



(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)



1-0034119

C07D 213/81; A61K 31/506; A61P 1/00; (13) B

A61P 1/18; A61P 19/02; A61P 25/08;

(51)⁷ C07D 401/12; A61P 25/24; A61P 25/28;

A61P 29/00; C07D 239/42; A61K

31/444; A61P 25/22

(21) 1-2019-06996

(22) 20/06/2018

(86) PCT/JP2018/023412 20/06/2018

(87) WO 2018/235851 27/12/2018

(30) 62/522,215 20/06/2017 US

(45) 25/11/2022 416

(43) 25/08/2020 389ASC

(73) RAQUALIA PHARMA INC. (JP)

1-21-19 Meieki Minami, Nakamura-ku, Nagoya-shi, Aichi 4500003 (JP)

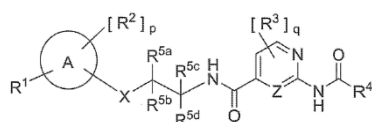
(72) YAMAGISHI, Tatsuya (JP); MORITA, Mikio (JP); SHISHIDO, Yuji (JP);

YAMAGUCHI, Ryuichi (JP); GAJA, Norikazu (JP).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) DẪN XUẤT AMIT, DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất amit mà có các hoạt tính chặn các kênh natri đóng mở theo điện áp màng như là các kênh Nav1.7 và Nav1.8, và là hữu ích trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn và các bệnh có liên quan đến các kênh natri đóng mở theo điện áp màng. Sáng chế cũng đề cập đến các dược phẩm chứa hợp chất này, quy trình bào chế dược phẩm chứa hợp chất này và mô tả việc sử dụng các hợp chất và dược phẩm này trong việc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh có liên quan đến các kênh natri đóng mở theo điện áp màng.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dẫn xuất amit là các chất chặn kênh natri, được phẩm chứa chúng và quy trình bào chế được phẩm này. Sáng chế còn mô tả một số ứng dụng chữa bệnh của chúng, đặc biệt là trong điều trị chứng đau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các dẫn xuất amit theo sáng chế là các chất chặn kênh natri và có một số ứng dụng chữa bệnh, cụ thể là trong điều trị chứng đau. Cụ thể hơn là, các dẫn xuất amit theo sáng chế là các chất điều biến của cả hai kênh Nav1.7 và Nav1.8. Trong phần thảo luận sau đây, sáng chế được lấy ví dụ bằng cách viện dẫn đến sự ức chế kênh Nav1.7 và Nav1.8. Chúng thể hiện ái lực với kênh Nav1.7 và Nav1.8 lớn hơn đáng kể so với ái lực của chúng với kênh Nav1.5. Các dẫn xuất amit theo sáng chế thể hiện tính chọn lọc tốt cho kênh Nav1.7 và Nav1.8 hơn so với kênh Nav1.5.

Các kênh natri đóng mở theo điện áp màng (Voltage-gated sodium channel – VGSC, Nav1.x) có vai trò quyết định trong sự bắt đầu và lan truyền điện thế hoạt tính trong các mô dễ bị kích thích. Các VGSC là các protein màng sinh chất tích hợp gồm có tiểu đơn vị alpha lớn và một hoặc nhiều tiểu đơn vị beta bé hơn. Ở người, chín tiểu đơn vị alpha (Nav1.1-Nav1.9) đã được xác định với các đặc tính lý sinh khác biệt và các hồ sơ biểu hiện khác nhau. Nav1.7, Nav1.8 và Nav1.9 phần lớn biểu hiện trong hệ thần kinh ngoại biên (Tài liệu phi sáng chế 1). Các đặc tính lý sinh của Nav1.7 đặt vai trò trong sự khởi tạo các điện thế hoạt tính, trong khi Nav1.8 là thành phần đóng góp chính cho việc tăng lên của điện thế hoạt tính. Nav1.9 tạo ra dòng điện liên tục tham gia vào sự thiết lập điện thế màng nghỉ.

Nav1.7 biểu hiện mạnh ở các noron hạch rễ lưng (dorsal root ganglion – DRG),

cũng như ở các noron giao cảm, và biểu hiện của chúng mở rộng ra ở cả đầu cuối sợi trục trung tâm và ngoại biên. Nav1.7 được tăng cường biểu hiện ở các mô hình tiền lâm sàng của chứng đau do viêm và chứng đau do thần kinh, bao gồm cả bệnh thần kinh do đái tháo đường (Tài liệu phi sáng chế 2 và Tài liệu phi sáng chế 3). Vai trò của Nav1.7 trong chứng đau đã được chứng thực trong các nghiên cứu bất hoạt gen. Ở chuột bất hoạt Nav1.7 có điều kiện, Nav1.7 bị bất hoạt có chọn lọc ở các noron cảm giác có Nav1.8, các đáp ứng đau do viêm gây ra bởi một loạt các chất kích thích, như là formalin, tá chất Freund hoàn chỉnh (complete Freund's adjuvant - CFA), hoặc yếu tố tăng trưởng thần kinh (nerve growth factor - NGF), được giảm xuống hoặc được loại bỏ. Tuy nhiên, đau do thần kinh phát triển bình thường (Tài liệu phi sáng chế 4 và Tài liệu phi sáng chế 5). Sự loại bỏ có điều kiện Nav1.7 trong cả noron cảm giác và noron giao cảm hoặc loại bỏ hoàn toàn Nav1.7 gây nên kiểu hình không đau được thấy ở các bệnh nhân mắc chứng mất cảm giác đau bẩm sinh (congenital insensitivity to pain - CIP) liên quan đến rối loạn các kênh, loại bỏ đau do viêm hoặc đau do thần kinh mà không gây ra bất kỳ rối loạn thần kinh tự chủ bất thường nào (Tài liệu phi sáng chế 5 và Tài liệu phi sáng chế 6).

Ở người, các đột biến ở SCN9A, mã hóa Nav1.7, gắn liền với ba chứng rối loạn đau; chứng đỏ đau đầu chi di truyền (inherited erythromelalgia - IEM), rối loạn đau cực độ (paroxysmal extreme pain disorder - PEPD) và chứng mất cảm giác đau bẩm sinh (congenital insensitivity to pain - CIP) liên quan đến rối loạn các kênh. Các đột biến thêm chức năng, làm tăng cường hoạt tính kênh và tăng tính hưng phấn của noron DRG, tạo ra các hội chứng đau nghiêm trọng như chứng đỏ đau đầu chi di truyền (inherited erythromelalgia - IEM) hoặc rối loạn đau cực độ (paroxysmal extreme pain disorder - PEPD). Trái lại, các đột biến mất chức năng, gây ra sự mất hoàn toàn Nav1.7 có chức năng bởi sự cắt xén kênh, sự cắt nối sai hoặc sự vận chuyển có thiếu sót, dẫn tới mất khả năng cảm nhận đau như chứng mất cảm giác đau bẩm

sinh (congenital insensitivity to pain - CIP) liên quan đến rối loạn các kênh (Tài liệu phi sáng chế 7).

Nav1.8 được biểu hiện mạnh ở cả noron DRG có sợi C nhỏ không có bao myelin và noron DRG có sợi delta A mảnh có bao myelin và mức độ biểu hiện của chúng được nâng lên đáng kể ở tình trạng viêm (Tài liệu phi sáng chế 8). Rất nhiều bằng chứng đã chỉ ra rằng Nav1.8 mang phần lớn dòng natri là nguyên nhân cơ bản của sự tăng điện thế hoạt tính ở các noron cảm thụ. Chuột bị bất hoạt Nav1.8 hoàn toàn đã cho thấy sự giảm các đáp ứng đau với các kích thích lạnh và áp lực cơ học, nhưng đau do thần kinh lại phát triển bình thường (Tài liệu phi sáng chế 9 và Tài liệu phi sáng chế 10). Tuy nhiên, các nghiên cứu làm giảm biểu hiện gen (knockdown) sử dụng đối mã hoặc siRNA của Nav1.8 đã đưa ra giả thiết về sự tham gia của Nav1.8 ở cả đau do thần kinh và đau do viêm (Tài liệu phi sáng chế 11 và Tài liệu phi sáng chế 12). Ở người, các đột biến thêm chức năng ở SCN10A, mà mã hóa cho Nav1.8, gần đây được nhận biết ở các bệnh nhân mắc bệnh thần kinh sợi nhỏ (small-fiber neuropathy - SFN) mà không mang các đột biến ở Nav1.7 (Tài liệu phi sáng chế 6 và Tài liệu phi sáng chế 13). Kháng thể đơn dòng nhắm đến cảm biến điện áp kênh Nav1.7 để giảm đau và ngứa được mô tả. (Tài liệu phi sáng chế 14).

Về phương diện lâm sàng, chất chặn kênh natri đóng mở theo điện áp màng (ví dụ như lidocain, halotan) đã được sử dụng trong điều trị đau, nhưng công dụng của chúng thường bị giới hạn bởi tính hiệu quả không hoàn chỉnh do hiệu lực thấp và bởi các tác dụng phụ không mong muốn do lựa chọn không có kiểu phụ, đặc biệt là đối kháng Nav1.5 (ví dụ như loạn nhịp tim). Nav1.7 và Nav1.8 đồng biểu hiện ở hệ thần kinh ngoại biên và truyền các tín hiệu đau bằng cách cùng hoạt tính, với Nav1.7 hoạt tính như là dòng điện ngưỡng, và với Nav1.8 tạo ra phần lớn dòng natri là nguyên nhân cơ bản của sự tăng điện thế hoạt tính trong suốt quá trình kích thích điện lặp đi lặp lại. Vì vậy, chất chặn kênh natri với ái lực với cả Nav1.7 và Nav1.8 cao hơn so với

ái lực với Nav1.5 có thể đưa đến hồ sơ lâm sàng tốt hơn các loại thuốc hiện hành.

Danh sách tài liệu viện dẫn

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Cummins T R, và cộng sự, Pain 2007; 131:243-257

Tài liệu phi sáng chế 2: Dib-Hajj S D, và cộng sự, Nat Rev Neurosci. 2013; 14: 49-62

Tài liệu phi sáng chế 3: Hong S, và cộng sự, Journal of Biological Chemistry. 2004; 279: 29341-29350

Tài liệu phi sáng chế 4: Massar M A, và cộng sự, PNAS 2004; 101: 12706-12711

Tài liệu phi sáng chế 5: Minett M S, và cộng sự, Cell Report 2014; 6: 301-312

Tài liệu phi sáng chế 6: Gingras J, và cộng sự, PLOS ONE 2014; 9: e105895

Tài liệu phi sáng chế 7: Waxman S G, và cộng sự, Lancet Neurol 2014; 13: 1152-1160

Tài liệu phi sáng chế 8: Coggeshal R E, và cộng sự, Neuroscience Letters 2004; 355: 45-48

Tài liệu phi sáng chế 9: Akopian A N, và cộng sự, Nat Neurosci 1999; 2: 541-548

Tài liệu phi sáng chế 10: Kerr B J. và cộng sự, Neuroreport 2001; 12: 3077-3080

Tài liệu phi sáng chế 11: Joshi S K. và cộng sự, Pain 2006; 123: 75-82

Tài liệu phi sáng chế 12: Dong X W. và cộng sự, Neuroscience 2007; 146: 812-821

Tài liệu phi sáng chế 13: Faber C G, và cộng sự, PNAS 2012; 109: 19444-19449

Tài liệu phi sáng chế 14: Lee J H, và cộng sự, Cell. 2014; 157, 1393-1404

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất các chất chặn kênh Nav1.7 và Nav1.8 mới, các chất này là các thuốc ứng viên tốt. Các hợp chất được ưu tiên liên kết mạnh với các kênh Nav1.7 và Nav1.8 trong khi thể hiện ái lực thấp đối với các kênh natri khác, đặc biệt là kênh Nav1.5. Chúng sở hữu các đặc tính dược động học tốt, như là tính hấp thụ, tính phân bố, tính chuyển hóa và tính bài tiết, để điều trị tình trạng hoặc rối loạn mà có sự tham gia của các chất chặn kênh Nav1.7 và Nav1.8. Chúng không độc và chỉ thể hiện một vài tác dụng phụ. Hơn nữa, thuốc ứng viên lý tưởng sẽ tồn tại ở dạng vật lý ổn định, không hút ẩm và dễ dàng bào chế. Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa chúng và quy trình bào chế được phẩm này.

Đặc biệt là, các dẫn xuất amit theo sáng chế là có chọn lọc với các kênh Nav1.7 và Nav1.8 hơn là kênh Nav1.5, dẫn tới các cải thiện ở hồ sơ tác dụng phụ.

Do đó, các dẫn xuất amit theo sáng chế hữu ích trong việc điều trị một loạt nhiều rối loạn, đặc biệt là đau, đau cấp tính, đau mạn tính, đau do thần kinh, đau do viêm, đau nội tạng, đau do cảm thụ thần kinh gồm đau sau phẫu thuật, và các loại đau hỗn hợp bao gồm đau nội tạng, ống tiêu hóa, các cấu trúc sọ, hệ cơ xương, xương sống, hệ niệu sinh dục, hệ tim mạch và hệ thần kinh trung ương (CNS : central nervous system), gồm đau trong ung thư, đau lưng, đau xoang miệng mặt và đau do hóa trị liệu.

Các tình trạng khác có thể được điều trị bởi các dẫn xuất amit theo sáng chế bao gồm ngứa, xơ cứng rải rác, các rối loạn thoái hóa thần kinh, hội chứng ruột kích

thích, viêm xương khớp, thấp khớp, các rối loạn bệnh học thần kinh, các rối loạn chức năng ruột, các bệnh viêm ruột, đau gắn liền với đau bụng kinh, đau vùng chậu, viêm bàng quang, viêm tụy, đau nửa đầu, đau đầu do căng thẳng, bệnh thần kinh đái tháo đường, đau do thần kinh ngoại biên, đau thần kinh tọa, bệnh đau nhức toàn thân, bệnh Crohn, động kinh hoặc các tình trạng động kinh, trầm cảm lưỡng cực, tim đập nhanh, rối loạn khí sắc, rối loạn lưỡng cực, các rối loạn tâm thần như là lo lắng và trầm cảm, tăng trương lực cơ, loạn nhịp tim, các rối loạn vận động, các rối loạn thần kinh nội tiết, mất điều hòa, tiểu không kiểm soát, đau nội tạng, đau dây thần kinh sinh ba, đau dây thần kinh do zona, đau dây thần kinh thông thường, đau dây thần kinh sau khi bị zona, đau rễ thần kinh, đau lưng, đau đầu hoặc đau cổ, đau nghiêm trọng hoặc khó chữa, đau dữ dội, đau sau phẫu thuật, đột quỵ, đau trong ung thư, rối loạn co giật và chứng hỏa thống.

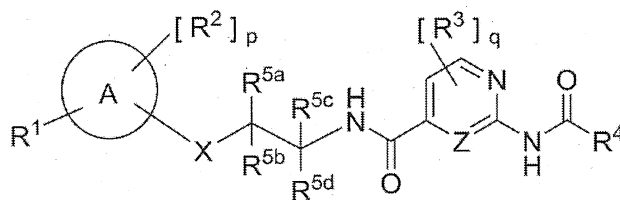
Các hợp chất thể hiện các hoạt tính đối kháng các kênh Nav1.7 và Nav1.8. Hơn nữa, chúng thể hiện tính chọn lọc với các kênh Nav1.7 và Nav1.8 so với kênh Nav1.5.

Cách thức giải quyết vấn đề

Đối với việc điều trị tình trạng hoặc rối loạn trong đó liên quan đến các chất chặn kênh Nav1.7 và Nav1.8, so với các hợp chất khác được công bố trong các giải pháp kỹ thuật đã biết, các hợp chất theo sáng chế có thể thể hiện ít độc tính; tính hấp thụ tốt, tính phân bố, tính chuyển hóa và tính bài tiết; tính tan tốt; tính liên kết với protein huyết tương tốt; tương tác thuốc-thuốc ít hơn; hoạt tính ức chế ở kênh HERG giảm; và/hoặc khoảng kéo dài QT giảm.

Sáng chế đề xuất:

[1] Hợp chất có công thức (I) dưới đây:



(I)

trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-SF_5$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH(CH_3)CF_3$, $-OCH_2C(CH_3)F_2$, $-OCH_2CF_2CHF_2$, $-OCH_2CF_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, $-NHCH_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SCH_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OCF_3$, và flobenzyloxy;

R^2 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl, (6) C_{2-6} alkenyl, (7) C_{3-7} xycloalkyl, (8) $-CN$, và (9) $-(C=O)-NR^6R^7$, trong đó C_{1-6} alkyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, và hydroxyl;

R^1 và R^2 có thể giống hoặc khác nhau;

p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

khi p là 2 hoặc lớn hơn hai, mỗi R^2 là giống hoặc khác nhau;

R^1 và R^2 có thể được thế ở vị trí bất kỳ trên vòng A;

X được chọn từ nhóm bao gồm: $-CR^{8a}R^{8b}$ -, $-O$ -, $-O-CR^{8a}R^{8b}$ -, $-NR^9$ -, $-NR^9-CR^{8a}R^{8b}$ -, $-S$ -, và $-S-CR^{8a}R^{8b}$ -;

Z là CH, CR^3 , hoặc N;

R^3 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, và (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

q là 0, 1, 2, hoặc 3; khi q là hai hoặc lớn hơn hai, mỗi R^3 là giống hoặc khác nhau;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{2-6} alkenyl, (4) C_{3-7} xycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, $-C_{1-6}$ alkyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl, và (5) aryl mà không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, $-C_{3-7}$ xycloalkyl, và $-O-C_{3-7}$ xycloalkyl;

R^{5a} và R^{5c} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl, và (6) C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, và C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl;

R^{5b} và R^{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halogen, và (3) C_{1-6} alkyl;

R^{5a} có thể tạo thành C_{3-6} xycloalkyl với R^{5b} ;

R^{5c} có thể tạo thành C_{3-6} xycloalkyl với R^{5d} ;

R^6 và R^7 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) C_{1-6} alkyl, và (3) C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, và hydroxyl; R^6 có thể tạo thành hợp chất vòng 4 đến

7 nguyên tử với R^7 có thể chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, hoặc liên kết đôi;

R^{8a} và R^{8b} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm;

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, và (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro và (2) C_{1-6} alkyl;

hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó,

[2] hợp chất được mô tả theo [1] trong đó:

A là phenyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoxalyl, hoặc naphthyl;

X được chọn từ nhóm bao gồm: $-CR^{8a}R^{8b}-$, $-O-$, $-O-CR^{8a}R^{8b}-$, $-NR^9-$, $-NR^9-CR^{8a}R^{8b}-$, và $-S-$;

R^{5a} và R^{5c} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, và (4) C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl;

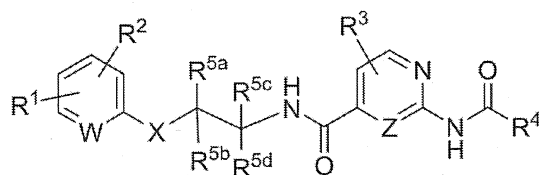
R^{5b} là hydro;

R^{5d} được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halogen, và (3) C_{1-6} alkyl;

R^{5c} có thể tạo thành C_{3-6} xycloalkyl với R^{5d} ;

hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của chúng,

[3] hợp chất có công thức (II) dưới đây:



(II)

trong đó:

W là CH, CR¹, CR² hoặc N;

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm: -CF₃, -CHF₂, -OCF₃, -SF₅, -OCH₂CF₃, và flobenzyloxy;

R² được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C₁₋₆ alkyl, (5) -O-C₁₋₆ alkyl, và (8) -CN;

X được chọn từ nhóm bao gồm: -CR^{8a}R^{8b}-, -O-, -O-CR^{8a}R^{8b}-, -NR⁹-, -NR⁹-CR^{8a}R^{8b}-, và -S-;

Z là CH, CR³ hoặc N;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C₁₋₆ alkyl, và (5) -O-C₁₋₆ alkyl;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm: (1) C₁₋₆ alkyl, và (2) C₃₋₇ xycloalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl hoặc C₃₋₇ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, -C₁₋₆ alkyl, -O-C₁₋₆ alkyl, và C₃₋₇ xycloalkyl;

R^{5a} và R^{5c} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, và (4) C₁₋₆ alkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl;

R^{5b} là hydro;

R^{5d} được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halogen, và (3) C₁₋₆ alkyl;

R^{5c} có thể tạo thành C_{3-6} xycloalkyl với R^{5d} ;

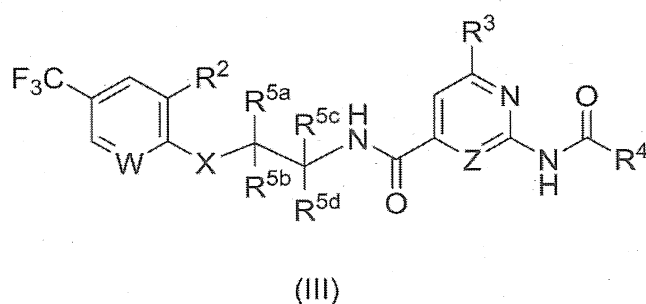
R^{8a} và R^{8b} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm;

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, và (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, và (2) C_{1-6} alkyl;

hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của chúng,

[4] hợp chất có công thức (III) dưới đây:



trong đó:

W là CH, hoặc N;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl, và (6) $-CN$;

X được chọn từ nhóm bao gồm: $-CR^{8a}R^{8b}-$, $-O-$, $-O-CR^{8a}R^{8b}-$, $-NR^9-$, $-NR^9-CR^{8a}R^{8b}-$, và $-S-$;

Z là CH hoặc N;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, và (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm: (1) C_{1-6} alkyl, và (2) C_{3-7} xycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl;

R^{5a} và R^{5c} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2)

halogen, (3) hydroxyl, và (4) C₁₋₆ alkyl mà không được thể hoặc được thể bởi một hoặc nhiều nhóm thể được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl;

R^{5b} và R^{5d} là hydro;

R^{8a} và R^{8b} là hydro;

R⁹ là hydro;

hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của chúng,

[5] hợp chất được mô tả theo [4] trong đó:

W là N;

hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó,

[6] hợp chất mà được chọn từ nhóm bao gồm:

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(4-(triflometyl)phenoxy)propyl)

isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)isonicotinamit

;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-propionamidoisonicotin
amit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-6-metylisoni
cotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-metyl-6-propionamidois
onicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-(xyclopropanecarboxami
do)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotin
amit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinam
it;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-6-metylisonicot
inamit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-6-metylpyrimid
in-4-carboxamit;

2-metyl-6-propionamido-N-(2-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)
isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinam
it;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropanecarboxamido)
isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-metyl-6-propionamidoison
icotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropanecarboxamido)
-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramidoisonic
otinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

2-axetamido-6-metyl-N-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

- N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinamit;
- N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;
- 2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-6-metylisonicotinamit;
- 2-axetamido-6-metyl-N-(2-(4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;
- N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylisonicotinamit;
- N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylisonicotinamit;
- N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-2-(xyclopropancarboxamido)isonicotinamit;
- 2-axetamido-N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-6-metylisonicotinamit;
- N-(2-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;
- N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-2-propionamidoisonicotinamit;
- 2-axetamido-6-metyl-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;
- 2-propionamido-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;
- 2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;
- 2-isobutyramido-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;
- N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;
- N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)

pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-isobutyramido-6-metylis
onicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-(xyclopropancarboxami
do)pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinami
t;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)isonicoti
namit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metyl
isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinam
it;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)pyrimidi
n-4-carboxamit;

2-metyl-6-propionamido-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)
isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)
isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)amino)etyl)isonicotinamit;

2-metyl-6-propionamido-N-(2-((6-(triflometyl)isoquinolin-1-yl)oxy)etyl)
isonicotinamit;

2-metyl-6-propionamido-N-(2-((6-(2,2,2-trifloetoxy)naphtalen-2-yl)oxy)etyl)

isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-((6-(2,2,2-trifloetoxy)naphtalen-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-((6-(2,2,2-trifloetoxy)naphtalen-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)etyl)isonicotinamit;
N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)etyl)-2-isobutyramidoisonicotina
mit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)etyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

2-propionamido-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

2-axetamido-6-metyl-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-6-metyl-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-6-metyl-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)pyrimidin-4-carboxamit;

2-(2-hydroxy-2-metylpropanamido)-6-metyl-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

(R)-2-axetamido-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)isonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-propionamidoisonicotinamit;

(R)-2-axetamido-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropancarboxamido)isonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropancarboxamido)pyrimidin-4-carboxamit;

(S)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

(R)-2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-(xyclopropancarbox amido)isonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-(xyclopropancarbox amido)-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramido-6-me tylisonicotinamit;

2-metyl-6-propionamido-N-(2-((7-(triflometyl)quinolin-4-yl)oxy)etyl)isonicoti namit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-((7-(triflometyl)quinolin-4-yl)oxy)etyl)isoni cotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-((7-(triflometyl)quinolin-4-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisoni cotinamit;

N-(2-((5-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoison icotinamit;

2-propionamido-N-(2-((4-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

2-metyl-6-propionamido-N-(2-((4-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicoti namit;

2-isobutyramido-N-(2-((4-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-((4-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)pyri midin-4-carboxamit;

2-butyramido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-pivalamidoisonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-6-metyl-2-propionamidopyri

midin-4-carboxamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylpyri

midin-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinami

t;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicoti

namit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metyli

sonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinam

it;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)pyrimidi

n-4-carboxamit;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinami

t;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinam

it;

N-(2-(2-clo-5-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinami

t;

N-(2-(2-clo-5-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinam
it;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotina
mit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)isonico
tinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotina
mit;

N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-metylpropan-2-yl)-2-propiona
midoisonicotinamit;

N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-metylpropan-2-yl)-2-(xyclopro
pancarboxamido)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)-2-isobutyram
ido-6-metylisonicotinamit;

N-(2-((3-xyano-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidois
onicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-met
ylisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)pyrimi
din-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)isonicotina
mit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-2-propionamidoisonicot
inamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-2-isobutyramidoisonico
tinamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-6-metyliso
nicotinamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)isonicotinami
t;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramidoisonicotin
amit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-6-metylisoni
cotinamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-(xyclopropancarboxami
do)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotina
mit;

N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicoti
namit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)ison
icotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)pyrimidin-4-carboxamit;

N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)-2-isobutyramido-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

2-butyramido-N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

2-axetamido-6-metyl-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit

;

2-metyl-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-propionamidoisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-6-metyl-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-6-metyl-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotin
amit;

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)pyrim
idin-4-carboxamit;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropanecarboxamido)-6-metyl
pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)pyrimi
din-4-carboxamit;

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)isonico
tinamit;

2-axetamido-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-6-met
ylpyrimidin-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

và

N-(2-(3-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

hoặc tiền dược chất của chúng hoặc muối dược dụng của chúng,

[7] hợp chất như được mô tả theo [6] mà được chọn từ nhóm bao gồm:

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(4-(triflometyl)phenoxy)propyl)isonicotina
mit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)isonicotinamit

;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-propionamidoisonicotin
amit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-6-metylisoni
cotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-metyl-6-propionamidois
onicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-(xyclopropancarboxami
do)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotin
amit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinam
it;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-6-metylisonicot
inamit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-6-metylpyrimid
in-4-carboxamit;

2-metyl-6-propionamido-N-(2-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotin
amit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinam
it;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)
isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

2-axetamido-6-metyl-N-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-6-metylisonicotinamit;

2-axetamido-6-metyl-N-(2-(4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylisonicotinamit;

N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-2-(xyclopropancarboxamido)isonicotinamit;

2-axetamido-N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;

N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-2-propionamidoisonicotinamit;
 2-axetamido-6-metyl-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;
 2-propionamido-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;
 2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)etyl)isonicoti
 namit;
 2-isobutyramido-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;
 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylis
 icotinamit;
 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)
 pyrimidin-4-carboxamit;
 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-isobutyramido-6-metylis
 onicotinamit;
 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-(xyclopropancarboxami
 do)pyrimidin-4-carboxamit;
 N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinami
 t;
 N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)isonicoti
 namit;
 N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metyl
 isonicotinamit;
 N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinam
 it;
 N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)pyrimidi
 n-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)etyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)etyl)-2-isobutyramidoisonicotina
mit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)etyl)-6-metylisonicot
inamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)etyl)-2-metyl-6-propionamidoison
icotinamit;

(R)-2-axetamido-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)ison
icotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-propionamidoi
sonicotinamit;

(R)-2-axetamido-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-6-
metylisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-metyl-6-propio
namidoisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropanc
arboxamido)isonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-isobutyramidoi
sonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropanc
arboxamido)-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-isobutyramido
-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropanc

arboxamido)pyrimidin-4-carboxamit;

(S)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

(R)-2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-(xyclopropancarboxamido)isonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;

N-(2-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidooisonicotinamit;

N-(2-((5-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidooisonicotinamit;

2-butyramido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-pivalamidooisonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-6-metyl-2-propionamidopyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-5-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-5-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-(xyclopropanecarboxamido)isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-methylisonicotinamit;

N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-methylpropan-2-yl)-2-propionamidoisonicotinamit;

N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-methylpropan-2-yl)-2-(xyclopropanecarboxamido)-6-methylpyrimidin-4-carboxamit;

N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)xyclopropyl)-2-isobutyramido-6-methylisonicotinamit;

N-(2-((3-cyano-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-methyl-6-propionamidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-(xyclopropanecarboxamido)-6-methylisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-6-methylisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-(xyclopropanecarboxamido)pyrimidin-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)isonicotinamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-6-metylisonicotinamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)isonicotinamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicoti

namit;

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(2-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)pyrimidin-4-carboxamit;

N-(1-(((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)cyclopropyl)-2-isobutyramido-6-methylpyrimidin-4-carboxamit;

N-(1-(((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)cyclopropyl)-2-(xyclopropanecarboxamido)-6-methylpyrimidin-4-carboxamit;

2-butyramido-N-(1-(((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)cyclopropyl)isonicotinamit;

2-acetamido-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

2-acetamido-6-methyl-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit

;

2-methyl-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)-6-propionamidoisonicotinamit;

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

2-(xyclopropanecarboxamido)-6-methyl-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-6-methyl-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)pyrimidin-4-carboxamit;

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-6-metylisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

và

N-(2-(3-flo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của chúng,

[8] dược phẩm chứa hợp chất hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó, như được mô tả theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], và chất mang dược dụng,

[9] dược phẩm như được mô tả theo [8], ngoài ra còn bao gồm chất có hoạt tính dược lý khác,

[10] phương pháp điều trị tình trạng hoặc rối loạn trong đó có liên quan đến các chất chặn kênh Nav1.7 và Nav1.8, ở động vật, bao gồm cả con người, phương pháp bao gồm cho động vật cần điều trị sử dụng hợp chất hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của nó, như được mô tả theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] với lượng hiệu quả về mặt trị liệu,

[11] phương pháp như được mô tả theo [10], trong đó tình trạng hoặc rối loạn đã đề cập được chọn từ nhóm bao gồm: đau, đau cấp tính, đau mạn tính, đau do thần kinh, đau do viêm, đau nội tạng, đau do cảm thụ thần kinh, ngứa, xơ cứng rải rác, rối

loạn thoái hóa thần kinh, hội chứng ruột kích thích, viêm xương khớp, thấp khớp, các rối loạn bệnh học thần kinh, các rối loạn chức năng ruột, các bệnh viêm ruột, đau gắn liền với đau bụng kinh, đau vùng chậu, viêm bàng quang, viêm tụy, đau nửa đầu, đau đầu do căng thẳng, bệnh thần kinh đái tháo đường, đau do thần kinh ngoại biên, đau thần kinh tọa, bệnh đau nhức toàn thân, bệnh Crohn, động kinh hoặc các tình trạng động kinh, trầm cảm lưỡng cực, tim đập nhanh, rối loạn khí sắc, rối loạn lưỡng cực, các rối loạn tâm thần như là lo lắng và trầm cảm, tăng trương lực cơ, loạn nhịp tim, các rối loạn vận động, các rối loạn thần kinh nội tiết, mất điều hòa, tiểu không kiểm soát, đau nội tạng, đau dây thần kinh sinh ba, đau dây thần kinh do zona, đau dây thần kinh thông thường, đau dây thần kinh sau khi bị zona, đau rễ thần kinh, đau lưng, đau đầu hoặc đau cổ, đau nghiêm trọng hoặc khó chữa, đau dữ dội, đau sau phẫu thuật, đột quỵ, đau trong ung thư, rối loạn co giật, chứng hỏa thống, và đau do hóa trị liệu; và các sự kết hợp của chúng,

[12] sử dụng hợp chất được mô tả theo bất kỳ trong số từ [1] đến [7] hoặc muối được dụng, tiền được chất, solvat hoặc chế phẩm của chúng cho việc sản xuất thuốc để điều trị tình trạng hoặc rối loạn trong đó có liên quan đến các chất chẹn kênh Nav1.7 và Nav1.8,

[13] sử dụng như được mô tả theo [12], trong đó tình trạng hoặc rối loạn đã đề cập được chọn từ nhóm bao gồm: đau, đau cấp tính, đau mạn tính, đau do thần kinh, đau do viêm, đau nội tạng, đau do cảm thụ thần kinh, ngứa, xơ cứng rải rác, rối loạn thoái hóa thần kinh, hội chứng ruột kích thích, viêm xương khớp, thấp khớp, các rối loạn bệnh học thần kinh, các rối loạn chức năng ruột, các bệnh viêm ruột, đau gắn liền với đau bụng kinh, đau vùng chậu, viêm bàng quang, viêm tụy, đau nửa đầu, đau đầu do căng thẳng, bệnh thần kinh đái tháo đường, đau do thần kinh ngoại biên, đau thần kinh tọa, bệnh đau nhức toàn thân, bệnh Crohn, động kinh hoặc các tình trạng động kinh, trầm cảm lưỡng cực, tim đập nhanh, rối loạn khí sắc, rối loạn lưỡng cực, các rối

loạn tâm thần như là lo lắng và trầm cảm, tăng trương lực cơ, loạn nhịp tim, các rối loạn vận động, các rối loạn thần kinh nội tiết, mất điều hòa, tiểu không kiểm soát, đau nội tạng, đau dây thần kinh sinh ba, đau dây thần kinh do zona, đau dây thần kinh thông thường, đau dây thần kinh sau khi bị zona, đau rễ thần kinh, đau lưng, đau đầu hoặc đau cổ, đau nghiêm trọng hoặc khó chữa, đau dữ dội, đau sau phẫu thuật, đột quỵ, đau trong ung thư, rối loạn co giật, chứng hỏa thống, và đau do hóa trị liệu;

và các sự kết hợp của chúng,

[14] hợp chất được mô tả theo bất kỳ trong số từ [1] đến [7] hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị tình trạng hoặc rối loạn trong đó có liên quan đến các chất chặn kênh Nav1.7 và Nav1.8, và

[15] quy trình bào chế được phẩm chứa phối trộn hợp chất hoặc tiền dược chất hoặc muối dược dụng của chúng, như được mô tả theo bất kỳ trong số từ [1] đến [7], và chất mang dược dụng hoặc tá dược.

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Các dẫn xuất amit theo sáng chế là các chất chặn kênh natri và có một vài ứng dụng chữa bệnh, đặc biệt là trong điều trị đau.

Cụ thể là, các dẫn xuất amit theo sáng chế là các chất chặn kênh Nav1.7 và Nav1.8 được chọn lọc. Trong phần thảo luận sau đây, sáng chế được dẫn chứng bằng cách viện dẫn đến sự ức chế kênh Nav1.7 và Nav1.8.

Chúng thể hiện ái lực đối với kênh Nav1.7 và Nav1.8 lớn hơn đáng kể so với ái lực của chúng đối với kênh Nav1.5.

Các dẫn xuất amit theo sáng chế thể hiện tính chọn lọc tốt đối với các kênh Nav1.7 và Nav1.8 so với kênh Nav1.5.

Cụ thể là, các dẫn xuất amit theo sáng chế là có tính chọn lọc đối với các kênh Nav1.7 và Nav1.8 hơn là kênh Nav1.5, dẫn tới các cải thiện ở hồ sơ tác dụng phụ.

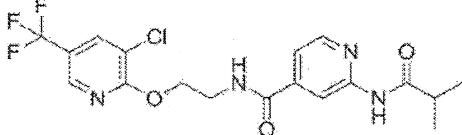
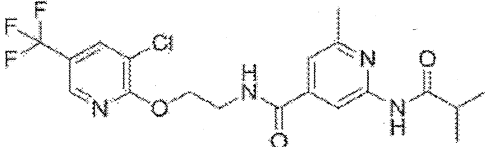
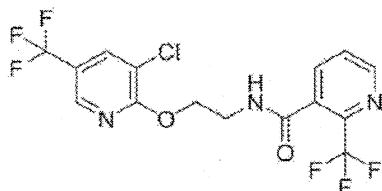
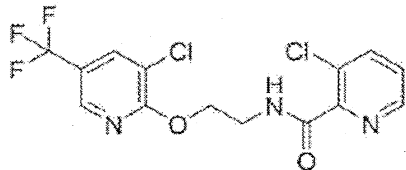
Do đó, các dẫn xuất amit theo sáng chế hữu dụng trong việc điều trị một loạt nhiều rối loạn, đặc biệt là đau, đau cấp tính, đau mạn tính, đau do thần kinh, đau do viêm, đau nội tạng, đau do cảm thụ thần kinh gồm đau sau phẫu thuật, và các loại đau hỗn hợp bao gồm đau nội tạng, ống tiêu hóa, các cấu trúc sọ, hệ cơ xương, xương sống, hệ niệu sinh dục, hệ tim mạch và CNS, gồm đau trong ung thư, đau lưng, đau xoang miệng mặt và đau do hóa trị liệu.

Các tình trạng khác có thể được điều trị bởi các dẫn xuất amit theo sáng chế bao gồm ngứa, xơ cứng rải rác, các rối loạn thoái hóa thần kinh, hội chứng ruột kích thích, viêm xương khớp, thấp khớp, các rối loạn bệnh học thần kinh, các rối loạn chức năng ruột, các bệnh viêm ruột, đau gắn liền với đau bụng kinh, đau vùng chậu, viêm bàng quang, viêm tụy, đau nửa đầu, đau đầu do căng thẳng, bệnh thần kinh đái tháo đường, đau do thần kinh ngoại biên, đau thần kinh tọa, bệnh đau nhức toàn thân, bệnh Crohn, động kinh hoặc các tình trạng động kinh, trầm cảm lưỡng cực, tim đập nhanh, rối loạn khí sắc, rối loạn lưỡng cực, các rối loạn tâm thần như là lo lắng và trầm cảm, tăng trương lực cơ, loạn nhịp tim, các rối loạn vận động, các rối loạn thần kinh nội tiết, mất điều hòa, tiểu không kiểm soát, đau nội tạng, đau dây thần kinh sinh ba, đau dây thần kinh do zona, đau dây thần kinh thông thường, đau dây thần kinh sau khi bị zona, đau rễ thần kinh, đau lưng, đau đầu hoặc đau cổ, đau nghiêm trọng hoặc khó chữa, đau dữ dội, đau sau phẫu thuật, đột quy, đau trong ung thư, rối loạn co giật và chứng hỏa thổng.

Như được minh họa theo các công thức (I), (II) và (III) ở trên, sáng chế được đặc trưng bởi gốc amit ở phần bên phải. Bayer CropScience công bố các giải pháp kỹ thuật gần nhất về mặt cấu trúc trong WO2014/076015, WO2015/144657 và EP2730570. Các hợp chất gần nhất này được cho là hợp chất theo ví dụ số 1-63 và số 1-3 trong WO2014/076015. Sự khác nhau giữa sáng chế và giải pháp kỹ thuật gần nhất về mặt cấu trúc được nêu rõ dưới đây.

Các hoạt tính của Nav1.7 của các cấu trúc hóa học đại diện theo sáng chế và các giải pháp kỹ thuật gần nhất về mặt cấu trúc được tóm tắt trong Bảng 1 dưới đây. Hợp chất (A) ở ví dụ 13 và hợp chất (B) ở ví dụ 35 theo sáng chế có các hoạt tính ức chế đối kháng kênh Nav1.7 với nồng độ 0,37 microM và 0,19 microM, một cách tương ứng. Trái lại, hợp chất so sánh (C) số 1-63 và hợp chất so sánh (D) số 1-3 của các giải pháp kỹ thuật gần nhất về mặt cấu trúc thể hiện hoạt tính ức chế đối kháng kênh Nav1.7 với nồng độ lớn hơn 3 microM. Cả hai ví dụ 13 và 35 cũng thể hiện tốt hoạt tính đối kháng Nav1.8. Hơn nữa, các hợp chất theo các giải pháp kỹ thuật gần nhất về mặt cấu trúc đề cập đến việc sử dụng thuốc diệt nội ký sinh trùng và thuốc diệt giun tròn và kiểm soát các vi sinh vật có hại ở thực vật.

Bảng 1

Sáng chế/tài liệu	Cấu trúc hóa học	Hoạt tính Nav1.7 (IC ₅₀)
Sáng chế	 Hợp chất (A) ở ví dụ 13	0,37 microM
Sáng chế	 Hợp chất (B) ở ví dụ 35	0,19 microM
WO2014/076015	 Hợp chất so sánh (C) số 1-63	> 3 microM
WO2014/076015	 Hợp chất so sánh (D) số 1-3	> 3 microM

Hơn nữa, các hợp chất với gốc amit ở phần bên phải được công bố trong các tài

liệu như là WO2015/069593 và WO2012/053186. Tuy nhiên, các hợp chất với liên kết O- ở phần giữa chưa bao giờ được tìm thấy trong các tài liệu đã đề cập.

Các ví dụ về các tình trạng hoặc các rối loạn trung gian bởi các kênh Nav1.7 và Nav1.8 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các bệnh liên quan đến các kênh Nav1.7 và Nav1.8. Các hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính chặn các kênh Nav1.7 và Nav1.8. Các hợp chất theo sáng chế có thể thể hiện ít độc tính ít hơn; tính hấp thụ tốt, tính phân bố, tính chuyển hóa và tính bài tiết; tính tan tốt; ái lực liên kết protein tốt hơn các kênh Nav1.7 và Nav1.8; ít tương tác thuốc-thuốc; hoạt tính ức chế ở kênh HERG giảm; và/hoặc khoảng kéo dài QT giảm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được công nhận bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, "halogen" hoặc "halo" như được sử dụng ở đây được dự định bao gồm flo, clo, brom và iot. Tương tự, 1-6, như trong C₁₋₆ được định nghĩa để xác định số lượng khi có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6. Dựa vào định nghĩa này, ví dụ, C₁₋₆, như trong C₁₋₆ alkyl được định nghĩa để xác định nhóm alkyl khi có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 cacbon. Tương tự, C₂₋₆ alkenyl được định nghĩa để xác định nhóm alkenyl khi có 2, 3, 4, 5 hoặc 6 cacbon. Nhóm mà được ký hiệu là được thể một cách độc lập bởi các nhóm thể có thể được thể một cách độc lập bởi rất nhiều nhóm thể này.

Thuật ngữ "alkyl", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là gốc hydrocarbon no mạch thẳng hóa trị một có từ một đến sáu nguyên tử cacbon hoặc gốc hydrocarbon no mạch nhánh hóa trị một có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon, ví dụ như, metyl, etyl, propyl, 2-propyl, butyl (gồm tất cả các dạng đồng phân), pentyl (gồm tất cả các dạng đồng phân), và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkoxy", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là -O-alkyl như là, nhưng không bị giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy (gồm tất cả các dạng đồng phân), và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là gốc hydrocarbon có ít nhất một liên kết đôi, có thể trong dạng sắp xếp chữ E- hoặc Z-, gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ethenyl, propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "xycloalkyl", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là vòng đơn (mono-), đôi (bi-), ba (tri-) như là, nhưng không bị giới hạn ở, các nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, norbornyl, adamantyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "aryl", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là vòng đơn hoặc đôi 5-15 cạnh không no hoặc no một phần chỉ gồm có các nguyên tử cacbon. Các ví dụ về aryl như thế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phenyl, naphtyl, indanyl, indenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, 1,2-dihydronaphtyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, xyclohexenyl, xyclopentenyl, (1S,4S)-bixyclo[2,2,2]oct-2-enyl, và (1R,4S)-bixyclo[2,2,1]hept-2-enyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "heteroaryl" như được sử dụng ở đây, có nghĩa là vòng đơn hoặc đôi 5-15 cạnh không no hoặc no một phần, tốt hơn là vòng 5-10 cạnh, có thể chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S.

Các ví dụ về heteroaryl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, thiophenyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, pyrazyl, tetrazolyl, furanyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, indolyl, indazolyl, benzoimidazolyl, pyrrolopyridyl, pyrrolopyrimidinyl, pyrazolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyridinyl, furopyridyl, benzoisoxazolyl, imidazopyrazinyl, imidazopyridazinyl, imidazopyrimidinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoxalyl, quinazolinyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, naphthyridinyl, pyridopyrimidinyl, và các N-oxit của chúng và các S-oxit của chúng và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị", như được sử dụng ở đây, bao gồm ngăn cản, kìm giữ, làm chậm, dừng, hoặc đảo ngược sự tiến triển hoặc tính nghiêm trọng của triệu chứng hoặc rối loạn đang tồn tại. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "việc phòng ngừa" hoặc "phòng ngừa" bao gồm ngăn cản, kìm giữ, hoặc ức chế sự tác động hoặc sự xuất hiện triệu chứng hoặc rối loạn.

Như được sử dụng ở đây, các mạo từ chỉ số ít đề cập đến đối tượng ở cả dạng số ít và số nhiều trừ phi được chỉ thị khác.

Được bao gồm trong phạm vi của "các hợp chất theo sáng chế" là tất cả các muối, các solvat, các hydrat, các phức hệ, các chất đa hình, các tiền dược chất, các dẫn xuất đánh dấu phóng xạ, các đồng phân lập thể và các đồng phân quang học của các hợp chất có công thức (I), (II) và (III).

Các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) có thể tạo ra các muối cộng axit của chúng. Được công nhận là để sử dụng trong y học các muối của các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) cần là muối có thể sử dụng được trong dược phẩm (muối dược dụng). Các muối dược dụng thích hợp là hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm các muối được mô tả trong J. Pharm. Sci, 1977, 66, 1-19, như là các muối cộng axit được tạo ra bởi các axit vô cơ ví dụ như, nhưng không bị giới hạn ở, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric hoặc axit phosphoric; và các axit hữu cơ ví dụ như, nhưng không bị giới hạn ở, axit succinic, axit maleic, axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit propionic, axit fumaric, axit xitric, axit tartaric, axit benzoic, axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic hoặc axit naphthalensulfonic. Một vài hợp chất có công thức (I), (II) và (III) có thể tạo ra các muối cộng axit với một hoặc nhiều loại axit tương đương. Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó tất cả các dạng hợp thức và không hợp thức có thể. Hơn nữa, các hợp chất nhất định mà chứa chức axit như là carboxy có thể được phân lập theo dạng muối vô cơ của chúng mà có đối ion có thể được chọn từ natri, kali, liti,

canxi, magie và các ion tương tự, cũng như từ các bazơ hữu cơ như là cholin, arginin, benzathin, diethylamin, glycin, lysin, meglumin, olamin, 2-amino-2-metylpropan-1-ol, benethamin, tert-butylamin, epolamin, etylendiamin, hydrabamin, morpholin, piperazin, procain, trietanolamin, dietanolamin, monoetanolamin, triisopropanolamin, và trometamin.

Cũng bao gồm trong phạm vi của sáng chế là "các tiền dược chất" của các hợp chất có công thức (I), (II) và (III). Vì vậy các dẫn xuất nhất định của các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) mà có thể có một ít hoặc không có hoạt tính dược lý có thể, khi được dùng trong hoặc lên trên cơ thể, được chuyển hóa thành các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) có hoạt tính mong muốn, ví dụ, bằng cách cắt nhờ thủy phân. Các dẫn xuất này được đề cập đến như là "các tiền dược chất". Ngoài ra thông tin về việc sử dụng các tiền dược chất có thể được tìm thấy ở tài liệu Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi và W Stella) và Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Thuật ngữ "động vật," như được sử dụng ở đây, bao gồm đối tượng động vật có vú hoặc đối tượng động vật không có vú. Các ví dụ về đối tượng động vật có vú thích hợp có thể bao gồm, mà không giới hạn, người, các loài gặm nhấm, các loài động vật nuôi để bầu bạn, gia súc, và các loài linh trưởng. Các loài gặm nhấm thích hợp có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chuột nhắt, chuột cống, chuột đồng, chuột nhảy, và chuột lang. Các loài động vật nuôi để bầu bạn thích hợp có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, mèo, chó, thỏ, và chồn sương. Gia súc thích hợp có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, ngựa, dê, cừu, lợn, trâu bò, lạc đà không bướu, và lạc đà Alpaca. Các loài linh trưởng thích hợp có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các loài tinh tinh, các loài vượn cáo, các loài khỉ đuôi dài, các loài khỉ đuôi sóc, các loài khỉ nhện, các loài khỉ sóc, và các loài khỉ Vervet. Các ví dụ về động vật không có

vú thích hợp có thể bao gồm, mà không giới hạn, các loài chim, các loài bò sát, các loài lưỡng cư, và các loài cá. Các ví dụ không giới hạn về các loài chim bao gồm gà nhà, gà tây, vịt, và ngỗng. Đối tượng động vật có vú được tốt hơn là người.

Các tiền dược chất theo sáng chế có thể, ví dụ, được tạo ra bằng cách thay thế các nhóm chức thích hợp có mặt trong các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) bằng các gốc nhất định phổ biến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này như là 'các tiền gốc' như được mô tả, ví dụ, trong Design of Prodrugs của H Bundgaard (Elsevier, 1985). Một số ví dụ về các tiền dược chất theo sáng chế bao gồm:

(i) trong trường hợp hợp chất có công thức (I), (II) và (III) chứa nhóm chức ancol (-OH), các hợp chất trong đó nhóm hydroxy được thay thế bằng gốc có thể chuyển đổi trong cơ thể sống thành nhóm hydroxy. Gốc có thể chuyển đổi trong cơ thể sống thành nhóm hydroxy đã nêu có nghĩa là gốc có thể biến đổi trong cơ thể sống thành nhóm hydroxyl nhờ, ví dụ, sự thủy phân và/hoặc bằng enzym, ví dụ như esteaza. Các ví dụ về gốc đã nêu bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các nhóm este và ete mà có thể được thủy phân dễ dàng trong cơ thể sống. Được tốt hơn là các gốc được thay thế hydro của nhóm hydroxy bằng axyloxyalkyl, 1-(alkoxycarbonyloxy)alkyl, phthalidyl và axyloxyalkyloxycarbonyl như là pivaloyloxymetyloxycarbonyl; và

(ii) trong trường hợp hợp chất có công thức (I), (II) và (III) chứa nhóm amin, dẫn xuất amit được tạo ra bằng cách phản ứng với axit halogenua thích hợp hoặc axit anhydrit thích hợp được lấy ví dụ như là tiền dược chất. Dẫn xuất amit được ưu tiên cụ thể làm tiền dược chất là $\text{-NHCO(CH}_2\text{)}_2\text{OCH}_3$, $\text{-NHCOCH(NH}_2\text{)CH}_3$ hoặc các nhóm tương tự.

Các ví dụ khác về các nhóm thay thế theo các ví dụ đã đề cập ở trên và các ví dụ về các loại tiền dược chất khác có thể được tìm thấy trong các tài liệu tham khảo

được đề cập ở trên.

Các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) và các muối của chúng có thể được điều chế ở dạng tinh thể hoặc dạng không phải tinh thể, và, nếu là tinh thể, có thể tùy ý được hydrat hóa hoặc được solvat hóa. Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó các hydrat hoặc các solvat hợp thức cũng như các hợp chất chứa các lượng biến thiên nước và/hoặc dung môi.

Các muối và các solvat có các đối ion hoặc các dung môi kết hợp không dùng được trong dược phẩm trong phạm vi của sáng chế, ví dụ, để sử dụng như là các chất trung gian trong việc điều chế các hợp chất khác theo công thức (I), (II) và (III) và các muối được dùng của chúng.

Các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) có thể có các chất đa hình theo dạng tinh thể, mà nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thêm vào đó, các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) có thể được dùng như là các tiền dược chất. Như được sử dụng ở đây, "tiền dược chất" của hợp chất có công thức (I), (II) và (III) là dẫn xuất chức năng của hợp chất mà, khi được sử dụng cho bệnh nhân, sẽ giải phóng hợp chất có công thức (I), (II) và (III) trong cơ thể sống. Việc dùng hợp chất có công thức (I), (II) và (III) như là tiền dược chất có thể cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thực hiện một hoặc nhiều hơn các điều sau: (a) làm thay đổi sự bắt đầu hoạt động của hợp chất trong cơ thể sống; (b) làm thay đổi khoảng thời gian hoạt động của hợp chất trong cơ thể sống; (c) làm thay đổi sự vận chuyển hoặc sự phân bố của hợp chất trong cơ thể sống; (d) làm thay đổi tính tan của hợp chất trong cơ thể sống; và (e) khắc phục tác dụng phụ hoặc khó khăn khác gặp phải với hợp chất. Các dẫn xuất chức năng điển hình được sử dụng để điều chế các tiền dược chất bao gồm các biến đổi của hợp chất mà được cắt hóa học hoặc bằng enzym trong cơ thể sống. Những biến đổi này, bao gồm việc điều chế các phosphat, các amit, các este, các thioeste, các carbonat, và các carbamat, là phổ

biến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Trong một vài hợp chất có công thức (I), (II) và (III), có thể có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng. Trong các trường hợp này, các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) tồn tại như là các đồng phân lập thể. Sáng chế mở rộng ra tất cả các đồng phân quang học như là các dạng đồng phân lập thể của các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) gồm các đồng phân đối quang, các đồng phân phi đối quang và các hỗn hợp của chúng, như là các raxemat. Các dạng đồng phân lập thể khác nhau có thể được phân chia hoặc được tách rời một dạng khỏi các dạng khác bằng các phương pháp tiêu chuẩn hoặc bất kỳ đồng phân cho trước có thể thu được bằng các cách tổng hợp lập thể chọn lọc hoặc tổng hợp bất đối xứng tiêu chuẩn.

Một vài hợp chất ở đây có thể tồn tại ở các dạng hổ biến khác nhau và được hiểu là sáng chế bao gồm tất cả các dạng hổ biến này.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất đánh dấu đồng vị, mà giống với các hợp chất được mô tả ở đây, nhưng thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về các đồng vị có thể được hợp nhất vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nito, oxy, phospho, flo, iot, và clo, như là ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I và ^{125}I . Các hợp chất theo sáng chế chứa các đồng vị kể trên và/hoặc các đồng vị khác của nguyên tử khác nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất đánh dấu đồng vị theo sáng chế, ví dụ các hợp chất mà các đồng vị phóng xạ như là ^3H , ^{14}C được hợp nhất, là hữu ích trong các thử nghiệm phân bố mô cho thuốc và/hoặc cơ chất. Các đồng vị triti hóa, ví dụ, ^3H , và cacbon-14, ví dụ, ^{14}C , đặc biệt được ưu tiên do việc dễ điều chế và khả năng phát hiện của chúng. Các đồng vị ^{11}C và ^{18}F hữu dụng cụ thể trong chụp cắt lớp phát xạ positron (PET: positron emission tomography), và các đồng vị ^{123}I đặc biệt hữu dụng trong chụp cắt lớp vi tính phát xạ đơn photon (SPECT: single photon emission

computerized tomography), tất cả đều hữu ích trong chụp não. Ngoài ra, việc thể với các đồng vị nặng hơn như là đơteri, ví dụ, ^2H , có thể cho các ưu điểm trị liệu nhất định do sự ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ thời gian bán thải trong cơ thể sống tăng lên hoặc các yêu cầu liều lượng giảm xuống và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số tình huống. Các hợp chất đánh dấu đồng vị theo sáng chế thông thường có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình đã công bố trong các sơ đồ và/hoặc trong các ví dụ dưới đây, sau đó thể thuốc thử đánh dấu đồng vị có sẵn cho thuốc thử không đánh dấu đồng vị.

Đối với các hợp chất khác đã được công bố trong các giải pháp kỹ thuật đã biết, các hợp chất nhất định bộc lộ các đặc tính không ngờ, như là đối với khoảng thời gian hoạt tính và/hoặc tính chuyển hóa, như là sự ổn định chuyển hóa tăng lên, sinh khả dụng hoặc sự hấp thụ qua đường miệng được nâng cấp, và/hoặc các tương tác thuốc-thuốc giảm xuống.

Các hợp chất có công thức (I), (II) và (III), là các chất chặn kênh Nav1.7 và Nav1.8, có tiềm năng hữu ích trong việc điều trị một loạt các rối loạn. Điều trị đau, đặc biệt là đau mạn tính, đau do viêm, đau do thần kinh, đau do cảm thụ thần kinh và đau nội tạng, là việc sử dụng được ưu tiên.

Đau sinh lý là cơ chế bảo vệ quan trọng được tạo ra để cảnh báo nguy hiểm từ các kích thích có khả năng có hại từ môi trường bên ngoài. Hệ thống này hoạt tính thông qua tập hợp cụ thể các noron cảm giác sơ cấp và được hoạt hóa bởi các kích thích nguy hiểm thông qua các cơ chế truyền ngoại biên (xem Millan, 1999, Prog. Neurobiol., 57, 1-164 cho việc xem xét lại). Các sợi cảm giác này được biết đến như là các thụ thể đau và là các sợi trục có đường kính nhỏ đặc trưng với các vận tốc dẫn truyền chậm. Các thụ thể đau mã hóa cường độ, khoảng thời gian và tính chất của kích thích nguy hiểm và nhờ vào sự nhô vào tủy sống có tổ chức về mặt định vị của chúng, vị trí của kích thích. Các thụ thể đau được tìm thấy trên các sợi thần kinh cảm

thụ đau mà có hai loại chính, các sợi delta A (có bao myelin) và các sợi C (không có bao myelin). Hoạt tính được tạo bởi đầu vào thụ thể đau được truyền, sau quá trình phức tạp trong sừng lưng, hoặc trực tiếp, hoặc thông qua nhân chuyển tiếp thân não, đến vùng dưới đồi bụng nền và sau đó lên vỏ não, ở đó cảm giác đau được tạo ra.

Đau thường có thể được phân loại như đau cấp tính hoặc đau mạn tính. Đau cấp tính bắt đầu đột ngột và thời gian tồn tại ngắn (thường trong mười hai tuần hoặc ít hơn). Nó thường được gắn liền với nguyên nhân cụ thể như là tổn thương cụ thể và thường buồn và nghiêm trọng. Nó là kiểu đau có thể xảy ra sau các tổn thương cụ thể do phẫu thuật, chữa răng, căng thẳng hoặc bong gân. Đau cấp tính thường không gây nên bất kỳ đáp ứng tâm lý dai dẳng nào. Trái lại, đau mạn tính là đau kéo dài, điển hình là dai dẳng trong hơn ba tháng và dẫn tới các vấn đề tâm lý và cảm xúc đáng kể. Các ví dụ phổ biến về đau mạn tính là đau do thần kinh (ví dụ như bệnh thần kinh đái tháo đường gây đau, đau dây thần kinh sau khi bị zona), hội chứng ống cổ tay, đau lưng, đau đầu, đau trong ung thư, đau viêm khớp và đau mạn tính sau phẫu thuật.

Khi tổn thương lớn xảy ra với mô của cơ thể, thông qua bệnh hoặc chấn thương, các đặc điểm hoạt tính của thụ thể đau được thay đổi và có sự nhạy cảm hóa ở khu vực ngoại biên, cục bộ xung quanh nơi tổn thương và tập trung nơi các thụ thể đau kết thúc. Các ảnh hưởng này dẫn tới cảm giác đau được tăng lên. Ở đau cấp tính các cơ chế này có thể là hữu ích, trong việc tăng cường các động thái bảo vệ mà có thể cho phép tốt hơn các quá trình sửa chữa xảy ra. Dự đoán thông thường sẽ là sự nhạy cảm này trở lại bình thường khi tổn thương được chữa lành. Tuy nhiên, trong nhiều trạng thái đau mạn tính, sự nhạy cảm quá tồn tại lâu hơn quá trình chữa lành và thường do tổn thương hệ thần kinh. Tổn thương này thường dẫn đến các bất thường trong các sợi thần kinh cảm giác gắn liền với hoạt tính thích nghi không tốt và khác thường (Woolf & Salter, 2000, Science, 288, 1765-1768).

Đau lâm sàng xảy ra khi sự nhạy cảm khó chịu và bất thường đặc biệt xuất hiện

trong số các triệu chứng của bệnh nhân. Các bệnh nhân có xu hướng hơi không đồng nhất và có thể biểu hiện các triệu chứng đau khác nhau. Các triệu chứng này bao gồm: 1) đau tự phát mà có thể âm ỉ, bỏng rát, hoặc nhói; 2) các đáp ứng đau cường điệu đến các kích thích nguy hiểm (chứng tăng cảm giác đau); và 3) đau gây ra bởi các kích thích vô hại bình thường (allodynia - Meyer và cộng sự, 1994, Textbook of Pain, 13-44). Mặc dù các bệnh nhân chịu các dạng đau cấp tính và mạn tính khác nhau có thể có các triệu chứng tương tự nhau, các cơ chế cơ sở có thể khác nhau và có thể, vì vậy, yêu cầu các kế hoạch điều trị khác nhau. Đau cũng có thể vì vậy được chia thành một số dạng con khác nhau dựa theo sinh lý bệnh học khác nhau, gồm đau do cảm thụ thần kinh, đau do viêm và đau do thần kinh.

Đau do cảm thụ thần kinh được gây ra bởi tổn thương mô hoặc bởi các kích thích mạnh với tiềm năng gây tổn thương. Các dây thần kinh hướng tới thụ thể đau được hoạt hóa bằng cách truyền các kích thích bởi các thụ thể đau tại vị trí tổn thương và hoạt hóa các nơron trong tủy sống ở mức độ giới hạn của chúng. Nó sau đó được chuyển tiếp lên các bó tủy sống đến não nơi mà đau được cảm nhận (Meyer và cộng sự, 1994, Textbook of Pain, 13-44). Sự hoạt hóa các thụ thể đau kích hoạt hai loại sợi thần kinh hướng tâm. Các sợi delta A có bao myelin truyền nhanh chóng và chịu trách nhiệm cho các cảm giác đau buốt và nhói, trong khi các sợi C không có bao myelin truyền ở tốc độ chậm hơn và truyền đau âm ỉ hoặc đau nhức. Đau do cảm thụ thần kinh cấp tính vừa phải đến nghiêm trọng là nét đặc trưng dễ thấy của đau từ chấn thương hệ thần kinh trung ương, các căng thẳng/bong gân, các vết bỏng, nhồi máu cơ tim và viêm tụy cấp tính, đau sau phẫu thuật (đau theo sau bất kỳ loại phương thức phẫu thuật nào), đau sau chấn thương, đau quặn thận, đau trong ung thư và đau lưng. Đau trong ung thư có thể là đau mạn tính như là đau liên quan đến khối u (ví dụ như đau xương, đau đầu, đau mắt hoặc đau nội tạng) hoặc đau gắn liền với trị liệu ung thư (ví dụ như hội chứng sau hóa trị liệu, hội chứng đau mạn tính sau phẫu thuật hoặc hội

chứng đau sau xạ trị). Đau trong ung thư cũng có thể xảy ra trong đáp ứng với hóa trị liệu, liệu pháp miễn dịch, liệu pháp hormone hoặc xạ trị. Đau lưng có thể là do thoát vị đĩa đệm hoặc các bất thường của các khớp sống lưng, các khớp cùng chậu, các cơ bên tủy sống hoặc dây chằng dọc sau. Đau lưng có thể tiêu tan tự nhiên nhưng ở một số bệnh nhân, khi mà nó kéo dài quá 12 tuần, nó trở thành tình trạng mạn tính mà có thể đặc biệt làm suy yếu người.

Đau do thần kinh được định nghĩa như là đau được bắt đầu hoặc được gây ra bởi thương tổn hoặc rối loạn bất thường sơ cấp trong hệ thần kinh. Hư hại thần kinh có thể được gây ra bởi chấn thương và bệnh và vì vậy thuật ngữ 'đau do thần kinh' bao gồm nhiều rối loạn với nhiều căn nguyên đa dạng. Chúng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, viêm dây thần kinh ngoại biên, bệnh thần kinh đái tháo đường, đau dây thần kinh sau bệnh Epstein-Barr, đau dây thần kinh sinh ba, đau lưng, bệnh thần kinh trong ung thư, Bệnh thần kinh trong HIV, đau chi ma, hội chứng ống cổ tay, đau trung ương sau đột quỵ và đau gắn liền với bệnh nghiện rượu mạn tính, bệnh suy giáp, ure-huyết, xơ cứng rải rác, tổn thương tủy sống, bệnh Parkinson, động kinh và thiếu hụt vitamin. Đau do thần kinh là bệnh lý khi nó không có vai trò bảo vệ. Nó thường hiện diện nhiều sau khi nguyên nhân ban đầu đã tiêu tan, phổ biến là kéo dài trong nhiều năm, làm giảm đáng kể chất lượng cuộc sống của bệnh nhân (Woolf và Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Các triệu chứng của đau do thần kinh thì khó để điều trị, khi mà chúng thường không đồng nhất thậm chí giữa các bệnh nhân mắc bệnh như nhau (Woolf & Decosterd, 1999, Pain Supp., 6, S141-S147; Woolf và Mannion, 1999, Lancet, 353, 1959-1964). Chúng bao gồm đau tự phát, mà có thể liên tục, và đau cực độ hoặc bất thường, như là chúng tăng cảm giác đau (nhạy cảm được tăng lên đối với kích thích nguy hiểm) và đau do kích thích bình thường (nhạy cảm đối với kích thích vô hại bình thường).

Quá trình viêm là chuỗi phức tạp các sự kiện hóa sinh và tế bào, được hoạt hóa

đáp ứng với sự tổn thương mô hoặc trong sự có mặt của các chất ngoại lai, mà gây ra sưng và đau (Levine và Taiwo, 1994, Textbook of Pain, 45-56). Đau do viêm khớp là đau do viêm phổ biến nhất. Bệnh thấp khớp là một trong số các tình trạng viêm mạn tính phổ biến nhất ở các nước phát triển và thấp khớp là nguyên nhân phổ biến gây tàn tật. Căn nguyên chính xác của thấp khớp là chưa biết, nhưng các giả thiết hiện nay đưa ra giả thuyết rằng cả hai yếu tố di truyền và vi sinh có thể đều quan trọng (Grennan & Jayson, 1994, Textbook of Pain, 397-407). Đã ước lượng được gần như 16 triệu người Mỹ có triệu chứng viêm xương khớp (osteoarthritis - OA) hoặc bệnh thoái hóa khớp, phần lớn họ trên 60 tuổi, và được dự đoán là sẽ tăng lên 40 triệu người khi tuổi dân số tăng, khiến cho nó trở thành vấn đề sức khỏe cộng đồng với tính chất nghiêm trọng to lớn (Houge & Mersfelder, 2002, Ann Pharmacother., 36, 679-686; McCarthy và cộng sự, 1994, Textbook of Pain, 387-395). Phần lớn bệnh nhân mắc viêm xương khớp đều tìm kiếm sự chăm sóc y tế do đau liên đới. Chứng viêm khớp có tác động đáng kể lên hoạt tính tâm lý xã hội và thể chất và được biết là nguyên nhân chủ đạo của sự tàn tật trong cuộc sống sau này. Viêm cột sống dính khớp cũng là bệnh thấp khớp gây nên chứng viêm khớp xương sống và các khớp cùng chậu. Nó thay đổi từ các cơn đau lưng xảy ra suốt đời sang bệnh mạn tính nghiêm trọng ăn mòn xương sống, các khớp ngoại biên và các cơ quan khác của cơ thể.

Loại đau do viêm khác là đau nội tạng mà bao gồm đau gắn liền với đau do bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease - IBD). Đau nội tạng là đau gắn liền với nội tạng, mà bao gồm các cơ quan của khoang bụng. Các cơ quan này bao gồm các cơ quan sinh dục, lách và một phần của hệ tiêu hóa. Đau gắn liền với nội tạng có thể được chia thành đau cơ quan tiêu hóa và đau không ở cơ quan tiêu hóa. Các rối loạn dạ dày-ruột (gastrointestinal - GI) gặp phổ biến mà gây đau bao gồm rối loạn chức năng ruột (functional bowel disorder - FBD) và đau do bệnh viêm ruột (inflammatory bowel disease - IBD). Các rối loạn GI này bao gồm một loạt nhiều trạng thái bệnh mà

hiện nay chỉ được kiểm soát vừa phải, gồm, đối với FBD là, trào ngược dạ dày-thực quản, chứng khó tiêu, hội chứng ruột kích thích (irritable bowel syndrome - IBS) và hội chứng đau bụng chức năng (functional abdominal pain syndrome - FAPS), và, đối với IBD là, bệnh Crohn, viêm hồi tràng và viêm loét đại tràng, tất cả chúng thường xuyên gây đau nội tạng. Các dạng đau nội tạng khác bao gồm đau gắn liền với đau bụng kinh, viêm bàng quang và viêm tụy và đau vùng chậu.

Cần được lưu ý là một số dạng đau có rất nhiều căn nguyên và vì vậy có thể được phân loại theo nhiều hơn một phạm vi, ví dụ như đau lưng và đau trong ung thư có cả yếu tố đau do cảm thụ thần kinh và đau do thần kinh.

Các dạng đau khác bao gồm:

(i) đau do các rối loạn cơ-xương, gồm đau cơ, bệnh đau nhức toàn thân, viêm đốt sống, viêm khớp (dạng không thấp) huyết thanh âm tính, thấp khớp không do khớp, bệnh lý liên quan đến dystrophin, phân giải glycogen, viêm đa cơ và viêm mũ cơ;

(ii) đau tim mạch, gồm đau bị gây ra bởi bệnh viêm họng (angina), nhồi máu cơ tim, chứng hẹp van hai lá, viêm màng ngoài tim, hội chứng Raynaud, bệnh xơ cứng bì và thiếu máu cục bộ cơ xương;

(iii) đau đầu, như là đau nửa đầu (gồm đau nửa đầu có cơn thoáng và đau nửa đầu không có cơn thoáng), đau đầu cụm, đau đầu do căng thẳng, đau đầu hỗn hợp và đau đầu gắn liền với các rối loạn mạch máu; và

(vi) đau xoang miệng mặt, gồm đau răng, đau tai, hội chứng miệng bỏng rát và đau cơ cân thái dương hàm.

Các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) cũng được dự đoán là hữu ích trong điều trị xơ cứng rải rác.

Sáng chế cũng đề cập đến ứng dụng trị liệu của các hợp chất có công thức (I),

(II) và (III) như là các tác nhân để điều trị hoặc làm dịu các triệu chứng rối loạn thoái hóa thần kinh. Các rối loạn thoái hóa thần kinh này bao gồm, ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, bệnh Parkinson, và xơ cứng teo cơ một bên. Sáng chế cũng đề cập đến việc điều trị các rối loạn thoái hóa thần kinh tên là tổn thương não cấp tính. Chúng bao gồm nhưng không bị giới hạn ở: đột quỵ, chấn thương đầu, và chứng ngạt. Đột quỵ đề cập đến bệnh mạch máu não và cũng có thể được đề cập đến như là tai biến mạch máu não (CVA) và bao gồm đột quỵ do huyết khối cấp tính. Đột quỵ bao gồm cả thiếu máu cục bộ và thiếu máu toàn bộ não. Ngoài ra, cũng bao gồm các cơn thiếu máu não thoáng qua và các vấn đề mạch máu não khác gắn liền với thiếu máu não. Các rối loạn mạch máu này có thể xảy ra ở bệnh nhân trải qua cắt bỏ nội mạc động mạch cảnh nói riêng hoặc các phương thức phẫu thuật mạch máu hoặc mạch máu não khác nói chung, hoặc các quy trình chẩn đoán mạch máu gồm chụp mạch máu não và các bệnh nhân tương tự. Các sự cố khác là chấn thương đầu, chấn thương tủy sống, hoặc tổn thương do mất oxy huyết nói chung, thiếu hụt oxy huyết, hạ đường huyết, và huyết áp thấp cũng như các tổn thương tương tự được thấy trong các quá trình nắn sai khớp, tăng thông máu, và thiếu hụt oxy huyết. Sáng chế sẽ là hữu ích với một loạt sự cố, ví dụ, trong phẫu thuật bắc cầu tim, trong các sự cố xuất huyết trong sọ, chứng ngạt khi sinh, ngừng tim, và động kinh co giật.

Chuyên gia y tế có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có khả năng xác định tình huống thích hợp mà có các đối tượng dễ mắc hoặc có nguy cơ, ví dụ, đột quỵ cũng như bị đột quỵ để dùng được phẩm nhờ các phương pháp theo sáng chế.

Các kênh Nav1.7 và Nav1.8 liên quan đến một loạt nhiều hoạt tính sinh học. Điều đó đã gợi ý vai trò tiềm năng of các thụ thể này trong nhiều quá trình bệnh khác nhau xảy ra ở người hoặc các loài khác. Các hợp chất theo sáng chế hữu ích trong việc điều trị, việc phòng ngừa, việc cải thiện, việc kiểm soát hoặc việc giảm nguy cơ

mắc nhiều rối loạn thần kinh và tâm thần gắn liền với các kênh Nav1.7 và Nav1.8, gồm một hoặc nhiều tình trạng hoặc bệnh như sau: đau, đau cấp tính, đau mạn tính, đau do thần kinh, đau do viêm, đau nội tạng, đau do cảm thụ thần kinh, ngứa, xơ cứng rải rác, rối loạn thoái hóa thần kinh, hội chứng ruột kích thích, viêm xương khớp, thấp khớp, các rối loạn bệnh học thần kinh, các rối loạn chức năng ruột, các bệnh viêm ruột, đau gắn liền với đau bụng kinh, đau vùng chậu, viêm bàng quang, viêm tụy, đau nửa đầu, đau đầu do căng thẳng, bệnh thần kinh đái tháo đường, đau do thần kinh ngoại biên, đau thần kinh tọa, bệnh đau nhức toàn thân, bệnh Crohn, động kinh hoặc các tình trạng động kinh, trầm cảm lưỡng cực, tim đập nhanh, rối loạn khí sắc, rối loạn lưỡng cực, các rối loạn tâm thần như là lo lắng và trầm cảm, tăng trương lực cơ, loạn nhịp tim, các rối loạn vận động, các rối loạn thần kinh nội tiết, mất điều hòa, tiểu không kiểm soát, đau nội tạng, đau dây thần kinh sinh ba, đau dây thần kinh do zona, đau dây thần kinh thông thường, đau dây thần kinh sau khi bị zona, đau rễ thần kinh, đau lưng, đau đầu hoặc đau cổ, đau nghiêm trọng hoặc khó chữa, đau dữ dội, đau sau phẫu thuật, đột quỵ, đau trong ung thư, rối loạn co giật, chứng hỏa thống, và đau do hóa trị liệu.

Liều lượng của thành phần hoạt tính trong các chế phẩm theo sáng chế có thể được thay đổi, tuy nhiên, cần là lượng thành phần hoạt tính sao cho đạt được dạng liều lượng thích hợp. Thành phần hoạt tính này có thể được dùng cho các bệnh nhân (động vật và người) khi cần việc điều trị này với các liều lượng mà sẽ cho hiệu lực được học tối ưu.

Liều lượng được chọn phụ thuộc vào hiệu quả trị liệu mong muốn, vào đường dùng, và vào khoảng thời gian điều trị. Liều lượng này sẽ thay đổi từ bệnh nhân này đến bệnh nhân khác phụ thuộc vào bản chất và tính nghiêm trọng của bệnh, trọng lượng bệnh nhân, các chế độ ăn đặc biệt theo sau bệnh nhân, sự sử dụng thuốc đồng thời, và các yếu tố khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này

sẽ nhận ra.

Về việc dùng cho các bệnh nhân, tổng liều lượng hàng ngày các hợp chất theo sáng chế thông thường là trong khoảng từ 0,1 mg đến 1000 mg phụ thuộc vào, tất nhiên là, phương thức dùng. Ví dụ, việc dùng qua đường miệng có thể cần tổng liều lượng hàng ngày trong khoảng từ 1 mg đến 1000 mg, trong khi liều lượng qua đường tĩnh mạch có thể chỉ cần khoảng từ 0,1 mg đến 100 mg. Tổng liều lượng hàng ngày có thể được dùng theo liều đơn hoặc các liều được chia ra và có thể, theo chỉ dẫn của bác sỹ, nằm ngoài khoảng đặc thù đã cho ở đây.

Các liều lượng này là dựa vào đối tượng người trung bình có trọng lượng trong khoảng 60 kg đến 70 kg. Bác sỹ sẵn sàng có khả năng xác định các liều lượng cho các đối tượng mà có trọng lượng nằm ngoài khoảng này, như là trẻ sơ sinh và người già.

Theo một phương án, khoảng liều lượng này sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 mg đến 500 mg mỗi bệnh nhân mỗi ngày; theo phương án khác là khoảng từ khoảng 0,5 mg đến 200 mg mỗi bệnh nhân mỗi ngày; theo phương án khác là khoảng từ khoảng 1 mg đến 100 mg mỗi bệnh nhân mỗi ngày; và theo phương án khác là khoảng từ khoảng 5 mg đến 50 mg mỗi bệnh nhân mỗi ngày; theo phương án khác là khoảng từ khoảng 1 mg đến 30 mg mỗi bệnh nhân mỗi ngày. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng bào chế rắn chẳng hạn như bao gồm khoảng từ khoảng 0,5 mg đến 500 mg thành phần hoạt tính, hoặc bao gồm khoảng từ khoảng 1 mg đến 250 mg thành phần hoạt tính. Dược phẩm có thể được tạo ra ở dạng bào chế rắn bao gồm khoảng 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg hoặc 250 mg thành phần hoạt tính. Đối với việc dùng qua đường miệng, các chế phẩm có thể được cho ở dạng các viên nén chứa khoảng từ 1,0 đến 1000 miligam thành phần hoạt tính, như là 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900, và 1000 miligam thành phần hoạt tính để điều chỉnh liều lượng theo triệu chứng cho bệnh nhân cần được điều trị. Các hợp chất có thể được dùng theo chế độ 1 đến 4

lần mỗi ngày, như là một hoặc hai lần mỗi ngày.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong sự kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác trong điều trị, phòng ngừa, kiểm soát, cải thiện, hoặc giảm rủi ro của các bệnh hoặc các tình trạng mà các hợp chất theo sáng chế hoặc các dạng thuốc khác có thể có tiện ích, ở đó sự kết hợp các loại thuốc cùng nhau là an toàn hơn hoặc hiệu quả hơn một mình mỗi loại thuốc. (Các) thuốc khác này có thể được dùng, bằng con đường và theo lượng được sử dụng phổ biến vì vậy, đồng thời hoặc theo thứ tự với hợp chất theo sáng chế. Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc khác, dược phẩm ở dạng bào chế đơn vị chứa các thuốc khác này và hợp chất theo sáng chế được hình dung. Tuy nhiên, liệu pháp kết hợp này cũng có thể bao gồm các cách trị liệu mà có hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều thuốc khác được dùng theo các lịch trình gộp lên khác nhau. Cũng được liệu trước là khi được sử dụng trong sự kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính, các hợp chất theo sáng chế và các dạng thành phần hoạt tính khác có thể được sử dụng theo các liều lượng thấp hơn khi mỗi dạng được sử dụng độc lập.

Do đó, các dược phẩm theo sáng chế bao gồm các dược phẩm chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, ngoài hợp chất theo sáng chế. Các sự kết hợp ở trên bao gồm các sự kết hợp của hợp chất theo sáng chế không những với một hợp chất hoạt tính khác, mà còn với hai hoặc nhiều hơn các hợp chất hoạt tính khác.

Tương tự, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong sự kết hợp với thuốc khác mà được sử dụng trong phòng ngừa, điều trị, kiểm soát, cải thiện, hoặc giảm rủi ro của các bệnh hoặc các tình trạng mà các hợp chất theo sáng chế là hữu ích. Các thuốc khác này có thể được dùng, bằng con đường và theo lượng được sử dụng phổ biến vì vậy, đồng thời hoặc theo thứ tự với hợp chất theo sáng chế. Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc khác, dược phẩm chứa các thuốc khác này ngoài hợp chất theo sáng chế được hình dung. Do đó, các

được phẩm theo sáng chế bao gồm cả các dược phẩm mà cũng chứa một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, ngoài hợp chất theo sáng chế.

Tỷ lệ trọng lượng của hợp chất theo sáng chế trên thành phần hoạt tính thứ hai có thể được thay đổi và sẽ phụ thuộc vào liều hiệu quả của mỗi thành phần. Thông thường, liều lượng hiệu quả của mỗi thành phần sẽ được sử dụng. Do đó, ví dụ, khi hợp chất theo sáng chế được kết hợp với chất khác, tỷ lệ trọng lượng của hợp chất theo sáng chế trên các chất khác sẽ thông thường lên xuống trong khoảng từ khoảng 1000:1 đến khoảng 1:1000, bao gồm từ khoảng 200: 1 đến khoảng 1:200. Các sự kết hợp của hợp chất theo sáng chế và thành phần hoạt tính khác thông thường cũng sẽ nằm trong khoảng nói trên, nhưng trong mỗi trường hợp, liều hiệu quả của mỗi thành phần hoạt tính cần được sử dụng. Trong các sự kết hợp này hợp chất theo sáng chế và các chất hoạt tính khác có thể được dùng tách biệt hoặc dùng chung. Hơn nữa, việc dùng một yếu tố có thể là trước, đồng thời với, hoặc sau việc dùng (các) chất khác.

Chất chẹn các kênh Nav1.7 và Nav1.8 có thể được kết hợp một cách hữu ích với hợp chất hoạt tính dược học khác, hoặc với hai hoặc nhiều hơn các hợp chất hoạt tính dược học khác, đặc biệt là trong điều trị viêm, đau và các bệnh hoặc các rối loạn về niệu. Ví dụ, chất chẹn các kênh Nav1.7 và Nav1.8, đặc biệt là hợp chất có công thức (I), (II) và (III), hoặc tiền dược chất của chúng hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng, như được định nghĩa ở trên, có thể được dùng cùng lúc, theo thứ tự hoặc tách biệt trong sự kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ:

- thuốc giảm đau nhóm opioid, ví dụ như morphin, heroin, hydromorphon, oxymorphon, levorphanol, levallorphan, methadon, meperidin, fentanyl, cocain, codein, dihydrocodein, oxycodon, hydrocodon, propoxyphen, nalmefen, nalorphin, naloxon, naltrexon, buprenorphin, butorphanol, nalbuphin hoặc pentazocin;

- thuốc kháng viêm không chứa steroid (nonsteroidal anti-inflammatory drug - NSAID), ví dụ như aspirin, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenbufen, fenoprofen,

flufenisal, flurbiprofen, ibuprofen, indomethacin, ketoprofen, ketorolac, axit meclofenamic, axit mefenamic, meloxicam, nabumeton, naproxen, nimesulide, nitroflurbiprofen, olsalazine, oxaprozin, phenylbutazon, piroxicam, sulfasalazin, sulindac, tolmetin hoặc zomepirac;

- thuốc an thần barbiturat, ví dụ như amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mephobarbital, metharbital, methohexital, pentobarbital, phenobarbital, gâyobarbital, talbutal, thiamylal hoặc thiopental;

- nhóm benzodiazepin có tác dụng an thần, ví dụ như chlordiazepoxid, clorazepat, diazepam, flurazepam, lorazepam, oxazepam, temazepam hoặc triazolam;

- chất đối kháng H1 có tác dụng an thần, ví dụ như diphenhydramin, pyrilamin, promethazin, chlorpheniramin hoặc chlorcyclizin;

- thuốc an thần như là glutethimid, meprobamat, methaqualon hoặc dichloralphenazon;

- thuốc giãn cơ xương, ví dụ như baclofen, carisoprodol, chlorzoxazon, xyclobenzaprin, methocarbamol hoặc orphenadrin;

- chất đối kháng thụ thể NMDA, ví dụ như dextromethorphan ((+)-3-hydroxy-N-metylmorphinan) hoặc dextrorphan chuyển hóa ((+)-3-hydroxy-N-metylmorphinan) của nó, ketamin, memantin, pyrroloquinolin quinon, axit cis-4-(phosphonometyl)-2-piperidincarboxylic, budipin, EN-3231 (MorphiDex (nhãn hiệu đã đăng ký), công thức bào chế kết hợp của morphin và dextromethorphan), topiramat, neramexan hoặc perzinfotel gồm chất đối kháng NR2B, ví dụ như ifenprodil, traxoprodil hoặc (-)-(R)-6-{2-[4-(3-flophenyl)-4-hydroxy-1-piperidiny]-1-hydroxyetyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinolinon};

- alpha-adrenergic, ví dụ như doxazosin, tamsulosin, clonidin, guanfacin,

dexmedetomidin, modafinil, hoặc 4-amino-6,7-dimetoxy-2-(5-metan-sulfonamido-1,2,3,4-tetrahydroisoquinol-2-yl)-5-(2-pyridyl) quinazolin;

- thuốc chống trầm cảm ba vòng, ví dụ như desipramin, imipramin, amitriptylin hoặc nortriptylin;

- thuốc chống co giật, ví dụ như carbamazepin, lamotrigin, topiramet hoặc valproat;

- chất đối kháng tachykinin (NK), đặc biệt là chất đối kháng NK-3, NK-2 hoặc NK-1, ví dụ như (alphaR,9R)-7-[3,5-bis(triflometyl)benzyl]-8,9,10,11-tetrahydro-9-metyl-5-(4-metylphenyl)-7H-[1,4]diazocino[2,1-g][1,7]-naphthyridin-6, 13-dion (TAK-637), 5-[[[(2R,3S)-2-[(1R)-1-[3,5-bis(triflometyl)phenyl]etoxy-3-(4-flophenyl)-4-morpholiny]-metyl]-1,2-dihydro-3H-1,2,4-triazol-3-on (MK-869), aprepitant, lanepitant, dapitant hoặc 3-[[2-metoxy-5-(triflometoxy)phenyl]-metyl-amino]-2-phenylpiperidin (2S,3S);

- chất đối kháng muscarinic, ví dụ như oxybutynin, tolterodin, propiverin, trospium clorua, darifenacin, solifenacin, temiverin hoặc ipratropium;

- chất ức chế chọn lọc COX-2, ví dụ như celecoxib, rofecoxib, parecoxib, valdecoxib, deracoxib, etoricoxib, hoặc lumiracoxib;

- thuốc giảm đau coal-tar, ví dụ như paracetamol;

- thuốc an thần như là droperidol, chlorpromazin, haloperidol, perphenazin, thioridazin, mesoridazin, trifluoperazin, fluphenazin, clozapin, olanzapin, risperidon, ziprasidon, quetiapin, sertindol, aripiprazol, sonopiprazol, blonanserin, iloperidon, perospiron, racloprid, zotepin, bifeprunox, asenapin, lurasidon, amisulprid, balaperidon, palindor, eplivanserin, osanetant, rimonabant, meclinetant, Miraxion (nhãn hiệu đã đăng ký) hoặc sarizotan;

- chất chủ vận thụ thể vanilloid (ví dụ như nhựa dẻoiferatoxin) hoặc chất đối

kháng (ví dụ như capsazepin);

- chất chủ vận hoặc chất đối kháng của dạng con của kênh cation điện thể thụ thể chuyển tiếp (V1, V2, V3, V4, M8, M2, A1) ;

- beta-adrenergic như là propranolol;

- thuốc gây tê tại chỗ như là mexiletin;

- thuốc corticosteroid như là dexamethason;

- chất chủ vận hoặc chất đối kháng của thụ thể 5-HT, đặc biệt là chất chủ vận 5-HT1B/1D như là eletriptan, sumatriptan, naratriptan, zolmitriptan hoặc rizatriptan;

- chất đối kháng của thụ thể 5-HT2A như là R(+)-alpha-(2,3-dimethoxy-phenyl)-1-[2-(4-flophenyletyl)]-4-piperidinmetanol (MDL-100907);

- thuốc giảm đau cholinergic (nicotinic), như là isproniclin (TC-1734),

(E)-N-metyl-4-(3-pyridinyl)-3-buten-1-amin (RJR-2403),

(R)-5-(2-azetidinylmetoxy)-2-clopyridin (ABT-594) hoặc nicotin;

- Tramadol (nhãn hiệu đã đăng ký);

- chất ức chế PDEV, như là 5-[2-etoxy-5-(4-metyl-1-piperazinylsulphonyl)phenyl]-1-metyl-3-n-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on (sildenafil), (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-metyl-6-(3,4-metylenedioxyphenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion (IC-351 hoặc tadalafil), 2-[2-etoxy-5-(4-etyl-piperazin-1-yl-sulphonyl)phenyl]-5-metyl-7-propyl-3H-imidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4-on (vardenafil), 5-(5-axetyl-2-butoxy-3-pyridinyl)-3-etyl-2-(1-etyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on, 5-(5-axetyl-2-propoxy-3-pyridinyl)-3-etyl-2-(1-isopropyl-3-azetidinyl)-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on, 5-[2-etoxy-5-(4-etyl-piperazin-1

-ylsulphonyl)pyridin-3-yl]-3-ethyl-2-[2-metoxyletyl]-2,6-dihydro-7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on, 4-[(3-clo-4-metoxylebenzyl)amino]-2-[(2S)-2-(hydroxymetyl)pyrrolidin-1-yl]-N-(pyrimidin-2-ylmetyl)pyrimidin-5-carboxamit, hoặc 3-(1-metyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-N-[2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl]-4-propoxybenzensulfonamit;

- phối tử alpha-2-delta như là gabapentin, pregabalin, 3-metyl gabapentin, mirogabalin, axit (3-(aminometyl)bixyclo[3,2,0]hept-3-yl)axetic, axit (3S,5R)-3-(aminometyl)-5-metylheptanoic, axit (3S,5R)-3-amino-5-metylheptanoic, axit (3S,5R)-3-amino-5-metyloctanoic, (2S,4S)-4-(3-clophenoxy)prolin, (2S,4S)-4-(3-flobenzyl)prolin, axit [(1R,5R,6S)-6-(aminometyl)bixyclo[3,2,0]hept-6-yl]axetic, 3-((1-(aminometyl)xyclohexyl)metyl)-4H-[1,2,4]oxadiazol-5-on, C-[1-((1H-tetrazol-5-yl)metyl)xycloheptyl]metylamin, axit (3S,4S)-(1-(aminometyl)-3,4-dimetylxcyclopentyl)axetic, axit (3S,5R)-3-(aminometyl)-5-metyloctanoic, axit (3S,5R)-3-amino-5-metylnonanoic, axit (3S,5R)-3-amino-5-metyloctanoic, axit (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetylheptanoic, hoặc axit (3R,4R,5R)-3-amino-4,5-dimetyloctanoic;

- chất cannabinoid;

- chất đối kháng các thụ thể hướng chuyển hóa glutamat (metabotropic glutamate receptors - mGluRs) như là mGluR1, mGluR2, mGluR3, mGluR5, hoặc mGluR7;

- chất ức chế tái hấp thu serotonin như là sertralin, desmetylsertralin chuyển hóa sertralin, fluoxetine, norfluoxetin (chất chuyển hóa fluoxetin desmetyl), fluvoxamin, paroxetin, citalopram, desmetylcitalopram chuyển hóa citalopram, escitalopram, d,l-fenfluramin, femoxetin, ifoxetin, xyanodothiepin, litoxetin, dapoxetin, nefazodon, cericlamin hoặc trazodon;

- chất ức chế tái hấp thu noradrenalin (norepinephrin), như là maprotilin,

lofepramin, mirtazapin, oxaprotilin, fezolamin, tomoxetin, mianserin, bupropion, hydroxybupropion chuyển hóa bupropion, nomifensin và viloxazin (Vivalan (nhãn hiệu đã đăng ký)), đặc biệt là chất ức chế tái hấp thu noradrenaline chọn lọc như là reboxetin, đặc biệt là (S,S)-reboxetin;

- chất ức chế tái hấp thu kép serotonin-noradrenalin, như là venlafaxin, O-desmethylvenlafaxine chuyển hóa venlafaxin, clomipramin, desmethylclomipramin chuyển hóa clomipramin, duloxetine, milnacipran hoặc imipramin;

- chất ức chế enzym tổng hợp oxit nitric cảm ứng (inducible nitric oxid synthase - iNOS) như là S-[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]-L-homocystein, S-[2-[(1-iminoethyl)-amino]ethyl]-4,4-dioxo-L-cystein, S-[2-[(1-iminoethyl)amino]ethyl]-2-methyl-L-cystein, axit (2S,5Z)-2-amino-2-methyl-7-[(1-iminoethyl)amino]-5-heptenoic, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)-butyl]thio]-5-clo-3-pyridincarbonitril; 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-4-clobenzonitril, (2S,4R)-2-amino-4-[[2-clo-5-(triflometyl)phenyl]thio]-5-thiazolebutanol, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-6-(triflometyl)-3-pyridincarbonitril, 2-[[[(1R,3S)-3-amino-4-hydroxy-1-(5-thiazolyl)butyl]thio]-5-clobenzonitril, N-[4-[2-(3-clobenzylamino)ethyl]phenyl]thiophen-2-carboxamidin, hoặc guanidinoetyldisulfua;

- chất ức chế axetylcholinsteraza như là donepezil;

- chất đối kháng của dạng con 4 của prostaglandin E2 (EP4) như là N-[(2-[4-(2-ethyl-4,6-dimethyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-1-yl)phenyl]ethyl)amino)-carbonyl]-4-methylbenzensulfonamid hoặc axit 4-[(1S)-1-({[5-clo-2-(3-flophenoxy)pyridin-3-yl]carbonyl}amino)ethyl]benzoic;

- chất đối kháng leukotrien B4; như là axit 1-(3-biphenyl-4-ylmethyl-4-hydroxy-chroman-7-yl)-xyclopentancarboxylic (CP-105696), axit

5-[2-(2-Carboxyethyl)-3-[6-(4-methoxyphenyl)-5E-hexenyl]oxyphenoxy]-valeric
(ONO-4057) hoặc DPC-11870,

- chất ức chế 5-lipoxygenaza, như là zileuton,
6-[(3-fluoro-5-[4-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-4-yl])phenoxy-methyl]-1-methyl-2-quinolon (ZD-2138), hoặc 2,3,5-trimethyl-6-(3-pyridylmethyl),1,4-benzoquinon (CV-6504);

- chất chặn kênh natri, như là lidocain;
- chất chặn kênh canxi, như là ziconotid, zonisamid, mibefradil;
- chất đối kháng 5-HT₃, như là ondansetron;
- thuốc hóa trị như là oxaliplatin, 5-fluoracil, leucovorin, paclitaxel;
- chất ức chế Janus kinaza (JAK) như là tofacitinib;
- chất đối kháng peptit liên quan đến gen calcitonin (calcitonin gene related peptide - CGRP);
- chất đối kháng bradykinin (BK₁ và BK₂);
- chất chặn kênh natri phụ thuộc đóng mở theo điện áp màng (Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8, Nav1.9);
- chất chặn kênh canxi phụ thuộc điện áp (dạng N, dạng T);
- chất đối kháng P2X (thụ thể ATP dạng kênh ion);
- chất đối kháng kênh ion cảm ứng axit (acid-sensing ion channel - ASIC1a, ASIC3);
- chất đối kháng Angiotensin AT₂;
- chất đối kháng của thụ thể Chemokine CCR2B;
- chất ức chế Cathepsin (B, S, K);

- chất chủ vận hoặc chất đối kháng của thụ thể sigmal;
 - chất liên kết hoặc chất ức chế yếu tố tăng trưởng thần kinh (nerve growth factor - NGF) như là tanezumab;
 - chất ức chế kinaza A của thụ thể tropomyosin (tropomyosin receptor kinase A - TrkA);
 - chất ức chế amit hydrolaza của axit béo (fatty acid amit hydrolase - FAAH);
 - chất ức chế monoaxylglyxerol lipaza (monoacylglycerol lipase - MAGL);
 - chất ức chế enzym tổng hợp prostagladin E ở vi thể loại 1 (microsomal prostaglandin E synthase type-1 - mPGES-1);
 - chất điều biến GABA_A;
 - chất chủ vận hoặc chất điều biến dương tính GlyR3;
 - chất đối kháng của thụ thể AMPA như là perampanel;
 - chất mở hoặc chất điều biến dương tính kênh kali KCNQ/Kv7 như là retigabin hoặc flupirtin;
 - chất mở hoặc chất điều biến dương tính của kênh kali tiết lưu bắt cặp với G-protein (G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel - GIRK);
 - chất mở hoặc chất điều biến dương tính kênh kali hoạt hóa canxi (calcium-activated potassium channel - Kca);
 - chất mở hoặc chất điều biến dương tính kênh kali của kênh kali đóng mở theo điện áp màng như là thành viên của phân họ A (ví dụ như Kv1.1), phân họ B (ví dụ như Kv2.2) hoặc phân họ K (ví dụ như TASK, TREK hoặc TRESK);
- hoặc các muối được dụng hoặc các solvat của chúng.

Các sự kết hợp này đưa đến các ưu điểm đáng kể, gồm hoạt tính phối hợp, trong trị liệu.

Dược phẩm theo sáng chế, mà có thể được bào chế bằng cách phối trộn, phù hợp ở nhiệt độ xung quanh và áp suất khí quyển, thường được làm đáp ứng cho việc dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa hoặc đường trực tràng và, với vai trò là dược phẩm, chúng có thể theo dạng các viên nén, các viên nang, các chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng, bột, các hạt, các viên ngậm, bột có khả năng hoàn nguyên, các dung dịch hoặc huyền phù hoặc các viên thuốc đạn có thể tiêm được hoặc có thể pha được. Các chế phẩm cho việc dùng qua đường miệng thường được ưu tiên. Các viên nén và các viên nang cho việc dùng qua đường miệng có thể ở dạng ở dạng bào chế đơn vị, và có thể chứa các tá dược tiêu chuẩn, như là các chất liên kết (ví dụ như tinh bột bắp tiền hồ hóa, polyvinylpyrrolidon hoặc hydroxypropyl methylxenluloza); fillers (ví dụ như lactozo, xenluloza vi tinh thể hoặc canxi hydro phosphat); các chất bôi trơn dạng viên nén (ví dụ như magie stearat, talc hoặc silica); các chất tá dược rã (ví dụ như tinh bột khoai tây hoặc tinh bột natri glycollat); và các chất làm ẩm được chấp nhận (ví dụ như natri lauryl sulphat). Các viên nén có thể được tạo vỏ dựa theo các phương pháp phổ biến theo thực tiễn dược học thông thường.

Các chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng có thể theo dạng, ví dụ, huyền phù có nước hoặc có dầu, các dung dịch, các chất nhũ tương, các loại sirô hoặc cồn ngọt, hoặc có thể theo dạng sản phẩm khô để tái cấu tạo với nước hoặc chất dẫn thích hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm chất lỏng này có thể chứa các chất phụ gia tiêu chuẩn như là các chất treo (ví dụ như sirô sorbitol, các dẫn xuất của xenluloza hoặc các chất béo hydro hóa ăn được), các chất nhũ tương hóa (ví dụ như lecithin hoặc acacia), các chất dẫn không có nước (mà có thể bao gồm các loại dầu ăn được ví dụ như dầu hạnh nhân, các este có dầu, etyl alcohol hoặc các dầu thực vật được chưng cất), các chất bảo quản (ví dụ như metyl hoặc các propyl-p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic), và, nếu muốn, các chất điều vị hoặc các chất màu tiêu chuẩn, các muối đệm

và các chất tạo ngọt khi thích hợp. Các chế phẩm cho việc dùng qua đường miệng có thể được bào chế phù hợp để giải phóng có kiểm soát hợp chất hoạt tính hoặc muối được dùng của nó.

Đối với dùng ngoài đường tiêu hóa, các dạng bào chế đơn vị dạng lỏng được bào chế sử dụng hợp chất có công thức (I), (II) và (III) hoặc muối được dùng của chúng và chất dẫn vô trùng. Các chế phẩm để tiêm có thể được hiện diện ở dạng bào chế đơn vị ví dụ như theo dạng các ống thuốc tiêm hoặc theo dạng đa liều, sử dụng hợp chất có công thức (I), (II) và (III) hoặc muối được dùng của chúng và chất dẫn vô trùng, tùy ý với chất bảo quản thêm vào. Các chế phẩm có thể có các dạng này như là huyền phù, các dung dịch hoặc các chất nhũ tương trong các chất dẫn có dầu hoặc có nước, và có thể chứa các chất pha chế như là các chất treo, các chất ổn định và/hoặc các chất phân tán. Ngoài ra, thành phần hoạt tính có thể ở dạng bột cho việc cấu tạo với chất dẫn thích hợp, ví dụ như nước không có pyrogen vô trùng, trước khi sử dụng. Hợp chất, phụ thuộc vào chất dẫn và nồng độ được sử dụng, có thể hoặc được treo hoặc được hòa tan trong chất dẫn. Trong các dung dịch bào chế, hợp chất có thể được hòa tan để tiêm và được vô trùng bằng lọc trước khi điền đầy vào lọ nhỏ hoặc ống thuốc tiêm thích hợp và đóng kín. Thuận lợi là, các tá chất như là thuốc gây tê tại chỗ, các chất bảo quản và các chất đệm được hòa tan trong chất dẫn. Để nâng cao tính ổn định, chế phẩm có thể được đông lạnh sau khi điền đầy vào lọ nhỏ và nước được loại bỏ dưới chân không. Huyền phù ngoài đường tiêu hóa được bào chế về căn bản theo cách tương tự, ngoại trừ là hợp chất được treo trong chất dẫn thay vì được hòa tan, và sự khử trùng không thể được thực hiện bằng cách lọc. Hợp chất có thể được khử trùng bằng cách phơi bày với etylen oxit trước khi treo trong chất dẫn vô trùng. Thuận lợi là, chất hoạt tính bề mặt hoặc chất làm ẩm được chứa trong chế phẩm để kích thích sự phân bố đồng đều của hợp chất.

Các thuốc bôi xức có thể được bào chế với bazơ có nước hoặc có dầu và nhìn

chung cũng sẽ chứa một hoặc nhiều chất nhũ tương hóa, các chất ổn định, các chất phân tán, các chất treo, các chất làm dày, hoặc các chất tạo màu. Các thuốc nhỏ giọt có thể được bào chế với bazơ có nước hoặc không có nước mà cũng bao gồm một hoặc nhiều chất phân tán, các chất ổn định, các chất hòa tan hoặc các chất treo. Chúng cũng có thể chứa chất bảo quản.

Các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) hoặc các muối được dụng của chúng cũng có thể được bào chế trong các chế phẩm dùng theo đường trực tràng như là các viên thuốc đạn hoặc các thuốc thụt giữ, ví dụ như chứa các bazơ thuốc đạn tiêu chuẩn như là bơ cacao hoặc các glyxerit khác.

Các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) hoặc các muối được dụng cũng có thể được bào chế như là các chế phẩm dự trữ. Các chế phẩm có tác dụng lâu dài này có thể được dùng bằng cách cấy ghép (ví dụ dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm trong cơ. Do đó, ví dụ, các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) hoặc các muối được dụng có thể được bào chế với các vật liệu polyme hoặc kỵ nước thích hợp (ví dụ như là nhũ tương trong dầu được chấp nhận) hoặc các chất nhựa dẻo trao đổi ion, hoặc như là các dẫn xuất tan ít tan, ví dụ, như là muối ít tan.

Đối với dùng trong mũi, các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) hoặc các muối được dụng của chúng có thể được bào chế như các dung dịch để dùng thông qua thích hợp thiết bị bào chế định liều hoặc đơn nguyên hoặc ngoài ra như hỗn hợp bột với chất mang thích hợp để dùng sử dụng thiết bị vận chuyển thích hợp. Do đó, các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) hoặc các muối được dụng của chúng có thể được bào chế cho việc dùng qua đường miệng, đường má, ngoài đường tiêu hóa, và tại chỗ (bao gồm đường da, mắt và mũi), việc dùng kiểu dự trữ hoặc qua đường trực tràng hoặc theo dạng thích hợp cho việc dùng bằng cách hít hoặc xịt (hoặc thông qua miệng hoặc mũi). Các hợp chất có công thức (I), (II) và (III) và các muối được dụng của chúng có thể được bào chế cho việc dùng tại chỗ theo dạng các loại thuốc mỡ, các

loại kem, các chất gel, nhũ tương, các thuốc bôi xức, băng ẩm, thuốc đạn phụ khoa, các sol khí hoặc các thuốc nhỏ giọt (ví dụ như các thuốc nhỏ giọt cho mắt, tai hoặc mũi) và các thuốc tương tự. Các loại thuốc mỡ và các loại kem có thể, ví dụ, được bào chế với bazơ có nước hoặc có dầu với việc thêm các chất làm dày và/hoặc các chất gel hóa thích hợp. Các loại thuốc mỡ cho việc dùng cho mắt có thể được sản xuất theo cách vô trùng sử dụng các thành phần đã vô trùng.

Tổng hợp chung

Trong suốt nội dung của sáng chế, các từ viết tắt dưới đây được sử dụng với các ý nghĩa dưới đây:

DCM Diclometan

DMF N,N-Dimetylformamit

DMA N,N-Dimetylaxetamit

DME 1,2-Dimetoxyetan

DMSO Dimetyl sulfoxit

EDC 1-Etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit Hydroclorua

e.e. Sự dư thừa đối hình

ESI Ion hóa tia điện

EtOAc Etyl axetat

EtOH Etanol

Ex Ví dụ

HOBT 1-Hydroxybenztriazol

HATU O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium

Hexaflophosphat

HBTU O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium Hexafluorophosphat

HPLC Sắc ký lỏng hiệu năng cao

LC Sắc ký lỏng

LG Nhóm rời đi

tR Thời gian lưu

MeCN Axetonitril

MeOH Metanol

MHz Megahec

MS Khối phổ

NMR Cộng hưởng từ hạt nhân

rt Nhiệt độ phòng

T3P anhydrit của axit propylphosphonic (Cyclic Trimer, nhãn hiệu đã đăng ký)

TFA Axit trifloaxetic

THF Tetrahydrofuran

TLC Sắc ký lớp mỏng

UV Tia cực tím

Thuật ngữ "bazơ" là tương tự không có giới hạn đặc biệt về bản chất các bazơ được sử dụng, và bazơ bất kỳ được sử dụng phổ biến trong phản ứng loại này có thể được sử dụng tương đương ở đây. Các ví dụ về các bazơ này bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: các hydroxit của kim loại kiềm, như là liti hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, kali phosphat, và bari hydroxit; các hydrua của kim loại kiềm, như là liti hydrua, natri hydrua, và kali hydrua; các alcoxít của kim loại kiềm, như là natri metoxít, natri etoxít, và kali t-butoxít; các carbonat của kim loại kiềm, như là liti

carbonat, natri carbonat, kali carbonat, và xesi carbonat; các hydrocarbonat của kim loại kiềm, như là liti hydrocarbonat, natri hydrocarbonat, và kali hydrocarbonat; các amin, như là N-metylmorpholin, trietylamin, tripropylamin, tributylamin, diisopropyletylamin, N-metylpiperidin, pyridin, 4-pyrrolidinopyridin, picolin, 2,6-di(t-butyl)-4-metylpyridin, quinolin, N,N-dimetylanilin, N,N-dietylanilin, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-en (DBN), 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octan (DABCO), 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU), lutidin, và colidin; các amit của kim loại kiềm, như là liti amit, natri amit, kali amit, liti diisopropyl amit, kali diisopropyl amit, natri diisopropyl amit, liti bis(trimetylsilyl)amit và kali bis(trimetylsilyl)amit. Trong số này, trietylamin, diisopropyletylamin, DBU, DBN, DABCO, pyridin, lutidin, colidin, natri carbonat, natri hydrocarbonat, natri hydroxit, kali carbonat, kali hydrocarbonat, kali hydroxit, kali phosphat, bari hydroxit, và xesi carbonat được ưu tiên.

Các phản ứng bình thường và tốt hơn là được ảnh hưởng trong sự hiện diện của dung môi trơ. Không có giới hạn đặc biệt lên bản chất của dung môi được dùng, đề xuất là nó không có ảnh hưởng bất lợi lên phản ứng hoặc các thuốc thử tham gia và nó có thể hòa tan các thuốc thử, ít nhất là đến một vài chừng mực. Các ví dụ về các dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở: hydrocarbon được halogen hóa, như là DCM, clorofom, cacbon tetraclorea, và dicloetan; các ete, như là dietyl ete, diisopropyl ete, THF, và dioxan; hydrocarbon thơm, như là benzen, toluen và nitrobenzen; các amit, như là, DMF, DMA, và hexametylphosphoric triamit; các amin, như là N-metylmorpholin, trietylamin, tripropylamin, tributylamin, diisopropyletylamin, N-metylpiperidin, pyridin, 4-pyrrolidinopyridin, N,N-dimetylanilin, và N,N-dietylanilin; các alcohol, như là metanol, etanol, propanol, isopropanol, và butanol; các nitril, như là axetonitril và benzonitril; các sulfoxit, như là dimetyl sulfoxit (DMSO) và sulfolan; các keton, như là axeton và dietylketon.

Trong số các dung môi này, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở DMF, DMA, DMSO, THF, diethylete, diisopropylete, dimetoxyetan, axetonitril, DCM, dicloetan và clorofom được ưu tiên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa trong các ví dụ không giới hạn dưới đây trong đó, trừ phi được bộc lộ theo cách khác: tất cả các thuốc thử là có sẵn trên thị trường, tất cả các công đoạn được thực hiện ở nhiệt độ phòng hoặc nhiệt độ xung quanh, cụ thể là, trong phạm vi khoảng 18-25°C; các phản ứng vi sóng được thực hiện nhờ sử dụng máy Biotage Initiator hoặc Biotage Initiator+; sự bay hơi của dung môi được thực hiện nhờ sử dụng thiết bị cô quay dưới áp suất được giảm với nhiệt độ bề lên tới khoảng 60°C; các phản ứng được theo dõi bởi phương pháp sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography - TLC) và các thời gian phản ứng được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa; cấu trúc và độ tinh khiết của tất cả các hợp chất được phân lập được đảm bảo bởi ít nhất một trong số các kỹ thuật dưới đây: TLC (các bản TLC được phủ sẵn bằng Merck silica gel 60 F₂₅₄ hoặc các bản HPTLC được phủ sẵn bằng Merck NH₂ F₂₅₄), phương pháp khối phổ hoặc NMR. Các hiệu suất được đưa ra chỉ cho mục đích minh họa. Sắc ký cột nhanh được thực hiện nhờ sử dụng máy Biotage SNAP KP-Sil, Biotage SNAP Isolute NH₂, Merck silica gel 60 (230-400 mesh ASTM), Fuji Silysia Chromatorex (nhãn hiệu đã đăng ký) NH-DM1020 và NH-DM2035, Wako Wakogel C300-HG, cột Yamazen Hi-FLASH, hoặc YMC DispoPack-SIL. Sắc ký trao đổi ion được thực hiện nhờ sử dụng cột sắc ký trao đổi cation mạnh (ISOLUTE (nhãn hiệu đã đăng ký) SCX, 1 g/6 mL, Biotage), hoặc cột sắc ký trao đổi anion mạnh (ISOLUTE (nhãn hiệu đã đăng ký) PE-AX, 1 g/6 mL, Biotage). Việc tinh sạch các hợp chất nhờ sử dụng HPLC (LC-MS điều chế) được thực hiện nhờ thiết bị và các điều kiện dưới đây.

Thiết bị: hệ thống tinh sạch tự động Waters MS-trigger AutoPurification (nhãn

hiệu đã đăng ký)

Cột: Waters XTerra C18, 19X50 mm, hạt 5 micromet

Điều kiện A: Dung dịch nước chứa metanol hoặc axetonitril / 0,01% (thể tích/thể tích) amoniac

Điều kiện B: Dung dịch nước chứa metanol hoặc axetonitril / 0,05% (thể tích/thể tích) axit formic

Dữ liệu khối phổ độ phân giải thấp (ESI) được thu nhận bởi thiết bị và các điều kiện dưới đây: Thiết bị; hệ thống Waters Alliance HPLC trên khối phổ kế ZQ hoặc ZMD và đầu dò UV. Dữ liệu NMR được xác định ở 270 MHz (phổ kế JEOL JNM-LA 270), 300 MHz (JEOL JNM-LA300), hoặc 400 MHz (JEOL JNM-ECZ400S) sử dụng dung môi là clorofom đơtêri hóa (99,8% D) hoặc dimetyl sulfoxit (99,9% D) trừ phi được chỉ chỉ khác, tương ứng so với chất nội chuẩn là tetrametylsilan (TMS) chất nội chuẩn ở mức phần triệu (ppm); các từ viết tắt được sử dụng là: s = đỉnh đơn (singlet), d = đỉnh kép (doublet), t = đỉnh ba (triplet), q = đỉnh bốn (quartet), m = đỉnh đa (multiplet), br = đỉnh dải (broad), v.v. Các ký hiệu hóa học có các nghĩa thường có của chúng; M (mol trên lit), L(lit), mL (mililit), g (gam), mg(miligam), mol (mole), mmol (milimol).

Mỗi hợp chất được điều chế thông thường được định danh bởi ChemBioDraw (Ultra, phiên bản 12.0, CambridgeSoft).

Các điều kiện để xác định thời gian lưu HPLC:

Phương pháp A

Thiết bị: Waters Acquity Ultra Performance LC trên đầu dò TUV và khối phổ kế ZQ

Cột: Waters ACQUITY C18, 2,1 x 100 mm, hạt 1,7 μ m

Nhiệt độ cột: 60°C

Dò PDA: quét ở bước sóng 210 nm

Dò MS: chế độ ESI dương/âm

Các dung môi:

A1: dung dịch nước chứa amoni axetat nồng độ 10 mM

B1: axetonitril

Thời gian (phút)	A1 (%)	B1 (%)
0	95	5
0,1	95	5
1,8	5	95
2,3	95	5
	Thời gian chạy	3 phút
	Tốc độ dòng	0,7 mL/phút

Phương pháp B

Thiết bị: Waters Acquity Ultra Performance LC trên đầu dò PDA và khối phổ kế ZQ

Cột: Waters ACQUITY C18, 2,1 x 100 mm, hạt 1,7 μ m

Nhiệt độ cột: 60°C

Dò PDA: Quét ở bước sóng 200 - 400 nm

Dò MS: Chế độ ESI dương/âm

Các dung môi:

A1: dung dịch nước chứa amoni axetat nồng độ 10 mM

B1: axetonitril

Thời gian (phút)	A1 (%)	B1 (%)
------------------	--------	--------

0	95	5
0,1	95	5
1,8	5	95
2,3	95	5
	Thời gian chạy	3 phút
	Tốc độ dòng	0,7 mL/phút

Phương pháp C

Thiết bị: Waters Acquity Ultra Performance LC trên đầu dò PDA và khối phổ kế ZQ

Cột: YMC Triart C18, 2,1 x 100 mm, hạt 1,9 μ m

Nhiệt độ cột: 60°C

Dò PDA: quét ở bước sóng 200 - 400 nm

Dò MS: Chế độ ESI dương/âm

Các dung môi:

A1: dung dịch nước chứa amoni axetat nồng độ 10 mM

B1: axetonitril

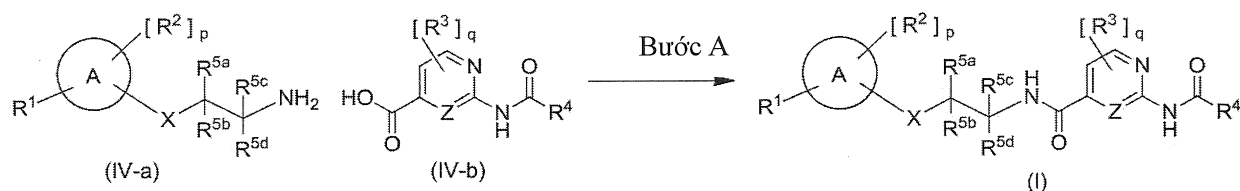
Thời gian (phút)	A1 (%)	B1 (%)
0	90	10
0,05	90	10
1,9	5	95
2,5	5	95
2,51	90	10
	Thời gian chạy	3 phút
	Tốc độ dòng	0,7 mL/phút

Tất cả các dẫn xuất amit của công thức (I), (II) và (III) có thể được điều chế nhờ các quy trình được mô tả trong các phương pháp chung được trình bày dưới đây

hoặc bằng các phương pháp cụ thể được mô tả trong phần tổng hợp hợp chất theo ví dụ và phần tổng hợp hợp chất trung gian, hoặc bằng các biến đổi thường lệ của chúng. Sáng chế cũng bao gồm một hoặc nhiều quy trình bất kỳ trong số các quy trình này để điều chế các dẫn xuất amit theo công thức (I), (II) và (III), ngoài các chất trung gian mới bất kỳ được sử dụng ở đây.

Trong các phương pháp chung sau đây, các phần mô tả là như được định nghĩa trước đó cho các dẫn xuất amit theo công thức (I), (II) và (III) trừ phi được bộc lộ theo cách khác. Tất cả các vật liệu khởi đầu trong các phương pháp tổng hợp chung dưới đây có thể có sẵn trên thị trường hoặc được thu nhận bằng các phương pháp tiêu chuẩn phổ biến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, được ghi chú theo cách khác trong phần tổng hợp hợp chất trung gian.

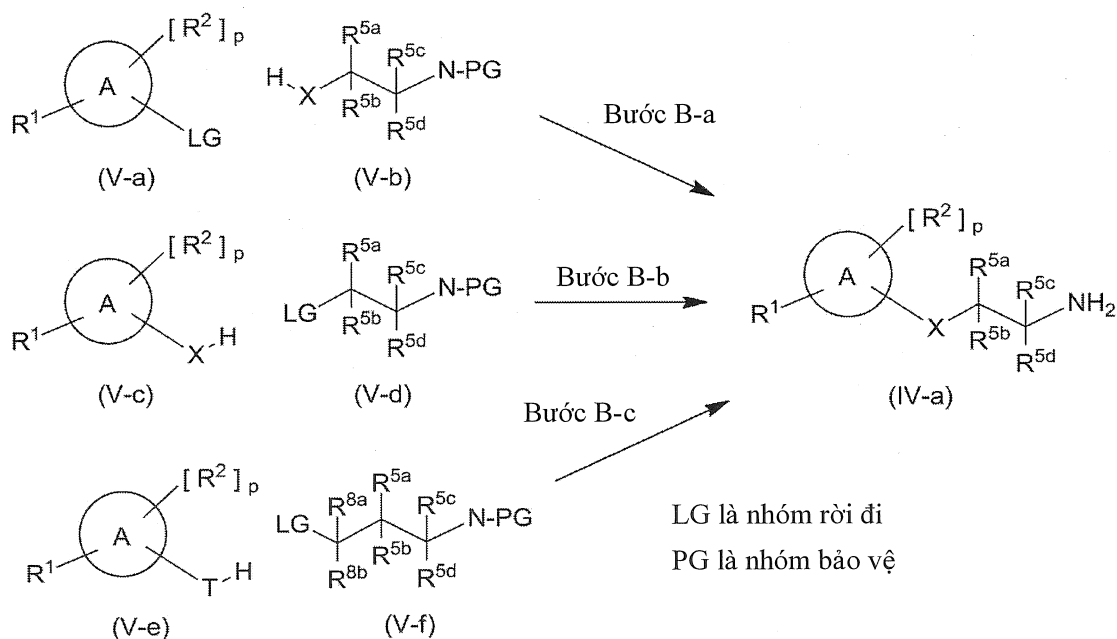
Sơ đồ A



Trong bước A, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (IV-a) nhờ sự amit hóa với hợp chất có công thức (IV-b) sử dụng tác nhân ngưng tụ thích hợp như là HBTU, HATU, T3P (nhãn hiệu đã đăng ký), và EDC-HOBT, tốt hơn là dưới sự hiện diện của bazơ như là triethylamin và N,N-diisopropyletylamin trong dung môi thích hợp như là DMF, DMA và DCM ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 60°C trong thời gian khoảng 1-24 giờ. Hơn nữa, hợp chất có công thức (I) cũng có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (IV-a) nhờ sự amit hóa với axit halogenua được điều chế từ hợp chất có công thức (IV-b) sử dụng thionyl clorua hoặc oxalyl clorua, tốt hơn là dưới sự hiện diện của bazơ như là triethylamin, pyridin, và N,N-diisopropyletylamin trong dung môi thích hợp như là

DCM ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 40°C trong thời gian khoảng 1-24 giờ.

Sơ đồ B



T là $-O-$, $-NR^9$, hoặc $-S-$

Ở bước B-a, hợp chất có công thức (IV-a) có thể được điều chế từ hợp chất có công thức (V-a) và hợp chất có công thức (V-b) nhờ phản ứng S_N-Ar , tốt hơn là dưới sự hiện diện của bazơ như là natri hydroxit, kali hydroxit, kali carbonat, natri carbonat, xesi carbonat, kali tert-butoxit, và natri hydrua trong dung môi thích hợp như là DMF, DMA và DCM ở nhiệt độ từ khoảng 5 đến 100 °C trong thời gian khoảng 1-24 giờ.

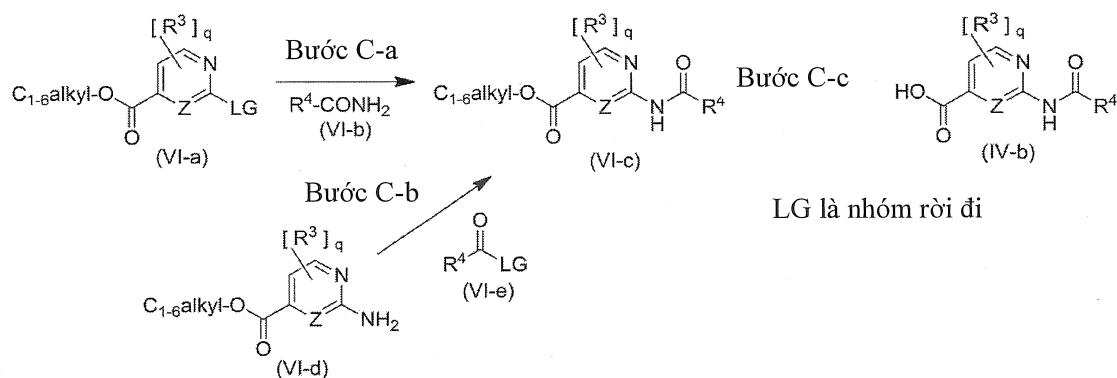
Trong trường hợp X là $-O-$, $-NR^9$, hoặc $-S-$, hợp chất có công thức (IV-a) có thể được điều chế trong bước B-b nhờ sự alkyl hóa hợp chất có công thức (V-c) với thuốc thử alkyl hóa (V-d) sử dụng bazơ thích hợp như là natri hydrua, kali carbonat, xesi carbonat, và kali tert-butoxit trong dung môi thích hợp như là DMF, DMA, THF và DCM ở nhiệt độ từ khoảng 5 đến 100°C trong thời gian khoảng 1-24 giờ.

Trong trường hợp X là $-O-CR^{8a}R^{8b}-$, $-NR^9-CR^{8a}R^{8b}-$, hoặc $-S-CR^{8a}R^{8b}-$, hợp chất có công thức (IV-a) có thể được điều chế trong bước B-c từ hợp chất có công thức (V-e) và thuốc thử alkyl hóa (V-f) theo cách tương tự với Bước B-b, trong đó X

trong công thức (IV-a) được xem như là $T-CR^{8a}R^{8b}$.

Ở các bước B-a, B-b, và B-c, việc loại bỏ nhóm bảo vệ có thể được thực hiện nhờ các phương pháp tiêu chuẩn phổ biến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này (các nhóm bảo vệ amino điển hình được mô tả trong "Protective Groups in Organic Synthesis Forth Edition" được biên tập bởi T. W. Greene và cộng sự (John Wiley & Sons, 2007).

Sơ đồ C



Khi nhóm rời đi có công thức (VI-a), trong bước C-a, như là O-triflometansulfonat, O-tosylat, O-mesylat, iodua, bromua, và clorua, hợp chất có công thức (VI-c) có thể được điều chế nhờ kết hợp hợp chất có công thức (VI-a) với carboxamit thích hợp theo công thức (VI-b) dưới các tình trạng kết hợp trong các dung môi hữu cơ thích hợp trong sự hiện diện của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp và trong sự có hoặc không có của bazơ. Các ví dụ về các chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp bao gồm: tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua, đồng(0), đồng(1) axetat, đồng(1) bromua, đồng(1) clorua, đồng(1) iodua, đồng(1) oxit, đồng(II) triflometansulfonat, đồng(II) axetat, đồng(II) bromua, đồng(II) clorua, đồng(II) iodua, đồng(II) oxit, đồng(II) triflometansulfonat, paladi(II) axetat, paladi(II) clorua, bis(axetonitril)diclopaladi(II), bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) và [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen] paladi(II) diclorua. Các chất xúc tác được tốt

hơn là tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua, paladi(II) axetat, paladi(II) clorua, bis(axetonitril)diclopaladi(0), bis(dibenzylidenaxeton)paladi(0), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) và [1,1-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua. Các ví dụ về carboxamit thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các carboximit như là axetamit, propionamit, isobutyramit và xyclopropanecarboxamit. Các ví dụ về dung môi hữu cơ thích hợp bao gồm: THF; 1,4-dioxan; DMF; MeCN; các alcohol, như là metanol hoặc etanol; hydrocarbon được halogen hóa, như là DCM, 1,2-dicloetan, clorofom hoặc cacbon tetraclorea; và dietylete; trong sự có hoặc không có của bazơ như là trikali phosphat, natri bicarbonat, natri carbonat hoặc kali carbonat. Phản ứng này có thể được thực hiện trong sự hiện diện của chất phụ gia thích hợp. Các ví dụ về các chất phụ gia này bao gồm: 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylaxthen, triphenylphosphin, tri-tert-butylphosphin, 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, tri-2-furylphosphin, tri-o-tolylphosphin, 2-(diclohexylphosphino)biphenyl, triphenylarsin. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ khoảng 50 đến 200°C, tốt hơn nữa là từ khoảng 80 đến 150°C. Các thời gian phản ứng là, nhìn chung, từ khoảng 5 phút to 48 giờ, tốt hơn nữa là từ khoảng 30 phút đến 24 giờ. Trong trường hợp thay thế, phản ứng này có thể được thực hiện với hệ vi sóng Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ trong khoảng từ khoảng 100 đến 200°C, tốt hơn là trong khoảng từ khoảng 120 đến 160°C. Các thời gian phản ứng là, nhìn chung, từ khoảng 10 phút đến 3 giờ, tốt hơn là từ khoảng 15 phút đến 1 giờ.

Ngoài ra, hợp chất có công thức (VI-c) có thể được điều chế, ở bước C-b, nhờ sự axyl hóa với axit halogenua thích hợp theo công thức (VI-e) sử dụng bazơ thích hợp như là pyridin và dung môi thích hợp như là DMA ở nhiệt độ từ khoảng 5 đến 120°C trong thời gian khoảng 1-24 giờ. Các ví dụ về axit halogenua thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, như là axetyl clorua, propionyl clorua, isobutyryl

clorua, và xyclopropanecarbonyl clorua.

Ở bước C-c, hợp chất có công thức (IV-b) có thể được điều chế nhờ thủy phân hợp chất este theo công thức (VI-c). Sự thủy phân có thể được thực hiện nhờ các quy trình tiêu chuẩn. Trong quy trình điển hình, thủy phân được thực hiện dưới các điều kiện cơ bản, ví dụ như trong sự hiện diện của natri hydroxit, kali hydroxit hoặc liti hydroxit. Các dung môi thích hợp bao gồm, ví dụ: các alcohol như là nước, metanol, etanol, propanol, butanol, 2-metoxietanol, và etylen glycol; các ete như là THF, DME, và 1,4-dioxan; các amit như là DMF và hexametylphosphorictriamit; và các sulfoxit như là DMSO. Các dung môi được tốt hơn là nước, metanol, etanol, propanol, THF, DME, 1,4-dioxan, DMF, và DMSO. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ trong khoảng từ khoảng -20 đến 100°C trong thời gian từ khoảng 30 phút đến 24 giờ.

Phản tổng hợp hợp chất trung gian

Tất cả các vật liệu khởi đầu trong tổng hợp hợp chất trung gian có thể có sẵn trên thị trường hoặc được thu nhận bằng các phương pháp tiêu chuẩn phổ biến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này trừ phi được bộc lộ theo cách khác.

Phần amin

Amin-5: (R)-2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-1-amin hydroclorua

Bước 1: tert-butyl (R)-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl) carbamat

Dung dịch được khuấy tert-butyl (R)-(2-hydroxypropyl)carbammat (389 mg, 2,22 mmol) và natri hydrua (60%, 89 mg, 2,22 mmol) trong DMF (12 mL) và THF (2 mL) được thêm 2,3-diclo-5-(triflometyl)pyridin (400 mg, 1,85 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được đổ lên nước đá (50 mL), và được chiết với EtOAc / hexan (4:1, 50 mL). Lốp

hữu cơ được rửa với nước (50 mL x2), và được làm khô qua natri sulfat. Sau khi loại bỏ dung môi, phần còn lại được tinh sạch nhờ sắc ký cột trên silica-gel rửa giải với n-hexan / EtOAc (tỷ lệ thay đổi từ 100:1 đến 20:1) để thu 166 mg (hiệu suất 25%) hợp chất có tên như trên dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) delta 8,31 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,43-5,34 (1H, m), 4,87 (1H, br.s), 3,60-3,50 (1H, m), 3,42-3,32 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,38 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), MS (ESI) m/z : 355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: (R)-2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-1-amin hydroclorua

Hỗn hợp của tert-butyl (R)-2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)carbammat (166 mg, 0,47 mmol, Bước 1) và dung dịch hydro clorua 4M trong 1,4-dioxan (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, phần chất rắn còn lại được rửa với isopropyl ete và hexan để thu 134 mg (hiệu suất 98%) hợp chất có tên như trên dưới dạng chất rắn màu trắng.

MS (ESI) m/z : 255 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Amin-10: 2-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etanamin hydroclorua

Bước 1: 2-(2-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)isoindolin-1,3-dion

Dung dịch được khuấy 2-(2-hydroxyetyl)isoindolin-1,3-dion (459 mg, 2,40 mmol) và natri hydrua (60%, 96 mg, 2,40 mmol) trong DMF (8 mL) và THF (2 mL) được bổ sung 2,3-diflo-5-(triflometyl)pyridin (400 mg, 2,19 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được đổ lên nước đá (50 mL), và được chiết với EtOAc / hexan (4:1, 50 mL). Lốp hữu cơ được rửa với nước (50 mL x2), và được làm khô qua natri sulfat. Sau khi loại bỏ dung môi, phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột trên silica-gel rửa giải với n-hexan / EtOAc (4:1) để thu 390 mg (hiệu suất 50%) hợp chất có tên như trên dưới

dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) delta 8,13-8,12 (1H, m), 7,87-7,82 (2H, m), 7,75-7,71 (2H, m), 7,51 (1H, dd, $J = 9,1, 1,8$ Hz), 4,75 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,15 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), MS (ESI) m/z : 355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 2-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etanamin hydroclorua

Hỗn hợp của 2-(2-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)isoindolin-1,3-dion (390 mg, 1,10 mmol, Bước 1), hydrazin monohydrat (0,17 mL, 5,50 mmol), và metanol (8 mL) được khuấy ở 50°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ phòng, kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc. Sau sự bay hơi của phần lọc, phần còn lại được hòa tan trong NaOH (50 mL) 1M, và được chiết với DCM (50 mL x2). Phần đoạn hữu cơ kết hợp được làm khô qua natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất được giảm. Phần còn lại được xử lý với dung dịch hydro clorua 2M trong 1,4-dioxan (8 mL) ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Sau khi loại bỏ dung môi, phần chất rắn còn lại được rửa với isopropyl ete và hexan để thu 185 mg (hiệu suất 65%) hợp chất có tên như trên dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) delta 8,43 (1H, s), 8,26 (1H, dd, $J = 10,5, 1,8$ Hz), 8,12 (2H, br.s), 4,64-4,60 (2H, m), 3,27-3,24 (2H, m), MS (ESI) m/z : 225 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Amin-11: 2-(4-(pentaflorosulfanyl)phenoxy)etanamin

Bước 1: tert-butyl (2-(4-(pentaflorosulfanyl)phenoxy)etyl)carbamate

Dung dịch được khuấy gồm tert-butyl (2-hydroxyetyl)carbamate (419 mg, 2,60 mmol) và natri hydrua (60%, 144 mg, 3,60 mmol) trong DMF (10 mL) được bổ sung p-flophenylsulfur pentaflorua (444 mg, 2,00 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được đổ lên nước đá (50

mL), và được chiết với EtOAc / hexan (4:1, 50 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước (50 mL x2), và được làm khô qua natri sulfat. Dung môi được loại bỏ bằng sự bay hơi để thu 727 mg (hiệu suất >99%) hợp chất có tên như trên. Vật liệu này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo (Bước 2) mà không cần tinh sạch thêm nữa.

MS (ESI) m/z: 408 (M+HCOO)⁻.

Bước 2: 2-(4-(pentaflorosulfanyl)phenoxy)etanamin

Hỗn hợp của tert-butyl (2-(4-(pentaflorosulfanyl)phenoxy)etyl)carbamate (182 mg, 0,50 mmol, Bước 1) và dung dịch hydro clorua 4M trong EtOAc (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 0,5 giờ. Sau khi loại bỏ dung môi, phần còn lại được pha loãng với metanol (12 mL) và được nạp lên cột sắc ký trao đổi cation mạnh (ISOLUTE (nhãn hiệu đã đăng ký) SCX, 1 g/6 mL x4, Biotage), và chất nền pha rắn được rửa với metanol (5 mL x4). Vật liệu này được rửa giải với amoniac 1M trong metanol (5 mL x4), và dung dịch rửa giải kết hợp được cô cạn dưới áp suất được giảm để thu 83 mg (hiệu suất 63%) hợp chất có tên như trên.

MS (ESI) m/z: 264 (M+H)⁺.

Amin-12: 2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etanamin hydroclorua

Bước 1: tert-butyl (2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)carbamate

Hợp chất có tên như trên được điều chế ở hiệu suất 54% (167 mg, chất rắn màu trắng) từ 2-clo-6-(triflometyl)quinolin (200 mg, 0,86 mmol) và tert-butyl (2-hydroxyetyl)carbamate (167 mg, 1,04 mmol) bằng cách tương tự như ở Bước 1 đối với Amin-5.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) delta 8,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,02 (1H, s), 7,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,80 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,11 (1H, br.s), 4,59-4,56 (2H, m), 3,64-3,58 (2H, m), 1,45 (9H, s), MS (ESI) m/z: 357 (M+H)⁺.

Bước 2: 2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etanamin hydroclorua

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất >99% (137 mg, chất rắn màu trắng) từ tert-butyl (2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)carbammat (167 mg, 0,47 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-5.

MS (ESI) m/z: 257 (M+H)⁺.

Amin-13: N¹-(6-(triflometyl)quinolin-2-yl)etan-1,2-diamin hydroclorua

Bước 1: tert-butyl (2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)amino)ethyl)carbammat

Hỗn hợp của 2-clo-6-(triflometyl)quinolin (110 mg, 0,48 mmol), tert-butyl (2-aminoethyl)carbammat (91 mg, 0,57 mmol), và kali carbonat (197 mg, 1,43 mmol) trong DMF (3 mL) được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được đổ vào nước (20 mL), và được chiết với EtOAc / hexan (4:1, 30 mL). Lốp hữu cơ được rửa với nước (20 mL x2), và được làm khô qua natri sulfat. Sau khi loại bỏ dung môi, phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột trên silica-gel mà rửa giải với n-hexan / EtOAc (5:1 to 4:1) để thu 50 mg (hiệu suất 30%) hợp chất có tên như trên dưới dạng bột trắng.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) delta 7,85-7,81 (2H, m), 7,74-7,67 (2H, m), 6,69 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,59 (1H, br.s), 5,49 (1H, br.s), 3,70-3,65 (2H, m), 3,47-4,42 (2H, m), 1,43 (9H, s), MS (ESI) m/z: 356 (M+H)⁺.

Bước 2: N¹-(6-(triflometyl)quinolin-2-yl)etan-1,2-diamin hydroclorua

Hợp chất có tên như trên được điều chế ở hiệu suất >99% (42 mg, chất rắn màu trắng) từ tert-butyl (2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)amino)ethyl)carbammat (50 mg, 0,14 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-5.

MS (ESI) m/z: 256 (M+H)⁺.

Amin-14: 2-((6-(triflometyl)isoquinolin-1-yl)oxy)etanamin hydroclorua

Bước 1: tert-butyl (2-((6-(triflometyl)isoquinolin-1-yl)oxy)ethyl)carbammat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 43% (66 mg, dầu không màu) từ 1-clo-6-(triflometyl)isoquinolin (100 mg, 0,43 mmol) và tert-butyl (2-hydroxyetyl)carbammat (84 mg, 0,52 mmol) bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Amin-5.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) delta 8,38 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 8,07 (1H, dd, $J = 5,9, 1,8$ Hz), 8,04 (1H, s), 7,71 (1H, dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz), 7,31 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 5,01 (1H, br.s), 4,62-4,59 (2H, m), 3,70-3,60 (2H, m), 1,45 (9H, s), MS (ESI) m/z : 357 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 2-((6-(triflometyl)isoquinolin-1-yl)oxy)etanamin hydroclorua

Hợp chất có tên như trên được điều chế ở hiệu suất >99% (54 mg, chất rắn màu trắng) từ tert-butyl (2-((6-(triflometyl)isoquinolin-1-yl)oxy)etyl)carbammat (66 mg, 0,19 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-5.

MS (ESI) m/z : 257 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Amin-15: 2-((6-(2,2,2-trifloetoxy)naphtalen-2-yl)oxy)etanamin hydroclorua

Bước 1: 6-(2,2,2-trifloetoxy)naphtalen-2-ol

Hỗn hợp của naphtalen-2,6-diol (500 mg, 3,12 mmol), 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (797 mg, 3,43 mmol), và kali carbonat (863 mg, 6,24 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với HCl 1M (100 mL), và được chiết với EtOAc / hexan (4:1, 100 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước (100 mL x2), và được làm khô qua natri sulfat. Sau khi loại bỏ dung môi, phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột trên silica-gel mà rửa giải với n-hexan / EtOAc (4:1) để thu 265 mg (hiệu suất 35%) hợp chất có tên như trên dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) delta 7,66-7,63 (2H, m), 7,18 (1H, dd, $J = 9,1, 2,7$ Hz), 7,14-7,09 (3H, m), 4,94 (1H, s), 4,44 (2H, q, $J = 8,2$ Hz), MS (ESI) m/z : 241

(M-H)⁻.

Bước 2: tert-butyl (2-((6-(2,2,2-trifloetoxy)naphtalen-2-yl)oxy)etyl)carbammat

Hỗn hợp của 6-(2,2,2-trifloetoxy)naphtalen-2-ol (265 mg, 1,09 mmol, Bước 1), tert-butyl (2-brometyl)carbammat (294 mg, 1,31 mmol), và kali carbonat (454 mg, 3,28 mmol) trong DMF (6 mL) được khuấy ở 60°C trong thời gian 4 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được đổ vào nước (50 mL), và được chiết với EtOAc / hexan (4:1, 50 mL). Lớp hữu cơ được rửa với nước (50 mL x2), và được làm khô qua natri sulfat. Sau khi loại bỏ dung môi, phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột trên silica-gel mà rửa giải với n-hexan / EtOAc (4:1) để thu 288 mg (hiệu suất 68%) hợp chất có tên như trên dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) delta 7,66 (2H, t, J = 9,6 Hz), 7,20-7,10 (4H, m), 5,03 (1H, br.s), 4,45 (2H, q, J = 8,2 Hz), 4,14-4,10 (2H, m), 3,62-3,58 (2H, m), 1,46 (9H, s), MS (ESI) m/z: 430 (M+HCOO)⁻.

Bước-3: 2-((6-(2,2,2-trifloetoxy)naphtalen-2-yl)oxy)etanamin hydroclorua

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 93% (223 mg, chất rắn màu trắng) từ tert-butyl (2-((6-(2,2,2-trifloetoxy)naphtalen-2-yl)oxy)etyl)carbammat (288 mg, 0,75 mmol, Bước 2) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-5.

MS (ESI) m/z: 286 (M+H)⁺.

Amin-17: (R)-1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-amin hydroclorua

Bước 1: tert-butyl (R)-1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)carbammat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 74% (483 mg, chất rắn màu trắng) từ 2,3-diclo-5-(triflometyl)pyridin (400 mg, 1,85 mmol) và tert-butyl (R)-1-(hydroxypropan-2-yl)carbammat (389 mg, 2,22 mmol) bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Amin-5.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) delta 8,31 (1H, s), 7,85 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 4,72 (1H, br.s), 4,45-4,34 (2H, m), 4,16 (1H, br.s), 1,44 (9H, s), 1,29 (3H, d, $J = 6,9$ Hz), MS (ESI) m/z : 399 ($\text{M}+\text{HCOO}$) $^-$.

Bước 2: (R)-1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-amin hydroclorua

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 97% (383 mg, chất rắn màu trắng) từ tert-butyl (R)-1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)carbamate (483 mg, 1,36 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-5.

MS (ESI) m/z : 255 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Amin-18: (S)-2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-1-amin hydroclorua

Bước 1: tert-butyl (S)-2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl) carbamate

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 32% (213 mg, dầu không màu) từ 2,3-diclo-5-(triflometyl)pyridin (400 mg, 1,85 mmol) và tert-butyl (S)-2-(hydroxypropyl)carbamate (389 mg, 2,22 mmol) bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Amin-5.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) delta 8,31 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,85 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,43-5,34 (1H, m), 4,87 (1H, br.s), 3,60-3,50 (1H, m), 3,42-3,32 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,38 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), MS (ESI) m/z : 355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: (S)-2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-1-amin hydroclorua

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 99% (173 mg, chất rắn màu trắng) từ tert-butyl (S)-2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)carbamate (213 mg, 0,60 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-5.

MS (ESI) m/z : 255 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Amin-19: 2-((7-(triflometyl)quinolin-4-yl)oxy)etanamin trifloaxetat

Bước 1: tert-butyl (2-((7-(triflometyl)quinolin-4-yl)oxy)etyl)carbammat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 8% (48 mg, chất rắn màu vàng nhạt) từ 4-clo-7-(triflometyl)quinolin (400 mg, 1,73 mmol) và tert-butyl (2-hydroxyetyl)carbammat (334 mg, 2,07 mmol) bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Amin-5.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) delta 8,64 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 8,27 (1H, s), 7,89 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,50 (1H, d, $J = 5,0$ Hz), 5,83-5,79 (1H, m), 4,50-4,46 (2H, m), 3,65-3,60 (2H, m), 1,50 (9H, s), MS (ESI) m/z : 357 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 2-((7-(triflometyl)quinolin-4-yl)oxy)etanamin trifloaxetat

Hỗn hợp của tert-butyl (2-((7-(triflometyl)quinolin-4-yl)oxy)etyl)carbammat (48 mg, 0,14 mmol, Bước 1), TFA (2 mL) và DCM (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 1 giờ. Dung môi được cô đặc dưới áp suất được giảm để thu 50 mg (hiệu suất >99%) hợp chất có tên như trên dưới dạng dầu không màu.

MS (ESI) m/z : 257 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Amin-20: 2-((5-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etanamin hydroclorua

Bước 1: 2-(2-((5-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)isoindolin-1,3-dion

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 49% (475 mg, chất rắn màu trắng) từ 2,5-diclo-3-(triflometyl)pyridin (570 mg, 2,64 mmol) và 2-(2-hydroxyetyl)isoindolin-1,3-dion (555 mg, 2,90 mmol) bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Amin-10.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) delta 8,20 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,88-7,82 (2H, m), 7,80 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,74-7,70 (2H, m), 4,68 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 4,14 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), MS (ESI) m/z : 371 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 2-((5-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etanamin hydroclorua

Hợp chất có tên như trên được điều chế ở hiệu suất >99% (355 mg, chất rắn màu trắng) từ 2-(2-((5-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)isoindolin-1,3-dion (475 mg, 1,28 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-10.

MS (ESI) m/z: 241 (M+H)⁺.

Amin-21: 2-((4-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etanamin hydroclorua

Bước 1: 2-(2-((4-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isoindolin-1,3-dion

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 32% (213 mg, chất rắn màu trắng) từ 2-clo-4-(triflometyl)quinolin (400 mg, 1,73 mmol) và 2-(2-hydroxyetyl)isoindolin-1,3-dion (363 mg, 1,90 mmol) bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Amin-10.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) delta 7,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,87-7,78 (3H, m), 7,73-7,61 (3H, m), 7,48-7,43 (1H, m), 7,19 (1H, s), 4,81-4,78 (2H, m), 4,21-4,18 (2H, m), MS (ESI) m/z: 387 (M+H)⁺.

Bước 2: 2-((4-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etanamin hydroclorua

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất >99% (161 mg, chất rắn màu trắng) từ 2-(2-((4-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isoindolin-1,3-dion (213 mg, 0,55 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-10.

MS (ESI) m/z: 257 (M+H)⁺.

Amin-25: 2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etanamin hydroclorua

Bước 1: tert-butyl (2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)carbammat

Hợp chất có tên như trên được điều chế ở hiệu suất >99% (669 mg, chất rắn màu trắng) từ 2-clo-4-(triflometoxy)phenol (400 mg, 1,88 mmol) và tert-butyl (2-brometyl)carbammat (506 mg, 2,26 mmol) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với

Amin-15.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) delta 7,30-7,28 (1H, m), 7,11-7,08 (1H, m), 6,91 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 5,03 (1H, br.s), 4,09-4,06 (2H, m), 3,61-3,54 (2H, m), 1,45 (9H, s).

Bước 2: 2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etanamin hydroclorua

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 93% (510 mg, chất rắn màu trắng) từ tert-butyl (2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)carbammat (669 mg, 1,88 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-5.

MS (ESI) m/z : 256 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Amin-28: 2-(2-aminoetoxy)-5-(triflometyl)nicotinonitril trifloaxetat

Bước 1: tert-butyl (2-((3-xyano-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)carbammat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 66% (425 mg, chất rắn màu trắng) từ 2-clo-5-(triflometyl)nicotinonitril (400 mg, 1,94 mmol) và tert-butyl (2-hydroxyetyl)carbammat (375 mg, 2,32 mmol) bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Amin-5.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) delta 8,61 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,94 (1H, br.s), 4,57 (2H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,62-3,58 (2H, m), 1,45 (9H, s), MS (ESI) m/z : 332 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 2-(2-aminoetoxy)-5-(triflometyl)nicotinonitril trifloaxetat

Hợp chất có tên như trên được điều chế ở hiệu suất >99% (443 mg, chất rắn màu trắng) từ tert-butyl (2-((3-xyano-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)carbammat (425 mg, 1,28 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-19.

MS (ESI) m/z : 232 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Amin-31: 2-(2-metoxy-4-(triflometyl)phenoxy)etanamin hydroclorua

Bước 1: tert-butyl (2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)carbamát

Hợp chất có tên như trên được điều chế ở hiệu suất >99% (436 mg, chất rắn màu trắng) từ 2-metoxo-4-(triflometyl)phenol (250 mg, 1,30 mmol) và tert-butyl (2-brometyl)carbamát (350 mg, 1,56 mmol) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-15.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) delta 7,19 (1H, dd, $J = 8,2, 1,8$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 5,10 (1H, br.s), 4,11 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,91 (3H, s), 3,62-3,54 (2H, m), 1,45 (9H, s).

Bước 2: 2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etanamin hydroclorua

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 98% (347 mg, chất rắn màu trắng) từ tert-butyl (2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)carbamát (436 mg, 1,30 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-5.

MS (ESI) m/z : 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Amin-32: 2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etanamin hydroclorua

Bước 1: tert-butyl (2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)carbamát

Hợp chất có tên như trên được điều chế ở hiệu suất >99% (181 mg, chất rắn màu trắng) từ 2-metyl-4-(triflometyl)phenol (100 mg, 0,57 mmol) và tert-butyl (2-brometyl)carbamát (153 mg, 0,68 mmol) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-15.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) delta 7,43-7,38 (2H, m), 6,84 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 4,94 (1H, br.s), 4,06 (2H, t, $J = 5,0$ Hz), 3,62-3,52 (2H, m), 2,26 (3H, s), 1,46 (9H, s).

Bước 2: 2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etanamin hydroclorua

Hợp chất có tên như trên được điều chế ở hiệu suất >99% (145 mg, chất rắn màu trắng) từ tert-butyl (2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)carbamát (181 mg,

0,57 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-5.

MS (ESI) m/z : 220 ($M+H$)⁺.

Amin-33: 2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etanamin hydroclorua

Bước 1: tert-butyl (2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)carbammat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 89% (230 mg, dầu không màu) từ 3-flo-4-(triflometoxy)phenol (150 mg, 0,77 mmol) và tert-butyl (2-brometyl)carbammat (206 mg, 0,92 mmol) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-15.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) delta 7,24-7,17 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 11,6, 2,9 Hz), 6,66 (1H, ddd, J = 9,0, 2,9, 1,5 Hz), 4,93 (1H, br.s), 4,00 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,53 (2H, q, J = 5,2 Hz), 1,45 (9H, s), MS (ESI) m/z : 340 ($M+H$)⁺.

Bước 2: 2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etanamin hydroclorua

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 83% (156 mg, chất rắn màu trắng) từ tert-butyl (2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)carbammat (230 mg, 0,68 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-5.

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) delta 8,25 (3H, br.s), 7,57-7,49 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J = 12,3, 3,0 Hz), 6,92 (1H, ddd, J = 9,2, 3,0, 1,6 Hz), 4,24 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,21 (2H, t, J = 5,0 Hz), MS (ESI) m/z : 240 ($M+H$)⁺.

Amin-34: 2-(3-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etanamin hydroclorua

Bước 1: tert-butyl (2-(3-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)carbammat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 87% (78 mg, dầu không màu) từ 3-flo-4-(triflometyl)phenol (50 mg, 0,28 mmol) và tert-butyl (2-brometyl)carbammat (81 mg, 0,36 mmol) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-15.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) delta 7,50 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 6,79-6,63 (2H, m), 4,94 (1H, br.s), 4,05 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,55 (2H, q, $J = 5,1$ Hz), 1,45 (9H, s), MS (ESI) m/z : 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: 2-(3-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etanamin hydroclorua

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 93% (58 mg, chất rắn màu trắng) từ tert-butyl (2-(3-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)carbammat (78 mg, 0,24 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Amin-5.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) delta 8,18 (3H, br.s), 7,73 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J = 12,7, 2,2$ Hz), 7,00 (1H, dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz), 4,29 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), 3,24 (2H, t, $J = 5,1$ Hz), MS (ESI) m/z : 224 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Phần axit carboxylic

Axit carboxylic-1: axit 2-propionamidoisonicotinic

Bước 1: Metyl 2-propionamidoisonicotinat

Dung dịch được khuấy metyl 2-aminoisonicotinat (1,00 g, 6,57 mmol) trong pyridin (22 mL) được thêm propionyl clorua (0,69 mL, 7,89 mmol) ở 0°C . Sau khi khuấy ở 0°C trong 2 giờ, hỗn hợp phản ứng này được đổ vào axit clohydric acid 2M (100 mL) và được chiết với EtOAc (100 mL). Lốp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat, và được cô đặc dưới áp suất được giảm để thu 1,07 g (hiệu suất 78%) hợp chất có tên như trên dưới dạng chất rắn màu vàng. Vật liệu này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo (Bước 2) mà không tinh sạch thêm nữa.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) delta 10,71 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,47 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J = 5,1, 1,1$ Hz), 3,88 (3H, s), 2,40 (2H, q, $J = 7,7$ Hz), 1,06 (3H, t, $J = 7,7$ Hz), MS (ESI) m/z : 209 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: axit 2-propionamidoisonicotinic

Hỗn hợp của metyl 2-propionamidoisonicotinat (1,07 g, 5,15 mmol), dung dịch natri hydroxit có nước 2M (5 mL) và metanol (25 mL) được khuấy ở 50°C trong 2 giờ. Sau khi loại bỏ metanol bằng sự bay hơi, dung dịch được axit hóa bằng axit clohydric 2M và được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô qua natri sulfat và được cô đặc trong chân không. Phần chất rắn còn lại được rửa với tetrahydrofuran và n-hexan để thu 0,76 g (hiệu suất 76%) hợp chất có tên như trên dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) delta 10,65 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,44 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,48 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 2,40 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,06 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), MS (ESI) m/z : 195 ($M+H$) $^+$.

Axit carboxylic-2: axit 2-(xyclopropanecarboxamido)isonicotinic

Bước 1: metyl 2-(xyclopropanecarboxamido)isonicotinat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 92% (1,60 g, chất rắn màu vàng) từ metyl 2-aminoisonicotinat (1,20 g, 7,89 mmol) và xyclopropanecarbonyl clorua bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Axit carboxylic-1.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) delta 8,73 (1H, s), 8,39 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 8,28 (1H, br.s), 7,59 (1H, dd, $J = 5,1, 1,4$ Hz), 3,93 (3H, s), 1,59-1,50 (1H, m), 1,17-1,12 (2H, m), 0,96-0,89 (2H, m), MS (ESI) m/z : 221 ($M+H$) $^+$, 219 ($M-H$) $^-$.

Bước 2: axit 2-(xyclopropanecarboxamido)isonicotinic

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 94% (1,41 g, chất rắn màu trắng) từ metyl 2-(xyclopropanecarboxamido)isonicotinat (1,60 g, 7,27 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Axit carboxylic-1.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) delta 11,02 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,47 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz), 2,07-1,98 (1H, m), 0,85-0,79 (4H, m), MS (ESI) m/z : 207 ($M+H$) $^+$, 205 ($M-H$) $^-$.

Axit carboxylic-3: axit 2-isobutyramidoisonicotinic

Bước 1: metyl 2-isobutyramidoisonicotinat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 93% (2,20 g, chất rắn màu vàng) từ metyl 2-aminoisonicotinat hydroclorua (2,00 g, 10,6 mmol) và isobutyryl clorua bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Axit carboxylic-1.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) delta 8,78 (1H, s), 8,39 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 7,99 (1H, br.s), 7,60 (1H, dd, $J = 5,3, 1,3$ Hz), 3,94 (3H, s), 2,58 (1H, đỉnh bảy (septet), $J = 7,3$ Hz), 1,28 (6H, d, $J = 7,3$ Hz), MS (ESI) m/z : 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: axit 2-isobutyramidoisonicotinic

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 87% (1,79 g, chất rắn màu trắng) từ metyl 2-isobutyramidoisonicotinat (2,20 g, 7,27 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Axit carboxylic-1.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) delta 10,65 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,47 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 7,50 (1H, dd, $J = 5,3, 1,3$ Hz), 2,77 (1H, septet, $J = 6,6$ Hz), 1,10 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), MS (ESI) m/z : 207 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.

Axit carboxylic-4: axit 2-axetamido-6-metylisonicotinic

Bước 1: metyl 2-axetamido-6-metylisonicotinat

Hỗn hợp của metyl 2-clo-6-metylisonicotinat (2,00 g, 10,8 mmol), axetamit (1,27 g, 21,6 mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (0,20 g, 0,22 mmol), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (0,37 g, 0,65 mmol), trikali phosphat (2,74 g, 12,9 mmol) và 1,4-dioxan (26 mL) được làm nóng bằng bức xạ vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Sau khi để nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp được lọc thông qua miếng đệm xelit. Phần lọc được cô đặc dưới áp suất được giảm và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột trên silica gel mà rửa giải với n-hexan / EtOAc (4:1 to 1:3) để thu 1,99 g (hiệu suất 89%) hợp chất có tên như trên dưới dạng chất rắn màu vàng.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) delta 8,50 (1H, br.s), 8,17 (1H, br.s), 7,47 (1H, br.s), 3,94 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,22 (3H, s), MS (ESI) m/z : 209 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: axit 2-axetamido-6-metylisonicotinic

Hỗn hợp của metyl 2-axetamido-6-metylisonicotinat (1,99 g, 9,56 mmol, Bước 1), 0,5M dung dịch natri hydroxit có nước (20 mL, 10,0 mmol) và tetrahydrofuran (64 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp được axit hóa bằng axit clohydric 2M và dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng sự bay hơi. Kết tủa được thu bằng cách lọc và được rửa với diisopropyl ete để thu 0,81 g (hiệu suất 44%) hợp chất có tên như trên dưới dạng chất rắn màu vàng nhẹ.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) delta 10,60 (1H, s), 8,34 (1H, s), 7,36 (1H, s), 2,45 (3H, s), 2,08 (3H, s), MS (ESI) m/z : 195 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Axit carboxylic-5: axit 2-isobutyramido-6-metylisonicotinic

Bước 1: metyl 2-isobutyramido-6-metylisonicotinat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất định lượng (1,27 g, sirô màu vàng) từ metyl 2-clo-6-metylisonicotinat (1,00 g, 5,39 mmol) và isobutyramit bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Axit carboxylic-4.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 8,57 (1H, s), 7,89 (1H, br.s), 7,47 (1H, s), 3,93 (3H, s), 2,54 (1H, septet, $J = 6,6$ Hz), 2,51 (3H, s), 1,27 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), MS (ESI) m/z : 237 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: axit 2-isobutyramido-6-metylisonicotinic

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 88% (1,05 g, chất rắn màu hồng nhạt) từ metyl 2-isobutyramido-6-metylisonicotinat (1,00 g, 5,39 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Axit carboxylic-1.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) delta 10,58 (1H, s), 8,39 (1H, s), 7,37 (1H, s),

2,74 (1H, septet, $J = 6,6$ Hz), 2,46 (3H, s), 1,06 (6H, d, $J = 6,6$ Hz), MS (ESI) m/z : 223 (M+H)⁺.

Axit carboxylic-6: axit 2-(xyclopropanecarboxamido)-6-methylpyrimidin-4-carboxylic

Bước 1: methyl 2-(xyclopropanecarboxamido)-6-methylpyrimidin-4-carboxylat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 71% (2,70 g, dầu màu nâu) từ methyl 2-clo-6-methylpyrimidin-4-carboxylat (3,00 g, 16,1 mmol) và xyclopropanecarboxamit bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Axit carboxylic-4.

MS (ESI) m/z : 236 (M+H)⁺, 234 (M-H)⁻.

Bước 2: axit 2-(xyclopropanecarboxamido)-6-methylpyrimidin-4-carboxylic

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 73% (1,85 g, chất rắn màu vàng nhạt) từ methyl 2-(xyclopropanecarboxamido)-6-methylpyrimidin-4-carboxylat (2,70 g, 11,5 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Axit carboxylic-4.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 11,16 (1H, s), 2,48 (3H, s), 2,18-2,09 (1H, m), 0,86-0,82 (4H, m), MS (ESI) m/z : 222 (M+H)⁺.

Axit carboxylic-7: axit 2-(xyclopropanecarboxamido)pyrimidin-4-carboxylic

Bước 1: methyl 2-(xyclopropanecarboxamido)pyrimidin-4-carboxylat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất định lượng (1,93 g, chất rắn màu vàng nhạt) từ methyl 2-clopyrimidin-4-carboxylat (1,50 g, 8,69 mmol) và xyclopropanecarboxamit bằng cách tương tự như ở Bước 1 đối với Axit carboxylic-4.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 8,86 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,38 (1H, br.s), 7,67 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 4,03 (3H, s), 2,20-2,08 (1H, m), 1,23-1,18 (2H, m), 0,99-0,93 (2H, m), MS (ESI) m/z : 222 (M+H)⁺.

Bước 2: 2-(xyclopropanecarboxamido)pyrimidin-4-axit carboxylic

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 66% (1,19 g, chất rắn màu trắng nhạt) từ methyl 2-(xyclopropanecarboxamido)pyrimidin-4-carboxylat (1,93 g, 8,72 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Axit carboxylic-4.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) delta 11,20 (1H, s), 8,89 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 2,20-2,10 (1H, m), 0,83 (4H, d, $J = 6,6$ Hz), MS (ESI) m/z : 206 (M-H) $^-$.

Axit carboxylic-8: axit 2-butyramidoisonicotinic

Bước 1: methyl 2-butyramidoisonicotinat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 82% (1,94 g, chất rắn màu trắng) từ methyl 2-aminoisonicotinat hydroclorua (2,00 g, 10,6 mmol) và butyryl clorua bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Axit carboxylic-1.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 8,76 (1H, s), 8,39 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,08 (1H, br.s), 7,60 (1H, dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz), 3,95 (3H, s), 2,41 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,80 (2H, sextet, $J = 7,3$ Hz), 1,02 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), MS (ESI) m/z : 223 (M+H) $^+$.

Bước 2: axit 2-butyramidoisonicotinic

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 76% (1,28 g, chất rắn màu trắng) từ methyl 2-butyramidoisonicotinat (1,94 g, 8,71 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Axit carboxylic-1.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) delta 10,66 (1H, s), 8,58 (1H, s), 8,45 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz), 2,37 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,59 (2H, sextet, $J = 7,3$ Hz), 0,89 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), MS (ESI) m/z : 209 (M+H) $^+$, 207 (M-H) $^-$.

Axit carboxylic-9: axit 2-pivalamidoisonicotinic

Bước 1: methyl 2-pivalamidoisonicotinat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất định lượng (1,25 g, sirô

không màu) từ methyl 2-aminoisonicotinat hydroclorua (1,00 g, 5,30 mmol) và pivaloyl clorua bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Axit carboxylic-1.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) delta 8,81 (1H, s), 8,39 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 8,24 (1H, br.s), 7,61 (1H, dd, $J = 5,3, 1,3$ Hz), 3,94 (3H, s), 1,35 (9H, s).

Bước 2: axit 2-pivalamidoisonicotinic

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 61% (0,72 g, chất rắn màu trắng) từ methyl 2-pivalamidoisonicotinat (1,25 g, 5,30 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Axit carboxylic-1.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) delta 10,07 (1H, s), 8,55 (1H, s), 8,49 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 1,25 (9H, s), MS (ESI) m/z : 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Axit carboxylic-10: axit 2-metyl-6-propionamidoisonicotinic

Bước 1: methyl 2-metyl-6-propionamidoisonicotinat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 60% (2,16 g, chất rắn màu vàng nhạt) từ methyl 2-clo-6-metylisonicotinat (3,00 g, 16,2 mmol) và propionamit bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Axit carboxylic-4.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 8,55 (1H, s), 7,93 (1H, br.s), 7,47 (1H, s), 3,93 (3H, s), 2,51 (3H, s), 2,44 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,26 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), MS (ESI) m/z : 223 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 2: axit 2-metyl-6-propionamidoisonicotinic

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 96% (1,95 g, chất rắn màu trắng) từ methyl 2-metyl-6-propionamidoisonicotinat (2,16 g, 9,72 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Axit carboxylic-1.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) delta 10,60 (1H, s), 8,40 (1H, s), 7,38 (1H, s), 2,47 (3H, s), 2,40 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 1,06 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), MS (ESI) m/z : 209

(M+H)⁺.

Axit carboxylic-11: axit 2-(xyclopropanecarboxamido)-6-metylisonicotinic

Bước 1: metyl 2-(xyclopropanecarboxamido)-6-metylisonicotinat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 66% (1,3 g, chất rắn màu vàng nhạt) từ metyl 2-clo-6-metylisonicotinat (1,5 g, 8,1 mmol) và xyclopropanecarboxamit bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Axit carboxylic-4.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 8,52 (1H, s), 8,17 (1H, br.s), 7,46 (1H, s), 3,92 (3H, s), 2,52 (3H, s), 1,60-1,50 (1H, m), 1,15-1,10 (2H, m), 0,93-0,88 (2H, m), MS (ESI) m/z: 235 (M+H)⁺, 233 (M-H)⁻.

Bước 2: axit 2-(xyclopropanecarboxamido)-6-metylisonicotinic

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 89% (1,1 g, chất rắn màu trắng) từ metyl 2-(xyclopropanecarboxamido)-6-metylisonicotinat (1,3 g, 5,3 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Axit carboxylic-1.

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) delta 10,96 (1H, s), 8,38 (1H, s), 7,37 (1H, s), 2,48 (3H, s), 2,04-1,90 (1H, m), 0,83-0,70 (4H, m), MS (ESI) m/z: 221 (M+H)⁺, 219 (M-H)⁻.

Axit carboxylic-12: axit 2-axetamido-6-metylpyrimidin-4-carboxylic

Bước 1: metyl 2-axetamido-6-metylpyrimidin-4-carboxylat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 68% (0,76 g, chất rắn màu vàng) từ metyl 2-clo-6-metylpyrimidin-4-carboxylat (1,0 g, 5,4 mmol) và axetamit bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Axit carboxylic-4.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) delta 8,01 (1H, br.s), 7,54 (1H, s), 4,00 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,53 (3H, s), MS (ESI) m/z: 210 (M+H)⁺.

Bước 2: axit 2-axetamido-6-metylpyrimidin-4-carboxylic

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 30% (0,21 g, chất rắn màu vàng) từ methyl 2-axetamido-6-methylpyrimidin-4-carboxylat (1,3 g, 5,3 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Axit carboxylic-4.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) delta 10,76 (1H, s), 7,55 (1H, s), 2,49 (3H, s), 2,20 (3H, s), MS (ESI) m/z: 196 (M+H) $^+$.

Axit carboxylic-13: axit 6-metyl-2-propionamidopyrimidin-4-carboxylic

Bước 1: methyl 6-metyl-2-propionamidopyrimidin-4-carboxylat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 61% (0,73 g, chất rắn màu vàng) từ methyl 2-clo-6-methylpyrimidin-4-carboxylat (1,0 g, 5,4 mmol) và propionamit bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Axit carboxylic-4.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 8,05 (1H, br.s), 7,54 (1H, s), 4,00 (3H, s), 2,77 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,59 (3H, s), 1,24 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), MS (ESI) m/z: 224 (M+H) $^+$.

Bước 2: axit 6-metyl-2-propionamidopyrimidin-4-carboxylic

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 19% (0,13 g, chất rắn màu vàng) từ methyl 6-metyl-2-propionamidopyrimidin-4-carboxylat (0,73 g, 3,3 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Axit carboxylic-4.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 8,10 (1H, br.s), 7,68 (1H, s), 2,66 (2H, q, $J = 7,3$ Hz), 2,60 (3H, s), 1,26 (3H, t, $J = 7,3$ Hz), MS (ESI) m/z: 210 (M+H) $^+$.

Axit carboxylic-14: axit 2-isobutyramido-6-methylpyrimidin-4-carboxylic

Bước 1: methyl 2-isobutyramido-6-methylpyrimidin-4-carboxylat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 88% (1,1 g, chất rắn màu vàng) từ methyl 2-clo-6-methylpyrimidin-4-carboxylat (1,0 g, 5,4 mmol) và isobutyramit bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Axit carboxylic-4.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 8,22 (1H, br.s), 7,56 (1H, s), 4,01 (3H, s), 2,90 (1H, sep, $J = 7,3$ Hz), 2,61 (3H, s), 1,26 (6H, d, $J = 7,3$ Hz), MS (ESI) m/z : 238 $(\text{M}+\text{H})^+$, 236 $(\text{M}-\text{H})^-$.

Bước 2: axit 2-isobutyramido-6-methylpyrimidin-4-carboxylic

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 46% (0,49 g, chất rắn màu vàng) từ methyl 2-isobutyramido-6-methylpyrimidin-4-carboxylat (1,1 g, 4,7 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Axit carboxylic-4.

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO-d_6) delta 10,89 (1H, br.s), 7,55 (1H, s), 2,84 (1H, septet, $J = 7,3$ Hz), 2,47 (3H, s), 1,10 (6H, d, $J = 7,3$ Hz), MS (ESI) m/z : 224 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Axit carboxylic-15: axit
2-(2-hydroxy-2-methylpropanamido)-6-methylisonicotinic

Bước 1: methyl 2-(2-axetoxy-2-methylpropanamido)-6-methylisonicotinat

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 80% (0,89 g, chất rắn màu vàng) từ methyl 2-clo-6-methylisonicotinat (0,70 g, 3,8 mmol) và 1-amino-2-methyl-1-oxopropan-2-yl axetat bằng cách tương tự như ở bước -1 đối với Axit carboxylic-4.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) delta 8,58 (1H, s), 8,34 (1H, br.s), 7,50 (1H, s), 3,93 (3H s), 2,52 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,73 (6H, s), MS (ESI) m/z : 295 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Bước 2: axit 2-(2-hydroxy-2-methylpropanamido)-6-methylisonicotinic

Hợp chất có tên như trên được điều chế với hiệu suất 80% (0,54 g, chất rắn màu trắng) từ methyl 2-(2-axetoxy-2-methylpropanamido)-6-methylisonicotinat (0,83 g, 2,8 mmol, Bước 1) bằng cách tương tự như ở bước -2 đối với Axit carboxylic-4.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) delta 9,50 (1H, br.s), 8,39 (1H, s), 7,45 (1H, s), 6,07 (1H, br.s), 2,48 (3H, s), 1,37 (6H, s), MS (ESI) m/z : 239 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Phân tổng hợp hợp chất theo sáng chế

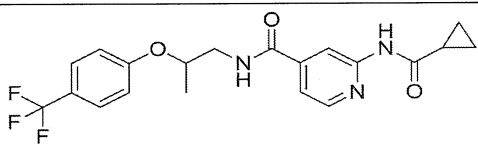
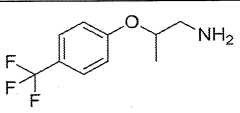
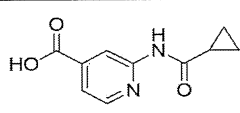
Ví dụ 1: 2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(4-(triflometyl)phenoxy)propyl)isonicotinamit

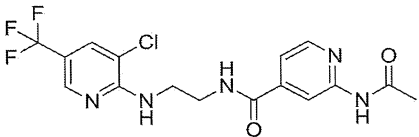
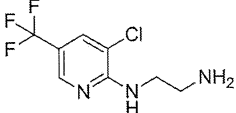
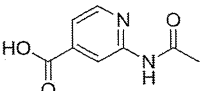
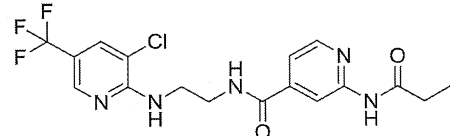
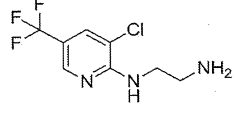
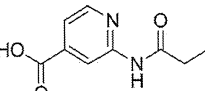
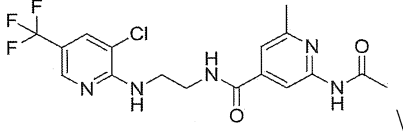
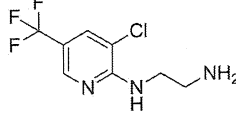
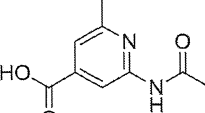
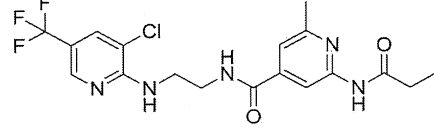
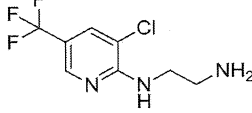
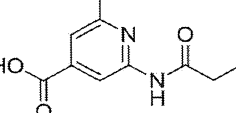
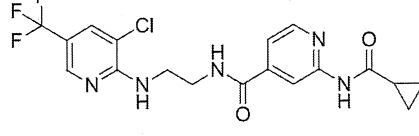
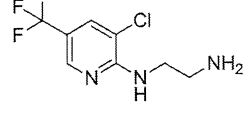
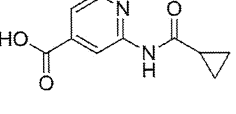
Hỗn hợp của 2-(4-(triflometyl)phenoxy)propan-1-amin (15 mg, 0,068 mmol, Amin-1), axit 2-(xyclopropanecarboxamido)isonicotinic (14 mg, 0,068 mmol, Axit carboxylic-2) và N,N-diisopropyletylamin (0,047 mL, 0,27 mmol) trong DMF (1 mL) được thêm HBTU (39 mg, 0,10 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy ở 60°C trong 2 giờ, hỗn hợp được pha loãng với EtOAc (6 mL), được rửa với nước, và được làm khô qua natri sulfat. Lớp hữu cơ được tinh sạch bằng sắc ký cột trên NH-silica gel rửa giải với EtOAc và sau đó bằng điều chế LC-MS để thu 8,6 mg hợp chất có tên như trên.

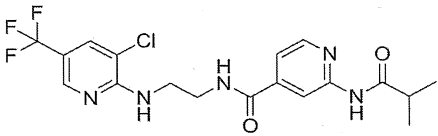
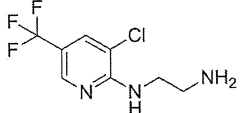
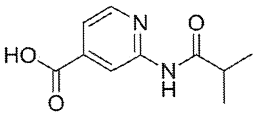
Các ví dụ khác được điều chế dựa theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong ví dụ 1, sử dụng amin thích hợp và axit carboxylic (xem bảng 2). Các chất phản ứng là các vật liệu có sẵn trên thị trường hoặc được thu nhận bằng các phương pháp tiêu chuẩn phổ biến với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, nếu không thì được ghi chú như ở phần tổng hợp hợp chất trung gian.

MS quan sát được (chế độ dương hoặc âm) và thời gian lưu bằng LC-MS của tất cả các ví dụ được mô tả trong bảng 3. Mỗi cấu trúc hóa học của phần amin cho sự tổng hợp ở các ví dụ được mô tả như là bazơ tự do trong bảng 2. ¹H-NMR của các ví dụ 2, 7, 13, 15, 22, 35, 42, 53, 68 và 96 được thể hiện trong bảng 4.

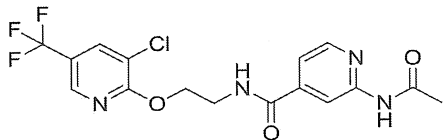
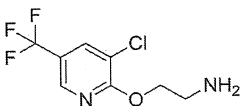
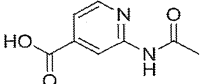
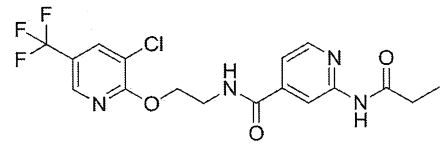
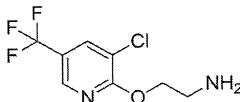
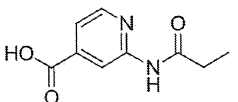
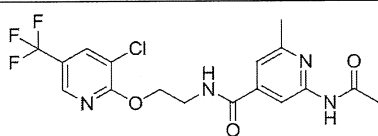
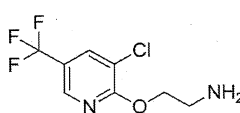
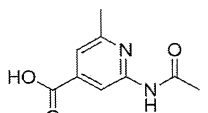
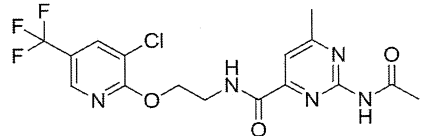
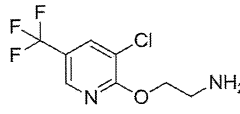
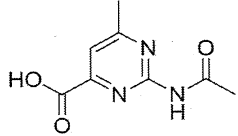
Bảng 2-1

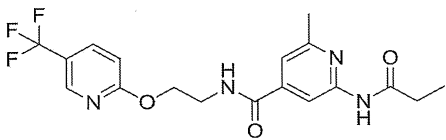
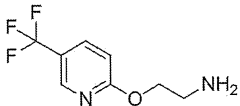
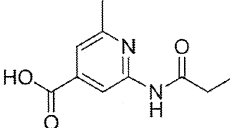
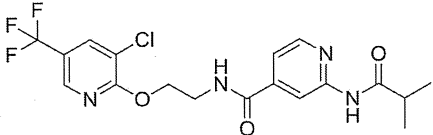
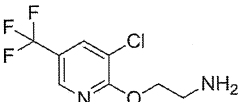
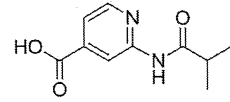
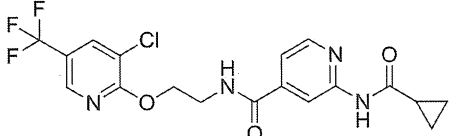
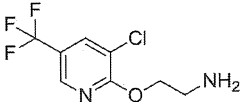
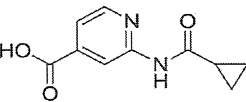
Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 1	 Amin-1	 Axit carboxylic-2

2-(xyclopropancoarboxamido)-N-(2-(4-(triflometyl)p henoxy)propyl)isonicotinamit		
 Ví dụ 2 2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-y l)amino)etyl)isonicotiamit	 Amin-2	 Axit carboxylic-16
 Ví dụ 3 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl) -2-propionamidoisonicotiamit	 Amin-2	 Axit carboxylic-1
 Ví dụ 4 2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-y l)amino)etyl)-6-metylisonicotiamit	 Amin-2	 Axit carboxylic-4
 Ví dụ 5 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl) -2-methyl-6-propionamidoisonicotiamit	 Amin-2	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 6 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)	 Amin-2	 Axit carboxylic-2

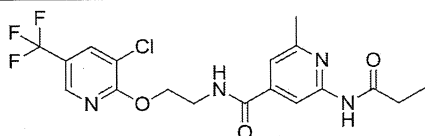
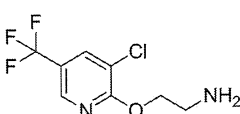
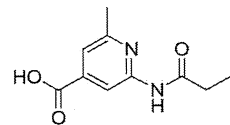
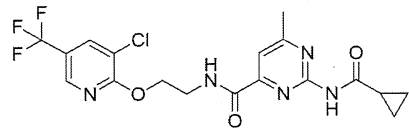
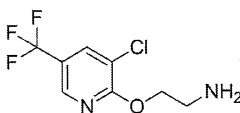
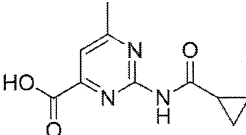
-2-(xyclopropancoaxamido)isonicotinamit		
 Ví dụ 7 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit	 Amin-2	 Axit carboxylic-3

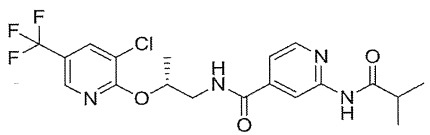
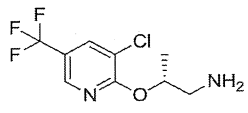
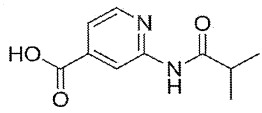
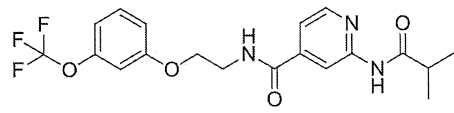
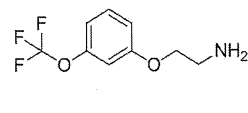
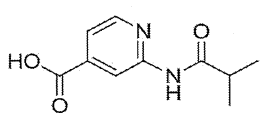
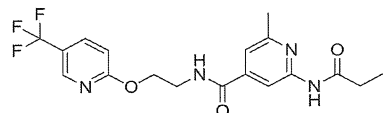
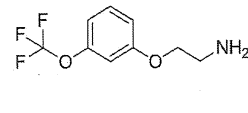
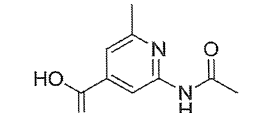
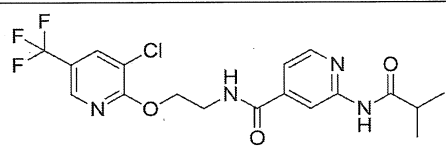
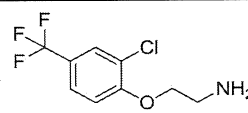
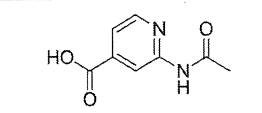
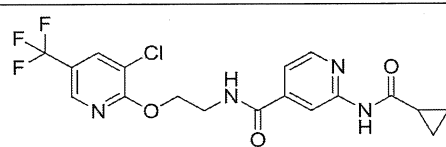
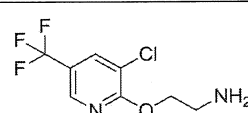
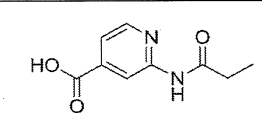
Bảng 2-2

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 8 2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-16
 Ví dụ 9 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-propionamidoisonicotiamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-1
 Ví dụ 10 2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-6-metylisonicotinamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-4
 Ví dụ 11 2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-12

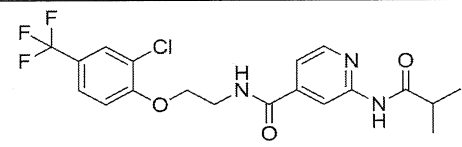
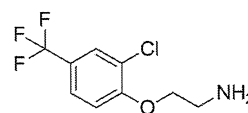
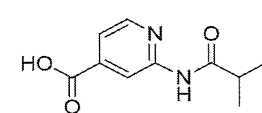
 Ví dụ 12 2-metyl-6-propionamido-N-(2-((5-(triflometyl)p yridin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit	 Amin-4	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 13 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 14 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-(xyclopropancoaxamido) isonicotinamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-2

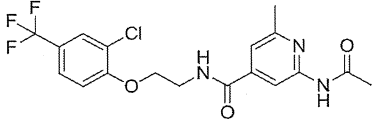
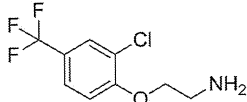
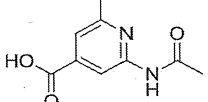
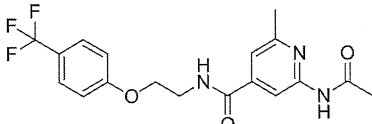
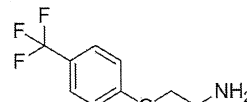
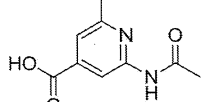
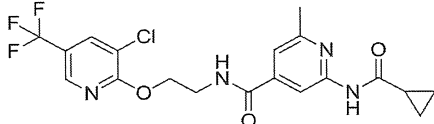
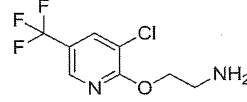
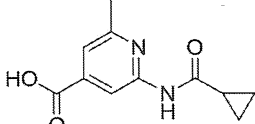
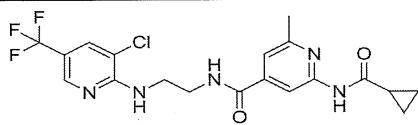
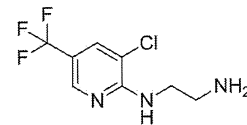
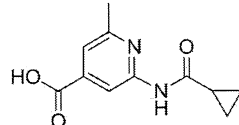
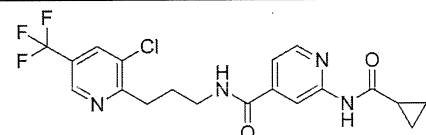
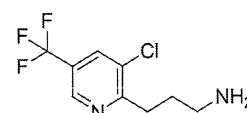
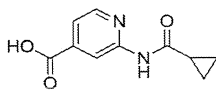
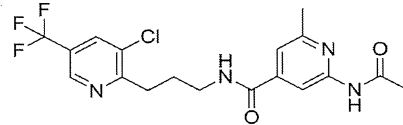
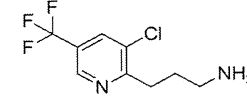
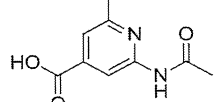
Bảng 2-3

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 15 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy) etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotiamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 16 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl) -2-(xyclopropancoaxamido)-6-metylpyrimidi n-4-coaxamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-6

 Ví dụ 17 (R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramidoisonicotiamit	 Amin-5	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 18 2-isobutyramido-N-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-6	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 19 2-axetamido-6-metyl-N-(2-(3-(triflometoxy)phe noxy)etyl)isonicotinamit	 Amin-6	 Axit carboxylic-4
 Ví dụ 20 2-axetamido-N-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)et yl)isonicotinamit	 Amin-7	 Axit carboxylic-16
 Ví dụ 21 N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-propi onamidoisonicotinamit	 Amin-7	 Axit carboxylic-1

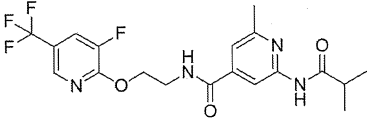
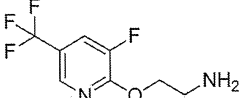
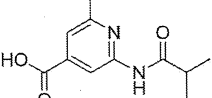
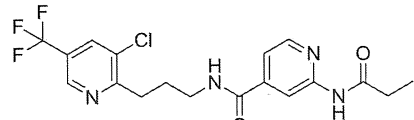
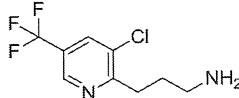
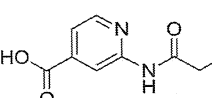
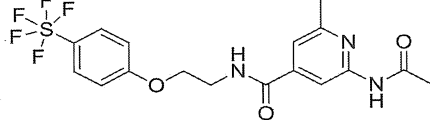
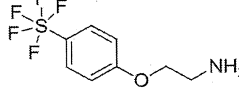
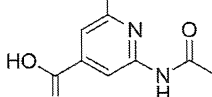
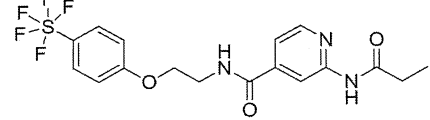
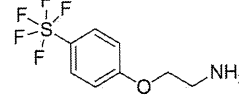
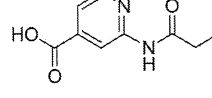
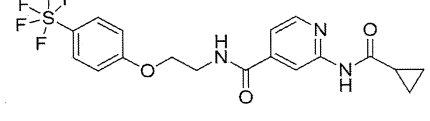
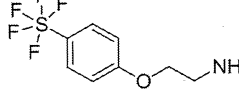
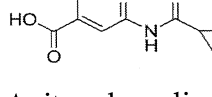
Bảng 2-4

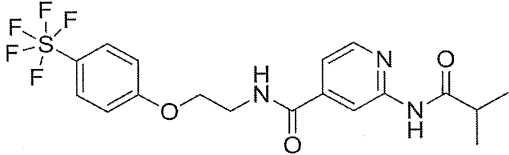
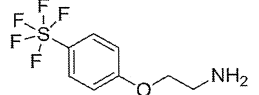
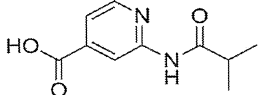
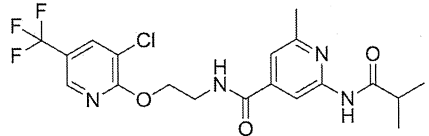
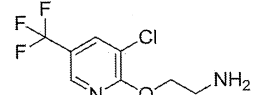
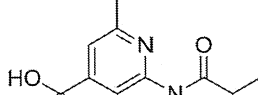
Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 22	 Amin-7	 Axit carboxylic-3

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotiamit		
 Ví dụ 23 2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotiamit	 Amin-7	 Axit carboxylic-4
 Ví dụ 24 2-axetamido-6-metyl-N-(2-(4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-8	 Axit carboxylic-4
 Ví dụ 25 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-(xyclopropancoaxamido)-6-metylisonicotiamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-11
 Ví dụ 26 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-(xyclopropancoaxamido)-6-metylisonicotiamit	 Amin-2	 Axit carboxylic-11
 Ví dụ 27 N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-2-(xyclopropancoaxamido)isonicotiamit	 Amin-9	 Axit carboxylic-2
 Ví dụ 28	 Amin-9	 Axit carboxylic-4

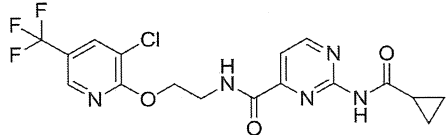
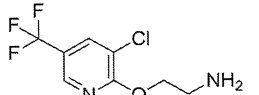
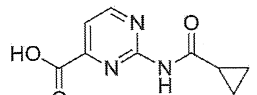
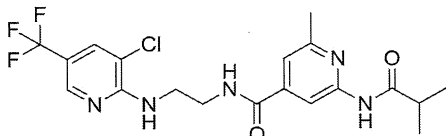
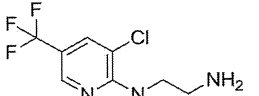
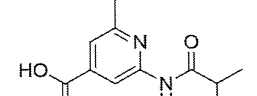
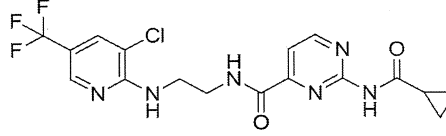
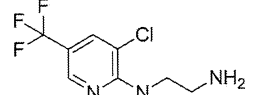
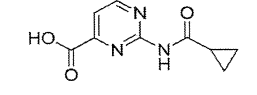
2-axetamido-N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-6-metylisonicotiamit		
--	--	--

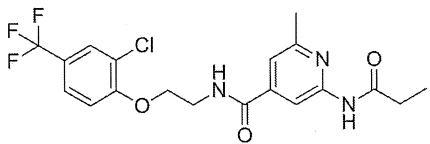
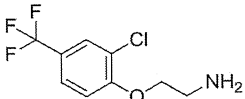
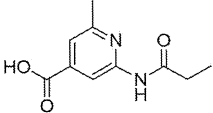
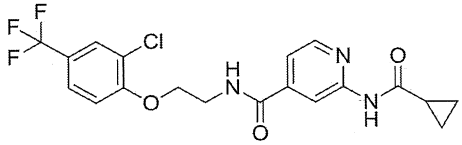
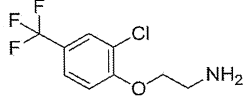
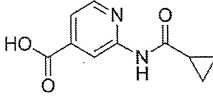
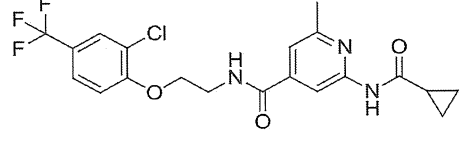
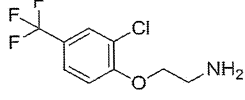
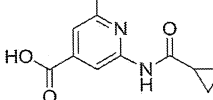
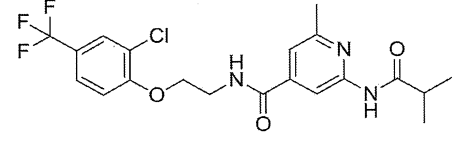
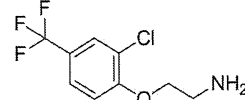
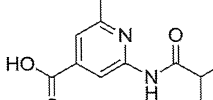
Bảng 2-5

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 29 N-(2-((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotiamit	 Amin-10	 Axit carboxylic-5
 Ví dụ 30 N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-2-propionamisoisonicotiamit	 Amin-9	 Axit carboxylic-1
 Ví dụ 31 2-axetamido-6-metyl-N-(2-(4-(pentafluosulfanyl)phenoxy)ethyl)isonicotiamit	 Amin-11	 Axit carboxylic-4
 Ví dụ 32 2-propionamido-N-(2-(4-(pentafluosulfanyl)phen oxy)ethyl)isonicotiamit	 Amin-11	 Axit carboxylic-1
 Ví dụ 33 2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(4-(pentafluosulfanyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamid	 Amin-11	 Axit carboxylic-2

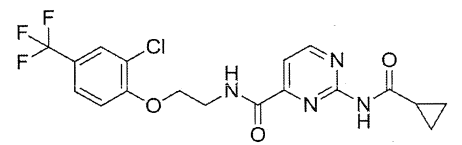
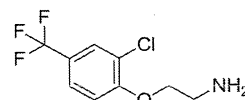
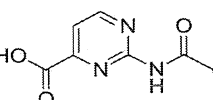
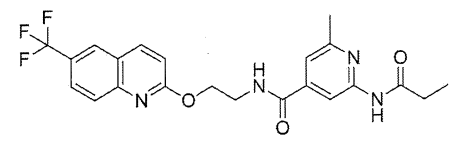
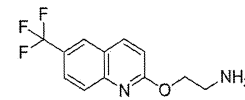
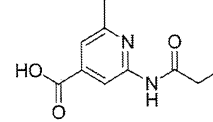
 Ví dụ 34 2-isobutyramido-N-(2-(4-(pentafluorosulfonyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamidit	 Amin-11	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 35 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotiamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-5

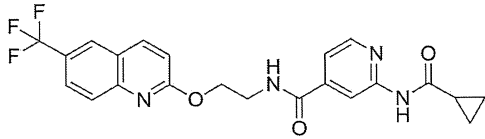
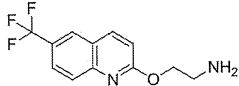
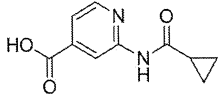
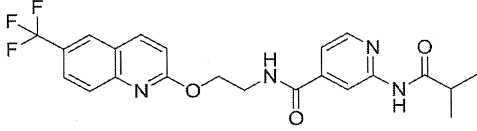
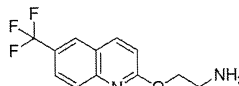
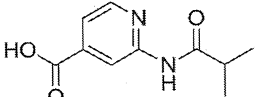
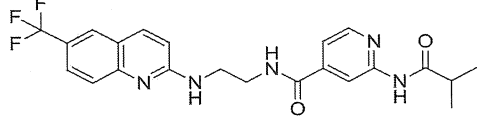
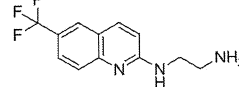
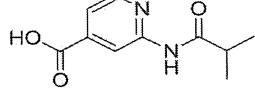
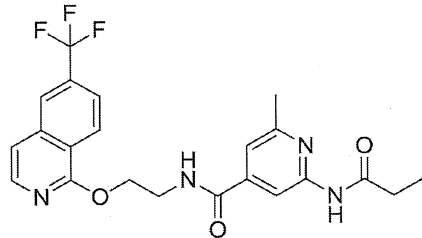
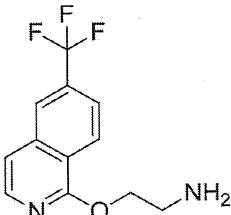
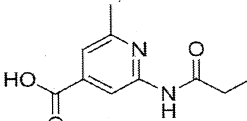
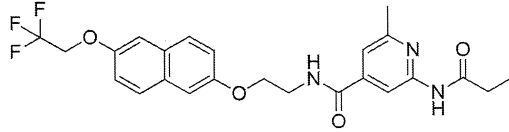
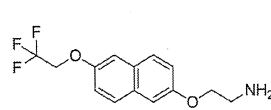
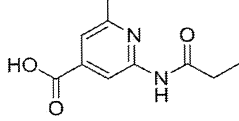
Bảng 2-6

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 36 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)pyrimidin-4-carboxamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-7
 Ví dụ 37 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotiamit	 Amin-2	 Axit carboxylic-5
 Ví dụ 38 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)pyrimidin-4-carboxamit	 Amin-2	 Axit carboxylic-7

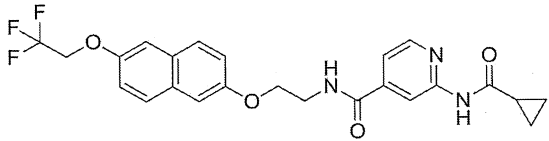
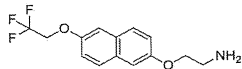
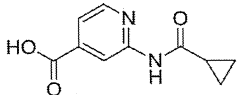
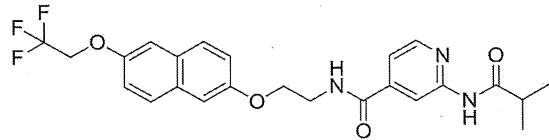
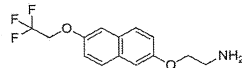
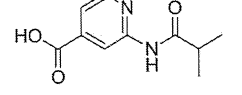
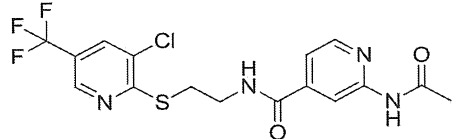
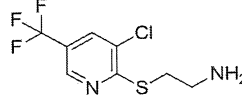
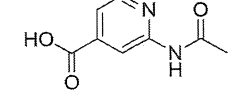
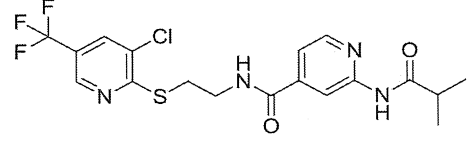
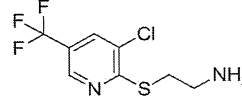
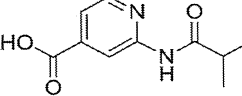
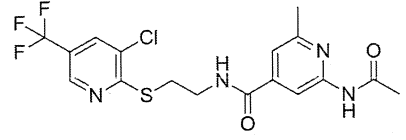
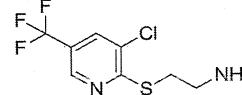
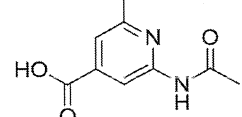
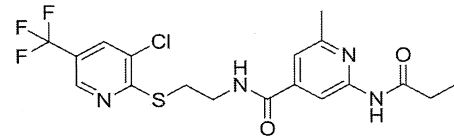
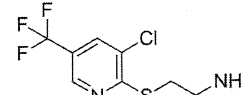
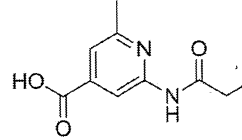
 Ví dụ 39 N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotiamit	 Amin-7	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 40 N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xycl opropancarboxamido)isonicotinamit	 Amin-7	 Axit carboxylic-2
 Ví dụ 41 N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xycl opropancarboxamido)-6-metylisonicotinamit	 Amin-7	 Axit carboxylic-11
 Ví dụ 42 N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobu tyramido-6-metylisonicotiamit	 Amin-7	 Axit carboxylic-5

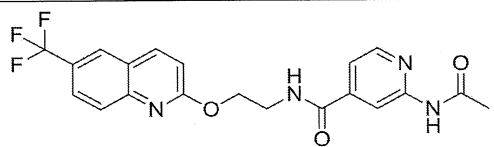
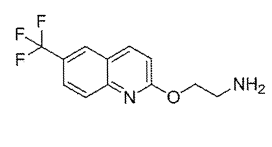
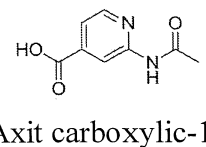
Bảng 2-7

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 43 N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xycl opropancarboxamido)pyrimidin-4-carboxamit	 Amin-7	 Axit carboxylic-7
	 Amin-12	

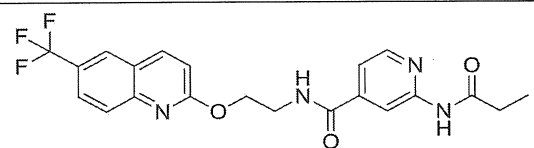
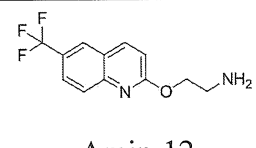
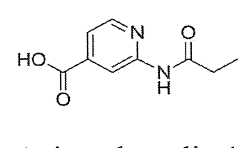
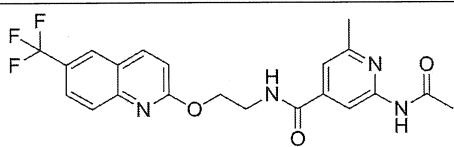
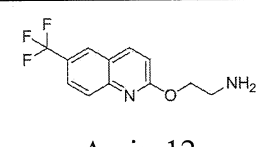
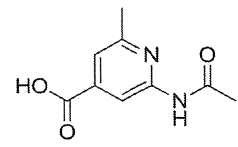
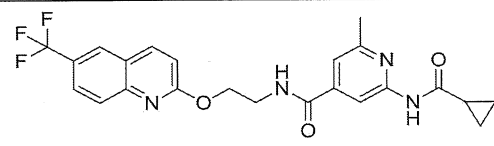
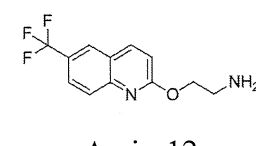
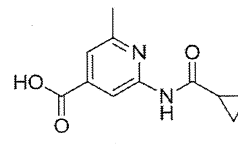
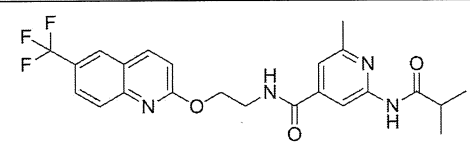
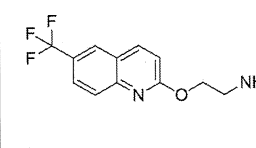
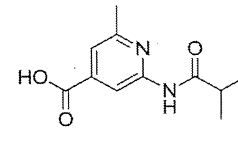
Ví dụ 44 2-metyl-6-propionamido-N-(2-(((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotiamit		Axit carboxylic-10
 Ví dụ 45 2-(xyclopropancoarboxamido)-N-(2-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit	 Amin-12	 Axit carboxylic-2
 Ví dụ 46 2-isobutyramido-N-(2-(((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-12	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 47 2-isobutyramido-N-(2-(((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)amino)etyl)isonicotinamit	 Amin-13	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 48 2-metyl-6-propionamido-N-(2-(((6-(triflometyl)isquinolin-1-yl)oxy)etyl)isonicotinamit	 Amin-14	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 49 2-metyl-6-propioamido-N-(2-(((6-(2,2,2-trifloetoxy)naphtalen-2-yl)oxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-15	 Axit carboxylic-10

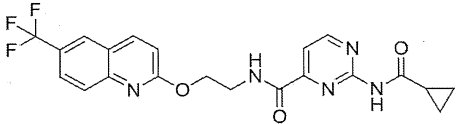
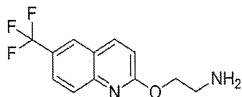
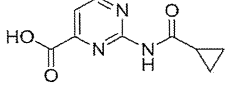
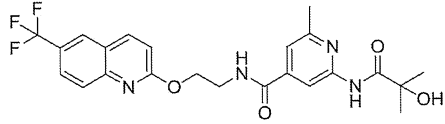
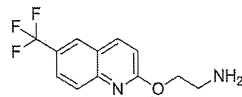
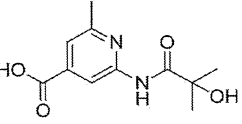
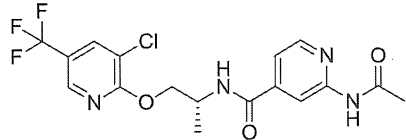
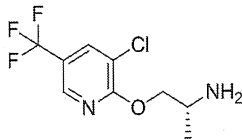
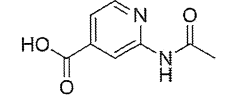
Bảng 2-8

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 50 2-(cyclopropanecarboxamido)-N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroethoxy)naphthalen-2-yl)oxy)ethyl)isonicotinamide	 Amin-15	 Axit carboxylic-2
 Ví dụ 51 2-isobutyramido-N-(2-((6-(2,2,2-trifluoroethoxy)naphthalen-2-yl)oxy)ethyl)isonicotinamide	 Amin-15	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 52 2-acetamido-N-(2-((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)thio)ethyl)isonicotinamide	 Amin-16	 Axit carboxylic-16
 Ví dụ 53 N-(2-((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)thio)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinamide	 Amin-16	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 54 2-acetamido-N-(2-((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)thio)ethyl)-6-methylisonicotinamide	 Amin-16	 Axit carboxylic-4
 Ví dụ 55 2-((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)thio)ethyl N-(2-((6-methylisonicotin-2-yl)carbamoyl)amino)isonicotinamide	 Amin-16	 Axit carboxylic-4

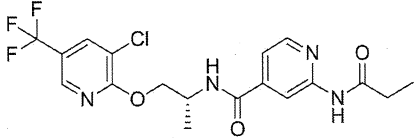
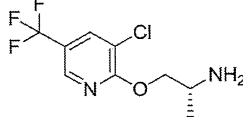
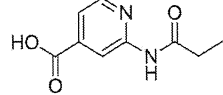
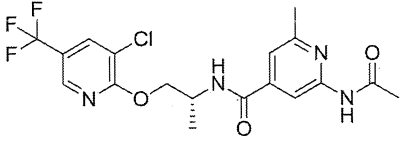
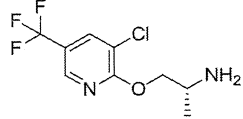
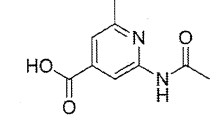
Ví dụ 55 N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit		Axit carboxylic-10
 Ví dụ 56 2-axetamido-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-12	 Axit carboxylic-16

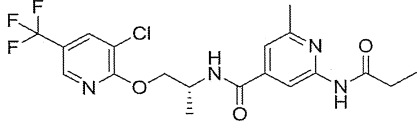
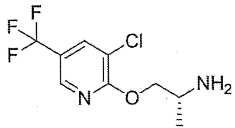
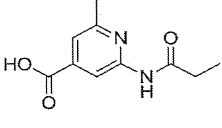
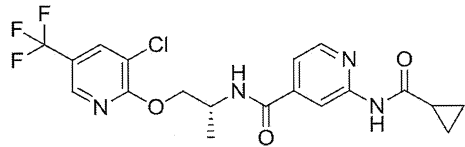
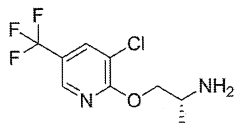
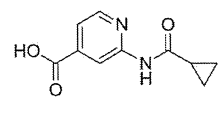
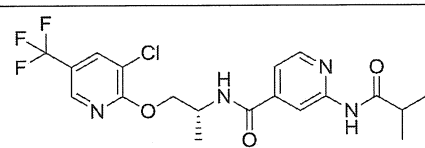
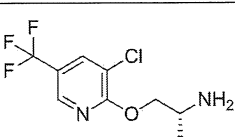
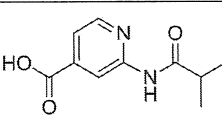
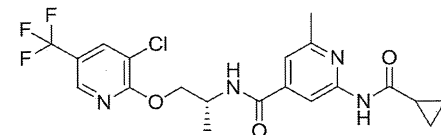
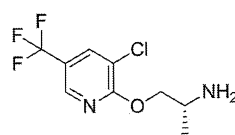
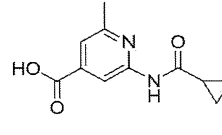
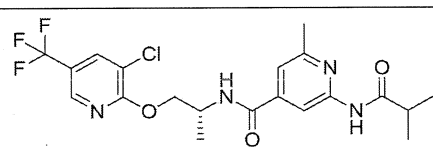
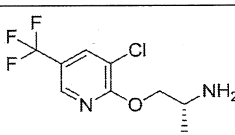
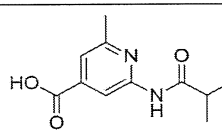
Bảng 2-9

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 57 2-propionamido-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-12	 Axit carboxylic-1
 Ví dụ 58 2-axetamido-6-metyl-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-12	 Axit carboxylic-4
 Ví dụ 59 2-(xyclopropancarboxamido)-6-metyl-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit	 Amin-12	 Axit carboxylic-11
 Ví dụ 60 2-isobutyramido-6-metyl-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-12	 Axit carboxylic-5

 Ví dụ 61 2-(cyclopropylcarboxamido)-N-(2-((6-(trifluoromethyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)pyrimidin-4-carboxamide	 Amin-12	 Axit carboxylic-7
 Ví dụ 62 2-(2-hydroxy-2-methylpropanamido)-6-methyl-N-(2-((6-(trifluoromethyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotinamide	 Amin-12	 Axit carboxylic-15
 Ví dụ 63 (R)-2-axetamido-N-(1-((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)isonicotinamide	 Amin-17	 Axit carboxylic-16

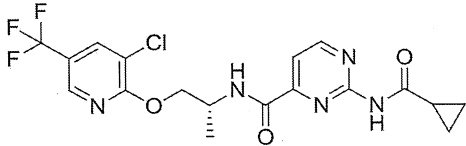
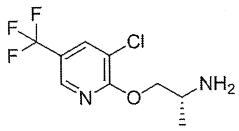
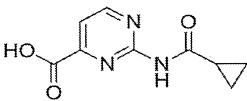
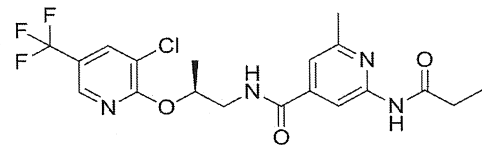
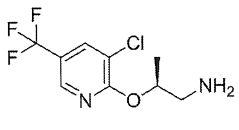
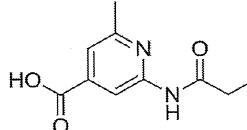
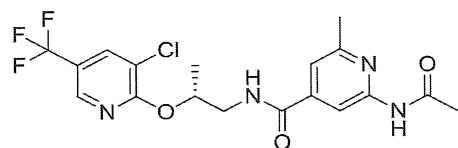
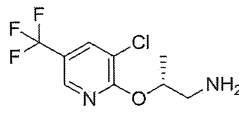
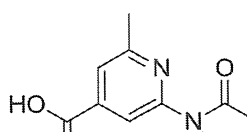
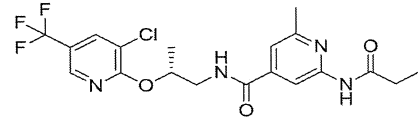
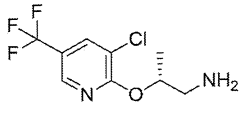
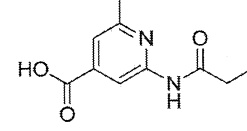
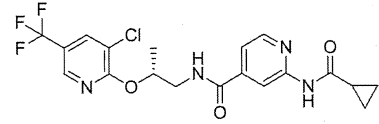
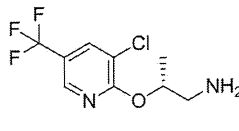
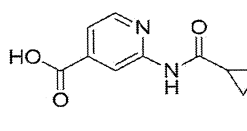
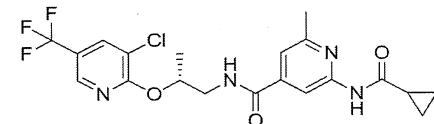
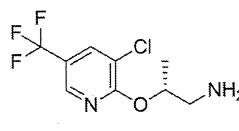
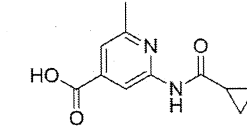
Bảng 2-10

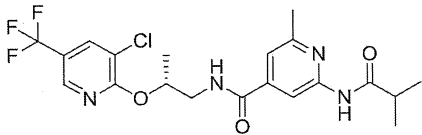
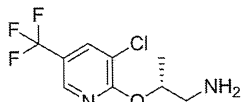
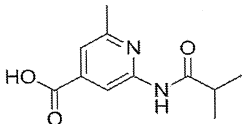
Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 64 (R)-N-(1-((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-propionamidoisonicotinamide	 Amin-17	 Axit carboxylic-1
 Ví dụ 65 (R)-2-axetamido-N-(1-((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-6-methylisonicotinamide	 Amin-17	 Axit carboxylic-4

 Ví dụ 66 (R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotin amit	 Amin-17	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 67 (R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropancarboxamido)isonicotiamit	 Amin-17	 Axit carboxylic-2
 Ví dụ 68 (R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-isobutyramidoisonicotiamit	 Amin-17	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 69 (R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylisonicotiamit	 Amin-17	 Axit carboxylic-11
 Ví dụ 70 (R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-isobutyramido-6-metylisonicotiamit	 Amin-17	 Axit carboxylic-5

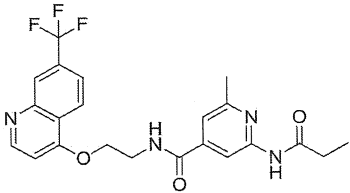
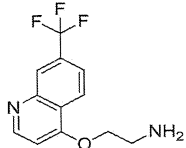
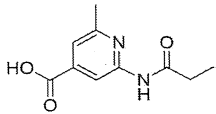
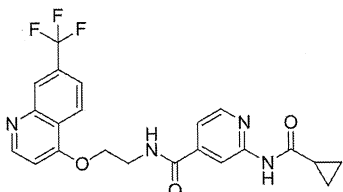
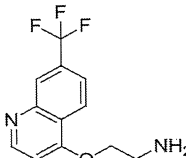
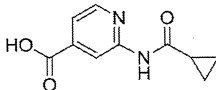
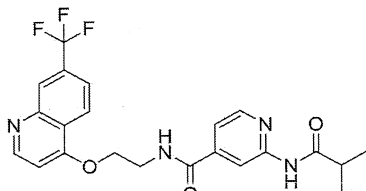
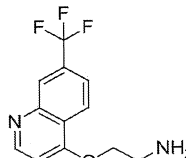
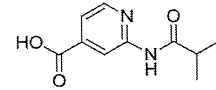
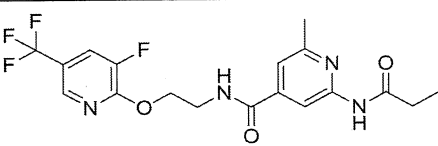
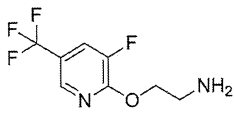
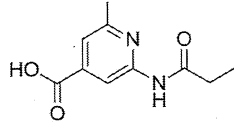
Bảng 2-11

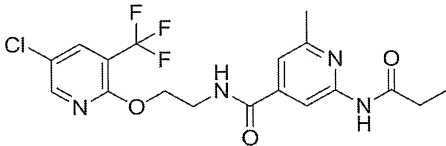
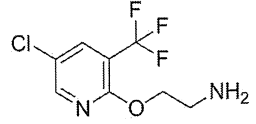
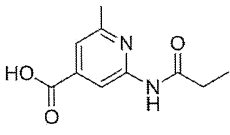
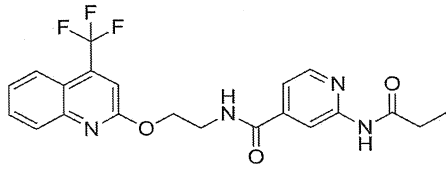
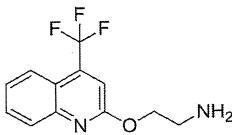
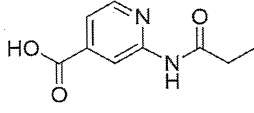
Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
-------	---------------	---------------

 Ví dụ 71 (R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy) propan-2-yl)-2-(xyclopropan carboxamido)pyrimidin-4-carboxamit	 Amin-17	 Axit carboxylic-7
 Ví dụ 72 (S)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy) propyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotiamit	 Amin-18	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 73 (R)-2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl) pyridin-2-yl)oxy)propyl)-6-metylisonicotiamit	 Amin-5	 Axit carboxylic-4
 Ví dụ 74 (R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy) propyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotiamit	 Amin-5	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 75 (R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy) propyl)-2-(xyclopropanecarboxamido) isonicotiamit	 Amin-5	 Axit carboxylic-2
 Ví dụ 76 (R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)	 Amin-5	 Axit carboxylic-11

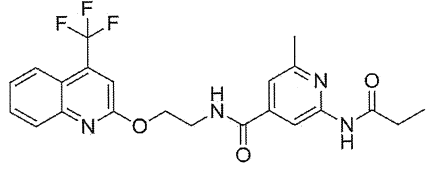
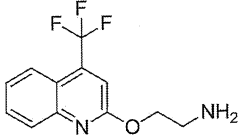
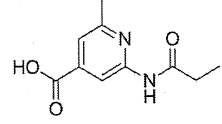
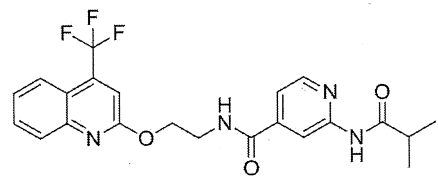
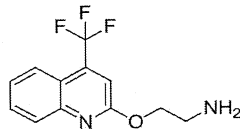
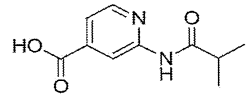
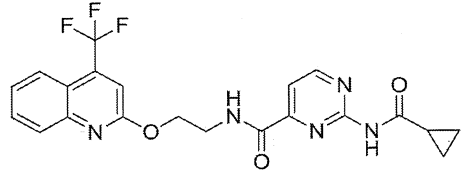
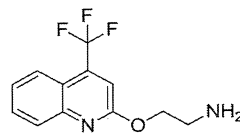
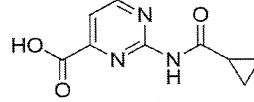
)propyl)-2-(xyclopropancoarboxamido)-6-metylisonicotiamit		
 Ví dụ 77 (R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-isobutyramido-6-metylisonicotiamit	 Amin-5	 Axit carboxylic-5

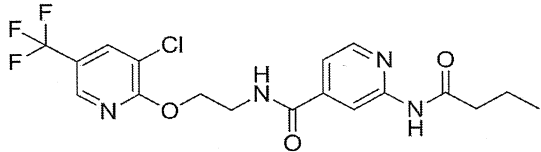
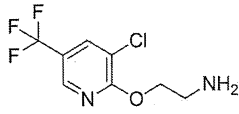
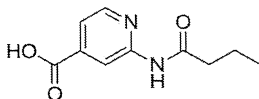
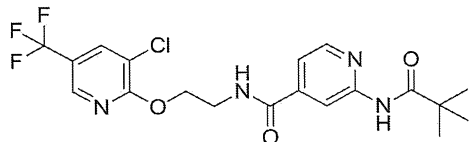
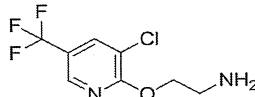
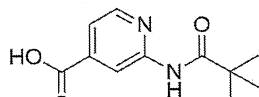
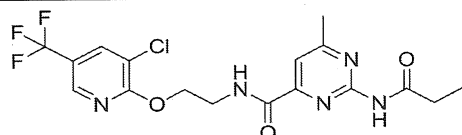
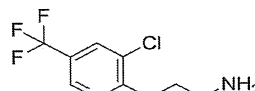
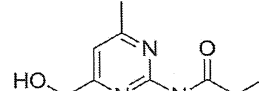
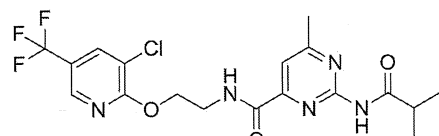
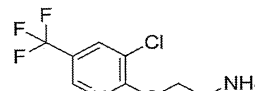
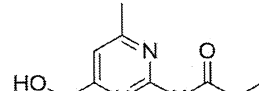
Bảng 2-12

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 78 2-metyl-6-propionamido-N-(2-((7-(triflometyl)quinolin-4-yl)oxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-19	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 79 2-(xyclopropancoarboxamido)-N-(2-((7-(triflometyl)quinolin-4-yl)oxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-19	 Axit carboxylic-2
 Ví dụ 80 2-isobutyramido-N-(2-((7-(triflometyl)quinolin-4-yl)oxy)etyl)isonicotinamit	 Amin-19	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 81	 Amin-10	 Axit carboxylic-10

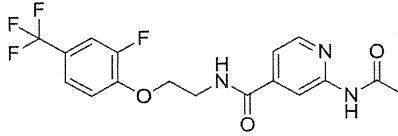
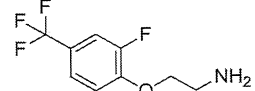
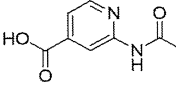
N-(2-((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-methyl-6-propionamidoisonicotiamit		
 Ví dụ 82 N-(2-((5-chloro-3-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-methyl-6-propionamidoisonicotiamit	 Amin-20	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 83 2-propionamido-N-(2-((4-(trifluoromethyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotiamit	 Amin-21	 Axit carboxylic-1

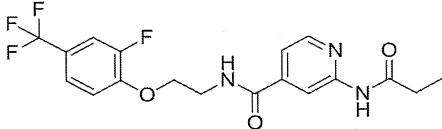
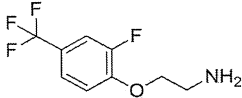
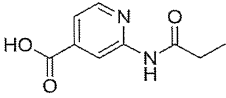
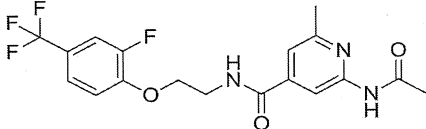
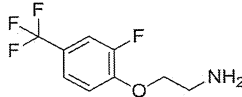
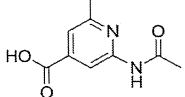
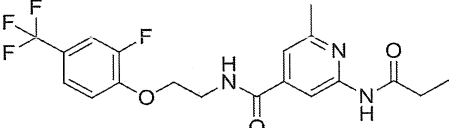
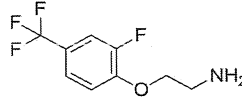
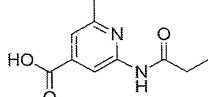
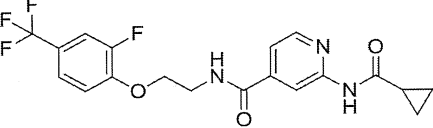
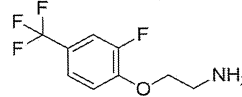
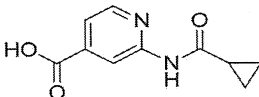
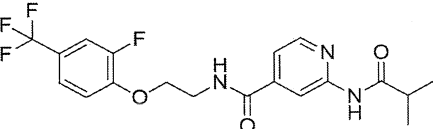
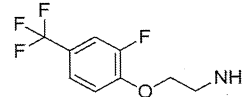
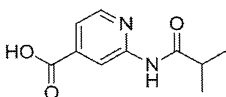
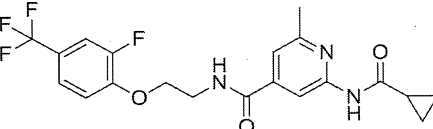
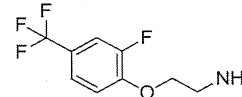
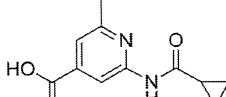
Bảng 2-13

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 84 2-methyl-6-propionamido-N-(2-((4-(trifluoromethyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotiamit	 Amin-21	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 85 2-isobutyramido-N-(2-((4-(trifluoromethyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotiamit	 Amin-21	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 86	 Amin-21	 Axit carboxylic-7

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-((4-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)pyrimidin-4-carboxamit		
 Ví dụ 87 2-butylamido-N-(2-((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotiamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-8
 Ví dụ 88 N-(2-((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-pivalamidoisonicotiamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-9
 Ví dụ 89 N-(2-((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-6-methyl-2-propionamidopyrimidin-4-carboxamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-13
 Ví dụ 90 N-(2-((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-methylpyrimidin-4-carboxamit	 Amin-3	 Axit carboxylic-14

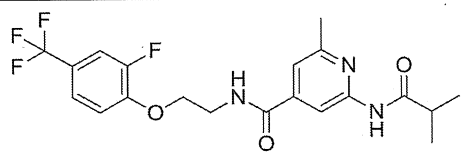
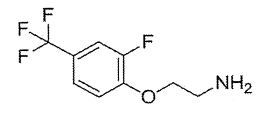
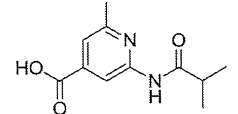
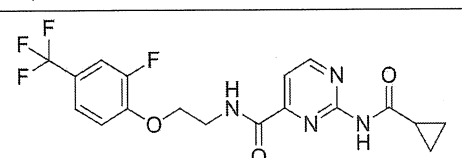
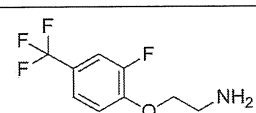
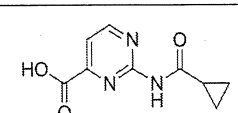
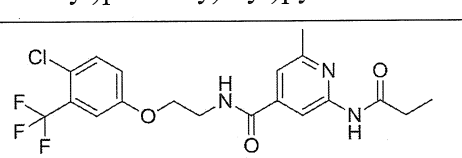
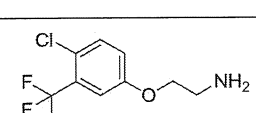
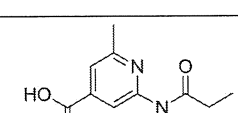
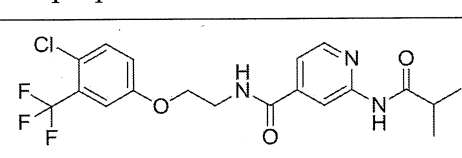
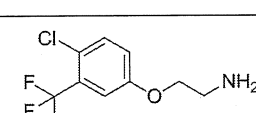
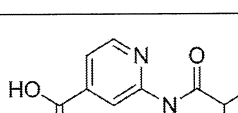
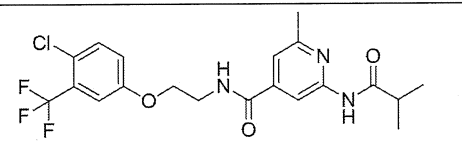
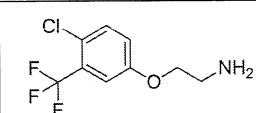
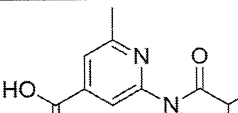
Bảng 2-14

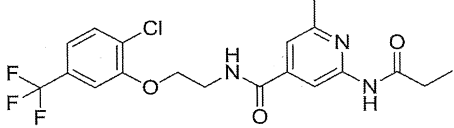
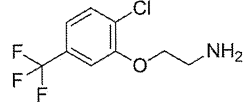
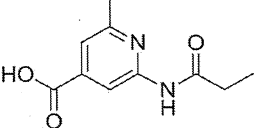
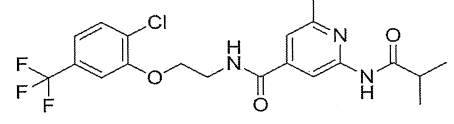
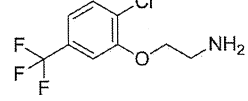
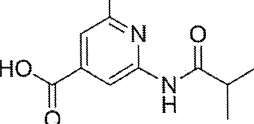
Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 91	 Amin-22	 Axit carboxylic-16

2-axetamido-N-(2-(2-flo-4(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotiamit		
 Ví dụ 92 N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotiamit	 Amin-22	 Axit carboxylic-1
 Ví dụ 93 2-axetamido-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotiamit	 Amin-22	 Axit carboxylic-4
 Ví dụ 94 N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotiamit	 Amin-22	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 95 2-(xyclopropancoaxamido)-N-(2-(2-flo-4(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-22	 Axit carboxylic-2
 Ví dụ 96 N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotiamit	 Amin-22	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 97	 Amin-22	 Axit carboxylic-11

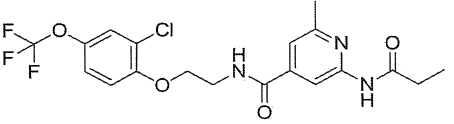
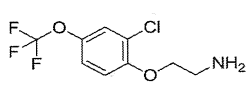
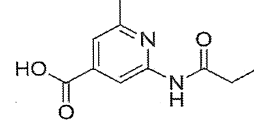
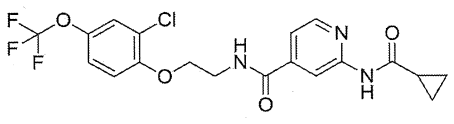
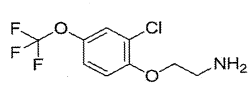
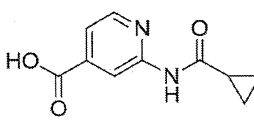
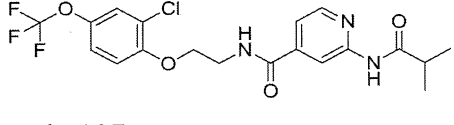
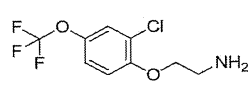
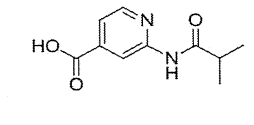
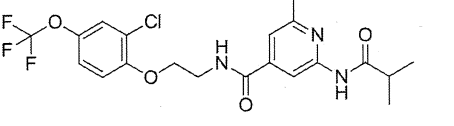
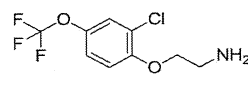
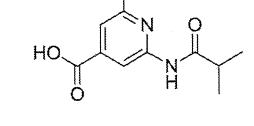
2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(trifl ometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotiamit		
--	--	--

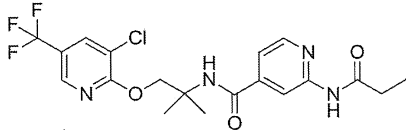
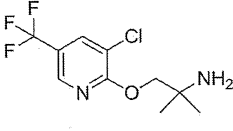
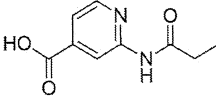
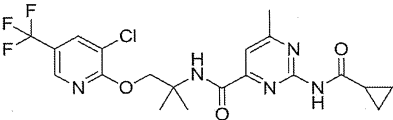
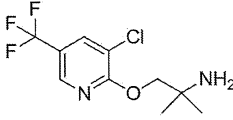
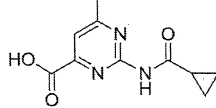
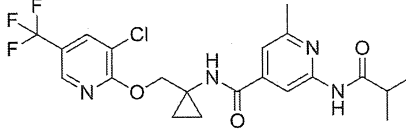
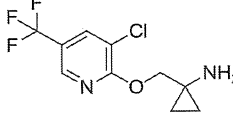
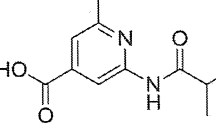
Bảng 2-15

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 98 N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobu tyramido-6-metylisonicotiamit	 Amin-22	 Axit carboxylic-5
 Ví dụ 99 2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(trifl ometyl)phenoxy)etyl)pyrimidin-4-carboxamit	 Amin-22	 Axit carboxylic-7
 Ví dụ 100 N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-mety l-6-propionamidoisonicotiamit	 Amin-23	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 101 N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobu tyramidoisonicotiamit	 Amin-23	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 102 N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobu tyramido-6-metylisonicotiamit	 Amin-23	 Axit carboxylic-5

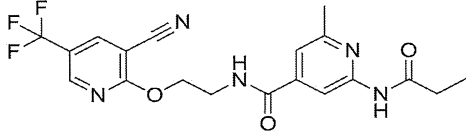
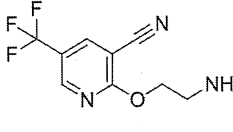
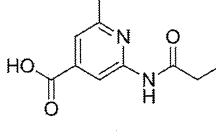
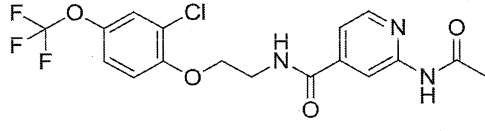
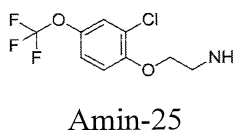
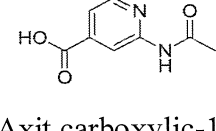
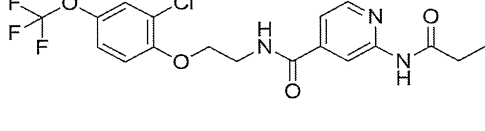
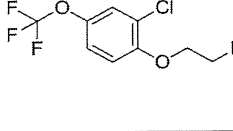
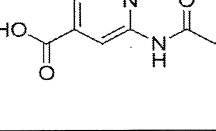
 Ví dụ 103 N-(2-(2-clo-5-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotiamit	 Amin-24	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 104 N-(2-(2-clo-5-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotiamit	 Amin-24	 Axit carboxylic-5

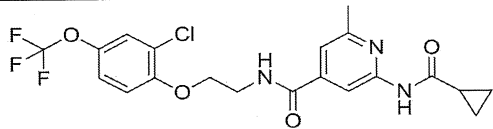
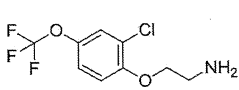
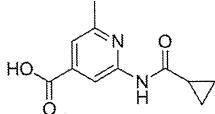
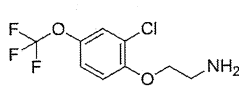
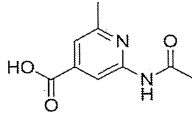
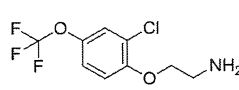
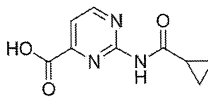
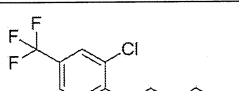
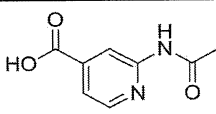
Bảng 2-16

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 105 N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotiamit	 Amin-25	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 106 N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)isonicotiamit	 Amin-25	 Axit carboxylic-2
 Ví dụ 107 N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotiamit	 Amin-25	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 108 N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotiamit	 Amin-25	 Axit carboxylic-5

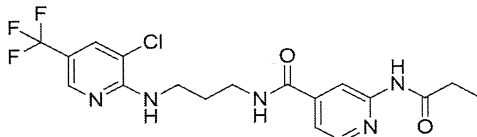
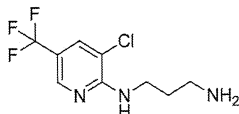
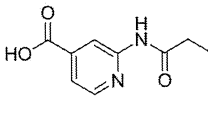
 Ví dụ 109 N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-metylpropan-2-yl)-2-propionamidoisonicotiamit	 Amin-26	 Axit carboxylic-1
 Ví dụ 110 N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-metylpropan-2-yl)-2-(xyclopropanecarboxamido)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit	 Amin-26	 Axit carboxylic-6
 Ví dụ 111 N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotiamit	 Amin-27	 Axit carboxylic-5

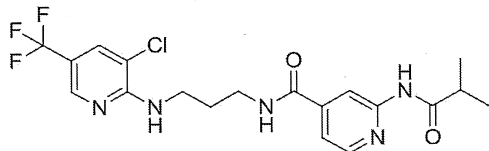
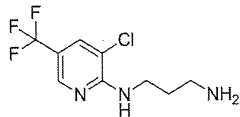
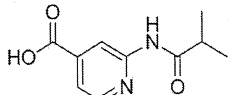
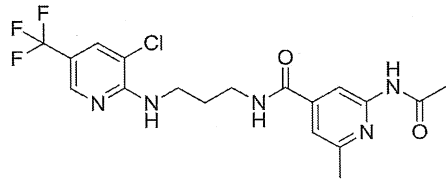
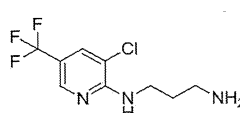
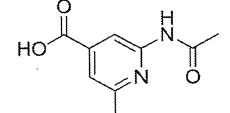
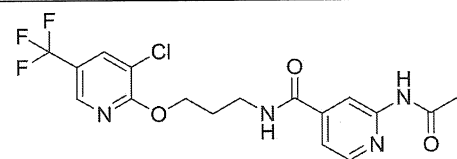
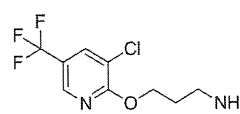
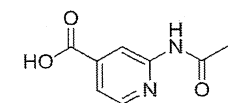
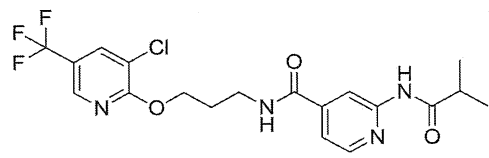
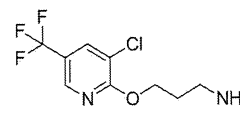
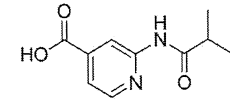
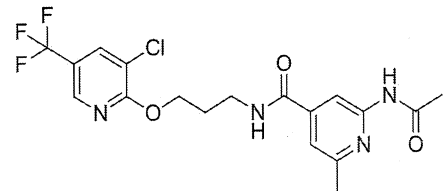
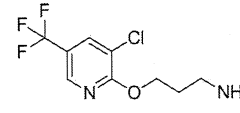
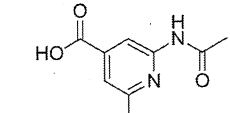
Bảng 2-17

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 112 N-(2-((3-xyano-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotiamit	 Amin-28	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 113 2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-25	 Axit carboxylic-16
		

Ví dụ 114 N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotiamit	Amin-25	Axit carboxylic-1
	 Amin-25	 Axit carboxylic-11
Ví dụ 115 N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-(xyclopropanicarboxamido)-6-metylisonicotiamit	 Amin-25	 Axit carboxylic-4
Ví dụ 116 2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-6-metylisonicotiamit	 Amin-25	 Axit carboxylic-7
Ví dụ 117 N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-(xyclopropanicarboxamido)pyrimidin-4-carboxamit	 Amin-29	 Axit carboxylic-16
Ví dụ 118 2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)isonicotiamit		

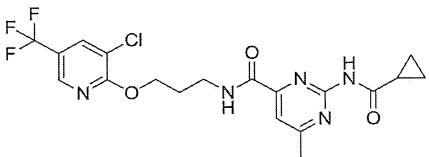
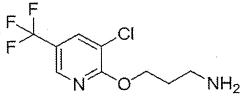
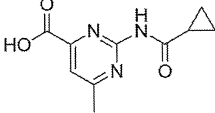
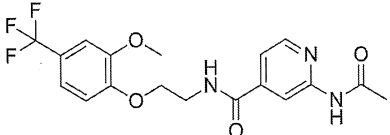
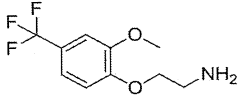
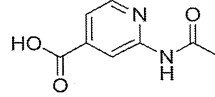
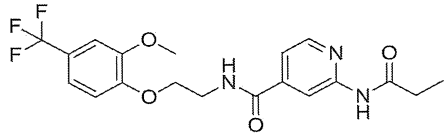
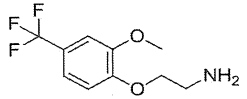
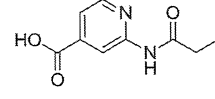
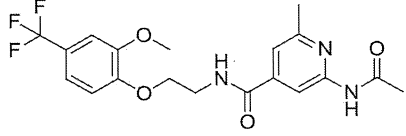
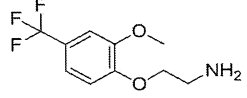
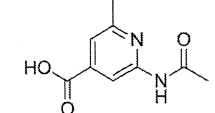
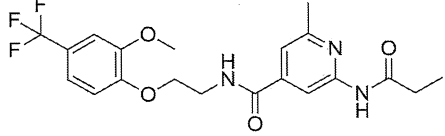
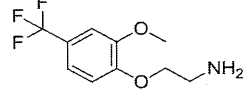
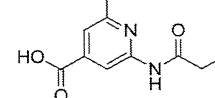
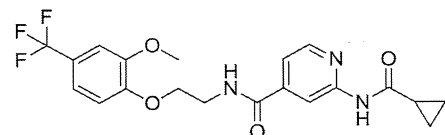
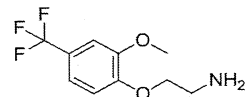
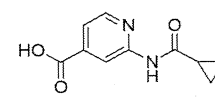
Bảng 2-18

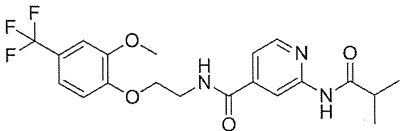
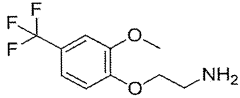
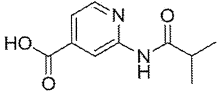
Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 119 N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-2-propionamidoisonicotiamit	 Amin-29	 Axit carboxylic-1

 Ví dụ 120 N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-2-isobutyramidoisonicotiamit	 Amin-29	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 121 2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-6-metylisonicotiamit	 Amin-29	 Axit carboxylic-4
 Ví dụ 122 2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)isonicotiamit	 Amin-30	 Axit carboxylic-16
 Ví dụ 123 N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramidoisonicotiamit	 Amin-30	 Axit carboxylic-3
 Ví dụ 124 2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-6-metylisonicotiamit	 Amin-30	 Axit carboxylic-4

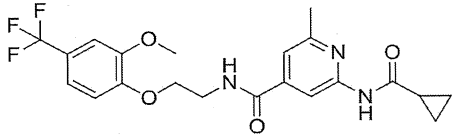
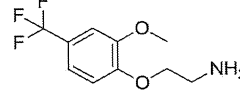
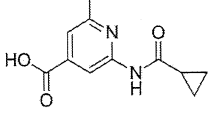
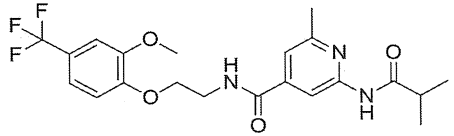
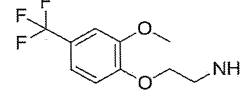
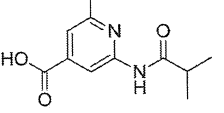
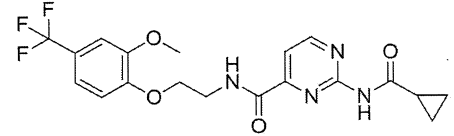
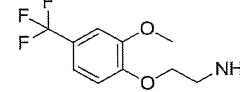
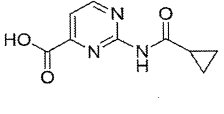
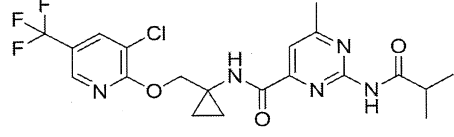
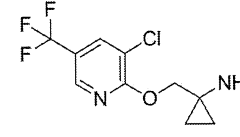
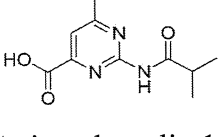
Bảng 2-19

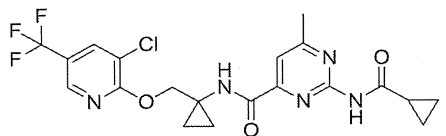
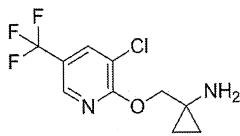
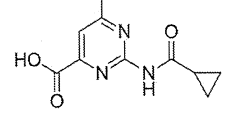
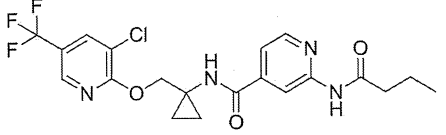
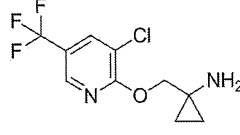
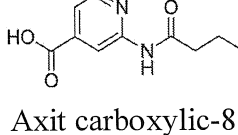
Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
-------	---------------	---------------

 Ví dụ 125 N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit	 Amin-30	 Axit carboxylic-6
 Ví dụ 126 2-axetamido-N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phe-noxi)etyl)isonicotiamit	 Amin-31	 Axit carboxylic-16
 Ví dụ 127 N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotiamit	 Amin-31	 Axit carboxylic-1
 Ví dụ 128 2-axetamido-N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotiamit	 Amin-31	 Axit carboxylic-4
 Ví dụ 129 N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotiamit	 Amin-31	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 130 2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metoxi-4-	 Amin-31	 Axit carboxylic-2

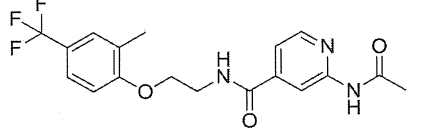
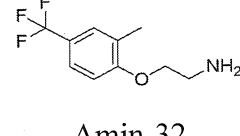
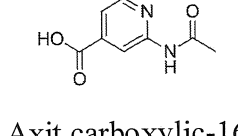
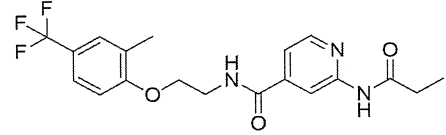
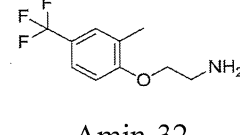
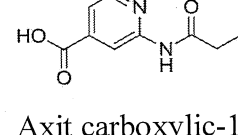
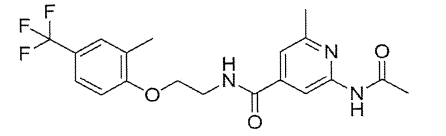
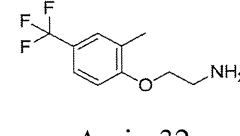
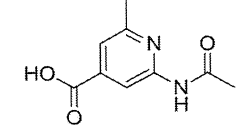
(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotiamit		
 Ví dụ 131 2-isobutyramido-N-(2-(2-methoxy-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-31	 Axit carboxylic-3

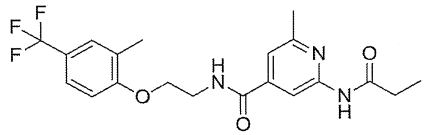
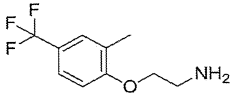
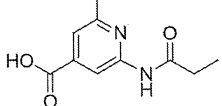
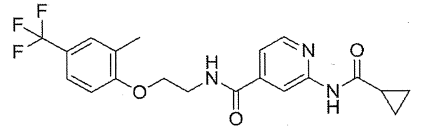
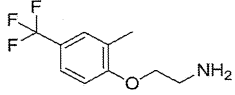
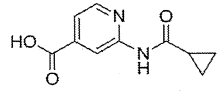
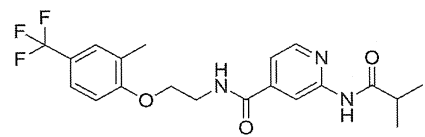
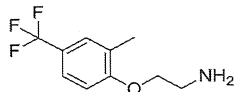
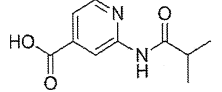
Bảng 2-20

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 132 2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-methoxy-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotiamit	 Amin-31	 Axit carboxylic-11
 Ví dụ 133 2-isobutyramido-N-(2-(2-methoxy-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotiamit	 Amin-31	 Axit carboxylic-5
 Ví dụ 134 2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-methoxy-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)pyrimidin-4-carboxamit	 Amin-31	 Axit carboxylic-7
 Ví dụ 135 N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)-2-isobutyramido-6-metylpyrimidin-4-carboxamit	 Amin-27	 Axit carboxylic-14

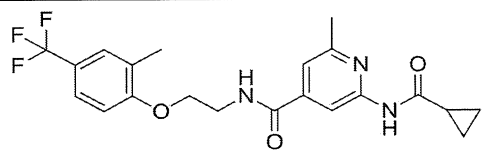
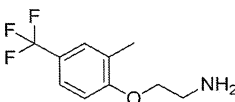
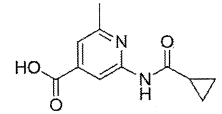
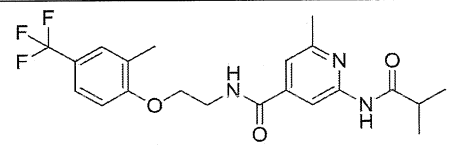
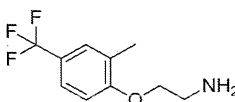
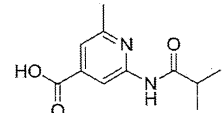
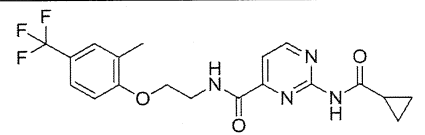
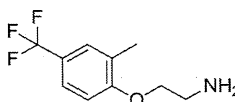
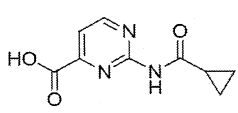
 Ví dụ 136 N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)xyclopropyl)-2-(xyclopropan carboxamido)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit	 Amin-27	 Axit carboxylic-6
 Ví dụ 137 2-butylamido-N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)xyclopropyl)isonicotinamit	 Amin-27	 Axit carboxylic-8

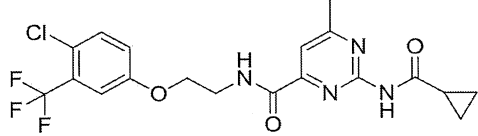
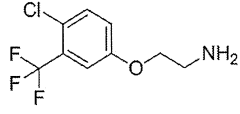
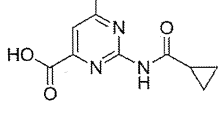
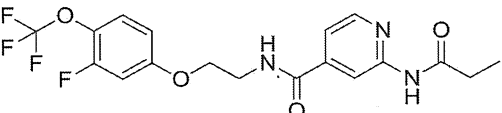
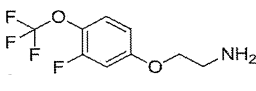
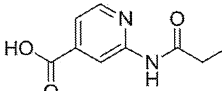
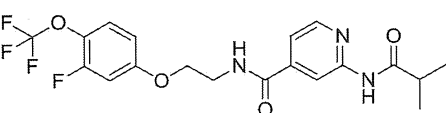
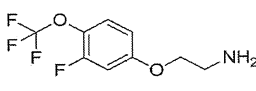
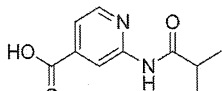
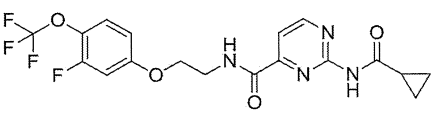
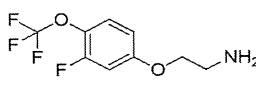
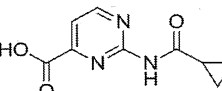
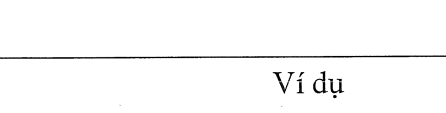
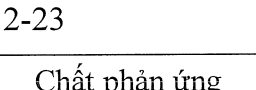
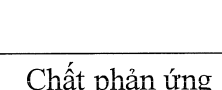
Bảng 2-21

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 138 2-axetamido-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-32	 Axit carboxylic-16
 Ví dụ 139 N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-pr opionamidoisonicotiamit	 Amin-32	 Axit carboxylic-1
 Ví dụ 140 2-axetamido-6-metyl-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-32	 Axit carboxylic-4

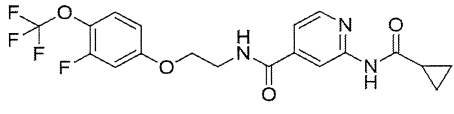
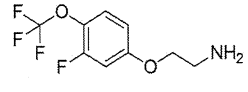
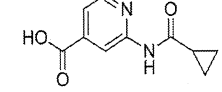
 Ví dụ 141 2-metyl-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-propionamidoisonicotiamit	 Amin-32	 Axit carboxylic-10
 Ví dụ 142 2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-32	 Axit carboxylic-2
 Ví dụ 143 2-isobutyramido-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-32	 Axit carboxylic-3

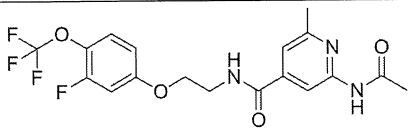
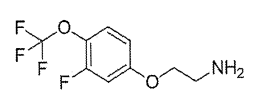
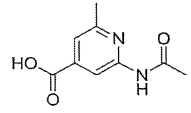
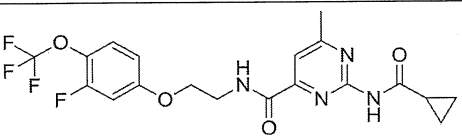
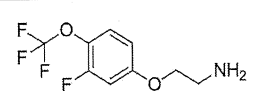
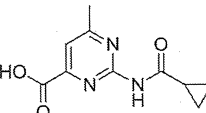
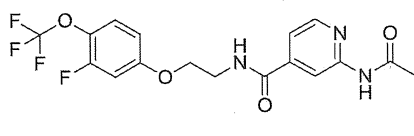
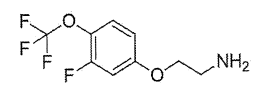
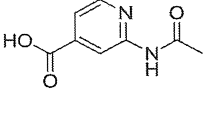
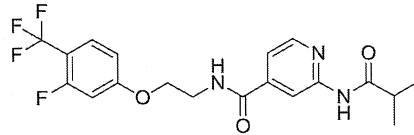
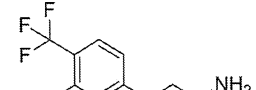
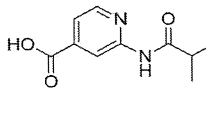
Bảng 2-22

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
 Ví dụ 144 2-(xyclopropancarboxamido)-6-metyl-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)lisonicotiamit	 Amin-32	 Axit carboxylic-11
 Ví dụ 145 2-isobutyramido-6-metyl-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotiamit	 Amin-32	 Axit carboxylic-5
	 Amin-32	 Axit carboxylic-7

Ví dụ 146 2-(xyclopropancoarboxamido)-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)pyrimidin-4-carboxamit 	 Amin-23	 Axit carboxylic-6
Ví dụ 147 N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancoarboxamido)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit 	 Amin-33	 Axit carboxylic-1
Ví dụ 148 N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotiamit 	 Amin-33	 Axit carboxylic-3
Ví dụ 149 N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit 	 Amin-33	 Axit carboxylic-7
Ví dụ 150 2-(xyclopropancoarboxamido)-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)pyrimidin-4-carboxamit 	 Amin-33	 Axit carboxylic-2

Bảng 2-23

Ví dụ	Chất phản ứng	Chất phản ứng
Ví dụ 151 2-(xyclopropancoarboxamido)-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)isonicotiamit 	 Amin-33	 Axit carboxylic-2

 Ví dụ 152 2-axetamido-N-(2-(3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy)ethyl)-6-methylisonicotiamit	 Amin-33	 Axit carboxylic-4
 Ví dụ 153 2-(cyclopropylcarboxamido)-N-(2-(3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy)ethyl)-6-methylpyrimidin-4-carboxamit	 Amin-33	 Axit carboxylic-6
 Ví dụ 154 2-axetamido-N-(2-(3-fluoro-4-(trifluoromethoxy)phenoxy)ethyl)isonicotiamit	 Amin-33	 Axit carboxylic-16
 Ví dụ 155 N-(2-(3-fluoro-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)-2-isobutylamidoisonicotiamit	 Amin-34	 Axit carboxylic-3

Bảng 3-1

Ví dụ	LC-MS		
	tR (phút)	m/z	Phương pháp
1	1,70	408,0	A
2	1,51	400,2	A
3	1,60	414,2	A
4	1,57	414,1	A
5	1,66	428,1	A
6	1,64	426,1	A
7	1,69	428,1	A
8	1,54	403,0	A

Ví dụ	LC-MS		
	tR (phút)	m/z	Phương pháp
81	1,67	415,1	C
82	1,75	431,0	C
83	1,81	433,1	C
84	1,89	447,0	C
85	1,90	447,0	C
86	1,81	446,0	C
87	1,76	431,1	C
88	1,88	445,1	C

9	1,63	417,0	A
10	1,60	417,0	A
11	1,58	418,0	A
12	1,58	397,0	A
13	1,71	430,9	A
14	1,67	428,9	A
15	1,69	430,9	A
16	1,69	443,9	A
17	1,85	445,0	C
18	1,74	412,1	A
19	1,64	398,0	A
20	1,61	402,0	A
21	1,70	416,0	A
22	1,77	382,1	A
23	1,67	416,0	A
24	1,60	382,1	A
25	1,68	443,3	B
26	1,66	442,3	B
27	1,59	427,3	B
28	1,52	415,3	B
29	1,76	429,1	C
30	1,54	415,3	B

89	1,72	432,0	C
90	1,80	446,0	C
91	1,55	386,1	C
92	1,65	400,1	C
93	1,62	400,1	C
94	1,72	414,1	C
95	1,69	412,1	C
96	1,74	414,1	C
97	1,77	426,1	C
98	1,81	428,1	C
99	1,64	413,1	C
100	1,81	430,1	C
101	1,82	430,1	C
102	1,90	444,1	C
103	1,79	430,0	C
104	1,87	444,0	C
105	1,83	446,2	C
106	1,79	444,2	C
107	1,84	446,2	C
108	1,91	460,2	C
109	1,84	445,1	A
110	1,93	472,1	A

Bảng 3-2

31	1,60	440,2	B
32	1,62	440,2	B
33	1,65	452,2	B
34	1,69	454,2	B
35	1,85	445,0	C
36	1,66	430,0	C
37	1,82	444,0	C
38	1,62	429,0	C
39	1,80	430,0	C
40	1,77	428,0	C
41	1,85	442,0	C
42	1,89	444,0	C
43	1,72	429,0	C
44	1,83	447,0	C
45	1,80	445,0	C
46	1,84	447,0	C

111	1,90	471,0	C
112	1,60	422,1	C
113	1,65	418,0	C
114	1,75	432,1	C
115	1,87	458,1	C
116	1,73	432,0	C
117	1,75	445,0	C
118	1,57	414,3	A
119	1,66	428,3	A
120	1,74	442,2	A
121	1,63	428,3	A
122	1,60	417,0	A
123	1,77	445,0	A
124	1,66	431,0	A
125	1,74	456,1	A
126	1,49	398,2	C

47	1,72	446,1	C
48	1,83	447,0	C
49	1,83	476,0	C
50	1,80	474,0	C
51	1,84	476,0	C
52	1,66	418,9	C
53	1,87	447,0	C
54	1,74	433,0	C
55	1,85	447,0	C
56	1,65	419,0	C
57	1,75	433,0	C
58	1,72	433,0	C
59	1,87	459,0	C
60	1,91	461,0	C

127	1,60	412,2	C
128	1,57	412,2	C
129	1,67	426,2	C
130	1,65	424,2	C
131	1,69	426,2	C
132	1,72	438,2	C
133	1,76	440,2	C
134	1,59	425,1	C
135	1,87	472,1	C
136	1,82	470,1	C
137	1,81	457,1	C
138	1,63	382,2	C
139	1,74	396,2	C
140	1,71	396,2	C

Bảng 3-3

61	1,75	446,0	C
62	1,78	477,0	C
63	1,63	417,0	C
64	1,75	431,0	C
65	1,71	431,0	C
66	1,83	445,0	C
67	1,80	443,0	C
68	1,83	445,0	C
69	1,87	457,0	C
70	1,92	459,0	C
71	1,76	444,0	C
72	1,84	445,0	C
73	1,72	431,0	C
74	1,83	445,0	C
75	1,81	443,0	C
76	1,88	457,0	C
77	1,93	459,0	C
78	1,74	447,0	C
79	1,70	445,0	C
80	1,75	447,0	C

141	1,81	410,2	C
142	1,78	408,2	C
143	1,82	410,2	C
144	1,86	422,2	C
145	1,90	424,2	C
146	1,74	409,2	C
147	1,83	443,0	C
148	1,72	416,1	C
149	1,81	430,1	C
150	1,72	429,1	C
151	1,76	428,1	C
152	1,69	416,1	C
153	1,80	443,1	C
154	1,61	402,0	C
155	1,77	414,1	C

Bảng 4

Ví	Muối	Dữ liệu
----	------	---------

dự		
2	tự do	¹ H-NMR (270 MHz, DMSO-d ₆) delta 10,61 (1H,s), 8,82-8,77 (1H, m), 8,43-3,38 (2H, m), 8,32 (1H, s), 7,97 (1H, s), 7,47-7,37 (2H, m), 3,66-3,57 (2H, m), 3,52-3,40 (2H,m), 2,11 (3H, s)
7	tự do	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) delta 8,54 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,49 (1H, d, J = 1,4 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 5,0, 0,9 Hz), 8,13 (1H, br.s), 8,01-7,96 (1H, m), 7,64 (1H, d, J = 1,8Hz), 7,54 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 5,97-5,90 (1H,m), 3,88-3,80 (2H, m), 3,76-3,69 (2H, m), 2,59 (1H, septet, J = 6,9 Hz), 1,29 (6H, d, J = 6,9 Hz)
13	tự do	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) delta 8,54 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 2,2, 0,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 6,0 Hz), 8,17 (1H, br.s), 7,87 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,56-7,53 (1H, m), 7,45-7,37 (1H,m), 4,70 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,95-3,89 (2H, m), 2,58 (1H, septet, J = 6,9 Hz), 1,28 (6H, d, J = 6,9 Hz)
15	tự do	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) delta 10,51 (1H, s), 8,84-8,78 (1H, m), 8,57-8,54 (1H, m), 8,38 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,23 (1H, s), 7,23 (1H, s), 4,61 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,71-3,64 (2H, m), 2,44 (3H, s), 2,38 (2H, q, J = 7,3 Hz), 1,06 (3H, t, J = 7,3 Hz)
22	tự do	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) delta 8,54 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,17 (1H, br.s), 7,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,50-7,47 (2H, m), 7,13-7,08 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,27 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,96-3,91 (2H, m), 2,58 (1H, septet, J = 6,9 Hz), 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz)
35	tự do	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) delta 10,51 (1H, s), 8,84-8,80 (1H, m), 8,55 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,38 (1H, d, 2,3 Hz), 8,25 (1H, s), 7,24 (1H, s), 7,24 (1H, s), 4,61 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,71-3,64 (2H, m), 2,76 (1H, septet, J = 6,9 Hz), 2,44 (3H, s), 1,08 (6H, d, J = 6,9 Hz)
42	tự do	¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) delta 10,52 (1H, s), 8,88-8,84 (1H, m), 8,28 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,7, 1,8 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,28 (1H, d, J = 0,9 Hz), 4,33 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,71-3,64 (2H, m), 2,76 (1H, septet, J = 6,9 Hz), 2,45 (3H, s), 1,08 (6H, d, J = 6,9 Hz)

Bảng 4-2

53	tự do	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) delta 8,74 (1H, dd, J = 1,8, 0,9 Hz), 8,48 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 5,0, 0,9 Hz), 8,20 (1H,
----	-------	--

		br.s), 7,75 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,53-7,50 (1H, m), 7,50-7,47 (1H, m), 3,87-3,80 (2H, m), 3,57-3,50 (2H, m), 2,59 (1H, septet, J = 6,9 Hz), 1,28 (6H, d, J = 6,9 Hz)
68	tự do	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) delta 8,49 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,46-8,45 (1H, m), 8,37 (1H, d, J = 5,0 Hz), 8,16 (1H, br.s), 7,85 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 7,20-7,15 (1H, m), 4,68-4,51 (3H, m), 2,58 (1H, septet, J = 6,9 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,28 (6H, d, J = 6,9 Hz)
96	tự do	¹ H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) delta 8,52 (1H, d, J = 0,9 Hz), 8,38 (1H, d, J = 4,6 Hz), 8,13 (1H, br.s), 7,50 (1H, dd, J = 5,0, 1,4 Hz), 7,39-7,30 (2H, m), 7,11-7,02 (2H, m), 4,27 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,96-3,89 (2H, m), 2,58 (1H, septet, J = 6,9 Hz), 1,27 (6H, d, J = 6,9 Hz)

Các thử nghiệm được lý

Các hoạt tính đối kháng các kênh natri đóng mở theo điện áp màng ở người trong quy mô phòng thí nghiệm

Các hoạt tính ức chế các hợp chất đối kháng các kênh natri đóng mở theo điện áp màng được xác định bằng hệ phương pháp phổ biến trong lĩnh vực này.

Khả năng của các dẫn xuất amit theo công thức (I), (II) và (III) để ức chế các kênh Nav1.7, Nav1.8 và Nav1.5 được đo bằng thử nghiệm truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang (Fluorescence Resonance Energy Transfer - FRET) và thử nghiệm điện sinh lý được mô tả dưới đây.

Thử nghiệm EFS-FRET

Việc sàng lọc này được sử dụng để xác định các ảnh hưởng của các hợp chất trên các kênh Nav1.7 ở người, sử dụng hệ thống kích thích điện trường (electrical field stimulation - EFS) ở định dạng mẫu trên đĩa 96 giếng trên nền FDSS (Hamamatsu Photonics). Sự thay đổi của điện thế màng được theo dõi với cặp thuốc nhuộm FRET, DiSBAC2(3) và PTS18.

Bảo quản tế bào:

Các tế bào CHO (Chinese hamster ovary - buồng trứng chuột đồng Trung Quốc) biểu hiện các kênh Nav1.7 ở người được nuôi trong các chai nuôi cấy T225, trong tủ ẩm giữ ẩm có 5% CO₂ cho tới khoảng 80% hợp lưu. Thành phần môi trường bao gồm HAM/F12 với Glutamax I, 10% FCS, 100 đơn vị/mL penicillin và 100 microgam/mL hygromycin.

Quy trình thí nghiệm:

- Cấy mỗi dòng tế bào (1×10^5 tế bào/giếng) lên các đĩa 96 giếng trước khi làm thí nghiệm.
- Ủ ở 37°C trong 5% CO₂ trong 24 giờ.
- Rửa mỗi giếng với đệm phân tích (140 mM NaCl, 4,5 mM KCl, 10 mM D-Glucoza, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, pH 7,4 được điều chỉnh với NaOH) hai lần.
- Thêm dung dịch tải thứ nhất chứa 10 microM PTS18 và 0,06 % Pluronic F-127 vào đệm phân tích.
- Ủ đĩa ở nhiệt độ phòng trong bóng tối trong 1 giờ.
- Loại bỏ dung dịch tải thứ nhất và bổ sung dung dịch tải thứ hai mà chứa 12,5 microM DiSBAC2(3), 1,25 mM Xylene Fast Yellow và 0,0075 % Pluronic F-127 trong đệm phân tích.
- Đặt đĩa trong bóng tối ở nhiệt độ phòng trong 25 phút.
- Bổ sung các dung dịch hợp chất vào đĩa phân tích.
- Để đĩa phân tích trong FDSS và đặt thiết bị EFS trên đĩa.
- Đo phản ứng huỳnh quang được gây ra bởi EFS bằng FDSS.

Dữ liệu được phân tích và được báo cáo dưới dạng các tỷ lệ chuẩn hóa của các cường độ được đo ở 440 nm. Quá trình tính toán các tỷ lệ này được thực hiện như dưới đây:

Công thức toán học 1

$$\% \text{ Ức chế} = \left\{ 1 - \frac{(\text{FIR của mỗi giếng} - \text{FIR trung bình trong 100\% ức chế})}{(\text{FIR trung bình trong 0\% ức chế} - \text{FIR trung bình trong 100\% ức chế})} \right\} \times 100$$

“FIR” = Tỷ lệ hợp nhất huỳnh quang

= sự hợp nhất của sóng chuẩn hóa bởi đường cơ sở (trước EFS)

Phân tích này được thực hiện nhờ sử dụng chương trình cụ thể được máy tính hóa được thiết kế cho dữ liệu tạo ra từ FDSS. Các giá trị tỷ lệ phát huỳnh quang được đánh dấu nhờ sử dụng XLfit để xác định giá trị ức chế 50% (IC₅₀) cho mỗi hợp chất.

Tất cả các hợp chất được kiểm tra của các ví dụ thể hiện giá trị IC₅₀ đối kháng Nav1.7 là ít hơn khoảng 1 microM trong các thử nghiệm ở trên. Các hợp chất được ưu tiên thể hiện IC₅₀ đối kháng Nav1.7 ít hơn khoảng 0,5 microM trong các thử nghiệm ở trên.

Các hợp chất với IC₅₀ đối kháng Nav1.7 < 0,5 microM là:

Các ví dụ 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 21, 22, 23, 25, 26, 28, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 49, 54, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 76, 77, 80, 87, 89, 90, 93, 94, 96, 97, 98, 105, 106, 107, 108, 113, 114, 115, 116, 117, 119, 123, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 148, 149, 150, 151, 152, và 154.

Thử nghiệm FRET

Việc sàng lọc này được sử dụng để xác định các ảnh hưởng của các hợp chất lên các kênh Nav1.8 ở người, Nav1.5 ở người, sử dụng công nghệ chụp tế bào bởi Hệ thống sàng lọc thuốc chức năng (FDSS) của Hamamatsu Photonics. Các thay đổi của điện thế màng được theo dõi với cặp thuốc nhuộm điện thế màng huỳnh quang, DiSBAC2(3) và CC2-DMPE, sử dụng công nghệ FRET.

Bảo quản tế bào:

Các tế bào HEK293 biểu hiện các kênh Nav1.8 ở người hoặc các kênh Nav1.5 ở người được nuôi trong chai nuôi cấy T225, trong tủ ẩm giữ ẩm chứa 5% CO₂ cho tới khoảng 80% hợp lưu. Thành phần môi trường của các tế bào HEK293 biểu hiện các kênh Nav1.8 ở người bao gồm môi trường Dulbecco's Modified Eagle (glucoza cao), 10% huyết thanh phôi bê (fetal calf serum - FCS), 100 đơn vị/mL Penicillin, 100 microgam/mL Streptomycin, 200 microgam/mL Zeocin và 500 microgam/mL Geneticine. Các tế bào HEK293 biểu hiện các kênh Nav1.5 ở người được bảo quản trong môi trường Dulbecco's Modified Eagle (glucoza cao) bổ sung thêm 10% huyết thanh phôi bê (FCS), 100 đơn vị/mL Penicillin, 100 microgam/mL Streptomycin và 500 microgam/mL Geneticine.

Quy trình thí nghiệm:

- Cấy mỗi dòng tế bào ($1,5 \times 10^4$ tế bào/giếng) vào các đĩa 384 giếng trước khi làm thí nghiệm.
- Ủ ở 37°C trong 5% CO₂ trong 24 giờ.
- Rửa mỗi giếng với đệm #1 (140 mM NaCl, 4,5 mM KCl, 10 mM D-Glucoza, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, pH 7,4 được điều chỉnh với NaOH) hai lần nhờ sử dụng máy rửa đĩa.
- Bổ sung dung dịch tải thứ nhất chứa 7,5 microM CC2-DMPE và 0,06 % Pluronic F-127 vào đệm #1.
- Ủ đĩa ở nhiệt độ phòng trong bóng tối trong 0,5 giờ.
- Rửa mỗi giếng với đệm #2 (160 mM Cholin, 10 mM D-Glucoza, 0,1 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM HEPES, pH 7,4 được điều chỉnh với KOH) hai lần sử dụng máy rửa đĩa.
- Bổ sung dung dịch tải thứ hai chứa 75 microM DiSBAC2(3), 2,5 mM Xylene Fast Yellow, 10 microM Deltamethrin hoặc 100 microM veratridine và 0,02 % Pluronic F-127 vào đệm #2.

- Bổ sung các dung dịch hợp chất vào đĩa phân tích và để các đĩa trong 30 phút trong bóng tối ở nhiệt độ phòng.
- Theo dõi các điện thế màng huỳnh quang trước và sau khi bổ sung đệm #2 nhờ FDSS.

Dữ liệu được phân tích và được báo cáo như là các tỷ lệ chuẩn hóa của các cường độ được đo trong các kênh 465 nm và 575 nm. Quá trình tính toán các tỷ lệ này được thực hiện như sau đây:

Công thức toán học 2

$$FR = (FI_{465Max}/FI_{575Min}) - (FI_{465B}/FI_{575B})$$

“FR” = tỷ lệ phát huỳnh quang

“FI_{465B}” = cường độ phát huỳnh quang trung bình khi đường cơ sở (trước khi thêm phối tử của Na⁺) ở 465 nm

“FI_{575B}” = cường độ phát huỳnh quang trung bình khi đường cơ sở (trước khi thêm phối tử của Na⁺) ở 575 nm

“FI_{465Max}” = cường độ phát huỳnh quang tối đa ở 45 nm sau khi kích thích Na⁺

“FI_{575Min}” = cường độ phát huỳnh quang tối thiểu ở 575 nm sau khi kích thích Na⁺

Công thức toán học 3

$$\text{Sự ức chế (\%)} = 100 - \frac{(\text{FR của mỗi giếng}) - (\text{FR trung bình ở các đối chứng dương})}{(\text{FR trung bình ở các đối chứng âm}) - (\text{FR trung bình ở các đối chứng dương})} \times 100$$

Phân tích này được thực hiện nhờ sử dụng chương trình cụ thể được máy tính hóa được thiết kế cho dữ liệu tạo ra bởi FDSS. Các giá trị tỷ lệ phát huỳnh quang được đánh dấu sử dụng XLfit để xác định giá trị IC₅₀ cho mỗi hợp chất.

Tất cả các hợp chất được kiểm tra của các ví dụ thể hiện IC₅₀ đối kháng Nav1.7

và/hoặc Nav1.8 ít hơn khoảng 5 microM trong các thử nghiệm ở trên. Các hợp chất được ưu tiên thể hiện IC₅₀ đối kháng Nav1.7 và/hoặc Nav1.8 ít hơn khoảng 3 microM trong các thử nghiệm ở trên.

Hợp chất theo ví dụ 1 có IC₅₀ đối kháng Nav1.8 là 0,65 microM.

Đối với tất cả các hợp chất được kiểm tra, tỷ lệ các hoạt tính đối kháng Nav1.5 với Nav1.7 hoặc Nav1.8 là nhiều hơn ba lần. Ví dụ, các hoạt tính của hợp chất theo ví dụ 1 đối kháng Nav1.5 và Nav1.8 tương ứng là hơn 30 microM và 0,65 microM.

Thử nghiệm điện sinh lý

Sự ghi lại sự kẹp và toàn bộ tế bào được sử dụng để đánh giá hiệu quả hoặc tính chọn lọc của chất chặn kênh Na trên các kênh natri đóng mở theo điện áp màng ở người. Các tế bào biểu hiện Na được tách ra bằng 0,05% Trypsin-EDTA hoặc Accutaza, và sau đó được cấy trên lớp kính che trong 2-24 giờ.

Sự ghi lại sự kẹp và thủ công được tiến hành ở nhiệt độ phòng sử dụng bộ khuếch đại kẹp điện áp (Axon Instruments hoặc HEKA elektronik). Các điện cực được kéo với máy kéo điện cực P-97 (Sutter Instrument). Các điện trở điện cực là 1-3 MOhm khi dung dịch nội bào được điền đầy. Các dòng điện được lọc thông thấp giữa 2-5 kHz và được lấy mẫu bằng số ở 10 kHz.

Các dung dịch ngoại bào và gian bào cho Nav1.7 và Nav1.5 ở người bao gồm thành phần sau đây:

Dung dịch được ghi ngoại bào (mM): 135 NaCl, 5 KCl, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 HEPES, và 10 Glucoza, pH 7,4 được điều chỉnh với NaOH; và

Dung dịch gian bào (mM): 120 CsF, 15 NaCl, 10 EGTA, và 10 HEPES, pH 7,2 được điều chỉnh với CsOH.

Các dung dịch ngoại bào và gian bào cho Nav1.8 ở người bao gồm thành phần sau đây:

Dung dịch được ghi ngoại bào (mM): 160 NaCl, 1 KCl, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 HEPES, và 10 Glucoza, pH 7,4 được điều chỉnh với NaOH; và

Dung dịch gian bào (mM): 120 CsF, 30 CsCl, 1 NaCl, 10 EGTA, và 10 HEPES, pH 7,2 được điều chỉnh với CsOH.

Quy trình thí nghiệm hai xung

Sau khi cấu hình của toàn bộ tế bào được hoàn thành, tế bào được theo dõi ít nhất 10 phút để cho phép tế bào thẩm tách với dung dịch pipet. Để đánh giá các ảnh hưởng ức chế của các hợp chất thử nghiệm, các tế bào được kẹp ở điện áp -100 hoặc -120 mV. Xung thử nghiệm thứ nhất đến 0 mV (xung thử nghiệm 1) được nạp theo sau xung điều hòa trong 8 giây, tại đó xấp xỉ 50% các kênh bị bất hoạt, theo sau bởi giai đoạn phục hồi 10 hoặc 20 mili giây ở -100 hoặc -120 mV và xung thử hai đến 0 mV (xung thử nghiệm 2). Các xung điều khiển được truyền trong khoảng 30 giây. Các dung dịch hợp chất thử nghiệm được nạp liên tục.

Các dòng điện cực đại gây ra bởi các xung thử nghiệm 1 và Kiểm tra 2 được làm mẫu với Clampex (Axon Instruments) hoặc Pulse + Pulse Fit (HEKA). Các dòng điện cực đại trung bình dưới chất dẫn hoặc các hợp chất thử nghiệm được tính toán từ 3 điểm dữ liệu ở cuối mỗi tình trạng. Ảnh hưởng ức chế (% ức chế) của hợp chất thử nghiệm được tính toán như dưới đây;

Công thức toán học 4

$$\% \text{ ức chế} = [1 - \text{dòng điện cực đại trung bình (hợp chất)} / \text{dòng điện cực đại trung bình (chất dẫn)}] \times 100$$

Các ảnh hưởng ức chế (% ức chế) lên các dòng điện cực đại ở xung thử nghiệm 1 hoặc xung thử nghiệm 2 được đánh dấu đối kháng nồng độ kiểm tra và các giá trị IC₅₀ ở thử nghiệm 1 (IC₅₀ ở kênh được đóng) hoặc thử nghiệm 2 (IC₅₀ ở kênh bị bất hoạt) được tính toán với phương trình Hill, một cách tương ứng. Các phân tích dữ liệu

được thực hiện sử dụng XLfit (Kiểu 5.2.0.0.).

Ức chế phụ thuộc cách sử dụng của các hợp chất thử nghiệm

Sau khi cấu hình của toàn bộ tế bào được hoàn thành, tế bào được theo dõi ít nhất 10-15 phút để cho phép thẩm tách tế bào với dung dịch pipet. Các tế bào được giữ ở điện thế màng mà tại đó xấp xỉ 10 đến 20 % các kênh bị bất hoạt. Các xung thử nghiệm 0 mV với khoảng thời gian 10 mili giây được nạp tại 10 Hz trong 100 lần khi không hoặc có các hợp chất thử nghiệm. Sự tiếp nhận dữ liệu được tiến hành với chương trình Clampex (Axon Instruments) hoặc Pulse+Pulse Fit (HEKA).

Các hoạt tính phụ thuộc cách sử dụng của hợp chất thử nghiệm được thể hiện như là “Ức chế cường tính” và “Ức chế theo pha”.

Ức chế cường tính được tính toán bằng phương trình sau đây:

Công thức toán học 5

$$\text{Ức chế cường tính (\%)} = (1 - I_{1st/\text{thử nghiệm}}/I_{1st/\text{đối chứng}}) \times 100\%$$

trong đó $I_{1st/\text{đối chứng}}$ và $I_{1st/\text{thử nghiệm}}$ là cường độ dòng điện cực đại gây ra bởi xung thứ nhất lần lượt trong chất dẫn đối chứng và trong sự có mặt của hợp chất thử nghiệm.

Sự ức chế theo pha được định nghĩa như là mức giảm tổng dòng điện trong sự có mặt của hợp chất thử nghiệm trong thời gian nạp xung lặp đi lặp lại và được tính toán bằng phương trình sau đây:

Công thức toán học 6

$$\text{Ức chế theo pha (\%)} = (1 - I_{100th/\text{thử nghiệm}}/I_{100th/\text{đối chứng}}) \times 100\%$$

trong đó $I_{100th/\text{đối chứng}}$ và $I_{100th/\text{thử nghiệm}}$ là cường độ dòng điện cực đại gây ra bởi xung thứ 100 lần lượt trong chất dẫn đối chứng và trong sự có mặt của hợp chất thử nghiệm.

IC₅₀ ước lượng (Est. IC₅₀) được tính toán bằng phương trình sau đây giả định là các hợp chất tương tác với các kênh Na thông qua mô hình liên kết 1:1 tiêu chuẩn.

Công thức toán học 7

$$IC_{50} \text{ ước lượng} = (100/\% \text{ ức chế} - 1) \times [\text{liều kiểm tra}]$$

Ái lực với trạng thái nghỉ (K_r) và trạng thái bị bất hoạt (K_i) của hợp chất thử nghiệm

Đường cong chuẩn hóa sự bất hoạt trạng thái ổn định được xây dựng sử dụng xung điều hòa 2 giây (với chất dẫn) hoặc 60 giây (với các thuốc) cho các điện thế khác nhau được theo sau tức thì bởi xung thử nghiệm -10 mV. Các dòng điện cực đại được đánh dấu như là phân đoạn của dòng điện tối đa khi các điện thế điều hòa lên xuống từ -120 mV đến 0 mV với Nav1.7. Các giá trị V_{1/2} và k được ước lượng từ hằng số Boltzmann. Ái lực của hợp chất thử nghiệm với trạng thái nghỉ của các kênh Na (K_{ngi} hoặc K_r) được đánh giá bởi xung thử nghiệm khử cực từ điện thế giữ âm -130 mV, tại đó gần như tất cả các kênh là trong trạng thái nghỉ. Giá trị K_r được tính toán bằng mô hình liên kết 1:1 tiêu chuẩn:

Công thức toán học 8

$$K_{ngi} (K_r) = \{[thuốc]I_{\max, thuốc} / (I_{\max, \text{đối chứng}} - I_{\max, thuốc})\}$$

trong đó K_{ngi} (=K_r) là hằng số phân ly cho trạng thái nghỉ và [thuốc] là nồng độ hợp chất. I_{max, đối chứng} và I_{max, thuốc} lần lượt là các dòng điện cực đại trong trường hợp không hoặc có hợp chất.

Ái lực của hợp chất thử nghiệm với trạng thái bị bất hoạt của các kênh Na (K_{inact} hoặc K_i) được ước lượng từ hợp chất được cảm ứng dịch về bên trái của đường cong bất hoạt trạng thái ổn định. Sự tương tác của hợp chất với kênh trên trạng thái bị bất hoạt được ước lượng bằng phương trình dưới đây:

Công thức toán học 9

$$K_{\text{inact}} (K_i) = \{[\text{thuốc}]/((1+[\text{thuốc}]/K_r) \cdot \exp(-\Delta V/k)-1)\}$$

trong đó K_{inact} ($=K_i$) là hằng số phân ly cho trạng thái bất hoạt. ΔV là điện thế dịch chuyển được cảm ứng bởi hợp chất của nửa điện thế tối đa của đường cong Boltzmann và k là yếu tố dốc khi có mặt hợp chất

Các ống pipet thủy tinh được kéo để đường kính đầu pipet là 1-2 micromet trên dụng cụ kéo pipet. Các pipet được điền đầy với dung dịch nội bào và dây bạc được clo hóa được gài vào dọc theo chiều dài của nó, sau đó được nối với bộ đầu của bộ khuếch đại kẹp điện áp (Axon Instruments hoặc HEKA electronik). Dung dịch được ghi ngoại bào gồm có (mM): 140 NaCl, 5 KCl, 2 CaCl₂, 1 MgCl₂, 10 HEPES, và 10 Glucoza, pH 7,4 được điều chỉnh với NaOH. Dung dịch bên trong gồm có (mM): 120 CsF, 15 NaCl, 10 EGTA, và 10 HEPES, pH 7,2 được điều chỉnh với CsOH; Với việc gài đầu pipet vào bể, điện trở pipet được ghi nhận (phạm vi chấp nhận được là giữa 1-3 megaohm). Điện thế tiếp giáp giữa pipet và bể các dung dịch được điều chỉnh bằng 0 trên bộ khuếch đại. Sau khi thiết lập cấu hình của toàn bộ tế bào, xấp xỉ 10 phút được cho phép để dung dịch pipet cân bằng trong tế bào trước khi bắt đầu ghi. Các dòng điện được lọc thông thấp giữa 2-5 kHz và được lấy mẫu bằng số ở 10 kHz.

Đường cong chuẩn hóa sự bất hoạt trạng thái ổn định được xây dựng sử dụng xung điều hòa 2 giây (với chất dẫn) hoặc 60 giây (với các thuốc) cho các điện thế khác nhau ngay lập tức theo sau bởi xung thử nghiệm đến -10 mV. Các dòng điện cực đại được đánh dấu như là phân đoạn của dòng điện tối đa tại các điện thế điều hòa lên xuống từ -120 mV đến -40 mV với Nav1.3 và từ -130 mV đến -60 mV với Nav1.7. Các giá trị $V_{1/2}$ hoặc k được ước lượng từ hằng số Boltzmann. Ải lực của các thuốc với trạng thái nghỉ của các kênh Na (K_{resting} hoặc K_r) được đánh giá bởi xung thử nghiệm 30 mili giây từ điện thế giữ âm -120 hoặc -130 mV, tại đó gần như tất cả các kênh ở trạng thái nghỉ. Giá trị K_r được tính toán bằng mô hình liên kết 1:1 tiêu chuẩn:

$$K_{\text{ng}}(K_r) = \{[\text{thuốc}]I_{\text{max,thuốc}}/(I_{\text{max,đối chứng}} - I_{\text{max,thuốc}})\}$$

trong đó $K_{\text{ng}} (=K_r)$ là hằng số phân ly cho trạng thái nghỉ và $[\text{thuốc}]$ là nồng độ hợp chất. $I_{\text{max,đối chứng}}$ và $I_{\text{max,thuốc}}$ là các dòng điện cực đại lần lượt trong trường hợp không hoặc có hợp chất.

Ái lực của thuốc với trạng thái bị bất hoạt của các kênh Na (K_{inact} hoặc K_i) được ước lượng từ sự dịch chuyển của đường cong sẵn có bởi hợp chất. Sự tương tác của hợp chất với kênh trên trạng thái bị bất hoạt được ước lượng bằng phương trình dưới đây:

Công thức toán học 11

$$K_{\text{inact}}(K_i) = \{[\text{thuốc}]/((1+[\text{thuốc}]/K_r) \cdot \exp(-\Delta V/k) - 1)\}$$

trong đó $K_{\text{inact}} (=K_i)$ là hằng số phân ly cho trạng thái bất hoạt. ΔV là điện thế dịch chuyển được cảm ứng bởi hợp chất của nửa điện thế tối đa của đường cong Boltzmann và k là yếu tố độc khi có mặt hợp chất.

Tất cả các hợp chất được kiểm tra theo sáng chế thể hiện các hoạt tính có hiệu lực trong mô hình này. Ví dụ, các hoạt tính (K_i) của các ví dụ 3 và 4 đối kháng Nav1.7 là 0,96 microM và 0,52 microM, một cách tương ứng.

Thử nghiệm trong cơ thể sống

Đau do kích thích bình thường tĩnh gây ra bởi tổn thương co thắt mạn tính (Chronic constriction injury - CCI) ở chuột cống

Chuột cống Sprague-Dawley đực tại 7 tuần tuổi được mua từ công ty Charles River Japan Inc., và được nuôi theo các nhóm hai con mỗi chuồng trong chu kỳ sáng/tối 12 giờ (sáng vào 07:00) với việc tiếp cận thức ăn và nước tùy thích. Đau do kích thích bình thường gây ra bởi CCI được đánh giá bởi kiểm tra tóc von Frey (von Frey hair - VFH). Phẫu thuật được thực hiện dựa theo phương pháp của Bennett GJ và Xie YK (Pain 1988, 33: 87-107). Các cá thể động vật được gây mê nhờ tiêm natri

pentobarbital vào màng bụng. Dây thần kinh tọa chung bên trái được lộ ra tại phần giữa đùi, được gỡ ra khỏi mô dính, và bốn chỉ buộc được buộc lỏng xung quanh nó bằng cách sử dụng chỉ tơ 4-0. Vết rạch được khâu lại, và chuột cống được để hồi phục trong các chuồng của chúng với lớp lót mềm. Phẫu thuật giả được thực hiện theo cách tương tự ngoại trừ việc nối dây thần kinh tọa. Các cá thể động vật được đặt riêng lẻ trong buồng kiểm tra thủy tinh hữu cơ Plexiglas trên khung lưới trên cao để được thích nghi trước ngày kiểm tra. Vào ngày 14-28 hậu phẫu, việc đánh giá được thực hiện sử dụng chuỗi VFH (các sợi đơn Semmes-Winstein) được hiệu chỉnh với lực 0,4, 0,6, 1, 2, 4, 6, 8 và 15 g. VFH bắt đầu với lực 2 g được nạp theo kiểu tăng dần hoặc giảm dần dựa theo phương pháp Dixon lên-xuống được biến đổi được mô tả bởi Chaplan SR và cộng sự (J Neurosci Methods 1994, 53: 55-63). Mỗi VFH được hiện diện ở mặt bàn chân của chân sau được phẫu thuật với áp suất đi lên ổn định cho tới khi bị uốn cong trong xấp xỉ 6 giây. Khi không có việc loại bỏ chân, kích thích mạnh hơn được thực hiện. Trong trường hợp loại bỏ chân, kích thích yếu hơn tiếp theo được chọn. Sau sự thay đổi ban đầu từ dương sang âm hoặc ngược lại, 4 kích thích nữa được tạo ra. Mẫu 6 điểm của các đáp ứng dương và âm được chuyển đổi thành ngưỡng loại bỏ chân 50% (paw withdrawal threshold - PWT) sử dụng công thức dưới đây:

Công thức toán học 12

$$50\%PWT (g) = (10^{[Xf + \kappa\delta]})/10000$$

trong đó Xf là giá trị (theo các đơn vị log) của VFH cuối cùng được sử dụng, κ là giá trị dạng bảng cho mẫu của các đáp ứng dương/âm và δ là hiệu số trung bình giữa các kích thích theo các đơn vị log (ở đây, 0,224)

Trong các trường hợp mà các đáp ứng dương hoặc âm liên tục được nhận thấy trên tất cả đường đi ra đến cuối phổ kích thích, các giá trị 0,25 và 15 g được ấn định, một cách tương ứng. Các cá thể động vật thể hiện đau do kích thích bình thường tính

(<4 g của 50% PWT) bởi phẫu thuật CCI được chọn lọc để đánh giá và được ngẫu nhiên hóa để gần bằng 50% PWT trung bình qua tất cả các nhóm. Các hợp chất theo sáng chế hoặc các chất dẫn của chúng được dùng một cách có hệ thống. Chuột cống được tập làm quen với buồng trong ít nhất 20 phút trước khi đo. 50% PWT được đo vào thời điểm thích hợp sau việc dùng hợp chất. Phân tích thống kê được thực hiện bằng kiểm định t test không theo cặp hoặc phân tích phương sai một yếu tố (one-way analysis of variance - ANOVA) với Kiểm định post-hoc Dunnett so với nhóm chất dẫn.

Tất cả các hợp chất được kiểm tra theo sáng chế thể hiện các hoạt tính có hiệu lực trong mô hình này.

Chúng tăng cảm giác đau nhiệt gây ra bởi tá chất Freund hoàn chỉnh (Complete Freund's Adjuvant - CFA) ở chuột cống.

Chuột cống Sprague-Dawley đực ở 6 tuần tuổi được mua từ Charles River Japan Inc., và được nuôi theo các nhóm hai con mỗi chuồng dưới chu kỳ sáng/tối 12 giờ (sáng vào lúc 07:00) với việc tiếp cận thức ăn và nước tùy thích. Chúng tăng cảm giác đau nhiệt gây ra bởi tá chất Freund hoàn chỉnh được đánh giá sử dụng thiết bị kiểm tra bàn chân (Ugo Basile) như được mô tả bởi Hargreaves K và cộng sự (Pain 1988, 32: 77-88). Các cá thể động vật được đặt trong thiết bị gồm hộp kiểm tra riêng rẽ trên bàn kính trên cao và được cho phép để thích nghi trong ít nhất 10 phút. Sau khi đã tập quen, nguồn nhiệt bức xạ lưu động được đặt dưới bàn và kích thích nhiệt được nạp vào mặt bàn chân của chân sau bên phải. Thời gian chờ để loại bỏ chân sau của nó được xác định như là thời gian chờ loại bỏ chân (paw withdrawal latency - PWL) theo giây. Điểm ngưỡng được cài đặt ở 30 giây để phòng ngừa hư hại mô. CFA được điều chế ở nồng độ 2-3 mg/mL Mycobacterium tuberculosis H37 RA trong nhựa paraffin lỏng. Sau khi khử trùng với 70% etanol, chuột cống được tiêm trong bàn chân với 100 microL CFA (200-300 microgam) vào chân sau bên phải. Hai ngày sau khi

tiêm CFA, PWL được đo theo cách tương tự như đề cập ở trên. Các cá thể động vật thể hiện sự giảm PWL (chứng tăng cảm giác đau) bằng tiêm CFA được chọn lọc cho việc đánh giá và được ngẫu nhiên hóa để gần bằng PWL trung bình qua tất cả các nhóm. Các hợp chất theo sáng chế hoặc các chất dẫn của chúng được dùng một cách có hệ thống. Chuột cống được tập làm quen với thiết bị trong ít nhất 10 phút trước mỗi lần đo. PWL được đo vào thời điểm thích hợp sau khi dùng hợp chất. Phân tích thống kê được thực hiện bởi kiểm định t test không theo cặp hoặc ANOVA với kiểm định post-hoc Dunnett so với nhóm chất dẫn.

Tất cả các hợp chất được kiểm tra theo sáng chế thể hiện các hoạt tính có hiệu lực trong mô hình này.

Hụt sức nặng cơ thể gây ra bởi CFA ở chuột cống

Chuột cống Sprague-Dawley đực ở 7 tuần tuổi được mua từ Charles River Japan Inc., và được nuôi theo các nhóm hai cá thể mỗi chuồng dưới chu kỳ sáng/tối 12 giờ (sáng vào lúc 07:00) với việc tiếp cận thức ăn và nước tùy thích. Hụt sức nặng cơ thể (weight bearing - WB) gây ra bởi CFA được đánh giá sử dụng máy kiểm tra trong điện dung (Linton Instrumentation). Các cá thể động vật được tập làm quen với hộp nhựa mà đi kèm với máy kiểm tra trong điện dung trước ngày tiêm CFA. Vào ngày tiêm CFA, sự phân bố trọng lượng của mỗi chân sau được đo 3 lần trên mỗi cá thể chuột sử dụng máy kiểm tra, và hiệu số phân bố trọng lượng, trọng lượng trên chân phải (được tiêm) trừ đi trọng lượng trên chân trái (không được tiêm), được định nghĩa như là giá trị hụt WB tính theo g. Khoảng thời gian của mỗi lượt đo được điều chỉnh là 3 giây. CFA được điều chế ở nồng độ 2-3 mg/mL *Mycobacterium tuberculosis* H37 RA trong nhựa paraffin lỏng. Sau khi khử trùng với 70% etanol, chuột cống được tiêm trong bàn chân với 100 microL CFA (200-300 microgam) vào chân sau bên phải. Hai ngày sau khi tiêm CFA, phân bố trọng lượng của mỗi chân sau được đo và giá trị hụt WB được tính toán theo cách tương tự như đề cập ở trên. Các cá

thể động vật thể hiện sự giảm trọng lượng WB (>30%) bằng tiêm CFA được chọn lọc cho việc đánh giá và được ngẫu nhiên hóa để gần bằng qua tất cả các nhóm. Các hợp chất theo sáng chế hoặc các chất dẫn của chúng được dùng một cách có hệ thống. Phân bố trọng lượng của mỗi chân sau được đo vào thời điểm thích hợp sau khi dùng hợp chất, và giá trị trọng lượng WB được tính toán như được giới thiệu trước đó. Phân tích thống kê được thực hiện bằng kiểm định t test không theo cặp hoặc ANOVA với kiểm định post-hoc Dunnett so với nhóm chất dẫn.

Tất cả các hợp chất được kiểm tra theo sáng chế thể hiện các hoạt tính có hiệu lực trong mô hình này.

Đau do kích thích bình thường tĩnh gây ra bởi rạch chân ở chuột cống

Chuột cống Sprague-Dawley được vào 7 tuần tuổi được mua từ Charles River Japan Inc., và được nuôi theo các nhóm hai con mỗi chuồng dưới chu kỳ sáng/tối 12 giờ (sáng vào lúc 07:00) với việc tiếp cận thức ăn và nước tùy thích. Đau do kích thích bình thường tĩnh gây ra bởi rạch chân được đánh giá bằng kiểm tra VFH. Phẫu thuật được thực hiện dựa theo quy trình được mô tả bởi Brennan và cộng sự (Pain 1996, 64: 493-501). Các cá thể động vật ban đầu được gây mê với hỗn hợp 3-4% isofluran/O₂ trong buồng gây mê và được duy trì với 2-3% vận chuyển qua nón mũi. Mặt bàn chân của chân sau bên phải được khử trùng với dung dịch povidon-iod 7,5%. Vết rạch 1 cm theo chiều dọc được tạo ra với lưỡi dao số 11, thông qua da và mô liên kết của hướng bàn chân của chân, bắt đầu 0,5 cm từ mép gần của gót chân và mở rộng về hướng các ngón chân. Cơ gan bàn chân được nâng lên nhờ sử dụng nhíp và được co rút vào. Gốc cơ và việc chèn còn lại nguyên vẹn. Sau khi cầm máu với áp lực nhẹ, da được áp với 2 vết khâu nylon 5-0. Vị trí vết thương được che phủ với thuốc mỡ Terramycin, và chuột cống được cho phép để hồi phục trong chuồng của chúng với lớp lót mềm. Các cá thể động vật được đặt riêng lẻ trong buồng kiểm tra thủy tinh hữu cơ Plexiglas trên khung lưới trên cao để thích nghi trong 1 giờ trước ngày phẫu

thuật. Vào POD1, việc đánh giá được thực hiện sử dụng chuỗi VFH được hiệu chuẩn (0,008, 0,02, 0,04, 0,07, 0,16, 0,4, 0,6, 1, 1,4, 2, 4, 6, 8, 10, 15 và 26 g). Bắt đầu với lực 0,16 g theo kiểu tăng dần hoặc giảm dần, mỗi VFH được hiện diện đến đầu gần của vết thương gần gót chân bên với áp suất đi lên ổn định cho tới khi bị uốn cong trong xấp xỉ 6 giây. Khi không có việc bỏ chân (đáp ứng âm), kích thích mạnh hơn được hiện diện. Trong trường hợp việc bỏ chân (đáp ứng dương), kích thích yếu hơn tiếp theo được chọn. Lượng lực thấp nhất được yêu cầu để khơi ra hai đáp ứng dương được định nghĩa như là PWT theo g. Trong các trường hợp mà các đáp ứng dương hoặc âm liên tục được nhận thấy trên tất cả đường đi ra đến cuối phổ kích thích, các giá trị 0,008 và 26 g được ấn định, một cách tương ứng. Các cá thể động vật thể hiện <1,4 g PWT bằng phẫu thuật mổ được chọn lọc cho việc đánh giá và được ngẫu nhiên hóa để gần bằng PWT trung bình qua tất cả các nhóm. Các hợp chất theo sáng chế hoặc các chất dẫn của chúng được dùng một cách có hệ thống. Chuột cống được tập làm quen với buồng trong ít nhất 20 phút trước khi đo. PWT được đo vào thời điểm thích hợp sau khi dùng hợp chất. Phân tích thống kê được thực hiện bởi kiểm định Mann-Whitney U hoặc Kruskal-Wallis với kiểm định Post hoc Dunn so với nhóm chất dẫn.

Tất cả các hợp chất được kiểm tra theo sáng chế thể hiện các hoạt tính có hiệu lực trong mô hình này.

Đau do kích thích bình thường tĩnh gây ra bởi Paclitaxel ở chuột cống

Chuột cống Sprague-Dawley đực vào 7 tuần tuổi được mua từ Charles River Japan Inc., và được nuôi theo các nhóm hai con mỗi chuồng dưới chu kỳ sáng/tối 12 giờ (sáng vào lúc 07:00) với việc tiếp cận thức ăn và nước tùy thích. Đau do kích thích bình thường tĩnh gây ra bởi Paclitaxel được đánh giá bằng kiểm tra VFH. Điều trị paclitaxel được thực hiện dựa theo phương pháp của Polomano RC và cộng sự (Pain 2001, 94: 293-304). Paclitaxel (2 mg) được tiêm vào màng bụng trong bốn ngày

xen kẽ (các ngày 1, 3, 5 và 7) theo thể tích 1 mL/kg. Liều tích tụ là 8 mg/kg. Trong nhóm giả, chất dẫn (hỗn hợp của 16,7% Cremophor EL và 16,7% etanol trong dung dịch muối) được xử lý với thời gian biểu tương tự. Các cá thể động vật được đặt riêng lẻ trong buồng kiểm tra thủy tinh hữu cơ Plexiglas trên khung lưới trên cao để thích nghi trước ngày kiểm tra. Vào các ngày 15-29, việc đánh giá được thực hiện sử dụng chuỗi VFH được hiệu chuẩn với lực 0,4, 0,6, 1, 2, 4, 6, 8 và 15 g. VFH bắt đầu với lực 2 g được nạp theo kiểu tăng dần hoặc giảm dần dựa theo phương pháp Dixon lên-xuống được biến đổi được mô tả bởi Chaplan SR và cộng sự (J Neurosci Methods 1994, 53: 55-63). Mỗi VFH được hiện diện lên mặt bàn chân của chân sau được phẫu thuật với áp suất đi lên ổn định cho tới khi bị uốn cong trong xấp xỉ 6 giây. Khi không có việc bỏ chân, kích thích mạnh hơn được hiện diện. Trong trường hợp việc bỏ chân, kích thích yếu hơn tiếp theo được chọn. Sau sự thay đổi ban đầu từ dương sang âm hoặc ngược lại 4 kích thích nữa được nạp. Mẫu 6 điểm của các đáp ứng dương và âm được chuyển đổi thành 50% PWT sử dụng công thức dưới đây:

Công thức toán học 13

$$50\% \text{ PWT (g)} = (10^{[Xf + \kappa\delta]}) / 10000$$

trong đó Xf là giá trị (theo các đơn vị log) của VFH cuối cùng được sử dụng, κ là giá trị dạng bảng cho mẫu của các đáp ứng dương/âm và δ là hiệu số trung bình giữa các kích thích theo các đơn vị log (ở đây, 0,224).

Trong các trường hợp mà các đáp ứng dương hoặc âm liên tục được nhận thấy trên tất cả đường đi ra đến cuối phổ kích thích, các giá trị 0,25 và 15 g được ấn định, một cách tương ứng. Các cá thể động vật thể hiện đau do kích thích bình thường tính (<4 g của 50% PWT) bằng điều trị paclitaxel được chọn lọc cho việc đánh giá và được ngẫu nhiên hóa để gần bằng 50% PWT trung bình qua tất cả các nhóm. Các hợp chất theo sáng chế hoặc các chất dẫn của chúng được sử dụng một cách có hệ thống. Chuột cống được tập làm quen với buồng trong ít nhất 20 phút trước khi đo. 50%

PWT được đo vào thời điểm thích hợp sau khi dùng hợp chất. Phân tích thống kê được thực hiện bởi kiểm định t test không theo cặp hoặc ANOVA với kiểm định post-hoc Dunnett so với nhóm chất dẫn.

Tất cả các hợp chất được kiểm tra theo sáng chế thể hiện các hoạt tính có hiệu lực trong mô hình này.

Các hành vi đau do cảm thụ thần kinh gây ra bởi formalin ở chuột cống

Chuột cống Sprague-Dawley đực vào 6 tuần tuổi được mua từ Charles River Japan Inc., và được nuôi theo các nhóm hai con mỗi chuồng dưới chu kỳ sáng/tối 12 giờ (sáng vào lúc 07:00) với việc tiếp cận thức ăn và nước tùy thích. Kiểm tra formalin được thực hiện trong suốt chu kỳ sáng. Các cá thể động vật được làm thích nghi với buồng kiểm tra trong ít nhất 30 phút trước khi tiêm formalin. Gương được đặt sau và/hoặc dưới buồng để phục vụ việc quan sát. 50 microL dung dịch formalin 5% được tiêm dưới da vào mặt bàn chân của chân sau bên phải. Ngay lập tức sau khi tiêm, chuột cống được đặt riêng lẻ trong buồng, và các hành vi liên quan đến đau được ghi lại. Sau khi kiểm tra, thời gian dùng để liếm và/hoặc cắn chân được tiêm được đếm trong các thùng 5 phút trong 45 phút sau khi điều trị formalin. Tổng thời gian dành để liếm/cắn theo giây từ thời điểm 0 đến 5 phút được xem như là pha sớm, trong khi pha muộn được xem như là tổng thời gian dành để liếm/cắn thông thường là từ 15 đến 45 phút. Các hợp chất theo sáng chế hoặc các chất dẫn của chúng được sử dụng một cách có hệ thống vào thời điểm thích hợp trước khi tiêm formalin. Phân tích thống kê được thực hiện bằng kiểm định t test không theo cặp hoặc ANOVA với kiểm định post-hoc Dunnett so với nhóm chất dẫn.

Tất cả các hợp chất được kiểm tra theo sáng chế thể hiện các hoạt tính có hiệu lực trong mô hình này.

Thử nghiệm liên kết dofetilide ở người

Các tế bào HEK293S chuyển nhiễm HERG của người được chuẩn bị và được nuôi trong nhà. Các tế bào thu được được hòa loãng trong 50 mM Tris-HCl (pH 7,4 ở 4°C) và được đồng nhất hóa sử dụng máy phá cầm tay Polytron PT 1200 thiết lập ở công suất tối đa trong 20 giây trên đá. Các chất đồng nhất được ly tâm ở 48,000 x g tại 4°C trong 20 phút. Các cặn ly tâm sau đó được tái huyền phù, được đồng nhất hóa, và được ly tâm một lần nữa theo cách tương tự. Các cặn ly tâm cuối cùng được tái huyền phù trong thể tích thích hợp của 50 mM Tris-HCl, 10 mM KCl, 1 mM MgCl₂ (pH 7,4 at 4°C), được đồng nhất hóa, được phân chia và được dự trữ ở -80°C cho đến khi sử dụng. Phân chia các phân đoạn màng được sử dụng để xác định nồng độ protein sử dụng bộ kit thử nghiệm protein BCA (PIERCE) và máy đọc đĩa ARVOsx (Wallac). Các thử nghiệm liên kết được tiến hành trong tổng thể tích 30 microL trong các đĩa 384 giếng. Hoạt tính được đo bằng PHERAstar (BMG LABTECH) sử dụng công nghệ công nghệ phân cực huỳnh quang. Mười microL các hợp chất thử nghiệm được ủ với 10 microL phối tử huỳnh quang (dẫn xuất dofetilid gắn Cy3B 6nm) và 10 microL chất đồng nhất màng (6 microgam protein) trong 120 phút ở nhiệt độ phòng. Liên kết không đặc hiệu được xác định bằng 10 microM E4031 ở nồng độ cuối cùng.

Tất cả các hợp chất được kiểm tra theo sáng chế thể hiện các giá trị IC₅₀ ở liên kết dofetilid ở người cao hơn các giá trị IC₅₀ ở thử nghiệm FRET Nav1.7 hoặc Nav1.8. Các giá trị IC₅₀ cao ở các hoạt tính liên kết dofetilid ở người dẫn tới việc giảm nguy cơ các sự kiện bất lợi về tim mạch.

Thử nghiệm ổn định chuyển hóa:

Thời gian bán thải các vi thể ở gan ở người (human liver microsomes - HLM)

Các hợp chất thử nghiệm (1 microM) được ủ với 3,3 mM MgCl₂ và 0,78 mg/mL HLM (HL101) hoặc 0,74 mg/mL HLM (Gentest UltraPool 150) trong 100 mM đệm kali phosphat (pH 7,4) ở 37°C trên đĩa 96 giếng sâu. Hỗn hợp phản ứng này được chia thành hai nhóm, nhóm P450 và nhóm P450. Nicotinamid adenin dinucleotit

phosphat (NADPH) chỉ được thêm vào hỗn hợp phản ứng của nhóm P450. (Hệ tổng hợp NADPH cũng được sử dụng thay cho NADPH.) Phần chia các mẫu của nhóm P450 được thu tại thời điểm 0, 10, 30, và 60 phút, trong đó thời điểm 0 phút biểu thị thời gian mà khi NADPH được thêm vào hỗn hợp phản ứng của nhóm P450. Phần chia các mẫu của nhóm không P450 được thu tại thời điểm -10 và 65 phút. Các phần chia thu được được chiết với dung dịch axetonitril chứa chất nội chuẩn. Protein kết tủa được cuốn xuống khi ly tâm (2000 vòng/phút, 15 phút). Nồng độ hợp chất trong dịch nổi trên mặt được đo bằng hệ LC/MS/MS.

Trị số thời gian bán thải được thu nhận bằng cách tạo biểu đồ logarit tự nhiên của tỷ lệ vùng đỉnh cực đại của các hợp chất/ chất nội chuẩn theo thời gian. Độ dốc của đường tốt phù hợp nhất thông qua các điểm thể hiện tốc độ chuyển hóa (k). Nó được chuyển thành giá trị thời gian bán thải sử dụng các công thức sau đây:

{Công thức toán học 14}

Thời gian bán thải = $\ln 2/k$

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện tính ổn định được ưa chuộng, mà thể hiện ứng dụng thực tiễn như đề cập ở trên.

Thử nghiệm tương tác thuốc-thuốc

Phương pháp này về bản chất gồm xác định phần trăm ức chế hình thành các chất chuyển hóa từ các đầu dò (Tacrine (Sigma A3773-1G) 2 microM, Dextromethorphan (Sigma D-9684) 5 microM, Diclofenac (Sigma D-6899-10G) 5 microM, và Midazolam(ULTRAFINE UC-429) 2 microM) ở 3 microM mỗi hợp chất.

Cụ thể hơn, thử nghiệm này được thực hiện như sau. Các hợp chất (60 microM, 10 microL) được ủ trước trong 170 microL hỗn hợp bao gồm 0,1 mg protein/mL các vi thể ở gan ở người, 100 mM đệm kali phosphat (pH 7,4), 1 mM $MgCl_2$ và các đầu dò như là cơ chất trong 5 phút. Phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 20 microL

10mM NADPH (20 microL hệ tổng hợp NADPH, mà bao gồm 10 mM NADP⁺, 50 mM axit DL-Isoxitric và 10 U/mL Isoxitric dehydroaza, cũng được sử dụng). Đĩa phân tích được ủ ở 37°C. Axetonitril được bổ sung vào dung dịch ủ tại thời điểm thích hợp (ví dụ như 8 phút).

Nồng độ các chất chuyển hóa trong dịch nổi trên mặt được đo bằng hệ LC/MS/MS.

Mức độ tương tác thuốc-thuốc được giải thích dựa trên % tạo ra các chất chuyển hóa khi có hoặc không có hợp chất thử nghiệm.

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện các kết quả được ưa chuộng, mà thể hiện ứng dụng thực tiễn như đề cập ở trên.

Thử nghiệm liên kết với protein huyết tương

Tính liên kết với protein huyết tương của hợp chất thử nghiệm (1 microM) được đo bằng phương pháp thẩm tách cân bằng sử dụng thiết bị loại đĩa 96 giếng. HTD96a (nhãn hiệu đã đăng ký), các màng xenluloza được tái tạo (ngưỡng trọng lượng phân tử 12000-14.000, 22 mm x 120 mm) được ngâm qua đêm trong nước cất, sau đó trong 15 phút trong 30% etanol, và cuối cùng trong 20 phút trong đệm thẩm tách (dung dịch muối đệm phosphat Dulbecco, pH7,4). Huyết tương người đông lạnh, chuột cống Sprague-Dawley, và chó Beagle được sử dụng. Thiết bị thẩm tách được lắp ráp và được bổ sung 150 microL huyết tương được bổ sung hợp chất vào một phía của mỗi giếng và 150 microL đệm thẩm tách vào các phía khác nhau của mỗi giếng. Sau 4 giờ ủ ở 37°C trong điều kiện lắc ở tốc độ 150 vòng/phút, các phần chia của huyết tương và đệm được làm mẫu. Hợp chất trong huyết tương và đệm được chiết với 300 microL axetonitril chứa các chất nội chuẩn để phân tích. Nồng độ hợp chất được xác định với phân tích LC/MS/MS.

Phân đoạn hợp chất không liên kết được tính toán bằng phương trình dưới đây

(A) hoặc (B):

Công thức toán học 15

$$(A) \quad f_u = 1 - \{([huyết\ tương]_{eq} - [đệm]_{eq}) / ([huyết\ tương]_{eq})\}$$

Trong đó $[huyết\ tương]_{eq}$ và $[đệm]_{eq}$ là các nồng độ tương ứng của hợp chất trong huyết tương và đệm.

Công thức toán học 16

$$(B) \quad f_u(\%) = \frac{C_b / C_{is,b} \times 4}{C_p / C_{is,p} \times 4/3} \times 100$$

trong đó C_p là diện tích cực đại của hợp chất trong mẫu huyết tương;

$C_{is,p}$ là diện tích cực đại của chất nội chuẩn trong mẫu huyết tương;

C_b là diện tích cực đại của hợp chất trong mẫu đệm;

$C_{is,b}$ là diện tích cực đại của chất nội chuẩn trong mẫu đệm;

4 và 4/3 là số nghịch đảo của tỷ lệ pha loãng trong huyết tương và đệm, một cách tương ứng.

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện tính liên kết với protein huyết tương được ưa chuộng, mà thể hiện ứng dụng thực tiễn như đề cập ở trên.

Nghiên cứu tính tan trong nước cân bằng

Dung dịch DMSO (2 microL, 30 mM) của mỗi hợp chất được phân phối vào mỗi giếng của đĩa 96 giếng đáy bằng kính. Dung dịch đệm kali phosphat (50 mM, 198 microL, pH 6,5) được thêm vào mỗi giếng, và hỗn hợp được ủ ở 37°C với lắc xoay trong 24 giờ. Sau khi ly tâm ở lực ly tâm 2000 g trong 5 phút, dịch nổi trên mặt được lọc thông qua màng polycarbonat lỗ đồng nhất. Nồng độ các mẫu được xác định bằng phương pháp HPLC thay đổi nồng độ thông thường (J. Pharm. Sci. 2006, 95, 2115-2122).

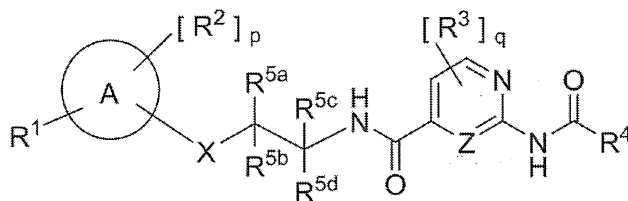
Tất cả các công bố, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, các bằng sáng chế đã được công bố, các đơn đăng ký sáng chế, và các báo tạp chí, được trích dẫn trong đơn này mỗi loại được hợp nhất ở đây bằng tài liệu tham khảo trọn vẹn. Mặc dù sáng chế đã được mô tả ở trên với việc viện dẫn đến các phương án đã công bố, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ sẵn sàng công nhận là các thí nghiệm cụ thể được thể hiện chi tiết chỉ là để minh họa cho sáng chế. Cần được hiểu là các biến đổi khác nhau có thể được thực hiện mà không rời xa phạm vi của sáng chế. Do đó, sáng chế được giới hạn chỉ bởi các yêu cầu bảo hộ sau đây.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Các dẫn xuất amit theo sáng chế là hữu ích trong việc điều trị một loạt nhiều rối loạn mà có liên quan đến các chất chẹn kênh Nav1.7 và/hoặc Nav1.8, đặc biệt là đau, đau cấp tính, đau mạn tính, đau do thần kinh, đau do viêm, đau nội tạng, đau do cảm thụ thần kinh, ngứa, xơ cứng rải rác, rối loạn thoái hóa thần kinh, hội chứng ruột kích thích, viêm xương khớp, thấp khớp, các rối loạn bệnh học thần kinh, các rối loạn chức năng ruột, các bệnh viêm ruột, đau gắn liền với đau bụng kinh, đau vùng chậu, viêm bàng quang, viêm tụy, đau nửa đầu, đau đầu do căng thẳng, bệnh thần kinh đái tháo đường, đau do thần kinh ngoại biên, đau thần kinh tọa, bệnh đau nhức toàn thân, bệnh Crohn, động kinh hoặc các tình trạng động kinh, trầm cảm lưỡng cực, tim đập nhanh, rối loạn khí sắc, rối loạn lưỡng cực, các rối loạn tâm thần như là lo lắng và trầm cảm, tăng trương lực cơ, loạn nhịp tim, các rối loạn vận động, các rối loạn thần kinh nội tiết, mất điều hòa, tiểu không kiểm soát, đau nội tạng, đau dây thần kinh sinh ba, đau dây thần kinh do zona, đau dây thần kinh thông thường, đau dây thần kinh sau khi bị zona, đau rễ thần kinh, đau lưng, đau đầu hoặc đau cổ, đau nghiêm trọng hoặc khó chữa, đau dữ dội, đau sau phẫu thuật, đột quỵ, đau trong ung thư, rối loạn co giật, chứng hỏa thống, và đau do hóa trị liệu.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) dưới đây:



(I)

trong đó:

A là aryl hoặc heteroaryl;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-SF_5$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2CF_3$, $-OCH(CH_3)CF_3$, $-OCH_2C(CH_3)F_2$, $-OCH_2CF_2CHF_2$, $-OCH_2CF_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OCH_2CF_3$, $-NHCH_2CF_3$, $-SCF_3$, $-SCH_2CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_2CF_3$, $-OCH_2CH_2OCF_3$, và flobenzyloxy;

R^2 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl, (6) C_{2-6} alkenyl, (7) C_{3-7} xycloalkyl, (8) $-CN$, và (9) $-(C=O)-NR^6R^7$, trong đó C_{1-6} alkyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, và hydroxyl;

R^1 và R^2 có thể giống hoặc khác nhau;

p là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

khi p là 2 hoặc lớn hơn, mỗi R^2 là giống hoặc khác nhau;

R^1 và R^2 có thể được thế ở vị trí bất kỳ trên vòng A;

X được chọn từ nhóm bao gồm: $-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, $-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, $-\text{NR}^9-$, $-\text{NR}^9-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$, $-\text{S}-$, và $-\text{S}-\text{CR}^{8a}\text{R}^{8b}-$;

Z là CH, CR^3 , hoặc N;

R^3 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, và (5) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl;

q là 0, 1, 2, hoặc 3; khi q là hai hoặc lớn hơn, mỗi R^3 là giống hoặc khác nhau;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) C_{1-6} alkyl, (3) C_{2-6} alkenyl, (4) C_{3-7} xycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl, và (5) aryl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl, $-\text{C}_{3-7}$ xycloalkyl, và $-\text{O}-\text{C}_{3-7}$ xycloalkyl;

R^{5a} và R^{5c} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, (5) $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl, và (6) C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ alkyl, và C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl;

R^{5b} và R^{5d} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halogen, và (3) C_{1-6} alkyl;

R^{5a} có thể tạo thành C_{3-6} xycloalkyl với R^{5b} ;

R^{5c} có thể tạo thành C_{3-6} xycloalkyl với R^{5d} ;

R^6 và R^7 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) C_{1-6} alkyl, và (3) C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl

không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl; R^6 có thể tạo thành vòng 4 đến 7 nguyên tử với R^7 có thể chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh, hoặc liên kết đôi;

R^{8a} và R^{8b} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm;

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, và (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro và (2) C_{1-6} alkyl;

hoặc muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1 trong đó:

A là phenyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoxalyl, hoặc naphthyl;

X được chọn từ nhóm bao gồm: $-CR^{8a}R^{8b}-$, $-O-$, $-O-CR^{8a}R^{8b}-$, $-NR^9-$, $-NR^9-CR^{8a}R^{8b}-$, và $-S-$;

R^{5a} và R^{5c} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, và (4) C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl;

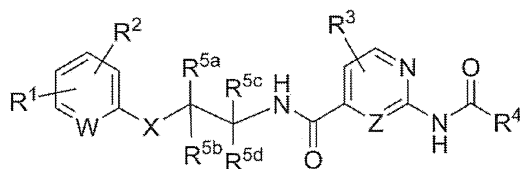
R^{5b} là hydro;

R^{5d} được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halogen, và (3) C_{1-6} alkyl;

R^{5c} có thể tạo thành C_{3-6} xycloalkyl với R^{5d} ;

hoặc muối được dụng của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (II) dưới đây:



(II)

trong đó:

W là CH , CR^1 , CR^2 hoặc N ;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm: $-CF_3$, $-CHF_2$, $-OCF_3$, $-SF_5$, $-OCH_2CF_3$, và flobenzyloxy;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl, và (8) $-CN$;

X được chọn từ nhóm bao gồm: $-CR^{8a}R^{8b}-$, $-O-$, $-O-CR^{8a}R^{8b}-$, $-NR^9-$, $-NR^9-CR^{8a}R^{8b}-$, và $-S-$;

Z là CH , CR^3 , hoặc N ;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, và (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm: (1) C_{1-6} alkyl, và (2) C_{3-7} xycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, $-C_{1-6}$ alkyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, và C_{3-7} xycloalkyl;

R^{5a} và R^{5c} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, và (4) C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl;

R^{5b} là hydro;

R^{5d} được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halogen, và (3) C_{1-6} alkyl;

R^{5c} có thể tạo thành C_{3-6} xycloalkyl với R^{5d} ;

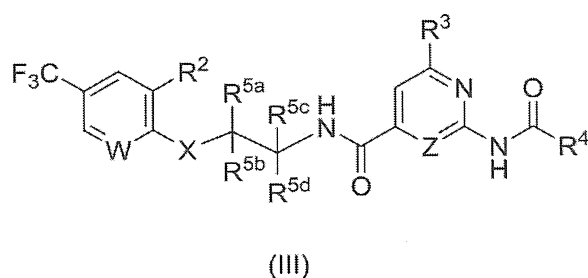
R^{8a} và R^{8b} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm;

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, và (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

R^9 được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro và (2) C_{1-6} alkyl;

hoặc muối được dụng của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (III) dưới đây:



trong đó:

W là CH, hoặc N;

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl, và (6) $-CN$;

X được chọn từ nhóm bao gồm: $-CR^{8a}R^{8b}$ -, $-O$ -, $-O-CR^{8a}R^{8b}$ -, $-NR^9$ -, $-NR^9-CR^{8a}R^{8b}$ -, và $-S$ -;

Z là CH hoặc N;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl, và (5) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm: (1) C_{1-6} alkyl và (2) C_{3-7} xycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl;

R^{5a} và R^{5c} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, và (4) C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl;

R^{5b} và R^{5d} là hydro;

R^{8a} và R^{8b} là hydro;

R^9 là hydro;

hoặc muối được dụng của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 4 trong đó:

W là N;

hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, được chọn từ nhóm bao gồm:

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(4-(triflometyl)phenoxy)propyl)
isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)isonicotinamit
;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-propionamidoisonicotin
amit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-6-metylisoni
cotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-metyl-6-propionamidois
onicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-(xyclopropanecarboxami
do)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotin
amit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinam
it;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-6-methylisonicot
inamit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-6-methylpyrimid
in-4-carboxamit;

2-methyl-6-propionamido-N-(2-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)
isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinam
it;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)
isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-methyl-6-propionamidoison
icotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)
-6-methylpyrimidin-4-carboxamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramidoisonic
otinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

2-axetamido-6-methyl-N-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

- N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinamit;
- N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;
- 2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-6-metylisonicotinamit;
- 2-axetamido-6-metyl-N-(2-(4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;
- N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylisonicotinamit;
- N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylisonicotinamit;
- N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-2-(xyclopropancarboxamido)isonicotinamit;
- 2-axetamido-N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-6-metylisonicotinamit;
- N-(2-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;
- N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-2-propionamidoisonicotinamit;
- 2-axetamido-6-metyl-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;
- 2-propionamido-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;
- 2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;
- 2-isobutyramido-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;
- N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;
- N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)

pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-isobutyramido-6-metylis
onicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-(xyclopropancarboxami
do)pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinami
t;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)
isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metyl
isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinam
it;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)
pyrimidin-4-carboxamit;

2-metyl-6-propionamido-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)
isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)
isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)amino)etyl)isonicotinamit;

2-metyl-6-propionamido-N-(2-((6-(triflometyl)isoquinolin-1-yl)oxy)etyl)
isonicotinamit;

2-metyl-6-propionamido-N-(2-((6-(2,2,2-trifloetoxy)naphtalen-2-yl)oxy)etyl)

isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-((6-(2,2,2-trifloetoxy)naphtalen-2-yl)oxy)ethyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-((6-(2,2,2-trifloetoxy)naphtalen-2-yl)oxy)ethyl)isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)ethyl)isonicotinamit;
N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotina
mit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)ethyl)-6-metylisonicot
inamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)ethyl)-2-metyl-6-propionamidoison
icotinamit;

2-axetamido-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotinamit;

2-propionamido-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotinamit;

2-axetamido-6-metyl-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)
isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-6-metyl-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-6-metyl-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)
isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)
pyrimidin-4-carboxamit;

2-(2-hydroxy-2-metylpropanamido)-6-metyl-N-(2-((6-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotinamit;

(R)-2-axetamido-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)isonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-propionamidoisonicotinamit;

(R)-2-axetamido-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropancarboxamido)isonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropancarboxamido)pyrimidin-4-carboxamit;

(S)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

(R)-2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-(xyclopropancarbox amido)isonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-(xyclopropancarbox amido)-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;

2-metyl-6-propionamido-N-(2-((7-(triflometyl)quinolin-4-yl)oxy)etyl) isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-((7-(triflometyl)quinolin-4-yl)oxy)etyl) isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-((7-(triflometyl)quinolin-4-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisoni cotinamit;

N-(2-((5-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoison icotinamit;

2-propionamido-N-(2-((4-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

2-metyl-6-propionamido-N-(2-((4-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl) isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-((4-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-((4-(triflometyl)quinolin-2-yl)oxy)etyl) pyrimidin-4-carboxamit;

2-butyramido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-pivalamidoisonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-6-metyl-2-propionamidopyri

midin-4-carboxamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylpyri

midin-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinami

t;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)

isonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metyli

sonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinam

it;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)

pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinami

t;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinam

it;

N-(2-(2-clo-5-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinami

t;

N-(2-(2-clo-5-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-methylisonicotinam
it;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-methyl-6-propionamidoisonicotina
mit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)
isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-methylisonicotina
mit;

N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-methylpropan-2-yl)-2-propiona
midoisonicotinamit;

N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-methylpropan-2-yl)-2-(xyclopro
pancarboxamido)-6-methylpyrimidin-4-carboxamit;

N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)xyclopropyl)-2-isobutyram
ido-6-methylisonicotinamit;

N-(2-((3-xyano-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-methyl-6-propionamidois
onicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-met
ylisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-6-methylisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)
pyrimidin-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)

isonicotinamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-2-propionamidoisonicot

inamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-2-isobutyramidoisonico

tinamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-6-metyliso

nicotinamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)

isonicotinamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramidoisonicotin

amit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-6-metylisoni

cotinamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-(xyclopropancarboxami

do)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotina

mit;

N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicoti

namit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)

isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metoxo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)pyrimidin-4-carboxamit;

N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)-2-isobutyramido-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

2-butyramido-N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

2-axetamido-6-metyl-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit ;

2-metyl-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-propionamidoisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-6-metyl-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-6-metyl-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)
isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metyl-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)
pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metyl
pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)
pyrimidin-4-carboxamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)
isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-6-met
ylpyrimidin-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

và

N-(2-(3-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

hoặc muối được dụng của chúng.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, mà được chọn từ nhóm
bao gồm:

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(4-(triflometyl)phenoxy)propyl)
isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)isonicotinamit
;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-propionamidoisonicotin
amit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-6-metylisoni
cotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-metyl-6-propionamidois
onicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-(xyclopropancarboxami
do)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotin
amit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinam
it;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-6-metylisonicot
inamit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-6-metylpyrimid
in-4-carboxamit;

2-metyl-6-propionamido-N-(2-((5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)
isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinam
it;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)

isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-methylpyrimidin-4-carboxamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

2-axetamido-6-metyl-N-(2-(3-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)-6-metylisonicotinamit;

2-axetamido-6-metyl-N-(2-(4-(triflometyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylisonicotinamit;

N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-2-(xyclopropancarboxamido)isonicotinamit;

2-axetamido-N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-metylison

icotinamit;

N-(3-(3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)propyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

2-axetamido-6-metyl-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-propionamido-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)etyl)

isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(4-(pentaflorsulfanyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylis

icotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)

pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-isobutyramido-6-metylis

onicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)etyl)-2-(xyclopropancarboxami

do)pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinami

t;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)

isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metyl

isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylis

it;

N-(2-(2-clo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-(xyclopropancarboxamido)

pyrimidin-4-carboxamid;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)etyl)isonicotinamid;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)etyl)-2-isobutyramidoisonicotina
mit;

2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)etyl)-6-metylisonicot
inamid;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)thio)etyl)-2-metyl-6-propionamidoison
icotinamid;

(R)-2-axetamido-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)ison
icotinamid;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-propionamidoi
sonicotinamid;

(R)-2-axetamido-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-6-
metylisonicotinamid;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-metyl-6-propio
namidoisonicotinamid;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropan
arboxamido)isonicotinamid;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-isobutyramidoi
sonicotinamid;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropan
arboxamido)-6-metylisonicotinamid;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-isobutyramido
-6-metylisonicotinamid;

(R)-N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propan-2-yl)-2-(xyclopropancarboxamido)pyrimidin-4-carboxamit;

(S)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

(R)-2-axetamido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-(xyclopropancarboxamido)isonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylisonicotinamit;

(R)-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;

N-(2-((3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidooisonicotinamit;

N-(2-((5-clo-3-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidooisonicotinamit;

2-butyramido-N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-pivalamidooisonicotinamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-6-metyl-2-propionamidopyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

N-(2-(4-clo-3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-5-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-5-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotina

mit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)

isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-isobutyramido-6-metylisonicotina

mit;

N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-metylpropan-2-yl)-2-propiona

midoisonicotinamit;

N-(1-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)-2-metylpropan-2-yl)-2-(xyclopro

pancarboxamido)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

N-(1-(((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)metyl)xyclopropyl)-2-isobutyram

ido-6-metylisonicotinamit;

N-(2-((3-xyano-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)ethyl)-2-metyl-6-propionamidois

onicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-met

ylisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-clo-4-(triflometoxy)phenoxy)ethyl)-2-(xyclopropancarboxamido)

pyrimidin-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)

isonicotinamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-2-propionamidoisonicot

inamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)propyl)-6-metylisonicotinamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)isonicotinamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(3-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)oxy)propyl)-2-(xyclopropancarboxamido)-6-metylpyrimidin-4-carboxamit;

2-axetamido-N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-metyl-6-propionamidoisonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

2-(xyclopropancarboxamido)-N-(2-(2-metoxi-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

2-isobutyramido-N-(2-(2-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)-6-methylisonicotinamid;

2-(cyclopropanecarboxamido)-N-(2-(2-methoxy-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)pyrimidin-4-carboxamid;

N-(1-(((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)cyclopropyl)-2-isobutyramido-6-methylpyrimidin-4-carboxamid;

N-(1-(((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)cyclopropyl)-2-(cyclopropanecarboxamido)-6-methylpyrimidin-4-carboxamid;

2-butyramido-N-(1-(((3-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)oxy)methyl)cyclopropyl)isonicotinamid;

2-acetamido-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamid;

N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)-2-propionamidoisonicotinamid;

2-acetamido-6-methyl-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamid

;

2-methyl-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)-6-propionamidoisonicotinamid;

2-(cyclopropanecarboxamido)-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamid;

2-isobutyramido-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamid;

2-(cyclopropanecarboxamido)-6-methyl-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamid;

2-isobutyramido-6-methyl-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)isonicotinamid;

2-(cyclopropanecarboxamido)-N-(2-(2-methyl-4-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)

pyrimidin-4-carboxamit;

N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-propionamidoisonicotinamit;

N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)

pyrimidin-4-carboxamit;

2-(xyclopropanecarboxamido)-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)

isonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)-6-metylisonicotinamit;

2-axetamido-N-(2-(3-flo-4-(triflometoxy)phenoxy)etyl)isonicotinamit;

và

N-(2-(3-flo-4-(triflometyl)phenoxy)etyl)-2-isobutyramidoisonicotinamit;

hoặc muối được dụng của chúng.

8. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm 1, và chất mang được dụng.

9. Dược phẩm theo điểm 8, trong đó dược phẩm này còn chứa chất có hoạt tính dược lý khác.

10. Quy trình bào chế dược phẩm bao gồm bước trộn hợp chất hoặc muối được dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, và chất mang hoặc tá dược được dụng.