, 3H); 2,96 (d, $J = 10,8\text{Hz}$, 1H); 7,05 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H); 7,19 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 264,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 10

3-Metyl-1-(1-(p-tolyl)xyclopentyl)butan-1-amin (6j). Dầu không màu (1,46g, 60%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,68-0,78 (m, 1H); 0,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H); 0,99 (s

rộng, 2H); 1,20-1,24 (m, 1H); 1,50-1,56 (m, 2H); 1,58-1,68 (m, 3H); 1,72-1,78 (m, 1H); 1,84-1,91 (m, 1H); 2,02-2,08 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,73 (d, $J = 10,8\text{Hz}$, 1H); 7,09 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H); 7,20 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 246,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 11

1-(1-(4-Metoxyphenyl)cyclopentyl)-3-metylbutan-1-amin (6k). Dầu không màu (1,43g, 55%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,66-0,77 (m, 2H); 0,81 (d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 6H); 0,97-1,02 (s rộng, 2H); 1,12-1,18 (m, 1H); 1,48-1,55 (m, 1H); 1,58-1,68 (m, 3H); 1,71-1,77 (m, 1H); 1,82-1,89 (m, 2H); 2,07-2,06 (m, 1H); 2,70 (d, $J = 10,8\text{Hz}$, 1H); 3,78 (s, 3H); 6,82 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 7,23 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 262,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 12

3-Metyl-1-(1-(p-tolyl)cyclohexyl)butan-1-amin (6l). Dầu không màu (1,46g, 60%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,63-0,76 (m, 1H); 0,77 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,83 (d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 3H); 1,17-1,32 (m, 5H); 1,37-1,66 (m, 6H); 2,24-2,36 (m, 4H); 2,52 (d, $J = 10,4\text{Hz}$, 1H); 7,09 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H); 7,20 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 260,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 13

1-(1-(4-Clophenyl)cyclohexyl)-3-metylbutan-1-amin (6m). Dầu không màu (0,8g, 32%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,60-0,66 (m, 1H); 0,75 (d, $J = 6,8\text{ Hz}$, 3H); 0,81 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,95-1,00 (s rộng, 2H); 1,11-2,25 (m, 5H); 1,41-1,62 (m, 5H); 2,20-2,30 (m, 2H); 2,53 (d, $J = 10,8\text{Hz}$, 1H); 7,22 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 7,27 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 280,20$ ($M+H^+$).

Phương pháp chung để điều chế dẫn xuất phenylxyclobutylmetylamin ete 7 và 8 (Sơ đồ 2)

Bổ sung phenylxyclobutylmetylamin thích hợp (6) (0,0009mol) vào dung dịch được khuấy của xesicacbonat (1,4g, 5,0 đương lượng) trong 10mL DMF và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Sau đó, dung dịch 4-nitrobenzensulfonat thích hợp (0,0045mol, 5 đương lượng) trong 5mL DMF được bổ sung trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua

đêm. Tiến trình phản ứng được giám sát bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Hỗn hợp phản ứng được lọc, được hòa loãng với 10mL etylaxetat, được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 , được làm bay hơi để tạo ra dẫn xuất phenylxyclobutylmetylamin ete tương ứng (7, 8), các dẫn xuất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel sử dụng gradien của hexan và etylaxetat. Sản phẩm tinh khiết (7, 8) có dữ liệu $^1\text{HNMR}$ và/hoặc dữ liệu phổ khối thỏa mãn. Các dẫn xuất ete triệt quang lựa chọn (7, 8) được cho tiến hành HPLC không đối xứng để tạo ra chất đồng phân (R) và (S) tinh khiết quang tương ứng. Điều kiện HPLC không đối xứng: cột – CHIRAL PAK IA 4,6× 250mm, 5 μM ; pha di động – DEA 0,1% trong hexan và etanol; phương pháp tách đồng thể với tốc độ dòng 0,8ml trên phút; thể tích bơm 1,00ul; và thời gian hoạt động là 20 phút. Tất cả các dẫn xuất ete (7, 8) được chuyển đổi thành muối HCl tương ứng nhờ xử lý bằng HCl 1N đioxan/nước, tiếp theo bằng quá trình đông khô. Muối hydroclorua của dẫn xuất ete (7, 8) được thử nghiệm trong các thử nghiệm dược lý vận chuyển monoamin (MAT) *in vitro*.

Ví dụ 14

1-(1-(4-Etoxyphenyl)xyclobutyl)-N-(2-metoxyletyl)-3-metylbutan-1-amin (7a). Dầu không màu (100mg, hiệu suất 28%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,08-1,12 (m, 1H); 1,41 (t, J = 9,2Hz, 3H); 1,59-1,68 (m, 1H); 1,71-1,89 (m, 2H); 2,16-2,38 (m, 4H); 2,73 (d rộng, J = 3,2Hz, 1H); 2,88 (t, J = 6,8Hz, 2H); 3,32 (s, 3H); 3,45 (t, J = 7,2Hz, 2H); 4,03 (q, J = 7,2Hz, 2H); 6,83 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,4Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 320,61 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 15

N-(2-Etoxyyletyl)-1-(1-(4-etoxyphenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (7b). Dầu không màu (70mg, hiệu suất 27%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,08-1,12 (m, 1H); 1,21 (t, J = 9,6Hz, 3H); 1,38-1,44 (m, 4H); 1,59-1,66 (m, 1H); 1,75-1,86 (m, 2H); 2,15-2,18 (m, 1H); 2,28-2,37 (m, 3H); 2,73 (d rộng, J = 11,6Hz, 1H); 2,73-2,92 (m, 2H); 3,43-3,50 (m, 3H); 4,03 (q, J = 7,2Hz, 2H); 6,83 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,4Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 334,72 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 16

1-(1-(4-Etoxyphenyl)xyclobutyl)-3-metyl-N-(2-propoxyetyl)butan-1-amin (7c). Dầu không màu (80mg, hiệu suất 27%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,91-0,92 (m, 6H); 1,00-1,08 (m, 1H); 1,39-1,46 (m, 4H); 1,52-1,64 (m, 3H); 1,73-1,86 (m, 2H); 2,17-2,40 (m, 4H); 2,73 (s rộng, 1H); 2,88-2,94 (m, 2H); 3,36 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H); 3,48 (d, $J = 10,8\text{Hz}$, 2H); 4,03 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 6,83 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 7,16 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 348,40$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 17

N-(2-Butoxyetyl)-1-(1-(4-etoxyphenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (7d). Dầu không màu (100mg, hiệu suất 27%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,92 (t, $J = 9,6\text{Hz}$, 3H); 1,08-1,12 (m, 1H); 1,32-1,44 (m, 5H); 1,49-1,64 (m, 3H); 1,78-1,86 (m, 1H); 2,04-2,15 (m, 1H); 2,26-2,39 (m, 2H); 2,73 (d rộng, $J = 11,6\text{Hz}$, 1H); 2,86-2,91 (m, 2H); 3,38-3,48 (m, 4H); 3,64 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H); 4,03 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 4,277 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 1H); 6,82 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H); 7,15 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 362,57$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 18

1-(1-(4-Etoxyphenyl)xyclobutyl)-N-(2-isobutoxyetyl)-3-metylbutan-1-amin (7e). Dầu không màu (90mg, hiệu suất 27%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,90-1,04 (m, 6H); 1,08-1,12 (m, 1H); 1,38-1,44 (m, 4H); 1,60-1,68 (m, 1H); 1,70-1,91 (m, 3H); 2,13-2,20 (m, 1H); 2,27-2,42 (m, 3H); 2,71 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H); 2,85-2,92 (m, 2H); 3,17 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 2H); 3,58 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 1H); 4,03 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 6,82 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H); 7,15 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 362,57$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 19

N-(2-Etoxyetyl)-3-metyl-1-(1-(4-(metylthio)phenyl)xyclobutyl)butan-1-amin (7f).

Dầu không màu (0,20g, 20%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,60-0,66 (m, 1H); 0,82 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,87 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,06-1,09 (m, 1H); 1,17 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,61-1,60 (m, 1H); 1,70-1,77 (m, 1H); 1,82-1,88 (1H); 2,14-2,19 (m, 3H); 2,23-2,29

(m, 2H); 2,35-2,41 (m, 1H); 2,46 (s, 3H); 2,72 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H); 2,88 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 3,42-3,48 (m, 3H); 7,02 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 7,20 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 336,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 20

N-(4-Etoxybutyl)-3-metyl-1-(1-(4-(metylthio)phenyl)xyclobutyl)butan-1-amin (7g).

Dầu không màu (0,21g, 20%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,60-0,66 (m, 1H); 0,82 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,87 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,87 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,47-1,83 (m, 6H); 2,04-2,22 (m, 3H); 2,27-2,32 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,40-3,49 (m, 5H); 4,10-4,15 (m, 4H); 7,02 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 7,20 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 364,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 21

1-(1-(4-Clophenyl)xyclobutyl)-N-(2-etoxyetyl)-3-metylbutan-1-amin (7h). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,63-0,71 (m, 1H); 0,81 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,86 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,01-1,07 (m, 1H); 1,17 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,59-1,66 (m, 1H); 1,70-1,77 (m, 1H); 1,83-1,90 (m, 1H); 2,12-2,17 (m, 1H); 2,22-2,29 (m, 2H); 2,36-2,43 (m, 1H); 2,73 (dd, $J = 2,4\text{Hz}$; $10,0\text{Hz}$, 1H); 2,88 (t, $J = 5,6\text{Hz}$, 2H); 3,43-3,48 (m, 4H); 7,16 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H); 7,23 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 325,10$ ($M+H^+$).

Ví dụ 22

N-(2-Etoxyetyl)-1-(1-(4-flophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (7i). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,64-0,71 (m, 1H); 0,82 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,86 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,02-1,08 (m, 1H); 1,17 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,59-1,66 (m, 1H); 1,70-1,78 (m, 1H); 1,83-1,92 (m, 1H); 2,12-2,17 (m, 2H); 2,21-2,31 (m, 2H); 2,36-2,43 (m, 1H); 2,72 (dd, $J = 2,4\text{Hz}$; $10,0\text{Hz}$, 1H); 2,88 (t, $J = 5,6\text{Hz}$, 2H); 3,43-3,44 (m, 4H); 6,95 (t, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 7,18 (dd, $J = 5,2\text{Hz}$; $8,8\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 308,67$ ($M+H^+$).

Ví dụ 23

N-(2-Etoxyetyl)-3-metyl-1-(1-(p-tolyl)xyclopropyl)butan-1-amin (7j). Dầu không màu (0,24g, 22%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,46-0,50 (m, 1H); 0,67-0,72 (m, 1H); 0,75-0,79 (m, 1H); 0,80 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,83 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,04-1,13 (m, 1H); 1,16-1,20 (m, 4H); 1,23-1,31 (m, 1H); 1,70-1,76 (m, 1H); 1,94-1,98 (m, 1H);

2,30 (s, 3H); 2,75-2,80 (m, 1H); 3,21-3,27 (m, 1H); 3,45-3,54 (m, 4H); 7,06 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 7,20 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 290,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 24

1-(1-(4-Clophenyl)xyclopropyl)-N-(2-etoxyetyl)-3-metylbutan-1-amin (7k). Dầu không màu (0,22g, 24%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,47-0,52 (m, 1H); 0,65-0,71 (m, 1H); 0,75-0,89 (m, 7H); 1,02-1,09 (m, 1H); 1,18 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,19-1,27 (m, 1H); 1,44 (s rộng, 2H); 1,68-1,73 (m, 1H); 1,95-1,98 (m, 1H); 2,73-2,79 (m, 1H); 3,17-3,23 (m, 1H); 3,47-3,53 (m, 2H); 7,06 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 7,17 (d, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 310,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 25

N-(2-Etoxyetyl)-3-metyl-1-(1-(p-tolyl)xyclopentyl)butan-1-amin (7l). Dầu không màu (0,27g, 22%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,60-0,75 (m, 1H); 0,75 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,78 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,06-1,21 (m, 1H); 1,18 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,26-1,47 (m, 3H); 1,57-1,65 (m, 3H); 1,72-1,80 (m, 1H); 1,84-2,00 (m, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,54 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H); 2,78-2,85 (m, 1H); 2,86-2,90 (m, 1H); 3,15-3,49 (m, 4H); 6,81 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 7,26 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 317,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 26

N-(2-Etoxyetyl)-1-(1-(4-metoxypheyl)xyclopentyl)-3-metylbutan-1-amin (7m).

Dầu không màu (0,27g, 22%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,60-0,75 (m, 1H); 0,75 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,78 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,06-1,21 (m, 1H); 1,18 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,26-1,47 (m, 3H); 1,57-1,65 (m, 3H); 1,72-1,80 (m, 1H); 1,84-2,00 (m, 3H); 2,51 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H); 2,78-2,85 (m, 1H); 2,86-2,90 (m, 1H); 3,15-3,45 (m, 4H); 3,77 (s, 3H); 6,81 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 7,26 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 334,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 27

N-(4-etoxybutyl)-3-metyl-1-(1-(p-tolyl)xyclohexyl)butan-1-amin (7n). Dầu không màu (0,18g, 20%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,67-0,72 (m, 1H); 0,75 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,78 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,13-1,26 (m, 8H); 1,36-1,44 (m, 3H); 1,49-1,59 (m, 7H); 2,16 (d, $J = 12,8\text{Hz}$, 1H); 2,21-2,35 (m, 5H); 2,44-2,50 (m, 1H); 2,65-2,69

(m, 1H); 3,34-3,48 (m, 4H); 7,23 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 7,28 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 360,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 28

1-(1-(4-Clophenyl)xyclohexyl)-N-(4-etoxybutyl)-3-metylbutan-1-amin (7o). Dầu không màu (0,18g, 20%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,58-0,65 (m, 1H); 0,75 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,78 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,07-1,13 (m, 1H); 1,56-1,26 (m, 6H); 1,38-1,63 (m, 10H); 2,13 (d, $J = 14,0\text{Hz}$, 1H); 2,21 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H); 2,28 (d, $J = 13,6\text{Hz}$, 1H); 2,45-2,51 (m, 1H); 2,68-2,74 (m, 1H); 3,36-3,48 (m, 4H); 7,23 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 7,28 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 381,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 29

1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-N-(2-etoxyetyl)-3-metylbutan-1-amin (8a). Dầu không màu (87mg, hiệu suất 27%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,61-0,68 (m, 1H); 0,84 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,89 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,03-1,04 (m, 1H); 1,08 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,62-1,63 (m, 1H); 1,75-1,78 (m, 1H); 1,88-1,91 (m, 1H); 2,21-2,38 (m, 4H); 2,75 (dd, $J = 2,4\text{Hz}$; $10,0\text{Hz}$, 1H); 2,96-3,02 (m, 2H); 3,41 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 3,44 (t, $J = 4,4\text{Hz}$, 2H); 7,06 (dd, $J = 2,4\text{Hz}$; $8,4\text{Hz}$, 1H); 7,31 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H); 7,34 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 360,10$ ($M+H^+$).

Ví dụ 30

(*R*)-1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-N-(2-metoxyetyl)-3-metylbutan-1-amin (8b).

Dầu không màu (60mg, hiệu suất 28%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,64-0,71 (m, 1H); 0,84 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,04 (t, $J = 12\text{Hz}$, 1H); 1,53 (s rộng, 1H); 1,62-1,65 (m, 1H); 1,73-1,81 (m, 1H); 1,88-1,91 (m, 1H); 2,15-2,25 (m, 3H); 2,37-2,44 (m, 1H); 2,74 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H); 2,75-2,94 (m, 2H); 2,96 (s, 3H). 3,44 (t, $J = 10,8\text{Hz}$, 2H); 7,06 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,34 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 346,03$ ($M+H^+$).

Ví dụ 31

(*S*)-1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-N-(2-metoxyetyl)-3-metylbutan-1-amin (8c).

Dầu không màu (100mg, hiệu suất 27%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,64-0,71 (m, 1H); 0,84 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,04 (t, $J = 12\text{Hz}$, 1H); 1,53 (s

rộng, 1H); 1,62-1,65 (m, 1H); 1,73-1,81 (m, 1H); 1,88-1,91 (m, 1H); 2,15-2,25 (m, 3H); 2,37-2,44 (m, 1H); 2,74 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H); 2,75-2,94 (m, 2H); 2,96 (s, 3H); 3,44 (t, $J = 10,8\text{Hz}$, 2H); 7,06 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,34 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 346,03$ ($M+H^+$).

Ví dụ 32

(*R*)-1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-N-(3-propoxypropyl)-3-metylbutan-1-amin (8d). Dầu không màu (87mg, hiệu suất 27%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,91 (t, $J = 9,6\text{Hz}$, 3H); 1,00-1,08 (m, 1H); 1,56-1,64 (m, 5H); 1,66-1,80 (m, 2H); 1,83-1,96 (m, 1H); 2,09-2,30 (m, 3H); 2,37-2,46 (m, 1H); 2,72-2,94 (m, 3H); 3,37 (t, $J = 10,8\text{Hz}$, 2H); 3,49 (t, $J = 10,8\text{Hz}$, 2H); 7,07 (dd, $J = 3,2\text{Hz}$, $11,2\text{Hz}$, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,33 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 388,30$ ($M+H^+$).

Ví dụ 33

(*S*)-1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-N-(3-propoxypropyl)-3-metylbutan-1-amin (8e). Dầu không màu (60mg, hiệu suất 27%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,91 (t, $J = 9,6\text{Hz}$, 3H); 1,00-1,08 (m, 1H); 1,56-1,64 (m, 5H); 1,66-1,80 (m, 2H); 1,83-1,96 (m, 1H); 2,09-2,30 (m, 3H); 2,37-2,46 (m, 1H); 2,72-2,94 (m, 3H); 3,37 (t, $J = 10,8\text{Hz}$, 2H); 3,49 (t, $J = 10,8\text{Hz}$, 2H); 7,07 (dd, $J = 3,2\text{Hz}$, $11,2\text{Hz}$, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,33 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 388,30$ ($M+H^+$).

Ví dụ 34

(*R*)-N-(3-Butoxypropyl)-1-(1-(3,4-điclophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (8f). Dầu không màu (130mg, hiệu suất 27%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,59-0,64 (m, 1H); 0,83 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,91 (t, $J = 9,6\text{Hz}$, 3H); 1,04-1,07 (m, 1H); 1,32-1,40 (m, 2H); 1,50-1,56 (m, 3H); 1,57-1,79 (m, 4H); 1,87-1,92 (m, 1H); 2,10-2,27 (m, 3H); 2,38-2,42 (m, 1H); 2,72-2,94 (m, 3H); 3,37 (t, $J = 10,8\text{Hz}$, 2H); 3,49 (t, $J = 10,8\text{Hz}$, 2H); 7,07 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,33 (d, $J = 8,0\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 402,03$ ($M+H^+$).

Ví dụ 35

(*S*)-*N*-(3-Butoxypropyl)-1-(1-(3,4-điclophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (8g).

Dầu không màu (130mg, hiệu suất 27%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,59-0,64 (m, 1H); 0,83 (d, *J* = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, *J* = 6,8Hz, 3H); 0,91 (t, *J* = 9,6Hz, 3H); 1,04-1,07 (m, 1H); 1,32-1,40 (m, 2H); 1,50-1,56 (m, 3H); 1,57-1,79 (m, 4H); 1,87-1,92 (m, 1H); 2,10-2,27 (m, 3H); 2,38-2,42 (m, 1H); 2,72-2,94 (m, 3H); 3,37 (t, *J* = 10,8Hz, 2H); 3,49 (t, *J* = 10,8Hz, 2H); 7,07 (dd, *J* = 2,0Hz, 8,0Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,33 (d, *J* = 8,0Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* = 402,03 (M+H⁺).

Ví dụ 36

(*R*)-1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-*N*-(4-metoxibutyl)-3-metylbutan-1-amin (8h).

Dầu không màu (60mg, hiệu suất 27%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,84 (d, *J* = 8,8Hz, 3H); 0,89 (d, *J* = 8,8Hz, 3H); 1,00-1,08 (m, 1H); 1,43-1,68 (m, 6H); 1,71-1,94 (m, 2H); 2,10-2,45 (m, 4H); 2,66-2,84 (m, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,37 (t, *J* = 10,8Hz, 2H); 7,07 (dd, *J* = 3,2Hz, 11,6Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,34 (d, *J* = 11,6Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* = 374,26 (M+H⁺).

Ví dụ 37

(*S*)-1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-*N*-(4-metoxibutyl)-3-metylbutan-1-amin (8i). Dầu

không màu (60mg, hiệu suất 27%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,84 (d, *J* = 8,8Hz, 3H); 0,89 (d, *J* = 8,8Hz, 3H); 1,00-1,08 (m, 1H); 1,43-1,68 (m, 6H); 1,71-1,94 (m, 2H); 2,10-2,45 (m, 4H); 2,66-2,84 (m, 3H); 3,31 (s, 3H); 3,37 (t, *J* = 10,8Hz, 2H); 7,07 (dd, *J* = 3,2Hz, 11,6Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,34 (d, *J* = 11,6Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* = 374,26 (M+H⁺).

Ví dụ 38

(*R*)-1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-*N*-(4-etoxibutyl)-3-metylbutan-1-amin (8j).

Dầu không màu (100mg, hiệu suất 27%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,84 (d, *J* = 9,2Hz, 3H); 0,89 (d, *J* = 9,2Hz, 3H); 1,01-1,08 (m, 1H); 1,20 (t, *J* = 9,2Hz, 3H); 1,43-1,64 (m, 6H); 1,71-1,94 (m, 2H); 2,09-2,41 (m, 4H); 2,66-2,84 (m, 3H); 3,40-3,51 (m, 4H). 7,08 (dd, *J* = 2,8Hz, 10,8Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,34 (d, *J* = 10,8Hz, 1H). MS (ESI): *m/z* = 388,26 (M+H⁺).

Ví dụ 39

(S)-1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-N-(4-etoxybutyl)-3-metylbutan-1-amin (8k).
 Dầu không màu (100mg, hiệu suất 27%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,84 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 3H); 0,89 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 3H); 1,01-1,08 (m, 1H); 1,20 (t, $J = 9,2\text{Hz}$, 3H); 1,43-1,64 (m, 6H); 1,71-1,94 (m, 2H); 2,09-2,41 (m, 4H); 2,66-2,84 (m, 3H); 3,40-3,51 (m, 4H). 7,08 (dd, $J = 2,8\text{Hz}$, $10,8\text{Hz}$, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,34 (d, $J = 10,8\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 388,26$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 40

1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-N-(4-isobutoxybutyl)-3-metylbutan-1-amin (8l).
 Dầu không màu (87mg, hiệu suất 27%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,59-0,64 (m, 1H); 0,84 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 3H); 0,89 (d, $J = 9,2\text{Hz}$, 3H); 0,91 (s rộng, 6H); 1,01-1,07 (m, 1H); 1,45-1,63 (m, 6H); 1,66-1,92 (m, 3H); 2,10-2,31 (m, 2H); 2,37-2,49 (m, 2H); 2,68-2,82 (m, 3H); 3,16 (d, $J = 6,4\text{Hz}$, 2H); 3,40 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 2H); 7,08 (dd, $J = 2,8\text{Hz}$, $10,8\text{Hz}$, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,33 (d, $J = 10,8\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 416,26$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 41

1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-N-(2-etoxyetyl)propan-1-amin (8n). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,69-0,74 (m, 1H); 0,89 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,19 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,39-1,47 (m, 1H); 1,71-1,78 (m, 1H); 1,86-1,96 (m, 1H); 2,17-2,27 (m, 3H); 2,36-2,43 (m, 1H); 2,54 (dd, $J = 2,4\text{Hz}$; $10,0\text{Hz}$, 1H); 2,79-2,85 (m, 1H); 2,88-2,94 (m, 1H); 3,43-3,49 (m, 4H); 7,06 (dd, $J = 2,4\text{Hz}$; $8,4\text{Hz}$, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,32 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 332,60$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 42

1-(1-(3,4-Đimetoxyphenyl)xyclobutyl)-N-(2-metoxyetyl)-3-metylbutan-1-amin (8o).
 Dầu không màu (100mg, hiệu suất 27%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,72-0,78 (m, 1H); 0,84 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,88 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,06-1,12 (m, 1H); 1,60-1,68 (m, 1H); 1,77-1,91 (m, 2H); 2,13-2,20 (m, 1H); 2,28-2,40 (m, 3H); 2,72 (d rộng, $J = 9,2\text{Hz}$, 1H); 2,89 (t, $J = 5,6\text{Hz}$, 2H); 3,32 (s, 3H); 3,45 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 3,87 (s, 6H); 6,77-6,82 (m, 3H). MS (ESI): $m/z = 336,70$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 43

1-(1-(3,4-Đimetoxyphenyl)xyclobutyl)-N-(2-etoxyetyl)-3-metylbutan-1-amin (8p).
 Dầu không màu (88mg, hiệu suất 27%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,72-0,78 (m,

1H); 0,84 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,06-1,12 (m, 1H); 1,18 (t, J = 6,8Hz, 3H); 1,52 (s rộng, 1H); 1,62-1,67 (m, 1H); 1,77-1,89 (m, 2H); 2,15-2,18 (m, 1H); 2,29-2,32 (m, 2H); 2,36-2,40 (m, 1H); 2,72 (dd, J = 3,2Hz; 6,8Hz, 1H); 2,88 (t, J = 1,6Hz, 2H); 3,45-3,49 (m, 3H); 3,87 (s, 6H); 6,77-6,82 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 350,80 (M+H⁺).

Ví dụ 44

1-(1-(3,4-Đimethoxyphenyl)xyclobutyl)-N-(3-methoxypropyl)-3-methylbutan-1-amin (8q). Dầu không màu (80mg, hiệu suất 27%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,70-0,74 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,06-1,12 (m, 1H); 1,63-1,72 (m, 3H); 1,76-1,88 (m, 2H); 2,13-2,16 (m, 1H); 2,27-2,32 (m, 2H); 2,37-2,40 (m, 1H); 2,71 (dd, J = 2,4Hz; 9,6Hz, 1H); 2,80-2,84 (m, 2H); 3,32 (s, 3H); 3,45 (t, J = 6,4Hz, 2H); 3,87 (s, 6H); 6,76-6,82 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 350,80 (M+H⁺).

Ví dụ 45

1-(1-(3,4-Đimethoxyphenyl)xyclobutyl)-N-(3-ethoxypropyl)-3-methylbutan-1-amin (8r). Dầu không màu (100mg, hiệu suất 27%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,70-0,74 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,08-1,12 (m, 1H); 1,19 (t, J = 6,8Hz, 3H); 1,63-1,72 (m, 3H); 1,76-1,88 (m, 2H); 2,13-2,16 (m, 1H); 2,27-2,32 (m, 2H); 2,37-2,40 (m, 1H); 2,71 (dd, J = 2,4Hz; 9,6Hz, 1H); 2,82 (t, J = 6,4Hz, 2H); 3,43-3,50 (m, 4H); 3,87 (s, 6H); 6,76-6,82 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 364,62 (M+H⁺).

Ví dụ 46

1-(1-(3,4-Đimethoxyphenyl)xyclobutyl)-N-(4-methoxybutyl)-3-methylbutan-1-amin (8s). Dầu không màu (130mg, hiệu suất 27%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,70-0,74 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,08-1,12 (m, 1H); 1,57-1,64 (m, 6H); 1,78-1,89 (m, 3H); 2,13-2,16 (m, 1H); 2,27-2,32 (m, 2H); 2,37-2,40 (m, 1H); 2,74 (s rộng, 1H); 3,27 (s rộng, 3H); 3,36 (t, J = 5,6Hz, 2H); 3,87 (s, 6H); 6,76-6,82 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 364,62 (M+H⁺).

Ví dụ 47

1-(1-(3,4-đimethoxyphenyl)xyclobutyl)-N-(4-ethoxybutyl)-3-methylbutan-1-amin (8t). Dầu không màu (100mg, hiệu suất 27%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0,69-0,74 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,04-1,12 (m, 1H); 1,19 (t, J =

6,8Hz, 3H); 1,24-1,30 (m, 3H); 1,45-1,51 (m, 2H); 1,58-1,65 (m, 2H); 2,14-2,18 (m, 1H); 2,27-2,40 (m, 3H); 2,69-2,78 (m, 3H); 3,39-3,42 (m, 4H); 3,87 (s, 6H); 6,76-6,82 (m, 3H). MS (ESI): $m/z = 378,20$ ($M+H^+$).

Phương pháp chung để điều chế dẫn xuất phenylxyclobutylmetylamin thioete 12 và 13 (Sơ đồ 3)

Bổ sung từng giọt dung dịch đixyclohexylcacbođiimit (DCC) (1,4g, 0,0070mol, 1,2 đương lượng) trong 10mL DCM vào dung dịch được khuấy của phenylxycloalkylmetylamin (6) (1 đương lượng), axit alkylthioalkylcarboxylic (14) (1,2 đương lượng) và DMAP (0,6g, 1 đương lượng) trong 20mL DCM ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí quyển nitơ. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Tiến trình phản ứng được giám sát bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra amit tương ứng (15) là chất rắn màu trắng với hiệu suất 70-90%. Bổ sung từng giọt dung dịch của amit (15) (1 đương lượng) trong 20mL THF ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí quyển nitơ vào huyền phù của lithi nhôm hydrua (LAH) (0,417g, 4,2 đương lượng) trong 20mL THF khan. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng được đưa về nhiệt độ trong phòng và sau đó được hồi lưu trong thời gian 24 giờ. Tiến trình phản ứng được giám sát bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và được làm dừng bằng cách bổ sung 2,5mL nước, tiếp theo bằng 4,5mL NaOH 10% và sau cùng bằng 2mL nước. Sau khi khuấy một lúc, ete được bổ sung. Khối phản ứng được lọc qua xelit, được rửa bằng etylaxetat. Các phần dịch lọc kết hợp được làm bay hơi và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel sử dụng gradien của hexan và etylaxetat làm dung môi rửa giải để tạo ra các dẫn xuất thioete tinh khiết tương ứng (12, 13). Các thioete tinh khiết (12, 13) có dữ liệu ^1H NMR và/hoặc dữ liệu phổ khối thỏa mãn. Các dẫn xuất ete triệt quang lựa chọn (12, 13) được cho tiến hành HPLC không đối xứng để tạo ra chất đồng phân (R) và (S) tinh khiết quang tương ứng sử dụng các điều kiện tương tự như được mô tả đối với dẫn xuất ete (7,8) trên sơ đồ 2. Tất cả các dẫn xuất thioete (12, 13) được chuyển thành muối HCl tương ứng nhờ xử lý bằng HCl 1N đioxan/nước, tiếp theo

bằng quá trình đông khô. Muối hydroclorua của dẫn xuất thioete (12, 13) được thử nghiệm trong các thử nghiệm dược lý vận chuyển monoamin (MAT) *in vitro*.

Ví dụ 48

N-(4-(Etylthio)butyl)-1-(1-(4-flophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (12a). Dầu không màu (0,47g, hiệu suất 51%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,63 (m, 1H); 0,82 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,87 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,03-1,06 (m, 1H); 1,26 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,47-1,54 (m, 2H); 1,56-1,67 (m, 3H); 1,71-1,77 (m, 1H); 1,84-1,92 (m, 1H); 2,10-2,17 (m, 1H); 2,20-2,26 (m, 2H); 2,34-2,38 (m, 1H); 2,50-2,55 (m, 3H); 2,65-2,72 (m, 2H); 2,74-2,80 (m, 2H); 6,97 (dd, $J = 8,4\text{Hz}$; 11,6Hz, 1H); 7,06 (dd, $J = 1,6\text{Hz}$; 7,6 Hz, 1H); 7,12-7,17 (m, 2H). MS (ESI): $m/z = 352,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 49

1-(1-(4-Clophenyl)xyclobutyl)-N-(4-(etylthio)butyl)-3-metylbutan-1-amin (12b). Dầu không màu (0,48g, hiệu suất 51%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,60-0,66 (m, 1H); 0,82 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,87 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,03-1,09 (m, 3H); 1,25 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,47-1,54 (m, 2H); 1,58-1,65 (m, 2H); 1,73-1,78 (m, 1H); 1,84-1,91 (m, 1H); 2,11-2,18 (m, 1H); 2,21-2,29 (m, 2H); 2,35-2,42 (m, 1H); 2,50-2,55 (m, 4H); 2,67-2,77 (m, 3H); 7,16 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 7,25 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 369,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 50

1-(1-(4-Etoxyphenyl)xyclobutyl)-N-(2-(etylthio)etyl)-3-metylbutan-1-amin (12c). Dầu không màu (0,37g, hiệu suất 52%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,69-0,75 (m, 1H); 0,82 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,87 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,05-1,11 (m, 1H); 1,26 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,40 (t $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,54-1,66 (m, 2H); 1,72-1,74 (m, 1H); 1,82-1,88 (m, 1H); 2,03-2,18 (m, 1H); 2,25-2,36 (m, 2H); 2,52 (q, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H); 2,61 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H); 2,70 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$; 9,6Hz, 1H); 2,90 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H); 4,01 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 6,82 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H); 7,15 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 350,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 51

4-(Butylthio)-N-(1-(1-(4-etoxyphenyl)xyclobutyl)propyl)butan-1-amin (12d).

Dầu không màu (0,47g, hiệu suất 53%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,72-0,80 (m, 1H); 0,84-0,91 (m, 6H); 1,34-1,46 (m, 6H); 1,48-1,65 (m, 6H); 1,71-1,80 (m, 1H); 1,82-1,89 (m, 1H); 2,15-2,37 (m, 4H); 2,46-2,51 (m, 5H); 2,63-2,75 (m, 2H); 4,01 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 6,82 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H); 7,15 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 378,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 52

1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-N-(2-(etylthio)etyl)-3-metylbutan-1-amin (13a).

Dầu không màu (0,41g, hiệu suất 53%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,60-0,67 (m, 1H); 0,82 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,87 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,03-1,06 (m, 2H); 1,26 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,55-1,61 (m, 1H); 1,70-1,74 (m, 1H); 1,80-1,86 (m, 1H); 2,08-2,14 (m, 1H); 2,18-2,23 (m, 2H); 2,30-2,35 (m, 1H); 2,43-2,50 (m, 2H); 2,53-2,60 (m, 2H); 2,68 (d, $J = 10,0\text{Hz}$, 1H); 2,81-2,91 (m, 2H); 7,04 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H); 7,32 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 376,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 53

N-(2-(Butylthio)etyl)-1-(1-(3,4-điclophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin

(13b). Dầu không màu (0,27g, hiệu suất 50%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,60-0,67 (m, 1H); 0,81-0,92 (m, 9H); 1,04-1,10 (m, 1H); 1,34-1,45 (m, 2H); 1,50-1,58 (m, 2H); 1,60-1,65 (m, 1H); 1,73-1,78 (m, 1H); 1,85-1,91 (m, 1H); 2,15-2,19 (m, 1H); 2,23-2,30 (m, 2H); 2,35-2,40 (m, 1H); 2,46-2,50 (m, 2H); 2,58-2,62 (m, 2H); 2,68 (dd, $J = 2,4\text{Hz}$; 10,0Hz, 1H); 2,85-2,93 (m, 2H); 7,04 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H); 7,32 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 403,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 54

1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-N-(4-(etylthio)butyl)-3-metylbutan-1-amin (13c).

Dầu không màu (0,37g, hiệu suất 52%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,63 (m, 1H); 0,82 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,87 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,03-1,06 (m, 1H); 1,26 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,47-1,54 (m, 2H); 1,56-1,67 (m, 3H); 1,71-1,77 (m, 1H); 1,84-1,92 (m, 1H); 2,10-2,17 (m, 1H); 2,20-2,26 (m, 2H); 2,34-2,38 (m, 1H); 2,50-2,55 (m, 3H); 2,65-2,72 (m, 2H); 2,74-2,80 (m, 2H); 7,04 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 2,0\text{Hz}$, 1H); 7,32 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 403,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 55

N-(4-(Butylthio)butyl)-1-(1-(3,4-điclophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (13d).

Dầu không màu (0,45g, hiệu suất 55%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,63 (m, 1H); 0,82 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,87 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,88 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,02-1,05 (m, 1H); 1,36-1,43 (m, 2H); 1,48-1,65 (m, 7H); 1,73-1,77 (m, 1H); 1,85-1,90 (m, 1H); 2,10-2,16 (m, 1H); 2,18-2,25 (m, 2H); 2,34-2,39 (m, 1H); 2,48-2,52 (m, 4H); 2,65-2,80 (m, 3H); 7,04 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 2,0\text{H}$, 1H); 7,32 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 431,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 56

1-(1-(2,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-N-(4-(etylthio)butyl)-3-metylbutan-1-amin (13e).

Dầu không màu (0,57g, hiệu suất 51%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,63 (m, 1H); 0,82 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,87 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,03-1,06 (m, 1H); 1,26 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,47-1,54 (m, 2H); 1,56-1,67 (m, 3H); 1,71-1,77 (m, 1H); 1,84-1,92 (m, 1H); 2,10-2,17 (m, 1H); 2,20-2,26 (m, 2H); 2,34-2,38 (m, 1H); 2,50-2,55 (m, 3H); 2,65-2,72 (m, 2H); 2,74-2,80 (m, 2H); 7,02 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H); 7,16 (dd, $J = 2\text{Hz}$; 8,4Hz, 1H); 7,29 (d, $J = 2,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 403,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 57

1-(1-(3,4-điclophenyl)xyclobutyl)-N-(2-(etylthio)etyl)propan-1-amin (13f).

Dầu không màu (0,27g, hiệu suất 52%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,72-0,79 (m, 1H); 0,92 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 3H); 1,23 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 3H); 1,42-1,48 (m, 1H); 1,72-1,79 (m, 1H); 1,86-1,93 (m, 1H); 2,18-2,30 (m, 3H); 2,34-2,41 (m, 1H); 2,49-2,55 (m, 3H); 2,60-2,69 (m, 2H); 2,80-2,89 (m, 1H); 2,86-2,97 (m, 1H); 7,04 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 2,0\text{H}$, 1H); 7,32 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 347,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 58

4-(Butylthio)-N-(1-(1-(3,4-điclophenyl)xyclobutyl)propyl)butan-1-amin (13g).

Dầu không màu (0,37g, hiệu suất 50%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,69-0,83 (m, 1H); 0,84-0,91 (m, 6H); 1,03-1,05 (m, 1H); 1,34-1,41 (m, 4H); 1,51-1,65 (m, 6H); 1,72-1,77 (m, 1H); 1,85-1,92 (m, 1H); 2,17-2,30 (m, 2H); 2,34-2,41 (m, 1H); 2,45-2,50 (m, 4H); 2,62-2,68 (m, 1H); 2,72-2,78 (m, 1H); 7,04 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 2,0\text{H}$, 1H); 7,32 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 403,20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Phương pháp chung để điều chế dẫn xuất phenylxyclobutylmetylamin alkylsulfonyl 17 (Sơ đồ 4)

Điều chế dẫn xuất amit (16, Bước 1): Bổ sung từng giọt dung dịch của amit (15) (0,0026mol) trong 10mL THF ở nhiệt độ -30°C (nước đá khô /axeton) trong thời gian 30 phút vào dung dịch được khuấy của *m*-CPBA (axit *m*-cloperbenzoic) (0,94g, 2,1 đương lượng) trong 10mL THF. Tiến trình phản ứng được giám sát bằng TLC. Sau khi phản ứng kết thúc, 3mL trietylamin (TEA) được bổ sung vào đó, sau đó bằng 10mL dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel sử dụng gradien của hexan và etylaxetat làm dung môi rửa giải để tạo ra amit tinh khiết tương ứng (16).

Điều chế dẫn xuất alkylsulfonyl (17, Bước 2): Bổ sung từng giọt amit (16) (1 đương lượng) trong 10mL THF ở nhiệt độ 0°C trong môi trường khí quyển nitơ vào huyền phù của lithi nhôm hydrua (LAH) (0,3g, 4,2 đương lượng) trong 20mL THF khan. Sau khi việc bổ sung hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đưa trở về nhiệt độ trong phòng và sau đó hồi lưu trong thời gian 15 giờ. Tiến trình phản ứng được giám sát bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và làm dừng bằng cách bổ sung 5mL nước, tiếp theo bằng 9mL NaOH10% và sau cùng bằng 4mL nước. Sau khi khuấy một lúc, ete được bổ sung. Khối phản ứng được lọc qua xelit và được rửa bằng etylaxetat. Các phần dịch lọc kết hợp được làm bay hơi và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel sử dụng gradien của hexan và etylaxetat để tạo ra dẫn xuất sulfonyl tương ứng (17). Các dẫn xuất sulfonyl tinh khiết (17) có dữ liệu $^1\text{HNMR}$ và/hoặc dữ liệu phổ khối thỏa mãn. Tất cả các dẫn xuất sulfonyl (17) được chuyển thành muối HCl tương ứng nhờ xử lý chúng bằng HCl 1N đioxan/nước, tiếp theo bằng quá trình đông khô. Muối hydroclorua của dẫn xuất alkylsulfonyl (17) được thử nghiệm trong các thử nghiệm dược lý vận chuyển monoamin (MAT) *in vitro*.

Ví dụ 59

N-(1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutyl)-4-(etylsulfonyl)butanamit (16a).
Dầu không màu (0,85g, hiệu suất 73%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,71 (m, 1H); 0,80 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,90 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,13-1,19 (m, 1H); 1,24 (t, $J =$

7,2Hz, 3H); 1,78-1,84 (m, 1H); 2,05-2,23(m, 5H); 2,25-2,32 (m, 2H); 2,37-2,47 (m, 2H); 2,96-3,07 (m, 4H); 4,47-4,53 (m, 1H); 4,93 (d, $J = 10,4\text{Hz}$, 1H); 6,94 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$; 8,4Hz, 1H); 7,16 (d, $J = 2,0\text{H}$, 1H); 7,38 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 449,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 60

4-(butylsulfonyl)-N-(1-(1-(3,4-điclophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutyl)butanamit (16b). Dầu không màu (0,85g, hiệu suất 73%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,57-0,71 (m, 1H); 0,80 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,91 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 0,95 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,13-1,19 (m, 1H); 1,38-1,50 (m, 3H) 1,75-1,85 (m, 3H); 2,05-2,23(m, 5H); 2,25-2,32 (m, 2H); 2,37-2,47 (m, 2H); 2,93-2,97 (m, 2H); 3,01-3,05 (m, 2H); 4,47-4,53 (m, 1H); 4,93 (d, $J = 10,4\text{Hz}$, 1H); 6,94 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$; 8,4Hz, 1H); 7,16 (d, $J = 2,0\text{H}$, 1H); 7,38 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 477,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 61

1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-N-(4-(etylulfonyl)butyl)-3-metylbutan-1-amin (17a)

Dầu không màu (0,11g, hiệu suất 31%) $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,58-0,65 (m, 1H); 0,82 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,87 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,03-1,08 (m, 1H); 1,38 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,52-1,59 (m, 3H); 1,74-1,78 (m, 1H); 1,84-1,93 (m, 3H); 2,08-2,15 (m, 1H); 2,17-2,28 (m, 2H); 2,31-2,36 (m, 1H); 2,66-2,71 (m, 2H); 2,78-2,83 (m, 1H); 2,93-3,00 (m, 4H); 7,04 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 2,0\text{H}$, 1H); 7,32 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 435,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 62

N-(4-(Butylsulfonyl)butyl)-1-(1-(3,4-điclophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutan-1-amin (17b). Dầu không màu (0,07g, hiệu suất 37%) $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,59-0,65 (m, 1H); 0,82 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,87 (d, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 0,95 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,03-1,05 (m, 1H); 1,43-1,51 (m, 2H); 1,52-1,62 (m, 3H); 1,72-1,86 (m, 4H); 1,88-1,93 (m, 3H); 2,08-2,38 (m, 4H); 2,66-2,71 (m, 2H); 2,78-2,84 (m, 1H); 2,91-2,97 (m, 4H); 7,04 (dd, $J = 2,0\text{Hz}$; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, $J = 2,0\text{H}$, 1H); 7,32 (d, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H). MS (ESI): $m/z = 463,20$ ($M+H^+$).

Phương pháp chung để điều chế dẫn xuất phenylxycloalkylamin 19 (Số đồ 5)

Điều chế amit (21, Bước 1): Bổ sung từng giọt dung dịch phenylxycloalkylamin (6) (0,0053mol, 1 đương lượng) và este (20) (0,0053mol, 1 đương lượng) trong toluen trong môi trường khí quyển nitơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch trimetyl nhôm 2M được khuấy (4mL, 0,008mol) trong toluen trong ống gắn kín. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ. Tiến trình phản ứng được giám sát bằng TLC. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được cô trong chân không, được làm dừng bằng nước đá nghiền nhỏ và chiết bằng etylaxetat (15mL x 3). Phần chiết kết hợp được làm khô trên natrisulfat và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được đưa qua cột thấp để thu được amit tinh khiết (21). Các amit (21a-d) được điều chế theo phương pháp này. Các este khởi đầu (20) được điều chế bằng cách alkyl hóa pyrrolidin và piperidin vòng bằng este của axit bromoalkylcarboxylic thích hợp trong điều kiện chuẩn nhờ sử dụng triethylamin (TEA) ở dạng kiềm trong DCM làm dung môi với năng suất cao.

Các amit (21e-f) được điều chế bằng cách kết hợp axit 4-N,N-đimetylbutanoic với phenylxycloalkylamin (6) sử dụng HATU làm chất kết hợp. Bổ sung từng giọt dung dịch của N,N-diisopropyletylamin (DIEA) (3 đương lượng) trong môi trường khí quyển nitơ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch được khuấy của amin (6) (1 đương lượng), axit 4-N,N-đimetylbutanoic (1 đương lượng) và dung dịch HATU (2 đương lượng) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 5 giờ. Tiến trình phản ứng được giám sát bằng TLC. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được làm dừng bằng nước và được chiết bằng DCM, các phần chiết kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ và sau đó, được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel sử dụng gradien của DCM và metanol làm dung môi rửa giải để thu được amit tinh khiết (21e-f). Các amit (21a-f) có dữ liệu ¹HNMR và dữ liệu phổ khối (LC/MS) thỏa mãn. Để làm ví dụ đại diện, dữ liệu ¹HNMR và dữ liệu khối của amit (21d) được đưa ra ở đây.

Điều chế amin (19, Bước 2): Boran-DMS (1,5 đương lượng) trong THF được bổ sung từng giọt vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá của amit (21) (1 đương lượng) trong THF. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 3 giờ. Sau khi phản ứng kết thúc, khối phản ứng được làm dừng bằng nước đá lạnh và sau đó

được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 . Lớp hữu cơ được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô ở dạng sản phẩm cộng hoặc phức amin-boran. Dạng kiềm tự do của dẫn xuất amin (19) thu được nhờ xử lý phức amin-boran theo các phương thức đã thông báo nhờ sử dụng Raney Niken trong metanol (Couturier, M. et al, Organic Letters, 2001, vol 3 (No. 3), 465-467) hoặc piperazin trong metanol (Zhou, Q. et al, Organic letters 2011, vol 13 (No. 3), 526-529). Dạng kiềm tự do thô của các dẫn xuất amin (19) được tinh chế bằng HPLC bào chế sử dụng gradien của hexan và etanol làm dung môi rửa giải để thu được dẫn xuất amin tinh khiết (19).

Ví dụ 63

N-(1-(1-(3,4-Đimethoxyphenyl)cyclobutyl)-3-methylbutyl)-4-(piperidin-1-yl)butanamit (21d)

Dầu không màu (0,85g, hiệu suất 39%); $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,73-0,76 (m, 6H); 0,85-0,98 (m, 2H); 1,39-1,59 (m, 8H); 1,71 (b, 3H); 1,83-1,89 (m, 2H); 2,11-2,17 (m, 6H); 2,27-2,49 (m, 4H); 3,73 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 4,19-4,25 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,64 (bs, 1H), 6,89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H); 7,30 (bd, 1H, D_2O exchangeable); MS (ESI): $m/z = 431,17$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ví dụ 64

1-(1-(3,4-Điclophenyl)cyclobutyl)-3-metyl-N-(4-(pyrrolidin-1-yl)butyl)butan-1-amin (19a)

Dầu không màu (0,092g, hiệu suất 18,7%); $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,61-0,67 (m, 1H); 0,85 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); 0,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H); 1,04-1,10 (m, 1H); 1,36-1,43 (m, 3H); 1,56-1,62 (m, 2H); 1,67-1,78 (m, 2H); 1,80-1,90 (m, 4H); 1,95-2,30 (m, 4H); 2,67-2,84 (m, 7H); 3,21 (bt, 2H); 7,07 (dd, $J = 2\text{Hz}, 8\text{Hz}$, 1H), 7,31 (d, $J = 2\text{Hz}$, 1H); 7,34 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H); MS (ESI): $m/z = 411,16$ (M^+).

Ví dụ 65

1-(1-(3,4-Đimethoxyphenyl)cyclobutyl)-3-metyl-N-(4-(pyrrolidin-1-yl)butyl)butan-1-amin (19b)

Dầu không màu (0,085g, hiệu suất 17,7%). $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0,69-0,75 (m, 1H); 0,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,88 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 1,07-1,14 (m, 1H);

1,35-1,48 (m, 5H); 1,80-1,86 (m, 6H); 2,14-2,17 (m, 2H); 2,30-2,35 (m, 2H); 2,67-2,77 (m, 7H); 3,19 (bt, 2H); 3,87 (s, 6H); 6,79-6,81 (m, 3H); MS (ESI): $m/z = 403,23$ ($M+H^+$).

Ví dụ 66

1-(1-(3,4-Điclophenyl)xyclobutyl)-3-metyl-N-(4-(piperidin-1-yl)butyl)butan-1-amin (19c)

Dầu không màu (0,015g, hiệu suất 15,6%); $^1\text{HNMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 0,59-0,62 (m, 1H); 0,79 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H); 0,94-1,02 (m, 1H); 1,33-1,38 (m, 2H); 1,46-1,48 (m, 3H); 1,59-1,75 (m, 8H); 2,11-2,16 (m, 2H); 2,43-2,50 (m, 2H); 2,65-2,77 (m, 9H); 7,20 (dd, $J = 5,1$ Hz; 8,4Hz, 1H); 7,42 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H); 7,51 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H). MS (ESI): $m/z = 425,13$ (M^+).

Ví dụ 67

1-(1-(3,4-Đimetoxyphenyl)xyclobutyl)-3-metyl-N-(4-(piperidin-1-yl)butyl)butan-1-amin (19d)

Dầu không màu (0,060g, hiệu suất 15,5%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,61-0,67 (m, 1H); 0,85 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 1,07-1,14 (m, 1H); 1,22-1,28 (m, 2H); 1,33-1,47 (m, 3H); 1,58-1,71 (m, 2H); 1,61-1,67 (m, 2H); 1,73-2,30 (m, 6H); 2,35-2,42 (m, 1H); 2,67-2,84 (m, 8H); 3,23 (s rộng, 2H); 3,87 (s, 6H); 6,79-6,81 (m, 3H). MS (ESI): $m/z = 417,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 68

N1-(1-(1-(3,4-điclophenyl)xyclobutyl)-3-metylbutyl)-N⁴,N⁴-đimetylbutan-1,4-diamin (19e)

Dầu không màu (0,045g, hiệu suất 11,6%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,59-0,65 (m, 1H); 0,80 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,84 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H); 0,95-1,02 (m, 1H); 1,22-1,28 (m, 1H); 1,33-1,47 (m, 3H); 1,59-1,71 (m, 4H); 1,81-1,87 (m, 2H); 1,73-2,30 (m, 3H); 2,35-2,42 (m, 2H); 2,36-2,58 (m, 6 H); 2,60-2,74 (m, 2H); 7,06 (dd, $J = 2,0$ Hz; 8,4Hz, 1H); 7,31 (d, $J = 2,0$ H, 1H); 7,35 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H). MS (ESI): $m/z = 386,20$ ($M+H^+$).

Ví dụ 69

N1-(1-(1-(3,4-đimetoxyphenyl)xyclobutyl)-3-metylbutyl)-N⁴,N⁴-đimetylbutan-1,4-diamin (19f)

Dầu không màu (0,08g, hiệu suất 20%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): 80,59-0,65 (m, 1H); 0,80 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,84 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,95-1,02 (m, 1H); 1,22-1,28 (m, 1H); 1,33-1,47 (m, 3H); 1,59-1,71 (m, 4H); 1,81-1,87 (m, 2H); 1,73-2,30 (m, 3H); 2,35-2,42 (m, 2H); 2,36-2,58 (m, 6 H); 2,60-2,74 (m, 2H); 3,87 (s, 6H); 6,79-6,81 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 377,20 (M+H⁺).

Phương pháp chung để điều chế alkoxyalkyl 4-nitrobenzensulfonat 9 (Sơ đồ 6)

Điều chế monobenzyloxy cacbinol (24, Bước 1): Bổ sung diol (23) (3 đương lượng) trong thời gian 0,5 giờ ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù được khuấy của NaH (3,5g, 1,04 đương lượng) trong THF khô (50mL). Sau khi việc bổ sung hoàn thành, hỗn hợp được cho hồi lưu và benzyl bromua (10mL, 0,084mol, 1 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Tiến trình phản ứng được giám sát bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được để làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và được hòa loãng với ete. Các phần chiết kết hợp được làm khô trên MgSO₄, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được đưa qua cột silicagel thấp sử dụng gradien của hexan và etylaxetat làm dung môi rửa giải để thu được monobenzyloxycacbinol tinh khiết (24) là dầu không màu với hiệu suất trung bình.

Điều chế alkoxyalkylbenzyl ete (25, Bước 2): Bổ sung monobenzyloxycacbinol (24) (1 đương lượng) trong 10mL DMF ở nhiệt độ 0°C vào huyền phù được khuấy của NaH (0,75g, 1,5 đương lượng) trong DMF khô (20mL). Sau khi việc bổ sung hoàn thành, hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ và sau đó, được bổ sung từng giọt dung dịch của alkyl bromua hoặc iodu thích hợp (2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 15 giờ và tiến trình phản ứng được giám sát bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được pha loãng với 25mL nước, được chiết bằng etylaxetat, làm khô trên MgSO₄ khan, được lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Dầu tạo ra được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel sử dụng gradien của hexan và etylaxetat làm dung môi rửa giải để thu được alkoxyalkyl benzyl etetương ứng (25) là dầu không màu.

Các alkoxyalkylsulfonat (9, Bước 3): Bổ sung dung dịch alkoxyalkyl benzyl ete (25) (0,001mol) trong 10mL etanol vào huyền phù được khuấy của Pd/C (10%)(hoạt tính)(0,8g) trong etanol (10mL). Hỗn hợp phản ứng được giữ trong điều kiện áp suất hydro trong thời gian 15 giờ. Tiến trình phản ứng được giám sát bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được lọc qua xelit, được rửa bằng etylaxetat và dung dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được chuyển qua cột silicagel thấp sử dụng gradien của hexan và dietyl ete làm dung môi rửa giải để thu được cacbinolet tương ứng (26) là dầu không màu. Cacbinolet (26) được xử lý bằng 4-nitrosulfonyl clorua với sự có mặt của kiềm trietylamin yếu (TEA) trong DCM ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Tiến trình phản ứng được giám sát bằng TLC. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được rửa bằng nước, làm khô trên magiesulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký silicagel sử dụng gradien của hexan và etylaxetat làm dung môi rửa giải để thu được alkoxyalkylsulfonat (9).

Ví dụ 70

2-Etoxyetyl 4-nitrobenzensulfonat (9a). Chất rắn màu trắng (1,87g, hiệu suất 93%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (t, J = 7,2Hz, 3H); 3,41(q, J = 7,2Hz, 2H); 3,61 (t, J = 4,4Hz, 2H); 4,28 (t, J = 4,4 Hz, 2H); 8,16 (d, J = 8,8Hz, 2H); 8,37 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Ví dụ 71

2-Metoxetyl 4-nitrobenzensulfonat (9b). Chất rắn màu trắng (1,87g, hiệu suất 93%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3,28 (s, 3H); 3,59 (t, J = 4,4Hz, 2H); 4,30 (t, J = 4,4 Hz, 2H); 8,13 (d, J = 8,8Hz, 2H); 8,40 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Ví dụ 72

2-Etoxybutyl 4-nitrobenzensulfonat (9c). Chất rắn màu trắng (1,87g, hiệu suất 93%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (t, J = 6,8Hz, 3H); 1,59-1,63 (m, 2H); 1,76-1,83 (m, 2H); 3,37-3,45 (m, 4H); 4,19 (t, J = 6,4Hz, 2H); 8,11 (d, J = 8,8Hz, 2H); 8,40 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Ví dụ 73

2-Metoxybutyl 4-nitrobenzensulfonat (9d). Chất rắn màu trắng (1,87g, hiệu suất 93%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,57-1,63 (m, 2H); 1,72-1,82 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,33-3,44 (m, 3H); 4,10 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 2H); 8,11 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 8,40 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H).

Ví dụ 74

4-Propoxybutyl 4-nitrobenzensulfonat (9e). Chất rắn màu trắng (1,87g, hiệu suất 93%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,84 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,44-1,51 (m, 2H); 1,91-1,97 (m, 2H); 3,28 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 2H); 3,43 (t, $J = 5,6\text{Hz}$, 2H); 4,26 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 2H); 8,11 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 8,40 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H).

Ví dụ 75

4-Butoxypropyl 4-nitrobenzensulfonat (9f). Chất rắn màu trắng (1,87g, hiệu suất 93%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,25-1,31 (m, 2H); 1,41-1,47 (m, 2H); 1,94 (t, $J = 6,0\text{Hz}$, 2H); 3,31 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 2H); 3,42 (t, $J = 5,6\text{Hz}$, 2H); 4,26 (t, $J = 6,4\text{Hz}$, 2H); 8,11 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H); 8,40 (d, $J = 8,8\text{Hz}$, 2H).

Ví dụ 76

Etyl 4-etoxybutanoat (30) (Sơ đồ 7). Axit sulfuric 0,25mL (0,0045mmol, 0,035 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá của γ -butyrolacton (28) (11,2g, 0,13009mmol, 1,0 đương lượng), trietyl orthoformat (29) (41,1mL, 0,2497mmol, 1,92 đương lượng) trong 100mL etanol. Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 12 giờ trong khi giám sát phản ứng bằng TLC. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và hầu hết dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Hỗn hợp phản ứng cô đặc được làm dừng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa lạnh và được chiết bằng etylaxetat hai lần. Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô trong điều kiện chân không để tạo ra 20g (95%) etyl 4-etoxybutanoat (30) là dầu màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,16-1,28 (m, 6H); 1,87-1,91 (m, 2H); 2,39 (t, $J = 9,6\text{Hz}$, 2H); 3,42-3,50 (m, 2H); 3,57-3,64 (m, 2H); 4,13 (q, $J = 6\text{Hz}$, 2H).

Ví dụ 77

Axit 4-Etoxybutanoic (10) (Sơ đồ 7).

Bổ sung dung dịch nước NaOH (0,62g trong 7ml H₂O) vào dung dịch làm lạnh bằng nước đá được khuấy của ethyl 4-etoxybutanoat (30) (~1g) trong 10mL tetrahydrofuran (THF) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ trong khi giám sát phản ứng bằng TLC. Hầu hết dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được pha loãng với nước (10mL). Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (pH ~ 2) và sau đó được chiết bằng etylaxetat (15mL x 3). Các phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không để tạo ra 0,6g (73,14) axit 4-etoxybutanoic là dầu màu vàng nhạt. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ1,20 (t, J = 9,2Hz, 3H); 1,87-1,95 (m, 2H); 2,47 (t, J = 10Hz; 2H); 3,48 (q, J = 9,2Hz, 4H).

Phương pháp chung để điều chế este của axit alkylthioalkylcarboxylic (33) (Sơ đồ 8)

Bổ sung este của axit bromoalkylcarboxylic (31) (1 đương lượng) vào dung dịch được khuấy của natrialkanthiolat (32) (1 đương lượng) trong DMF khan (10mL) ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiến trình phản ứng được giám sát bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etylaxetat (20mL) và được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (lớp nước được làm nguội bằng chất tẩy). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na₂SO₄ khan để thu được este của axit alkylthioetecarboxylic (33), hợp chất này được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel sử dụng gradien của hexan và etylaxetat và được cô lập ở dạng dầu không màu.

Ví dụ 78

Ethyl 4-(ethylthio)butanoat (33a). Dầu không màu (6,87g, hiệu suất 100%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ1,20-1,26 (m, 6H); 1,84-1,92 (m, 2H); 2,40 (t, J = 9,6Hz, 2H); 2,47-2,55 (m, 4H); 4,12 (q, J = 7,2Hz, 2H).

Ví dụ 79

Ethyl 2-(ethylthio)axetat (33b). Dầu không màu (5,87g, hiệu suất 90%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ1,20-1,29 (m, 6H); 2,63 (q, J = 7,6Hz, 2H); 3,19(s, 2H); 4,15 (q, J = 7,2Hz, 2H).

Ví dụ 80

Etyl 4-(butylthio)butanoat (33c). Dầu không màu (14,12g, hiệu suất 100%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 3H); 1,22 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 3H); 1,34-1,36 (m, 2H); 1,48-1,54 (m, 2H); 1,87-1,90 (m, 2H); 2,39 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H); 2,44-2,51 (m, 4H); 4,10 (q, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H)

Ví dụ 81

Etyl 2-(butylthio)axetat (33d). Dầu không màu (5,80g, hiệu suất 100%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (t, $J = 6,8\text{Hz}$, 3H); 1,26 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 3H); 1,36-1,41 (m, 2H); 1,52-1,61 (m, 2H); 2,61 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H); 3,18 (s, 2H); 4,15 (q, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H)

Phương pháp chung để điều chế axit alkylthioetecarboxylic (14) (Sơ đồ 8)

Bổ sung từng giọt dung dịch nước NaOH 2N (1,5 đương lượng) vào dung dịch được khuấy chứa este của axit alkylthioetecarboxylic (33) (0,1mol, 1 đương lượng) trong etanol (20mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút (tiến trình phản ứng được giám sát bằng TLC). Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được cô trên thiết bị làm bay hơi quay và phần còn lại được làm lạnh trong chậu nước đá. Một ít miếng đá nghiền được đưa vào trong bình thót cổ và được trung hòa bằng HCl 1N. Sản phẩm được chiết bằng etylaxetat (20 x 20mL). Các phần chiết kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi ở nhiệt độ 0°C trên thiết bị làm bay hơi quay. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel sử dụng hexan làm dung môi rửa giải để thu được các axit alkylthioetecarboxylic tinh khiết (14).

Ví dụ 82

Axit 4-(Etylthio)butanoic (14a). Dầu không màu (2,01g, hiệu suất 90%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 3H); 1,84-1,92 (m, 2H); 2,40 (t, $J = 9,6\text{Hz}$, 2H); 2,47-2,55 (m, 4H); 10,92 (s rộng, 1H).

Ví dụ 83

Axit 2-(Butylthio)axetic (14b). Dầu không màu (0,77g, hiệu suất 77%). $^1\text{HNMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 3H); 1,37-1,43 (m, 2H); 1,54-1,60 (m, 2H); 2,65 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H); 3,23 (s, 2H); 10,00 (s rộng, 1H).

Ví dụ 84

Axit 2-(Etylthio)axetic (14c). Dầu không màu (4,76g, hiệu suất 85%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 3H); 2,65 (q, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H); 3,22 (s, 2H); 10,92 (s rộng, 1H).

Ví dụ 85

Axit 4-(Butylthio)butanoic (14d). Dầu không màu (3,64g, hiệu suất 80%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (t, $J = 7,6\text{Hz}$, 3H); 1,35-1,41 (m, 2H); 1,50-1,56 (m, 2H); 1,88-1,93 (m, 2H); 2,47-2,50 (m, 4H); 2,55 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H); 10,89 (s rộng, 1H).

Ví dụ 86

Kết quả dược lý học *in vitro*:

Hoạt tính ức chế thụ thể vận chuyển monoamin của các xycloalkylmetylamin lựa chọn có công thức (I) được thông báo ở đây. Hợp chất được đánh giá nhờ sử dụng các phương pháp thử nghiệm liên kết phối tử phóng xạ đã được thiết lập (Galli, A. et al., J. Exp. Biol. 1995, 198, 2197-2212; Giros, B. et al., Trends Pharmacol. Sci. 1993, 14, 43-49; Gu, H. et al., J. Biol. Chem. 1994, 269(10), 7124-7130; Shearman, L. P. et al., Am. J. Physiol., 1998, 275(6 Pt 1), C1621-1629; Wolf, W. A. et al., J. Biol. Chem. 1992, 267(29), 20820-20825). Các protein vận chuyển tái tổ hợp ở người dopamin (DAT), norepinephrin (NET) và serotonin (SERT) được lựa chọn cho các thử nghiệm *in vitro*. Các thử nghiệm liên kết phối tử phóng xạ được thực hiện tại 11 nồng độ thử nghiệm khác nhau từ 0,1nM đến 1 μM .

Các thử nghiệm được thực hiện hai lần và dữ liệu định lượng được thông báo ở dạng K_i trong bảng 1.

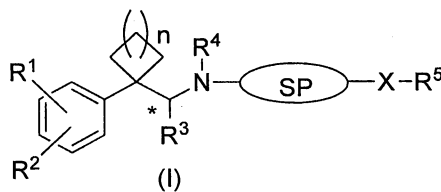
Ví dụ	Hợp chất	DAT K_i (nM)	NET K_i (nM)	SERT K_i (nM)
20	7g	92,02	37,21	2,99
29	8a	2,38	46,72	1,40
32	8d	5,45	72,05	3,80
36	8h	2,39	12,69	1,19
38	8j	1,16	11,01	0,80
49	12b	67,56	51,87	18,77

19338

50	12c	115,70	1422	3,31
54	13c	23,93	17,07	14,84
55	13d	104,20	51,03	65,33
57	13f	49,19	119	224
61	17a	29,45	44,72	38,40

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức cấu tạo (I):



hoặc chất đồng phân hoặc muối được dùng của hợp chất này, trong đó:

n bằng 1;

SP là nhóm đệm butylen;

X là O hoặc S;

R^1 , R^2 độc lập là H, C_{1-6} alkoxy hoặc halogen;

R^3 là isobutyl;

R^4 là H;

R^5 là C_{1-6} alkyl;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^5 tùy ý được thế bởi các chất đồng vị 2H (đơteri); và

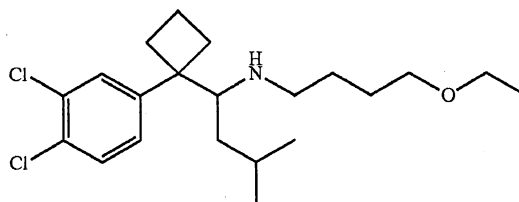
“*” dùng để chỉ cacbon có khả năng quay quang.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 và R^2 độc lập là C_{1-6} alkoxy hoặc halogen.

3. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 và chất mang dược dụng.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X là O.

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



6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là H và R^2 là halogen hoặc alkoxy.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^5 là etyl.

8. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 95% ở dạng R so với dạng S.
9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó hợp chất này ở dạng R tinh khiết quang học.
10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có lượng dư chất đồng phân đối ảnh ít nhất là 95% ở dạng S so với dạng R.
11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này ở dạng S tinh khiết quang học.