



(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) 
1-0020209

(51)⁷ **C07C 235/40, 237/24, C07D 307/00**

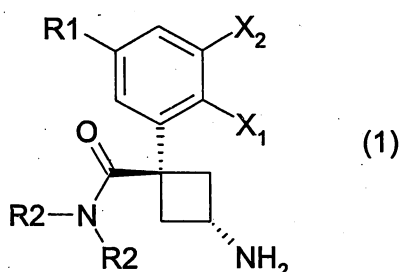
(13) **B**

(21) 1-2015-02382 (22) 04.12.2013
(86) PCT/EP2013/075481 04.12.2013 (87) WO2014/086825 12.06.2014
(30) 1261621 04.12.2012 FR
(45) 25.12.2018 369 (43) 25.08.2015 329
(73) PIERRE FABRE MEDICAMENT (FR)
45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne-Billancourt, France
(72) VACHER, Bernard (FR), BLANC, Elodie (FR), DEPOORTERE, Ronan (FR)
(74) Văn phòng luật sư Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) **HỢP CHẤT AMINOXYCLOBUTAN, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất là dẫn xuất của aminoxyclobutan, cụ thể là để làm chất đối kháng thụ thể axit N-metyl-D-aspartic (NMDA), dược phẩm chứa hợp chất này để điều trị bệnh cho người và phương pháp điều chế nó.

Hợp chất theo sáng chế có công thức chung (1) sau:



trong đó:

- X₁ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;
- X₂ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo;
- R₁ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo hoặc nhóm methyl hoặc nhóm metoxy hoặc nhóm xiano;
- R₂ độc lập hoặc cùng là nhóm methyl hoặc nhóm etyl.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất aminoxyclobutan cũng như phương pháp điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa hợp chất nó để điều trị bệnh cho người.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể glutamat thuộc phân nhóm NMDA (axit N-metyl-D-aspartic) là các thụ thể hướng ion, chủ yếu là cho ion Ca^{++} thấm qua. Về mặt sinh lý học, việc hoạt hóa các thụ thể này kích hoạt mở kênh ion và tạo ra dòng vào chỉ được bắt hoạt chậm. Sự kích thích thụ thể này đòi hỏi sự có mặt đồng thời của glutamat (chất chủ vận nội sinh) và glyxin hoặc D-serin (chất đồng chủ vận nội sinh) cũng như sự khử phân cực màng huyết tương được khơi mào bởi các dòng không phải NMDA. Các thụ thể NMDA được phân bố phổ biến khắp hệ thần kinh trung ương và cũng có mặt ở ngoại biên. Chúng được tìm thấy trong các tế bào thần kinh, tế bào hình sao và tế bào thần kinh đệm ít gai (Karadottir *et al.*, 2005, *Nature*, 438, 1162–1166). Ở mức tế bào thần kinh, chúng không chỉ phân bố chủ yếu ở sau khớp thần kinh mà còn ở trong các vùng ngoài khớp thần kinh dọc theo sợi trục. Các thụ thể NMDA đóng vai trò quan trọng trong việc truyền thông tin và trong việc kiểm soát tính linh hoạt của tế bào thần kinh cũng như tính dẻo do kích thích.

Tác dụng sinh lý của các thụ thể NMDA là cần thiết đối với chức năng bình thường của tế bào thần kinh (Chen and Lipton, 2006, *J. Neurochem.*, 97, 1611–1626). Mặt khác, việc hoạt hóa các thụ thể này liên quan đến các rối loạn thần kinh cấp tính, ví dụ, bệnh đột quỵ hoặc chấn thương sọ, cũng như

các tình trạng căng thẳng mạn tính, ví dụ, rối loạn thoái hóa thần kinh. Đây cũng là một trong số các nguyên nhân chủ yếu của tình trạng kích thích quá mức dẫn đến cơn động kinh. Có nhiều bệnh lý khác nhau được coi là liên quan đến tính tăng hoạt động của thụ thể NMDA, và do đó, có thể mẫn cảm với các chất đối kháng NMDA. Có thể đưa ra các ví dụ sau: chứng động kinh, các rối loạn thoái hóa thần kinh như bệnh Huntington, bệnh Parkinson, bệnh Alzheimer, bệnh đột quỵ, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ hoặc bệnh đa xơ cứng, chứng sa sút trí tuệ liên quan đến AIDS, chứng lo âu, bệnh trầm cảm và hội chứng đau.

Trong sáng chế này, người nộp đơn tập trung đặc biệt vào các thuốc chống trầm cảm và đặc tính giảm đau của chất đối kháng thụ thể NMDA có công thức (1).

Trong trường hợp sáng chế, thuật ngữ “chứng đau mạn tính” được dùng để chỉ hội chứng đau tiến triển trong một khoảng thời gian dài hơn ba tháng nhưng mức độ nghiêm trọng của nó có thể thay đổi theo tiến trình thời gian. Mặt khác, thuật ngữ “chứng đau cấp tính” được dùng để chỉ chứng đau kéo dài ít hơn ba tháng.

Trong phạm vi của sáng chế này, chứng đau được xác định là trải nghiệm cảm giác và cảm xúc bất thường, khó chịu, thậm chí đau đớn được nhận thấy và hợp nhất ở mức cao nhất của vỏ não, làm cho nó có bản chất cảm xúc và dễ xúc động. “Giảm đau” chỉ việc làm giảm cường độ của chứng đau cảm nhận được khi đáp ứng với tác nhân kích thích đau. “Thuốc làm giảm đau” (hoặc “thuốc giảm đau”) được dùng để chỉ thuốc làm giảm hoặc hạn chế chứng đau mà không dẫn đến mất cảm giác hoặc ý thức.

Chứng đau do nguyên nhân khác nhau cần các biện pháp điều trị khác nhau. Nói chung, có một số loại chứng đau tùy thuộc vào các cơ chế liên quan:

- chứng đau do cảm thụ đau quá mức gây ra bởi tổn thương hoặc kích thích (ví dụ, chứng viêm) của các mô ngoại biên hoặc nội tạng;

- chứng đau do nguyên nhân thần kinh (hoặc do kích thích thần kinh) liên quan đến tổn thương hoặc loạn chức năng hoặc đứt đoạn hệ thần kinh cảm giác; nó khác với chứng đau do cảm thụ đau ở chỗ nó có triệu chứng học khác nhau;

- chứng đau do nguyên nhân tâm lý (hoặc chứng đau tự phát) là chứng đau khi không có tổn thương. Cơ chế sinh lý học của loại chứng đau này không được xác định rõ. Nó thường kháng thuốc giảm đau.

Tuy nhiên, một số chứng đau có đặc điểm chung của vài loại chứng đau. Ví dụ, trường hợp chứng đau lưng dưới hoặc chứng đau do ung thư có biểu hiện dưới dạng chứng đau gây ra do cảm thụ đau quá mức, hoặc dưới dạng chứng đau do nguyên nhân thần kinh hoặc, trong hầu hết trường hợp, hỗn hợp của hai loại này.

Trong bệnh học tâm thần, bệnh trầm cảm được xác định là rối loạn tâm trạng. Nó được đặc trưng bởi sự suy giảm động cơ thúc đẩy, kết hợp hoặc không kết hợp với các triệu chứng khác nhau như chứng tuyệt vọng, lòng tự trọng thấp, chứng lo âu, đau khổ và, trong các trường hợp đặc biệt, ảo giác. Nó thường đa yếu tố và nói chung có nhiều nguyên nhân.

Đã có báo cáo rằng khoảng 7% dân số châu Âu bị bệnh trầm cảm và một phần ba trong số này kháng các thuốc chống trầm cảm được sử dụng trên lâm sàng. Chi phí điều trị bệnh trầm cảm ở nhóm người có độ tuổi 15–44 trong xã hội là cao nhất trong số tất cả các bệnh đã biết. Một mục đích của sáng chế là đề xuất các chất đối kháng NMDA mới có đặc tính có lợi trong điều trị các bệnh mà các biện pháp điều trị hiện có không đáp ứng hoàn toàn.

Đã quan sát thấy ở chuột nhắt rằng việc dùng lâu dài các thuốc chống trầm cảm có các cơ chế tác động khác nhau (các chất ức chế monoamin oxidaza, các thuốc chống trầm cảm ba vòng, chất ức chế tái hấp thu serotonin

(serotonin reuptake inhibitor - SSRI), hoặc chất ức chế tái hấp thu serotonin và noradrenalin hỗn hợp) làm biến đổi sự phân bố và mật độ của các thụ thể NMDA. Ở chuột cống, việc dùng ketamin - chất đối kháng thụ thể NMDA - cấp tính qua đường trong màng bụng làm giảm thời gian bất động trong thử nghiệm bơi cưỡng bức, mô hình tiền lâm sàng được công nhận để phát hiện hoạt tính chống trầm cảm của các phân tử. Ngoài ra, các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng ketamin có đặc tính chống trầm cảm ở người. Do đó, việc cho bệnh nhân có bệnh trầm cảm khó chữa dùng một liều ketamin dưới ngưỡng gây mê qua đường trong tĩnh mạch làm cải thiện đáng kể tình trạng bệnh và tác dụng này phát huy chỉ sau khi tiêm 2 giờ. Các tác dụng chống trầm cảm thu được còn kéo dài trong một tuần (Zarate *et al.*, 2006, *Arch. Gen. Psychiatry*, 63, 856–864). Độ nhanh của hoạt tính này trái ngược với thời gian cần để phản ứng xảy ra với các thuốc chống trầm cảm thông thường, như các thuốc chống trầm cảm ba vòng thế hệ thứ nhất và các SSRI hoặc SNRI, là các thuốc cần vài tuần điều trị trước khi thu được tác dụng có lợi bất kỳ. Do đó, các chất đối kháng thụ thể NMDA, và đặc biệt là ketamin, dường như là có hiệu quả trong việc điều trị bệnh trầm cảm, đặc biệt là trong việc điều trị bệnh trầm cảm kháng các thuốc hiện có.

Yêu cầu trị liệu để điều trị chứng đau là rất lớn. Trên thực tế, một số lượng không đếm xuể các đối tượng bị chứng đau cấp tính và trên một phần năm số người trưởng thành ở cả châu Âu và Mỹ bị chứng đau mạn tính (Johannes *et al.*, 2010, *J. Pain*, 11, 1230–1239). Mục đích của sáng chế là mô tả các đặc tính giảm đau có lợi của các hợp chất có công thức (1) cũng như triển vọng trị liệu mà chúng mở ra trong việc điều trị chứng đau cấp tính và mạn tính.

Nhiều nghiên cứu trên động vật và người đã cho thấy rằng các chất đối kháng thụ thể NMDA như ketamin có thể làm giảm nhẹ nhiều loại chứng đau có nguyên nhân, như đau thần kinh, hậu phẫu hoặc do ung thư (Cohen *et al.*, 2011, *Adv. Psychosom. Med.*, 30, 139–161). Chẳng hạn, ketamin dùng trong

tĩnh mạch làm giảm chứng đau do nguyên nhân thần kinh ở các bệnh nhân kháng với việc điều trị bằng các thuốc chống trầm cảm thông thường. Việc dùng này còn cải thiện chứng dị cảm đau và chứng tăng cảm giác đau ở các bệnh nhân bị CRPS (*complex regional pain syndrome - hội chứng đau vùng phức hợp*) (Finch *et al.*, 2009, *Pain*, 146, 18–25). Dưới dạng chất hỗ trợ, việc dùng ketamin trong thời kỳ phẫu thuật với liều thấp làm giảm mức dùng thuốc giảm đau và hạn chế việc dung nạp morphin cấp tính sau phẫu thuật (Elia *et al.*, 2005, *Pain*, 113, 61–70). Dưới dạng điều trị phòng ngừa, ketamin và dextromethorphan (một chất đối kháng NMDA khác) cải thiện việc xử lý chứng đau hậu phẫu (Muir, 2006, *Current Opinion in Pharmacology*, 6, 53–60). Ketamin còn có thể ngăn ngừa sự xuất hiện chứng đau hậu phẫu mạn tính (Wilder-Smith *et al.*, 2002, *Pain*, 97, 189–194). Các kết quả thu được với các chất đối kháng NMDA khác như amantadine hoặc MK-81 trong điều trị chứng đau do nguyên nhân thần kinh tuy nhiên vẫn không được kết luận (Muir, 2006, đã được viện dẫn).

Việc mở các kênh NMDA gây ra tăng canxi nội bào, làm hoạt hóa, trong số các chất khác, NO syntetaza và xyclooxygenaza typ II, dẫn đến tổng hợp prostaglandin (PG). Bằng việc ức chế PG, đặc biệt là PGE2, các chất đối kháng NMDA sẽ có ảnh hưởng trực tiếp đối với việc điều hòa tình trạng viêm (Beloeil *et al.*, 2009, *Anesth. Analg.*, 109, 943–950). Hoạt tính chống viêm bổ sung này của các chất đối kháng NMDA có thể có lợi trong việc điều trị chứng đau cấp tính hoặc mạn tính có nguồn gốc viêm. Tương tự, các thụ thể NMDA được biểu hiện trong tế bào sụn và góp phần vào chức năng cơ học của tế bào (Salter *et al.*, 2004, *Biorheology*, 41, 273–281). Đặc biệt, chúng dường như tham gia trong việc tăng sinh và trong chứng viêm dẫn đến sự phá hủy sụn khớp (Piepoli *et al.*, 2009, *Osteoarthritis and Cartilage*, 17, 1076–1083). Do sự phá hủy sụn khớp không được tái sinh ở người trưởng thành, nên việc sử dụng chất đối kháng NMDA được coi là đặc biệt có lợi trong việc ngăn ngừa hoặc làm chậm sự phá hủy sụn khớp đi kèm một số tình trạng

bệnh lý, ví dụ, bệnh viêm đơn khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp do nhiễm trùng, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh gút, bệnh viêm khớp đốt sống, bệnh thấp khớp ngoài khớp cấp tính.

Tuy nhiên, tính hữu ích lâm sàng của các chất đối kháng NMDA ở người bị giới hạn bởi tác dụng không mong muốn của chúng, đặc biệt là trên hệ thần kinh trung ương, và đặc biệt là trong giai đoạn điều trị lặp lại. Các tác dụng phụ của chất đối kháng NMDA có thể bao gồm, ví dụ: ảo giác, hỗn loạn, rối loạn nhân cách, cơn ác mộng, kích động, thiếu tập trung, thay đổi tâm trạng, chứng co giật, cảm giác mơ màng, ngủ gà, buồn nôn (Aarts et Tymianski, 2003, *Biochem. Pharmacol.*, 66, 877–886). Các tác dụng phụ này là do các chất đối kháng NMDA không chỉ phong bế sự hoạt hóa quá mức của hệ glutamat/NMDA mà còn phá vỡ chức năng sinh lý học bình thường của nó. Do đó, một điều tất yếu trên thực tế là cần phải cải thiện tỷ lệ nguy cơ-lợi ích của các chất đối kháng NMDA dùng trên lâm sàng.

Khi loại chứng đau cần điều trị là thích hợp, ví dụ, trong trường hợp bệnh viêm khớp, thì tỷ lệ nguy cơ-lợi ích của chất đối kháng NMDA có thể được cải thiện bằng cách hạn chế tác động của nó lên hệ thần kinh trung ương, ví dụ, bằng cách dùng tại chỗ. Do đó, nồng độ hợp chất trong mô đích cao hơn rất nhiều so với nồng độ của nó trong máu, từ đó làm giảm nguy cơ độc tính. Vì vậy, một số chất đối kháng NMDA đã được nghiên cứu bằng đường gây tê ngoài màng cứng hoặc tại chỗ. Ketamin được dùng tại chỗ đã thể hiện là có hiệu quả trong việc điều trị chứng đau do nguyên nhân thần kinh không giảm được bằng các thuốc thông thường. Việc kết hợp khác nhau của chất đối kháng NMDA và một hoặc nhiều chất giảm đau khác cũng được nghiên cứu khi dùng tại chỗ. Ví dụ, ketamin hoặc các chất đối kháng NMDA khác đã được kết hợp với thuốc chống trầm cảm hoặc thuốc chống tăng huyết áp (US 6 387 957); thuốc chống động kinh (WO 03/061656, WO 98/07447, WO 99/12537, US 20040204366, WO 2010036937); các chất chủ vận adrenergic (US 20040101582); hoặc các opioit (WO 2000003716).

Do vai trò quan trọng của các thụ thể NMDA trong một số rối loạn tâm thần và thần kinh, các thụ thể này đã được nghiên cứu chuyên sâu và vô số các chất đối kháng/chất phong bế/chất điều biến đã được mô tả. Các chất này có thể được phân loại thành ba nhóm chính theo chức năng của vị trí tác động của chúng trên thụ thể NMDA. Các nhóm này bao gồm:

1) Các chất đối kháng cạnh tranh hướng đích vị trí gắn kết glutamat, ví dụ, selfotel, perzinfotel và các tiền thuốc (WO 2009029618) hoặc vị trí gắn kết glyxin, ví dụ, gavestinel, GV-196771 (Wallace *et al.*, 2002, *Neurology*, 59, 1694–1700) và các quinolin được báo cáo trong công bố đơn sáng chế WO 2010037533. Loại này còn bao gồm chất chủ vận từng phần của các vị trí glyxin như D-xycloserin (US 2011160260).

2) Các chất đối kháng không cạnh tranh (hoặc dị lập thể) tác động lên nhiều vị trí điều biến của việc điều hòa thụ thể, ví dụ, các vị trí polyamin và phenyletanolamin. Các hợp chất thuộc họ này hiện được nghiên cứu lâm sàng nhiều nhất. Một trong số các chất đối kháng hàng đầu là ifenprodil (23210–56–2) và các dẫn xuất chọn lọc hơn của chất đối kháng thụ thể NMDA hiện đang được đánh giá lâm sàng, ví dụ, traxodopril, RGH-896, MK-0657, EVT-101 và EVT-103 (Mony *et al.*, 2009, *Br. J. Pharmacol.*, 157, 1301–1317).

3) Các chất đối kháng không cạnh tranh, các chất phong bế lỗ kênh. Đây là họ các chất có kết quả thành công nhất về mặt lâm sàng do ketamin (Ketalar[®], thuốc gây mê/giảm đau), dextromethorphan (Atuxane[®], thuốc chống ho), memantine (Ebixa[®], thuốc chống-Alzheimer), amantadine (Mantadix[®], thuốc chống virus sau đó là thuốc chống parkinson), felbamate (Taloxa[®], thuốc chống co giật) đã có mặt trên thị trường. Phencyclidine (Sernyl[®]) được phát triển dưới dạng thuốc gây mê đã bị rút khỏi thị trường và dizocilpine (MK-801) chưa có trên thị trường dưới dạng thuốc.

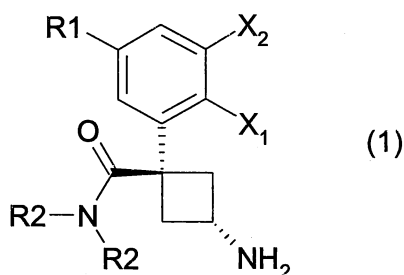
Các hợp chất theo sáng chế thuộc họ thứ ba, là các chất đối kháng không cạnh tranh phong bế các kênh của thụ thể NMDA. Ưu điểm chủ yếu của các hợp chất thuộc loại này nằm ở chỗ chúng không phong bế kênh ngoại trừ khi nó mở; do đó, chúng càng có hiệu quả khi hoạt tính thụ thể NMDA càng quá mức. Các tác giả sáng chế cũng có thể dễ dàng thấy rằng các đặc tính sinh lý của chất phong bế/chất đối kháng, mà ảnh hưởng đến tần suất và thời gian mở kênh, sẽ đóng vai trò quyết định trong tác dụng dược lý của nó và tỷ lệ nguy cơ/lợi ích của nó. Một số hợp chất thuộc loại này đã được nghiên cứu lâm sàng, ví dụ, CNS-5161 (160754-76-7), neramexane (219810-59-0), dimiracetam (126100-97-8), V-3381 (1104525-45-2), NEU-2000 (640290-67-1). Các hợp chất khác được nghiên cứu ở giai đoạn tiền lâm sàng, bao gồm, ví dụ, các oxazolidin được đề cập trong công bố đơn sáng chế số WO 2009092324, indan (WO 2009069610), diarylethylamin (WO 2010074647), arylxyclohexylamin (WO 2010142890), ketamin và các chất tương tự phenxyclicidin (Zarantonello *et al.*, 2011, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21, 2059-2063).

Vẫn có nhu cầu đối với các hoạt chất mới dùng làm chất đối kháng không cạnh tranh dùng để điều trị bệnh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm đề xuất hoạt chất mới dùng làm chất đối kháng không cạnh tranh để điều trị bệnh.

Sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (1):



trong đó:

- X_1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;
- X_2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo;
- R_1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo hoặc nhóm methyl hoặc nhóm metoxy hoặc nhóm xyano;
- R_2 độc lập hoặc cùng là nhóm methyl hoặc nhóm etyl.

Tốt hơn là, các hợp chất có công thức chung (1) theo sáng chế là các hợp chất trong đó:

- X_1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;
- X_2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo;
- R_1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo hoặc nhóm methyl hoặc nhóm metoxy hoặc nhóm xyano;
- R_2 là nhóm etyl.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân không đối quang tinh khiết hoặc dưới dạng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các chất đồng phân không đối quang tinh khiết trong đó nhóm 1-carboxamit và nhóm 3-amino nằm ở hai phía đối nhau của mặt phẳng được xác định bởi xyclobutan. Dạng liên hệ hóa học lập thể này giữa các phần tử thể nêu trên được gọi là 'trans' theo sáng chế. Do đó, sáng chế đề cập đến các chất đồng phân không đối quang tinh khiết dạng trans của các sản phẩm sau:

- *trans*-3-amino-*N,N*-dietyl-1-phenylxyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dimetyl-1-phenylxyclobutancarboxamit
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietyl-1-(2-flophenyl)-xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietyl-1-(3-metoxyphenyl)-xyclobutancarboxamit,

- *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3-flophenyl)-xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3-clophenyl)-xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3-metylphenyl)-
xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3-xyanophenyl)-
xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(2-flo-3-clophenyl)-
xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(2,5-diflophenyl)-
xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3,5-diflophenyl)-
xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3,5-diclophenyl)-
xyclobutancarboxamit.

cũng như các muối được dụng của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (1) trên đây; quy trình và hợp chất trung gian để điều chế hợp chất này.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện kết quả của thử nghiệm ức chế tiền xung (pre-pulse inhibition - PPI) đối với phản xạ giật mình của hợp chất 1a1 và ketamin trong mô hình chuột cống.

Mô tả chi tiết sáng chế

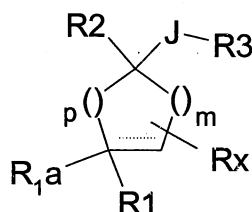
Thuật ngữ “các chất đồng phân không đối quang tinh khiết” được dùng với nghĩa là các chất đồng phân không đối quang dạng ‘trans’ của hợp chất có công thức chung (1) chứa ít hơn 5% các chất đồng phân không đối quang

dạng 'cis', tức là các chất trong đó nhóm 1-carboxamit và nhóm 3-amino nằm ở cùng nửa không gian của mặt phẳng được xác định bởi xyclobutan.

Thuật ngữ “các chất đồng phân không đối quang” trong trường hợp sáng chế này là các chất đồng phân lập thể không phải là ảnh qua gương của nhau.

Thuật ngữ “các chất đồng phân lập thể” trong trường hợp sáng chế này là các chất đồng phân có thành phần giống nhau nhưng khác nhau về mặt sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian.

Tình trạng kỹ thuật gần nhất là các hợp chất được mô tả trong công bố đơn sáng chế số WO 2003063797 và có công thức sau:



trong đó:

m và p độc lập với nhau bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

đường nét đứt là liên kết đôi khi R_{4a} không có mặt;

R₁ có thể là nhóm NR₆R₇ với R₆ và R₇ có thể là nguyên tử hydro;

R_{4a} có thể là nguyên tử hydro;

R₂ có thể là nhóm aryl được thế hoặc không được thế;

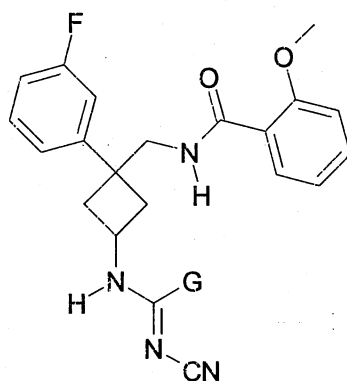
J có thể là liên kết;

R₃ có thể là nhóm -C(Z₁)-R₅ với R₅ có thể là nhóm NR_{6a}R_{7a};

R_{6a} và R_{7a} có thể là nhóm alkyl được thế hoặc không được thế và Z₁ có thể là nhóm carbonyl (C=O);

Rx có thể là một hoặc một số nhóm thế hoặc không được gắn với tất cả các nguyên tử cacbon có mặt trên vòng nhưng cũng có thể là nguyên tử hydro.

Đơn sáng chế đó bao gồm một số đáng kể các hợp chất, phần lớn trong số đó thuộc loại xyclobutan ($m = 0$ và $p = 1$). Trong số các hợp chất loại xyclobutan, chỉ bốn hợp chất được đưa ra làm ví dụ trong patent đã nêu. Patent nêu trên đề cập đến các hợp chất có công thức sau:



trong đó G là nhóm NH_2 hoặc $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ hoặc $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$ hoặc $\text{NH}(\text{CH}_2\text{CHCH}_2)$.

Các hợp chất trong đơn sáng chế đó được yêu cầu bảo hộ dưới dạng chất ức chế dòng được tạo ra bởi kênh kali phụ thuộc điện thế loại Kv1 và đặc biệt là dòng được tạo ra bởi kênh đồng dạng Kv1.5.

Chúng được bộc lộ là hữu ích trong khoảng chỉ định rộng không bao gồm việc điều trị bệnh trầm cảm hoặc chứng đau.

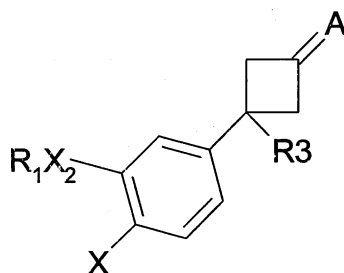
Điều quan trọng cần lưu ý rằng hợp chất theo sáng chế này không tương tác với các kênh kali và đặc biệt là với kênh loại Kv1.5. Ngoài ra, hoạt tính của chất đối kháng NMDA của các hợp chất theo sáng chế này được thấy là có tính miễn cảm cao với sự thay đổi cấu trúc trong các hợp chất có công thức (1). Do đó, hoạt tính chất đối kháng NMDA bị hạn chế khi:

1) Nhóm 1-carboxamit bị khử thành nhóm 1-aminometyl, như nhóm của các hợp chất xyclobutan trong công bố đơn sáng chế WO 2003/063797;

2) Nhóm amino ở vị trí 3 trên xyclobutan là khác với nhóm amin bậc nhất (NH_2). Trong công bố đơn sáng chế WO 2003063797, nhóm 3-amino được thế bởi nhóm $\text{C}(\text{G})=\text{NCN}$;

3) Không có hóa học lập thể "cis" giữa các nhóm 1-aryl và 3-amino. Trên thực tế, khi các nhóm 1-aryl và 3-amino là hóa học lập thể "trans", thì các hợp chất tương ứng không có ái lực đối với thụ thể NMDA.

Tình trạng kỹ thuật còn bộc lộ các hợp chất được mô tả trong công bố đơn sáng chế WO 99/52848 và tương ứng với công thức sau:



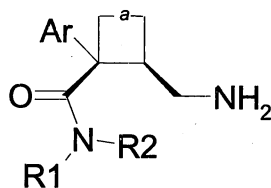
trong đó:

X không phải là nguyên tử hydro;

A có thể là nhóm NR_7 với R_7 không phải là nguyên tử hydro;

R_3 có thể là nhóm $\text{C}(\text{O})\text{NR}_8\text{R}_{10}$ trong đó R_8 và R_{10} có thể là mạch $\text{C}_1\text{--C}_4$ alkyl. Các hợp chất nêu trên được bảo hộ dưới dạng các chất ức chế chọn lọc phosphodiesteraza typ 4, hữu ích để điều trị các bệnh viêm và bệnh tự miễn. Các hợp chất theo sáng chế này do đó khác với các hợp chất được mô tả trong công bố đơn sáng chế WO 99/52848 cả về cấu trúc hóa học lẫn tác dụng dược lý của chúng.

Tình trạng kỹ thuật cũng bộc lộ các hợp chất được mô tả trong công bố đơn sáng chế WO 2010/112597 và có công thức chung:



trong đó:

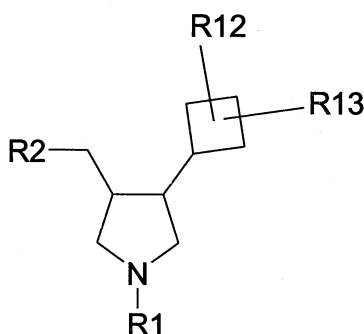
a có thể là liên kết đơn;

Ar là nhóm phenyl được thế hoặc không được thế, hoặc nhân pyridin-3-yl được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl hoặc nhóm alkoxit hoặc bởi nhóm xyano;

R1 và R2 có thể độc lập hoặc cùng là nhóm C_1-C_6 alkyl.

Ngược với các hợp chất trong công bố đơn sáng chế WO 2010/112597, các hợp chất theo sáng chế này không có ái lực đối với các vị trí tái hấp thu serotonin và noradrenalin. Các hợp chất có công thức (1) do đó khác với các hợp chất được mô tả trong công bố đơn WO 2010/112597 không chỉ về cấu trúc hóa học của chúng mà còn về tác dụng dược lý của chúng.

Tình trạng kỹ thuật cuối cùng bộc lộ các hợp chất được mô tả trong công bố đơn sáng chế WO 2000/051607 và có công thức chung:



trong đó R12 và R13 là nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc nhóm C_2-C_6 alkenyl hoặc nhóm C_2-C_6 alkynyl được thế hoặc không được thế.

Các hợp chất đó là các chất điều biến chemokin hữu ích trong việc phòng ngừa hoặc điều trị một số bệnh viêm hoặc bệnh hệ miễn dịch nhất định. Các hợp chất theo sáng chế này do đó cũng khác với các hợp chất được mô tả trong công bố đơn sáng chế WO 2000/051607, cả về cấu trúc hóa học lẫn tác dụng dược lý của chúng.

Sáng chế này cũng bao gồm các muối của các hợp chất có công thức chung (1) với các axit hữu cơ hoặc vô cơ được dụng. Trong sáng chế này, thuật ngữ “được dụng” được dùng để chỉ thực thể phân tử và chế phẩm không có tác dụng bất lợi hoặc dị ứng hoặc phản ứng không mong muốn bất kỳ khi được dùng cho người. Khi được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “tá được dụng” bao gồm các chất pha loãng, chất bổ trợ hoặc tá được bất kỳ, như các chất bảo quản, chất độn, chất phân rã, chất thấm ướt, chất nhũ hóa, chất phân tán, chất kháng khuẩn hoặc kháng nấm, hoặc thậm chí các chất giúp làm chậm sự hấp thu và tái hấp thu ở ruột và đường tiêu hóa. Việc sử dụng các môi trường hoặc chất mang này là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Thuật ngữ “các muối được dụng” của hợp chất được dùng để chỉ các muối được xác định trong bản mô tả này và có tác dụng dược lý của hợp chất gốc. Các muối như vậy bao gồm: các muối cộng axit được tạo ra bằng axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulphuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự, hoặc được tạo ra bằng các muối hữu cơ, như axit axetic, axit benzensulphonic, axit benzoic, axit camphorsulphonic, axit xitric, axit etansulphonic, axit fumaric, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit glutamic, axit glycolic, axit hydroxynaphtoic, axit 2-hydroxyetansulphonic, axit lactic, axit maleic, axit malic, axit mandelic, axit metansulphonic, axit muconic, axit 2-naptalensulphonic, axit proprionic, axit salixylic, axit succinic, axit dibenzoyl-L-tartaric, axit tartaric, axit p-toluensulphonic, axit trimetylaxetic, axit trifloaxetic và các axit tương tự.

Các muối được dụng cũng bao gồm các dạng cộng dung môi (solvat) hoặc các dạng kết tinh (dạng đa hình), như được xác định trong bản mô tả này, của cùng muối cộng axit.

Sáng chế còn bao gồm các hợp chất có công thức (1) cũng như các muối được dụng của chúng để sử dụng làm thuốc.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (1) cũng như các muối được dụng của chúng để sử dụng làm chất đối kháng thụ thể NMDA.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (1) cũng như các muối được dụng của chúng để sử dụng làm thuốc được dự định để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh trầm cảm.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (1) cũng như các muối được dụng của chúng để sử dụng làm thuốc để điều trị chứng đau, đặc biệt là chứng đau do cảm thụ đau quá mức, chứng đau do nguyên nhân thần kinh và chứng đau hỗn hợp.

Trong số các loại chứng đau có thể mắc cảm với tác động của các hợp chất có công thức chung (1), các ví dụ cụ thể hơn không mang tính giới hạn bao gồm:

- Chứng đau do nguyên nhân thần kinh ngoại biên hoặc trung ương gây ra bởi tác động của tổn thương dây thần kinh có nguồn gốc chấn thương (ví dụ, bệnh đột quỵ), nguồn gốc chuyển hóa (ví dụ, bệnh đái tháo đường), nguồn gốc nhiễm trùng (ví dụ, HIV, bệnh zona, bệnh ecpet), chứng đau dây thần kinh sinh ba, chứng đau do hóa trị liệu và/hoặc xạ trị;

- Chứng đau do viêm, ví dụ, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp do nhiễm trùng, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm đa khớp, bệnh gút, bệnh viêm khớp đốt sống, bệnh thấp khớp ngoài khớp cấp tính, chứng đau nội tạng, ví dụ, hội chứng ruột kích thích, bệnh Crohn;

- Chứng đau do cảm thụ đau quá mức, như chứng đau sau chấn thương, chứng đau hậu phẫu, bỏng, vận xoắn/căng phồng, cơn đau bụng do thận hoặc gan, chứng đau khớp, bệnh viêm khớp, bệnh viêm đốt sống;

- Chứng đau hỗn hợp như chứng đau do ung thư, chứng đau lưng và lưng dưới hoặc các loại chứng đau khác khó phân loại như chứng đau đầu, chứng đau cơ xơ hóa, chứng đau liên quan đến các vấn đề mạch/thiếu máu cục bộ như chứng đau thắt ngực, bệnh Reynaud.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất có công thức (1) cũng như các muối được dụng của chúng để sử dụng làm thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng viêm khớp. Trong số các loại chứng viêm có khả năng miễn cảm với tác động của các hợp chất có công thức chung (1), các ví dụ cụ thể hơn không mang tính giới hạn bao gồm: bệnh viêm đơn khớp, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp do nhiễm trùng, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh gút, bệnh viêm khớp đốt sống, bệnh thấp khớp ngoài khớp cấp tính.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất được phẩm được khác biệt ở chỗ chứa hoạt chất là ít nhất một hợp chất có công thức chung (1) hoặc một trong số các muối được dụng của nó.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất được phẩm được khác biệt ở chỗ chứa ít nhất một hợp chất có công thức chung (1) hoặc một trong số các muối được dụng của nó và ít nhất một tá được dụng.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm để sử dụng làm thuốc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh trầm cảm.

Sáng chế còn đề xuất được phẩm để sử dụng làm thuốc điều trị chứng đau, đặc biệt là chứng đau gây ra do cảm thụ đau quá mức, và chứng đau do nguyên nhân thần kinh và chứng đau hỗn hợp.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để dùng cho người. Các dược phẩm này được sản xuất sao cho chúng có thể được dùng qua đường

miệng, dưới lưỡi, dưới da, trong cơ, trong tĩnh mạch, qua da, tại chỗ hoặc qua trực tràng. Trong trường hợp này, hoạt chất có thể được dùng ở dạng dùng đơn vị, được trộn với các chất mang được dùng thông thường, cho người. Các dạng dùng đơn vị thích hợp bao gồm các dạng dùng qua miệng như viên nén, viên nang, bột, cốm và dung dịch hoặc huyền phù dùng qua đường miệng, các dạng dùng dưới lưỡi và qua má, các dạng dùng dưới da, tại chỗ, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong mũi hoặc trong mắt và các dạng dùng qua trực tràng.

Một cách thuận lợi, dược phẩm theo sáng chế được bào chế để dùng qua đường miệng hoặc tại chỗ. Việc dùng tại chỗ là đường dùng được ưu tiên để điều trị một số loại chứng đau nhất định, ví dụ, chứng đau khớp.

Thuật ngữ "dùng tại chỗ" chỉ việc dùng cục bộ vào da hoặc màng nhầy.

Các chế phẩm thích hợp đối với dạng dùng được chọn là đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này và được mô tả trong, ví dụ: Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 19th edition, 1995, Mack Publishing Company.

Khi chế phẩm rắn ở dạng viên nén được bào chế, hoạt chất cơ bản được trộn với chất mang được dùng như gelatin, tinh bột, lactoza, magie stearat, talc, gôm arabica, silic oxit hoặc các chất tương tự. Viên nén có thể được bao bằng sacaroza hoặc các nguyên liệu thích hợp khác, hoặc chúng có thể được xử lý sao cho chúng có hoạt tính kéo dài hoặc duy trì và giải phóng một lượng hoạt chất định trước theo kiểu liên tục.

Chế phẩm dạng viên nang được bào chế bằng cách trộn hoạt chất với chất pha loãng và rót hỗn hợp thu được vào nang mềm hoặc cứng.

Chế phẩm ở dạng xirô hoặc cốm ngọt có thể chứa hoạt chất cùng với chất làm ngọt và chất kháng khuẩn, cũng như chất tạo hương và chất màu thích hợp.

Bột hoặc côm có thể phân tán trong nước có thể chứa hoạt chất được trộn với chất phân tán hoặc chất thấm ướt, hoặc chất tạo huyền phù, cũng như với chất điều chỉnh hương hoặc chất làm ngọt.

Đề dùng qua trực tràng, sử dụng thuốc đặt, được bào chế bằng chất kết dính hòa tan ở nhiệt độ trong trực tràng, ví dụ, bơ cacao hoặc polyetylen glycol.

Đề dùng ngoài đường tiêu hóa (trong tĩnh mạch, trong cơ, trong da, dưới da), trong mũi hoặc trong mắt, sử dụng huyền phù dạng nước, dung dịch nước muối đẳng trương hoặc dung dịch để tiêm vô trùng, các chế phẩm này chứa chất phân tán và/hoặc chất thấm ướt tương hợp dược lý.

Các hoạt chất này cũng có thể được bào chế dưới dạng vi nang, có thể với một hoặc nhiều chất mang bổ sung nếu cần.

Việc dùng tại chỗ được phẩm có thể được thực hiện bằng cách dùng dung dịch, thể phân tán, gel, thuốc xức, sữa, thuốc mỡ, kem xoa, thuốc nhỏ giọt hoặc các chất mang khác được sử dụng để dùng tại chỗ và đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Một phương pháp khả thi là dùng được phẩm bằng cách phun sol khí cho phép các giọt chất lỏng mịn được phun để phân bố khắp toàn bộ bề mặt cần điều trị hoặc, ngược lại, để hạn chế được phẩm này một cách chính xác ở vùng cụ thể cần điều trị, hoặc ở dạng rắn như thời. Một ví dụ khác là miếng dán hoặc băng cho phép giải phóng chế phẩm dùng tại chỗ liên tục. Miếng dán có thể có khoang chứa thuốc và màng xốp hoặc chất nền rắn đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các dạng dùng khác như điện chuyển ion hoặc điện di cũng có thể được sử dụng.

Dược phẩm được mô tả trong sáng chế này cũng có thể chứa các thành phần hoặc các hợp chất thường được trộn với các chế phẩm dùng tại chỗ, ví dụ, dược phẩm này cũng có thể chứa các thành phần bổ sung như chất mang, chất giữ ẩm, dầu, chất béo, sáp, chất diện hoạt, chất làm đặc, chất chống oxy

hóa, chất ổn định độ nhớt, chất tạo chelat, dung dịch đệm, chất bảo quản, chất tạo hương, chất màu, chất làm ẩm, chất làm mềm, chất phân tán, kem chống nắng với các hợp chất phong bế sự chiếu xạ và đặc biệt là chất phong bế tia UV, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm, chất tẩy uế, vitamin, thuốc kháng sinh hoặc các chất chống mụn khác, cũng như các chất thích hợp khác không có tác dụng bất lợi có hại đối với hoạt tính của chế phẩm dùng tại chỗ. Ví dụ, các thành phần bổ sung có thể được sử dụng như natri axit phosphat, chiết phẩm cây phi, glyxerin, dầu hạt mơ, dầu ngô. Ngoài các hợp chất được mô tả trên đây, dược phẩm theo sáng chế có thể tùy ý chứa các thành phần khác. Ví dụ, trietanolamin có thể được bổ sung dưới dạng chất tạo cấu trúc lưới. Chất bảo quản như hydroxytoluen được butyl hóa cũng có thể được bổ sung. Các chất làm giảm kích ứng khác cũng có thể được bổ sung; về mặt này, các chất này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glyxerol. Để dùng tại chỗ, dược phẩm có thể chứa các chất làm mềm và các chất nhũ hóa thông thường bao gồm alginat, glyxeryl stearat, PEG-100 stearat, rượu ketyl, propylparaben, butylparaben, sorbitol, anhydrosorbitol monostearat được etoxyl hóa (TWEEN), vazolin trắng (Vaseline), trietaolamin, dầu dừa điều, aloe vera (lô hội), lanolin, bơ cacao và các chiết phẩm khác.

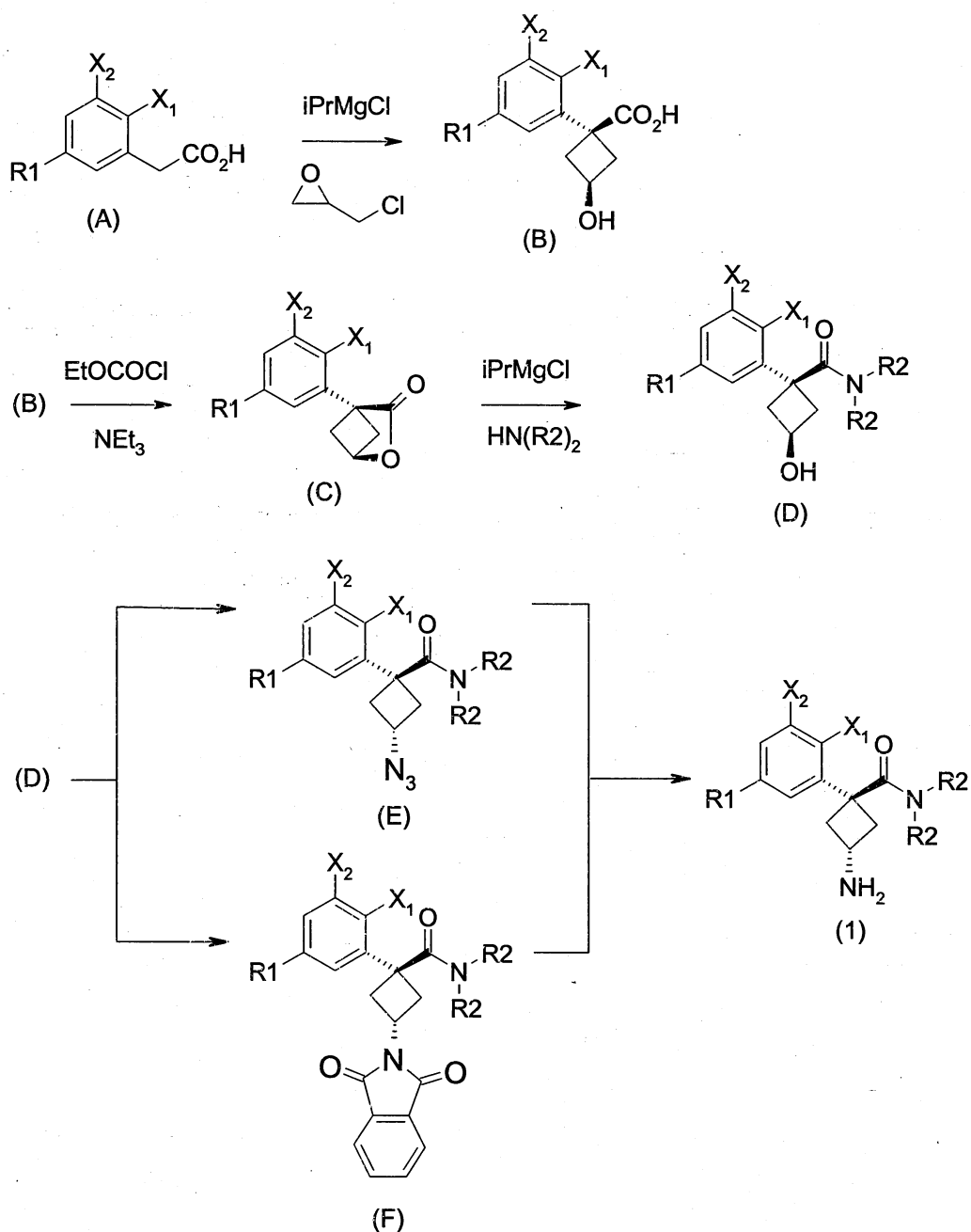
Chế phẩm được mô tả có thể được đưa vào vùng da cần điều trị của bệnh nhân. Tần suất dùng sẽ phụ thuộc vào từng trường hợp và bệnh nhân. Ví dụ, dược phẩm có thể được dùng hằng ngày, ngày hai lần hoặc thậm chí thường xuyên hơn.

Các liều hợp chất có công thức chung (1) hoặc một trong số các muối được dụng của nó trong dược phẩm theo sáng chế có thể được điều chỉnh để thu được lượng chất có hiệu quả để đạt được đáp ứng trị liệu mong muốn đối với dược phẩm đặc hiệu với phương pháp dùng này. Liều có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế thay đổi theo hàm số của nhiều thông số, ví dụ, đường dùng được chọn, cân nặng, tuổi, giới tính, loại bệnh, độ miễn cảm của đối tượng cần điều trị. Do đó, liều tối ưu có thể được thiết lập bởi chuyên gia

trong lĩnh vực dưới dạng hàm số của các thông số mà chuyên gia cho là có liên quan. Mặc dù các liều có hiệu quả có thể thay đổi trong phạm vi rộng, các liều hằng ngày có thể nằm trong khoảng từ 1 mg đến 1000 mg trên mỗi 24 giờ đối với người trưởng thành có cân nặng trung bình bằng 70 kg, theo một hoặc nhiều liều chia.

Cuối cùng, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp các hợp chất có công thức chung (1) cũng như các hợp chất trung gian tổng hợp có công thức (C) và (D).

Các hợp chất có công thức chung (1) có thể được điều chế bằng quy trình được mô tả trong sơ đồ phản ứng dưới đây.



Sơ đồ phản ứng

Nguyên liệu ban đầu để điều chế các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất của axit benzenaxetic có công thức (A) đã có trên thị trường như: axit benzenaxetic (RN 103-82-2); axit 2-flobenzen-axetic (RN 451-82-1); axit 3-flobenzenaxetic (RN 331-25-9); axit 3-clobenzenaxetic (RN 1878-65-5); axit 3-metylbenzenaxetic (RN 621-36-3); axit 3-xyanobenzenaxetic (RN 1878-71-3); axit 3-metoxibenzenaxetic (RN 1798-09-0); axit 2,5-

diflobenzenaxetic (RN 85068-27-5); axit 3,5-diflobenzenaxetic (RN 105184-38-1); axit 3,5-diclobenzenaxetic (RN 51719-65-4); axit 2-flo-3-clobenzenaxetic (RN 261762-96-3). Các hợp chất có công thức (A) được ngưng tụ với epichlorhydrin theo phương pháp phòng theo phương pháp được mô tả trong công bố đơn sáng chế WO 2007/038452 để thu được các hợp chất có công thức (B) trong đó các nhóm rượu và axit carboxylic thể hiện hóa học lập thể dạng 'cis'. Công bố patent đó không mô tả các hợp chất trung gian có công thức (B). Các lacton có công thức (C) sau đó được tạo ra từ các hợp chất có công thức (B) bằng cách sử dụng phương pháp thông thường là hoạt hóa nhóm axit, ví dụ, sử dụng alkyl cloformiat như được mô tả trong công bố đơn sáng chế WO 2008/092955. Sau đó, việc mở lacton có công thức (C) được thực hiện thuận lợi bằng cách sử dụng muối magie của amin bậc hai thích hợp theo Williams và các đồng tác giả (Tetrahedron Lett., 1995, 36, 5461-5464) để tạo ra carboxamit tương ứng có công thức (D). Việc đưa nhóm amin bậc nhất vào vị trí 3 của xyclobutan kết hợp với việc nghịch chuyển hóa học lập thể có thể được thực hiện thông qua hợp chất trung gian là azit có công thức (E) theo Soltani Rad và các đồng tác giả (Tetrahedron Lett., 2007, 48, 3445-3449). Tiếp theo, việc khử nhóm azido thành amin bậc nhất tương ứng đạt được bằng cách hydro hóa xúc tác hoặc bằng phản ứng Staudinger. Theo cách khác, việc chuyển hóa hợp chất có công thức (D) thành amin có công thức (1) có thể được thực hiện thông qua hợp chất trung gian là phtalimit có công thức (F) theo phương pháp thông thường của Gabriel (ví dụ, công bố đơn sáng chế WO 2006081179).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau minh họa sáng chế mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế. Trong các ví dụ dưới đây:

(i) các dạng tinh thể khác nhau có thể có các điểm nóng chảy khác nhau; các điểm nóng chảy được nêu trong bản mô tả này là các điểm nóng chảy của

các sản phẩm được điều chế theo các phương pháp được mô tả và không được hiệu chỉnh;

(ii) cấu trúc của các sản phẩm điều chế được theo sáng chế được xác nhận bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance - NMR) và bằng phổ khối; độ tinh khiết của sản phẩm cuối được kiểm tra bằng TLC và phân tích bách phân;

(iii) phổ NMR được ghi lại trong dung môi đã cho: độ dịch chuyển hóa học (δ) được tính theo phần triệu (ppm) so với tetrametylsilan; độ bội của tín hiệu được thể hiện bởi: s, vạch đơn; d, vạch đôi; t, vạch ba; q, vạch bốn; qu, vạch năm, m, vạch bội; l, lớn;

(iv) các ký hiệu khác nhau về đơn vị có nghĩa thông thường: μg (microgam); mg (miligam); g (gam); ml (mililit); mV (mili vôn); $^{\circ}\text{C}$ (độ Celsius); mmol (milimol); nmol (nanomol); cm (xentimet); nm (nanomet); min (phút); ms (miligiây), Hz (héc);

(v) các từ viết tắt có nghĩa như sau: Mp (điểm nóng chảy); Bp (điểm sôi);

(vi) thuật ngữ “nhiệt độ môi trường”, được dùng để chỉ nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C .

Ví dụ 1: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-phenylxyclobutancarboxamit (1a1)

Bước 1: Axit *cis*-1-phenyl-3-hydroxy-xyclobutancarboxylic (B1)

Cho 2,2 đương lượng isopropylmagie clorua vào bình ba cổ và làm lạnh môi trường phản ứng xuống nhiệt độ 0°C . Bổ sung 1 đương lượng axit phenylaxetic được pha loãng trong THF; nhiệt độ cần phải giữ trong khoảng từ 40°C đến 50°C . Làm lạnh môi trường xuống nhiệt độ 20°C và bổ sung 1,8 đương lượng epichlorhydrin; nhiệt độ cần phải giữ trong khoảng từ 20°C và 25°C , và khuấy ở nhiệt độ này trong 45 phút. Tiếp theo, bổ sung từng giọt 2 đương lượng isopropylmagie clorua (2M trong THF) và khuấy ở nhiệt độ

phòng trong 2 giờ. Tiếp theo, gia nhiệt môi trường phản ứng đến 60°C trong 19 giờ. Để nguội môi trường rồi axit hóa bằng dung dịch HCl (1N) đến độ pH=1. Bỏ sung điclotetan (DCM) và chiết. Gạn, làm khô pha hữu cơ bằng MgSO₄, sau đó, làm bay hơi DCM dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh bằng dung môi rửa giải sau: DCM, sau đó, DCM/metanol 70:30. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng xám (hiệu suất = 70%).

C₁₁H₁₂O₃ (khối lượng phân tử = 192).

¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz) δ (ppm): 2,50 (m, 2H), 2,74 (t, 2H, J = 9,4 Hz), 3,32 (s, 1H), 3,85 (qu, 1H, J = 7,2 Hz), 7,22–7,38 (m, 5H), 12,21 (s, 1H).

SM-ESI: 193,1 (MH⁺).

Bước 2: 4-phenyl-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-3-on (C1)

Cho 1 đương lượng hợp chất (B1) vào bình thót cổ, pha loãng trong THF và 1,03 đương lượng triethylamin. Khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi hòa tan, sau đó, làm lạnh môi trường phản ứng xuống nhiệt độ 0°C. Bỏ sung 1 đương lượng ethyl cloformiat và khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, sau đó, đưa trở lại nhiệt độ phòng và khuấy trong 20 giờ. Làm bay hơi THF dưới áp suất giảm, thẩm cặn bằng ethyl axetat (AcOEt). Gạn, làm khô axetat trên MgSO₄, sau đó, làm bay hơi dưới áp suất giảm. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh bằng dung môi rửa giải sau: heptan, sau đó, heptan/AcOEt 60:40. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 87%).

C₁₁H₁₀O₂ (MW = 174).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2,71 (m, 2H), 2,89 (m, 2H), 4,97 (s, 1H), 7,31–7,42 (m, 5H).

SM-ESI: 175 (MH⁺).

Bước 3: *cis*-3-hydroxy-*N,N*-diethyl-1-phenylxyclobutancarboxamit (D1a)

Cho 1 đương lượng hợp chất (C1), 2 đương lượng dietylamin và THF vào bình ba cổ. Làm lạnh môi trường phản ứng xuống nhiệt độ -20°C , sau đó bổ sung từng giọt 3 đương lượng isopropylmagie clorua (2M trong THF) duy trì nhiệt độ dưới -5°C . Khuấy hỗn hợp này trong 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến -20°C . Thủy phân môi trường phản ứng bằng dung dịch NaCl bão hòa, sau đó, bổ sung dung dịch HCl (1N) và chiết bằng AcOEt. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh bằng hỗn hợp sau làm dung môi rửa giải: DCM/metanol 85:15. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu vàng xám (hiệu suất = 99%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (MW = 247).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0,63 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,08 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,72 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,90 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,21 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,36 (qu, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,21–7,36 (m, 5H). Tín hiệu tương ứng với H trong OH không nhìn thấy được trên phổ.

SM-ESI: 248 (MH^+).

Bước 4: *trans*-3-azido-*N,N*-diethyl-1-phenylxyclobutancarboxamit (E1a)

Cho 1 đương lượng hợp chất (D1a), 1,5 đương lượng *N*-(*p*-toluensulfonyl)imidazol, 2 đương lượng trietylamin, 0,025 đương lượng tetrabutylamoni iodua, 3 đương lượng natri azit và DMF vào bình thót cổ. Khuấy và gia nhiệt môi trường phản ứng ở nhiệt độ 160°C trong 4 giờ. Rót môi trường phản ứng vào nước đá và chiết bằng etyl ete. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh bằng hỗn hợp sau làm dung môi rửa giải: heptan/AcOEt 70:30. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 65%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}$ (MW = 272).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0,52 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,11 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,47 (m, 2H), 2,89 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,14 (m, 2H), 3,34 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (qu, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,23 (m, 3H), 7,35 (m, 2H).

SM-ESI: 273 ($\text{M}+\text{H}^+$).

Bước 5: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-phenylxyclobutancarboxamit (1a1)

Hòa tan 1 đương lượng hợp chất (E1a) trong metanol trong bình thót cổ. Loại khí dung dịch trong 30 phút bằng khí nitơ, sau đó, bổ sung Pd/C (20% khối lượng). Thổi khí hệ (chu kỳ: chân không/khí H_2) và hydro hóa môi trường phản ứng trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng kết hợp khuấy. Lọc chất xúc tác và làm bay hơi dung môi. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh bằng hỗn hợp sau làm dung môi rửa giải: DCM/metanol/ NH_4OH : 90:9:1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 70%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (MW = 246).

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 0,50 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,10 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,11 (m, 2H), 2,92 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,12 (m, 2H), 3,32 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,46 (qu, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,18–7,35 (m, 5H). Tín hiệu tương ứng với H trong NH_2 không nhìn thấy được trên phổ.

SM-ESI: 247 (MH^+).

Maleat của hợp chất nêu ở đề mục

Tạo muối hợp chất trước bằng axit maleic dẫn đến thu được maleat của hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng.

Mp: 185°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 0,42 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,02 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 2,56 (m, 2H), 2,85–2,96 (m, 4H), 3,25 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,54 (qu, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,03 (s, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,39 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz),

8,00 (s, 2H). Tín hiệu tương ứng với H trong NH₂ không nhìn thấy được trên phổ.

¹³C-NMR (DMSO d₆, 100 MHz) δ (ppm): 12,02, 12,15, 36,93, 39,19, 40,07, 41,19, 46,61, 124,87, 126,51, 128,71, 136,02, 142,69, 167,19, 171,10.

% lý thuyết: C 62,97; H 7,23; N 7,73

% tìm được: C 63,00; H 7,17; N 7,78

Ví dụ 2: *trans*-3-amino-*N,N*-dimetyl-1-phenylxyclobutancarboxamit (1a2)

Bước 3: *cis*-3-hydroxy-*N,N*-dimetyl-1-phenylxyclobutancarboxamit (D1b)

Giống như bước 3 được mô tả trong ví dụ 1, sử dụng dimetylamin thay cho dietylamin. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 89%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2,65 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 4,27 (qu, 1H, J = 7,8 Hz), 7,19–7,35 (m, 5H). Tín hiệu tương ứng với H trong OH không nhìn thấy được trên phổ.

Bước 4: *trans*-3-azido-*N,N*-dimetyl-1-phenylxyclobutancarboxamit (E1b)

Giống như bước 4 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu be (hiệu suất = 95%).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2,50 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 3,18 (m, 2H), 3,97 (qu, 1H, J = 7,8 Hz), 7,24 (m, 3H), 7,36 (m, 2H).

Bước 5: *trans*-3-amino-*N,N*-dimetyl-1-phenylxyclobutancarboxamit (1a2)

Giống như bước 5 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 84%).

C₁₃H₁₈N₂O (MW = 218).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 2,13 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,15 (m, 2H), 3,47 (qu, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,19–7,35 (m, 5H). Tín hiệu tương ứng với H trong NH_2 không nhìn thấy được trên phổ.

SM-ESI: 219 (MH^+).

Maleat của hợp chất nêu ở đề mục

Tạo muối hợp chất trước bằng axit maleic dẫn đến thu được maleat của hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng.

Mp: 163°C .

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 2,51 (m, 5H), 2,86 (s, 3H), 2,98 (m, 2H), 3,36 (s, 1H), 3,53 (qu, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,03 (s, 2H), 7,26 (m, 3H), 7,39 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 8,05 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 100 MHz) δ (ppm): 35,80, 37,20, 37,34, 39,91, 46,54, 124,94, 126,59, 128,72, 136,00, 142,43, 167,15, 171,68.

% lý thuyết: C 61,07, H 6,63, N 8,38.

% tìm được: C 60,73, H 6,43, N 8,15.

Ví dụ 3: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(2-flophenyl)-xyclobutancarboxamit (1b)

Bước 1: Axit *cis*-3-hydroxy-1-(2-flophenyl)-xyclobutancarboxylic (B2)

Giống như bước 1 được mô tả trong ví dụ 1, sử dụng axit 2-flophenylaxetic làm sản phẩm ban đầu. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 49%).

$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{FO}_3$ (MW = 210).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 2,80 (m, 2H), 2,97 (m, 2H), 4,29 (qu, 1H, $J = 6,4$ Hz), 7,04–7,23 (m, 4H). Các tín hiệu tương ứng với H trong OH trong rượu và axit không nhìn thấy được trên phổ.

SM-ESI: 211 (MH^+).

Bước 2: 4-(2-flophenyl)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-3-on (C2)

Giống như bước 2 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 81%).

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{FO}_2$ (MW = 192).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 2,75 (m, 2H), 2,99 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 7,07–7,42 (m, 4H).

SM-ESI: = 193 (MH^+).

Bước 3: *cis*-3-hydroxy-*N,N*-diethyl-1-(2-flophenyl)-xyclobutancarboxamit (D2a)

Giống như bước 3 của ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 85%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_2\text{F}$ (MW = 265).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0,47 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,10 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,77–2,89 (m, 4H), 2,95 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 4,32 (qu, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,04 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,15 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,26 (m, 1H), 7,37 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz). Tín hiệu tương ứng với H trong OH không nhìn thấy được trên phổ.

SM-ESI: 266 (MH^+).

Bước 4: *trans*-3-azido-*N,N*-diethyl-1-(2-flophenyl)-xyclobutancarboxamit (E2a)

Giống như bước 4 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 75%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{OF}$ (MW = 290).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0,42 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,10 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 2,55 (m, 2H), 2,98 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,19 (m, 2H), 3,31 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 4,02 (qu, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,03 (m, 1H), 7,14–7,29 (m, 3H).

SM-ESI: 291 (MH^+).

Bước 5: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(2-flophenyl)-xyclobutancarboxamit (1b)

Giống như bước 5 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 90%).

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OF}$ (MW = 264).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0,42 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,10 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,19 (m, 2H), 3,00 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,17 (m, 2H), 3,31 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,53 (qu, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,00 (m, 1H), 7,11–7,31 (m, 3H). Tín hiệu tương ứng với H trong NH_2 không nhìn thấy được trên phổ.

SM-ESI: 265 (MH^+).

Maleat của hợp chất nêu ở đề mục.

Tạo muối hợp chất trước bằng axit maleic dẫn đến thu được maleat của hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng.

Mp: 193°C.

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 0,01 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,77 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,36 (m, 2H), 2,72 (m, 4H), 2,97 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,22 (s, 1H), 3,38 (qu, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,81 (s, 2H), 6,94 (m, 1H), 7,04–7,14 (m, 2H), 7,33 (m, 1H), 7,75 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{DMSO } d_6$, 100 MHz) δ (ppm): 12,00, 12,20, 36,14, 39,97, 40,60, 41,19, 43,60, 115,71 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21$ Hz), 124,64 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 4$ Hz), 128,00 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 5$ Hz), 128,80 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8$ Hz), 130,07 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 13$ Hz), 136,04, 158,52, 160,96, 167,14, 169,93.

% lý thuyết: C 59,99, H 6,62, N 7,36.

% tìm được: C 60,15, H 6,48, N 7,20.

Ví dụ 4: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3-flophenyl)-xyclobutancarboxamit (1c)

Bước 1: Axit *cis*-3-hydroxy-1-(3-flophenyl)-xyclobutancarboxylic (B3)

Giống như bước 1 của ví dụ 1 bằng cách sử dụng axit 3-flophenylaxetic làm axit ban đầu. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 52%).

$C_{11}H_{11}FO_3$ (MW = 210).

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 2,50 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,86 (qu, 1H, $J = 7,2$ Hz), 5,18 (s, 1H), 7,07–7,21 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 12,40 (s, 1H).

SM-ESI: 211 (MH^+).

Bước 2: 4-(3-flophenyl)-2-oxabixyclo[2.1.1]hexan-3-on (C3)

Giống như bước 2 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 91%).

$C_{11}H_9O_2F$ (MW = 192).

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 2,83 (s, 4H), 5,09 (s, 1H), 7,15–7,22 (m, 3H), 7,38–7,47 (m, 1H).

SM-ESI: 193 (MH^+).

Bước 3: *cis*-3-hydroxy-*N,N*-diethyl-1-(3-flophenyl)-xyclobutancarboxamit (D3a)

Giống như bước 3 của ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 92%).

$C_{15}H_{20}NO_2F$ (MW = 265).

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 0,62 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 0,97 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,50 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,86 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,19 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,05 (m, 1H), 5,12 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz), 7,04–7,15 (m, 3H), 7,39 (m, 1H).

SM-ESI: 266 (MH^+).

Bước 4: *trans*-3-azido-*N,N*-diethyl-1-(3-flophenyl)-xyclobutancarboxamit (E3a)

Giống như bước 4 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 72%).

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 0,59 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,00 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,40 (m, 2H), 2,86 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,04 (m, 2H), 3,24 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,07 (m, 1H), 7,04–7,15 (m, 3H), 7,39 (m, 1H).

Bước 5: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3-flophenyl)-xyclobutancarboxamit (1c)

Giống như bước 5 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 93%).

$C_{15}H_{21}N_2OF$ (MW = 264).

SM-ESI: 265 (MH^+).

Maleat của hợp chất nêu ở đề mục

Tạo muối hợp chất trước bằng axit maleic dẫn đến thu được maleat của hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng.

Mp: 174°C.

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 0,49 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,02 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 2,56 (m, 2H), 2,91 (m, 4H), 3,26 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,35 (s,

¹H), 3,53 (qu, 1H, J = 8,4 Hz), 6,03 (s, 2H), 7,01 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,09–7,20 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,99 (s, 3H).

¹³C-NMR (DMSO d₆, 100 MHz) δ (ppm): 12,10, 36,93, 39,23, 39,91, 41,18, 46,40, 111,03 (d, ²J_{C-F} = 22 Hz), 113,39 (d, ²J_{C-F} = 21 Hz), 121,11 (d, ⁴J_{C-F} = 2 Hz), 130,77 (d, ³J_{C-F} = 9 Hz), 136,02, 145,55 (d, ³J_{C-F} = 7 Hz), 161,21, 163,64, 167,14, 170,60.

% lý thuyết: C 59,99, H 6,62, N 7,36.

% tìm được: C 59,11, H 6,40, N 7,07.

Ví dụ 5: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3-metoxyphenyl)-xyclobutancarboxamit (1d)

Bước 1: Axit *cis*-3-hydroxy-1-(3-metoxyphenyl)-xyclobutancarboxylic (B4)

Giống như bước 1 của ví dụ 1, sử dụng 3-metoxyphenylaxetic thay cho axit phenylaxetic. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 50%).

C₁₂H₁₄O₄ (MW = 222).

¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz) δ (ppm): 2,50 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,86 (qu, 1H, J = 7,2 Hz), 5,14 (s, 1H), 6,82 (dd, 1H, J = 8,0 Hz và J = 2,0 Hz), 6,87 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,26 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 12,23 (s, 1H).

SM-ESI: 222.

Bước 2: 4-(3-metoxyphenyl)-2-oxabixyclo[2.1.1]hexan-3-on (C4)

Giống như bước 2 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 85%).

C₁₂H₁₂O₂ (MW = 188).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 2,80 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 5,06 (s, 1H), 6,87–6,91 (m, 3H), 7,30 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz).

SM-ESI: 189 (MH^+).

Bước 3: *cis*-3-hydroxy-*N,N*-diethyl-1-(3-metoxyphenyl)-xyclobutancarboxamit (D4a)

Giống như bước 3 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 92%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ (MW = 277).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 0,62 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,97 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,50 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,86 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,19 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,73 (s, 3H), 4,06 (se, 1H, $J = 7,6$ Hz), 5,08 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,81 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,27 (m, 1H).

SM-ESI: 278 (MH^+).

Bước 4: *trans*-3-azido-*N,N*-diethyl-1-(3-metoxyphenyl)-xyclobutancarboxamit (E4a)

Giống như bước 4 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 82%).

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (MW = 302).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 0,59 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,00 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,40 (m, 2H), 2,86 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,05 (m, 2H), 3,24 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,74 (s, 3H), 3,95 (qu, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,76 (m, 1H), 6,83 (m, 2H), 7,30 (m, 1H).

SM-ESI: 303 (MH^+).

Bước 5: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3-metoxyphenyl)-xyclobutancarboxamit (1d)

Giống như bước 5 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 88%).

$C_{16}H_{24}N_2O_2$ (MW = 276).

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 0,50 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 1,00 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 2,02 (m, 2H), 2,83 (m, 4H), 3,10 (qu, 1H, $J = 8,0$ Hz), 3,23 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,33 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 6,73–6,79 (m, 3H), 7,25 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz).

SM-ESI: 277 (MH^+).

Maleat của hợp chất nêu ở đề mục

Tạo muối hợp chất trước bằng axit maleic dẫn đến thu được maleat của hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng.

Mp: 156°C.

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 0,47 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,02 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,55 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 3,26 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,35 (s, 1H), 3,52 (qu, 1H, $J = 8,4$ Hz), 3,75 (s, 3H), 6,03 (s, 2H), 6,78–6,86 (m, 3H), 7,31 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,98 (s, 3H).

^{13}C -NMR (DMSO d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 12,11, 36,98, 39,23, 39,99, 41,23, 46,57, 55,03, 111,05, 111,54, 117,12, 129,89, 136,03, 144,22, 159,54, 167,12, 171,02.

% lý thuyết: C 61,21, H 7,19, N 7,14.

% tìm được: C 61,38, H 7,09, N 6,98.

Ví dụ 6: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3-clophenyl)-xyclobutancarboxamit (1e)

Bước 1: Axit *cis*-3-hydroxy-1-(3-clophenyl)-xyclobutancarboxylic (B5)

Giống như bước 1 được mô tả trong ví dụ 1, sử dụng axit 3-clophenylaxetic làm axit ban đầu. Hợp chất nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 52%).

$C_{11}H_{11}O_3Cl$ (MW = 226,5).

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 2,50 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,86 (qu, 1H, $J = 7,2$ Hz), 5,19 (s, 1H), 7,31–7,40 (m, 4H), 12,44 (s, 1H).

Bước 2: 4-(3-clophenyl)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-3-on (C5)

Giống như bước 2 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 78%).

$C_{11}H_9O_2Cl$ (MW = 208).

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 2,84 (m, 4H), 5,09 (s, 1H), 7,29–7,45 (m, 4H).

SM-ESI: 209 (MH^+).

Bước 3: *cis*-3-hydroxy-*N,N*-diethyl-1-(3-clophenyl)-xyclobutancarboxamit (D5a)

Giống như bước 3 được mô tả trong ví dụ 1. Hợp chất nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 99%).

$C_{15}H_{20}NO_2Cl$ (MW = 281,5).

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 0,63 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,96 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,51 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,86 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,19 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 4,05 (qu, 1H, $J = 7,6$ Hz), 5,13 (s, 1H), 7,29–7,41 (m, 4H).

SM-ESI: 282,1 (MH^+).

Bước 4: *trans*-3-(dioxoisindolin-2-yl)-*N,N*-diethyl-1-(3-clophenyl)-xyclobutancarboxamit (F5a).

Trong bình thốt cổ dưới khí quyển nitơ, bổ sung 1 đương lượng hợp chất (D5a), 1,1 đương lượng triphenylphosphin, 1,05 đương lượng phthalimit

và THF. Tiếp theo, bổ sung từng giọt 1,2 đương lượng diisopropyldiazodicarboxylat (DIAD) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Bổ sung nước và chiết bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh bằng hỗn hợp sau làm dung môi rửa giải: heptan/AcOEt: 80:20. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được với hiệu suất bằng 77%.

$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ (MW = 410,5).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0,67 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,18 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,91 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,11 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,42 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,79 (qu, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,23 (m, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,73 (m, 2H), 7,83 (m, 2H).

SM-ESI: 411,1 (MH^+).

Bước 5: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3-clophenyl)-xyclobutancarboxamit (1e)

Cho hợp chất (F5a) trong dung dịch vào etanolamin trong bình thót cổ. Gia nhiệt môi trường phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ 30. Bổ sung hỗn hợp chứa đá và nước, khuấy trong 15 phút và chiết bằng AcOEt. Rửa pha hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa và gạn. Làm khô pha hữu cơ bằng MgSO_4 , lọc và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký nhanh bằng hỗn hợp sau làm dung môi rửa giải: DCM/metanol/ NH_4OH : 90:9:1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được với hiệu suất bằng 40%.

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{OCl}$ (MW = 280,5).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0,58 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,10 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,08 (m, 2H), 2,91 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,11 (m, 2H), 3,34 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,46 (qu, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,12 (dd, 1H, $J = 7,6$ Hz và $J = 1,2$ Hz), 7,19 (m, 2H), 7,26 (m, 1H). Tín hiệu tương ứng với H trong NH_2 không nhìn thấy được trên phổ.

SM-ESI: 281,1 (MH⁺).

Maleat của hợp chất nêu ở đề mục

Tạo muối hợp chất trước bằng axit maleic dẫn đến thu được maleat của hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng.

Mp: 167°C.

¹H-NMR (DMSO d₆, 400 MHz) δ (ppm): 0,50 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 6,8 Hz), 2,56 (m, 2H), 2,86–2,95 (m, 4H), 3,26 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,54 (qu, 1H, J = 8,0 Hz), 6,03 (s, 2H), 7,15 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,34–7,44 (m, 3H), 8,00 (s, 3H).

¹³C-NMR (DMSO d₆, 100 MHz) δ (ppm): 12,09, 12,12, 36,88, 39,19, 39,90, 41,14, 46,37, 123,76, 124,94, 126,61, 130,65, 133,51, 136,00, 145,09, 167,14, 170,54.

% lý thuyết: C 57,50, H 6,35, N 7,06.

% tìm được: C 57,36, H 6,26, N 6,68.

Ví dụ 7: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3-methylphenyl)-xyclobutancarboxamit (1f)

Bước 1: Axit *cis*-3-hydroxy-1-(3-methylphenyl)-xyclobutancarboxylic (B6)

Giống như bước 1 của ví dụ 1, sử dụng axit 3-methylphenylaxetic thay cho axit phenylaxetic. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 40%).

C₁₂H₁₄O₃ (MW = 206).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 2,35 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,94 (m, 2H), 4,21 (qu, 1H, J = 6,4 Hz), 7,08 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,16 (s, 2H), 7,24 (m, 1H). Các tín hiệu tương ứng với H trong OH trong rượu và axit không nhìn thấy được trên phổ.

SM-ESI: 205.

Bước 2: 4-(3-methylphenyl)-2-oxabicyclo[2.1.1]hexan-3-on (C6)

Giống như bước 2 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 74%).

$C_{12}H_{12}O_2$ (MW = 188).

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 2,37 (s, 3H), 2,70 (m, 2H), 2,87 (m, 2H), 4,96 (s, 1H), 7,09–7,30 (m, 4H).

SM-ESI: 189 (MH^+).

Bước 3: *cis*-3-hydroxy-*N,N*-diethyl-1-(3-methylphenyl)-xyclobutancarboxamit (D6a)

Giống như bước 3 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được với hiệu suất bằng 77%.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 0,65 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,08 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,69 (s, 3H), 2,73 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,90 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,31 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,35 (qu, 1H, $J = 7,4$ Hz), 7,04 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,23 (m, 1H). Tín hiệu tương ứng với H trong OH không nhìn thấy được trên phổ.

Bước 4: *trans*-3-azido-*N,N*-diethyl-1-(3-methylphenyl)-xyclobutancarboxamit (E6a)

Giống như bước 4 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được với hiệu suất bằng 70%.

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 0,54 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,11 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,34 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,89 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,12 (m, 2H), 3,34 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (qu, 1H, $J = 7,8$ Hz), 7,04 (m, 3H), 7,23 (m, 1H).

Bước 5: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3-methylphenyl)-xyclobutancarboxamit (1f)

Giống như bước 5 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được với hiệu suất bằng 57%.

$C_{16}H_{24}N_2O$ (MW = 260).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 0,52 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,10 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,11 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,92 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,10 (m, 2H), 3,33 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,44 (qu, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,03 (m, 3H), 7,21 (m, 1H). Tín hiệu tương ứng với H trong NH_2 không nhìn thấy được trên phổ.

SM-ESI: 261 (MH^+).

Maleat của hợp chất nêu ở đề mục

Tạo muối hợp chất trước bằng axit maleic dẫn đến thu được maleat của hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng.

Mp: 173°C.

1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 0,45 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,02 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,31 (s, 3H), 2,52 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 3,25 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,52 (qu, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,02 (s, 2H), 7,05 (m, 3H), 7,27 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz), 8,00 (s, 2H). Tín hiệu tương ứng với H trong NH_2 không nhìn thấy được trên phổ.

^{13}C -NMR ($DMSO-d_6$, 100 MHz) δ (ppm): 12,07, 12,13, 21,05, 36,97, 39,15, 40,09, 41,18, 46,56, 48,53, 121,99, 125,43, 127,15, 128,63, 136,07, 137,88, 142,66, 167,21, 171,19.

% lý thuyết: C 63,81, H 7,50, N 7,44.

% tìm được: C 63,93, H 7,45, N 7,27.

Ví dụ 8: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(2-flu-3-clophenyl)-xyclobutancarboxamit (1g)

Bước 1: Axit *cis*-3-hydroxy-1-(2-flu-3-clophenyl)-xyclobutancarboxylic (B7)

Giống như bước 1 của ví dụ 1, sử dụng axit 2-flu-3-clophenylaxetic thay cho axit phenylaxetic. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 30%).

$C_{11}H_{10}FCIO_3$ (MW = 244,5).

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 2,58 (m, 2H), 2,75 (m, 2H), 3,93 (qu, 1H, $J = 7,6$ Hz), 5,33 (s, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 12,56 (m, 1H).

SM-ESI: 243,0.

Bước 2: 4-(2-flu-3-clophenyl)-2-oxabixyclo[2.1.1]hexan-3-on (C7)

Giống như bước 2 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 66%).

$C_{11}H_8O_2ClF$ (MW = 226,5).

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 2,89 (s, 4H), 5,16 (s, 1H), 7,22–7,29 (m, 2H), 7,61 (m, 1H).

SM-ESI: 227 (MH^+).

Bước 3: *cis*-3-hydroxy-*N,N*-diethyl-1-(2-flu-3-clophenyl)-xyclobutancarboxamit (D7a)

Giống như bước 3 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được với hiệu suất bằng 87%.

$C_{15}H_{19}NO_2ClF$ (MW = 299,5).

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 0,35 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 0,96 (t, 3H, $J = 7,0$ Hz), 2,57 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 2,87 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 3,16 (q,

2H, $J = 7,0$ Hz), 4,00 (se, 1H, $J = 8,0$ Hz), 5,02 (d, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,27 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,50 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,65 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz).

SM-ESI: 300 (MH^+).

Bước 4: *trans*-3-(dioxoisindolin-2-yl)-*N,N*-diethyl-1-(2-flo-3-clophenyl)-xyclobutancarboxamit (F7a)

Giống như bước 4 được mô tả trong ví dụ 6. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được với hiệu suất bằng 45%.

$\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{FCIN}_2\text{O}_3$ (MW = 428,5).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0,29 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,04 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,94–3,04 (m, 4H), 3,22–3,28 (m, 4H), 4,61 (qu, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,35 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,54 (t, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz), 7,83 (s, 4H).

SM-ESI: 429 (MH^+).

Bước 5: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(2-flo-3-clophenyl)-xyclobutancarboxamit (1g)

Giống như bước 5 được mô tả trong ví dụ 6. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được với hiệu suất bằng 93%.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{FCIN}_2\text{O}$ (MW = 298,5).

^1H -NMR ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 0,27 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,97 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,08 (m, 2H), 2,88–2,94 (m, 4H), 3,17–3,25 (m, 3H), 7,26 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,44–7,49 (m, 2H). Tín hiệu tương ứng với H trong NH_2 không nhìn thấy được trên phổ.

SM-ESI: 299 (MH^+).

Maleat của hợp chất nêu ở đề mục

Tạo muối hợp chất trước bằng axit maleic dẫn đến thu được maleat của hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng.

Mp: 179°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 0,26 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,99 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,60 (m, 2H), 2,91–3,00 (m, 4H), 3,20 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,34 (s, 1H), 3,61 (qu, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,02 (s, 2H), 7,32 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,52–7,57 (m, 2H), 7,97 (s, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 12,15, 12,21, 36,19, 40,08, 40,56, 41,16, 43,81, 120,16, 125,59, 127,11, 129,12, 132,00, 136,11, 153,74, 156,22, 167,19, 169,48.

% lý thuyết: C 55,01, H 5,83, N 6,75.

% tìm được: C 54,73, H 5,98, N 6,46.

Ví dụ 9: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(2,5-diflophenyl)-xyclobutancarboxamit (1 h)

Bước 1: Axit *cis*-3-hydroxy-1-(2,5-diflophenyl)-xyclobutancarboxylic (B8)

Giống như bước 1 được mô tả trong ví dụ 1, sử dụng axit 2,5-diflophenylaxetic làm axit ban đầu. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 69%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 2,55 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,94 (qu, 1H, $J = 7,2$ Hz), 5,32 (s, 1H), 7,12–7,23 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 12,48 (s, 1H).

Bước 2: 4-(2,5-diflophenyl)-2-oxabixyclo[2.1.1]hexan-3-on (C8)

Giống như bước 2 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 91%).

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{F}_2\text{O}_2$ (MW = 210).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 2,77 (m, 2H), 2,98 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 6,93–7,08 (m, 3H).

SM-ESI: 228 ($M+NH_4^+$).

Bước 3: *cis*-3-hydroxy-*N,N*-diethyl-1-(2,5-diflophenyl)-xyclobutancarboxamit (D8a)

Giống như bước 3 của ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 100%).

$C_{15}H_{19}NO_2F_2$ (MW = 283).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 0,56 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,09 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,82 (m, 5H), 2,95 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,31 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 4,32 (qu, 1H, $J = 7,2$ Hz), 6,91–7,11 (m, 3H).

SM-ESI: 284 (MH^+).

Bước 4: *trans*-3-azido-*N,N*-diethyl-1-(2,5-diflophenyl)-xyclobutancarboxamit (E8a)

Giống như bước 4 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 76%).

$C_{15}H_{18}N_4OF_2$ (MW = 308).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 0,51 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,10 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,51 (m, 2H), 2,98 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,19 (m, 2H), 3,32 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,02 (qu, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,90–7,04 (m, 3H).

SM-ESI: 309 (MH^+).

Bước 5: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(2,5-diflophenyl)-xyclobutancarboxamit (1 h)

Cho 1 đương lượng hợp chất (E8a) vào bình thót cổ và hòa tan trong 20 thể tích THF. Khuấy dưới khí quyển nitơ, sau đó, bổ sung 1 thể tích nước và 1,5 đương lượng triphenylphosphin. Tiến hành khuấy qua đêm. Làm bay hơi THF dưới áp suất giảm và thẩm cặn thu được bằng nước và chiết hai lần bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ trên $MgSO_4$, lọc, sau đó, làm bay hơi dung môi

dưới áp suất giảm. Dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng hỗn hợp sau làm dung môi rửa giải: DCM/metanol/ NH_4OH 95:4,5:0,5. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu với hiệu suất bằng 97%.

$\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OF}_2$ (MW = 282).

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 0,51 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,10 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,15 (m, 2H), 2,99 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,16 (m, 2H), 3,32 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,52 (qu, 1H, $J = 8,0$ Hz), 6,85–7,02 (m, 3H). Tín hiệu tương ứng với H trong NH_2 không nhìn thấy được trên phổ.

SM-ESI: 283 (MH^+).

Maleat của hợp chất nêu ở đề mục

Tạo muối hợp chất trước bằng axit maleic dẫn đến thu được maleat của hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng.

Mp: 184°C.

^1H -NMR ($\text{DMSO } d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 0,31 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 0,99 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,58 (m, 2H), 2,93–2,97 (m, 4H), 3,20 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,34 (s, 1H), 3,59 (qu, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,02 (s, 2H), 7,13–7,30 (m, 2H), 7,49–7,53 (m, 1H), 7,97 (s, 3H).

^{13}C -NMR ($\text{DMSO } d_6$, 100 MHz) δ (ppm): 12,04, 12,15, 36,08, 40,00, 40,61, 41,20, 43,48, 114,90, 117,2, 124,37, 132,1, 136,00, 154,6, 157,05, 157,13, 159,51, 167,12, 169,41.

% lý thuyết: C 57,28, H 6,07, N 7,03.

% tìm được C: 57,21, H 6,01, N 6,66.

Ví dụ 10: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3,5-diclophenyl)-xyclobutancarboxamit (1i)

Bước 1: Axit *cis*-3-hydroxy-1-(3,5-diclophenyl)-xyclobutancarboxylic (B9)

Giống như bước 1 được mô tả trong ví dụ 1 bằng cách tổng hợp axit 3,5-diclophenylaxetic trước, sau đó, sử dụng axit này làm axit ban đầu. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 50%).

$C_{11}H_{10}Cl_2O_3$ (MW = 261).

1H -NMR (DMSO d_6 , 400 MHz) δ (ppm): 2,53 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 3,87 (qu, 1H, $J = 7,4$ Hz), 5,23 (s, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 12,62 (s, 1H).

SM-ESI: 259.

Bước 2: 4-(3,5-diclophenyl)-2-oxabixyclo[2.1.1]hexan-3-on (C9)

Giống như bước 2 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 87%).

$C_{11}H_8Cl_2O_2$ (MW = 243).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 2,72 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 4,99 (s, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,34 (m, 1H).

SM-ESI: 244 (MH^+).

Bước 3: *cis*-3-hydroxy-*N,N*-diethyl-1-(3,5-diclophenyl)-xyclobutancarboxamit (D9a)

Giống như bước 3 của ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng chất rắn màu trắng (hiệu suất = 100%).

$C_{15}H_{19}Cl_2O_2N$ (MW = 316).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 0,77 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,09 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,58 (s, 1H), 2,75 (m, 4H), 2,88 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,32 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 4,34 (qu, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,20–7,27 (m, 3H).

SM-ESI: 316.

Bước 4: *trans*-3-azido-*N,N*-diethyl-1-(3,5-diclophenyl)-xyclobutancarboxamit (E9a)

Giống như bước 4 được mô tả trong ví dụ 1. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu (hiệu suất = 79%).

$C_{15}H_{18}N_4OCl_2$ (MW = 341).

1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm): 0,67 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,12 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 2,40 (m, 2H), 2,87 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,15 (m, 2H), 3,36 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 3,99 (qu, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,13 (m, 2H), 7,25 (m, 1H).

SM-ESI: 341.

Bước 5: *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-(3,5-diclophenyl)-xyclobutancarboxamit (1i)

Giống như bước 5 của ví dụ 9. Sản phẩm nêu ở đề mục thu được dưới dạng dầu không màu với hiệu suất bằng 78%.

$C_{15}H_{20}N_2OClF$ (MW = 283).

1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 0,58 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,00 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz), 1,90 (s, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,85 (m, 4H), 3,11 (qu, 1H, $J = 8,0$ Hz), 3,25 (q, 2H, $J = 7,2$ Hz), 7,23 (m, 2H), 7,48 (m, 1H).

SM-ESI: 283.

Maleat của hợp chất nêu ở đề mục

Tạo muối hợp chất trước bằng axit maleic dẫn đến thu được maleat của hợp chất nêu ở đề mục ở dạng bột màu trắng.

Mp: 180°C.

1H -NMR ($DMSO-d_6$, 400 MHz) δ (ppm): 0,57 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 1,02 (t, 3H, $J = 6,8$ Hz), 2,58 (m, 2H), 2,85–2,96 (m, 4H), 3,28 (q, 2H, $J = 6,8$ Hz), 3,54 (qu, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,02 (s, 2H), 7,28 (s, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,99 (s, 3H).

^{13}C -NMR (DMSO d_6 , 100 MHz) δ (ppm): 11,96, 12,19, 36,83, 39,20, 41,10, 46,2, 124,03, 126,38, 134,50, 136,02, 146,66, 167,12, 170,04.

% lý thuyết: C 52,91, H 5,61, N 6,50.

% tìm được: C 53,01, H 5,53, N 6,11.

Các ví dụ dưới đây giúp hiểu sáng chế hơn mà không làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Các hợp chất có công thức chung (1) cũng như nguồn được dùng thể hiện các đặc tính được lý rõ rệt: nói chung chúng có hiệu quả hơn so với ketamin do là chất phong bế kênh NMDA đồng thời do có ít tác dụng không mong muốn hơn so với ketamin đối với hệ thần kinh trung ương.

Các tác giả sáng chế đã kiểm nghiệm tác dụng của các hợp chất theo sáng chế đối với việc ức chế dòng NMDA ở ếch *Xenopus laevis* biểu hiện các thụ thể NMDA của người tái tổ hợp được cấu trúc từ các tiểu đơn vị NR1 và NR2B. Các dòng được tạo ra bằng cách kích thích các thụ thể này bằng chất chủ vận nội sinh được nghiên cứu theo kỹ thuật kẹp điện áp hai cực được báo cáo bởi Planells-Cases *et al.*, 2002, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 302, 163–173.

Quy trình: noãn bào được loại bỏ bằng phẫu thuật khỏi ếch trưởng thành, tách nang bằng enzym và bảo quản ở nhiệt độ 17°C trong dung dịch chứa: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, MgCl_2 1 mM, CaCl_2 1,8 mM và HEPES 5 mM ở độ pH=7,5 (NaOH) và gentamycin 50 mg/l (Heusler *et al.*, 2005, *Neuropharmacology*, 49, 963–976). ADN bổ sung (cADN) mã hóa tiểu đơn vị NR1 được tách dòng bằng PCR bằng cách sử dụng các đoạn mồi hướng đích codon khởi động và kết thúc trong trình tự được công bố (số lưu giữ ngân hàng gen M_007327). cADN mã hóa tiểu đơn vị NR2B được tổng hợp bằng Eurogentec (Seraing, Belgium) theo trình tự được công bố (số lưu giữ ngân hàng gen NM_000834). Sau đó, cADN NR1 và NR2B được tách dòng phụ trong chất mang biểu hiện cao pGEMHE để phiên mã *in vitro* cADN.

cARN mã hóa NR1 và NR2B được tạo ra theo phương pháp được mô tả bởi Heusler *et al.* (đã được viện dẫn). Các phần mẫu của dung dịch cARN được tiêm vào noãn bào (20–500 pg/noãn bào đối với NR1 và 40–1000 pg/noãn bào đối với NR2B). Mỗi noãn bào được tiêm 100 nL dung dịch chứa: Na^+BAPTA 4 mM (độ pH=7,2) để phong bế tất cả các dòng clo còn lại. Sau khi làm ổn định, các dòng NMDA được hoạt hóa bằng cách siêu truyền glutamat và glyxin, mỗi chất ở nồng độ 10 μM . Sau đó, các hợp chất cần thử nghiệm được siêu truyền trong dung dịch Ringer Ba^{++} ở nồng độ tăng dần với sự có mặt của glutamat và glyxin (4 đến 5 nồng độ được thử nghiệm trên mỗi noãn bào). Phân tích quy tắc đáp ứng nồng độ thu được đối với mỗi noãn bào bằng cách hồi quy không tuyến tính và tính giá trị pIC_{50} . pIC_{50} chỉ logarit âm của nồng độ hợp chất được thử nghiệm cần thiết để làm giảm biên độ dòng NMDA xuống một nửa.

Kết quả: Bảng 1 dưới đây đưa ra các giá trị pIC_{50} của một số hợp chất theo sáng chế. Thấy rằng, dưới các điều kiện thử nghiệm, các hợp chất (1a1), (1b), (1c), (1d) và (1e) phong bế dòng NMDA theo cách phụ thuộc nồng độ và có hiệu quả hơn so với ketamin, một chất đối kháng NMDA được sử dụng trên lâm sàng.

Bảng 1.

Hợp chất	Sự ức chế dòng NMDA pIC_{50}
1a1	6,3
1b	6,3
1c	6,8
1d	6,4
1e	7,1
ketamin	6,1

Do sinh khả dụng của ketamin qua đường miệng thấp, các tác giả sáng chế chọn đường trong màng bụng (ip) là đường dùng duy nhất để thử nghiệm *in vivo*. Hoạt tính giảm đau của các hợp chất có công thức (1) và của ketamin, được chọn làm hợp chất tham chiếu, được xác định trong mô hình chứng đau do viêm cấp tính kinh điển, tiêm formaldehyt trong da (Bardin *et al.*, 2001, *Eur. J. Pharmacol.*, 421, 109–114).

Quy trình: Chuột cống đực (Sprague–Dawley Iffa Credo, France) được đưa vào trong lồng quan sát Plexiglas trên một chiếc gương có góc để tạo thuận lợi cho việc quan sát các chân sau của chúng. Sau 30 phút thích nghi với điều kiện, các con chuột được tiêm formaldehyt đã pha loãng đến 2,5% trên mặt bàn chân của chân sau phải. Việc tiêm formaldehyt tạo ra đáp ứng hành vi xảy ra theo hai pha:

- pha sớm, 0 đến 5 phút sau khi tiêm formaldehyt, tương ứng với việc kích thích các thụ thể được biệt hóa trong việc truyền các kích thích cảm thụ đau;

- pha muộn xảy ra 20 đến 30 phút sau khi tiêm. Pha này tương ứng với sự kích thích các thụ thể bằng các chất trung gian gây viêm và/hoặc với tình trạng kích thích quá mức của sừng sau gây ra trong suốt pha thứ nhất. Do đó, pha sau đóng vai trò mãn cảm trung ương của hệ dẫn truyền thần kinh của chứng viêm trong đó hệ glutamat/NMDA đóng vai trò chủ đạo. Kết quả của quá trình này, chứng đau ở pha thứ hai là chứng đau do nguyên nhân thần kinh điển hình hơn so với chứng đau xảy ra trong pha thứ nhất. Vì lý do này, chỉ các kết quả thu được trong pha sau được tính đến sáng chế này.

Các tác giả sáng chế đã chọn việc bại chân bị tiêm làm thông số hành vi để định lượng chứng đau và chọn giai đoạn quan sát là giai đoạn tương ứng với pha sau (nói cách khác, 22,5–27,5 phút sau khi tiêm formaldehyt). Trong pha 5 phút này, các con chuột được quan sát mỗi 30 giây để lưu ý xem chuột

có bị bại chân “bị tiêm” hay không; do đó, điểm lớn nhất là 10. Các sản phẩm của sáng chế hoặc chất mang được dùng qua đường ip 15 phút trước khi tiêm formaldehyt.

Kết quả: Trong thử nghiệm này, các hợp chất có công thức (1a1) và (1e), đại diện cho các hợp chất theo sáng chế, có tác dụng giảm đau rõ rệt (bảng 2). Do đó, liều đáng kể tối thiểu (MSD, liều cần thiết để làm giảm đáng kể việc bại chân bị tiêm) của các hợp chất có công thức (1a1) và (1e) là nhỏ hơn so với liều đáng kể tối thiểu của ketamin. Một ưu điểm khác của các hợp chất có công thức (1a1) và (1e) so với ketamin là liên quan đến biên độ của tác dụng giảm đau. Trên thực tế, các tác giả sáng chế lưu ý rằng ở liều 40 mg/kg, việc bại chân bị ức chế hoàn toàn bằng các hợp chất (1a1) và (1e) trong khi chỉ đạt được mức giảm 74% đối với ketamin. Do đó, các hợp chất (1a1) và (1e) mạnh hơn và có hiệu quả hơn so với ketamin.

Bảng 2.

Hợp chất	Bại chân	
	MSD (mg/kg)	% giảm ở 40 mg/kg
1a1	10	100
1e	10	100
ketamin	40	75

Tóm lại, tác dụng giảm đau của các hợp chất (1a1) và (1e), đại diện cho các hợp chất có công thức (1), là cao hơn so với tác dụng giảm đau được tạo ra bởi ketamin trong mô hình chứng đau do viêm cấp tính ở chuột cống.

Các tác giả sáng chế cũng cho rằng các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chống trầm cảm *in vivo*. Hoạt tính chống trầm cảm của các hợp chất có công thức (1) và của ketamin được xác định trong mô hình bơi cưỡng bức ở

chuột cống, là mô hình được sử dụng phổ biến làm mô hình dự đoán hoạt tính chống trầm cảm ở người.

Quy trình: Chuột cống đực (Sprague–Dawley Iffa Credo, France) được đưa vào ống trụ (chiều cao 45 cm và đường kính 20 cm) được nạp nước ở nhiệt độ $25^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ đến độ cao 17 cm. Độ cao này cho phép chuột bơi hoặc nổi mà không chạm chân xuống đáy ống. 24 giờ trước ngày thử nghiệm, chuột được đưa vào ống trụ trong 15 phút, sau thời gian đó chúng không còn nỗ lực chạy thoát và vẫn đứng yên ở trên bề mặt. Vào ngày thử nghiệm, hợp chất cần thử nghiệm hoặc chất mang được tiêm (ip) vào con chuột sẽ được đưa vào ống trụ 30 phút sau đó. Thời gian đứng yên (được xác định khi chuột đơn giản chỉ nổi và chỉ có cử động nhỏ để giữ ở bề mặt) được đo với độ chính xác là 0,1 giây trong 5 phút.

Kết quả: Trong thử nghiệm bơi cưỡng bức, các hợp chất có công thức (1c) và 1(e), điển hình cho nhóm hợp chất, làm giảm đáng kể thời gian đứng yên của chuột. Khi ED_{50} được so sánh, tức là các liều làm giảm thời gian đứng yên xuống một nửa so với chuột đối chứng, các tác giả sáng chế đã thấy rằng giá trị ED_{50} của các hợp chất (1c) và 1(e) là thấp hơn so với ketamin, xem Bảng 3. Tương tự, biên độ tác dụng chống đứng yên quan sát được ở liều 20 mg/kg của các hợp chất (1c) và 1(e) là lớn hơn so với biên độ thu được đối với ketamin.

Bảng 3.

Hợp chất	Thời gian đứng yên	
	ED_{50} (mg/kg)	% giảm ở 20 mg/kg
1c	13	83
1e	15	77
Ketamin	20	50

Tóm lại, các hợp chất (1c) và 1(e), đại diện cho các hợp chất có công thức (1), là mạnh hơn và có hiệu quả hơn so với ketamin trong thử nghiệm dự đoán hoạt tính chống trầm cảm.

Các tác giả sáng chế đã nêu bật tầm quan trọng của việc bình thường hóa chức năng của thụ thể NMDA, nói cách khác, phong bế hoạt tính quá mức của nó mà không can thiệp, hoặc can thiệp ít nhất có thể, chức năng sinh lý bình thường của nó. Để làm chỉ dấu tương tác giữa các sản phẩm của sáng chế và chức năng bình thường của các thụ thể NMDA, các tác giả sáng chế đã chọn thử nghiệm ức chế tiền xung đối với phản xạ giật mình (pre-pulse inhibition - PPI). Thử nghiệm này thể hiện phép đo khả năng của sinh vật để lọc thông tin không cần thiết. Các chất đối kháng không cạnh tranh và cạnh tranh cũng như các chất phong bế kênh làm giảm PPI ở chuột cống (Depoortere *et al.*, 1999, *Behav. Pharmacol.*, 10, 51–62), việc giảm này được coi là dự đoán các tác dụng giống loạn tâm thần của các chất đối kháng NMDA ở người.

Quy trình: Chuột cống đực (Sprague-Dawley Iffa Credo, Les Oncins, France) được đưa vào ống trụ 18,4 cm x đường kính 8,8 cm được giữ trên đế, dưới đó đặt cố định gia tốc kế áp điện có tác dụng như detector của phản ứng giật mình. Hệ này được chứa trong hộp có loa được gắn với trần để phát các xung âm thanh và tiền xung, và tách âm thanh (SR LAB, San Diego Instruments, San Diego, USA). Tất cả các biến cố được kiểm soát bằng phần mềm. Các con chuột ban đầu trải qua 13 phút trước thử nghiệm để làm quen với quy trình và để loại bỏ các con chuột không đáp ứng với một loạt các tiêu chuẩn phản ứng tối thiểu. Ba loại kích thích âm thanh (tiếng ồn trắng) được phát; 1) xung 118 dB (P, độ dài 40 ms); 2) tiền xung 78 dB (độ dài 20 ms) tiếp theo là xung 118 dB (pP); và 3) không có tiền xung hoặc xung (NP). Khoảng giữa bắt đầu tiền xung và bắt đầu xung là 100 ms, với tiếng ồn nền ở 70 dB. Phản ứng giật mình được ghi lại trong 100 ms, 100 ms sau khi bắt đầu kích thích (pP hoặc NP) bằng các dò số/tương tự (12 bit). Phiên

thử nghiệm bắt đầu với giai đoạn 5 phút không kích thích, sau đó, các con chuột được tiếp xúc với 10 P (cách nhau trung bình là 15 s và được dự định để làm ổn định phản ứng giật mình). Các phản ứng được ghi lại với 10 P này không được sử dụng để tính toán. Sau đó, 10 P, 10 pP và 3 NP được phát theo trật tự bán ngẫu nhiên với khoảng cách trung bình giữa các lần là 15 s. Ở cuối tiền thử nghiệm này, các con chuột bị tiêm ip các hợp chất cần thử nghiệm hoặc huyết thanh sinh lý làm đối chứng và được đưa trở lại lồng của chúng. Phiên thử nghiệm thực tế (tương tự về mọi điểm với tiền thử nghiệm) được thực hiện 60 phút sau đó. Tỷ lệ phần trăm ức chế tiền xung được tính bằng cách sử dụng dữ liệu từ phiên thử nghiệm này theo công thức:

(biên độ P trung vị - biên độ pP trung vị)

$\times 100 / (\text{biên độ P trung vị})$.

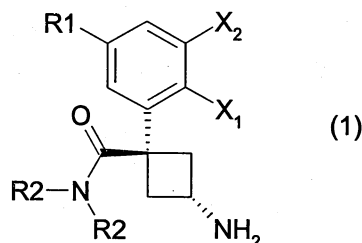
Kết quả: Theo Fig. 1 kèm theo, dường như là hợp chất (1a1) không phá vỡ sự ức chế của phản xạ giật mình gây ra bởi tiền xung (PPI) ngoại trừ liều 20 mg/kg. Tuy nhiên, bất ngờ là mức giảm PPI ít rõ rệt hơn nhiều so với mức giảm PPI quan sát được với ketamin. Trên thực tế, ở liều 20 mg/kg ip, ketamin làm biến mất PPI hoàn toàn trong khi hợp chất (1a1) chỉ gây ra mức giảm 30%. Tuy nhiên, mức giảm PPI vẫn vừa phải ngay cả ở liều 40 mg/kg. Do đó, hợp chất (1a1) rõ ràng có xu hướng gây ra các tác dụng phụ có nguồn gốc trung ương ít rõ rệt hơn so với ketamin.

Tóm lại, các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính giảm đau và chống trầm cảm nổi trội so với ketamin trong mô hình động vật được mô tả trên đây. Bất ngờ là các hợp chất theo sáng chế chỉ gây ra các tác dụng trung ương rất vừa phải. Do đó, từ các thử nghiệm này thấy rằng tỷ lệ nguy cơ/lợi ích của các hợp chất theo sáng chế rõ ràng là tốt hơn so với ketamin. Kết quả là, các hợp chất theo sáng chế cũng như được phẩm chứa hoạt chất là hợp chất có công thức chung (1) hoặc một trong số các muối được dụng của nó là có thể

hữu ích làm thuốc, cụ thể là trong việc điều trị một số bệnh, ví dụ, bệnh trầm cảm và chứng đau, đặc biệt là chứng đau cấp tính hoặc mạn tính, các vùng trong đó nhu cầu trị liệu không được đáp ứng hoàn toàn và vì vậy, việc phát hiện ra biện pháp điều trị mới là rất được mong đợi.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (1):



hoặc muối hoặc solvat được dụng của nó,

trong đó:

- X_1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;
- X_2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo;
- R_1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo hoặc nhóm methyl hoặc nhóm metoxy hoặc nhóm xyano;
- R_2 độc lập hoặc cùng là nhóm methyl hoặc nhóm etyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, khác biệt ở chỗ:

- X_1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo;
- X_2 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo;
- R_1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo hoặc nhóm methyl hoặc nhóm metoxy hoặc nhóm xyano;
- R_2 là nhóm etyl.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2, khác biệt ở chỗ hợp chất này được chọn trong số các hợp chất sau:

- *trans*-3-amino-*N,N*-diethyl-1-phenylxyclobutancarboxamit,

- *trans*-3-amino-*N,N*-dimetyl-1-phenylxyclobutancarboxamit
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietyl-1-(2-flophenyl)-xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietyl-1-(3-metoxyphenyl)-
xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietyl-1-(3-flophenyl)-xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietyl-1-(3-clophenyl)-xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietyl-1-(3-metylphenyl)-
xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietyl-1-(3-xyanophenyl)-
xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietyl-1-(2-flo-3-clophenyl)-
xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietyl-1-(2,5-diflophenyl)-
xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietyl-1-(3,5-diflophenyl)-
xyclobutancarboxamit,
- *trans*-3-amino-*N,N*-dietyl-1-(3,5-diclophenyl)-
xyclobutancarboxamit.

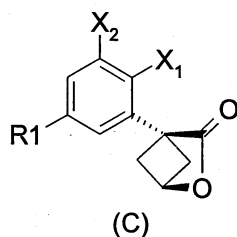
4. Dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất có công thức chung (1) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, và ít nhất một tá dược dược dụng.

5. Dược phẩm theo điểm 4, khác biệt ở chỗ dược phẩm này ở dạng viên nén, viên nang, xirô, cồn ngọt, bột hoặc cốm.

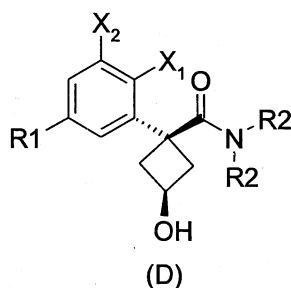
6. Dược phẩm theo điểm 4, khác biệt ở chỗ dược phẩm này ở dạng dung dịch, thể phân tán, gel, thuốc xúc, sữa, thuốc mỡ, thuốc xoa, kem, phun sol khí, miếng dán, băng hoặc thuốc nhỏ giọt.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 4 đến 6, khác biệt ở chỗ dược phẩm này ở dạng liều đơn vị dùng hằng ngày chứa hợp chất có công thức chung (1) với lượng nằm trong khoảng từ 1 mg đến 1000 mg.

8. Phương pháp điều chế hợp chất có công thức chung (1) như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, khác biệt ở chỗ amin bậc hai có công thức $(R_2)_2NH$ được cho phản ứng với hợp chất có công thức (C):

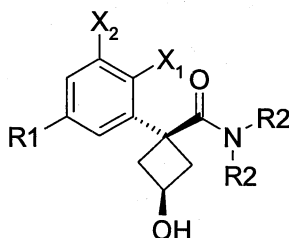


để thu được hợp chất có công thức (D):



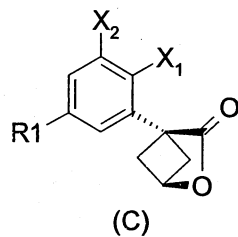
sau đó, hợp chất có công thức (D) được chuyển hóa thành amin có công thức (1), các gốc R_1 , R_2 , X_1 và X_2 có mặt trong các chất phản ứng nêu trên có ý nghĩa như được xác định trong điểm 1.

9. Hợp chất trung gian tổng hợp có công thức (D):



trong đó R_1 , R_2 , X_1 và X_2 là như (D) được xác định theo điểm 1, được dùng để điều chế hợp chất có công thức chung (1) như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.

10. Hợp chất trung gian tổng hợp có công thức (C):



trong đó R1, X₁ và X₂ là như được xác định theo điểm 1, được dùng để điều chế hợp chất có công thức chung (D) như được xác định theo điểm 9.

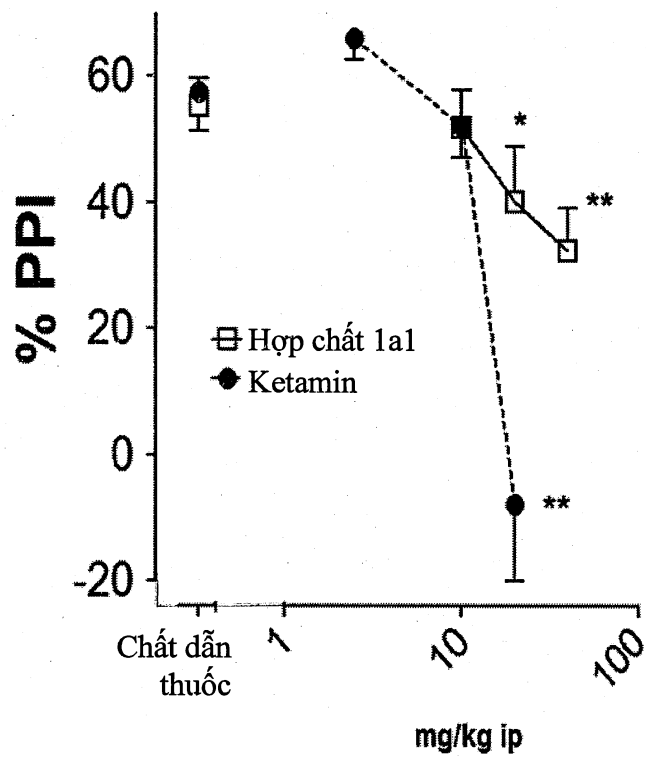


Fig. 1