



(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)



1-0026421

(51)⁷ C07D 401/06; C07C 275/26; C07D 211/58; C07D 211/60; C07D 401/12; C07D 211/96; C07D 213/00; C07C 275/06; C07D 211/94 (13) B

(21) 1-2016-03753

(22) 06/03/2015

(86) PCT/US2015/019112 06/03/2015

(87) WO 2015/134839 11/09/2015

(30) 61/949,664 07/03/2014 US

(45) 25/11/2020 392

(43) 25/01/2017 346A

(73) HELSINN HEALTHCARE SA (CH)

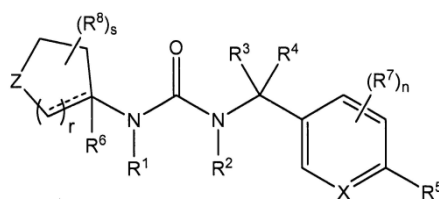
Via Pian Scairolo 9, 6912 Lugano/Pazzallo, Switzerland

(72) GIULIANO, Claudio (IT); GARCIA RUBIO, Silvina (US); DAINA, Antoine (CH); GUAINAZZI, Angelo (CH); PIETRA, Claudio (IT).

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

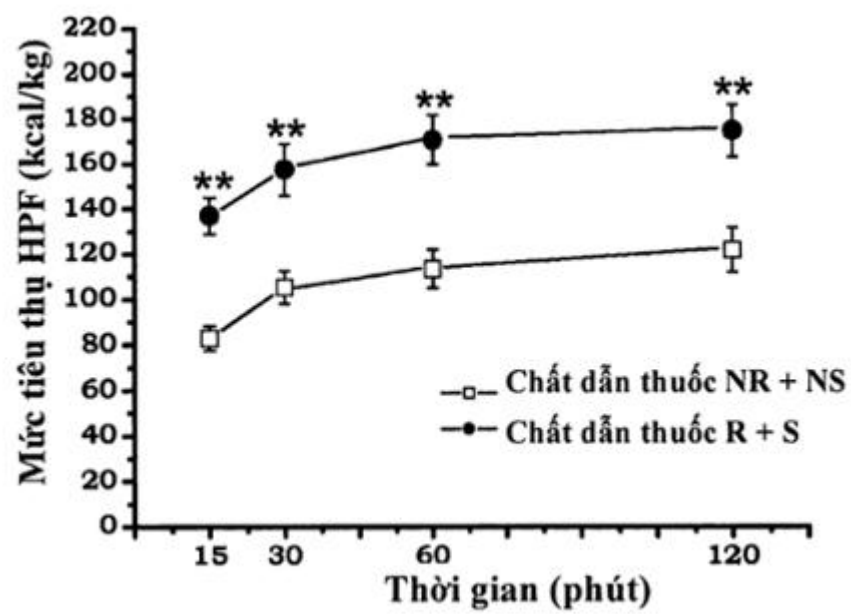
(54) HỢP CHẤT URE KHÔNG ĐỐI XỨNG ĐƯỢC THỂ Ở VỊ TRÍ P VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ure không đối xứng, và dược phẩm chứa nó. Hợp chất này được sử dụng trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh mà về mặt sinh bệnh học được điều tiết bởi thụ thể ghrelin. Cụ thể, hợp chất này có công thức chung I:



I,

hoặc muối dược dụng của nó.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ure không đối xứng, và hợp chất này được sử dụng trong y tế, cụ thể là trong việc điều trị tình trạng bệnh được điều biến bởi các thụ thể ghrelin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể kích thích bài tiết hormon sinh trưởng (growth hormone secretagogue receptor, GHS-R) điều tiết một số quá trình sinh lý, bao gồm sự giải phóng hormon sinh trưởng (growth hormone, GH), sự chuyển hóa, và cảm giác thèm ăn. Ghrelin, một hormon tuần hoàn được sản sinh chủ yếu bởi các tế bào nội tiết trong dạ dày, là phối tử nội sinh của nó. Ghrelin là peptit gồm 28 axit amin có mạch bên axyl cần cho hoạt tính sinh học (Kojima et al., Nature, 402, 656-660, 1999). Ghrelin đã được chỉ ra là kích thích việc tiết hormon sinh trưởng (GH) và tăng khả năng hấp thu thức ăn khi được dùng cả ở trung tâm và ngoại biên (Wren et al., Endocrinology, 141, 4325-4328, 2000).

Lượng ghrelin nội sinh ở người tăng khi đói và giảm sau khi ăn (Cummings et al., Diabetes, 50, 1714-1719, 2001). Ghrelin có vẻ cũng đóng vai trò duy trì sự cân bằng năng lượng lâu dài và điều chỉnh cảm giác thèm ăn. Việc sử dụng lâu dài ghrelin cho loài gặm nhấm dẫn đến việc ăn nhiều và tăng cân, và hai hiện tượng này xuất hiện không phụ thuộc vào việc tiết hormon sinh trưởng (Tschop et al., Nature, 407, 908-913, 2000). Mức ghrelin tuần hoàn giảm khi đáp ứng với tình trạng ăn quá mức trong một thời gian dài và tăng khi đáp ứng với hiện tượng thiếu năng lượng đi kèm với chứng chán ăn hoặc việc tập thể dục. Những người béo phì có mức ghrelin trong huyết tương thấp (Tschop et al., Diabetes, 50, 707-709, 2001) theo đáp ứng sinh lý của cơ thể khi giảm sự hấp thu năng lượng. Việc tiêm ghrelin tĩnh mạch cho hiệu quả kích thích khả năng hấp thu thức ăn ở người. Các nghiên cứu gần đây chỉ ra khả năng hấp thu thức ăn tăng 28% ở bữa ăn tự chọn khi được truyền ghrelin so với khi sử dụng đối chứng là nước muối (Wren et al., J. Clin. Endocrinology and Metabolism, 86, 5992, 2001).

Từ kết quả thử nghiệm nêu trên, hợp chất có tác dụng điều biến hoạt tính của thụ thể ghrelin đã được đề xuất để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn đi kèm với chức năng sinh lý thụ thể ghrelin. Ví dụ, chất đối kháng ở thụ thể ghrelin có thể một ngày nào đó được phát triển để làm giảm cảm giác thèm ăn, giảm khả năng hấp thu thức ăn, gây ra sự giảm cân và điều trị bệnh béo phì mà không tác động hoặc làm giảm nồng độ hormon sinh trưởng tuần hoàn. Nói cách khác, chất chủ vận ở thụ thể ghrelin có thể cũng được phát triển để kích thích khả năng hấp thu thức ăn và do đó, có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn ăn uống, ví dụ, chán ăn tâm thần, hoặc để điều trị chứng suy mòn (cachexia) do bệnh ung thư, AIDS hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD). Chất chủ vận ghrelin cũng có thể được sử dụng làm chất thúc đẩy nhu động dạ dày có thể tăng cường nhu động dạ dày-ruột bằng cách tăng số lần co bóp ở ruột non hoặc làm cho chúng khỏe mạnh hơn, nhưng không làm gián đoạn nhịp co bóp bình thường của nó. Chất thúc đẩy nhu động dạ dày được sử dụng để làm giảm các triệu chứng của đường tiêu hóa như khó chịu ở bụng, đầy hơi, táo bón, ợ nóng, buồn nôn, và nôn, và được sử dụng để điều trị một số tình trạng rối loạn tiêu hóa, bao gồm nhưng không giới hạn ở, hội chứng ruột kích thích, bệnh viêm dạ dày, bệnh trào ngược axit, bệnh liệt nhẹ dạ dày, và rối loạn chức năng tiêu hóa. Ngoài ra, hợp chất có tác dụng điều biến hoạt tính của thụ thể ghrelin cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến việc lạm dụng các chất, ví dụ, lạm dụng rượu hoặc thuốc (ví dụ, amphetamin, barbiturat, benzodiazepin, cocain, metaqualon, và opioit), mà liên quan đến mẫu kém thích nghi của việc sử dụng chất không được coi là phụ thuộc.

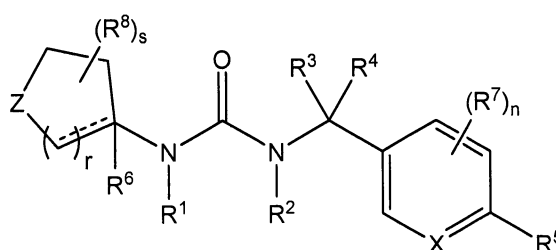
Một số hợp chất hoạt động trên thụ thể ghrelin đã được báo cáo trong các tài liệu chuyên ngành. YIL-781, chẳng hạn, là chất đối kháng thụ thể ghrelin phân tử nhỏ từ Bayer đã được báo cáo là có tác dụng cải thiện sự dung nạp glucoza, làm giảm cảm giác thèm ăn và thúc đẩy việc giảm cân (Esler et al., *Endocrinology* 148 (11):5175-5185); LY444711 là chất chủ vận thụ thể ghrelin có hoạt tính khi dùng qua đường miệng từ Lilly đã được báo cáo là gây ra tình trạng béo phì bằng cách kích thích sự tiêu thụ thực phẩm và hạn chế sử dụng chất béo (Bioorg. & Med. Chem. Lett., 2004, 14, 5873-5876); anamorelin là chất chủ vận phân tử nhỏ của thụ thể ghrelin hiện có để dùng qua đường miệng của Helsinn Therapeutics đang trong quá trình thử nghiệm lâm sàng để điều trị chứng chán ăn và chứng suy mòn ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư. Chất

chủ vận và chất đối kháng thụ thể ghrelin dựa trên ure không đối xứng được bộc lộ trong US 2012/0220629. Các chất điều biến thụ thể ghrelin phân tử nhỏ khác có thể tìm thấy trong WO 2008/092681, US 2009/0253673, WO 2008/148853, WO 2008/148856, US 2007/0270473 và US 2009/0186870.

Từ các vấn đề nêu trên, có mong muốn tìm ra hợp chất mới có tác dụng điều biến hoạt tính của thụ thể ghrelin.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức I:



I,

trong đó X, Z, R^1 - R^8 , r, s, và n như được xác định ở đây, và muối dược dụng của chúng.

Hợp chất có công thức I, ở đây còn được gọi là ure không đối xứng, đặc biệt hữu dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh mà về mặt sinh bệnh lý có liên quan đến thụ thể ghrelin ở đối tượng. Hợp chất có công thức I này hoặc muối dược dụng của nó là có hiệu quả trong việc điều trị bệnh được điều tiết bởi thụ thể ghrelin như được xác định trong bản mô tả.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh mà về mặt sinh bệnh lý có liên quan đến thụ thể ghrelin ở đối tượng, chứa lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện mức tiêu thụ các thức ăn dễ ăn (Highly Palatable Food, HPF) ở chuột tại các thời điểm khác nhau sau khi tiếp cận HPF. Giá trị được thể hiện là giá trị trung bình $\pm$ trung bình sai số chuẩn S.E.M. của mức tiêu thụ HPF. Khác biệt thống kê so với đối chứng (không bị hạn chế + không bị ép buộc; NR + NS): ** $P < 0,01$.

Fig.2 thể hiện hiệu quả của Topiramate (60 mg/kg) hoặc chất dẫn thuốc trên mẫu chuột ăn no. Giá trị được thể hiện là giá trị trung bình $\pm$ S.E.M. của mức tiêu thụ HPF. Sự khác biệt giữa chất dẫn thuốc R + S (bị hạn chế và bị ép buộc) và chuột được điều trị với R + S: *P <0,05; ** P <0,01.

Fig.3 thể hiện hiệu quả của hợp chất H0816 (3 và 30 mg/kg) hoặc chất dẫn thuốc trên mẫu chuột ăn no. Giá trị được thể hiện là giá trị trung bình $\pm$ S.E.M. của mức tiêu thụ HPF. Sự khác biệt giữa chuột sử dụng chất dẫn thuốc R + S và chuột được điều trị với R + S: *P <0,05.

Fig.4 thể hiện hiệu quả của hợp chất H0860 (3 và 30 mg/kg) hoặc chất dẫn thuốc trên mẫu chuột ăn no. Giá trị được thể hiện là giá trị trung bình $\pm$ S.E.M. của mức tiêu thụ HPF. Khác biệt thống kê so với các con chuột sử dụng chất dẫn thuốc là không có ý nghĩa thống kê.

Fig.5 thể hiện hiệu quả của hợp chất H0847 (3 và 30 mg/kg) hoặc chất dẫn thuốc trên mẫu chuột ăn no. Giá trị được thể hiện là giá trị trung bình $\pm$ S.E.M. của mức tiêu thụ HPF. Sự khác biệt giữa chuột sử dụng chất dẫn thuốc R + S và chuột được điều trị R + S: ** P <0,01; * P <0,05.

Fig.6 thể hiện hiệu quả của hợp chất H0900 (3 và 30 mg/kg) hoặc chất dẫn thuốc trên mẫu chuột ăn no. Giá trị được thể hiện là giá trị trung bình $\pm$ S.E.M. của mức tiêu thụ HPF. Sự khác biệt giữa chuột sử dụng chất dẫn thuốc R + S và chuột nhất được điều trị R + S: ** P <0,01; * P <0,05.

Fig.7 thể hiện hiệu quả của Topiramate, hợp chất H0816, H0860, H0847H0900 và chất dẫn thuốc đối với mức tiêu thụ thức ăn ở 2 giờ (A) và 24 giờ (B) trong hoặc sau thử nghiệm ăn no. Giá trị được thể hiện là giá trị trung bình $\pm$ S.E.M. của mức tiêu thụ HPF. Sự khác biệt giữa chuột sử dụng chất dẫn thuốc R + S và chuột được điều trị R + S: * P <0,05, ** P <0,01.

Fig.8 thể hiện hiệu quả của H0816 (3, 10 và 30 mg/kg) hoặc chất dẫn thuốc trên mẫu chuột ăn no. Giá trị được nêu là giá trị trung bình $\pm$ S.E.M. của mức tiêu thụ HPF. Sự khác biệt giữa chuột sử dụng chất dẫn thuốc R + S và chuột được điều trị R + S: *P <0,05; **P <0,05.

Fig.9 thể hiện hiệu quả của hợp chất H0847 khi chuột msP tự dùng rượu.

Fig.10 thể hiện hiệu quả của hợp chất H0860 khi chuột msP tự dùng rượu.

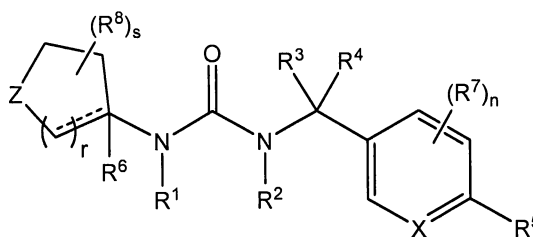
Fig.11 thể hiện hiệu quả của hợp chất H0816 khi chuột msP tự dùng rượu.

Fig.12 thể hiện hiệu quả của hợp chất H0900 khi chuột msP tự dùng rượu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trước khi hợp chất, chế phẩm, vật phẩm, thiết bị và/hoặc phương pháp theo sáng chế được bộc lộ và mô tả, cần hiểu rằng các đối tượng này không bị giới hạn ở phương pháp tổng hợp cụ thể hoặc các sử dụng trong y tế cụ thể trừ khi được chỉ định cụ thể khác, hoặc ở các chất thử cụ thể trừ khi được nêu cụ thể, và như vậy, chúng có thể thay đổi. Cũng hiểu rằng các thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không được dự định là giới hạn.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



I,

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

đường nét đứt là liên kết tùy ý;

X là CH hoặc N;

Z là NR^9 , $\text{CR}^{10}\text{R}^{11}$, hoặc O;

R^1 là H, C_{1-6} alkyl, benzyl, OH, hoặc C_{1-6} alkoxy, trong đó C_{1-6} alkyl, benzyl, hoặc C_{1-6} alkoxy này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ halo, OH, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} hydroxyalkyl, $\text{CO}(\text{C}_{1-6}$ alkyl), CHO, CO_2H , $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ alkyl), và C_{1-6} haloalkyl;

R^2 là H hoặc C_{1-6} alkyl;

mỗi R^3 và R^4 độc lập là H, CN, halo, CHO, hoặc CO_2H , hoặc C_{1-6} alkyl tùy ý được thế, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkylxycloalkyl, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} alkoxy, $\text{CO}(\text{C}_{1-6}$ alkyl), $\text{CO}_2(\text{C}_{1-6}$ alkyl), hoặc $\text{CONR}^{12}\text{R}^{13}$;

hoặc R^3 và R^4 cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3 đến 6 cạnh;

R^5 là halo, CN, CHO, CO_2H , $CO(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $CO_2(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $NR^{14}R^{15}$, $NHCONR^{14}R^{15}$, $CONR^{14}R^{15}$, $C_{1-6} \text{ alkyl}$, $C_{1-6} \text{ alkoxy}$, $C_{1-6} \text{ haloalkyl}$, $C_{1-6} \text{ hydroxyalkyl}$, $C_{2-6} \text{ alkenyl}$, $C_{2-6} \text{ alkynyl}$, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, trong đó $CO(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $CO_2(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $NR^{14}R^{15}$, $NHCONR^{14}R^{15}$, $CONR^{14}R^{15}$, $C_{1-6} \text{ alkyl}$, $C_{1-6} \text{ alkoxy}$, $C_{1-6} \text{ haloalkyl}$, $C_{1-6} \text{ hydroxyalkyl}$, $C_{2-6} \text{ alkenyl}$, $C_{2-6} \text{ alkynyl}$, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ halo, CN, OH, NO_2 , $Si(CH_3)_4$, CHO, và CO_2H , hoặc $CO(C_{1-6} \text{ alkyl})$ tùy ý được thế, $CO_2(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $NR^{14}R^{15}$, $NHCONR^{14}R^{15}$, $CONR^{14}R^{15}$, $CH=NOH$, $C_{1-6} \text{ alkyl}$, $C_{1-6} \text{ alkoxy}$, $C_{1-6} \text{ haloalkyl}$, $C_{1-6} \text{ hydroxyalkyl}$, $C_{2-6} \text{ alkenyl}$, $C_{2-6} \text{ alkynyl}$, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl;

R^6 không có mặt hoặc là H;

R^7 là H, CN, hoặc halo;

hoặc hai R^7 có thể cùng kết hợp với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 5 đến 6 cạnh;

hoặc R^5 và R^7 cùng kết hợp với nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế;

R^8 là H hoặc $C_{1-6} \text{ alkyl}$;

R^9 là H, $C_{1-6} \text{ alkyl}$, $CO(C_{1-6} \text{ alkyl})$, CHO, CO_2H , hoặc $CO_2(C_{1-6} \text{ alkyl})$;

mỗi R^{10} và R^{11} độc lập là H, $C_{1-6} \text{ alkyl}$, hoặc halo;

mỗi R^{12} và R^{13} độc lập là H hoặc $C_{1-6} \text{ alkyl}$;

mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là H, $C_{1-6} \text{ alkyl}$, $CO(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $CO(\text{heteroaryl})$, heteroaryl, hoặc xycloalkyl;

r bằng 1 hoặc 2;

s nằm trong khoảng từ 0 đến 4; và

n nằm trong khoảng từ 0 đến 3.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, cũng như phương án cơ bản thứ hai và thứ ba dưới đây, theo một phương án phụ X là CH.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, X là N.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, Z là NR⁹.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, Z là N(C₁₋₆ alkyl).

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, Z là NCH₃.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, Z là CR¹⁰R¹¹.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, Z là CF₂.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, Z là O.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R¹ là C₁₋₆ alkyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R¹ là CH₃.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R¹ là benzyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, benzyl đã nêu tùy ý được thế bằng CO₂(C₁₋₆ alkyl) hoặc C₁₋₆ hydroxyalkyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R¹ là OH.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R¹ là C₁₋₆ alkoxy.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, C₁₋₆ alkoxy đã nêu là metoxy, etoxy hoặc propoxy.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^2 là H.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, mỗi R^3 và R^4 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, CN, C_{1-6} alkylxycloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, $CO_2(C_{1-6}$ alkyl), C_{1-6} haloalkyl và $CONH_2$.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, C_{1-6} alkyl đã nêu là metyl hoặc etyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, C_{1-6} alkylxycloalkyl đã nêu là C_1 alkylxycyclopropyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, C_{1-6} hydroxyalkyl đã nêu là C_1 hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng nhóm benzyl được thế hoặc không được thế.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, $CO_2(C_{1-6}$ alkyl) đã nêu là CO_2CH_3 .

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, C_{1-6} haloalkyl đã nêu là CF_3 .

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^3 và R^4 cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào tạo thành vòng có 3 đến 6 cạnh.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^3 và R^4 cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^3 và R^4 cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào tạo thành vòng tetrahydropyranyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^5 là halo, CN, CHO, CO_2H , $CO(C_{1-6}$ alkyl), $CO_2(C_{1-6}$ alkyl), $NR^{14}R^{15}$, $NHCONR^{14}R^{15}$, $CONR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl, trong đó $CO(C_{1-6}$ alkyl), $CO_2(C_{1-6}$ alkyl), $NR^{14}R^{15}$, $NHCONR^{14}R^{15}$, $CONR^{14}R^{15}$, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} haloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, hoặc heteroxycloalkyl nêu trên tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ halo, CN, OH, NO_2 , $Si(CH_3)_4$, CHO, và CO_2H , hoặc $CO(C_{1-6}$ alkyl) tùy ý được thế,

$\text{CO}_2(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$, $\text{NR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{NHCONR}^{14}\text{R}^{15}$, $\text{CONR}^{14}\text{R}^{15}$, CH=NOH , $\text{C}_{1-6} \text{ alkyl}$, $\text{C}_{1-6} \text{ alkoxy}$, $\text{C}_{1-6} \text{ haloalkyl}$, $\text{C}_{1-6} \text{ hydroxyalkyl}$, $\text{C}_{2-6} \text{ alkenyl}$, $\text{C}_{2-6} \text{ alkynyl}$, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl;

Theo một số phương án R^5 không phải là H;

Theo một số phương án, R^5 không phải là alkoxy;

Theo một số phương án, R^5 không phải là metoxy;

Theo một số phương án, R^5 không phải là OH;

Theo một số phương án, R^5 không phải là halo;

Theo một số phương án, R^5 không phải là flo;

Theo một số phương án, R^5 không phải là clo;

Theo một số phương án, R^5 không phải là SO_2Me ;

Theo một số phương án, R^5 không phải là amino;

Theo một số phương án, R^5 không phải là NHAc ;

Theo một số phương án, R^5 không phải là N(Me)_2 ;

Theo một số phương án, R^5 không phải là alkyl;

Theo một số phương án, R^5 không phải là metyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^5 là halo;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^5 là CN;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^5 là CHO;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^5 là CO_2H ;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^5 là $\text{CO}(\text{C}_{1-6} \text{ alkyl})$;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là CO₂(C₁₋₆ alkyl);

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là NR¹⁴R¹⁵;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là NHCONR¹⁴R¹⁵;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là CONR¹⁴R¹⁵;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là C₁₋₆ alkyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là C₁₋₆ alkoxy;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là C₁₋₆ haloalkyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là C₁₋₆ hydroxyalkyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là C₂₋₆ alkenyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là C₂₋₆ alkynyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là aryl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là xycloalkyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là heteroaryl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R⁵ là heteroxycloalkyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^5 là C_{1-6} haloalkyl, heteroaryl, aryl, halo, C_{1-6} alkoxy, $CO_2(C_{1-6}$ alkyl), C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl,

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, xycloalkyl đã nêu là xyclopropyl, xyclohexanyl hoặc xyclohexenyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, C_{1-6} haloalkyl đã nêu là CHF_2 .

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, heteroaryl đã nêu là pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, triazinyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl hoặc furanyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, aryl đã nêu là phenyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, halo đã nêu là Cl hoặc I.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, C_{1-6} alkoxy đã nêu là metoxy.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, $CO_2(C_{1-6}$ alkyl) đã nêu là CO_2Me .

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, C_{2-6} alkynyl đã nêu là C_2 alkynyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, C_{2-6} alkenyl đã nêu là C_2 alkenyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^6 không có mặt.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^6 là H.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^7 là halo.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, halo đã nêu là Cl hoặc F.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, 2 R^7 cùng nhau tạo thành nhóm phenyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^5 và R^7 cùng nhau tạo thành vòng dị vòng 5 cạnh.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^8 là H.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^8 là C_{1-6} alkyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^8 là methyl.

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^{10} là H;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^{10} là C_{1-6} alkyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^{10} là halo;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^{11} là H;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^{11} là C_{1-6} alkyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^{11} là halo;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^{12} là H;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, R^{12} là C_{1-6} alkyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{13} là H;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{13} là C_{1-6} alkyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{14} là H;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{14} là C_{1-6} alkyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{14} là $CO(C_{1-6}$ alkyl);

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{14} là $CO(heteroaryl)$;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{14} là heteroaryl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{14} là xycloalkyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{15} là H;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{15} là C_{1-6} alkyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{15} là $CO(C_{1-6}$ alkyl);

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{15} là $CO(heteroaryl)$;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{15} là heteroaryl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ,
 R^{15} là xycloalkyl;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, r bằng 1;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, r bằng 2;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, s bằng 0;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, s bằng 1;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, s bằng 2;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, s bằng 3;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, s bằng 4;

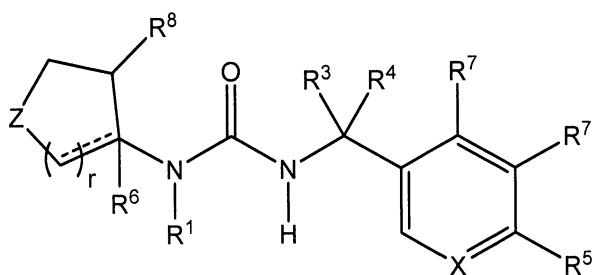
Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, n bằng 0;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, n bằng 1;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, n bằng 2;

Theo phương án cơ bản thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, n bằng 3.

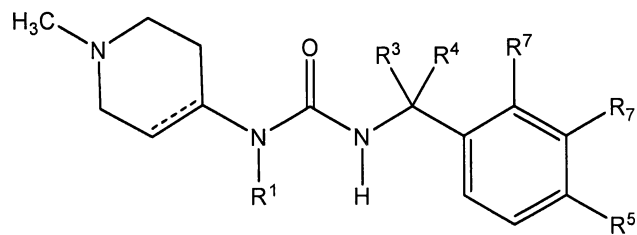
Theo phương án cơ bản thứ hai, hợp chất có cấu tạo có công thức II:



II,

hoặc muối được dụng của nó.

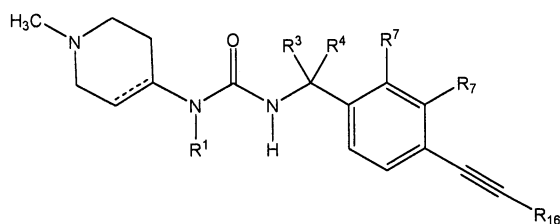
Theo phương án cơ bản thứ ba, hợp chất có cấu tạo có công thức III:



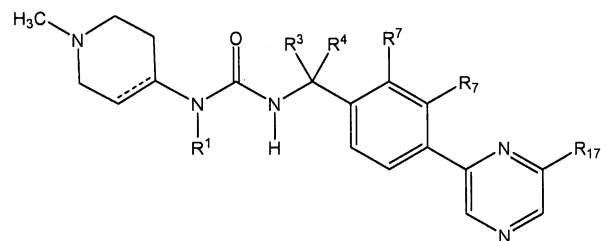
III,

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án cơ bản thứ tư và thứ năm, hợp chất có cấu tạo có công thức IIIa hoặc IIIb:



IIIa



IIIb,

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^{16} là H, xyclopropyl hoặc thiazolyl; và

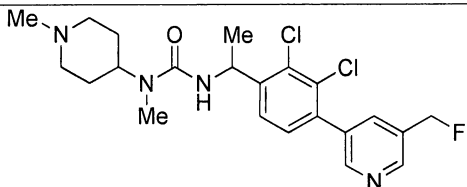
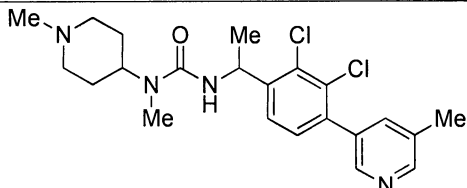
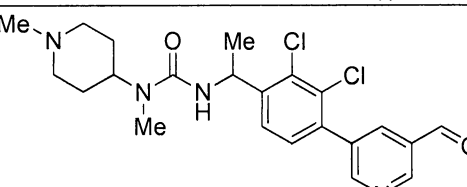
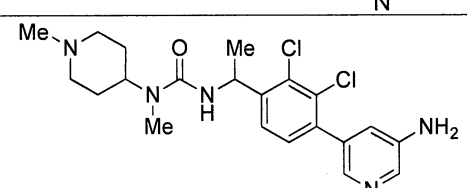
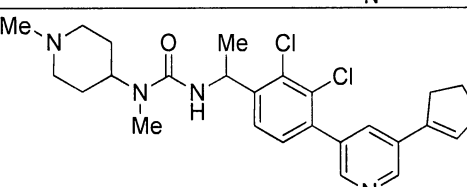
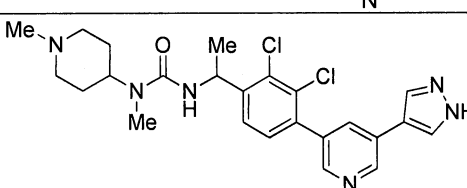
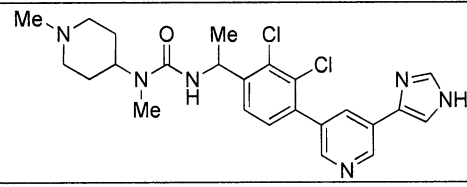
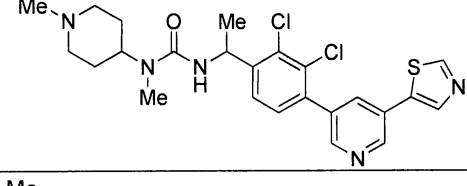
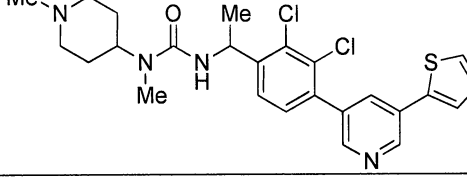
R^{17} là H hoặc halo.

Ở một số dạng, hợp chất được bộc lộ trong sáng chế là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của nó, trong đó hợp chất có công thức I là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

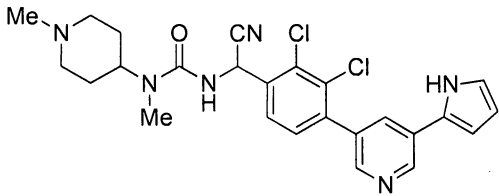
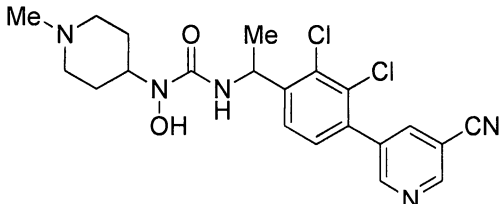
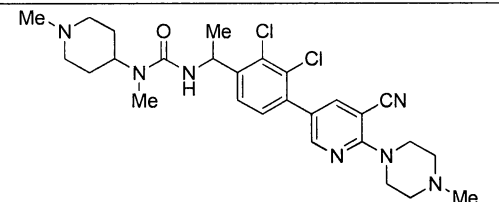
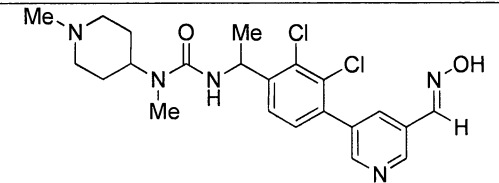
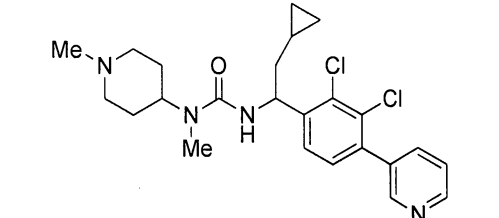
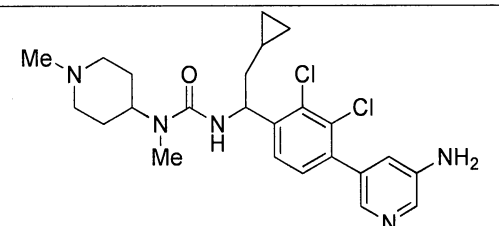
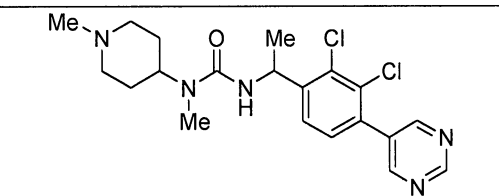
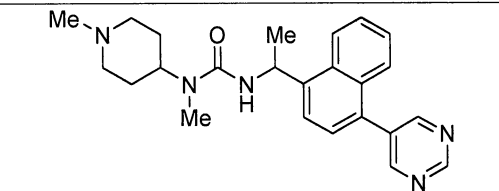
Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	Tên hóa học
H0494		3-(1-(2,3-dichloro-4-xyclopropylphenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure

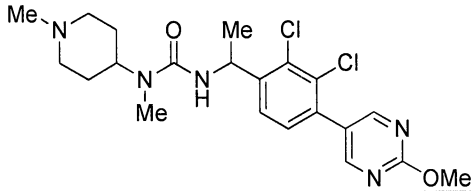
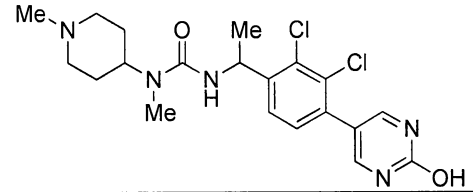
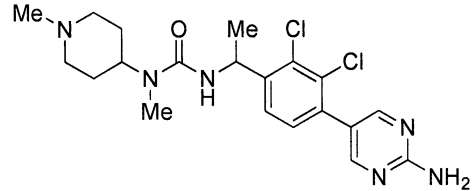
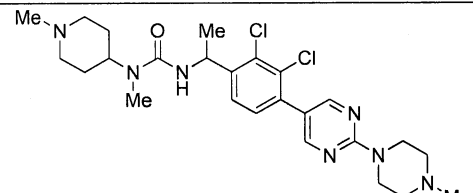
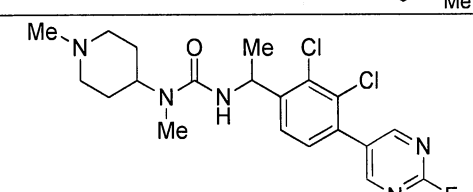
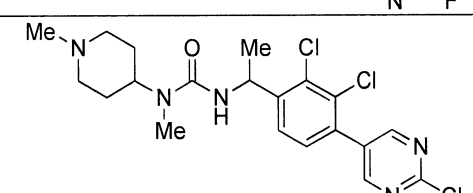
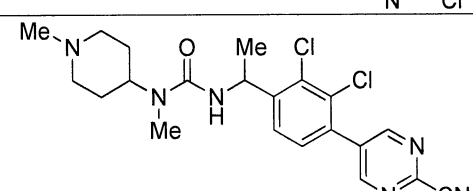
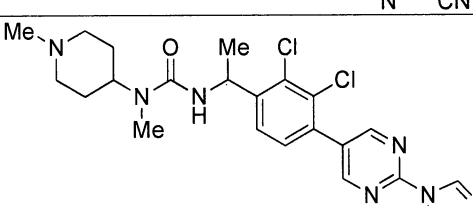
H0621		3-(1-(2,3-dichloro-4-(difluoromethyl)phenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0496		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0617		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0539		methyl 4-((3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)methyl)benzoate
H0546		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-(4-(hydroxymethyl)benzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0526		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpyrrolidin-3-yl)urea
H0527		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-methylurea
H0497		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0650		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0849		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-cyclopropylpyridin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0578		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(4-(pyridin-4-yl)naphthalen-1-yl)ethyl)urea
H0511		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0820		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-cyclopropylpyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0613		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-cyanopyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0614		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0635		methyl 5-(2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)nicotinate
H0636		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0637		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0638		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure)-methyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0639		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-methylpyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0642		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-formylpyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0704		3-(1-(4-(5-aminopyridin-3-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0705		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(cyclopent-1-en-1-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0707		3-(1-(4-(5-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0711		3-(1-(4-(5-(1H-imidazol-4-yl)pyridin-3-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0716		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(thiazol-5-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0717		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(thiophen-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure

H0718		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-cyclopentylpyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0719		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0712		N-(5-(2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)pyridin-3-yl)acetamide
H0708		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(methoxymethyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0714		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(2-methoxyethyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0715		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-ethylpyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0706		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-vinylpyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0710		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-ethynylpyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0666		3-(cyano(2,3-dichloro-4-(5-cyanopyridin-3-yl)phenyl)methyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0739		3-((4-(5-(1H-pyrol-2-yl)pyridin-3-yl)-2,3-dichlorophenyl)(xyano)methyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0667		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-cyanopyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0821		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-cyano-6-(4-methylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0646		(E)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-((hydroxyimino)methyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0720		3-(2-cyclopropyl-1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0721		3-(1-(4-(5-aminopyridin-3-yl)-2,3-dichlorophenyl)-2-cyclopropylethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0516		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0579		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(4-(pyrimidin-5-yl)naphthalen-1-yl)ethyl)ure

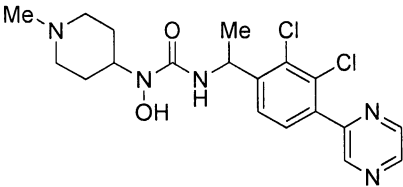
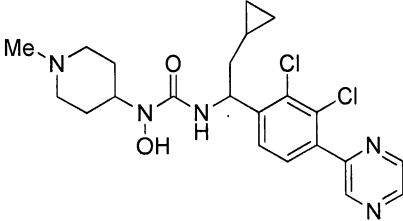
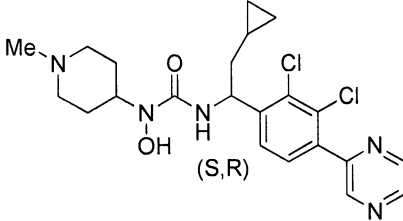
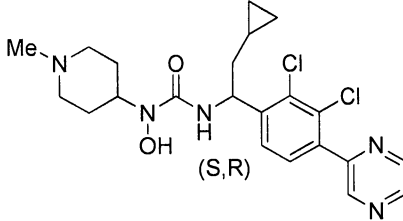
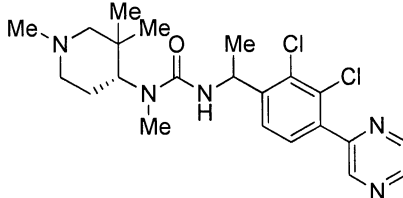
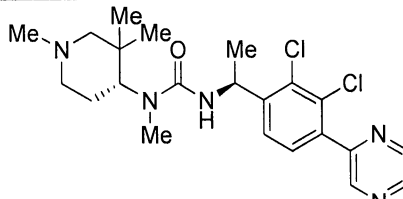
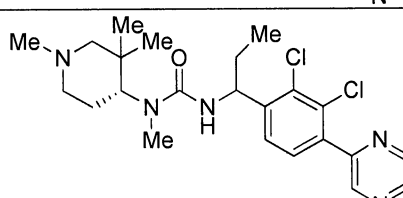
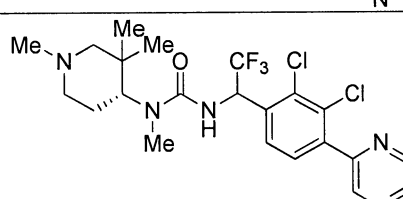
H0649		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-methoxypyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0797		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0798		3-(1-(4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0799		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0800		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-fluoropyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0801		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-chloropyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0802		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-cyanopyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0803		3-(1-(4-(2-(1H-imidazol-1-yl)pyrimidin-5-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0804		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(dimethylamin)pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0805		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(cyclopropylamin)pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0806		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(methylamin)pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0807		N-(5-(2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)pyrimidin-2-yl)cyclopropanecarboxamide
H0854		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(cyclopropylpyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0813		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0814		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(4-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0703		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(4-ethyl-3-oxopiperazin-1-yl)pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

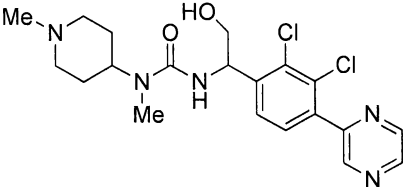
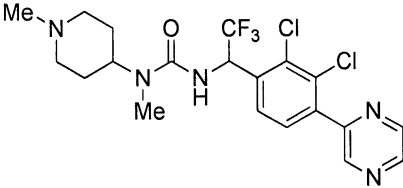
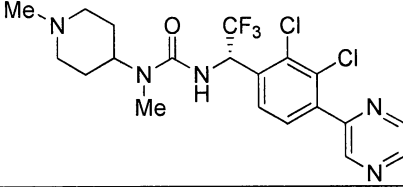
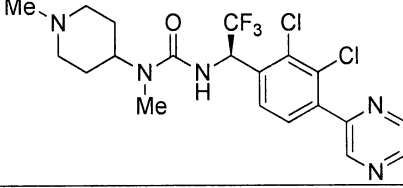
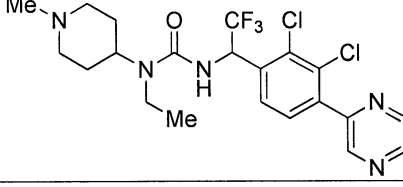
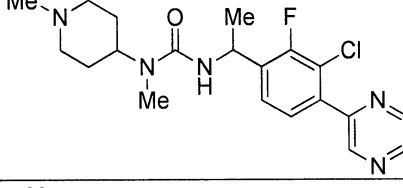
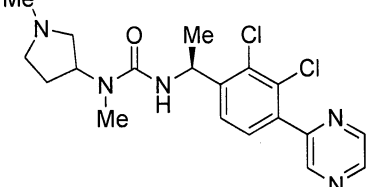
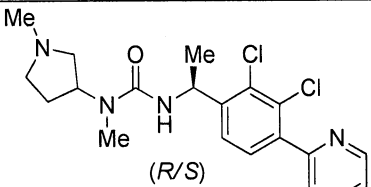
H0709		3-(cyano(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)methyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0584		1-cyclohexyl-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methylurea
H0586		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)urea
H0587		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-(4,4-difluorocyclohexyl)-1-methylurea
H0588		1-(1-oxo-1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-3-(1-methyl-4-oxopiperidin-1-yl)-1-methylurea
H0663		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0620		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-2-((3-(hydroxymethyl)benzyl)oxy)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0624		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

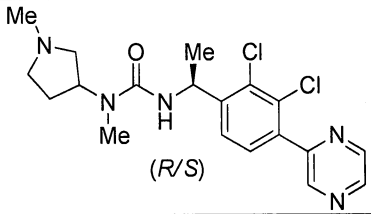
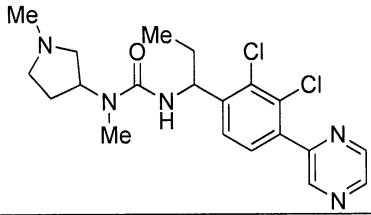
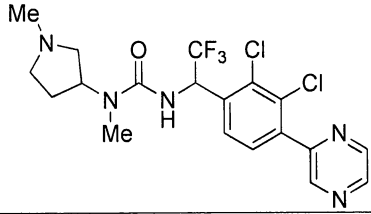
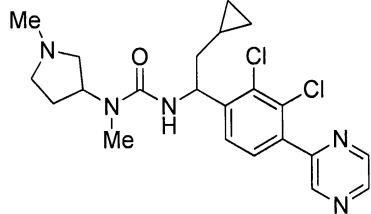
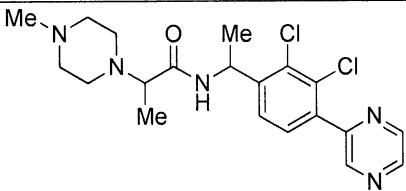
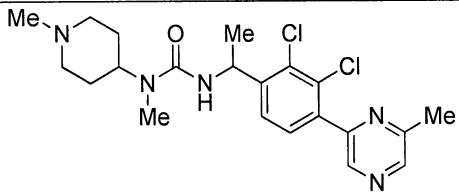
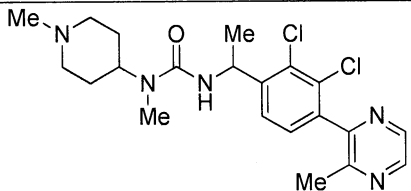
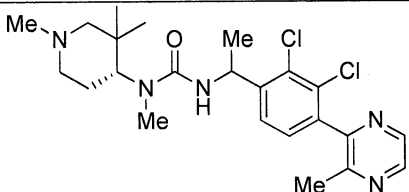
H0662		metyl 2-(2,3-diclo-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-2-(3-metyl-3-(1-metyl-piperidin-4-yl)ureido)axetat
H0670		3-(1-(2,3-diclo-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-2-hydroxyetyl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure
H0673		3-(1-(2,3-diclo-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)xypropyl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure
H0727		3-(4-(2,3-diclo-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure
H0631		3-(xyano(2,3-diclo-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)metyl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure
H0686		3-(1-(2,3-diclo-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-2,2,2-trifloetyl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure
H0619		3-(1-(2,3-diclo-4-(pyrimidin-2-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure
H0768		3-(1-(2,3-diclo-4-(pyrimidin-4-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure
H0808		3-(1-(2,3-diclo-4-(6-metylpyrimidin-4-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure

H0700		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0816		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0817		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0722		3-(2-cyclopropyl-1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0741		3-(2-cyclopropyl-1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0752		3-(2-cyclopropyl-1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-ethoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0743		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0750		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-ethoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

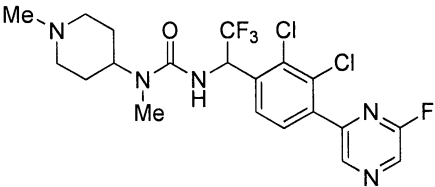
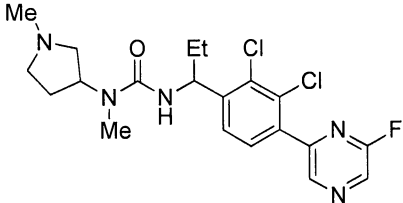
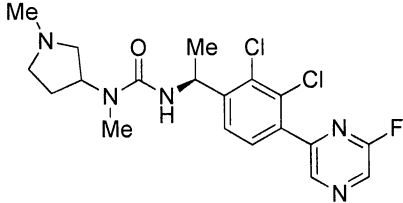
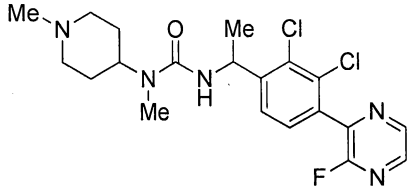
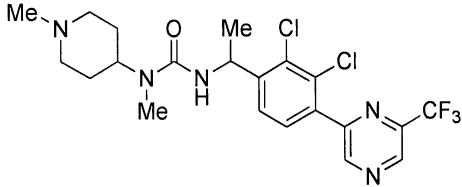
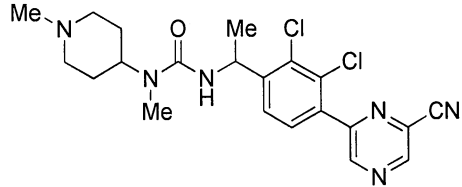
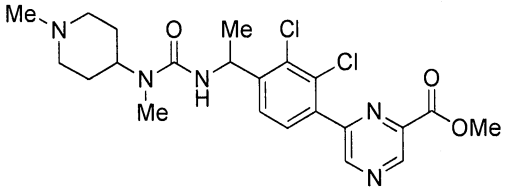
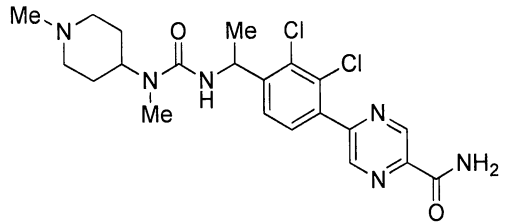
H0756		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0761		3-(2-cyclopropyl-1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0781		3-(2-cyclopropyl-1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)
H0782		3-(2-cyclopropyl-1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)
H0824		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-((R)-1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea
H0890		3-((S)-1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-((R)-1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea
H0858		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-methyl-1-((R)-1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea
H0865		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroethyl)-1-methyl-1-((R)-1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea

H0825		1-benzyl-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0826		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0889		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0896		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0827		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-propylurea
H0829		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0859		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)
H0860		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)
H0922		methyl 2-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)acetate

H0924		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2-hydroxyethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0830		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0899		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0900		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0909		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0856		3-(1-(3-chloro-2-fluoro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0837		3-((S)-1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpyrrolidin-3-yl)urea (hỗn hợp đồng phân không đối quang)
H0861		3-((S)-1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpyrrolidin-3-yl)urea (chất đồng phân không đối quang đơn)

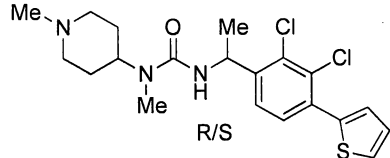
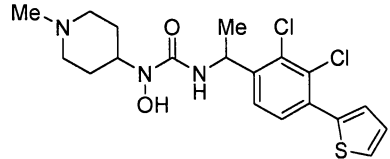
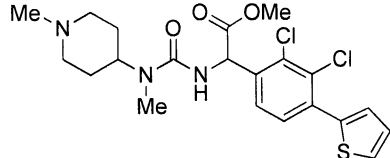
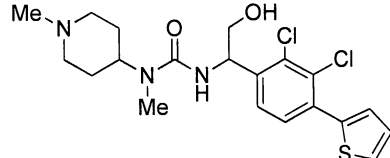
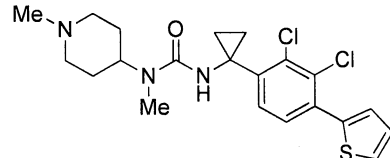
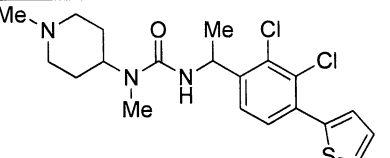
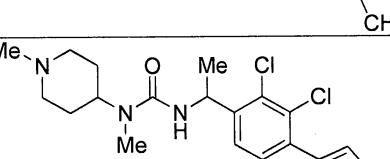
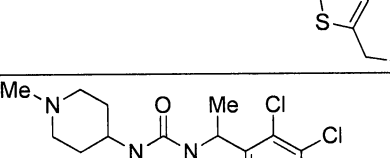
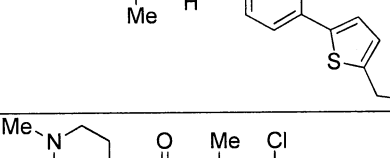
H0862		3-((S)-1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpyrrolidin-3-yl)urea (chất đồng phân không đối quang đơn)
H0857		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpyrrolidin-3-yl)urea
H0871		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoethyl)-1-methyl-1-(1-methylpyrrolidin-3-yl)urea
H0874		3-(2-cyclopropyl-1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpyrrolidin-3-yl)urea
H0853		N-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propanamide
H0815		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-methylpyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0831		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-methylpyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0843		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-methylpyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-((R)-1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea

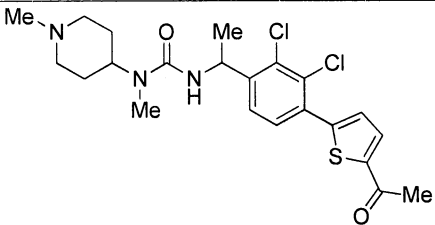
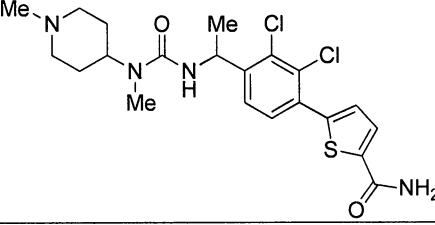
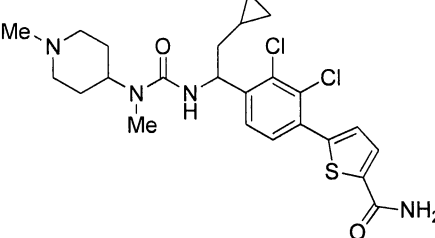
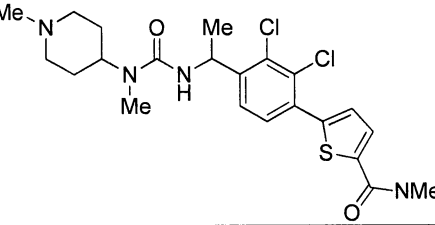
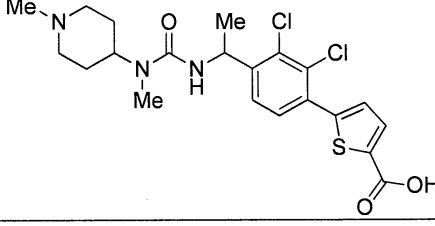
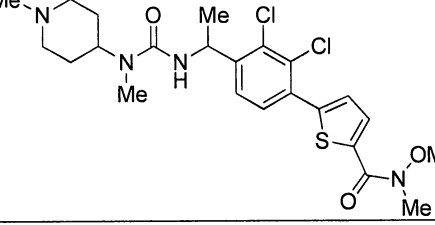
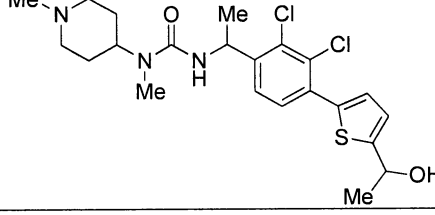
H0844		3-(2-cyclopropyl-1-(2,3-dichloro-4-(3-methylpyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0738		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-methoxypyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0780		3-(1-(4-(6-aminopyrazin-2-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0786		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-(chloromethyl)pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0791		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-chloropyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0795		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0847		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0848		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0863		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

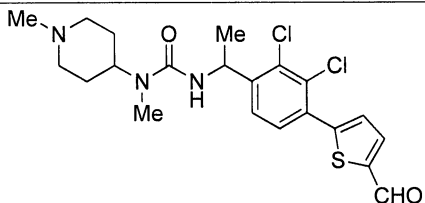
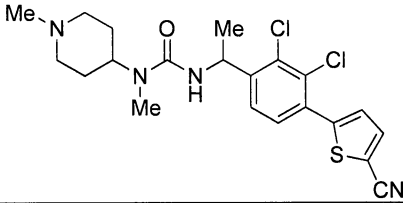
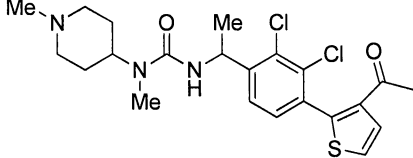
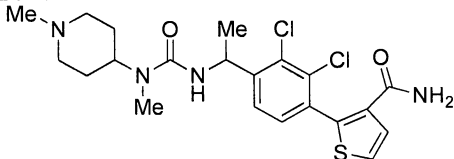
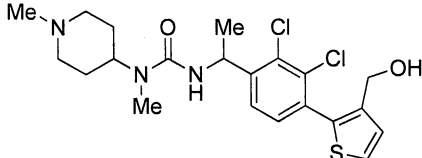
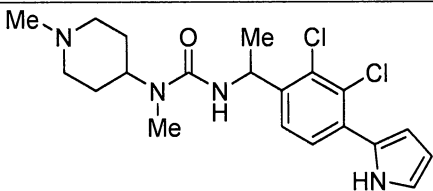
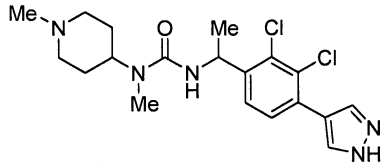
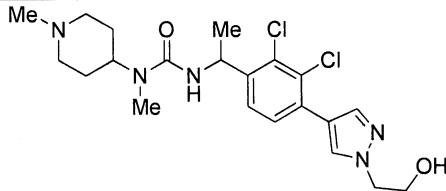
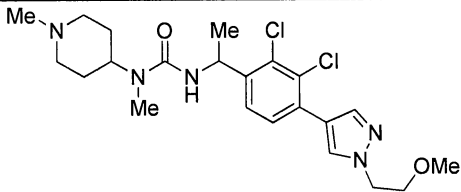
H0908		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0864		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpyrrolidin-3-yl)urea
H0872		3-((S)-1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpyrrolidin-3-yl)urea
H0840		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0910		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0788		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-cyanopyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0789		methyl 6-(2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)pyrazin-2-carboxylate
H0760		5-(2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)pyrazin-2-carboxamide

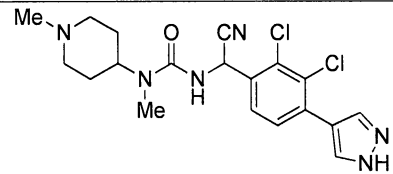
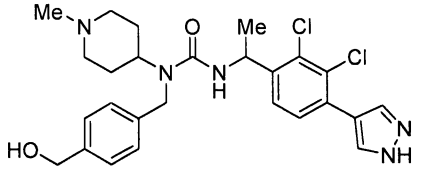
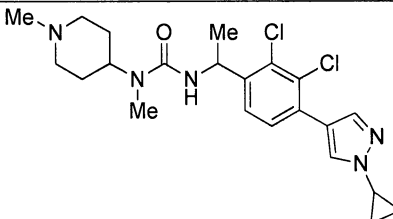
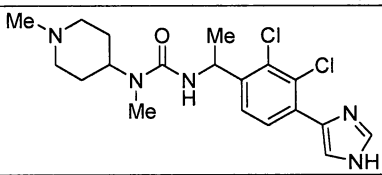
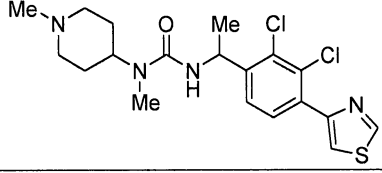
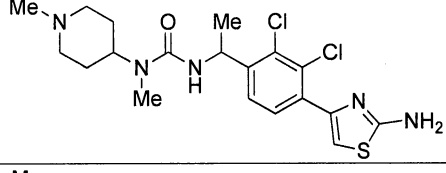
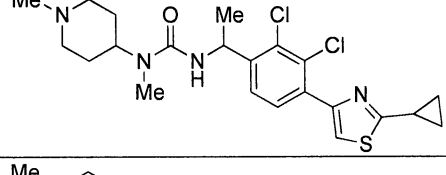
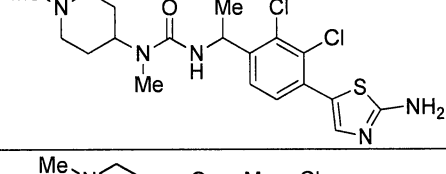
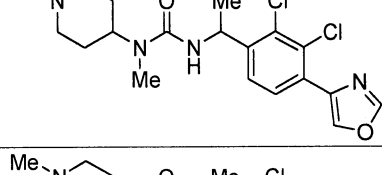
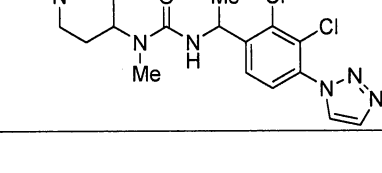
H0769		methyl 5-(2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)pyrazin-2-carboxylat
H0771		5-(2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)-N,N-dimethylpyrazin-2-carboxamit
H0770		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(hydroxymethyl)pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0828		3-(1-(2,3-dichloro-4-(quinoxalin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0822		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(4-methylpiperazin-1-yl)pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0850		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(4-(pyrazin-2-yl)naphtalen-1-yl)ethyl)ure
H0881		3-(1-(4,5-dichloro-6-(pyrazin-2-yl)pyridin-3-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0729		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridazin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0783		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridazin-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure

H0793		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1,2,4-triazin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0796		3-(1-(2,3-dichloro-4-(4,6-dimorpholino-1,3,5-triazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0498		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0531		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpyrrolidin-3-yl)urea
H0594		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-3-yl)phenyl)-2-((3-(hydroxymethyl)benzyl)oxy)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0644		3-(cyano(2,3-dichloro-4-(thiophen-3-yl)phenyl)methyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0536		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0563		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)

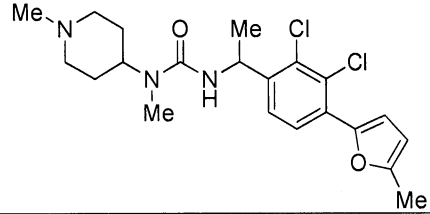
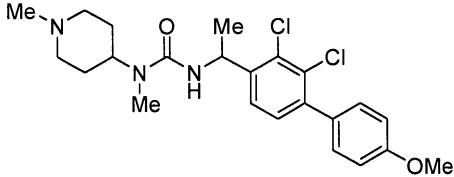
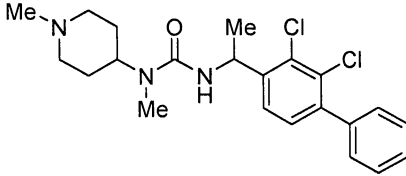
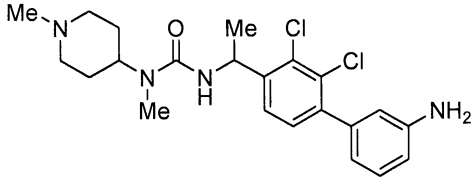
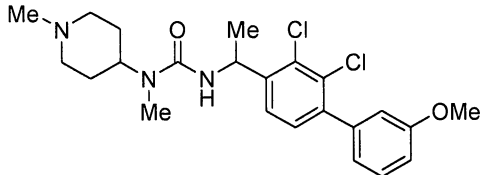
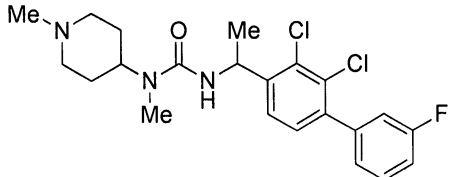
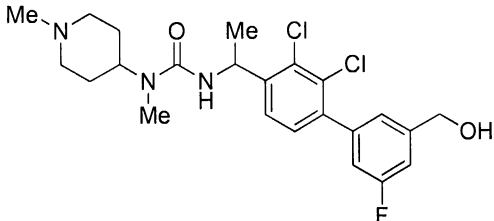
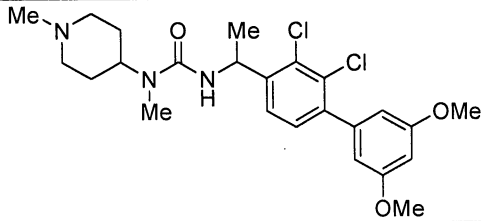
H0564		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)
H0627		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-2-yl)phenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0660		methyl 2-(2,3-dichloro-4-(thiophen-2-yl)phenyl)-2-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)acetate
H0661		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-2-yl)phenyl)-2-hydroxyethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0672		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-2-yl)phenyl)cyclopropyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0651		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-formylthiophen-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0653		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(hydroxymethyl)thiophen-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0668		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(fluoromethyl)thiophen-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0654		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(difluoromethyl)thiophen-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

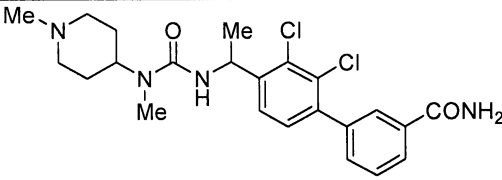
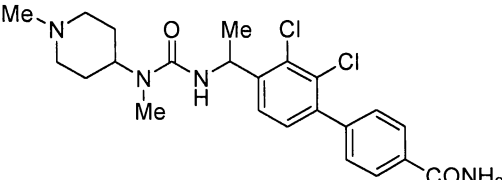
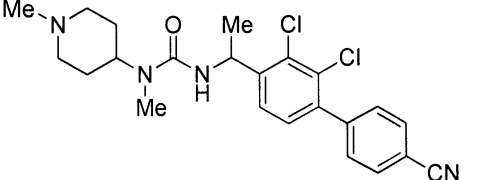
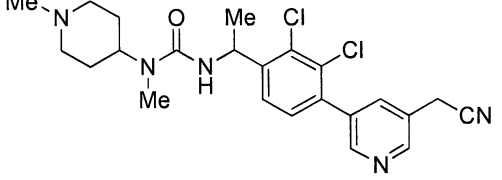
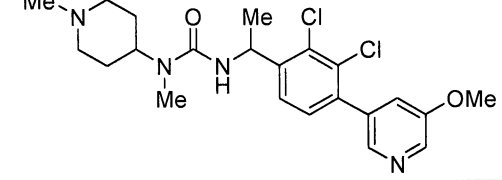
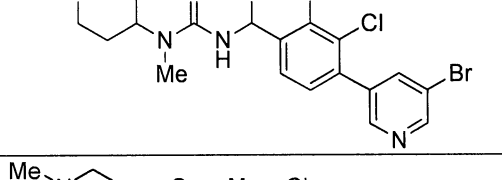
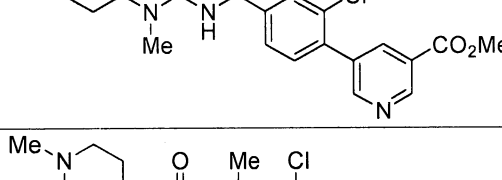
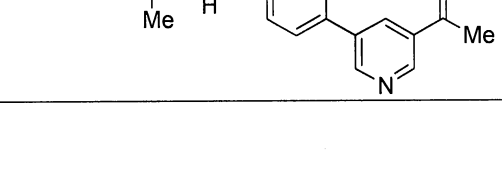
H0655		3-(1-(4-(5-acetylthiophen-2-yl)-2,3-diclophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0691		5-(2,3-diclo-4-(1-(3-metyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)etyl)phenyl)thiophen-2-carboxamit
H0728		5-(2,3-diclo-4-(2-xyclopropyl-1-(3-metyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)etyl)phenyl)thiophen-2-carboxamit
H0726		5-(2,3-diclo-4-(1-(3-metyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)etyl)phenyl)-N,N-dimetylthiophen-2-carboxamit
H0689		Axit 5-(2,3-diclo-4-(1-(3-metyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)etyl)phenyl)thiophen-2-carboxylic
H0692		5-(2,3-diclo-4-(1-(3-metyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)etyl)phenyl)-N-metox-N-metylthiophen-2-carboxamit
H0656		3-(1-(2,3-diclo-4-(5-(1-hydroxyetyl)thiophen-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure

H0652		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-formylthiophen-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0713		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-cyanothiophen-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0688		3-(1-(4-(3-acetylthiophen-2-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0774		2-(2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)thiophen-3-carboxamide
H0664		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-(hydroxymethyl)thiophen-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0535		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1H-pyrrol-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0499		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0693		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0694		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0657		3-(xyano(2,3-diclo-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)metyl)-1-metyl-1-(1-metylpipeidin-4-yl)ure
H0553		3-(1-(2,3-diclo-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)etyl)-1-(4-(hydroxymetyl)benzyl)-1-(1-metylpipeidin-4-yl)ure
H0842		3-(1-(2,3-diclo-4-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metylpipeidin-4-yl)ure
H0542		3-(1-(2,3-diclo-4-(1H-imidazol-4-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metylpipeidin-4-yl)ure
H0568		3-(1-(2,3-diclo-4-(thiazol-4-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metylpipeidin-4-yl)ure
H0794		3-(1-(4-(2-aminthiazol-4-yl)-2,3-diclophenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metylpipeidin-4-yl)ure
H0841		3-(1-(2,3-diclo-4-(2-xyclopropylthiazol-4-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metylpipeidin-4-yl)ure
H0792		3-(1-(4-(2-aminthiazol-5-yl)-2,3-diclophenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metylpipeidin-4-yl)ure
H0569		3-(1-(2,3-diclo-4-(oxazol-4-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metylpipeidin-4-yl)ure
H0565		3-(1-(2,3-diclo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metylpipeidin-4-yl)ure

H0604		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0595		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0596		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0851		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-cyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0537		methyl 4-((3-(1-(2,3-dichloro-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)methyl)benzoate
H0529		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpyrrolidin-3-yl)urea
H0528		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-methylurea
H0501		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0507		3-(1-(2,3-dichloro-4-(furan-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0665		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-methylfuran-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0508		3-(1-(2,3-dichloro-4'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0509		3-(1-(2,3-dichloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0510		3-(1-(3'-amin-2,3-dichloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0606		3-(1-(2,3-dichloro-3'-methoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0810		3-(1-(2,3-dichloro-3'-fluoro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0696		3-(1-(2,3-dichloro-3'-fluoro-5'-(hydroxymethyl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0611		3-(1-(2,3-dichloro-3',5'-dimethoxy-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0612		2',3'-diclo-4'-(1-(3-metyl-3-(1-metyl-piperidin-4-yl)ureido)etyl)-[1,1'-biphenyl]-3-carboxamit
H0615		2',3'-diclo-4'-(1-(3-metyl-3-(1-metyl-piperidin-4-yl)ureido)etyl)-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit
H0809		3-(1-(2,3-diclo-4'-xyano-[1,1'-biphenyl]-4-yl)etyl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure
H0699		3-(1-(2,3-diclo-4-(5-(xyanometyl)pyridin-3-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure
H0607		3-(1-(2,3-diclo-4-(5-metoxypyridin-3-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure
H0695		3-(1-(4-(5-bromopyridin-3-yl)-2,3-diclophenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure
H0635		metyl 5-(2,3-diclo-4-(1-(3-metyl-3-(1-metyl-piperidin-4-yl)ureido)etyl)phenyl)nicotinat
H0690		3-(1-(4-(5-axetylpyridin-3-yl)-2,3-diclophenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metyl-piperidin-4-yl)ure

H0735		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0746		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0747		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0748		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0765		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(cyclopropyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0766		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(nitro)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0608		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-(isopropoxy)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0616		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-(cyan)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0618		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-(fluoro)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0623		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0610		3-(1-(2,3-dichloro-3'-cyano-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0517		3-(1-(4'-amin-2,3-dichloro-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0518		3-(1-(2,3-dichloro-4'-(dimethylamin)-[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0512		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1-methyl-1H-indazol-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0513		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1H-indazol-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0514		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0515		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1H-indol-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0520		3-(1-(2,3-dichloro-2',3',4',5'-tetrahydro[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0787		3-(1-(3-(cyclopropylamin)benzo[d]isoxazol-6-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0582		3-(1-(3-chloro-2-fluoro-4-(thiophen-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0571		3-(1-(3-chloro-2-fluoro-4-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0605		3-(1-(2,3-dichloro-3',5'-difluoro[1,1'-biphenyl]-4-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0573		3-(1-(4-bromonaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0574		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(4-(thiophen-3-yl)naphthalen-1-yl)ethyl)urea
H0575		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(4-(thiophen-2-yl)naphthalen-1-yl)ethyl)urea
H0576		3-(1-(4-(1H-pyrazol-4-yl)naphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0577		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(4-(pyridin-3-yl)naphthalen-1-yl)ethyl)urea
H0591		3-(1-(4-(3-aminophenyl)naphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0597		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(4-(thiazol-5-yl)naphthalen-1-yl)ethyl)urea
H0598		3-(1-(4-(furan-3-yl)naphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0599		3-(1-(4-(1H-imidazol-5-yl)naphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0790		3-(1-(4-(cyanonaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0381		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(2,3,4-trichlorophenyl)ethyl)urea
H0519		3-(1-(2,3-dichloro-4-iodophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0629		3-((3-bromo-2-chloro-4-iodophenyl)(xyano)methyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0658		3-((3-bromo-2-chloro-4-methoxyphenyl)(cyano)methyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0669		3-((2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)(cyano)methyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0671		3-((1-cyano-1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0659		2-(3-bromo-2-chloro-4-methoxyphenyl)-2-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)acetamide
H0521		methyl 2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)benzoate
H0602		3-((1-(2,3-dichloro-4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0603		3-((1-(2,3-dichloro-4-ethynylphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0677		3-((1-(2,3-dichloro-4-ethynylphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)
H0678		3-((1-(2,3-dichloro-4-ethynylphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)
H0832		3-((1-(2,3-dichloro-4-(prop-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0852		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-methylbut-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0701		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-oxobut-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0733		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0755		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0757		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3,3-diethoxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0734		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-2-yletynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0737		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-2-yletynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0775		3-(1-(2,3-dichloro-4-((5-(hydroxymethyl)thiophen-2-yl)etynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0776		5-((2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)ethynyl)thiophen-2-carboxamid
H0779		methyl 5-((2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)ethynyl)thiophen-2-carboxylat
H0762		3-(1-(2,3-dichloro-4-(furan-2-ylethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0751		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiazol-4-ylethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0763		3-(1-(4-((1H-imidazol-4-yl)ethynyl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0759		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-3-ylethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0785		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-(thiophen-2-yl)prop-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0754		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiazol-2-ylethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure

H0753		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yletynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0609		3-(1-(2,3-dichloro-4-(phenyletynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0764		3-(1-(2,3-dichloro-4-(cyclopropyletynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0818		3-(1-(2,3-dichloro-4-(cyclopropyletynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)
H0819		3-(1-(2,3-dichloro-4-(cyclopropyletynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)
H0838		3-((S)-1-(2,3-dichloro-4-(cyclopropyletynyl)phenyl)ethyl)-1-methylpyrrolidin-3-yl)urea
H0855		3-(1-(3-chloro-4-(cyclopropyletynyl)-2-fluorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0884		3-(1-(4,5-dichloro-6-(cyclopropyletynyl)pyridin-3-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0811		3-(1-(2,3-dichloro-4-(cyclopentylethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0812		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-(4-methylpiperazin-1-yl)prop-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0740		3-(2-(cyclopropyl)-1-(2,3-dichloro-4-ethynylphenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0742		3-(1-(2,3-dichloro-4-ethynylphenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0745		3-(1-(2,3-dichloro-4-ethynylphenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0749		3-(1-(2,3-dichloro-4-ethynylphenyl)ethyl)-1-ethoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0744		3-(2-(cyclopropyl)-1-(2,3-dichloro-4-ethynylphenyl)ethyl)-1-ethoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0626		3-(1-(2,3-dichloro-4-vinylphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0767		(E)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(thiophen-2-yl)vinyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0772		N-(2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)thiophen-2-carboxamit
H0773		2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)-N-(thiophen-2-yl)benzamid
H0784		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-(thiophen-2-yl)ureido)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0777		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-2-ylamin)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0846		3-(1-(2,3-dichloro-4-(cyclopropylamin)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0875		3-(1-(2,3-dichloro-4-(cyclopropoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0628		3-(1-(2,3-dichloro-4-ethylphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0630		3-(1-(2,3-dichloro-4-(cyanomethyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0633		3-(1-(2,3-dichloro-4-(hydroxymethyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0634		3-(1-(2,3-dichloro-4-(fluoromethyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure

H0640		3-(1-(2,3-dichloro-4-formylphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0645		3-(1-(2,3-dichloro-4-(1,3-dioxolan-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0641		metyl (E)-3-(2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)acrylat
H0702		(Z)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(1-chloro-3-oxobut-1-en-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0643		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-hydroxypropyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0522		2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)benzamid
H0523		3-(1-(2,3-dichloro-4-cyanophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0876		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(4,5,6-triclopypyridin-3-yl)ethyl)ure.

Ở nhiều chỗ trong bản mô tả này, phần tử thể của hợp chất theo sáng chế được bộc lộ theo nhóm hoặc theo khoảng. Cụ thể, sáng chế dự định bao gồm mỗi và mọi dạng kết hợp phụ riêng rẽ của các thành viên của các nhóm và khoảng này. Ví dụ, thuật ngữ "C₁₋₆ alkyl" cụ thể được dự định là bộc lộ một cách riêng rẽ metyl, etyl, C₃ alkyl, C₄ alkyl, C₅ alkyl, và C₆ alkyl.

Đối với các hợp chất theo sáng chế trong đó biến số xuất hiện nhiều hơn một lần, thì mỗi biến số này có thể là các gốc khác nhau được chọn từ nhóm Markush xác định nên biến số này. Ví dụ, khi cấu trúc được mô tả là có hai nhóm R đồng thời có mặt trên cùng một hợp chất; hai nhóm R này có thể là các gốc khác nhau được chọn từ nhóm Markush được xác định cho R.

Cần hiểu thêm rằng để cho rõ ràng, một số dấu hiệu theo sáng chế được mô tả trong các phương án riêng biệt cũng có thể được đề xuất ở dạng kết hợp trong một phương án đơn. Ngược lại, để cho ngắn gọn, nhiều dấu hiệu khác nhau theo sáng chế, được mô tả trong một phương án, cũng có thể được đề xuất một cách tách biệt hoặc ở dạng kết hợp phụ bất kỳ.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "alkyl" chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc phân nhánh. Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm metyl (Me), etyl (Et), propyl (ví dụ, n-propyl và isopropyl), butyl (ví dụ, n-butyl, isobutyl, t-butyl), pentyl (ví dụ, n-pentyl, isopentyl, neopentyl), và các nhóm tương tự. Nhóm alkyl có thể chứa từ 1 đến khoảng 20, từ 2 đến khoảng 20, từ 1 đến khoảng 10, từ 1 đến khoảng 8, từ 1 đến khoảng 6, từ 1 đến khoảng 4, hoặc từ 1 đến khoảng 3 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, "alkenyl" chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết đôi cacbon-cacbon. Nhóm alkenyl ví dụ bao gồm etenyl, propenyl, xyclohexenyl, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "alkynyl" chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl ví dụ bao gồm etynyl, propynyl, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "haloalkyl" chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều phần tử thế halogen. Nhóm haloalkyl ví dụ bao gồm CF_3 , C_2F_5 , CHF_2 , CCl_3 , CHCl_2 , C_2Cl_5 , và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "hydroxylalkyl" chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều phần tử thế OH. Nhóm hydroxyalkyl ví dụ bao gồm CH_2OH , $\text{C}_2\text{CH}_4\text{OH}$, $\text{C}_3\text{H}_6\text{OH}$, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "aryl" chỉ hydrocacbon thơm một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ) như, ví dụ, phenyl, naphthyl, anthracenyl,

phenanthrenyl, indanyl, indenyl, và các vòng tương tự. Theo một số phương án, nhóm aryl có 6 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon.

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkyl" chỉ vòng cacbon không thơm bao gồm nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl đóng vòng. Nhóm xycloalkyl có thể bao gồm hệ vòng một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ) cũng như hệ vòng spiro. Nhóm xycloalkyl ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, xycloheptatrienyl, norbornyl, norpiny, norcarnyl, adamantyl, và các nhóm tương tự. Cũng được bao gồm trong định nghĩa về xycloalkyl là các nhóm có một hoặc nhiều vòng thơm được ngưng tụ (nghĩa là, có liên kết chung với) với vòng xycloalkyl, ví dụ, dẫn xuất benzo của pentan, penten, hexan, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm xycloalkyl có thể có từ khoảng 3 đến khoảng 10, hoặc khoảng từ 3 đến khoảng 7 nguyên tử cacbon tạo vòng.

Như được sử dụng ở đây, "heteroxycyl" hoặc "dị vòng" chỉ hydrocacbon vòng no hoặc không no trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo thành vòng của hydrocacbon vòng được thế bằng nguyên tử khác loại như O, S, hoặc N. Nhóm heteroxycyl có thể là thơm (ví dụ, "heteroaryl") hoặc không thơm (ví dụ, "heteroxycloalkyl"). Nhóm heteroxycyl cũng có thể tương ứng với nhóm heteroaryl được hydro hóa và hydro hóa một phần. Nhóm heteroxycyl có thể bao gồm hệ một vòng hoặc nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ). Nhóm heteroxycyl có thể được đặc trưng ở chỗ có 3 đến 14 hoặc 3 đến 7 nguyên tử tạo thành vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroxycyl có thể chứa, ngoài ít nhất một nguyên tử khác loại, từ khoảng 1 đến khoảng 13, khoảng 2 đến khoảng 10, hoặc khoảng 2 đến khoảng 7 nguyên tử cacbon và có thể được gắn thông qua nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Theo phương án khác, nguyên tử khác loại có thể được oxy hóa (ví dụ, có phần tử thế oxo) hoặc nguyên tử nitơ có thể được tạo bậc bốn. Ví dụ về nhóm heteroxycyl bao gồm morpholino, thiomorpholino, piperazinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxan, piperidinyl, pyrrolidinyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, và các nhóm tương tự, cũng như các nhóm bất kỳ được liệt kê dưới đây cho "heteroaryl" và "heteroxycloalkyl". Ví dụ khác nữa về dị vòng bao gồm pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl,

phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phtalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, 3,6-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 1,2,5,6-tetrahydropyridyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazol, pyridoimidazol, pyridothiazol, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thia-diazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, xantenyl, octahydro-isoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinolizinyl, quinoxalinyl, quinuclidinyl, acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofuranyl, benzo-thiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolyl, metylendioxyphenyl, morpholinyl, naphtyridinyl, deca-hydroquinolinyl, 2H,6H-1,5,2dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, cromanyl, cromenyl, xinnolinyl, imidazolidinyl, imidazolyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indolizinyl, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl và isoxazolyl. Ví dụ khác nữa về dị vòng bao gồm azetidin-1-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrol-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, isoquinol-2-yl, pyridin-1-yl, 3,6-dihydropyridin-1-yl, 2,3-dihydroindol-1-yl, 1,3,4,9-tetrahydrocarbolin-2-yl, thieno[2,3-c]pyridin-6-yl, 3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-a]indol-2-yl, 1,2,4,4a,5,6-hexahydro-pyrazino[1,2-a]quinolin-3-yl, pyrazino[1,2-a]quinolin-3-yl, diazepan-1 -yl, 1,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-yl, 1,4,4a,5,6, 10b-hexahydro-2H-benzo[f]isoquinolin-3-yl, 3,3a,8,8a-tetrahydro- 1 H-2-aza-xyclopenta[a]inden-2-yl, và 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-yl, azepan-1-yl.

Như được sử dụng ở đây, nhóm "heteroaryl" chỉ dị vòng thơm có ít nhất một thành phần vòng là nguyên tử khác loại như lưu huỳnh, oxy, hoặc nitơ. Nhóm heteroaryl bao gồm hệ một vòng và nhiều vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng ngưng tụ). Ví dụ về nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridyl, pyrimidinyl,

pyrazinyl, pyridazinyl, triazinyl, furyl (furanlyl), quinolyl, isoquinolyl, thienyl, imidazolyl, thiazolyl, indolyl, pyrrol, oxazolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzthiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, indazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, isothiazolyl, benzothienyl, purinyl, carbazolyl, benzimidazolyl, indolyl, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có từ 1 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon, và theo các phương án khác từ khoảng 3 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl chứa 3 đến khoảng 14, 3 đến khoảng 7, hoặc 5 đến 6 nguyên tử tạo thành vòng. Theo một số phương án, nhóm heteroaryl có 1 đến khoảng 4, 1 đến khoảng 3, hoặc 1 đến 2 nguyên tử khác loại.

Như được sử dụng ở đây, "heterocycloalkyl" chỉ dị vòng không thơm bao gồm nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl đóng vòng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon tạo thành vòng được thế bằng nguyên tử khác loại như nguyên tử O, N, hoặc S. Nhóm "heterocycloalkyl" ví dụ bao gồm morpholino, thiomorpholino, piperazinyl, tetrahydrofuranlyl, tetrahydrothienyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, 1,3-benzodioxol, benzo-1,4-dioxan, piperidinyl, pyrrolidinyl, isoxazolidinyl, isothiazolidinyl, pyrazolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, imidazolidinyl, và các nhóm tương tự. Cũng được bao gồm trong phần định nghĩa của heterocycloalkyl là gốc có một hoặc nhiều vòng thơm ngưng tụ (nghĩa là, có liên kết chung với) với vòng dị vòng không thơm, ví dụ phthalimidyl, naphthalimidyl, và dẫn xuất benzo của dị vòng như nhóm indolen và isoindolen. Theo một số phương án, nhóm heterocycloalkyl có từ 1 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon, và theo các phương án khác từ khoảng 3 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm heterocycloalkyl chứa 3 đến khoảng 14, 3 đến khoảng 7, hoặc 5 đến 6 nguyên tử tạo thành vòng. Theo một số phương án, nhóm heterocycloalkyl có 1 đến khoảng 4, 1 đến khoảng 3, hoặc 1 đến 2 nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, nhóm heterocycloalkyl chứa từ 0 đến 3 liên kết đôi. Theo một số phương án, nhóm heterocycloalkyl chứa 0 đến 2 liên kết ba.

Như được sử dụng ở đây, "halo" hoặc "halogen" bao gồm flo, clo, brom, và iot.

Như được sử dụng ở đây, "alkoxy" chỉ nhóm -O-alkyl. Nhóm alkoxy ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, propoxy (ví dụ, n-propoxy và isopropoxy), t-butoxy, và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "thioalkoxy" chỉ nhóm -S-alkyl.

Như được sử dụng ở đây, "haloalkoxy" chỉ nhóm -O-haloalkyl. Ví dụ về nhóm haloalkoxy là OCF.

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkyloxy" chỉ -O-xycloalkyl.

Như được sử dụng ở đây, "aralkyl" chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm aryl.

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkylalkyl" chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm xycloalkyl.

Như được sử dụng ở đây, "heteroxyclylalkyl" chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm heterocarboxyclyl. Nhóm heteroxyclylalkyl ví dụ bao gồm "heteroarylalkyl" (alkyl được thế bằng heteroaryl) và "heteroxycloalkylalkyl" (alkyl được thế bằng heteroxycloalkyl). Theo một số phương án, nhóm heteroxyclylalkyl có từ 3 đến 24 nguyên tử cacbon ngoài ít nhất một nguyên tử khác loại tạo thành vòng.

Như được sử dụng ở đây "oxo" chỉ =O.

Hợp chất được mô tả ở đây có thể là không đối xứng (ví dụ, có một hoặc nhiều tâm lập thể). Việc mô tả hợp chất nhưng không chỉ rõ hóa học lập thể của nó được dự định để bao gồm hỗn hợp các chất đồng phân lập thể cũng như từng chất đồng phân lập thể riêng rẽ được bao gồm trong nhóm này.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể bao gồm tất cả các chất đồng vị của nguyên tử có mặt trong các sản phẩm trung gian hoặc hợp chất cuối cùng. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng có số khối khác nhau. Ví dụ, đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri.

Cụm từ "dược dụng" được sử dụng ở đây để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều, trong phạm vi phán đoán y học, thích hợp để sử dụng cho việc tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây độc quá mức, kích ứng, phản ứng dị ứng, hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

Sáng chế cũng bao gồm muối dược dụng của hợp chất được mô tả ở đây. Như được sử dụng ở đây, "muối dược dụng" chỉ dẫn xuất của hợp chất được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách chuyển hóa gốc axit hoặc bazơ đang có thành dạng muối của nó. Ví dụ về muối dược dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối axit hữu cơ hoặc vô cơ của các gốc bazơ như amin; muối hữu cơ hoặc kim loại kiềm

của gốc axit như axit cacboxylic; và các muối tương tự. Muối được dụng theo sáng chế bao gồm muối không độc thông thường hoặc muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc được tạo thành, ví dụ, từ axit hữu cơ hoặc vô cơ không độc. Muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc chứa gốc bazơ hoặc axit bằng phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ lượng hóa học của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả hai loại này; nói chung, môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril sẽ được ưu tiên. Danh sách các muối phù hợp được tìm thấy trong Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 và Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977).

Tổng hợp

Hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của nó, có thể được điều chế sử dụng kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo bất kỳ trong số nhiều con đường tổng hợp có thể có.

Phản ứng để điều chế hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp có thể được chọn dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Dung môi thích hợp có thể gần như không phản ứng với nguyên liệu ban đầu (chất phản ứng), chất trung gian, hoặc sản phẩm ở nhiệt độ tại đó phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ mà có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ làm đông lạnh dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Một phản ứng nhất định có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp của nhiều hơn một dung môi. Phụ thuộc vào bước phản ứng cụ thể, dung môi thích hợp cho bước phản ứng cụ thể có thể được chọn.

Việc điều chế hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm bước bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm hóa học khác nhau. Nhu cầu bảo vệ và khử bảo vệ và việc chọn nhóm bảo vệ thích hợp có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Hóa học về nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy, ví dụ, trong T.W. Green and P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999).

Các phản ứng có thể được giám sát bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, việc tạo thành sản phẩm có thể được giám sát bằng phương pháp đo phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^1H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, quang phổ (ví dụ, UV-khả kiến), hoặc phổ khối lượng, hoặc bằng phương pháp sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng.

Dược phẩm

Sáng chế đề xuất dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị cho đối tượng chứa lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Tá dược "dược dụng" là tá dược không có hoạt tính về mặt sinh học hoặc theo cách khác là không mong muốn, nghĩa là, chất này có thể được dùng cho đối tượng mà không tạo ra tác dụng sinh học không mong muốn bất kỳ hoặc không tương tác theo cách ảnh hưởng xấu đến thành phần bất kỳ khác có mặt trong dược phẩm chứa tá dược này. Chất mang có thể được chọn để giảm thiểu sự phân hủy của thành phần hoạt tính hoặc giảm thiểu tác dụng phụ bất lợi bất kỳ ở đối tượng, như đã biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Chất mang có thể là chất rắn, chất lỏng, hoặc cả hai.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo đường dùng thích hợp bất kỳ, tốt hơn là ở dạng dược phẩm được làm cho thích hợp với đường dùng đó, và ở liều cho hiệu quả điều trị hoặc ngăn ngừa như dự định. Hoạt chất và chế phẩm, ví dụ, có thể được dùng qua đường miệng, qua trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, qua đường mắt, bằng cách xông, hoặc dùng khu trú. Cụ thể, việc sử dụng có thể là qua da, xông, thụt, màng kết, nhỏ mắt, nhỏ tai, túi phổi, mũi, trong mũi, âm đạo, trong âm đạo, qua âm đạo, mắt, trong mắt, qua mắt, trong ruột, miệng, trong miệng, qua miệng, ruột, trực tràng, trong trực tràng, qua trực tràng, tiêm, truyền, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong cơ, trong não, trong tâm thất, trong não-tâm thất, trong tim, dưới da, trong xương, trong da, trong tủy mạc, trong bụng, trong bàng quang, trong dương vật, trong hành não, trong mắt, trong hộp sọ, áp da, qua niêm mạc, qua mũi, xông, trong bề thân, ngoài màng cứng, quanh màng cứng, trong thủy tinh thể, v.v..

Chất mang thích hợp và chế phẩm của chúng được mô tả trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19th ed.) ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing

Company, Easton, Pa., 1995. Việc sử dụng qua đường miệng của dạng liều rắn có thể được trình bày, ví dụ, ở dạng đơn vị riêng lẻ, như viên nang cứng hoặc mềm, viên tròn, viên con nhộng, viên ngậm, hoặc viên nén, mỗi dạng đơn vị riêng lẻ này chứa một lượng định trước của ít nhất một hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế. Ở một số dạng, việc dùng qua đường miệng có thể là ở dạng bột hoặc dạng cốm. Ở một số dạng, dạng liều dùng qua đường miệng là dạng liều dùng dưới lưỡi, như, ví dụ, viên ngậm. Ở các dạng liều rắn này, hợp chất có công thức I thường kết hợp với một hoặc nhiều chất bổ trợ. Các viên nang hoặc viên nén này có thể chứa chế phẩm giải phóng có kiểm soát. Trong trường hợp viên nang, viên nén, và viên tròn, các dạng liều cũng có thể chứa chất đệm hoặc có thể được bào chế có lớp bao tan trong ruột.

Ở một số dạng, dạng liều dùng qua đường miệng có thể ở dạng liều lỏng. Dạng liều lỏng để dùng qua đường miệng bao gồm, ví dụ, nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, sirô, và cốm ngọt được dùng chứa chất pha loãng trợ thường được dùng trong lĩnh vực kỹ thuật này (ví dụ, nước). Chế phẩm này cũng có thể chứa chất bổ trợ, như chất thấm ướt, chất nhũ hóa, chất tạo hỗn dịch, chất tạo hương vị (ví dụ, làm ngọt), và/hoặc chất tạo mùi thơm.

Ở một số dạng, chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa. "Dùng ngoài đường tiêu hóa" bao gồm, ví dụ, tiêm dưới da, tiêm trong tĩnh mạch, tiêm trong bụng, tiêm trong cơ, tiêm trong xương ức, và truyền. Chế phẩm dùng để tiêm (ví dụ, hỗn dịch chứa nước hoặc chứa dầu vô trùng dùng để tiêm) có thể được bào chế theo công thức theo tình trạng kỹ thuật đã biết sử dụng chất phân tán, chất thấm ướt, và/hoặc chất tạo hỗn dịch thích hợp. Thông thường, chất mang được dùng được sử dụng trong bào chế với lượng thích hợp giúp cho chế phẩm thu được đẳng trương. Ví dụ về chất mang được dùng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước muối, dung dịch Ringer và dung dịch dextroza. Các tá dược chấp nhận được khác bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chất làm đặc, chất pha loãng, chất đệm, chất bảo quản, chất có hoạt tính bề mặt và các chất tương tự.

Ở một số dạng, chế phẩm theo sáng chế có thể bao gồm dạng liều dùng khu trú. "Dùng khu trú" bao gồm, ví dụ, dùng qua da, như qua miếng dán da hoặc thiết bị điện di ion, dùng trong mắt, hoặc dùng trong mũi hoặc xông. Chế phẩm dùng khu trú còn bao gồm, ví dụ, gel dùng khu trú, dung dịch xịt, thuốc mỡ, và kem. Chế phẩm dùng khu trú có thể bao gồm hợp chất làm tăng mức độ hấp thụ hoặc thẩm thấu của thành

phần hoạt tính qua da hoặc các vùng bị ảnh hưởng khác. Khi hợp chất và chế phẩm được sử dụng thông qua thiết bị dùng qua da, việc sử dụng này sẽ được thực hiện nhờ sử dụng miếng dán bên trong vật chứa và loại màng xốp hoặc loại cao rắn. Chế phẩm điển hình sử dụng theo cách này bao gồm gel, hydrogel, thuốc xúc ngoài da, dung dịch, kem, thuốc mỡ, bột dùng để rắc, bột dùng để băng bó, bột, màng, miếng dán ngoài da, viên nhện, chất cấy, bột xốp, sợi, băng và vi nhũ tương. Các liposome cũng có thể được sử dụng. Các chất mang điển hình bao gồm rượu, nước, dầu khoáng, vazolin lỏng, vazolin trắng, glycerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Các chất tăng độ thẩm thấu có thể được kết hợp vào chế phẩm--xem, ví dụ, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, bởi Finnin và Morgan (10/1999).

Các chế phẩm thích hợp để dùng khu trú cho mắt bao gồm, ví dụ, thuốc nhỏ mắt trong đó hợp chất hoặc chế phẩm theo sáng chế được hòa tan hoặc tạo hỗn dịch trong chất mang thích hợp. Chế phẩm điển hình thích hợp để dùng ở mắt hoặc tai có thể là ở dạng thuốc nhỏ chứa huyền phù hoặc dung dịch được micro hóa trong nước muối vô trùng, đẳng trương, được điều chỉnh độ pH. Các dạng chế phẩm khác thích hợp để dùng ở mắt và tai bao gồm thuốc mỡ, chất cấy có thể phân hủy sinh học (ví dụ, gel xốp hấp thụ được, collagen) và không phân hủy sinh học (ví dụ, silic oxit), viên nhện, kính áp tròng và hệ dạng hạt hoặc dạng bột khí, như niosome hoặc liposome. Polyme như axit polyacrylic liên kết ngang, rượu polyvinyl, axit hyaluronic, polyme xenluloza, ví dụ, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, hoặc methyl xenluloza, hoặc heteropolysacarit polyme, ví dụ, gồm gelatin, có thể được kết hợp với chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Các chế phẩm này cũng có thể được phân phối bằng phương pháp điện di ion.

Các nguyên liệu chất mang và cách thức sử dụng khác đã biết trong lĩnh vực được cũng có thể được sử dụng. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng kỹ thuật bất kỳ đã biết rõ trong lĩnh vực dược, như quy trình bào chế và sử dụng hiệu quả. Các cân nhắc về quy trình bào chế và sử dụng hiệu quả là đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và được mô tả trong các tài liệu chuẩn. Chế phẩm chứa dược chất được nêu trong, ví dụ, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dose Form, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; và Kibbe, et al., Eds., Handbook of

Pharmaceutical Excipients (3^{sup}.rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với các chất điều trị bệnh khác, để điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng bệnh lý hoặc trạng thái bệnh khác nhau. Việc dùng hai hoặc nhiều hợp chất "ở dạng kết hợp" có nghĩa là hai hợp chất được dùng trong thời gian đủ gần nhau sao cho sự có mặt hợp chất này sẽ làm thay đổi tác dụng sinh học của hợp chất còn lại. Hai hoặc nhiều hợp chất có thể được dùng cùng lúc, đồng thời hoặc tuần tự.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó; và chất mang dược dụng hoặc chất dẫn thuốc. Các dược phẩm này có thể còn chứa các chất bổ sung. Các dược phẩm này hữu ích trong việc điều biến hoạt tính của thụ thể ghrelin, nhờ đó cải thiện khả năng ngăn ngừa và điều trị các bệnh ở người liên quan đến thụ thể ghrelin như bệnh béo phì và/hoặc các rối loạn chuyển hóa.

Sử dụng trong y tế

Sáng chế có thể được thực hiện sử dụng một mình hợp chất theo sáng chế, hoặc kết hợp với các chất khác.

Hợp chất và chế phẩm nêu trên được sử dụng để ức chế, làm giảm, ngăn ngừa, và/hoặc điều trị các bệnh mà được điều biến về mặt sinh bệnh học thông qua thụ thể ghrelin. Do đó, ở một số dạng, sáng chế bộc lộ các hợp chất hữu ích để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh mà được điều biến về mặt sinh bệnh học thông qua các thụ thể ghrelin, bằng cách cho đối tượng sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I như được nêu ở trên, hoặc muối dược dụng của nó.

Các đối tượng thích hợp có thể bao gồm đối tượng là động vật có vú. Các động vật có vú, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, chó, mèo, bò, dê, ngựa, cừu, lợn, bộ gặm nhấm, động vật gặm nhấm, động vật linh trưởng, và các loài động vật tương tự, và bao gồm cả động vật có vú trong bào thai. Ở một số dạng, đối tượng là người. Đối tượng người có thể có giới tính bất kỳ và ở giai đoạn phát triển bất kỳ.

Các bệnh được điều biến bởi thụ thể ghrelin, và có khả năng chữa trị như được bộc lộ ở đây, bao gồm bệnh béo phì, chứng thừa cân, rối loạn ăn uống, bệnh đái tháo

đường, hội chứng chuyển hóa, chứng suy nhược tổng quát do ung thư, bệnh suy tim sung huyết, chứng suy giảm sức khỏe do tuổi tác hoặc AIDS, chứng suy gan mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, bệnh đường tiêu hóa, rối loạn đường tiêu hóa hoặc lạm dụng dược chất. Các rối loạn chuyển hóa có thể chữa trị bao gồm bệnh đái tháo đường, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh đái tháo đường typ II, chứng dung nạp glucoza không đủ, chứng kháng insulin, chứng tăng đường huyết, chứng tăng insulin huyết, bệnh máu nhiễm mỡ, chứng tăng triglyxerit, chứng tăng cholesterol, chứng rối loạn mỡ máu, bệnh béo phì, chứng lão hóa, hội chứng X, bệnh xơ cứng thành động mạch, bệnh tim, đột quy, chứng tăng huyết áp và bệnh mạch máu ngoại biên. Các rối loạn đường tiêu hóa có thể chữa trị bao gồm chứng liệt ruột hậu phẫu (POI), bệnh liệt nhẹ dạ dày do đái tháo đường, và chứng rối loạn chức năng ruột do opioit. Các bệnh đường tiêu hóa có thể chữa trị bao gồm hội chứng ruột kích thích, bệnh viêm dạ dày, bệnh trào ngược axit, bệnh liệt nhẹ dạ dày, và loạn tiêu hóa chức năng. Chứng lạm dụng chất có khả năng chữa trị bao gồm lạm dụng rượu và lạm dụng thuốc, và thuốc này bao gồm amphetamin, barbiturat, benzodiazepin, cocain, metaqualon, và các opioit.

Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất có công thức I được sử dụng trong việc điều trị hội chứng Prader-Willi, một rối loạn di truyền thường liên quan đến nhiễm sắc thể 15. Hội chứng Prader-Willi đặc trưng bởi bệnh béo phì, bệnh trương lực cơ yếu, hoặc bệnh trương lực cơ giảm, và các chứng chậm phát triển rõ rệt ở trẻ em mắc rối loạn này.

Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất có công thức I được sử dụng để điều trị rối loạn ăn uống quá mức. Rối loạn ăn uống quá mức là chứng ép ăn phức tạp. Việc ăn uống có thể quá mức (ép ăn quá mức); có thể bao gồm việc ăn uống bình thường xen kẽ các giai đoạn nôn ói; hoặc có thể bao gồm chu kỳ ăn vô độ và nôn ói. Rối loạn ăn uống quá mức phổ biến nhất là chứng ăn-ói. Rối loạn ăn uống quá mức phổ biến và lan rộng nhanh khác là rối loạn ăn uống ép buộc quá mức, còn gọi là rối loạn ăn quá độ (BED). Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được sử dụng để điều trị BED.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được sử dụng để điều trị chứng táo bón do bệnh Parkinson gây ra và rối loạn vận động dạ dày. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được sử dụng để điều trị chứng buồn nôn và nôn mửa do việc hóa trị (CINV) gây ra.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được sử dụng để điều trị chứng viêm, cơn đau cấp tính và mạn tính, và chứng say tàu xe.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được sử dụng để điều trị chứng lạm dụng thuốc và rượu. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được sử dụng làm chất điều biến thụ thể ghrelin. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được sử dụng làm chất chủ vận thụ thể ghrelin. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I được sử dụng làm chất đối kháng thụ thể ghrelin. Theo một số phương án, hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng của nó, được dùng qua một hoặc nhiều con đường được chọn từ nhóm bao gồm trực tràng, má, dưới lưỡi, trong tĩnh mạch, dưới da, trong da, dùng qua da, trong bụng, qua miệng, nhỏ mắt, ngoài đường tiêu hóa và dùng khu trú. Trong một số trường hợp, việc sử dụng được thực hiện bằng cách sử dụng dạng dùng qua đường miệng của hợp chất có công thức I hoặc muối được dùng của nó.

Lượng có hiệu quả điều trị bệnh có thể thay đổi trong khoảng rộng phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh, độ tuổi và tình trạng sức khỏe tương đối của đối tượng, hoạt lực của hợp chất được sử dụng và các yếu tố khác. Lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức I có thể nằm trong khoảng từ 0,01 microgam với mỗi Kg ($\mu\text{g/Kg}$) thể trọng trong một ngày đến khoảng 100 mg/Kg thể trọng trong một ngày, hoặc từ khoảng 0,1 $\mu\text{g/Kg/ngày}$ đến khoảng 10 mg/Kg/ngày, hoặc từ khoảng 1 $\mu\text{g/Kg/ngày}$ đến khoảng 5 mg/Kg/ngày, hoặc từ khoảng 10 $\mu\text{g/Kg/ngày}$ đến khoảng 5 mg/Kg/ngày, hoặc từ khoảng 100 $\mu\text{g/Kg/ngày}$ đến khoảng 5 mg/Kg/ngày, hoặc từ khoảng 500 $\mu\text{g/Kg/ngày}$ đến khoảng 5 mg/Kg/ngày.

Định nghĩa các thuật ngữ

Trong toàn bộ bản mô tả này, nhiều công bố đơn khác nhau được dẫn chiếu. Phần mô tả của các công bố đơn này được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn để mô tả đầy đủ hơn tình trạng kỹ thuật được sáng chế đề cập. Các tài liệu viện dẫn đã nêu được kết hợp riêng rẽ và cụ thể bằng cách viện dẫn đến nội dung của các tài liệu được bàn luận.

1. Mạo từ số ít

Như được sử dụng trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít bao gồm cả các dạng viện dẫn số nhiều trừ khi nội dung cụ thể chỉ rõ các nghĩa

khác. Do đó, ví dụ, việc viện dẫn đến “chất mang dược lý” bao gồm hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất mang này, và tương tự.

2. Chữ viết tắt

Các chữ viết tắt, đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, có thể được sử dụng (ví dụ, "h" hoặc "hr" thay cho giờ, "g" hoặc "gm" thay cho gam, "mL" thay cho mililít, và "rt" thay cho nhiệt độ trong phòng, "nm" thay cho nanomet, "M" thay cho mol, và các chữ viết tắt tương tự).

3. Khoảng

Thuật ngữ "khoảng" khi được sử dụng để thay đổi số lượng thành phần trong chế phẩm, nồng độ, thể tích, nhiệt độ xử lý, thời gian xử lý, hiệu suất, tốc độ dòng chảy, áp suất, và các giá trị tương tự, và các khoảng của chúng, được sử dụng khi mô tả các phương án của sáng chế, chỉ sự thay đổi về lượng có thể xuất hiện, ví dụ, trong quá trình đo và xử lý thông thường được sử dụng để điều chế hợp chất, chế phẩm, nồng độ hoặc sử dụng chế phẩm; do sai số vô ý trong các quá trình này; do sự khác nhau về việc sản xuất, nguồn, hoặc độ tinh khiết của nguyên liệu ban đầu hoặc các thành phần được sử dụng để thực hiện phương pháp; và các yếu tố tương tự khác. Thuật ngữ "khoảng" còn bao gồm lượng khác nhau do sự già hóa của chế phẩm hoặc được phẩm có nồng độ hoặc hỗn hợp cụ thể ban đầu, và các lượng khác nhau do việc trộn hoặc xử lý chế phẩm hoặc dược phẩm có nồng độ hoặc hỗn hợp cụ thể ban đầu. Dù được thay đổi bởi thuật ngữ "khoảng" hay không, các điểm yêu cầu đi kèm theo đây bao gồm các đương lượng của các lượng này.

4. Chứa

Trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ đi kèm, từ "chứa" và các biến thể ngữ pháp của từ này có nghĩa là "bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở" và không được dự định để loại trừ, ví dụ, các chất phụ gia, thành phần, số nguyên hoặc bước khác.

5. Chất chủ vận thụ thể ghrelin

Chất chủ vận thụ thể ghrelin là phân tử bất kỳ liên kết với và hoạt hóa thụ thể ghrelin trong tế bào.

6. Chất đối kháng thụ thể ghrelin

Chất đối kháng thụ thể ghrelin là phân tử bất kỳ liên kết với và ức chế hoạt tính của thụ thể ghrelin.

7. Được điều tiết về mặt sinh bệnh học bởi thụ thể ghrelin

Trường hợp được gọi là "được điều tiết về mặt sinh bệnh học bởi thụ thể ghrelin" nếu thụ thể ghrelin liên quan đến các thay đổi chức năng trong cơ thể đi kèm với hoặc do bệnh hoặc chấn thương gây ra.

8. Bệnh béo phì

Bệnh béo phì là tình trạng bệnh lý trong đó chất béo dư thừa trong cơ thể tích tụ đến mức độ có thể có tác dụng xấu đến sức khỏe, dẫn đến làm giảm tuổi thọ trung bình và/hoặc làm tăng các vấn đề về sức khỏe. Việc điều trị bệnh béo phì bao gồm làm giảm cân, nghĩa là giảm cân nặng, làm giảm lượng thực phẩm ăn vào, làm giảm cảm giác thèm ăn, làm tăng tốc độ chuyển hóa, làm giảm lượng hấp thụ chất béo, làm giảm cảm giác thèm hydrat cacbon; hoặc tạo ra tính an toàn. Các rối loạn liên quan đến bệnh béo phì ở đây liên quan đến, có nguyên nhân là, hoặc do bệnh béo phì gây ra. Ví dụ về các rối loạn liên quan đến bệnh béo phì bao gồm ăn uống quá mức, ăn quá độ, và chứng cuồng ăn, chứng tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường, hàm lượng insulin trong huyết tương tăng và kháng insulin, chứng rối loạn mỡ máu, bệnh máu nhiễm mỡ, bệnh ung thư nội mạc tử cung, vú, tuyến tiền liệt và ruột kết, bệnh viêm khớp, bệnh ngưng thở lúc ngủ, bệnh sỏi mật, sạn mật, bệnh tim, nhịp tim bất thường và rối loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim, bệnh suy tim sung huyết, bệnh tim mạch vành, đột tử, đột quỵ, bệnh buồng trứng đa nang, u sọ hầu, hội chứng Prader-Willi, hội chứng Frohlich, đối tượng thiếu hụt GH, hội chứng lùn biến thể bình thường, hội chứng Turner, và các tình trạng bệnh lý khác cho thấy hoạt tính chuyển hóa giảm hoặc giảm mức năng lượng nghỉ dưới dạng phần trăm tổng chỉ số khối lượng chất béo tự do, ví dụ, trẻ em mắc bệnh bạch cầu tăng lympho bào cấp. Ví dụ khác về rối loạn liên quan đến bệnh béo phì là hội chứng chuyển hóa, hội chứng kháng insulin, rối loạn chức năng giới tính và sinh sản, như bệnh vô sinh, chứng giảm năng tuyến sinh dục ở nam giới và chứng rậm lông ở nữ giới, rối loạn nhu động dạ dày-ruột, như bệnh trào ngược dạ dày-thực quản liên quan đến bệnh béo phì, rối loạn hô hấp, như hội chứng thở quá nhanh do bệnh béo phì (hội chứng Pickwickian), rối loạn tim mạch, chứng viêm, như chứng viêm toàn hệ mạch máu, bệnh xơ vữa động mạch, chứng tăng cholesterol, chứng tăng axit uric máu,

đau lưng dưới, bệnh đường mật, bệnh gút, và ung thư thận, chứng nghiện nicotin, nghiện chất kích thích và nghiện rượu. Chế phẩm theo sáng chế còn được sử dụng để làm giảm nguy cơ gặp phải các hậu quả thứ phát của bệnh béo phì, như làm giảm nguy cơ mắc chứng phì đại tâm thất trái.

9. Rối loạn chuyển hóa

Rối loạn chuyển hóa là một rối loạn của cơ chế chuyển hóa, như bệnh đái tháo đường, bệnh đái tháo đường typ I, bệnh đái tháo đường typ II, chứng dung nạp glucoza không đủ, chứng kháng insulin, chứng tăng đường huyết, chứng tăng insulin huyết, bệnh máu nhiễm mỡ, chứng tăng triglyxerit, chứng tăng cholesterol, chứng rối loạn mỡ máu, bệnh béo phì, chứng lão hóa, hội chứng X, bệnh xơ cứng thành động mạch, bệnh tim, đột quy, chứng tăng huyết áp và bệnh mạch máu ngoại biên.

10. Bệnh suy tim sung huyết

Bệnh suy tim sung huyết (CHF) là tình trạng bệnh lý trong đó chức năng của tim như một bơm cung cấp máu giàu oxy đến cơ thể không đủ để đáp ứng nhu cầu của cơ thể. Bệnh suy tim sung huyết có thể do các bệnh làm cho cơ tim yếu đi, hoặc các bệnh gây cứng cơ tim, hoặc các bệnh làm tăng nhu cầu oxy trong mô cơ thể vượt quá khả năng cung cấp của tim. Nhiều bệnh khác nhau có thể ảnh hưởng đến tác động bơm của tâm thất. Ví dụ, các cơ của tâm thất có thể bị yếu đi do cơn đau tim hoặc nhiễm trùng (viêm cơ tim). Khả năng bơm của tâm thất giảm đi do yếu cơ được gọi là rối loạn chức năng tâm thu. Sau mỗi co bóp tâm thất (tâm thu), các cơ của tâm thất cần nghỉ ngơi để cho phép máu từ tâm nhĩ làm đầy tâm thất. Thời gian nghỉ ngơi này của tâm thất gọi là tâm trương. Các bệnh như bệnh thừa sắt hoặc thoái hóa tinh bột có thể gây cứng cơ tim và làm giảm khả năng nghỉ ngơi và làm đầy của tâm thất; hiện tượng này được gọi là rối loạn chức năng tâm trương. Nguyên nhân phổ biến nhất của hiện tượng này là do áp suất máu được duy trì dẫn đến việc tim bị nở to (phì đại). Ngoài ra, ở một số bệnh nhân, mặc dù tác động bơm và khả năng làm đầy của tim có thể bình thường, nhưng nhu cầu lượng oxy cao bất thường của các mô cơ thể (ví dụ, mắc chứng tăng năng tuyến giáp) cũng có thể khiến cho tim khó cung cấp đủ dòng máu (gọi là suy tim với lượng cung cao). Ở một số bệnh nhân, có thể có một hoặc nhiều trong số các yếu tố này nên gây ra bệnh suy tim sung huyết. Bệnh suy tim sung huyết có thể ảnh hưởng đến nhiều cơ quan khác nhau của cơ thể. Ví dụ, cơ tim yếu đi có thể không có

khả năng cung cấp đủ máu vào thận, từ đó làm mất khả năng bài tiết muối (natri) và nước bình thường của chúng. Chức năng thận suy yếu có thể khiến cho cơ thể giữ lại nhiều dịch thể hơn. Phổi có thể trở nên tắc nghẽn bởi dịch thể (bệnh phù phổi) và khả năng bài tiết của cơ thể giảm đi. Dịch thể có thể tích tụ trong gan, từ đó làm suy giảm khả năng thải độc tố trong cơ thể của nó và tạo ra protein thiết yếu. Ruột có thể hấp thụ chất dinh dưỡng và thuốc kém hiệu quả hơn. Theo thời gian, bệnh suy tim sung huyết tệ đi và không được điều trị sẽ ảnh hưởng đến gần như mọi cơ quan của cơ thể.

11. Tác động chủ vận

Tác động chủ vận chỉ việc liên kết của một phân tử với thụ thể dẫn đến việc hoạt hóa thụ thể đó, nhờ đó khởi phát đáp ứng tế bào tương tự với đáp ứng tế bào của chất chủ vận đã biết đối với thụ thể.

12. Tác động đối kháng

Tác động đối kháng chỉ việc liên kết của một phân tử với thụ thể dẫn đến việc ức chế thụ thể đó.

13. Điều biến

Điều biến, hoặc các dạng của nó, nghĩa là làm tăng, làm giảm, hoặc duy trì hoạt tính tế bào được điều tiết thông qua đích tế bào. Nên hiểu rằng, ở bất cứ đâu trong bản mô tả này, khi một trong số các thuật ngữ này được sử dụng thì cũng cần hiểu rằng giá trị có thể tăng 1%, 5%, 10%, 20%, 50%, 100%, 500%, hoặc 1000% so với đối chứng, hoặc có thể giảm 1%, 5%, 10%, 20%, 50%, hoặc 100% so với đối chứng.

14. Tùy ý

"Tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" nghĩa là sự kiện hoặc tình huống được mô tả sau cụm từ này có thể có hoặc có thể không xảy ra, và việc mô tả như vậy bao gồm các trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống này xảy ra và các trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống này không xảy ra.

15. Hoặc

Từ "hoặc" hoặc các thuật ngữ tương tự như được sử dụng ở đây chỉ một thành phần bất kỳ trong danh sách cụ thể và cũng bao gồm tổ hợp bất kỳ của các thành phần trong danh sách này.

16. Công bố đơn

Trong toàn bộ bản mô tả này, nhiều công bố đơn khác nhau được dẫn chiếu. Phần mô tả của các công bố đơn này được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn để mô tả đầy đủ hơn tình trạng kỹ thuật được sáng chế đề cập. Các tài liệu đã nêu này cũng được kết hợp riêng rẽ và cụ thể bằng cách viện dẫn đến nội dung của các tài liệu được bàn luận.

17. Đối tượng

Như được sử dụng trong bản mô tả, "đối tượng" nghĩa là cá thể. Do đó, "đối tượng" này có thể bao gồm, ví dụ, động vật đã thuần hóa, như mèo, chó, v.v., động vật nuôi (ví dụ, gia súc, ngựa, lợn, cừu, dê, v.v.), động vật thử nghiệm (ví dụ, chuột nhắt, thỏ, chuột cống, chuột lang, v.v.), động vật có vú, động vật có vú không phải người, động vật linh trưởng, động vật linh trưởng không phải người, loài gặm nhấm, chim, loài bò sát, động vật lưỡng cư, cá, và con vật bất kỳ khác. Đối tượng có thể là động vật có vú như động vật linh trưởng hoặc người. Đối tượng này cũng có thể không phải là người.

18. Điều trị

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" nghĩa là quản lý tình trạng sức khỏe của bệnh nhân với ý định chữa trị, cải thiện, làm ổn định, hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn. Các thuật ngữ này bao gồm điều trị tích cực, tức là, việc điều trị được định hướng cụ thể để cải thiện bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn, và còn bao gồm việc điều trị nguyên nhân gây bệnh, tức là, việc điều trị định hướng để loại bỏ tác nhân gây bệnh của bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn liên quan. Các thuật ngữ này có thể có nghĩa là các triệu chứng của các bệnh đang mắc phải được làm giảm, và/hoặc một hoặc nhiều nguyên nhân hoặc cơ chế trong tế bào, sinh lý, hoặc sinh hóa gây ra các triệu chứng này được làm giảm. Nên hiểu rằng, việc làm giảm, như được sử dụng trong ngữ cảnh này, có nghĩa là giảm so với trạng thái bệnh, bao gồm cả trạng thái bệnh ở cấp độ phân tử, không chỉ là trạng thái sinh lý của bệnh. Trong một số trường hợp, việc điều trị có thể gây hại một cách vô ý. Ngoài ra, các thuật ngữ này bao gồm việc điều trị giảm nhẹ, tức là, việc điều trị được thiết kế để làm giảm các triệu chứng thay vì chữa trị bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn; việc điều trị ngăn ngừa, tức là, điều trị được định hướng để giảm thiểu hoặc ức chế một phần hoặc ức chế toàn

bộ quá trình phát triển của bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn liên quan; và điều trị hỗ trợ, tức là, sử dụng việc điều trị này để hỗ trợ cho một liệu pháp cụ thể khác được định hướng để cải thiện bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn liên quan. Các thuật ngữ này bao gồm cả việc điều trị nhằm mục đích cứu chữa hoặc làm dịu bớt và việc điều trị nhằm mục đích ngăn ngừa. Việc điều trị này có thể được thực hiện cấp tốc hoặc lâu dài. Nên hiểu rằng, việc điều trị có thể làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng hoặc đặc tính ít nhất là 5% 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,9%, 99,99%, 100%, so với đối chứng. Trong ngữ cảnh mô tả các thuật ngữ này, việc chỉ ngăn chặn khả năng của hợp chất hoặc chế phẩm (như hợp chất và chế phẩm được bộc lộ) trong việc ngăn ngừa bệnh được nhận biết ở đây ở bệnh nhân được chẩn đoán là có bệnh hoặc người có nguy cơ phát triển bệnh này. Trong ngữ cảnh này, việc ngăn ngừa bao gồm việc trì hoãn sự khởi phát của bệnh so với đối chứng. Các thuật ngữ này không yêu cầu rằng, việc điều trị thực tế phải có hiệu quả để tạo ra kết quả bất kỳ được dự định. Các kết quả được dự định này là đủ.

19. Có hiệu quả điều trị bệnh

Thuật ngữ "có hiệu quả điều trị bệnh" nghĩa là lượng chế phẩm được sử dụng là lượng đủ để điều trị cho đối tượng như được nêu ở đây.

20. Độc tính

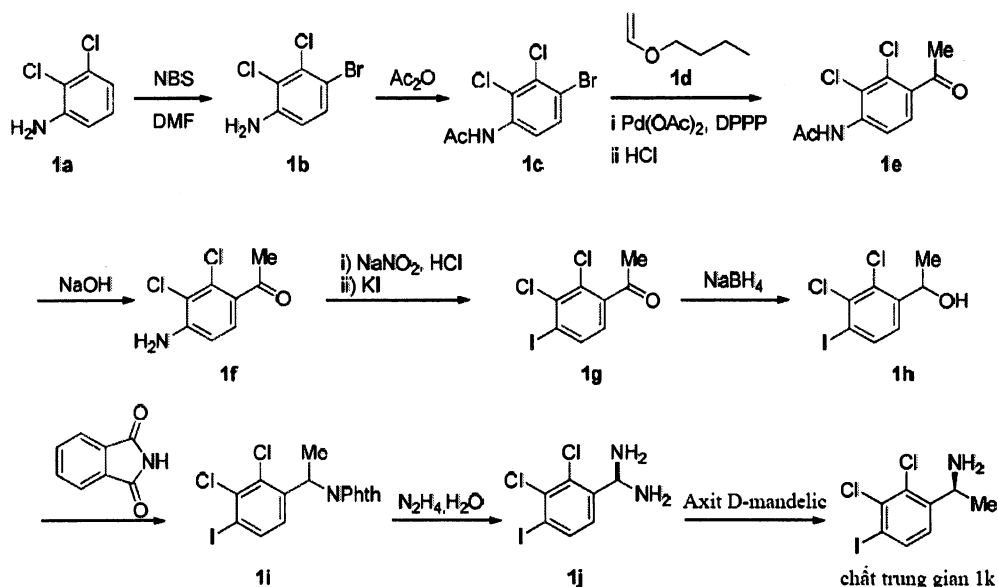
Độc tính là mức độ trong đó một chất, phân tử, có thể gây tổn thương cho thứ nhất định, như tế bào, mô, cơ quan, hoặc toàn bộ sinh vật, sau khi tiếp xúc với chất này hoặc phân tử chất này. Ví dụ, gan, hoặc các tế bào trong gan, các tế bào gan, có thể bị phá hủy bởi một số chất nhất định.

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau đây được cung cấp nhằm mục đích minh họa, và không được dự định làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ dễ dàng thấy rằng rất nhiều thông số không có tính quyết định khác nhau có thể được thay đổi hoặc cải biến để chủ yếu là thu được các kết quả giống nhau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Tổng hợp chất trung gian 1k



Bước 1:

Thêm *N*-bromosuxinimit (110 g, 0,62 mol) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất **1a** (100 g, 0,62 mol) trong DMF (1,2 L). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h, sau đó thêm nước (800 mL) và chiết hỗn hợp thu được bằng EtOAc (3 × 500 mL). Làm khô lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tán phần cặn thành bột với ete dầu mỏ để thu được hợp chất **1b** (133,7 g, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,30 (d, 1 H), 6,59 (d, 1 H), 4,22 (br, 2 H). LC-MS: 241 [M+1]⁺.

Bước 2:

Thêm từng giọt axetic anhydrit (110 g, 0,62 mol) vào dung dịch chứa hợp chất **1b** (133,7 g, 0,55 mol) trong CH₂Cl₂ (1,5 L) trong khoảng thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó pha loãng bằng CH₂Cl₂ (300 mL) và rửa bằng nước (150 mL) và nước muối (200 mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tán phần cặn thành bột với ete dầu mỏ (300 mL) để thu được hợp chất **1c** (143,0 g, hiệu suất 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8,26 (d, 1 H), 7,63 (br, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 2,26 (s, 3 H). LC-MS: 280 [M-1]⁻.

Bước 3:

Hỗn hợp gồm hợp chất **1c** (50,0 g, 0,18 mol), butyl vinyl ete (**1d**, 89,0 g, 0,89 mol), bis(1,3-diphenylphosphino)propan (DPPP, 22,0 g, 0,053 mol), TEA (100 mL, 0,71 mol) và Pd(OAc)₂ (6,4 g, 0,027 mol) trong DMSO (1,2 L) được gia nhiệt ở 130°C dưới N₂ qua đêm. Sau khi hoàn thành phản ứng, làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C và thêm từng giọt HCl 2N (480 mL) trong khoảng thời gian 30 phút. Sau đó, chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3 × 100 mL). Làm khô lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica, EtOAc: PE=1:10) để thu được hợp chất **1e** (19,5 g, hiệu suất 45%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 8,46 (d, 1 H), 7,82 (br, 1 H), 7,51 (d, 1 H), 2,63 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H). LC-MS: 244 [M-1]⁺.

Bước 4:

Thêm dung dịch NaOH 2N (350 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **1e** (21,9 g, 89,4 mmol) trong MeOH (350 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 50°C qua đêm, sau đó làm mát và cô đặc dưới áp suất giảm. Tán chất rắn thu được thành bột với nước (100 mL) trong 30 phút và lọc để thu được hợp chất **1f** (18,0 g, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 7,48 (d, 1 H), 6,68 (d, 1 H), 4,56 (br, 2 H), 2,62 (s, 3 H). LC-MS: 202[M-1]⁺.

Bước 5:

Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa NaNO₂ (9,2 g, 133,7 mmol) trong nước (20 mL) vào hỗn hợp của hợp chất **1f** (18,0 g, 89,2 mmol) và nước đá (360 g) trong HCl đậm đặc (180 mL) trong khoảng thời gian 30 phút, và khuấy hỗn hợp thu được trong bể đá trong 30 phút. Thêm từng giọt dung dịch chứa KI (74,0 g, 446 mmol) trong nước (360 mL) trong 45 phút ở 0°C. Khuấy hỗn hợp trong 30 phút và sau đó chiết bằng EtOAc (3 × 100 mL). Làm khô lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica, EtOAc: PE=1:40) để thu được hợp chất **1g** (23,9 g, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 7,6 (d, 1 H), 7,06 (d, 1 H), 2,62 (s, 3 H).

Bước 6:

Thêm từ từ NaBH₄ (2,9 g, 76,1 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **1g** (23,9 g, 76,1 mmol) trong MeOH (100 mL)/THF (100 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, và sau đó làm nguội bằng nước (100 mL). Chiết hỗn hợp

bằng EtOAc (3×100 mL). Làm khô lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica, EtOAc: PE=1:10) để thu được hợp chất **1h** (22,4 g, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,81 (d, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 5,23 (q, 1 H), 2,17 (br, 1 H), 1,47 (d, 3 H).

Bước 7:

Thêm DIAD (21,5 g, 106,3 mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất **1h** (22,4 g, 70,9 mmol), phtalimit (12,5 g, 85,0 mmol) và PPh_3 (22,3 g, 85,0 mmol) trong THF khô (450 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới bảo vệ N_2 . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica, EtOAc: PE=1:15) để thu được hợp chất **1i** (18,5 g, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,78-7,84 (m, 3 H), 7,70-7,73 (m, 2 H), 7,41-7,43 (d, 1 H), 5,76-5,81 (q, 1 H), 1,84 (d, 3 H).

Bước 8:

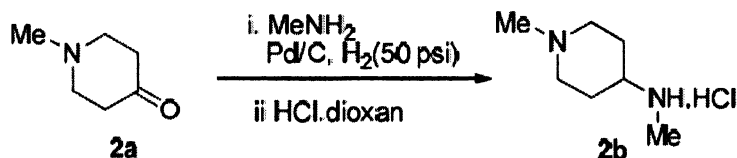
Dung dịch chứa hợp chất **1i** (7,2 g, 16,2 mmol) và hydrazin hydrat (98%, 4,0 g, 80,9 mmol) trong MeOH (150 mL) được gia nhiệt hồi lưu trong 2 h, sau đó làm mát và cô đặc dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng nước (100 mL) và chiết bằng CH_2Cl_2 (3×100 mL). Làm khô lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **1j** (3,8 g, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,81 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 4,55 (q, 1 H), 1,36-1,38 (d, 3 H). LC-MS: 316 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 9:

Thêm từ từ dung dịch chứa axit D-mandelic (7,8 g, 0,052 mol) trong metyl tert-butyl ete (110 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **1j** (41,0g, 0,13 mol) trong metyl tert-butyl ete (750 mL) ở 45°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 30 phút, sau đó làm mát và lọc. Chất rắn màu trắng thu được được phân chia giữa hỗn hợp dung dịch NaOH 5% (300 mL) và metyl tert-butyl ete (300 mL). Tách hai pha, và pha nước được chiết bằng metyl tert-butyl ete (300 mL). Cô đặc lớp hữu cơ sau khi kết hợp để thu được Chất trung gian lk (12 g, hiệu suất 58,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng (độ dư chất đồng phân đối ảnh=98,0%, Chiralpak AD-H, 5 μm , 4,6*250mm, pha động: Hex: EtOH : DEA=80 : 20 : 0,2), thời gian lưu = 6,408 phút).

Ví dụ 2

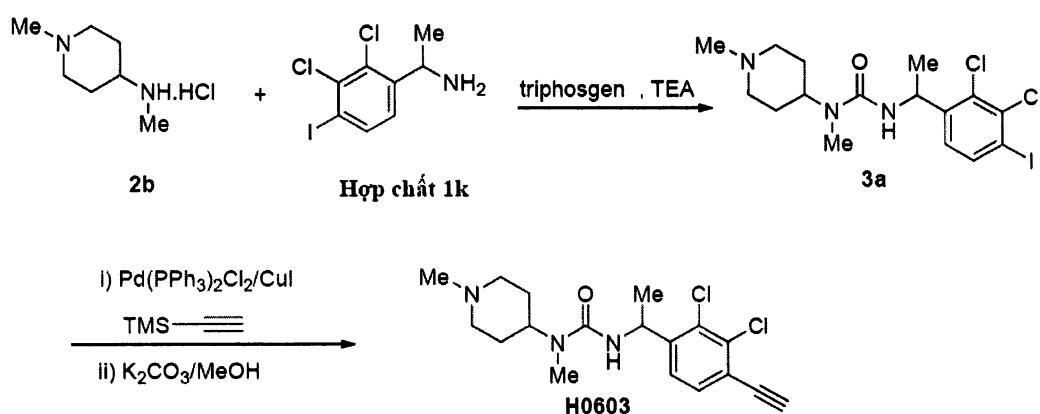
Tổng hợp hợp chất 2b



Hỗn dịch chứa *N*-metyl-4-piperidon **2a** (13,3 g, 58,6 mmol), NH₂Me (30% trong MeOH, 100 mL) và Pd/C (0,66 g) trong MeOH (200 mL) được gia nhiệt ở 60°C trong môi trường khí hydro (50 psi) qua đêm, sau đó làm mát và lọc. Sản phẩm lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và hòa tan phần cặn trong HCl trong dioxan (3N, 100 mL) và khuấy trong 30 phút. Phần kết tủa được lọc và rửa bằng EtOAc (50 mL) để thu được hợp chất **2b** (7,7g, hiệu suất 54%) dưới dạng bột màu trắng. ¹H-NMR (DMSO, 400 MHz): δ= 9,50 (br, 2 H), 3,48 (d, 2 H), 3,15-3,16 (m, 1 H), 2,96-3,01 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,51 (s, 3 H), 2,22-2,28 (m, 2 H), 1,94-2,02 (m, 2 H), LC-MS: 129 [M+1]⁺.

Ví dụ 3

Tổng hợp hợp chất H0603



Bước 1:

Thêm TEA (5,6 mL, 40,6 mmol) và triphosgen (1,29 g, 4,4 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **1k** (1,83 g, 5,8 mmol) trong CH₂Cl₂ (70 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp trong 20 phút, sau đó thêm hợp chất **2b** (1,14 g, 6,97 mmol) vào. Bỏ bẻ đá và hỗn hợp khuấy trong 30 phút, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân chia

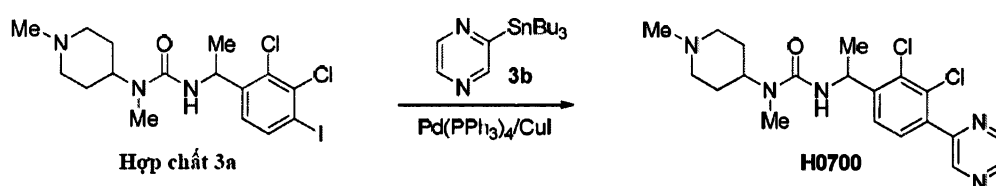
giữa CH_2Cl_2 (50 mL) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (50 mL). Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tán phần cặn thành bột bằng hỗn hợp gồm EtOAc (1 mL) và ete dầu mỏ (20 mL) để thu được hợp chất **3a** (2,31 g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,74 (d, 1 H), 6,94 (d, 1 H), 5,19-5,21 (m, 1 H), 4,95 (d, 1 H), 4,48-4,51 (m, 1 H), 3,54-3,57 (m, 2 H), 2,72-2,84 (m, 8 H), 2,20-2,27 (m, 2 H), 1,70-1,77 (m, 2 H), 1,45 (d, 3 H). LC-MS: 470 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 2:

Hỗn hợp gồm hợp chất **3a** (3 g, 6,38 mmol), Trimethylsilylaxetylen (3,1 g, 31,9 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (210 mg, 0,3 mmol) và CuI (85 mg, 0,45 mmol) trong TEA (60 mL) được gia nhiệt ở 80°C dưới N_2 qua đêm, sau đó làm mát, pha loãng bằng CH_2Cl_2 (40 mL) và lọc. Sản phẩm lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và phần cặn được phân chia giữa EtOAc (40 mL) và nước (40 mL). Tách pha hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica, metanol: diclometan 1:30, NH_4OH 1%) để thu được 2,4 g chất rắn màu vàng nhạt được hòa tan trong hỗn dịch chứa K_2CO_3 (0,75 g, 5,45 mmol) trong MeOH (40 mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm và phần cặn được phân chia giữa EtOAc (40 mL) và nước (40 mL). Tách pha hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **H0603** (1,9 g, hiệu suất 82%) dưới dạng bột màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,43 (d, 1 H), 7,21 (d, 1 H), 5,27-5,31 (m, 1 H), 4,81 (d, 1 H), 4,09-4,17 (m, 1 H), 3,38 (s, 1 H), 2,86-2,91 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,27 (s, 3 H), 1,98-2,09 (m, 2 H), 1,61-1,65 (m, 2 H), 1,48-1,52 (m, 2 H), 1,46 (d, 3 H). LC-MS: 368 $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 4

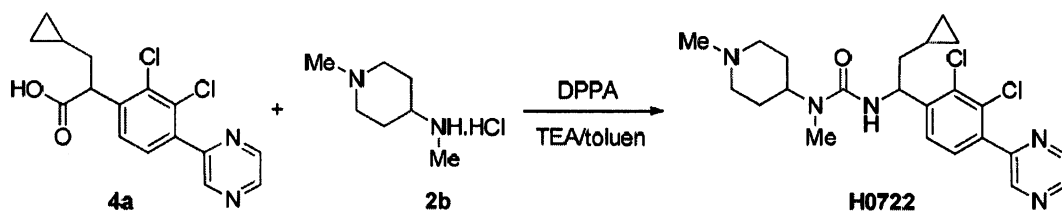
Tổng hợp hợp chất H0700



Hỗn hợp gồm hợp chất **3a** (3,0 g, 6,38 mmol), hợp chất **3b** (3,54 g, 9,57 mmol), CuI (243 mg, 1,27 mmol) và Pd(PPh₃)₄ (1,47 g, 1,27 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (60 mL) được gia nhiệt ở 100°C dưới N₂ qua đêm, sau đó pha loãng bằng CH₂Cl₂ (100 mL) và lọc. Sản phẩm lọc được rửa bằng nước muối (100 mL). Tách pha hữu cơ, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, MeOH: CH₂Cl₂ 1:30, NH₄OH 1%) để thu được hợp chất **H0700** (1,3 g, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 8,90 (d, 1 H), 8,66-8,67 (m, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 5,35-5,39 (m, 1 H), 4,87 (d, 1 H), 4,13-4,14 (m, 1 H), 2,85-2,90 (m, 2 H), 2,81 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,98-2,05 (m, 2 H), 1,69-1,77 (m, 2 H), 1,54-1,64 (m, 2 H), 1,51 (d, 3 H). LC-MS: 422 [M+1]⁺.

Ví dụ 5

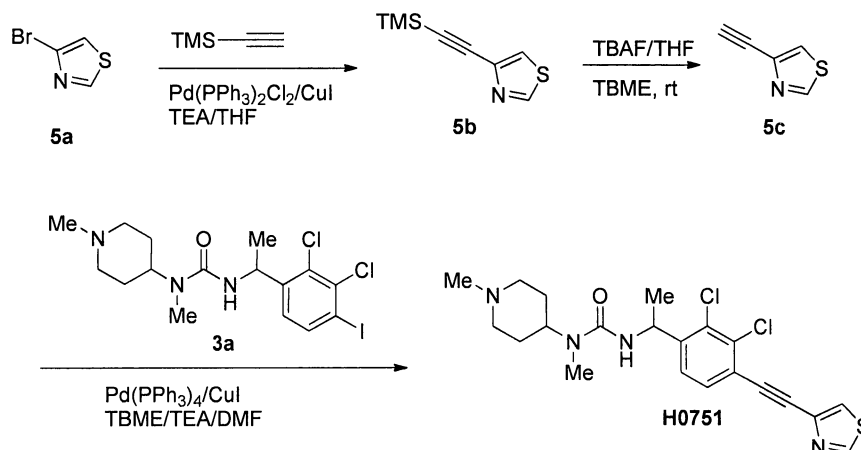
Tổng hợp hợp chất H0722



Hỗn hợp gồm hợp chất **4a** (1,39 g, 4,08 mmol), hợp chất **2b** (1,0 g, 6,1 mmol), DPPA (1,23 g, 4,5 mmol) và TEA (3 mL) trong toluen khô (100 mL) được gia nhiệt hồi lưu qua đêm, sau đó làm mát và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cận được phân chia giữa EtOAc (50 mL) và dung dịch Na₂CO₃ bão hòa (50 mL). Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, metanol: diclometan 1:40, NH₄OH 1%) để thu được **H0722** (1,03 g, hiệu suất 55%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 8,89 (d, 1 H), 8,66-8,67 (m, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 7,43 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 5,35-5,38 (m, 1 H), 5,21 (d, 1 H), 4,15-4,17 (m, 1 H), 2,85-2,90 (m, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,97-2,05 (m, 2 H), 1,66-1,80 (m, 6 H), 0,68-0,70 (m, 1 H), 0,50-0,54 (m, 2 H), 0,14-0,15 (m, 2 H) LC-MS: 462 [M+1]⁺.

Ví dụ 6

Tổng hợp hợp chất H0751



Bước 1:

Hỗn hợp của hợp chất **5a** (5 g, 30,5 mmol), Trimetylsilylaxetylen (3,6 g, 36,6 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (210 mg, 0,3 mmol) và CuI (85 mg, 0,45 mmol) trong TEA (150 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 3 giờ dưới N_2 , sau đó làm mát, pha loãng bằng Et_2O (100 mL) và rửa bằng nước muối (100 mL). Tách pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, EtOAc/ete dầu mỏ 1:15) để thu được hợp chất **5b** (4,3 g, hiệu suất 79%) dưới dạng dầu màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,74 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 0,26 (s, 9H)

Bước 2:

Thêm Bu_4NF (1M trong THF) (22,5 mL, 22,5 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **5b** (4,1 g, 22,5 mmol) trong TBME (100 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó làm nguội bằng nước (100 mL). Tách pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan và lọc để thu được hợp chất thô **7c** trong TBME (80 mL) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

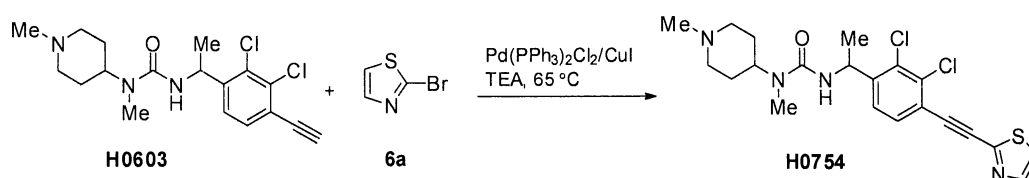
Bước 3:

Thêm dung dịch chứa hợp chất thô **5c** trong TBME vào hỗn hợp gồm hợp chất **3a** (3 g, 6,3 mmol), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (660 mg, 0,95 mmol), CuI (180 mg, 0,95 mmol) trong DMF (50 mL) và TEA (10 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 110°C dưới N_2 qua đêm trong ống bịt kín, sau đó làm mát, pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL) và lọc. Sản phẩm lọc được rửa bằng nước muối (100 mL) và tách pha hữu cơ, làm khô trên

Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, metanol: diclometan 1:30, NH_4OH 1%) để thu được hợp chất **H0751** (1,18 g, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,76 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 7,42 (d, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 5,22-5,26 (m, 1 H), 4,73-4,74 (d, 1 H), 4,03-4,09 (m, 1 H), 2,81 (br, 2 H), 2,73 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H), 1,91-1,99 (m, 2 H), 1,63-1,69 (m, 2 H), 1,52-1,62 (m, 2 H), 1,41 (d, 3 H). LC-MS: 451 $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 7

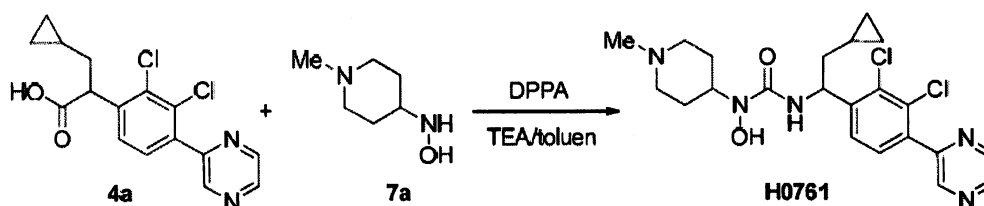
Tổng hợp hợp chất H0754



Hỗn hợp gồm hợp chất **H0603** (2,2 g, 6 mmol), hợp chất **6a** (2,97 g, 18 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,66 g, 0,9 mmol) và CuI (264 mg, 1,38 mmol) trong TEA (50 mL) được gia nhiệt ở 65°C dưới N_2 qua đêm, sau đó làm mát, pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL) và lọc. Sản phẩm lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và phần cận được phân chia giữa EtOAc (50 mL) và nước (50 mL). Tách pha hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, metanol: diclometan 1:30, NH_4OH 1%) để thu được hợp chất **H0754** (990 mg, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,91 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 5,32-5,26 (m, 1 H), 4,99 (d, 1 H), 4,47-4,60 (m, 1 H), 3,40-3,62 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,76-2,91 (m, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 1,70-1,90 (m, 4 H), 1,51 (d, 3 H). LC-MS: 451 $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 8

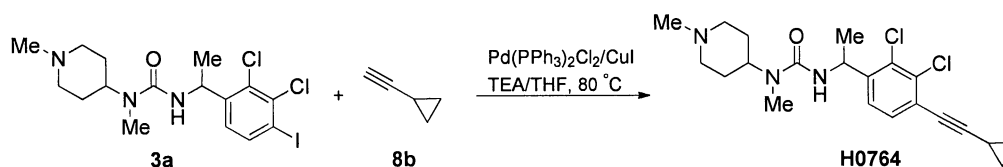
Tổng hợp hợp chất H0761



Hỗn hợp gồm hợp chất **4a** (2,3 g, 6,78 mmol), DPPA (1,86 g, 6,78 mmol) và TEA (10,2 mL) trong toluen khô (200 mL) được khuấy ở 110°C trong 2 giờ, sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng và hợp chất **7a** (1,75 g, 13,56 mmol) được thêm vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân chia giữa EtOAc (100 mL) và dung dịch Na₂CO₃ bão hòa (100 mL). Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica, metanol: diclometan 1:30, NH₄OH 1% để thu được hợp chất **H0761** (1,4 g, hiệu suất 48,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 10,11 (s, 1 H), 8,91 (d, 1 H), 8,66 (m, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 5,35 (m, 1 H), 3,97-4,04 (m, 1 H), 2,86-2,93 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,93-2,13 (m, 4 H), 1,79-1,86 (m, 1 H), 1,64-1,72 (m, 2 H), 1,55-1,58 (d, 1 H), 0,65-0,70 (m, 1 H), 0,46-0,50 (m, 2 H), 0,11-0,14 (m, 2 H). LC-MS: 464 [M+1]⁺.

Ví dụ 9

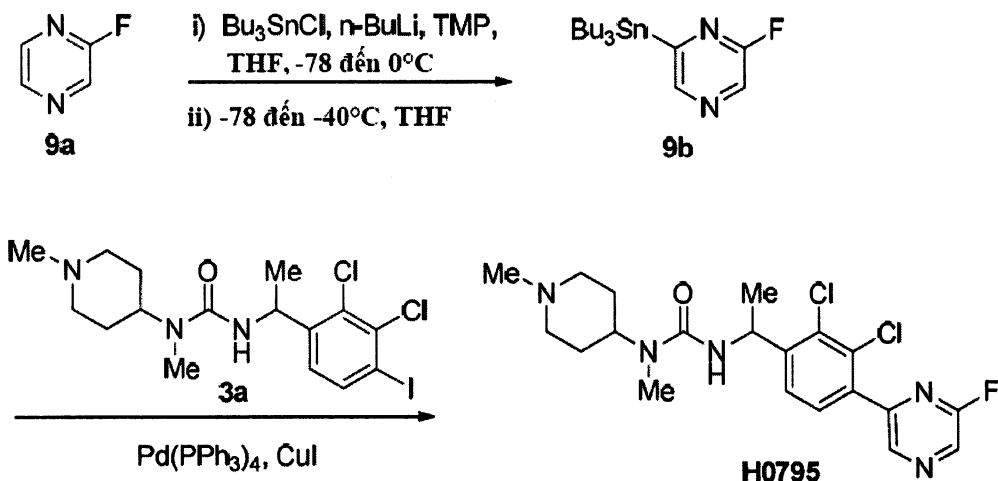
Tổng hợp hợp chất H0764



Thêm Pd(PPh₃)₂Cl₂ (597 mg, 0,85 mmol) và CuI (220 mg, 1,16 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **3a** (2,0 g, 4,26 mmol) và hợp chất **8b** (1,4 g, 21,2 mmol) trong THF khô (10 mL) và TEA (1,8 g, 17 mmol) ở nhiệt độ trong phòng dưới N₂. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C qua đêm trong ống bịt kín, sau đó làm mát, pha loãng bằng CH₂Cl₂ (50 mL) và lọc. Sản phẩm lọc được rửa bằng nước muối (50 mL) và tách pha hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica, metanol: diclometan 1:30, NH₄OH 1%) để thu được **H0764** (990 mg, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 7,27 (d, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 5,24-5,29 (m, 1 H), 4,78 (d, 1 H), 4,07-4,14 (m, 1 H), 2,74-2,88 (m, 2 H), 2,76 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,96-2,04 (m, 2 H), 1,40-1,73 (m, 5 H), 1,38 (d, 3 H), 0,70-0,90 (m, 4 H). LC-MS: 408 [M+1]⁺.

Ví dụ 10

Tổng hợp hợp chất H0795



Bước 1:

Thêm từng giọt **TMP** (2,2,6,6-tetramethylpiperidin, 15 g, 0,106 mol) vào dung dịch 2,5M chứa n -butyllithi (40 mL, 0,1 mol) trong THF khan (250 mL), được làm lạnh xuống -78°C dưới sự bảo vệ của nitơ trong khoảng thời gian 20 phút. Hỗn hợp được làm ấm đến 0°C bằng cách thay bể đá khô/axeton bằng bể đá và khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh trở lại xuống -78°C và dung dịch chứa hợp chất **9a** (3 g, 0,03 mol) và tributyltin clorua (10 g, 0,03 mol) trong 50 mL THF khan được thêm vào trong 10 phút. Khuấy hỗn hợp ở -78°C trong 6 giờ, sau đó làm ấm đến -40°C bằng cách thay bể đá khô/axeton bằng bể đá/axetonitril. Dung dịch chứa HCl 35%, etanol và THF (1:4:5) được thêm vào. Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa (100 mL) và chiết bằng EtOAc (3×100 mL). Làm khô lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica, EtOAc: ete dầu mỏ=1:15) để thu được hợp chất **9b** (3,4 g, hiệu suất 29%) dưới dạng dầu màu vàng sáng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,41 (d, 1 H), 8,17 (d, 1 H), 1,8-0,53 (m, 27 H).

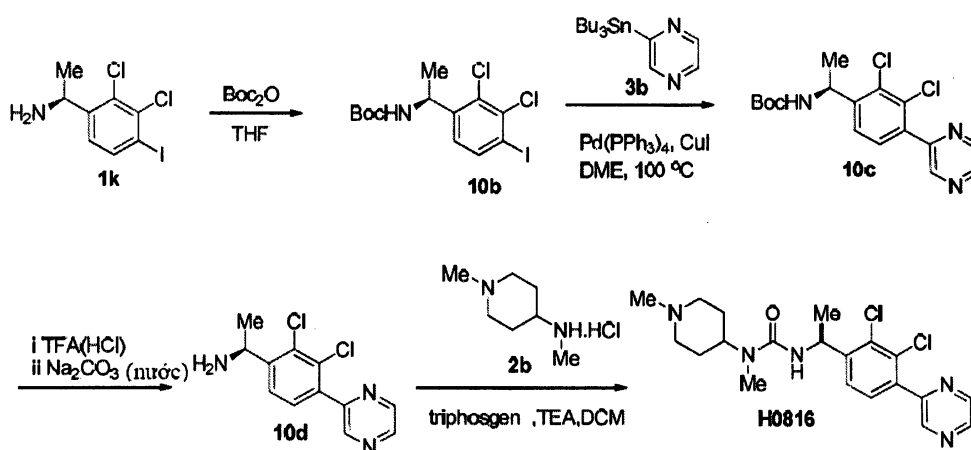
Bước 2:

Thêm $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (800 mg, 0,69 mmol) và CuI (40 mg, 0,21 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **3a** (2,0 g, 4,4 mmol) và hợp chất **9b** (3,4 g, 9,35 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (200 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 . Hỗn hợp sau đó được gia

nhệt ở 90°C qua đêm, sau đó làm mát, pha loãng bằng CH₂Cl₂ (100 mL) và lọc. Sản phẩm lọc được rửa bằng nước muối (100 mL) và tách pha hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, MeOH:CH₂Cl₂, 1:30, NH₄OH 1%) để thu được hợp chất **H0795** (1,0 g, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 8,83 (d, 1 H), 8,44 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 5,26-5,30 (m, 1 H), 4,99 (d, 1 H), 4,47-4,60 (m, 1 H), 2,90-2,95 (m, 2 H), 2,83 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H), 2,10-2,17 (m, 2 H), 1,78-1,83 (m, 2 H), 1,59-1,64 (m, 2 H), 1,51 (d, 3 H). LC-MS: 440 [M+1]⁺.

Ví dụ 11

Tổng hợp H0816



Bước 1:

Thêm (Boc)₂O (16,6g, 76,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **1k** (12,0 g, 38,1 mmol), dung dịch NaHCO₃ bão hòa (120 mL) trong THF (480 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Etyl axetat (500 mL) và nước (500 mL) được thêm vào hỗn hợp. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (500 mL), làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, EA: PE=1:5) để thu được hợp chất **10b** (15,4 g, hiệu suất 97,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 7,76 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 1,27 (s, 12H).

Bước 2:

Thêm Pd(PPh₃)₄ (1,39 g, 2,4 mmol), CuI (228 mg, 2,4 mmol) và LiCl (50,4 mg, 2,1 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **10b** (5,0 g, 12,0 mmol) và hợp chất **3b** (5,3 g,

14,4 mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (150 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 . Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt ở $105^\circ C$ qua đêm, sau đó làm mát và cô đặc dưới áp suất giảm. Etyl axetat (200 mL) và nước (200 mL) được thêm vào hỗn hợp trên, sau đó được lọc. Tách pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, EA: PE=1:10) để thu được hợp chất **10c** (3,47 g, hiệu suất 78,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ = 8,93 (d, 1H), 8,69-8,70 (m, 1H), 8,60 (d, 1H), 7,48-7,51 (m, 1H), 7,42-7,45 (m, 1H), 5,19-5,23 (m, 1H), 5,06 (s, 1H), 1,45 (s, 12 H).

Bước 3:

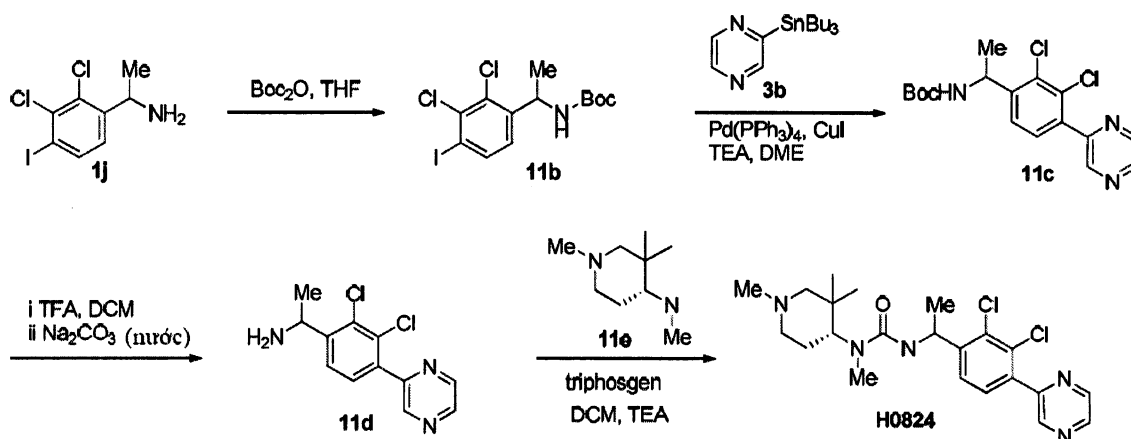
Thêm TFA (35 mL) từng giọt vào dung dịch chứa **10c** (3,47g, 9,5 mmol) trong DCM (100 mL) làm mát xuống $0^\circ C$. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. DCM (100 mL) được thêm vào phần cận ở trên và làm mát xuống $0^\circ C$. Dung dịch Na_2CO_3 bão hòa được thêm từng giọt vào hỗn hợp trên ở $0^\circ C$ cho đến khi độ pH=8. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (200 mL), sau đó làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, MeOH : DCM =1:100) để thu được hợp chất **10d** (1,7 g, hiệu suất 68,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 268 $[M+1]^+$.

Bước 4:

Thêm triphosgen (1,42 g, 4,8 mmol) theo phần vào dung dịch chứa hợp chất **10d** (1,7 g, 6,4 mmol) và TEA (17 mL) trong DCM (340 mL) ở $0^\circ C$. Sau đó dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 0,5 giờ. Hợp chất **2b** (1,57 g, 9,6 mmol) được thêm vào hỗn hợp trên ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này sau đó được khuấy thêm 0,5 giờ, và cuối cùng được làm bay hơi dưới áp suất giảm. EtOAc (150 mL) được thêm vào phần cận và rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (100 mL). Làm khô pha hữu cơ đã tách trên Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, MeOH: DCM =1:10) để thu được hợp chất **H0816** (2,04 g, hiệu suất 75,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,51 (d, 1H), 7,36-7,38 (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H), 5,28-5,31 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 2,78-2,83 (m, 1H), 2,74 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,91-1,99 (m, 2H), 1,61-1,70 (m, 2H), 1,47-1,57 (m, 2H), 1,44 (d, 3H). LC-MS: 422 $[M+1]^+$.

Ví dụ 12

Tổng hợp H0824



Bước 1:

Thêm dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước (5 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **1j** (2 g, 6,36 mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (2,75 g, 12,72 mmol) trong THF (30 mL) ở 0°C. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và cuối cùng pha loãng bằng etyl axetat (40 mL). Rửa hỗn hợp thu được bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tán phần cặn thành bột với ete dầu mỏ (40 mL) để thu được hợp chất **11b** (1,86 g, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ =7,76 (d, 1 H), 7,00 (d, 1 H), 4,96-5,06 (m, 2 H), 1,41-1,43 (m, 12 H). LC-MS: 416 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 2:

Thêm Pd(PPh₃)₄ (780 mg, 0,67 mmol) và CuI (90 mg, 0,45 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **1b** (1,8 g, 4,5 mmol) và hợp chất **3b** (2,4 g, 6,5 mmol) trong 1,2-dimethoxyetan (160 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới sự bảo vệ của N₂. Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến 90°C và khuấy qua đêm ở nhiệt độ này. Sau đó làm mát và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel (silica, etyl axetat: ete dầu mỏ 1:10) để thu được hợp chất **11c** (1,2 g, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 368 [M+1]⁺.

Bước 3:

Thêm axit trifloaxetic (5 mL) ở 0°C vào dung dịch chứa hợp chất **11c** (600 mg, 1,63 mmol) trong diclometan (15 mL). Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong

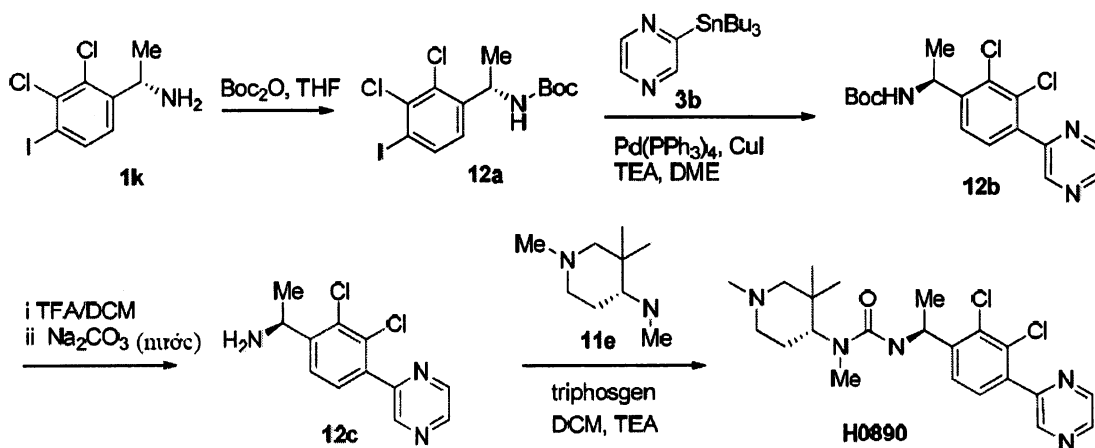
phòng trong 2 giờ và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân chia giữa dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước (15 mL) và diclometan (20 mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **11d** (350 mg, hiệu suất 80%) dưới dạng dầu không màu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,92 (d, 1 H), 8,69 (dd, 1 H), 8,59 (d, 1 H), 7,69 (d, 1 H), 7,49 (d, 1 H), 4,67-4,69 (m, 1 H), 1,43 (d, 3 H). LC-MS: 268 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 4:

Thêm triphosgen (46 mg, 0,158 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **11d** (60 mg, 0,225 mmol) và TEA (0,5 mL) trong diclometan (10 mL) ở 0°C . Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi thêm hợp chất **11e** (53 mg, 0,337 mmol) vào. Sau đó khuấy thêm 30 phút, pha loãng bằng diclometan (10 mL), rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel (silica, metanol: diclometan 1:40, NH_4OH 1%) để thu được hợp chất **H0824** (60 mg, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,84 (dd, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 7,37 (dd, 1 H), 7,30 (dd, 1 H), 5,23-5,27 (m, 1 H), 4,82 (dd, 1 H), 4,02 (d, 1 H), 2,86 (d, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 2,23 (d, 3 H), 1,90-2,01 (m, 2 H), 1,76 (d, 1 H), 1,45 (d, 3 H), 1,40 (d, 1 H), 1,05 (s, 3 H), 0,70 (s, 3 H). LC-MS: 450 $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 13

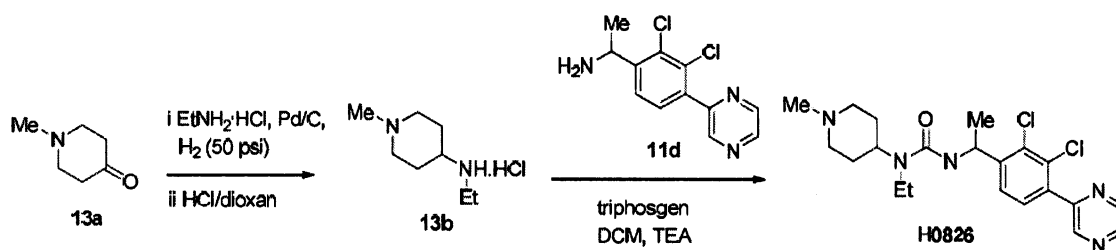
Tổng hợp H0890 (chất đồng phân đối ảnh của H0824)



Bước 1-4: Hợp chất **H0890** được tổng hợp theo cách tương tự với hợp chất **H0824** (hiệu suất chung 31% từ hợp chất **1k**). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,91 (dd, 1 H), 8,68 (d, 1 H), 8,58 (d, 1 H), 7,46 (dd, 1 H), 7,40 (dd, 1 H), 5,30-5,34 (m, 1 H), 4,86 (d, 1 H), 4,09 (d, 1 H), 2,95 (d, 2 H), 2,87 (s, 3 H), 2,40 (d, 3 H), 2,46-2,51 (m, 2 H), 2,22 (s, 3 H), 2,01-2,09 (m, 2 H), 1,84 (d, 1 H), 1,51 (d, 3 H), 1,47 (d, 1 H), 1,08 (s, 3 H), 0,76 (s, 3 H). LC-MS: 450 $[\text{M}+1]$

Ví dụ 14

Tổng hợp H0826



Bước 1:

Hỗn hợp gồm hợp chất **13a** (3g, 26,5 mmol), $\text{EtNH}_2\cdot\text{HCl}$ (11,2 g, 132,7 mmol), TEA (5 ml) và Pd/C (300 mg) trong MeOH (50 mL) được gia nhiệt ở 60°C dưới H_2 (50 psi) qua đêm, sau đó làm mát và lọc. Sản phẩm lọc được cô đặc dưới áp suất giảm và hòa tan phần cặn trong HCl/dioxan (4 N, 100 mL) và khuấy trong 30 phút. Phần kết tủa được lọc và rửa bằng ethyl axetat (50 mL) để thu được hợp chất **13b** (4,1 g, hiệu suất 87%) dưới dạng bột màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ = 9,12 (br, 2 H), 3,72 (d, 2 H), 3,25-3,29 (m, 1 H), 3,04 (q, 2 H), 2,84-2,90 (m, 2 H), 2,70 (s, 3 H), 2,22-2,28 (m, 2 H), 1,94-2,02 (m, 2 H), 1,26 (t, 3 H), LC-MS: 129 $[\text{M}+1]^+$.

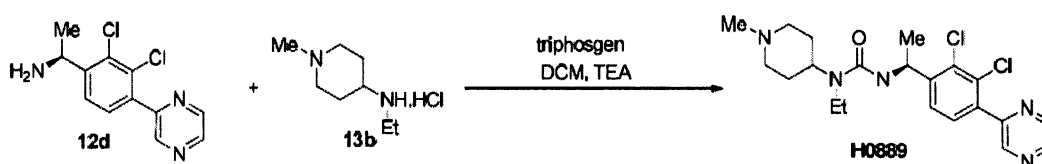
Bước 2:

Thêm triphosgen (46 mg, 0,158 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **11d** (60 mg, 0,225 mmol) và TEA (0,5 mL) trong diclometan (5 mL) ở 0°C . Sau khi thêm, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút trước khi thêm hợp chất **13b** (60 mg, 0,337 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp thu được thêm 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó pha loãng bằng diclometan (10 mL), rửa bằng nước muối (10 mL). Tách lớp hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel (silica, metanol: diclometan 1:40, NH_4OH 1%) để thu được

hợp chất **H0826** (44 mg, hiệu suất 45%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=8,89$ (d, 1 H), 8,66 (dd, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 5,36-5,39 (m, 1 H), 4,85 (d, 1 H), 4,13-4,18 (m, 1 H), 3,22 (q, 2 H), 2,84-2,88 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,95-2,03 (m, 2 H), 1,55-1,73 (m, 4 H), 1,53 (d, 3 H), 1,24 (t, 3 H).. LC-MS: 436 $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 15

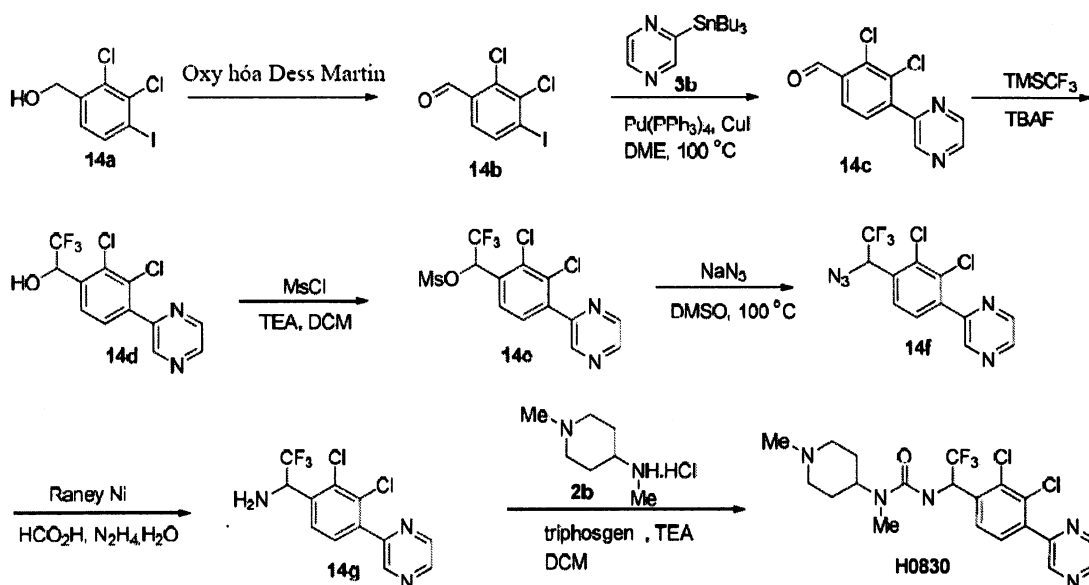
Tổng hợp H0889 (chất đồng phân đối ảnh của H0826)



Tổng hợp hợp chất **H0889** (49 mg, hiệu suất 30%) tương tự với tổng hợp hợp chất **H0826**. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta=8,90$ (d, 1 H), 8,67 (dd, 1 H), 8,57 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 5,35-5,39 (m, 1 H), 4,85 (d, 1 H), 4,11-4,17 (m, 1 H), 3,22 (q, 2 H), 2,85-2,88 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,97-2,04 (m, 2 H), 1,54-1,73 (m, 4 H), 1,52 (d, 3 H), 1,23 (t, 3 H). LC-MS: 436 $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 16

Tổng hợp H0830



Bước 1:

Thêm Dess-Martin periodinan (5,0 g, 11,83 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **14a** (3,1 g, 7,88 mmol) trong diclometan (60 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó cô đặc trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, etyl axetat: ete dầu mỏ=1:15) để thu được hợp chất **14b** (3,05 g, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 10,40 (s, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 7,52 (d, 1 H).

Bước 2:

Thêm $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (887 mg, 0,76 mmol) và CuI (147 mg, 0,76 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **14b** (1,5 g, 3,8 mmol) và hợp chất **3b** (2,12 g, 5,7 mmol) trong 1,2-dimethoxyetan (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới sự bảo vệ của N_2 . Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C qua đêm, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silica gel (silica, etyl axetat: ete dầu mỏ=1:10) để thu được hợp chất **14c** (826 mg, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 10,55 (s, 1 H), 8,97 (d, 1 H), 8,74 (dd, 1 H), 8,66 (d, 1 H), 7,98 (d, 1 H), 7,64 (d, 1 H). LC-MS: 253 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 3:

Thêm từ từ TBAF (dung dịch 1M trong THF, 5,8 mL, 5,8 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **14c** (980 mg, 3,5 mmol) và (triflormetyl)trimetylsilan (1,1 g, 7,8 mmol) trong THF (20 mL) ở 0°C . Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, thêm nước (30 mL) vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (30 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, etyl axetat: ete dầu mỏ=1:5) để thu được hợp chất **14d** (640 mg, hiệu suất 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,92 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 7,75 (d, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 5,70 (q, 1 H), 3,68(br, 1 H). LC-MS: 323 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 4:

Thêm metansulfonyl clorua (320 mg, 2,8 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **14d** (750 mg, 2,33 mmol) và TEA (709 mg, 7,02 mmol) trong diclometan (20 mL) ở 0°C . Sau khi thêm xong, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút, sau đó pha loãng bằng diclometan (50 mL). Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước (40 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu

được hợp chất thô **14e** (910 mg, hiệu suất 97%) dưới dạng dầu không màu được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,96 (d, 1 H), 8,73 (dd, 1 H), 8,67 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,64 (d, 1 H), 6,54 (q, 1 H), 3,15(s, 3 H).

Bước 5:

Thêm NaN_3 (296 mg, 4,55 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **14e** (910 mg, 2,27 mmol) trong DMSO (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở 100°C qua đêm, sau đó làm mát và thêm nước (100 mL) vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng ethyl axetat (50 mL x 3). Làm khô lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica, ethyl axetat: ete dầu mỏ=1:5, thể tích:thể tích) để thu được hợp chất **14f** (340 mg, hiệu suất 44%) dưới dạng dầu màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,89 (d, 1 H), 8,78 (dd, 1 H), 8,62 (d, 1 H), 7,74 (d, 1 H), 7,60 (d, 1 H), 6,02 (q, 1 H). LC-MS: 348 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 6:

Thêm Raney-Ni (50 mg) vào dung dịch chứa hợp chất **14f** (34,7 mg, 0,1 mmol), HCOOH (46 mg, 1,0 mmol) và $\text{N}_2\text{H}_4\cdot\text{H}_2\text{O}$ (50 mg, 1,0 mmol) trong EtOH (10 mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó lọc và cô đặc trong chân không. Pha loãng phần cặn bằng diclometan (20 mL), rửa bằng nước (15 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất **14g** (30 mg, hiệu suất 93%) dưới dạng dầu không màu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,92 (d, 1 H), 8,67 (dd, 1 H), 8,61 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,55 (d, 1 H), 5,17 (q, 1 H), 1,86 (br, 2 H). LC-MS: 322 $[\text{M}+1]^+$.

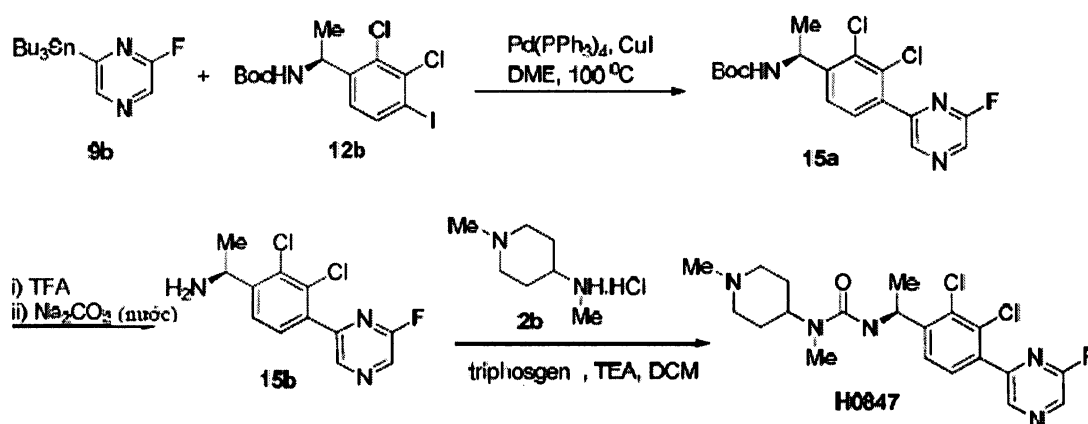
Bước 7:

Thêm triphosgen (46 mg, 0,158 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **14g** (24 mg, 0,07 mmol), hợp chất **2b** (14,7 mg, 0,09 mmol) và TEA (0,5 mL) trong diclometan (10 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 35°C dưới sự bảo vệ của N_2 trong 2 giờ, sau đó pha loãng bằng diclometan (10 mL). Hỗn hợp được rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước (10 mL) và nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel (silica, metanol: diclometan 1:40, NH_4OH 1%) để thu được hợp chất **H0830** (10 mg, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,

400 MHz): δ = 8,85 (d, 1H), 8,62 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,22-6,26 (m, 1H), 5,21 (d, 1H), 4,38-4,45 (m, 1H), 3,30-3,12 (m, 2H), 2,84 (s, 3H), 2,59-2,71 (m, 5H), 1,61-1,66 (m, 2H), 1,01-1,05 (m, 2H). LC-MS: 476 $[M+1]^+$.

Ví dụ 17

Tổng hợp H0847



Bước 1:

Thêm $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4,54 g, 3,92 mmol) và CuI (227 mg, 1,19 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **12b** (10,4 g, 25 mmol) và hợp chất **9b** (19,4 g, 50 mmol) trong 1,2-dimethoxyetan (1,2 L) ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 . Hỗn hợp được gia nhiệt ở 90°C qua đêm, sau đó làm mát, pha loãng bằng CH_2Cl_2 (800 mL) và lọc. Sản phẩm lọc được rửa bằng nước muối (600 mL) và tách pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, EtOAc: Petroleum, 1:3) để thu được hợp chất thô **15a** (10,3 g, hiệu suất khoảng 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 386 $[M+1]^+$.

Bước 2:

Thêm từng giọt TFA (100 mL) vào dung dịch chứa **15a** (10,3 g, 26 mmol) trong DCM (500 mL), làm lạnh xuống 0°C . Sau khi thêm xong, khuấy hỗn hợp trong 3 giờ, sau đó bazơ hóa bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa (400 mL) và chiết bằng DCM (3×100 mL). Làm khô lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột (silica, MeOH : CH_2Cl_2 : NH_4OH ,

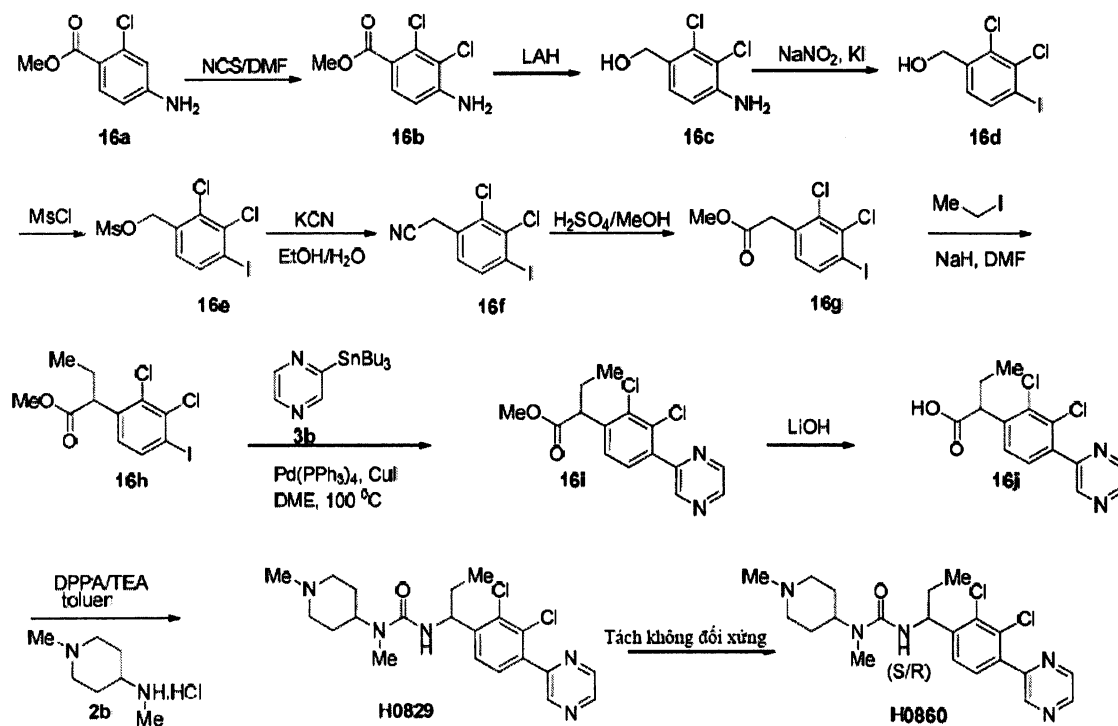
1:20:0,01) để thu được hợp chất **15b** (4,1 g, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LC-MS: 440 $[M+1]^+$

Bước 3:

Thêm từng phần triphosgen (1,52 g, 5,1 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **15b** (2,0 g, 7,1 mmol) và TEA (80 mL) trong CH_2Cl_2 (220 mL) ở 0°C. Sau khi thêm xong, khuấy dung dịch trong 45 phút. Hợp chất **2b** (2,7 g, 7,1 mmol) sau đó được thêm vào dung dịch trên. Khuấy dung dịch thu được trong 2 giờ, sau đó pha loãng bằng CH_2Cl_2 (100 mL) và rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 trong nước (100 mL) và nước muối (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silica gel (silica: CH_2Cl_2 : CH_3OH =10/1) để thu được hợp chất **H0847** (2,0 g, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ = 8,77 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 5,26-5,30 (m, 1H), 4,78 (d, 1H), 4,10-4,00 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,94-2,05 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 1,47-1,64 (m, 2H), 1,41 (d, 3H). LC-MS: 440 $[M+1]^+$. độ dư chất đồng phân đối ảnh (ee%)=98,5%. (Chiralpak, 5 μ m, 4,6*250mm, Pha: Hex: EtOH: DEA = 90: 10: 0,2), thời gian lưu =12,829 phút).

Ví dụ 18

Tổng hợp H0829 và H0860



Bước 1:

Thêm từ từ N-closuxinimit (73 g, 0,54 mol) vào dung dịch chứa hợp chất **16a** (100 g, 0,54 mol) trong DMF (1400 mL) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 40°C trong 12 giờ, sau đó được rót vào nước (1600 mL). Thu chất kết tủa bằng cách lọc, hòa tan trong etyl axetat (1000 mL) và rửa bằng nước muối (1000 mL). Làm bay hơi dung môi để thu được phần cặn được tái kết tinh trong etanol để thu được hợp chất thô **16b** (80 g) và hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 2:

Thêm từ từ LiAlH₄ (27,6 g, 0,73 mol) vào dung dịch được khuấy kỹ chứa hợp chất **16b** (80 g, 0,365 mol) trong THF khô (4 L) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 2 giờ. Sau đó nước đá (600 mL) được thêm từ từ vào ở 0°C và hỗn hợp được lọc. Sản phẩm lọc được cô đặc và tinh chế phần cặn bằng cách tái kết tinh trong etyl axetat/ete dầu mỏ (1:2) để thu được hợp chất **16c** (39 g, hiệu suất chung 56% trong hai bước) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 7,15 (d, 1H), 6,68 (d, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,12 (br, 2H), 2,03 (br, 1H) LC-MS: 192 [M+1]⁺.

Bước 3:

Thêm dung dịch chứa NaNO_2 (21,2 g, 0,3 mol) trong nước (30 mL) từng giọt vào hỗn hợp gồm hợp chất **16c** (39 g, 0,2 mol) và đá (450 g) trong HCl đậm đặc (200 mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút, sau đó dung dịch chứa KI (169,4 g, 1,02 mol) trong nước (400 mL) được thêm từng giọt ở 0°C . Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 40 phút, sau đó etyl axetat (1000 mL) được thêm vào và pha hữu cơ được rửa kỹ bằng nước (500 mL), dung dịch NaHSO_3 (500 mL) và nước muối (500 mL). Tách pha hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica, EA: PE=1:15) để thu được hợp chất **16d** (50 g, hiệu suất: 81%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,81 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 4,75 (d, 2H), 2,02 (br, 1H).

Bước 4:

Thêm từng giọt metansulfonyl clorua (22,8 g, 199,0 mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất **16d** (50 g, 166 mmol) và TEA (50 g, 497,0 mmol) trong CH_2Cl_2 (900 mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 90 phút nữa, sau đó pha loãng bằng etyl axetat (800 mL) và rửa bằng nước muối (600 mL). Tách pha hữu cơ, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc để thu được hợp chất thô **16e** (59 g) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 5:

Thêm dung dịch chứa NaCN (11,4 g, 230,0 mmol) trong H_2O (250 mL) vào dung dịch chứa hợp chất thô **16e** (59 g, 160 mmol) trong EtOH (1200 mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt hồi lưu qua đêm, sau đó làm mát và cô đặc. Phần cặn được phân chia giữa etyl axetat (500 mL) và nước (500 mL). Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc để thu được hợp chất thô **16f** (40 g) dưới dạng chất rắn màu nâu được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6:

Thêm từng giọt H_2SO_4 đậm đặc (114 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **16f** (40 g, 129 mmol) trong MeOH (360 mL) ở 0°C . Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu qua đêm, sau đó làm mát và cô đặc. Dung dịch Na_2CO_3 trong nước (50 mL) được thêm vào phần cặn ở 0°C và hỗn hợp được điều chỉnh đến độ pH=9-10 bằng cách thêm bột Na_2CO_3 . Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat (3 x 300 mL) và làm khô lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột

(silica, EA: PE =1:20) để thu được hợp chất **16g** (22 g, hiệu suất: 70,5%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,75 (d, 1H), 6,93 (d, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,72 (s, 3H).

Bước 7:

Thêm từ từ NaH (60%, 2,8 g, 2,2 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **16g** (22 g, 32 mmol) trong DMF (150 mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó EtI (10 g, 64 mmol) được thêm vào. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ nữa, sau đó được rót vào nước đá (600 mL). Chiết hỗn hợp thu được bằng etyl axetat (3 x 400 mL). Làm khô lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica, etyl axetat: ete dầu mỏ=1:50) để thu được hợp chất **16h** (20 g, hiệu suất 84%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ =7,76 (d, 1H), 7,00 (d, 1H), 4,06 (t, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,05-2,12 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 0,91 (t, 3H).

Bước 8:

Thêm $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (15,5 g, 13,4 mmol), LiCl (0,46 g, 13,4 mmol) và CuI (2,06 g, 10,8 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **16h** (22 g, 53,7 mmol) và hợp chất **3b** (25,9 g, 69,9 mmol) trong 1,2-dimethoxyetan (660 mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới sự bảo vệ của N_2 . Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt ở 105°C qua đêm, làm mát và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel (silica, etyl axetat: ete dầu mỏ=1:8) để thu được hợp chất **16i** (12 mg, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 9:

Hỗn hợp của hợp chất **16i** (12 g, 37,0 mmol) và $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (9,3 g, 22,2 mmol) trong MeOH (480 mL) và H_2O (120 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó cô đặc trong chân không. Phần cặn được axit hóa bằng HCl 1N đến độ pH=2 mà được chiết bằng diclometan (3 x 200 mL). Làm khô lớp hữu cơ sau khi kết hợp trên Na_2SO_4 khan và cô đặc để thu được hợp chất **16j** (10,8 g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 310 $[\text{M}-1]^-$.

Bước 10:

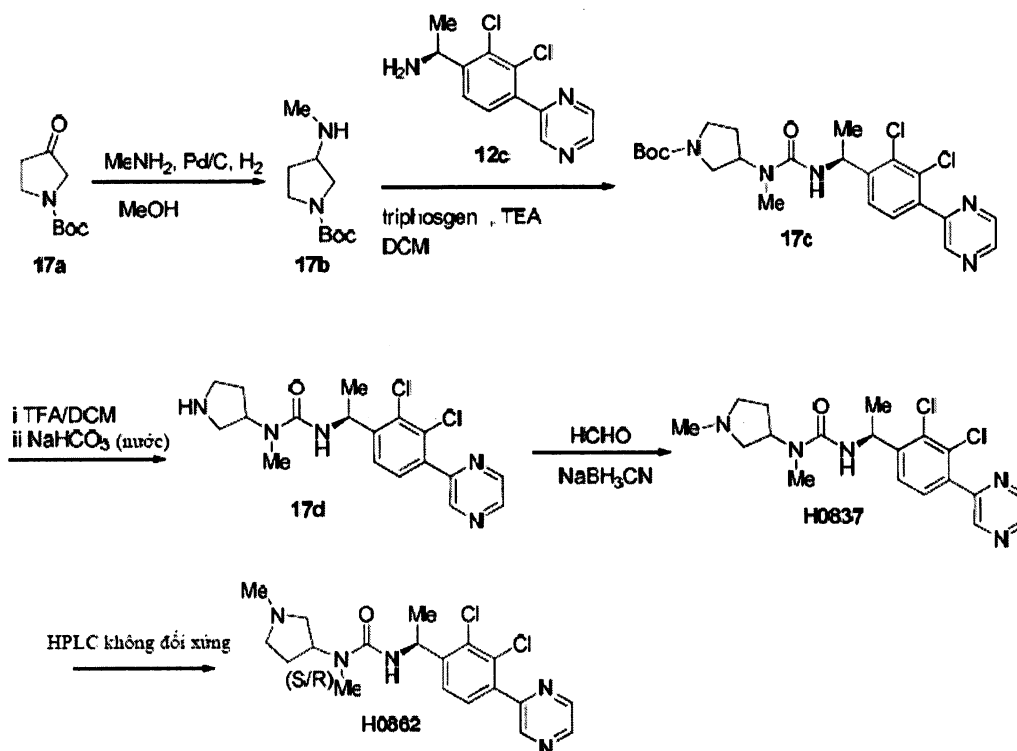
Hỗn hợp của hợp chất **16j** (10,8 g, 34,8 mmol), hợp chất **2b** (8,6 g, 52 mmol), DPPA (11,5 mg, 41,8 mmol) và TEA (48 mL) trong toluen (400 mL) được khuấy ở 125°C qua đêm, sau đó làm mát và cô đặc trong chân không. Phần cặn được phân chia giữa dung dịch Na₂CO₃ bão hòa trong nước (150 mL) và diclometan (300 mL). Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối (200mL), làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột (silica, MeOH: diclometan 1:50, NH₄OH 1%) để thu được hợp chất **H0829** (6 g, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 8,91 (d, 1H), 8,68 (d, 1H), 8,59 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 5,17-5,22 (m, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,58-2,05 (m, 8 H), 1,00 (t, 3H). LC-MS: 436 [M+1]⁺.

Bước 11:

H0860 (2,0, 66,7%) thu được thông qua quá trình tách không đối xứng của **H0829** (Chiralpak, 5μm, 4,6* 250 mm, Hex:EtOH:DEA=80:20:0,2, thời gian lưu: 10,76 phút). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 8,89 (d, 1H), 8,66 (d, 1H), 8,57 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 5,16-5,21 (m, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,11-4,17 (m, 1H), 2,87-2,90 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,48-2,01 (m, 8 H), 0,97 (t, 3H). LC-MS: 436 [M+1]⁺.

Ví dụ 19

Tổng hợp H0837 và H0862



Bước 1

Hỗn hợp của hợp chất **17a** (5g, 27,0 mmol), 30% methyl amin trong metanol (50 mL) và 5% Pd/C (500 mg) trong metanol (50 mL) được gia nhiệt ở 60°C dưới H₂ (50 psi) qua đêm, sau đó làm mát và lọc. Sản phẩm lọc được cô đặc trong chân không và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silica gel (metanol:diclometan =1:40) để thu được hợp chất **17b** (2,8 g, hiệu suất 52%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ= 9,99 (s, 1 H), 3,79 -3,83 (m, 1 H), 3,61-3,72 (m, 3 H), 3,40 (d, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 2,33-2,36 (m, 2 H), 1,75 (s, 9 H), LC-MS: 201 [M+1]⁺

Bước 2:

Thêm triphosgen (283 mg, 0,95 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **12c** (300 mg, 1,12 mmol) và TEA (3,6 g, 40,3 mmol) trong diclometan (20 mL) ở 0°C. Sau khi thêm xong, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi thêm hợp chất **17b** (270 mg, 1,35 mmol) vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó cô đặc trong chân không. Phần cặn được phân chia giữa diclometan (50 mL) và dung dịch NaHCO₃ bão hòa (50 mL). Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄ khan và cô đặc trong chân không. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silica gel (silica, metanol: diclometan 1:40, NH₄OH 1%) để

thu được hợp chất **17c** (330 mg, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,82 (s, 1 H), 8,63 (d, 1 H), 8,51 (dd, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 5,23-5,26 (m, 1 H), 4,99 (d, 1 H), 4,80-4,83 (m, 1 H), 3,31-3,32 (m, 2 H), 3,03-3,23 (m, 2 H), 2,80 (s, 3 H), 1,97-2,03 (m, 1 H), 1,76 -1,84 (m, 1 H), 1,64 (s, 9 H), 1,45 (d, 3 H). LC-MS: 494 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 3:

Thêm từng giọt axit trifloaxetic (5 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **17c** (330 mg, 0,67 mmol) trong diclometan (15 mL) ở 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h, sau đó cô đặc trong chân không. Phần cặn được phân chia giữa dung dịch NaHCO_3 trong nước và diclometan. Lốp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc để thu được hợp chất **17d** (252 mg, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 394 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 4:

Thêm NaOAc (600 mg, 7,3 mmol), AcOH (1 mL, 50 mmol) và NaBH_3CN (121 mg, 1,9 mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất **17d** (252 mg, 0,64 mmol) và dung dịch HCHO 37% trong nước (250 mg, 3,1 mmol) trong MeOH (15 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được phân chia giữa diclometan (50 mL) và dung dịch NaHCO_3 bão hòa (50 mL). Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel (silica, metanol: diclometan 1:50, NH_4OH 1%) để thu được hợp chất **H0837** (200 mg, hiệu suất 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,82 (d, 1 H), 8,60 (dd, 1 H), 8,50 (d, 1 H), 7,97 (br, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 7,28-7,31 (m, 1 H), 5,26-5,31 (m, 1 H), 4,08-4,10 (m, 1 H), 3,03-3,06 (m, 1 H), 2,95-2,99 (m, 2 H), 2,90 (s, 3H), 2,19-2,35 (m, 5 H), 1,94-1,98 (m, 2H), 1,37-1,40 (m, 3 H). LC-MS: 408 $[\text{M}+1]^+$.

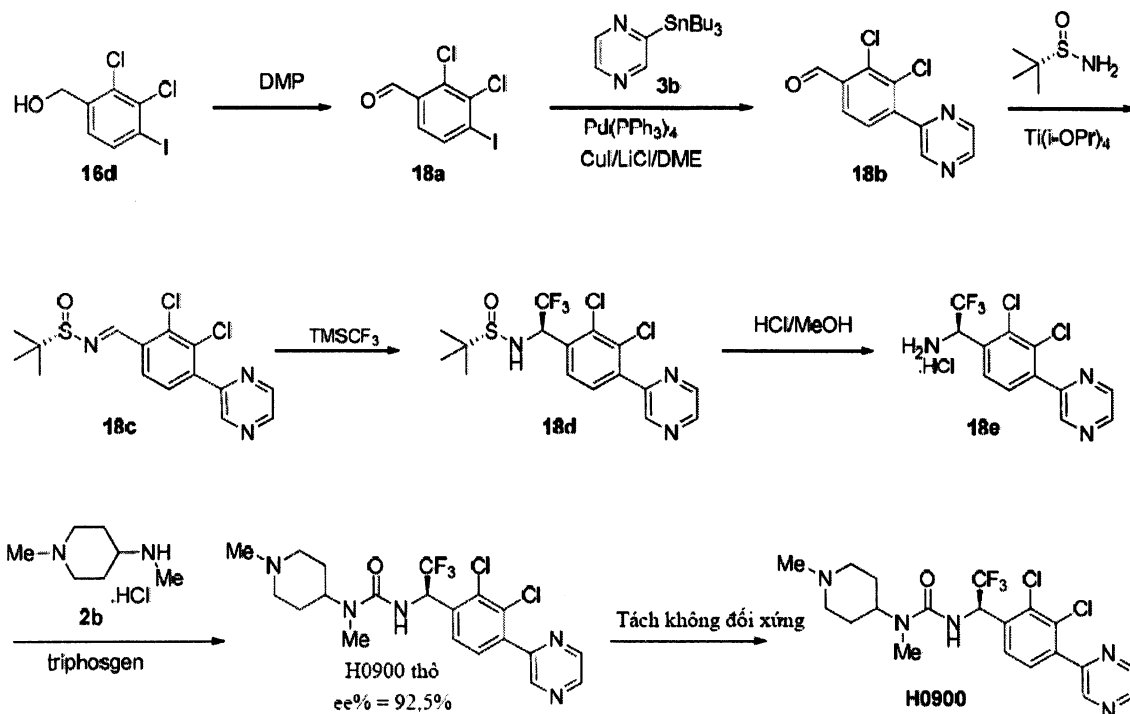
Bước 5:

Hợp chất **H0862** thu được thông qua quá trình tách không đối xứng của hợp chất **H0837** (Chiralcel OJ-H, $5\mu\text{m}$, $4,6 \times 250$ mm, Hex:EtOH:DEA=90:10:0,3, thời gian lưu: 11,34 phút). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,82 (d, 1 H), 8,60 (dd, 1 H), 8,51 (d, 1 H), 7,98 (br, 1 H), 7,37 (d, 1 H), 7,30 (d, 1 H), 5,28-5,31 (m, 1 H), 4,07-4,10

(m, 1 H), 3,06-3,10 (m, 1 H), 2,99-3,06 (m, 1 H), 2,90 (s, 3H), 2,20-2,35 (m, 5 H), 1,96-2,05 (m, 2H), 1,38 (d, 3 H). LC-MS: 408 [M+1]⁺.

Ví dụ 20

Tổng hợp H0900



Bước 1:

Thêm từng phần chất phản ứng Dess-Martin peroxit (76 g, 180 mmol) vào hỗn hợp gồm hợp chất **16d** (32 g, 120 mmol) trong CH₂Cl₂ (800 mL) ở 0°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó pha loãng bằng DCM (800 mL), rửa bằng dung dịch NaHCO₃ trong nước (300 mL) và nước muối (300 mL). Tách pha hữu cơ, làm khô trên Na₂SO₄ khan và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **18a** (31,4 g) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2:

Thêm Pd(PPh₃)₄ (9,25 g, 8 mmol) và CuI (1,52 g, 8 mmol) vào dung dịch chứa hợp chất **18a** (12 g, 40 mmol) và hợp chất **3b** (22,2 g, 60 mmol) trong DME (560 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở 90°C qua đêm, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cực bằng sắc ký cột silica gel (silica, EA : PE = 1:5) để thu được hợp chất **18b** (8,0 g, 79,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 253 [M+1]⁺.

Bước 3:

Thêm $\text{Ti}(\text{i-OPr})_4$ (15,7 g, 55,4 mmol) từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất **18b** (7 g, 27,7 mmol) và (*S*)-tert-butylsulfonamid (7,27 g, 30,56 mmol) trong THF khô (200 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở 80°C qua đêm, và sau đó làm mát. Etyl axetat (40 mL) được thêm vào, hỗn hợp thu được được lọc và sản phẩm lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký cột silica gel (silica, EA:PE =1:5) để thu được hợp chất **18c** (6,8 g, 69%) dưới dạng chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 9,10 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 1,30 (s, 9H). LC-MS: 356 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 4:

Thêm dung dịch chứa TMSCF_3 (11 g, 77 mmol) trong THF khan (50 mL) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **18c** (6,8 g, 19 mmol) và Tetrabutylamoni diflotriphenylsilicat (15,8 g, 29 mmol) trong THF khô (250 mL) ở -65°C. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở -65°C trong 2 giờ, và ở thời điểm đó thêm dung dịch NH_4Cl trong nước (250 mL) vào. Hỗn hợp được pha loãng bằng etyl axetat (250 mL), rửa bằng nước muối (250 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng sắc ký cột silica gel (silica, EA : PE=1:2) để thu được hợp chất **18d** (4,3 g, 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LC-MS: 426 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 5:

Thêm dung dịch chứa HCl/MeOH (4N, 40 mL) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất **18d** (4,3 g, 10,1 mmol) trong MeOH (40 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp trong 1 giờ, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Tán phân cặn thành bột bằng etyl axetat (40 mL) để thu được hợp chất thô **18e** (4,3g) được dùng trực tiếp ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 322 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 6:

Thêm từng giọt thiophosgen (3,15 g, 10,6 mmol) trong DCM (40 mL) vào dung dịch chứa hợp chất **18e** (2,7 g, 7,1 mmol), hợp chất **2b** (3,4 g, 21,3 mmol) và TEA (80 mL) trong DCM (220 mL) ở 0°C. Dung dịch được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và khuấy trong 1 giờ, sau đó pha loãng bằng DCM (100 mL) và rửa bằng dung dịch Na_2CO_3 trong nước (100 mL) và nước muối (100 mL). Tách lớp hữu cơ,

làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silica gel (silica, DCM : CH_3OH =10 : 1) để thu được hợp chất thô **H0900** (2,13 g, độ dư chất đồng phân đối ảnh=92,5%) được tinh chế thêm bằng cách tách không đối xứng để thu được hợp chất **H0900** (1,6 g, hiệu suất 49%) dưới dạng chất rắn màu trắng. (độ dư chất đồng phân đối ảnh=98,5%, Chiralpak IC 5um, 4,6*250mm, Pha: Hex: EtOH: DEA=90:10:0,2), thời gian lưu =12,829 phút. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 8,86 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,18 (d, 1H), 4,12 (m, 1H), 2,88 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,73-1,49 (m, 4H). LC-MS: 476 $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ A

Thử nghiệm FLIPR canxi

Thử nghiệm canxi nội bào được thực hiện trong thiết bị FLIPRTM dạng 384 lỗ với dòng tế bào HEK293/GHSR1a. Các tế bào được gieo 24 giờ trước khi tiến hành thử nghiệm ở mật độ tối ưu vào mỗi lỗ. Ủ trước với thuốc nhuộm canxi đã chọn kéo dài 30-60 phút ở nhiệt độ trong phòng hoặc 37°C. Hợp chất thử nghiệm, được hòa tan trong DMSO, được thêm vào ở thời điểm thích hợp và ủ trong 15 phút, sau đó thêm ghrelin cùng với FlexStation hoặc FLIPR. Mức độ phát huỳnh quang tương đối được theo dõi bằng thiết bị phân tử FLIPRTM. Giá trị EC_{50} và IC_{50} được ước tính từ dữ liệu liều-đáp ứng sử dụng phần mềm GraphPad Prism. Để kiểm tra cơ chế chủ vận GHSR-1a, hợp chất này được thêm ở t=20 giây và đáp ứng canxi sau 2 phút. Để kiểm tra cơ chế đối kháng GHSR-1a, hợp chất này và Ghrelin (10nM) được thêm vào các lỗ ở t=20 giây và đáp ứng canxi được đo trong 2 phút. Hoạt lực của chất đối kháng được tính toán bằng khả năng của chúng làm giảm đáp ứng ghrelin. Đường cong liều-đáp ứng được tạo ra cho chất đối kháng có liên quan.

Ví dụ B

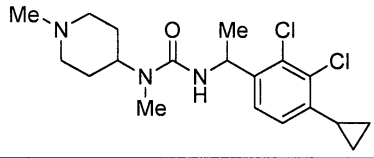
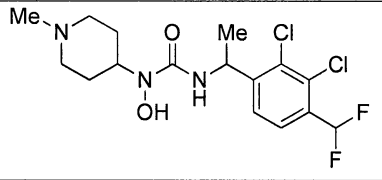
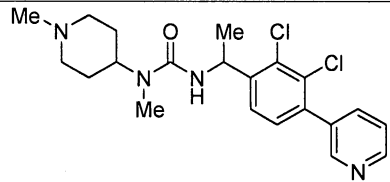
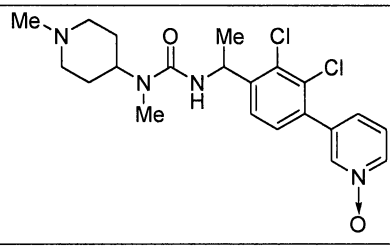
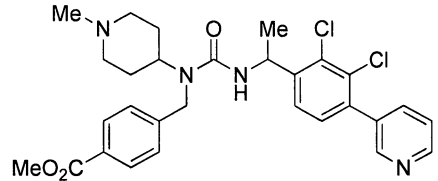
Đánh giá chất đối kháng GHSR1a trong thử nghiệm hấp thu thức ăn ở chuột nhắt

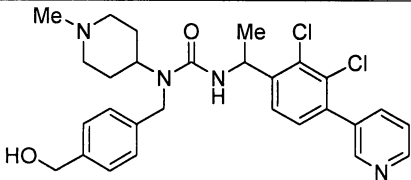
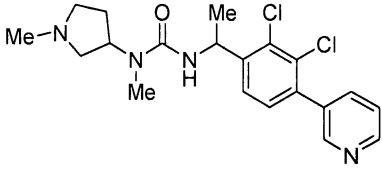
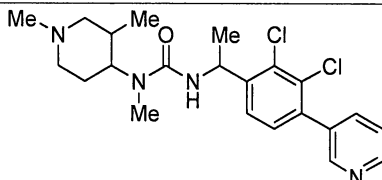
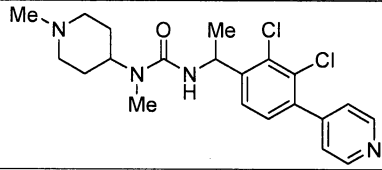
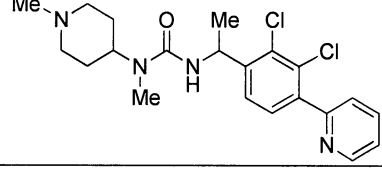
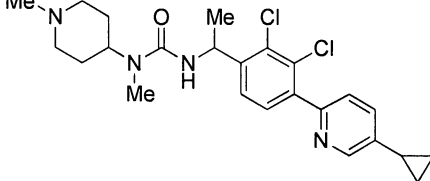
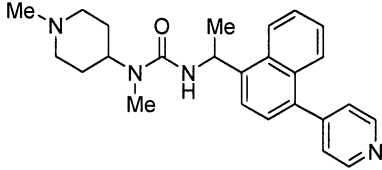
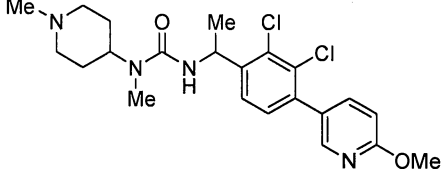
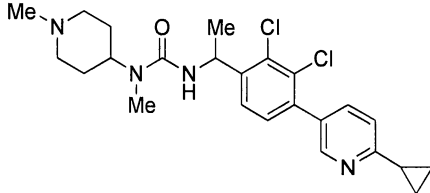
Chuột nhắt C57BL/6J đực, cân nặng 18-22 g, được để nhịn đói qua đêm (16 giờ trước khi dùng hợp chất) và được đặt vào chu kỳ sáng tối đều đặn (sáng 6:00-18:00/tối 8:00-6:00). Sau 1 tuần thích nghi, các con vật được chia thành hai nhóm (n=6 mỗi nhóm, 2 con mỗi lồng) theo cân nặng. Các con vật ở nhóm 1 được xử lý bằng chất dẫn thuốc và các con vật ở nhóm 2 được xử lý bằng chất thử nghiệm (n=6 con mỗi nhóm).

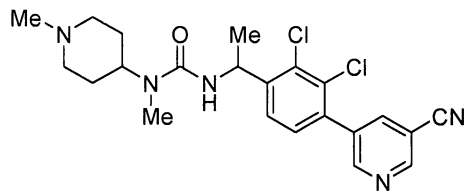
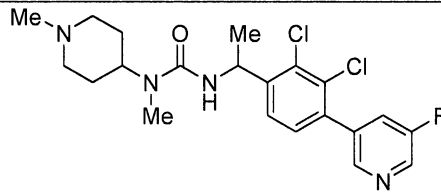
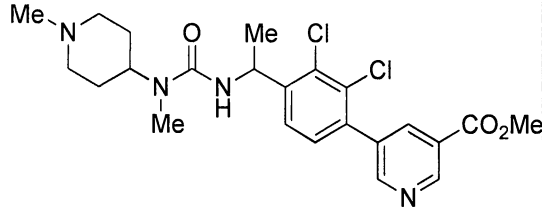
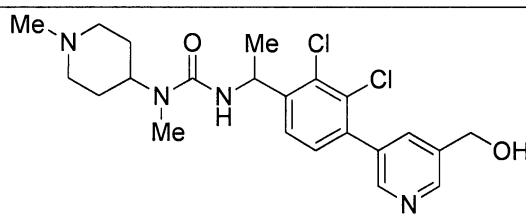
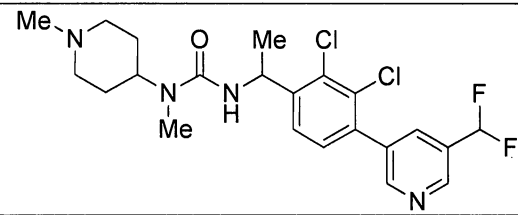
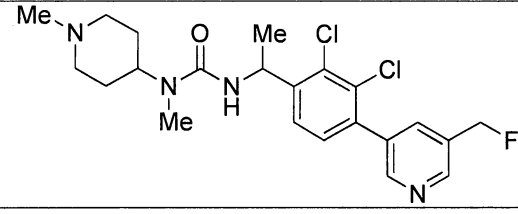
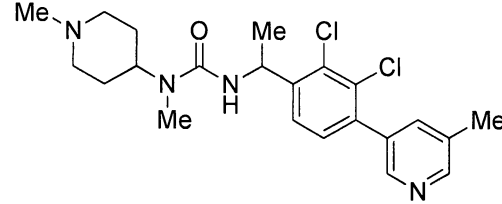
Mức tiêu thụ thức ăn cộng dồn được đánh giá ở 1, 2, 4, 8 và 24 giờ sau khi xử lý bằng thuốc hoặc chất dẫn thuốc. Mức tiêu thụ thức ăn được tính bằng cách lấy lượng thực phẩm xác định trước ban đầu trừ đi lượng thực phẩm chưa ăn.

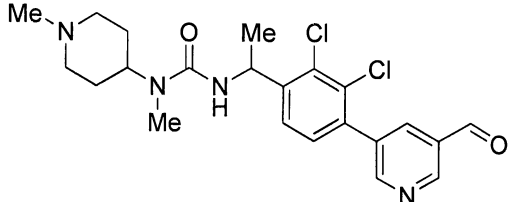
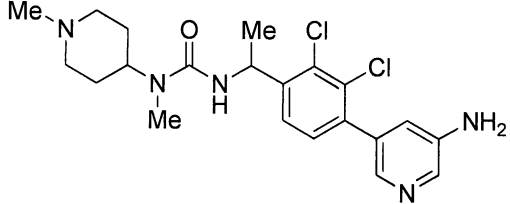
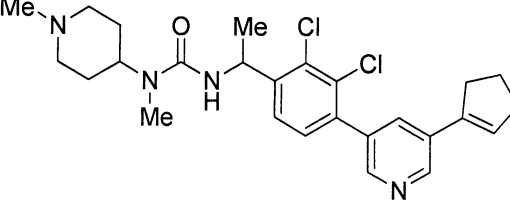
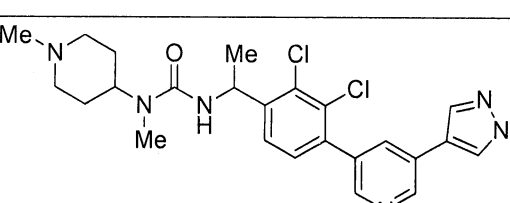
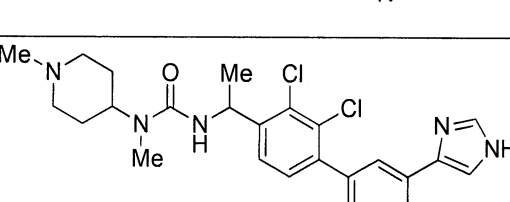
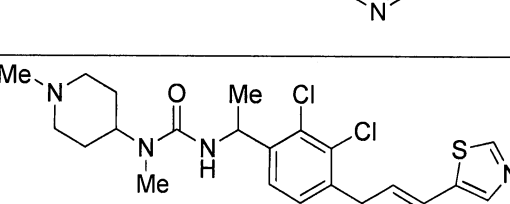
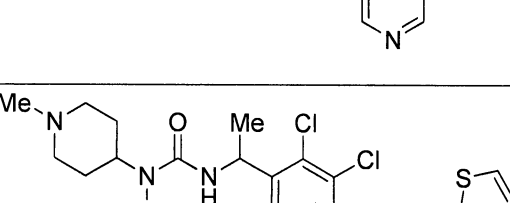
Bảng sau thể hiện các hợp chất đại diện có công thức I với dữ liệu sinh học bao gồm hoạt tính đối kháng/chủ vận ghrelin in vitro (Ví dụ A) và kết quả mức tiêu thụ thức ăn của chuột nhắt (Ví dụ B). Dữ liệu cho thấy rõ ràng rằng hợp chất có công thức I là chất điều biến thụ thể ghrelin và là hữu dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến thụ thể ghrelin, ví dụ, bệnh béo phì.

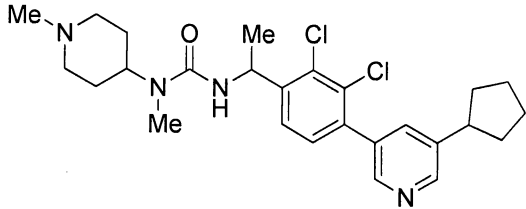
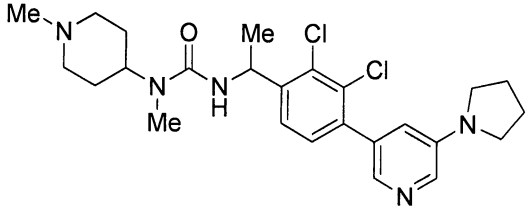
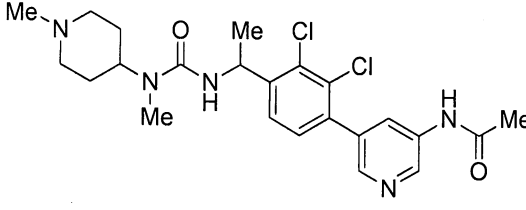
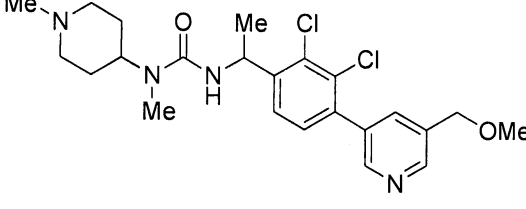
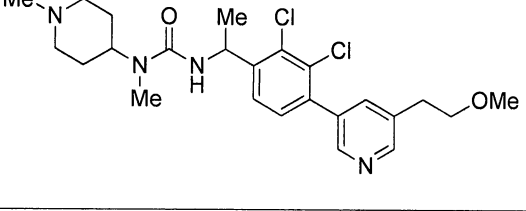
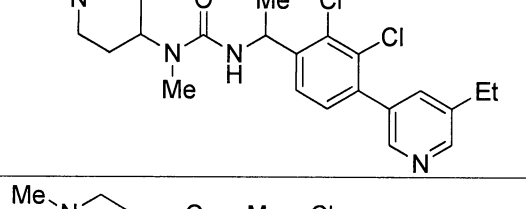
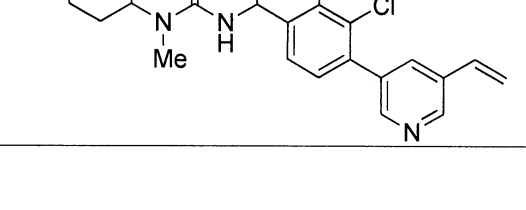
Bảng 1

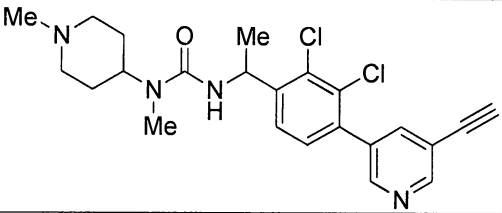
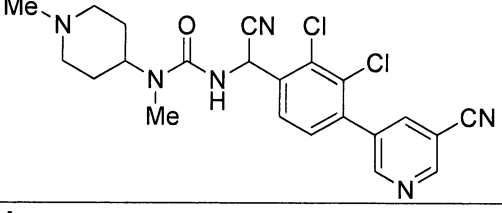
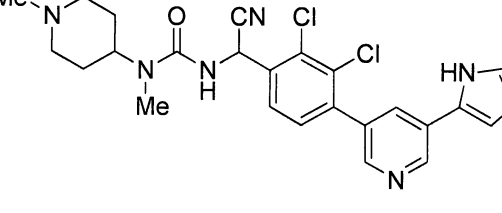
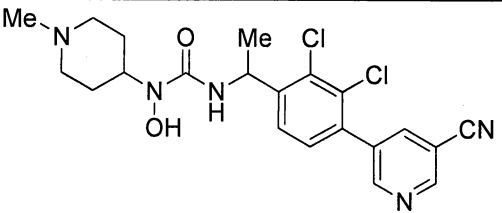
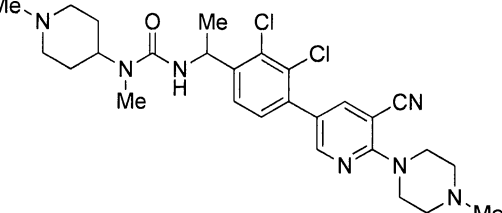
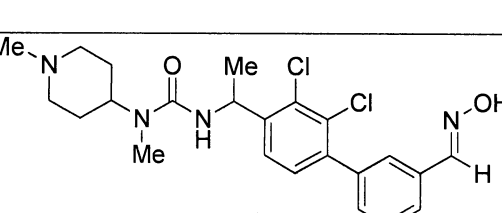
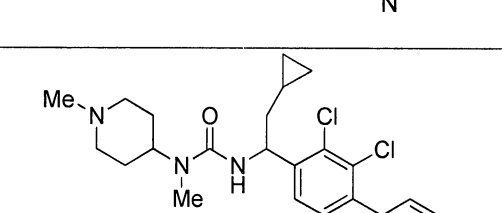
Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	Hoạt tính	Độ ổn định chuyển hóa (H = người; M = chuột nhắt)	Mức tiêu thụ thức ăn của chuột nhắt (% ức chế; liều tính bằng mg/kg i.p.)*
H0494		IC ₅₀ = 52 nM EC ₅₀ = 66 nM E _{max} = 2996	H trung bình M cao	Không có tác dụng
H0621		IC ₅₀ > 30 nM EC ₅₀ = 2 nM E _{max} = 3896	H cao M cao	Không có tác dụng
H0496		IC ₅₀ = 10 nM EC ₅₀ > 30 μM	H trung bình M cao	NSE (10 mg/kg)
H0617		IC ₅₀ = 3,4 μM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0539		IC ₅₀ = 9 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện

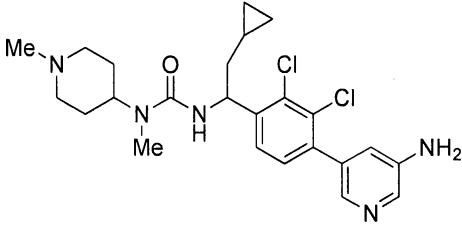
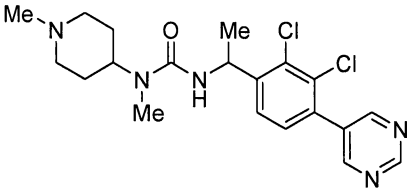
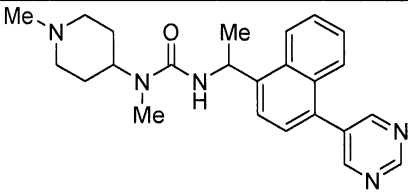
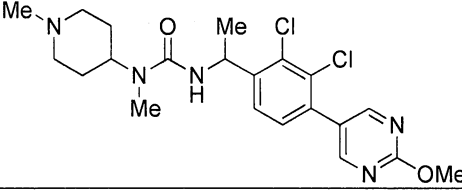
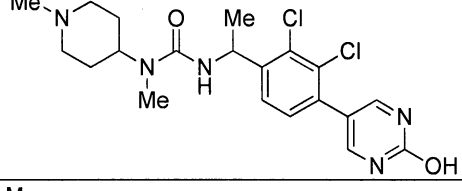
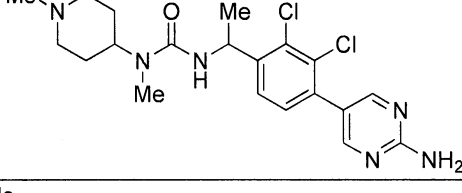
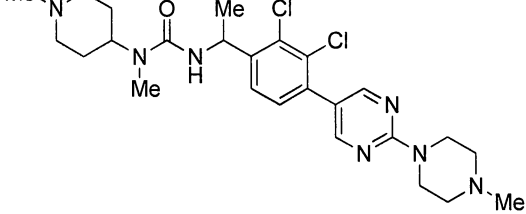
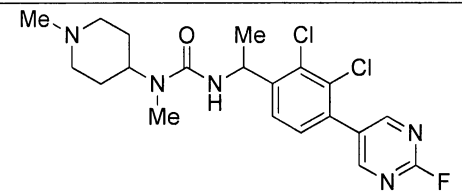
H0546		$IC_{50} = 8 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0526		$IC_{50} = 57 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0527		$IC_{50} = 19 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0497		$IC_{50} = 24 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	H trung bình M trung bình	NSE (30 mg/kg)
H0650		$IC_{50} = 4 \text{ nM}$ $EC_{50} = 9 \text{ nM}$ $E_{\max} = 2150$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0849		$IC_{50} = 37 \text{ nM}$ $EC_{50} = 51 \text{ nM}$ $E_{\max} = 1383$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0578		$IC_{50} = 490 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0511		$IC_{50} = 98 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	H trung bình M trung bình	94% ở 1 giờ ức chế lên đến 24 giờ (30 mg/kg))
H0820		$IC_{50} = 5,7 \text{ nM}$ $EC_{50} = 9 \text{ nM}$ $E_{\max} = 3955$	Không thực hiện	Không thực hiện

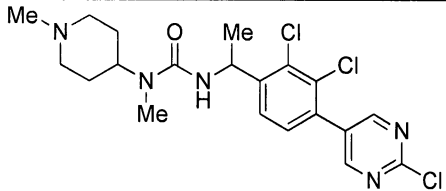
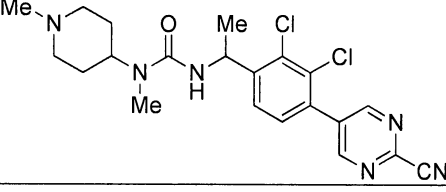
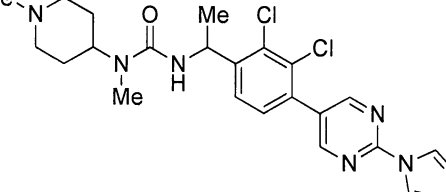
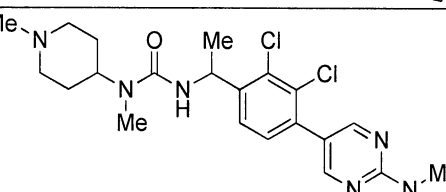
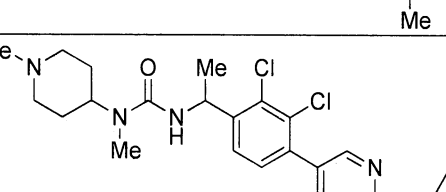
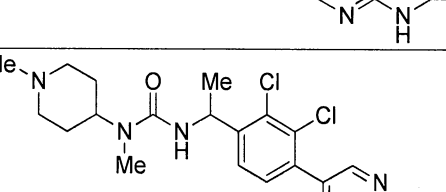
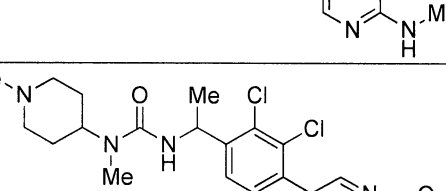
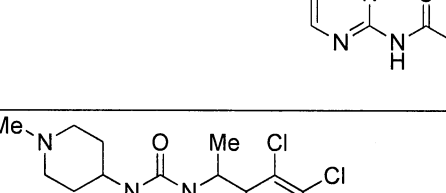
H0613		$IC_{50} = 20$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H cao M cao	NSE (10 mg/kg) PO: ức chế ở 1 giờ, đến 2 giờ IP+ANAM 30 mpk PO: ức chế ở 1 giờ đến 24 giờ
H0614		$IC_{50} = 12$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H cao M cao	Không thực hiện IP, PO: NSE
H0635		$IC_{50} = 1090$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0636		$IC_{50} = 90$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H cao M trung bình	Không thực hiện
H0637		$IC_{50} = 85$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0638		$IC_{50} = 57$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0639		$IC_{50} = 48$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M trung bình	NSE (10 mg/kg)

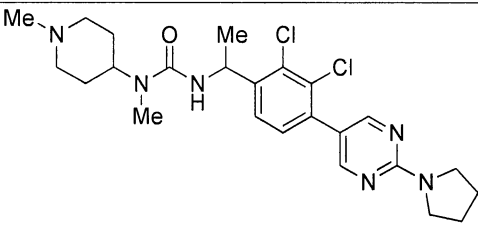
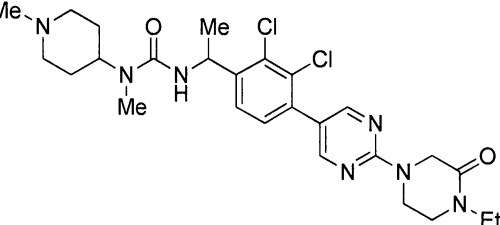
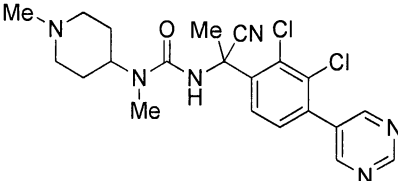
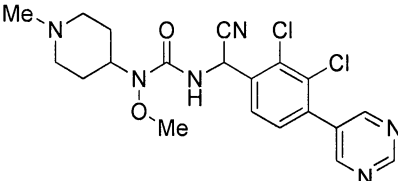
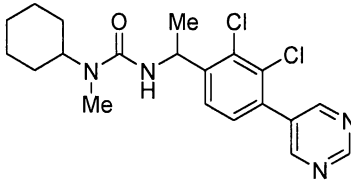
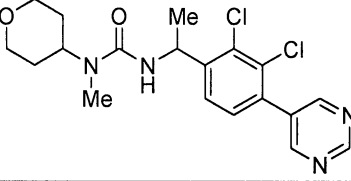
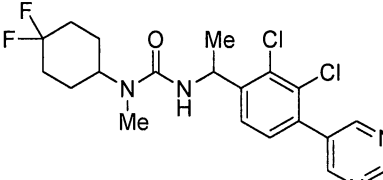
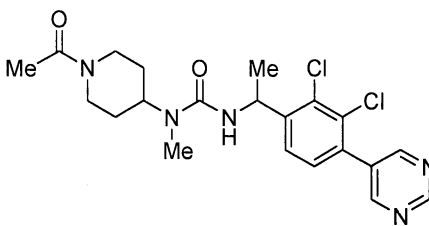
H0642		$IC_{50} = 78$ nM $EC_{50} > 30$ μM	H rất thấp M rất thấp	Không thực hiện
H0704		$IC_{50} = 19$ nM $EC_{50} > 30$ μM	H cao M trung bình	ức chế 32% ở 2 giờ (10 mg/kg)
H0705		$IC_{50} = 53$ nM $EC_{50} > 30$ μM	H cao M cao	Không thực hiện
H0707		$IC_{50} = 185$ nM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0711		$IC_{50} = 1,85$ μM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0716		$IC_{50} = 15$ nM $EC_{50} > 30$ μM	H thấp M trung bình	Không thực hiện
H0717		$IC_{50} = 396$ nM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện

H0718		$IC_{50} = 499$ nM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0719		$IC_{50} = 780$ nM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0712		$IC_{50} = 420$ nM $EC_{50} = 220$ nM $E_{max} = 1962$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0708		$IC_{50} = 1,37$ μM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0714		$IC_{50} = 453$ nM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0715		$IC_{50} = 57$ nM $EC_{50} = 42$ nM $E_{max} = 2479$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0706		$IC_{50} = 116$ nM $EC_{50} = 91$ nM $E_{max} = 2111$	Không thực hiện	Không thực hiện

H0710		$IC_{50} = 275$ nM $EC_{50} = 395$ nM $E_{max} = 1621$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0666		$IC_{50} = 8$ nM $EC_{50} = 21$ nM $E_{max} = 4927$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0739		$IC_{50} = 39$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0667		$IC_{50} < 1$ nM $EC_{50} = 3$ nM $E_{max} = 4887$	H cao M cao	ức chế 76% ở 1 giờ; hoạt tính lên đến 4 giờ (10 mg/kg)
H0821		$IC_{50} = 2,3$ μ M $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0646		$IC_{50} = 541$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0720		$IC_{50} = 8$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M cao	Không thực hiện

H0721		$IC_{50} = 20$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M cao	Không thực hiện
H0516		$IC_{50} = 41$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H cao M cao	ức chế 88% ở 1 giờ. Hoạt tính lên đến 24 giờ (30 mg/kg) PO: Không có tác dụng
H0579		$IC_{50} = 1$ μ M $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0649		$IC_{50} = 18$ nM $EC_{50} = 64$ nM $E_{max} = 1400$	H cao M cao	ức chế 48% ở 1 và 2 giờ (10 mg/kg)
H0797		$IC_{50} = 594$ nM $EC_{50} = 1,8$ μ M $E_{max} = 2879$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0798		$IC_{50} = 162$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0799		$IC_{50} = 5,4$ nM $EC_{50} = 14$ nM $E_{max} = 5031$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0800		$IC_{50} = 1,3$ μ M $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện

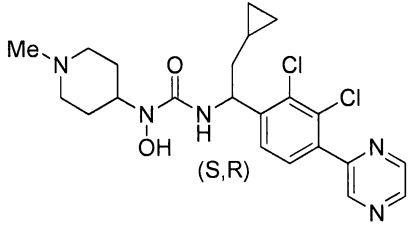
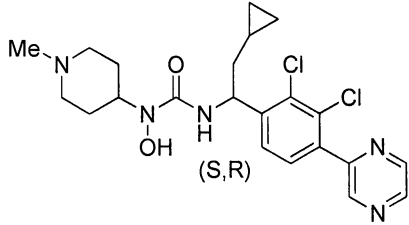
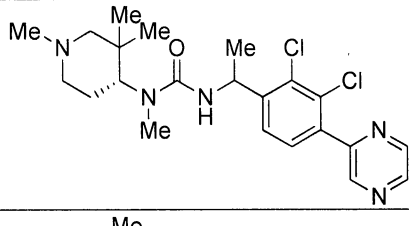
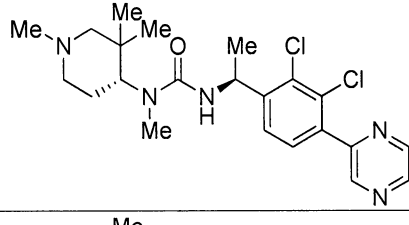
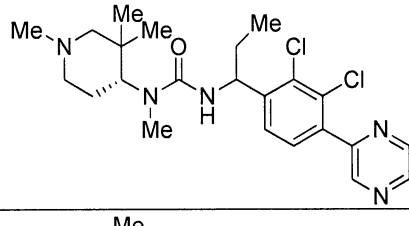
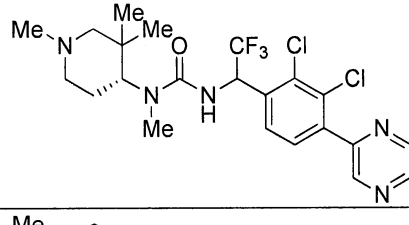
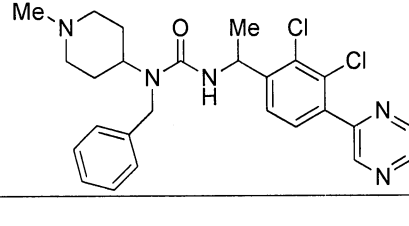
H0801		$IC_{50} = 20$ nM $EC_{50} = 45$ nM $E_{max} = 3915$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0802		$IC_{50} = 99$ nM $EC_{50} = 153$ nM $E_{max} = 4149$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0803		$IC_{50} = 171$ nM $EC_{50} = 149$ nM $E_{max} = 2364$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0804		$IC_{50} = 375$ nM $EC_{50} = 263$ nM $E_{max} = 2740$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0805		$IC_{50} = 4$ nM $EC_{50} = 9$ nM $E_{max} = 5433$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0806		$IC_{50} = 1,2$ nM $EC_{50} = 6,8$ nM $E_{max} = 5751$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0807		$IC_{50} = 14$ nM $EC_{50} = 24$ nM $E_{max} = 3669$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0854		$IC_{50} = 65$ nM $EC_{50} = 24$ nM $E_{max} = 3246$	Không thực hiện	Không thực hiện

H0813		$IC_{50} = 644$ nM $EC_{50} = 528$ nM $E_{max} = 1605$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0814		$IC_{50} = 926$ nM $EC_{50} = 15$ nM $E_{max} = 1097$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0703		$IC_{50} = 695$ nM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0709		$IC_{50} = 676$ nM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0584		$IC_{50} = 1,1$ μM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0586		$IC_{50} = 4,2$ μM $EC_{50} = 63$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0587		$IC_{50} > 30$ μM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0588		$IC_{50} > 30$ μM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện

H0663		IC ₅₀ = 274 nM EC ₅₀ >30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0620		IC ₅₀ = 32 nM EC ₅₀ >30 μM	H kém M kém	Không thực hiện
H0624		IC ₅₀ = 253 nM EC ₅₀ >30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0662		IC ₅₀ = >1 μM EC ₅₀ >30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0670		IC ₅₀ = 523 μM EC ₅₀ >30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0673		IC ₅₀ >1 μM EC ₅₀ >30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0727		IC ₅₀ = 3,6 μM EC ₅₀ >30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0631		IC ₅₀ = 719 nM EC ₅₀ >30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện

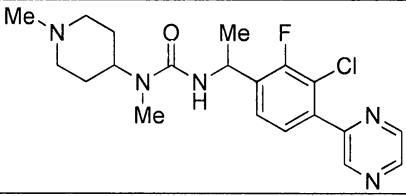
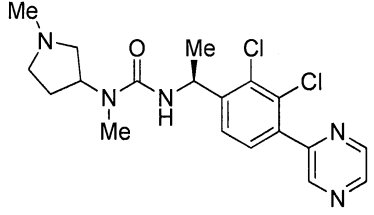
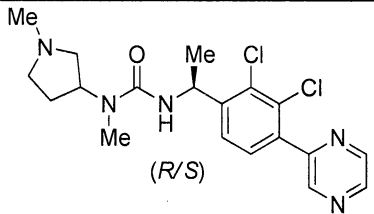
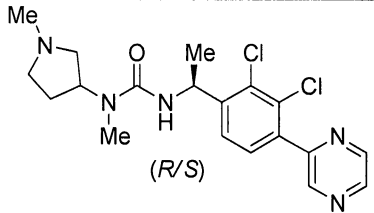
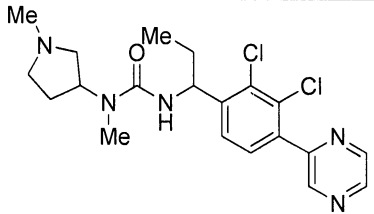
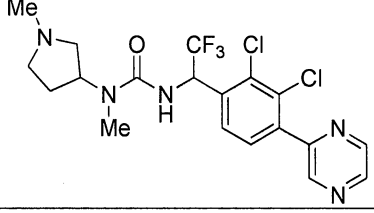
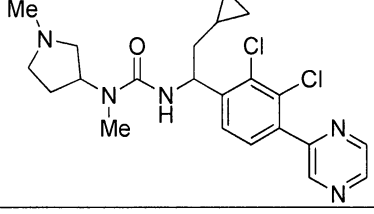
H0686		IC ₅₀ = 14 nM EC ₅₀ >30 μM	H trung bình M cao	61% ức chế ở 2 giờ và 4 giờ (10 mg/kg) PO: NSE
H0619		IC ₅₀ = 13 nM EC ₅₀ = 39 nM	H cao M cao	34% ức chế ở 1 và 2 giờ (10 mg/kg)
H0768		IC ₅₀ = 279 nM EC ₅₀ >30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0808		IC ₅₀ = 674 nM EC ₅₀ = 90 nM E _{max} = 1494	Không thực hiện	Không thực hiện
H0700		IC ₅₀ = 7 nM EC ₅₀ >30 μM	H cao M cao	ức chế 41% ở 2 giờ; hoạt tính lên đến 4 giờ (10 mg/kg) ức chế 71% ở 1 giờ; hoạt tính lên đến 2 giờ (được cho ăn, 10 mg/kg) PO SC: ức chế ở 1, 2 giờ
H0816		IC ₅₀ = 5,1 nM EC ₅₀ >30 μM	Không thực hiện	ức chế 12% 30 mg/kg PO chuột nhắt nhện ăn
H0817		IC ₅₀ = 94 nM EC ₅₀ >30 μM	Không thực hiện	30 mg/kg PO chuột nhắt nhện ăn NSE

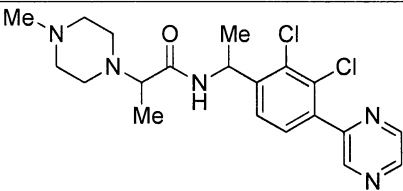
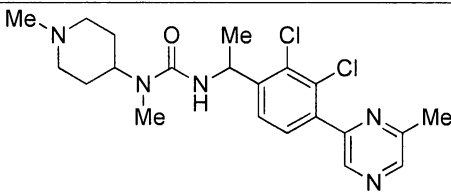
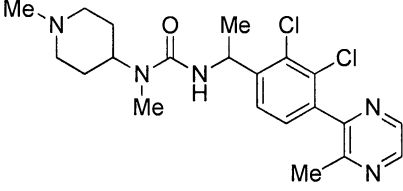
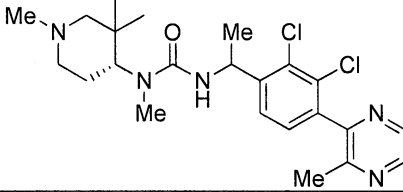
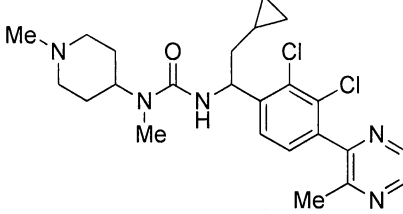
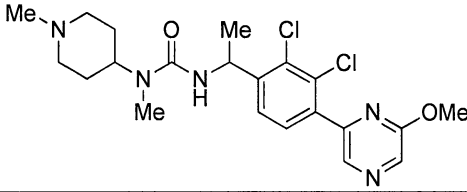
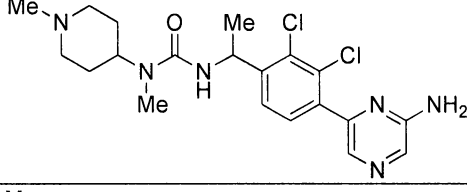
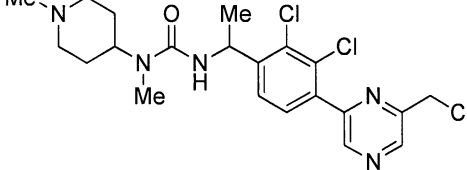
H0722		IC ₅₀ = 13 nM EC ₅₀ > 30 μM	H cao M cao	ức chế 90% ở 1 giờ; hoạt tính lên đến 24 giờ (10 mg/kg) PO: NSE (30 mg/kg)
H0741		IC ₅₀ = 15 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0752		IC ₅₀ = 100 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0743		IC ₅₀ = 94 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0750		IC ₅₀ = 177 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0756		IC ₅₀ = 13 nM EC ₅₀ = 13 nM E _{max} = 1729	Không thực hiện	Không thực hiện
H0761		IC ₅₀ = 0,2 nM EC ₅₀ = 3 nM E _{max} = 2907	H cao M cao	ức chế 63% ở 1 giờ; hoạt tính lên đến 8 giờ (10 mg/kg) PO: NSE Không có hoạt tính ở chuột nhắt được cho ăn PO: tăng 215% FI ở chuột nhắt không được cho ăn. Không có hoạt tính ở

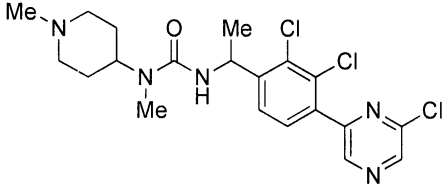
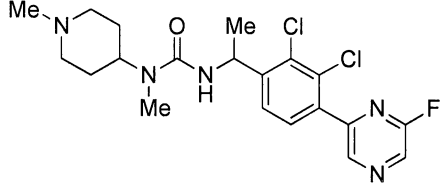
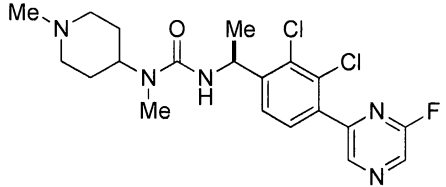
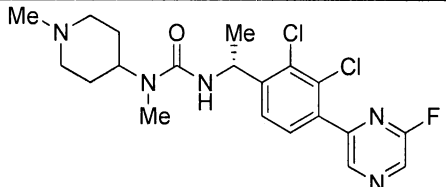
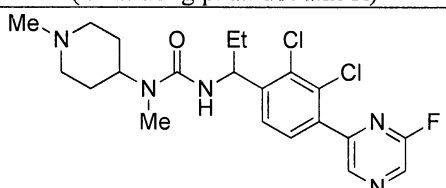
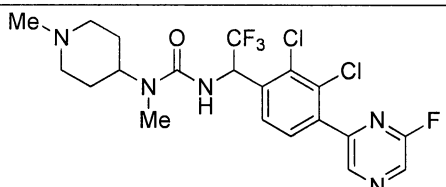
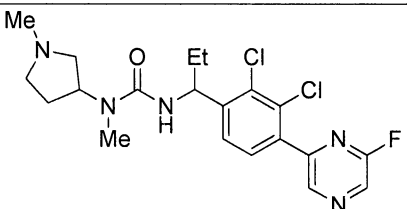
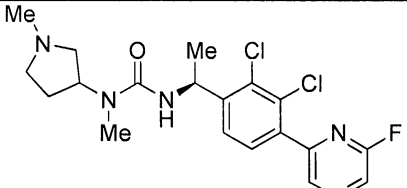
				chuột nhắt nhịn ăn
H0781	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	$IC_{50} = 95$ nM $EC_{50} = 420$ nM $E_{max} = 4210$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0782	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	$IC_{50} = 5$ nM $EC_{50} = 6$ nM $E_{max} = 1923$	Không thực hiện	ức chế 93% ở 1 giờ, hoạt tính lên đến 24 giờ (10 mg/kg)
H0824		$IC_{50} = 3$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H cao M trung bình	PO 30 mg/kg + ANA chuột nhắt: NSE
H0890		$IC_{50} = 1,6$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H cao M cao	Không thực hiện
H0858		$IC_{50} = 8$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0865		$IC_{50} = 6$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M thấp R trung bình	Không thực hiện
H0825		$IC_{50} = 10$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M trung bình R trung bình	Không thực hiện

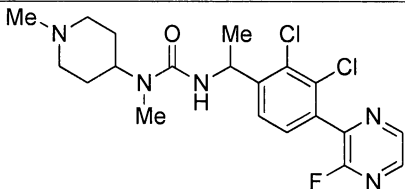
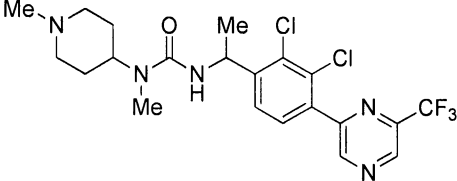
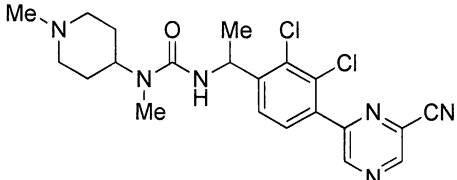
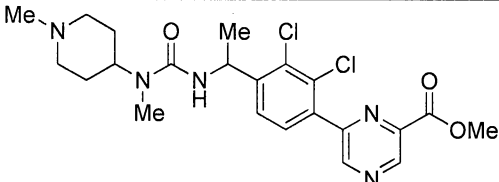
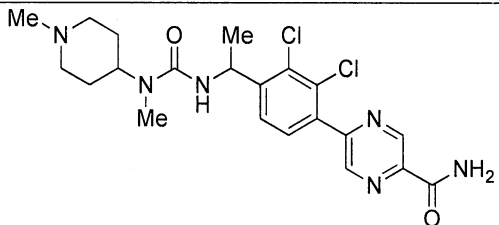
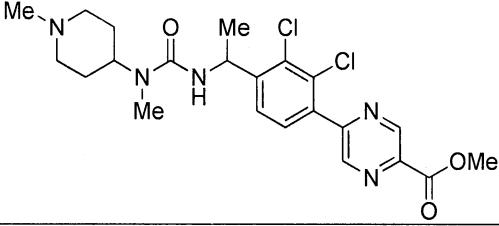
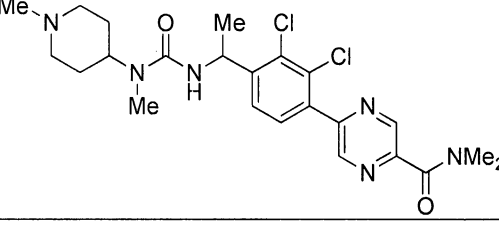
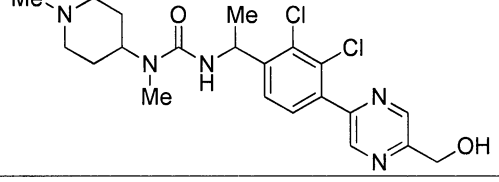
H0826		$IC_{50} = 5 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ } \mu\text{M}$	H cao M cao R cao Đ trung bình	Không thực hiện
H0889		$IC_{50} = 6 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ } \mu\text{M}$	H cao M cao	Không thực hiện
H0896		$IC_{50} = 7 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ } \mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0827		$IC_{50} = 35 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ } \mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0829		$IC_{50} = 3 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ } \mu\text{M}$	H cao M cao	PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg chuột nhắt: NSE
H0859		$IC_{50} = 2,2 \text{ } \mu\text{M}$ $EC_{50} > 30 \text{ } \mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0860		$IC_{50} = 3 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ } \mu\text{M}$	H cao M cao	68% ức chế 1 giờ PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg chuột nhắt
H0922		$IC_{50} = 2,8 \text{ } \mu\text{M}$ $EC_{50} > 30 \text{ } \mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện

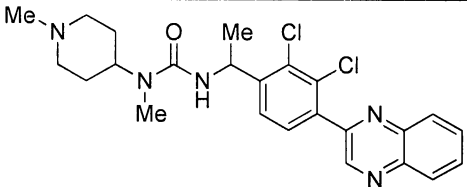
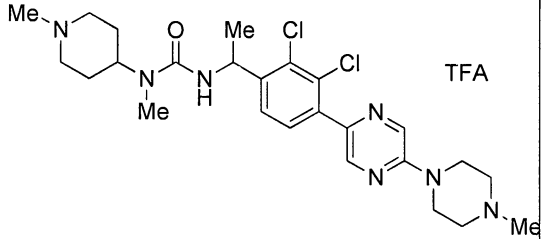
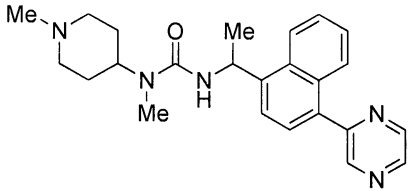
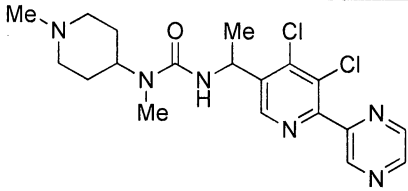
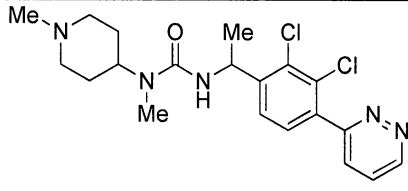
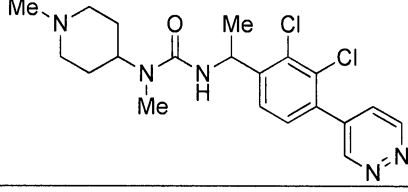
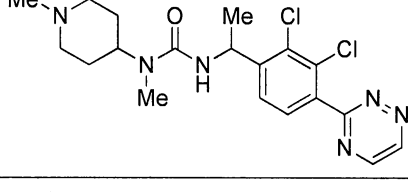
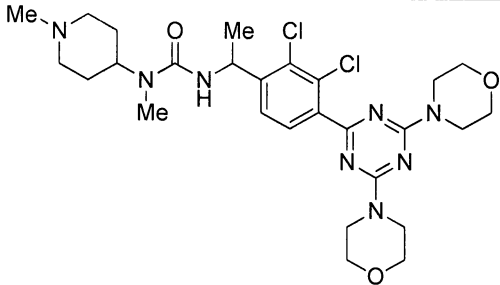
H0924		$IC_{50} = 300$ nM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0830		$IC_{50} = 3$ nM $EC_{50} > 30$ μM	H cao M cao R cao D trung bình	Không thực hiện TBD
H0899		$IC_{50} = 1,6$ μM $EC_{50} > 30$ μM	H trung bình M cao	Không thực hiện
H0900		$IC_{50} = 3$ nM $EC_{50} > 30$ μM	H trung bình M cao	ức chế 60% 1 giờ PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg chuột nhất được cho ăn ức chế 91% 1 giờ PO 30 mg/kg + ANA 30 mg/kg chuột nhất được cho ăn ức chế 26% 1 giờ PO 30 mg/kg chuột nhất nhện ăn ức chế 90% 1 giờ PO 30 mg/kg chuột nhất được cho ăn
H0909		$IC_{50} = 12$ nM $EC_{50} > 30$ μM	H trung bình M cao	Không thực hiện

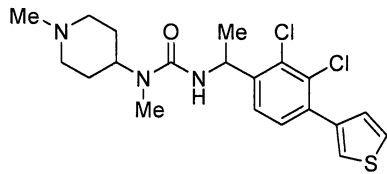
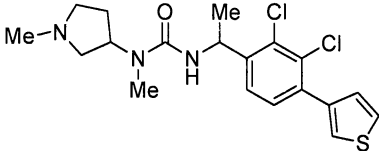
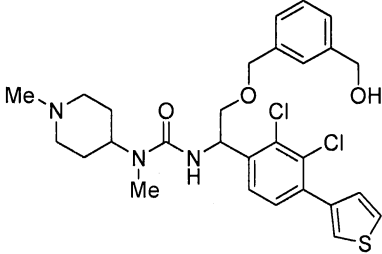
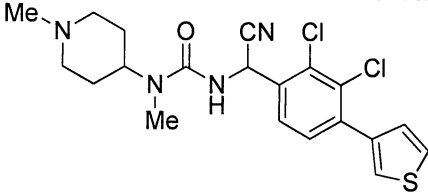
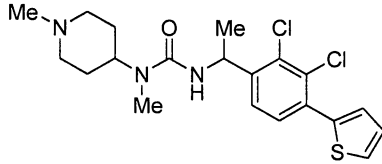
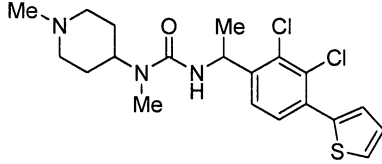
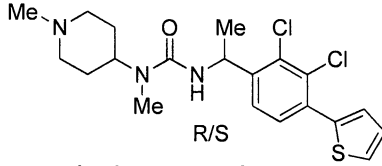
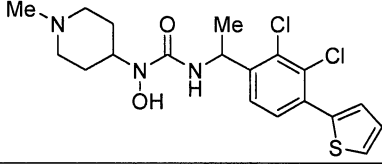
H0856		$IC_{50}=339nM$ $EC_{50}>30\mu M$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0837	 (hỗn hợp đồng phân không đối quang)	$IC_{50}=2nM$ $EC_{50}>30\mu M$	H cao M cao R cao D cao	tăng 180% 2 giờ chuột nhất 30 mg/kg PO PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg chuột nhất: NSE
H0861	 (R/S) (chất đồng phân không đối quang đơn lẻ)	$IC_{50}=189nM$ $EC_{50}>30\mu M$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0862	 (R/S) (chất đồng phân không đối quang đơn lẻ)	$IC_{50}=3nM$ $EC_{50}>30\mu M$	H cao M trung bình	PO (10 mg/kg) + ANA: không có hoạt tính ở chuột nhất
H0857		$IC_{50}=10nM$ $EC_{50}>30\mu M$	H trung bình M thấp	Không thực hiện
H0871		$IC_{50}=9nM$ $EC_{50}>30\mu M$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0874		$IC_{50}=115nM$ $EC_{50}>30\mu M$	Không thực hiện	Không thực hiện

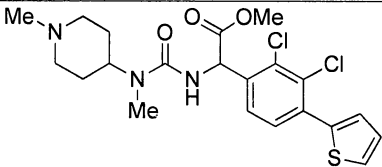
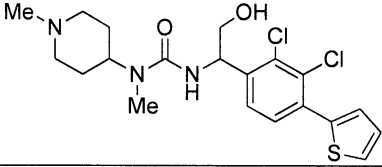
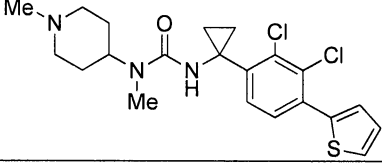
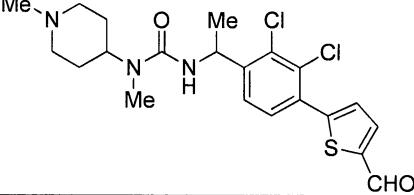
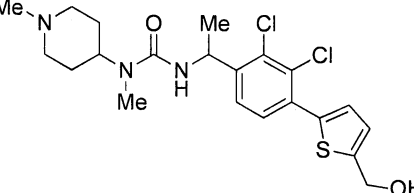
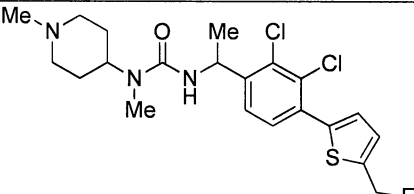
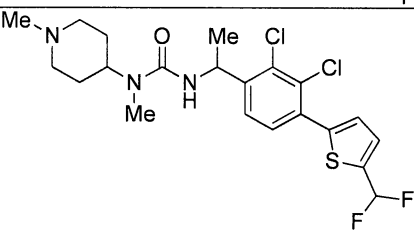
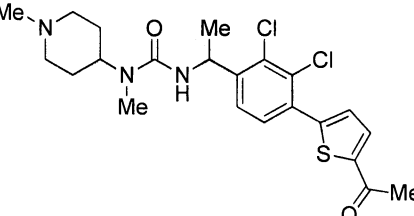
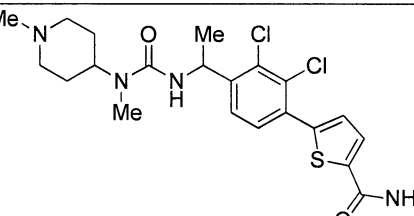
H0853		$IC_{50} = 1,5 \mu M$ $EC_{50} > 30 \mu M$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0815		$IC_{50} = 176 nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0831		$IC_{50} = 1,2 \mu M$ $EC_{50} > 30 \mu M$		
H0843		$IC_{50} = 35 nM$ $EC_{50} = 51 nM$ $E_{max} = 1910$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0844		$IC_{50} = 705 nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$		
H0738		$IC_{50} = 696 nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0780		$IC_{50} = 63 nM$ $EC_{50} > 30 \mu M$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0786		$IC_{50} = 855 nM$ $EC_{50} = 242 nM$ $E_{max} = 980$	Không thực hiện	Không thực hiện

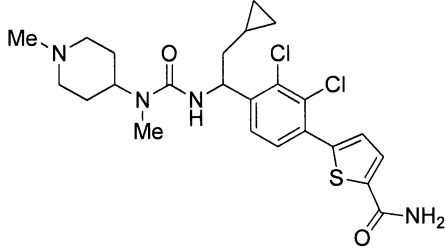
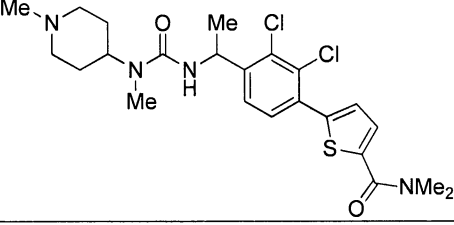
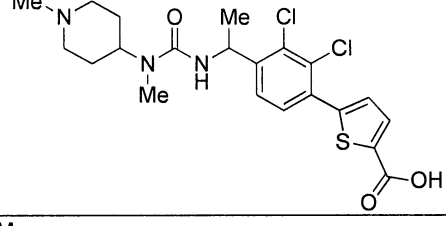
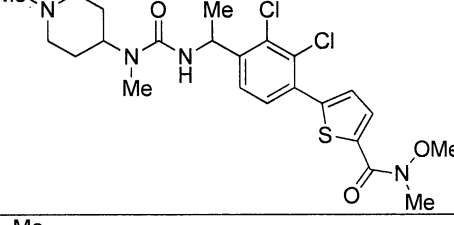
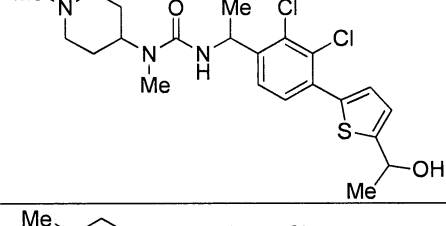
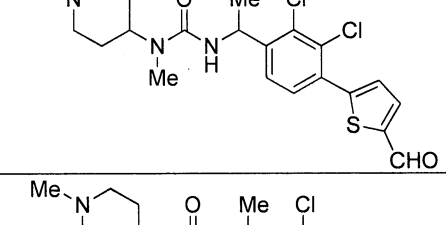
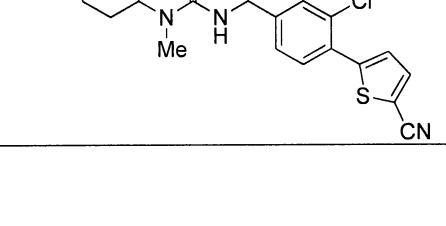
H0791		$IC_{50} = 75$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0795		$IC_{50} = 4$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H cao M cao	PO: NSE PO + ANA: ức chế ở chuột nhắt, không có hoạt tính ở chuột cống
H0847	 (Chất đồng phân đối ảnh S)	$IC_{50} = 2$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H cao M cao	PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg chuột nhắt: NSE
H0848	 (Chất đồng phân đối ảnh R)	$IC_{50} = 432$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M cao	PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg chuột nhắt: NSE
H0863		$IC_{50} = 3$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M cao	Không thực hiện
H0908		$IC_{50} = 8$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M cao	Không thực hiện
H0864		$IC_{50} = 718$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0872		$IC_{50} = 6$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H cao M trung bình	Không thực hiện

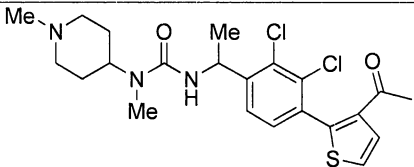
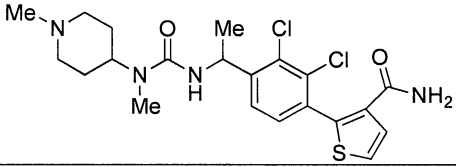
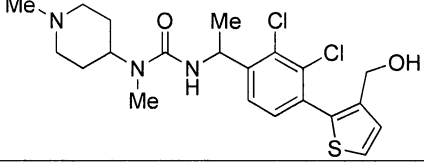
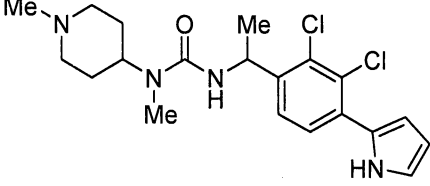
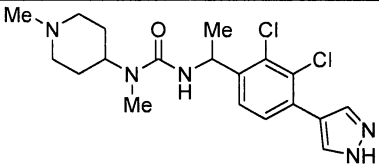
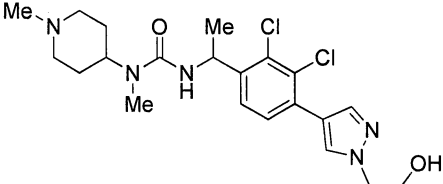
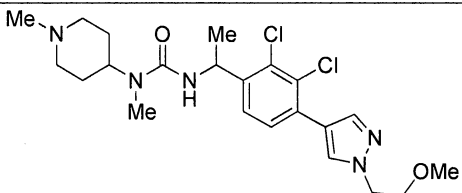
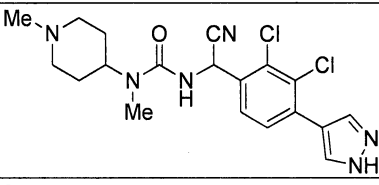
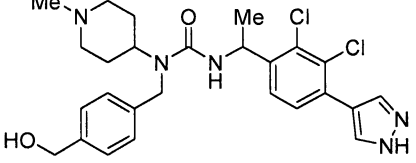
H0840		IC ₅₀ = 47 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	PO 10 mg/kg + ANA 30 mg/kg chuột nhắt: NSE
H0910		IC ₅₀ = 125 nM EC ₅₀ = 19 nM E _{max} = 1359	Không thực hiện	Không thực hiện
H0788		IC ₅₀ = 88 nM EC ₅₀ = 20 nM E _{max} = 1230	Không thực hiện	Không thực hiện
H0789		IC ₅₀ = 284 nM EC ₅₀ = 26 nM E _{max} = 1137	Không thực hiện	Không thực hiện
H0760		IC ₅₀ = 6,2 μM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0769		IC ₅₀ = 318 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0771		IC ₅₀ = 9 nM EC ₅₀ = 9 nM E _{max} = 4662	Không thực hiện	Không thực hiện
H0770		IC ₅₀ = 700 nM EC ₅₀ = 294 nM E _{max} = 1783	Không thực hiện	Không thực hiện

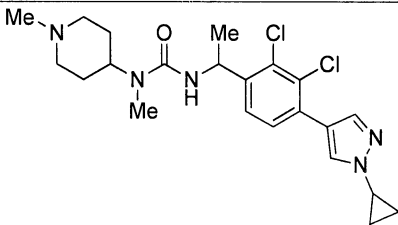
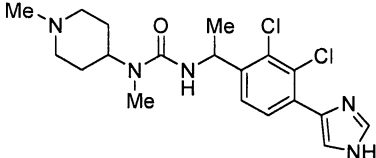
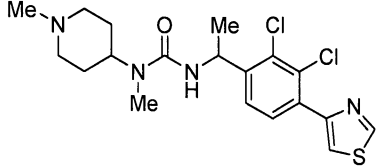
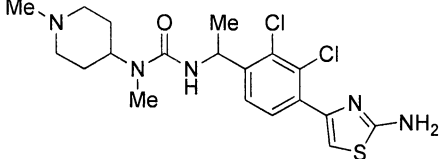
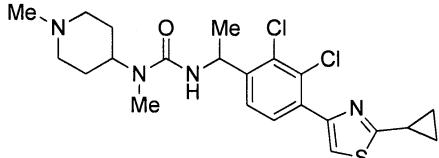
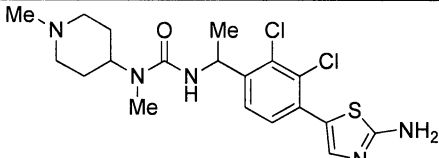
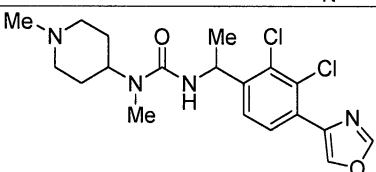
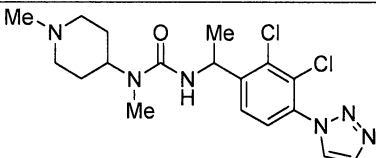
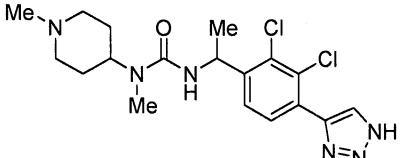
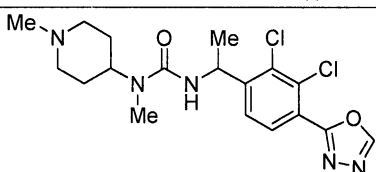
H0828		$IC_{50} = 376$ nM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0822		$IC_{50} = 1,2$ μM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0850		$IC_{50} = 1,2$ μM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0881		$IC_{50} = 810$ nM $EC_{50} > 30$ μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0729		$IC_{50} = 100$ nM $EC_{50} = 95$ nM $E_{max} = 2818$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0783		$IC_{50} = 681$ nM $EC_{50} = 30$ nM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0793		$IC_{50} = 21$ nM $EC_{50} = 22$ nM $E_{max} = 3501$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0796		$IC_{50} = 826$ nM $EC_{50} = 3$ μM $E_{max} = 1671$	Không thực hiện	Không thực hiện

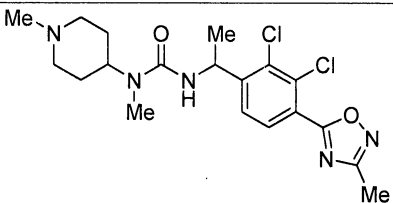
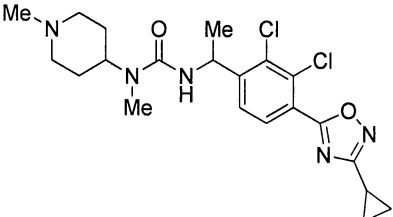
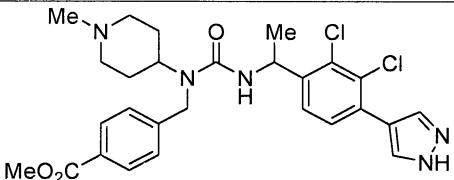
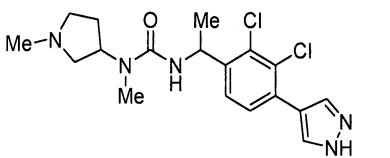
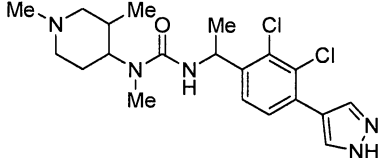
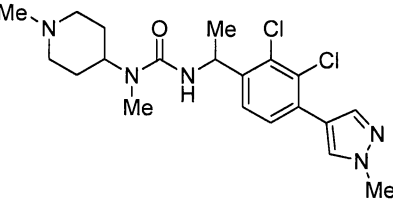
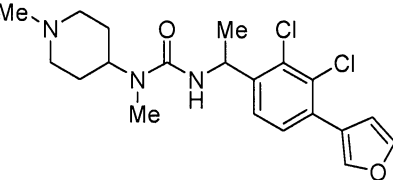
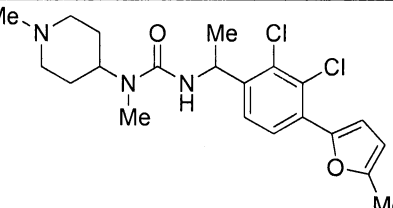
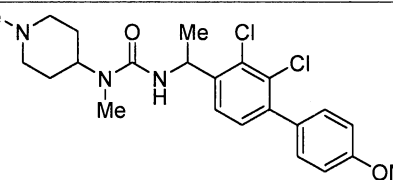
H0498		$IC_{50} = 29$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M cao	ức chế 76% ở 1 giờ, hoạt tính lên đến 24 giờ (30 mg/kg)
H0531		$IC_{50} = 4$ nM $EC_{50} = 5$ nM	H trung bình M kém	Không thực hiện
H0594		$IC_{50} = 54$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H kém M trung bình	Không thực hiện
H0644		$IC_{50} = 6$ nM $EC_{50} = 28$ nM $E_{max} = 2822$	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0536	 (hỗn hợp triệt quang)	$IC_{50} = 3$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M trung bình	ức chế 76% ở 1 giờ, hoạt tính lên đến 24 giờ (30 mg/kg)
H0563	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	$IC_{50} = 1$ nM $EC_{50} = 3$ nM $E_{max} = 2100$	H trung bình M trung bình	ức chế 65% ở 1 giờ (10 mg/kg)
H0564	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	$IC_{50} = 75$ nM $EC_{50} = 124$ nM $E_{max} = 1987$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0627		$IC_{50} = 4$ nM $EC_{50} = 1$ nM $E_{max} = 5289$	H cao M cao	Không thực hiện

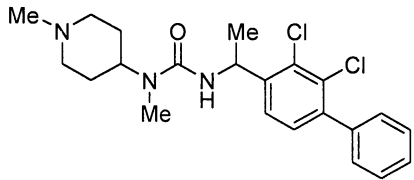
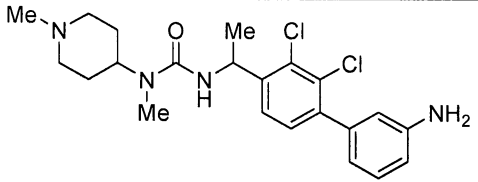
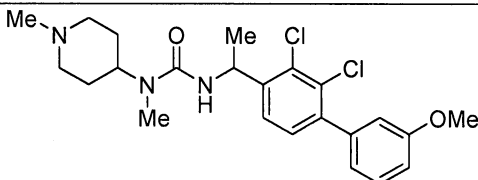
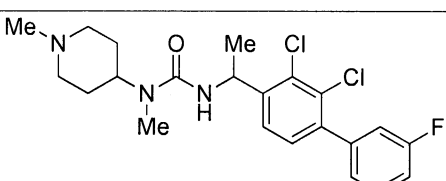
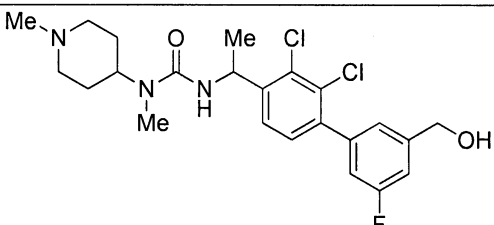
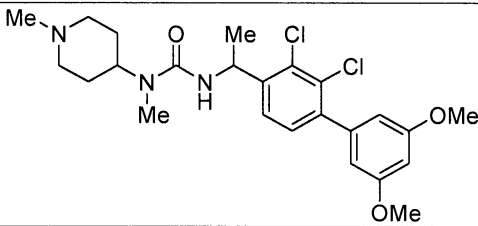
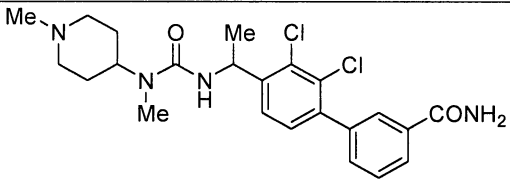
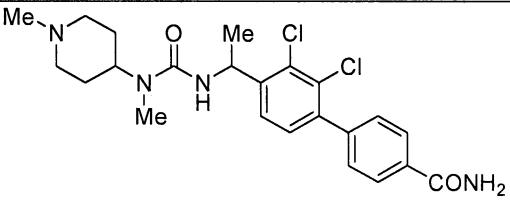
H0660		IC ₅₀ = 69 nM EC ₅₀ = 180 nM E _{max} = 2100	Không thực hiện	Không thực hiện
H0661		IC ₅₀ = 2 nM EC ₅₀ = 6 nM E _{max} = 2280	Không thực hiện	Không thực hiện
H0672		IC ₅₀ > 1 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0651		IC ₅₀ = 4 nM EC ₅₀ = 11 nM E _{max} = 2300	Không thực hiện	Không thực hiện
H0653		IC ₅₀ = 4 nM EC ₅₀ = 9 nM E _{max} = 1815	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0668		IC ₅₀ = 8 nM EC ₅₀ = 10 nM E _{max} = 2168	Không thực hiện	Không thực hiện
H0654		IC ₅₀ = 6 nM EC ₅₀ = 10 nM E _{max} = 2200	H cao M trung bình	Không thực hiện
H0655		IC ₅₀ = 12 nM EC ₅₀ > 30 μM	H trung bình M trung bình	ức chế 70% ở 1 giờ; hoạt tính lên đến 4 giờ (10 mg/kg)
H0691		IC ₅₀ = 5 nM EC ₅₀ > 30 μM	H cao M cao	ức chế 62% ở 2 giờ; hoạt tính lên đến 24 giờ (10 mg/kg) PO: không hoạt tính

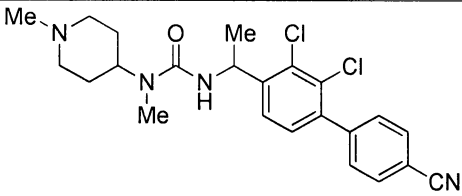
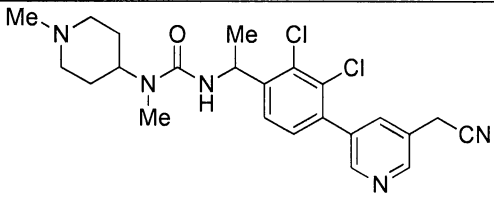
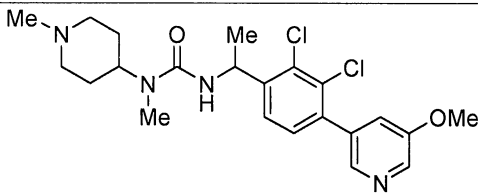
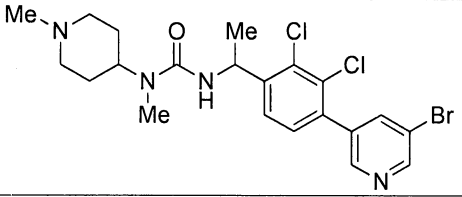
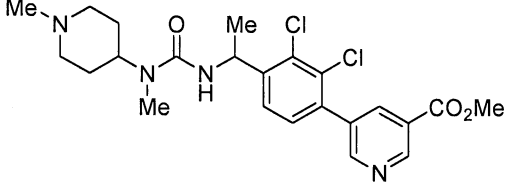
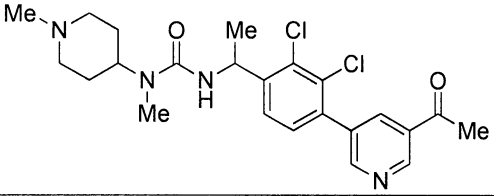
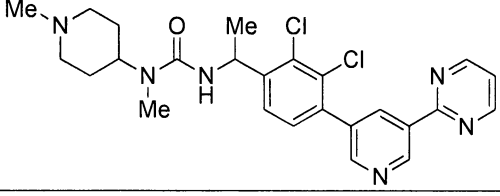
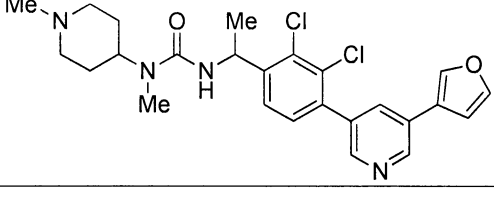
H0728		$IC_{50} = 5 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0726		$IC_{50} = 456 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0689		$IC_{50} > 1 \text{ }\mu\text{M}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0692		$IC_{50} = 550 \text{ nM}$ $EC_{50} > 1 \text{ }\mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0656		$IC_{50} = 7 \text{ nM}$ $EC_{50} = 15 \text{ nM}$ $E_{\text{max}} = 1350$	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0652		$IC_{50} = 7 \text{ nM}$ $EC_{50} = 5 \text{ nM}$ $E_{\text{max}} = 1500$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0713		$IC_{50} = 187 \text{ nM}$ $EC_{50} = 29 \text{ nM}$ $E_{\text{max}} = 3424$	Không thực hiện	Không thực hiện

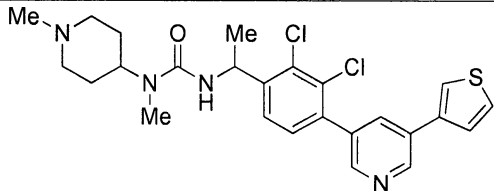
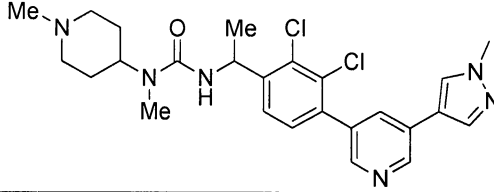
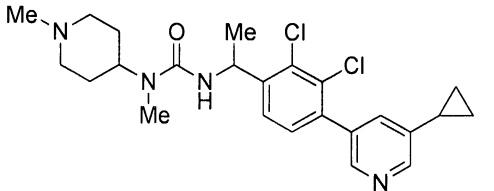
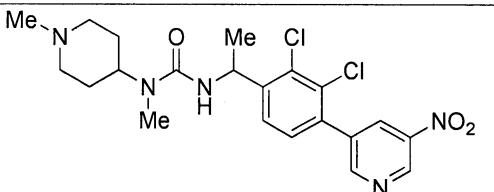
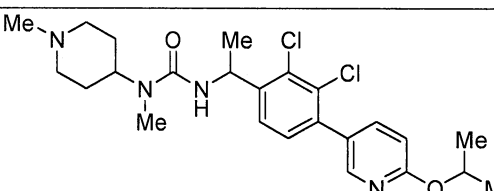
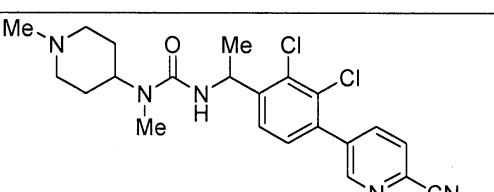
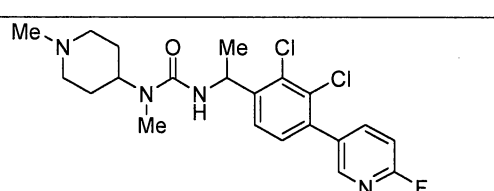
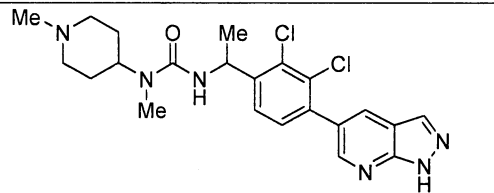
H0688		$IC_{50} = 3 \text{ nM}$ $EC_{50} = 12 \text{ nM}$ $E_{\max} = 3100$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0774		$IC_{50} = 3,4 \text{ }\mu\text{M}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0664		$IC_{50} = 261 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0535		$IC_{50} = 34 \text{ nM}$ $EC_{50} = 4 \text{ nM}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0499		$IC_{50} = 12 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	H trung bình M trung bình	NSE (30 mg/kg)
H0693		$IC_{50} = 197 \text{ nM}$ $EC_{50} = 100 \text{ nM}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0694		$IC_{50} = 309 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0657		$IC_{50} = 48 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	H trung bình M kém	ức chế 57% ở 1 giờ, hoạt tính lên đến 8 giờ (10 mg/kg)
H0553		$IC_{50} = 7 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	H trung bình M kém	ức chế 57% ở 1 giờ, hoạt tính lên đến 4 giờ (10 mg/kg)

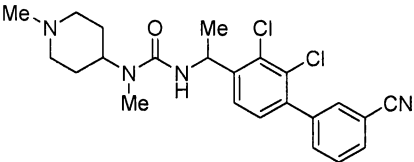
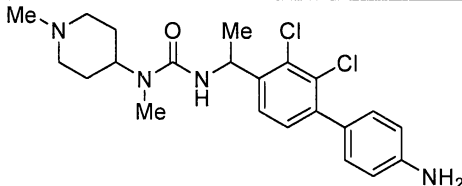
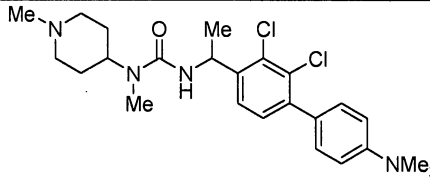
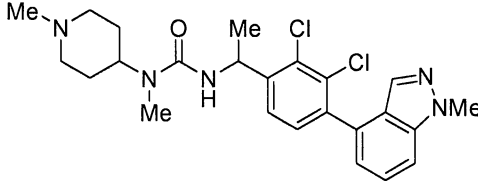
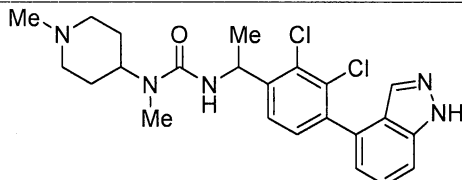
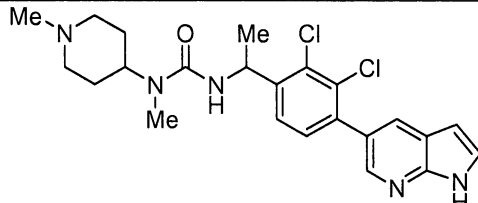
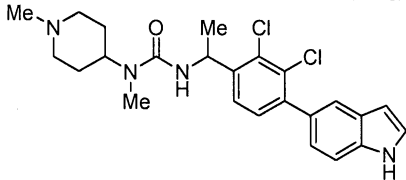
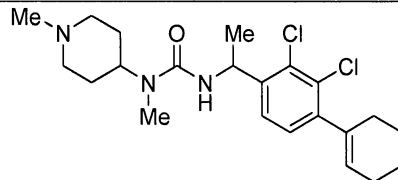
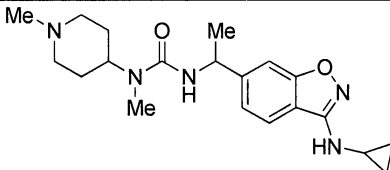
H0842		IC ₅₀ = 64 nM EC ₅₀ = 67 nM E _{max} = 1411	Không thực hiện	Không thực hiện
H0542		IC ₅₀ = 18 nM EC ₅₀ = 15 nM	H cao M cao	Không thực hiện
H0568		IC ₅₀ = 9 nM EC ₅₀ = 4 nM	H cao M cao	Không thực hiện
H0794		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ = 10 nM E _{max} = 4435	Không thực hiện	Không thực hiện
H0841		IC ₅₀ = 118 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	PO 10 mg/kg + ANAM 30 mg/kg chuột nhắt: NSE
H0792		IC ₅₀ = 16 nM EC ₅₀ = 7 nM E _{max} = 1096	Không thực hiện	Không thực hiện
H0569		IC ₅₀ = 87 nM EC ₅₀ > 30 μM	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0565		IC ₅₀ = 28 nM EC ₅₀ = 30 nM	H cao M cao	Không thực hiện
H0604		IC ₅₀ = 12 nM EC ₅₀ = 25 nM	H cao M cao	Không thực hiện
H0595		IC ₅₀ = 28 nM EC ₅₀ = 43 nM	Không thực hiện	Không thực hiện

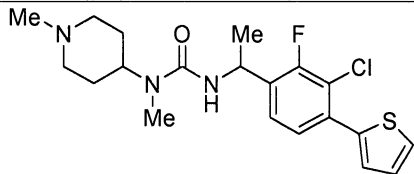
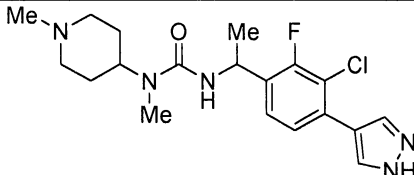
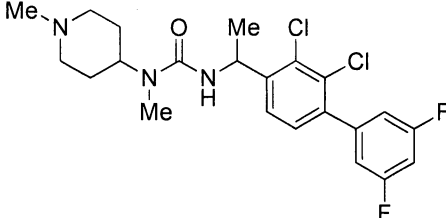
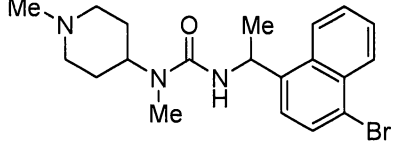
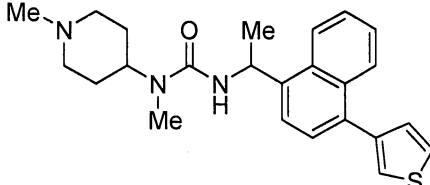
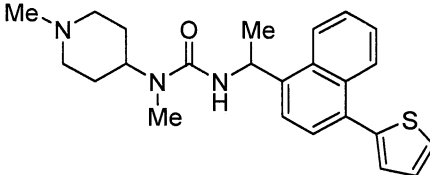
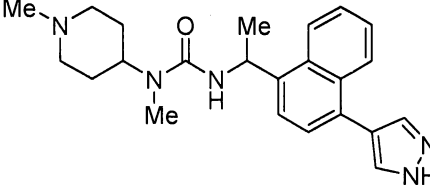
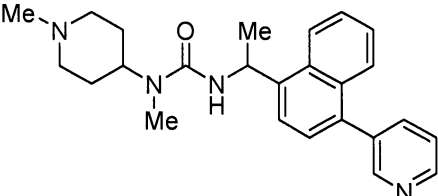
H0596		$IC_{50}=9\text{ nM}$ $EC_{50}=3\text{ nM}$	H cao M cao	NSE (10 mg/kg)
H0851		$IC_{50}=11\text{ nM}$ $EC_{50}=6\text{ nM}$ $E_{max}=3320$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0537		$IC_{50}=13\text{ nM}$ $EC_{50}>30\text{ }\mu\text{M}$	H kém M kém	Không thực hiện
H0529		$IC_{50}=12\text{ nM}$ $EC_{50}>30\text{ }\mu\text{M}$	H trung bình M kém	Không thực hiện
H0528		$IC_{50}=34\text{ nM}$ $EC_{50}>30\text{ }\mu\text{M}$	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0501		$IC_{50}=13\text{ nM}$ $EC_{50}=22\text{ nM}$	H cao M cao	Không thực hiện
H0507		$IC_{50}=8\text{ nM}$ $EC_{50}=12\text{ nM}$	H cao M cao	Không thực hiện
H0665		$IC_{50}=4\text{ nM}$ $EC_{50}=8\text{ nM}$	H cao M trung bình	Không thực hiện
H0508		$IC_{50}=76\text{ nM}$ $EC_{50}>30\text{ }\mu\text{M}$	H trung bình M cao	Không thực hiện

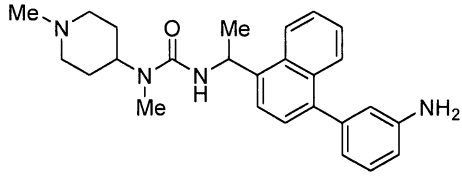
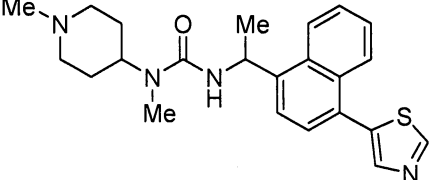
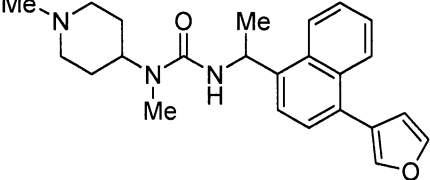
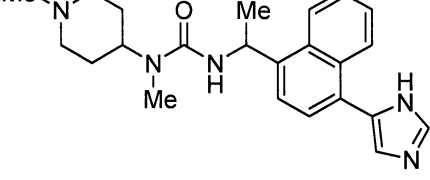
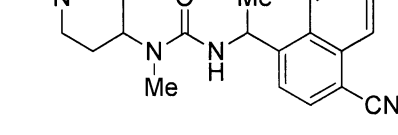
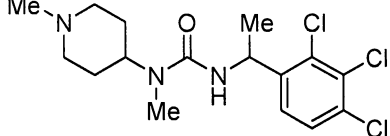
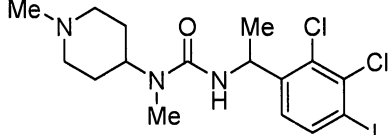
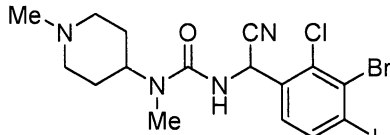
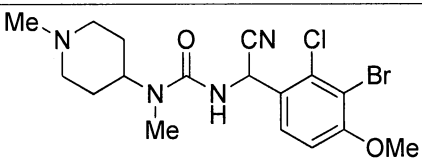
H0509		IC ₅₀ = 29 nM EC ₅₀ = 2 μM E _{max} = 1790	H cao M cao	ức chế 66% 1 giờ; hoạt tính lên đến 2 giờ (10 mg/kg)
H0510		IC ₅₀ = 14 nM EC ₅₀ > 30 μM	H cao M cao	ức chế 35% ở 4 giờ; hoạt tính lên đến 24 giờ (30 mg/kg)
H0606		IC ₅₀ = 24 nM EC ₅₀ = 31 nM E _{max} = 2336	Không thực hiện	Không thực hiện
H0810		IC ₅₀ = 20 nM EC ₅₀ = 22 nM E _{max} = 2339	Không thực hiện	Không thực hiện
H0696		IC ₅₀ = 120 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0611		IC ₅₀ = 2,3 μM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0612		IC ₅₀ = 1,6 μM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0615		IC ₅₀ = 107 nM EC ₅₀ > 30 μM	H cao M trung bình	Không thực hiện

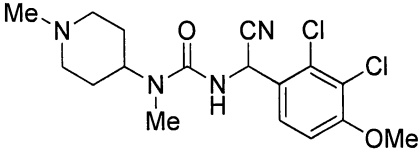
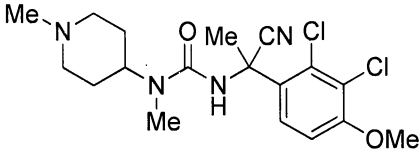
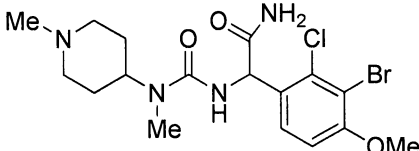
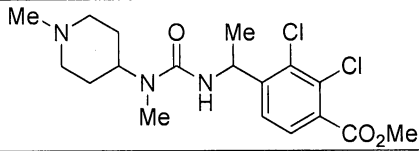
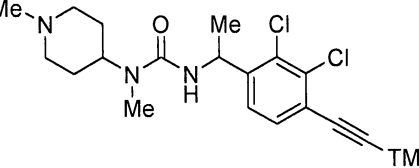
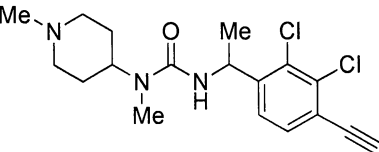
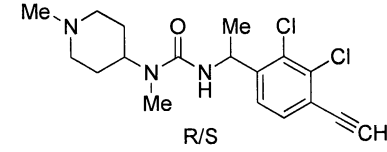
H0809		$IC_{50} = 149$ nM $EC_{50} = 217$ nM $E_{max} = 2339$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0699		$IC_{50} = 171$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0607		$IC_{50} = 6$ nM $EC_{50} = 31$ nM $E_{max} = 3000$	Medium H M trung bình	NSE (10 mg/kg)
H0695		$IC_{50} = 78$ nM $EC_{50} = 5$ nM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0635		$IC_{50} = 1$ μ M $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0690		$IC_{50} = 980$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0735		$IC_{50} = 209$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0746		$IC_{50} = 216$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện

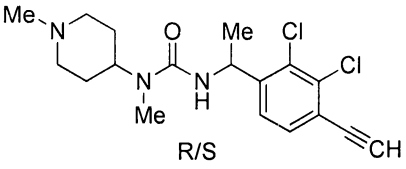
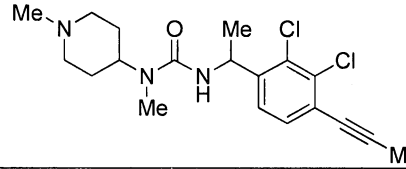
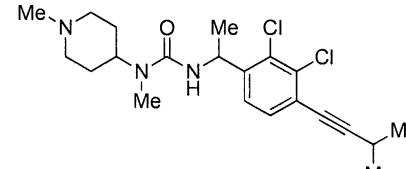
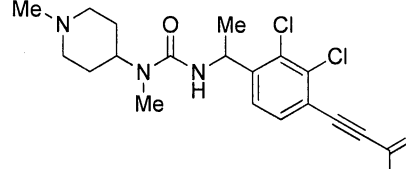
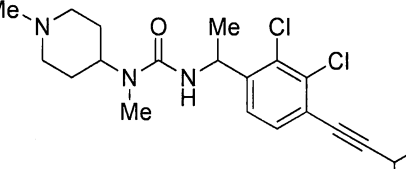
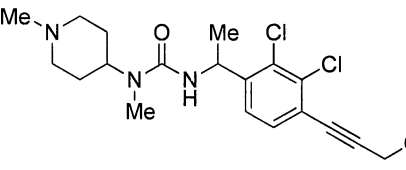
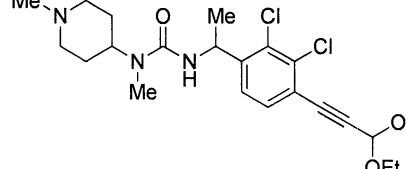
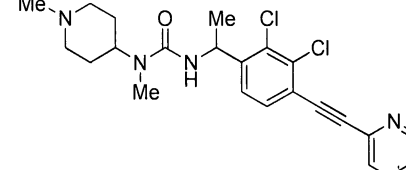
H0747		$IC_{50} = 84$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0748		$IC_{50} = 554$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0765		$IC_{50} = 61$ nM $EC_{50} = 137$ nM $E_{max} = 2810$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0766		$IC_{50} = 171$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0608		$IC_{50} = 69$ nM $EC_{50} = 422$ nM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0616		$IC_{50} = 132$ nM $EC_{50} = 580$ nM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0618		$IC_{50} = 40$ nM $EC_{50} = 130$ nM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0623		$IC_{50} = 71$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M kém	Không thực hiện

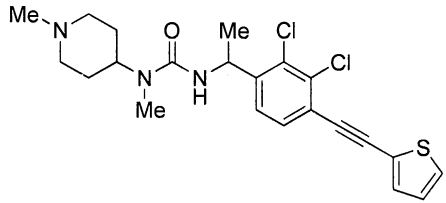
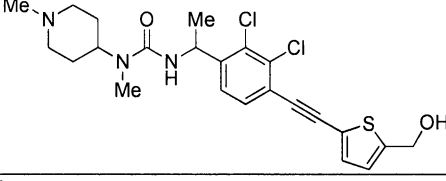
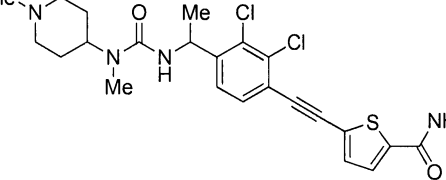
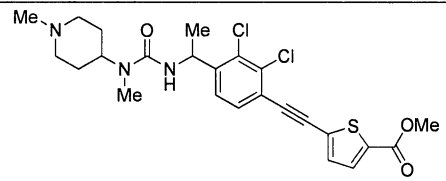
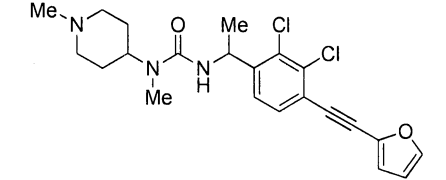
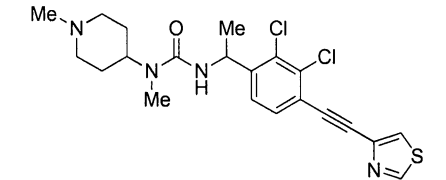
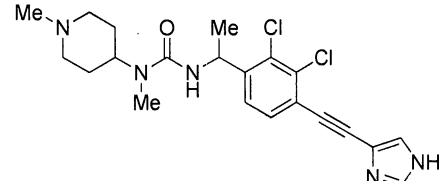
H0610		$IC_{50} = 101$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0517		$IC_{50} = 19$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0518		$IC_{50} = 841$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0512		$IC_{50} = 495$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0513		$IC_{50} = 544$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0514		$IC_{50} = 16$ nM $EC_{50} = 38$ nM	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0515		$IC_{50} = 40$ nM $EC_{50} = 885$ nM	Không thực hiện	
H0520		$IC_{50} = 202$ nM $EC_{50} = 394$ nM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0787		$IC_{50} = 12$ μ M $EC_{50} = 3$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện

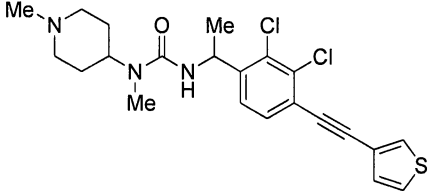
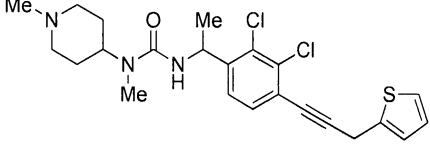
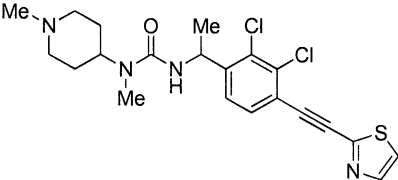
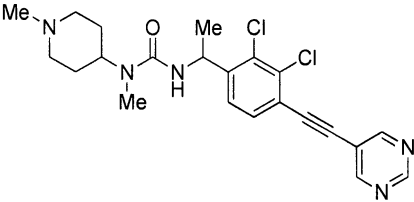
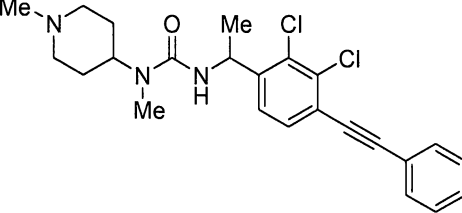
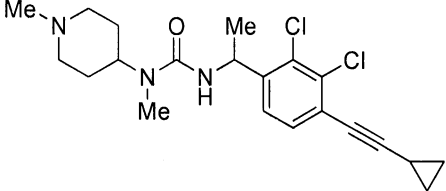
H0582		IC ₅₀ = 15 nM EC ₅₀ = 20 nM E _{max} = 2069	H trung bình M trung bình	
H0571		IC ₅₀ = 154 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	
H0605		IC ₅₀ = 31 nM EC ₅₀ = 96 nM E _{max} = 1833	Không thực hiện	Không thực hiện
H0573		IC ₅₀ = 36 nM EC ₅₀ > 30 μM	H cao M trung bình	PO: NSE (30 mg/kg)
H0574		IC ₅₀ = 67 nM EC ₅₀ = 81 nM E _{max} = 2489	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0575		IC ₅₀ = 32 nM EC ₅₀ = 28 nM E _{max} = 3533	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0576		IC ₅₀ = 180 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0577		IC ₅₀ = 233 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện

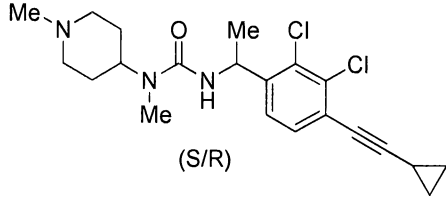
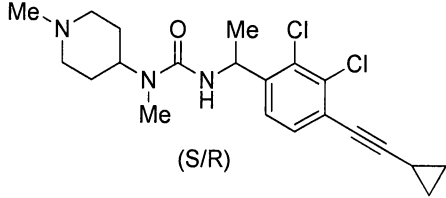
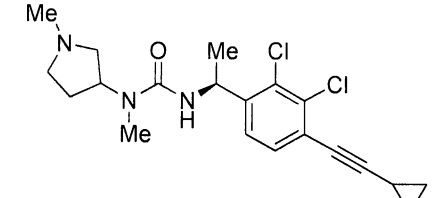
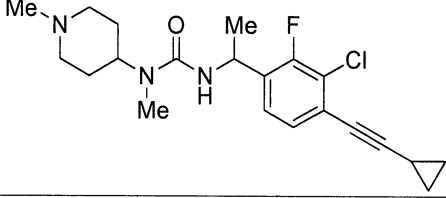
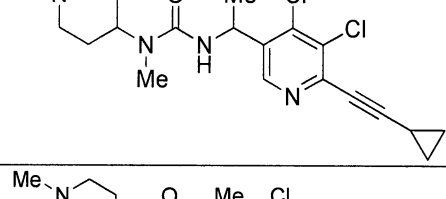
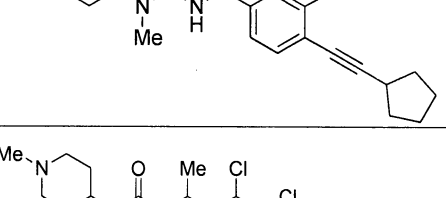
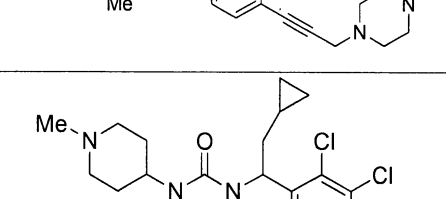
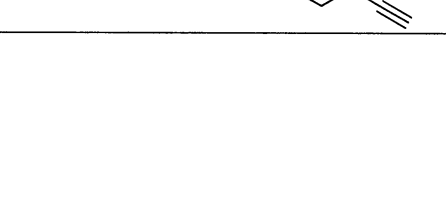
H0591		IC ₅₀ = 11 nM EC ₅₀ = 126 nM	H trung bình M trung bình	Không thực hiện
H0597		IC ₅₀ = 24 nM EC ₅₀ > 30 μM	H kém M kém	Không thực hiện
H0598		IC ₅₀ = 63 nM EC ₅₀ = 271 nM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0599		IC ₅₀ = 212 nM EC ₅₀ = 478 nM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0790		IC ₅₀ = 35 nM EC ₅₀ = 32 nM E _{max} = 2810	Không thực hiện	Không thực hiện
H0381		IC ₅₀ = 12 nM EC ₅₀ > 30 μM	H trung bình M trung bình	IP: Không có tác dụng
H0519		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ = 6 nM	H trung bình M trung bình	
H0629		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ = 1 nM E _{max} = 5075	Không thực hiện	Không thực hiện
H0658		IC ₅₀ = 6 nM EC ₅₀ = 9 nM E _{max} = 2400	Không thực hiện	Không thực hiện

H0669		IC ₅₀ = 1 nM EC ₅₀ = 5 nM E _{max} = 4961	Không thực hiện	Không thực hiện
H0671		IC ₅₀ = 34 nM EC ₅₀ = 60 nM E _{max} = 3748	Không thực hiện	Không thực hiện
H0659		IC ₅₀ = 390 nM EC ₅₀ = 353 nM E _{max} = 200	Không thực hiện	Không thực hiện
H0521		IC ₅₀ = 20 nM EC ₅₀ = 19 nM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0602		IC ₅₀ = 8 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0603		IC ₅₀ = 2 nM EC ₅₀ > 30 μM	H cao M cao	ức chế 71% ở 1 giờ, hoạt tính lên đến 24 giờ (0,1mpk), ức chế 65% ở 1 giờ; hoạt tính lên đến 24 giờ (1mpk), ức chế 34% ở 1 giờ, hoạt tính lên đến 4 giờ (10mpk); ức chế ở chuột nhắt được cho ăn sau khi ANAM PO-SC NSE
H0677	 (chất đồng phân đối ảnh đơn)	IC ₅₀ = 5 nM EC ₅₀ > 30 μM	H cao M trung bình	ức chế đến 2 giờ (10 mg/kg) PO: NSE

H0678	 R/S (chất đồng phân đối ảnh đơn)	$IC_{50}=55$ nM $EC_{50} >30$ μ M	H trung bình M trung bình	ức chế 78% ở 1 giờ, hoạt tính đến 24 giờ (10 mg/kg). PO: Không có tác dụng
H0832		$IC_{50}=11$ nM $EC_{50} >30$ μ M		
H0852		$IC_{50}=22$ nM $EC_{50} =18$ nM $E_{max} = 1683$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0701		$IC_{50}=20$ nM $EC_{50} >30$ μ M	H thấp M thấp	Không thực hiện
H0733		$IC_{50}=95$ nM $EC_{50} >30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0755		$IC_{50}=12$ nM $EC_{50} =10$ nM $E_{max} = 2196$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0757		$IC_{50}=159$ nM $EC_{50} =654$ nM $E_{max} = 2704$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0734		$IC_{50}=202$ nM $EC_{50} >30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện

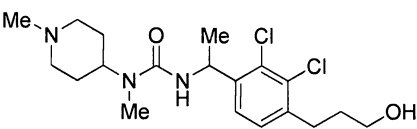
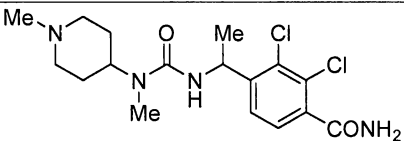
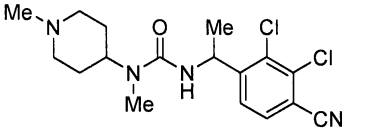
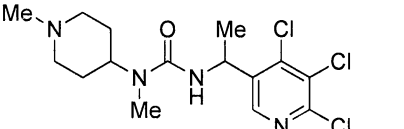
H0737		$IC_{50} = 13$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H cao M cao	ức chế 75% ở 1 giờ, hoạt tính lên đến 4 giờ (10 mg/kg) PO: NSE
H0775		$IC_{50} = 74$ nM $EC_{50} > 5$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0776		$IC_{50} = 120$ nM $EC_{50} > 4$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0779		$IC_{50} = 429$ nM $EC_{50} = 4$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0762		$IC_{50} = 5$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	H cao M cao	ức chế 93% ở 1 giờ, hoạt tính lên đến 4 giờ (10 mg/kg) PO chuột nhắt và chuột cống: NSEt
H0751		$IC_{50} = 6$ nM $EC_{50} = 62$ nM $E_{max} = 1267$	H cao M cao	ức chế 91% ở 1 giờ, hoạt tính lên đến 24 giờ (10 mg/kg) PO chuột nhắt và chuột cống (+ANA): Không có tác dụng
H0763		$IC_{50} = 835$ nM $EC_{50} > 30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện

H0759		$IC_{50} = 7 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	H cao M cao	ức chế 85% ở 1 giờ; hoạt tính lên đến 8 giờ (10 mg/kg) PO: Không có tác dụng
H0785		$IC_{50} = 33 \text{ nM}$ $EC_{50} = 90 \text{ nM}$ $E_{max} = 2869$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0754		$IC_{50} = 11 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	H cao M cao	ức chế 74% ở 1 giờ; hoạt tính lên đến 24 giờ (10 mg/kg) PO và PO+ANAM: Không có tác dụng
H0753		$IC_{50} = 60 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0609		$IC_{50} = 517 \text{ nM}$ $EC_{50} > 30 \text{ }\mu\text{M}$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0764		$IC_{50} = 10 \text{ nM}$ $EC_{50} = 14 \text{ nM}$ $E_{max} = 1352$	H cao M cao	ức chế 91% ở 1 giờ; hoạt tính lên đến 24 giờ (10 mg/kg) PO: ức chế 70% ở 2 giờ (30 mg/kg), hoạt tính đến 24 giờ PO+ANAM: ức chế đến 24 giờ SC: ức chế 53% ở 1 giờ; (30 mg/kg)

H0818	 (S/R) (chất đồng phân đối ảnh đơn)	$IC_{50}=1,7$ nM $EC_{50}=3,5$ nM $E_{max}=1915$	Không thực hiện	ức chế 22% ở 4 giờ, 30 mg/kg PO chuột nhắt nhện ăn
H0819	 (S/R) (chất đồng phân đối ảnh đơn)	$IC_{50}=65$ nM $EC_{50}=140$ nM $E_{max}=1419$	Không thực hiện	30 mg/kg PO chuột nhắt nhện ăn NSE
H0838	 (diastereoisomer mixture)	$IC_{50}=4$ nM $EC_{50}=21$ nM $E_{max}=1340$	Không thực hiện	tăng 205% ở 2 giờ, hoạt tính đến 8 giờ, 30 mg/kg PO chuột nhắt
H0855		$IC_{50}=256$ nM $EC_{50}>30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0884		$IC_{50}=197$ nM $EC_{50}>30$ μ M	Không thực hiện	Không thực hiện
H0811		$IC_{50}=36$ nM $EC_{50}=95$ nM $E_{max}=1320$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0812		$IC_{50}=1,2$ μ M $EC_{50}=1,5$ μ M $E_{max}=871$	Không thực hiện	Không thực hiện
H0740		$IC_{50}=7$ nM $EC_{50}=1,5$ nM $E_{max}=3620$	Không thực hiện	Không thực hiện

H0742		IC ₅₀ = 54 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0745		IC ₅₀ = 57 nM EC ₅₀ = 97 nM E _{max} = 2391	Không thực hiện	Không thực hiện
H0749		IC ₅₀ = 111 nM EC ₅₀ = 397 nM E _{max} = 1554	Không thực hiện	Không thực hiện
H0744		IC ₅₀ = 33 nM EC ₅₀ = 45 nM E _{max} = 3536	Không thực hiện	Không thực hiện
H0626		IC ₅₀ = 4 nM EC ₅₀ = 15 nM E _{max} = 3835	Không thực hiện	Không thực hiện
H0767		IC ₅₀ = 37 nM EC ₅₀ > 30 μM	H cao M cao	ức chế 88% ở 1 giờ, hoạt tính lên đến 4 giờ (10 mg/kg) PO: NSE
H0772		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ = 7 nM E _{max} = 3569	Không thực hiện	Không thực hiện
H0773		IC ₅₀ = 608 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0784		IC ₅₀ = 529 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0777		IC ₅₀ = 715 nM EC ₅₀ = 600 nM E _{max} = 2288	Không thực hiện	Không thực hiện

H0846		IC ₅₀ = 170 nM EC ₅₀ = 130 nM E _{max} = 3815	Không thực hiện	Không thực hiện
H0875		IC ₅₀ = 91 nM EC ₅₀ = 50 nM E _{max} = 3751	Không thực hiện	Không thực hiện
H0628		IC ₅₀ = 59 nM EC ₅₀ = 101 nM E _{max} = 4433	Không thực hiện	Không thực hiện
H0630		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ = 9 nM E _{max} = 4714	H cao M cao	Không thực hiện
H0633		IC ₅₀ = 3 nM EC ₅₀ = 15 nM	H cao M cao	Không thực hiện
H0634		IC ₅₀ = 13 nM EC ₅₀ = 37 nM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0640		IC ₅₀ = 103 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0645		IC ₅₀ = 133 nM EC ₅₀ = 287 nM E _{max} = 2761	Không thực hiện	Không thực hiện
H0641		IC ₅₀ = 18 nM EC ₅₀ = 35 nM E _{max} = 1690	Không thực hiện	Không thực hiện
H0702		IC ₅₀ = 96 nM EC ₅₀ = 1,1 μM E _{max} = 1940	Không thực hiện	Không thực hiện

H0643		IC ₅₀ = 22 nM EC ₅₀ = 83 nM E _{max} = 2660	Không thực hiện	Không thực hiện
H0522		IC ₅₀ = 201 nM EC ₅₀ = 200 nM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0523		IC ₅₀ = 668 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện
H0876		IC ₅₀ = 130 nM EC ₅₀ > 30 μM	Không thực hiện	Không thực hiện

*NSE: không có tác dụng đáng kể.

Ví dụ C

Tác động của chất đối kháng ghrelin có công thức I đến việc ăn quá độ ở chuột cống cái không ở giai đoạn động dục

Trong ví dụ này, khả năng sử dụng trong điều trị của hợp chất được thử nghiệm ở khía cạnh khả năng ức chế việc ăn quá độ. Mô hình động vật này được phát triển để thăm dò mối quan hệ giữa việc hạn chế thức ăn và sự căng thẳng. Các kết quả nêu dưới đây cho thấy chuột cống cái được đưa vào chu kỳ hạn chế thức ăn và tiếp cận, vào ngày thử nghiệm, với thức ăn dễ ăn (HPF) trong 15 phút nhưng không được ăn những thức ăn này, cho thấy sự tăng mức tiêu thụ HPF có ý nghĩa thống kê. Xem xét về độ tin cậy và độ mạnh của mô hình này, mô hình này đã được chấp nhận để thử nghiệm hợp chất theo sáng chế. Topiramate, được dùng làm hợp chất tham chiếu, xác nhận tác dụng ức chế trong quy trình này. Hơn nữa, các kết quả cho thấy, sau khi dùng nhanh, H0900, H0816, và H0847, làm giảm các giai đoạn ăn quá độ thể hiện ở nhóm R + S. H0860, ở liều được xem xét, nhưng không làm giảm đáng kể mức tiêu thụ HPF ở động vật được đưa qua cùng một quy trình này.

Động vật và nơi nhốt:

Tổng số N = 117 chuột cống cái Sprague-Dawley 52 ngày tuổi (175-200 g) được sử dụng.

Chuột cống được cho làm quen với từng lồng nhốt riêng có thành bằng kim loại; sàn và thành phía trước được làm từ lưới kim loại. Kích thước sàn của lồng là 30 cm×30 cm; lồng cao 30 cm. Cửa trước (30 cm×20 cm) làm từ lưới kim loại được bố trí trên thành phía trước của lồng nhốt để cho phép tiếp cận bên trong lồng; phần còn lại của thành phía trước được trang bị ống nhỏ giọt để uống nước.

Chuột cống được giữ trong phòng ở nhiệt độ (20-22°C) và độ ẩm (45-55%) cố định với chu kỳ sáng/tối 12 giờ (sáng vào lúc 08:00 sáng) với thức ăn và nước uống tùy thích.

Tất cả các quy trình được thực hiện theo Hướng dẫn của Liên minh châu Âu về việc chăm sóc và sử dụng động vật thử nghiệm.

Chế độ ăn:

Chuột cống được cung cấp thức ăn dạng viên, 4RF18, Mucedola, Settimo Milanese, Italy (2,6 kcal/g). Thực phẩm dễ ăn (HPF) được chuẩn bị bằng cách trộn:

- a) kem socola Nutella Ferrero (5,33 kcal/g; 56%, 31% và 7%, theo thứ tự, từ hydrat cacbon, chất béo và protein): 52%
- b) thức ăn dạng viên được nghiền nhỏ 4RF18, Mucedola, Settimo Milanese, Italy: 33%
- c) nước: 15%

Thiết kế thử nghiệm:

Chuột cống được xếp vào 1 trong 2 nhóm dựa theo trọng lượng sao cho không có khác biệt đáng kể về cân nặng trung bình giữa các nhóm:

Nhóm 1: không bị hạn chế thức ăn và không tiếp xúc với yếu tố gây áp lực (NR + NS): N = 9

Nhóm 2: bị hạn chế thức ăn và tiếp xúc với yếu tố gây áp lực (R + S): N = 108

Khi đã được chỉ định vào một trong hai nhóm này, các con chuột này sẽ được cố định trong nhóm đó trong toàn bộ thử nghiệm. Các con chuột tiếp xúc với các yếu tố gây áp lực được cho làm quen với nhiều phòng khác nhau so với chuột cống không tiếp xúc với các yếu tố gây áp lực.

Chuột cống được đưa qua 3 chu kỳ 8 ngày, sau đó là thử nghiệm cuối cùng vào ngày 25:

a) nhóm đối chứng (NR + NS) được cung cấp thức ăn thoải mái trong 4 ngày, vào ngày 5-6 chúng nhận thức ăn + HPF trong 2 giờ; vào ngày 7-8 chúng nhận thức ăn thoải mái, vào ngày 25 chúng không được cho tiếp xúc với các yếu tố gây áp lực;

b) nhóm thứ hai (R + S) được cung cấp thức ăn giới hạn đến 66% mức tiêu thụ bình thường trong 4 ngày, được cho thức ăn và HPF (2 h) vào ngày 5-6 và chỉ có thức ăn vào ngày 7-8; vào ngày 25 chúng không được cho tiếp xúc với các yếu tố gây áp lực.

Chu kỳ 8 ngày được lặp lại ba lần, nhưng ở chu kỳ thứ ba, động vật không tiếp cận với HPF.

Đến ngày cuối cùng của giai đoạn cho ăn lại, cân nặng và mức tiêu thụ thức ăn của chuột cống bị hạn chế thức ăn không khác biệt về mặt thống kê so với chuột cống không bị hạn chế, do đó loại trừ tác động có khả năng gây nhiễu của trạng thái đói hoặc thiếu năng lượng.

Cân nặng và mức tiêu thụ thức ăn được ghi chép hằng ngày. Mức tiêu thụ thức ăn được biểu diễn theo kilocalo trung bình với mỗi kilogram được tiêu thụ $\pm$ SEM.

Vào ngày thử nghiệm (ngày 25), động vật được chia vào các nhóm sau như được nêu trong bảng 2:

Bảng 2

Số con	Quy trình	Điều trị
8	NR NS	Chất dẫn thuốc
9	R S	Chất dẫn thuốc
9	R S	H0816 3 mg/kg
9	R S	H0816 30 mg/kg
9	R S	H0860 3 mg/kg
9	R S	H0860 30 mg/kg
9	R S	H0847 3 mg/kg
9	R S	H0847 30 mg/kg
9	R S	H0900 3 mg/kg
9	R S	H0900 30 mg/kg
9	R S	Topiramate 60 mg/kg

Chủ đơn (Micioni Di B et al. 2010) đã ghi nhận thấy ở giai đoạn động dục của chu kỳ buồng trứng, chuột cống cái không thể hiện BE trong mô hình nuôi; trong khi

trong cả ba giai đoạn khác của chu kỳ buồng trứng chúng đều thể hiện BE, và không có sự khác biệt đáng kể về cường độ. Do đó, ngay sau thử nghiệm vào ngày 25, lấy dịch phết tế bào âm đạo và phân tích dưới kính hiển vi để đánh giá giai đoạn buồng trứng, và dữ liệu từ chuột cống trong giai đoạn động dục không được bao gồm trong phân tích thống kê. Dịch phết tế bào âm đạo được phân tích bởi kỹ thuật viên có kinh nghiệm và không biết về các điều kiện điều trị.

Quy trình tạo áp lực:

Trong 15 phút, vật chứa (cốc cà phê Trung Quốc) chứa HPF được đặt ở bên ngoài lồng; tay cầm của vật chứa được móc vào thành dây sắt nằm phía trên của lồng ở phần lõm xuống thường dùng để cung cấp thức ăn dạng viên. Ở các điều kiện này, con vật có thể nhìn thấy cốc trong đó nó sẽ nhận HPF vào ngày 5, 6, 13, và 14 trong hai chu kỳ đầu tiên, có thể nhìn thấy một phần HPF, và có thể ngửi mùi của thức ăn này. Trong khoảng thời gian 15 phút, chuột cống thực hiện các chuyển động lặp đi lặp lại của chi trước, đầu, và thân để cố gắng lấy được HPF, nhưng chúng không thể với tới. Các con chuột cống trải qua quy trình gây áp lực này từ 10.00 đến 12.00 giờ sáng. Sau 15 phút, cốc được đặt vào bên trong lồng của chuột cống ở nhóm đã tạo áp lực (R + S), sao cho chuột nhắt có thể tiếp cận được HPF.

Chuẩn bị hợp chất:

100 mg mỗi hợp chất (H0816, H0860, H0847 và H0900) được cân chính xác và tạo hỗn dịch trong 13,33 ml của muối natri của carboxymethyl xenluloza 0,5% (CMC, Sigma-Aldrich Cat. C4888, lot 120M0216V). Dung dịch liều thấp hơn được chuẩn bị bằng cách pha loãng 30 mg/ml hỗn dịch với dung dịch CMC 0,5%. Hỗn dịch được chuẩn bị mới vào ngày thử nghiệm. Chất dẫn thuốc gồm dung dịch chứa muối natri của carboxymethyl xenluloza 0,5% và được chuẩn bị bằng cách hòa tan 1 g CMC trong 200 ml nước cất. 180 mg Topiramate được cân chính xác và tạo hỗn dịch trong 12 ml dung dịch CMC 0,5%. Hợp chất (chất dẫn thuốc và hoạt chất) được dùng thông qua ống cho ăn ở thể tích 4 ml/kg cân nặng một giờ trước khi tiếp cận với HPF.

Phân tích dữ liệu:

Tất cả các dữ liệu được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn trung bình (s.e.m.) và mỗi giá trị phản ánh số lượng động vật trung bình ở mỗi nhóm như được mô tả trong phần chú thích. Để đánh giá dữ liệu, phân tích phương sai

(ANOVA) được sử dụng, sau đó là kiểm định post-hoc (Bonferroni's) nếu cần. Ý nghĩa thống kê được đặt ở $P < 0,05$. Phần mềm để sử dụng cho Graphs là Origin 7.0. Phần mềm để phân tích thống kê là SYSTAT 13.0

Mô hình ăn quá độ:

Phân tích ANOVA cho kết quả sai khác có ý nghĩa ở mức cao ở mức tiêu thụ HPF trong 2 giờ ở hai nhóm chuột cống sau khi dùng chất dẫn thuốc [$F(1,12) = 18,9$; $P < 0,01$]. Như được thể hiện trên Fig.1, sau khi dùng chất dẫn thuốc, mức tiêu thụ HPF ở nhóm R + S cao hơn hẳn so với ở nhóm đối chứng (NR + NS). Mức tiêu thụ HPF của chuột cống R + S là rất đáng chú ý ở 15 phút đầu khi tiếp cận HPF; những con vật này không bao giờ có các hành vi cạnh tranh, nhưng liên tục ở trên chén chứa HPF và tập trung chú ý vào việc ăn. Mức tiêu thụ HPF cộng dồn ở nhóm R + S cao hơn đáng kể so với ở nhóm đối chứng đến 120 phút sau khi tiếp cận HPF.

Tác động của Topiramate đến việc ăn quá độ:

Phân tích ANOVA cho thấy sự sai khác có ý nghĩa ở mức cao ở mức tiêu thụ HPF 2 giờ ở chuột cống R + S được điều trị Topiramate ở liều 60 mg/kg [$F(1,11) = 16,2$; $P < 0,01$]. Như được thể hiện trên Fig.2, so sánh post-hoc cho thấy tác động của Topiramate có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm đối với toàn bộ quy trình trong đó BE được thể hiện.

Tác động của H0816 đến việc ăn quá độ:

Phân tích ANOVA cho thấy sự sai khác có ý nghĩa ở mức cao ở mức tiêu thụ HPF 2 giờ ở chuột nhắt R + S được điều trị bằng H0816 ở liều 3 và 30 mg/kg [$F(2,19) = 3,9$; $P < 0,05$]. Như được thể hiện trên Fig.3, so sánh post-hoc cho thấy tác động của H0816 (30 mg/kg) có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$) ở thời điểm 15 phút. Điều trị bằng H0816 (cả hai liều) không tác động đến hành vi chung của động vật trong suốt thử nghiệm kéo dài 2 giờ.

Tác động của H0860 đến việc ăn quá độ:

Như được thể hiện trên Fig.4, H0860 ở liều 3 và 30 mg/kg không tác động đến mức tiêu thụ HPF ở nhóm R + S [$F(2,19) = 0,6$; $P > 0,05$].

Tác động của H0847 đến việc ăn quá độ:

Phân tích ANOVA cho thấy sự sai khác có ý nghĩa ở mức cao ở mức tiêu thụ HPF 2 giờ ở chuột nhắt R + S được điều trị bằng H0847 ở liều 3 và 30 mg/kg [$F(2,19) = 8,7$; $P < 0,01$]. Như được thể hiện trên Fig.5, so sánh post-hoc cho thấy tác động của H0847 (3 mg/kg) có ý nghĩa thống kê ở 15, 30 và 60 phút sau khi tiếp cận HPF. Ở liều 30 mg/kg, H0847 làm giảm đáng kể ($P < 0,01$) mức tiêu thụ HPF ở tất cả các thời điểm trong toàn bộ khoảng thời gian trong đó BE được thể hiện. Hai con được điều trị bằng H0847 (3 mg/kg) và một con được điều trị bằng liều 30 mg/kg cho thấy tác dụng làm dịu nhẹ trong suốt thử nghiệm 2 giờ.

Tác động của H0900 đến việc ăn quá độ:

Phân tích ANOVA cho thấy sự sai khác có ý nghĩa ở mức cao ở mức tiêu thụ HPF ở chuột nhắt R + S được điều trị bằng H0900 ở liều 3 và 30 mg/kg [$F(2,18) = 12,2$; $P < 0,01$]. Như được thể hiện trên Fig.6, so sánh post-hoc cho thấy tác động của H0900 (30 mg/kg) có ý nghĩa thống kê ($P < 0,01$) ở tất cả các thời điểm trong toàn bộ khoảng thời gian trong đó BE được thể hiện.

Điều trị bằng H0900 (cả hai liều) không tác động đến hành vi tổng của các con vật trong suốt thử nghiệm kéo dài 2 giờ.

Tác động của Topiramate, H0816, H0860, H0847, H0900 và chất dẫn thuốc đến mức tiêu thụ thức ăn trong 2 giờ trong thử nghiệm ăn quá độ:

Phân tích thống kê chỉ ra rằng việc dùng nhanh Topiramate [$F(1,11) = 0,9$; $P > 0,05$] hoặc H0816 [$F(2,19) = 0,3$; $P > 0,05$] hoặc H0900 [$F(2,18) = 2,2$; $P > 0,05$] không làm thay đổi mức tiêu thụ thức ăn trong 2 giờ. Như được thể hiện trên Fig.7A, việc dùng nhanh H0860 [$F(2,19) = 22,9$; $P < 0,01$] và H0847 [$F(2,19) = 3,9$; $P < 0,05$] làm tăng đáng kể mức tiêu thụ thức ăn trong 2 giờ.

Phân tích thống kê chỉ ra rằng việc dùng nhanh Topiramate [$F(1,11) = 0,00$; $P > 0,05$] hoặc H0816 [$F(2,19) = 1,2$; $P > 0,05$] hoặc H0900 [$F(2,18) = 2,7$; $P > 0,05$] không làm thay đổi mức tiêu thụ thức ăn trong 24 giờ.

Như được thể hiện trên Fig.7, việc dùng nhanh H0860 [$F(2,19) = 14,2$; $P < 0,01$] và H0847 [$F(2,19) = 24,3$; $P < 0,01$] là tăng đáng kể mức tiêu thụ thức ăn trong 24 giờ.

Tác động của H0816 đến việc ăn quá độ (Thử nghiệm thứ hai):

Để xác nhận tác động của H0816 đến BE, thử nghiệm thứ hai được thực hiện sau 10 ngày. Trong số 117 con được sử dụng trong nghiên cứu này, 53 con (8 con chuột cống NR+NS và 45 con chuột cống R+S giống nhau) được sử dụng cho thử nghiệm thứ hai. Sau khi nghỉ một ngày sau thử nghiệm thứ nhất, các nhóm chuột cống này nhận thêm chu kỳ 8 ngày: nhóm NR +NS có 8 ngày ăn thoải mái, trong khi nhóm R + S có 4 ngày với lượng thức ăn hạn chế ở 66% mức tiêu thụ bình thường sau 4 ngày ăn thoải mái. Trong chu kỳ bổ sung này, tất cả các nhóm không tiếp cận với HPF. Ngày hôm sau, nhóm R + S được cho tiếp xúc với các yếu tố gây áp lực, trong khi nhóm NR +NS thì không. Vào ngày này, H0816 (3, 10 và 30 mg/kg) và topiramate (60 mg/kg) hoặc chất dẫn thuốc được cho dùng thông qua ống dẫn thức ăn 1 giờ trước khi tiếp cận với HPF.

Phân tích ANOVA cho thấy sự sai khác có ý nghĩa ở mức cao ở mức tiêu thụ HPF 2 giờ ở 2 nhóm chuột cống sau khi dùng chất dẫn thuốc [$F(1,12) = 28,1$; $P < 0,01$]. Mức tiêu thụ HPF cộng dồn ở nhóm R + S cao hơn đáng kể so với ở nhóm đối chứng lên đến 120 phút sau khi tiếp cận với HPF (dữ liệu không được thể hiện).

Phân tích thống kê cho thấy sự sai khác có ý nghĩa ở mức cao ở mức tiêu thụ HPF 2 giờ ở chuột cống R + S được điều trị bằng Topiramate ở liều 60 mg/kg [$F(1,12) = 47,1$; $P < 0,01$]. Các so sánh Post-hoc cho thấy tác động của Topiramate có ý nghĩa thống kê ở tất cả các thời điểm, tức là trong toàn bộ khoảng thời gian trong đó BE được thể hiện (dữ liệu không thể hiện).

Phân tích ANOVA cho thấy sự sai khác có ý nghĩa ở mức cao ở mức tiêu thụ HPF tiêu ở chuột cống R + S được điều trị bằng H0816 ở liều 3, 10 và 30 mg/kg [$F(3,25) = 3,3$; $P < 0,05$]. Như được thể hiện trên Fig.8, so sánh post-hoc cho thấy tác động của H0816 (10 mg/kg) có ý nghĩa thống kê ($P < 0,05$) ở thời điểm 15 phút và liều 30 mg/kg chặn được hoàn toàn ($P < 0,01$) giai đoạn BE ở thời điểm 15 phút. Việc điều trị bằng H0816 (cả hai liều) không tác động đến hành vi tổng của động vật trong suốt thử nghiệm kéo dài 2 giờ. Phân tích thống kê chỉ ra rằng việc dùng nhanh Topiramate [$F(1,12) = 2,3$; $P > 0,05$] hoặc H0816 [$F(3,25) = 0,2$; $P > 0,05$] không làm thay đổi mức tiêu thụ thức ăn trong 2 giờ và 24 giờ ([$F(1,12) = 0,03$; $P > 0,05$]; [$F(3,25) = 0,5$; $P > 0,05$]) (dữ liệu không thể hiện).

Topiramate, được sử dụng trong thiết kế thử nghiệm làm đối chứng dương, loại bỏ hoàn toàn giai đoạn BE ở liều 60 mg/kg. Trong cùng thử nghiệm, H0900, H0816, và H0847 làm giảm đáng kể hành vi BE ở nhóm R + S, sau khi dùng nhanh, khẳng định khả năng điều trị của cơ chế đối kháng GHS-R1a chọn lọc ở những đối tượng bị chứng ăn vô độ.

Ở thử nghiệm thứ hai, H0816 cho thấy tác dụng ức chế chọn lọc đối với BE, phụ thuộc liều, mà không ảnh hưởng đến việc ăn uống bình thường. Ngạc nhiên là, H0847 và H0860 làm tăng đáng kể mức tiêu thụ thức ăn trong 2 giờ và 24 giờ đối với cùng một con vật, cho thấy một profin không rõ ràng dưới dạng chất đối kháng GHS-R1a.

Ví dụ D

Mô tả tác động của hợp chất có công thức (I) đến việc tự dùng ethanol có tác động ở chuột cống ưa thích rượu Marchigian Sardinian (msP)

Trong thử nghiệm này, chuột cống msP (N=24) được huấn luyện để tự dùng dung dịch ethanol 10% (thể tích) theo các đợt 30 phút mỗi ngày theo 1 lịch trình tăng cường với tỷ lệ cố định, trong đó mỗi đáp ứng sẽ tương ứng với việc phân phối 0,1mL chất lỏng. Việc huấn luyện được tiếp tục cho đến khi thu được đường cơ sở ổn định của đáp ứng với rượu. Tại thời điểm này, trước khi bắt đầu điều trị, chuột cống được huấn luyện việc ăn qua ống dẫn thức ăn trong ba ngày liên tiếp (giai đoạn tiền điều trị) trong khi chúng nhận chất dẫn thuốc. Tại thời điểm này, các con vật được đánh giá về tác động của chất đối kháng ghrelin đến việc tự dùng ethanol 10% (thể tích). Bằng cách sử dụng thiết kế ô vuông latin ở cùng một đối tượng, nhóm chuột cống msP đầu tiên (N=12) được đánh giá tác động của H0847 (0,0, 1,0 và 3,0 mg/kg), trong khi nhóm thứ hai (N=12) được xử lý bằng H0816 (0,0, 3,0 và 10,0 mg/kg).

Khi thử nghiệm kết thúc, các con vật được để lại vào lồng trong vài ngày, để đào thải hết thuốc. Sau đó, những con chuột này được dùng để thử hợp chất đối kháng ghrelin còn lại H0900 (0,0, 3,0 và 30,0 mg/kg) và H0860 (0,0, 3,0 và 30,0 mg/kg).

Khi đạt đến đường cơ sở tự dùng ổn định, bắt đầu điều trị theo cùng một quy trình thử nghiệm được mô tả cho các thuốc đã thử trước đó.

Tất cả các thuốc (hoặc chất dẫn thuốc) được dùng qua đường miệng 1 giờ trước thời điểm bắt đầu của đợt tác động. Các đáp ứng tại đòn bẩy sẽ kích hoạt cơ thể phân phối nhưng sẽ không phân phối rượu.

Động vật và nơi nhốt:

Chuột cống được chọn về mặt di truyền Marchigian Sardinian (msP) ưa thích còn được sử dụng (N=24). Ở thời điểm thử nghiệm, cân nặng của chúng nằm trong khoảng từ 350 đến 400 g. Chúng được nhốt 4 con trong một lồng ở trong phòng có chu kỳ sáng tối thuận nghịch 12:12 giờ (tắt sáng ở 9:30 giờ sáng), nhiệt độ 20-22°C và độ ẩm 45-55%. Chuột cống được tiếp cận tự do với nước máy và hạt thức ăn (4RF18, Mucedola, Settimo Milanese, Italy). Tất cả các quy trình được thực hiện theo Hướng dẫn của Hội đồng Liên minh châu Âu về việc chăm sóc và sử dụng động vật thử nghiệm và Hướng dẫn của Viện Sức khỏe quốc gia Hoa Kỳ về việc chăm sóc và sử dụng động vật thử nghiệm.

Chuẩn bị hợp chất:

75 mg của mỗi H0900 và H0860 được cân chính xác và tạo hỗn dịch trong 10 ml dung dịch muối natri của carboxymethyl xenluloza 0,5% (CMC, Sigma-Aldrich Cat. C4888, lot 120M0216V). Dung dịch liều thấp hơn được chuẩn bị bằng cách pha loãng 30 mg/ml hỗn dịch với dung dịch CMC 0,5%.

37,5 mg H0816 được cân chính xác và tạo hỗn dịch trong 15 ml dung dịch muối natri carboxymethyl xenluloza 0,5% (CMC, Sigma-Aldrich Cat. C4888, lot 120M0216V). Dung dịch liều thấp hơn được chuẩn bị bằng cách pha loãng 30 mg/ml hỗn dịch với dung dịch CMC 0,5%.

11,25 mg H0847 được cân chính xác và tạo hỗn dịch trong 15 ml dung dịch muối natri của carboxymethyl xenluloza 0,5% (CMC, Sigma-Aldrich Cat. C4888, lot 120M0216V). Dung dịch liều thấp hơn được chuẩn bị bằng cách pha loãng 30 mg/ml hỗn dịch với dung dịch CMC 0,5%

Hỗn dịch được chuẩn bị mới trong ngày thử nghiệm. Chất dẫn thuốc bao gồm dung dịch muối natri của carboxymethyl xenluloza 0,5% và được chuẩn bị bằng cách hòa tan 1g CMC trong 200 ml nước cất. Chất dẫn thuốc và thuốc được cho dùng qua ống dẫn thức ăn ở thể tích 4 ml/kg cân nặng 1 giờ trước khi tiếp cận với dung dịch

ruợu 10%. Dung dịch etanol 10% (thể tích) được chuẩn bị mỗi hai ngày bằng cách pha loãng dung dịch etanol 95% (thể tích) (F.L. CARSETTI s.n.c - CAMERINO) trong nước uống được.

Thiết bị:

Các trạm tự dùng gồm buồng điều kiện có tác động (Med Associate, Inc) đi kèm buồng nhốt môi trường thông gió, giảm tiếng ồn. Mỗi buồng được trang bị bình chứa nước (dung tích: 0,2) được đặt cao 4 cm phía trên sàn lưới ở trung tâm của bảng trước của buồng, hai đòn bẩy co vào được nằm ở 3 cm (một phía bên phải và một phía bên trái) của thùng đựng đồ uống và đèn tín hiệu màu trắng nằm ở 6 cm phía trên đòn bẩy. Bơm truyền được kích hoạt bởi các đáp ứng bên phải, hoặc đòn bẩy hoạt động, trong khi các đáp ứng bên trái hoặc đòn bẩy không hoạt động được ghi lại nhưng không dẫn đến sự kích hoạt bơm. Sự kích hoạt bơm giúp phân phối 0,1 ml chất lỏng. Nếu thời gian chờ được lập trình, số lần ấn đòn bẩy trong khoảng thời gian này được đếm nhưng không dẫn đến việc truyền thêm chất lỏng. Máy tính tương thích IBM kiểm soát sự phân phối chất lỏng (kích hoạt bơm xy lanh), thể hiện kích thích nhìn thấy được và ghi lại các dữ liệu hành vi.

Quy trình thử nghiệm:

Sử dụng buồng tự dùng có tác động (operant self-administration chambers) (Med Associates), chuột cống msP được huấn luyện để ép đòn bẩy với ruợu 10% (thể tích) cho đến khi đạt được đường cơ sở ổn định của đáp ứng. 16 đợt huấn luyện tự dùng được thực hiện để huấn luyện các con vật. Đợt tác động kéo dài 30 phút và được thực hiện một lần mỗi ngày trong suốt pha tối của chu kỳ sáng tối. Đáp ứng đòn bẩy (kiểm soát) hoạt động và không hoạt động được quan sát.

Sau khi thiết lập được đường cơ sở của việc tự dùng ruợu, chuột cống msP được dùng chất dẫn thuốc hoặc hợp chất theo sáng chế ở hai liều khác nhau sử dụng thiết kế đối tượng như nhau. Đáp ứng đòn bẩy hoạt động và không hoạt động được giám sát: thuốc được tiêm trước khi bắt đầu đợt tự dùng, theo chỉ định.

Chương trình tăng cường là FR1-LITO (Fixed Ratio - 1 Light Time Out). Trong thời gian chờ 5 giây (theo RR tăng cường), bật đèn trong nhà lên. Thực hiện thử nghiệm theo thiết kế trong đối tượng trong đó việc điều trị bằng thuốc (các liều) được điều trị làm yếu tố lặp lại. Tổng số đáp ứng đòn bẩy hoạt động và không hoạt động

được đánh giá thống kê. Thử nghiệm thuốc được tiến hành mỗi bốn ngày. 2 ngày trước mỗi thử nghiệm thuốc, chuột cống không được tham gia đợt tự dùng rượu.

Phân tích thống kê:

Dữ liệu được phân tích bằng công cụ ANOVA một yếu tố (xử lý) đối với các số đo lặp lại. Phân tích phương sai được theo sau bởi thử nghiệm Newman–Keuls khi phù hợp. Ý nghĩa thống kê được thiết lập ở $p < 0,05$.

Như được thể hiện trên Fig.9, H0847 không có tác động đến đáp ứng có tác động đối với rượu [$F(2,11) = 0,53$; $p > 0,05$]. Các đáp ứng ở đòn bẫy kiểm soát không hoạt động không bị biến đổi [$F(2,11) = 0,53$; $p > 0,05$].

Như được thể hiện trên Fig.10, H0860 làm giảm đáng kể đáp ứng có tác động đối với rượu [$F(2,11) = 4,19$; $p < 0,05$]. Phân tích post hoc cho thấy sự giảm đáng kể việc tự dùng rượu sau khi điều trị với liều cao hơn (30 mg/kg) ($*p < 0,05$). Đáp ứng ở đòn bẫy kiểm soát không hoạt động không bị biến đổi [$F(2,11) = 0,15$; $p > 0,05$].

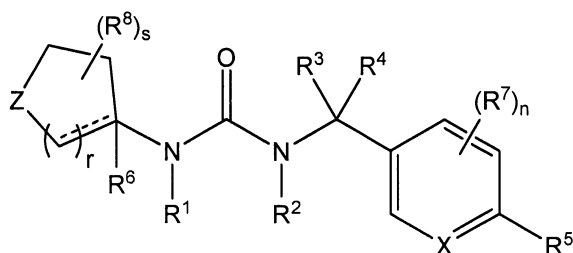
Như được thể hiện trên Fig.11, H0816 không có tác động đến đáp ứng có tác động đối với rượu [$F(2,11) = 0,75$; $p > 0,05$]. Các đáp ứng ở đòn bẫy kiểm soát không hoạt động không bị biến đổi [$F(2,11) = 0,30$; $p > 0,05$].

Như được thể hiện trên Fig.12, H0900 làm giảm đáng kể đáp ứng có tác động đối với rượu [$F(2,11) = 8,62$; $p < 0,01$]. Phân tích post hoc cho thấy sự giảm đáng kể việc tự dùng rượu sau điều trị với cả 3 mg/kg ($*p < 0,05$) và 30 mg/kg ($**p < 0,01$). Các đáp ứng ở đòn bẫy kiểm soát không hoạt động không bị biến đổi [$F(2,11) = 1,03$; $p > 0,05$].

Tóm lại, các dữ liệu cho thấy rằng, ở chuột cống msP, việc dùng nhanh qua đường miệng cả H0900 và H0860 dẫn đến sự giảm đáng kể về mặt thống kê ở việc tự dùng ethanol. Đối với H0900, quan sát thấy tác động đối với cả hai liều được thử nghiệm (3 và 30 mg/kg). Đối với H0860, chỉ liều cao hơn (30 mg/kg) làm giảm việc tự dùng ethanol. Ngược lại, ở cùng điều kiện thử nghiệm, H0847 (1 hoặc 3 mg/kg) và H0816 (3 hoặc 10 mg/kg) không tác động đến đáp ứng ethanol.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I,

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

đường nét đứt chỉ liên kết tùy ý;

X là CH;

Z là NR⁹;

R¹ là H, C₁₋₆ alkyl, benzyl, OH, hoặc C₁₋₆ alkoxy, trong đó C₁₋₆ alkyl, benzyl, hoặc C₁₋₆ alkoxy này không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ halo, OH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ hydroxyalkyl, CO(C₁₋₆ alkyl), CHO, CO₂H, CO₂(C₁₋₆ alkyl), và C₁₋₆ haloalkyl;

R² là H;

mỗi R³ và R⁴ độc lập là H, CN, halo, CHO, CO₂H, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ hydroxyalkyl, C₁₋₆ alkylxycloalkyl, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ alkoxy, CO(C₁₋₆ alkyl), CO₂(C₁₋₆ alkyl), hoặc CONR¹²R¹³;

hoặc R³ và R⁴ cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào tạo thành vòng 3 đến 6 cạnh;

R⁵ là pyridyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl hoặc C₂₋₆ alkynyl, mỗi nhóm không được thể hoặc được thể bằng 1 đến 3 phần tử thể được chọn từ halo, CN, OH, NO₂, Si(CH₃)₄, CHO, và CO₂H, hoặc CO(C₁₋₆ alkyl), CO₂(C₁₋₆ alkyl), NR¹⁴R¹⁵, NHCONR¹⁴R¹⁵, CONR¹⁴R¹⁵, CH=NOH, C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ haloalkyl, C₁₋₆ hydroxyalkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, aryl, xycloalkyl, heteroaryl, và heteroxycloalkyl;

R⁶ là H;

R^7 là halo;

R^8 là metyl;

R^9 là H, C_{1-6} alkyl, $CO(C_{1-6}$ alkyl), CHO, CO_2H , hoặc $CO_2(C_{1-6}$ alkyl);

mỗi R^{12} và R^{13} độc lập là H hoặc C_{1-6} alkyl;

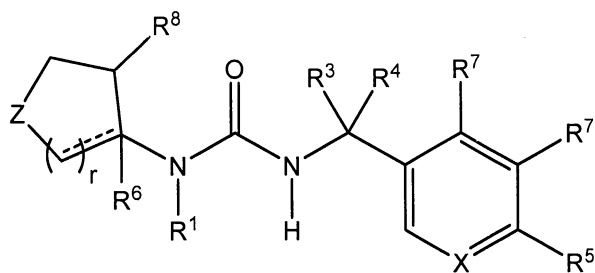
mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là H, C_{1-6} alkyl, $CO(C_{1-6}$ alkyl), CO(heteroaryl), heteroaryl, hoặc xycloalkyl;

r là 2;

s là 0 đến 4; và

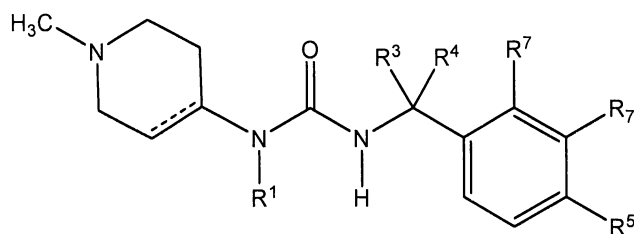
n là 0 đến 3.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Z là $N(C_{1-6}$ alkyl).
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó Z là NCH_3 .
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là CH_3 , metoxy, etoxy hoặc propoxy; hoặc R^1 là benzyl tùy ý được thế bằng $CO_2(C_{1-6}$ alkyl) hoặc C_{1-6} hydroxyalkyl.
5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó mỗi R^3 và R^4 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, CN, C_{1-6} alkylxycloalkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, $CO_2(C_{1-6}$ alkyl), C_{1-6} haloalkyl và $CONH_2$.
6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó C_{1-6} alkyl là metyl hoặc etyl.
7. Hợp chất theo điểm 5, trong đó C_{1-6} alkylxycloalkyl là C_1 alkylxycyclopropyl.
8. Hợp chất theo điểm 5, trong đó C_{1-6} hydroxyalkyl là C_1 hydroxyalkyl tùy ý được thế bằng nhóm benzyl được thế hoặc không được thế.
9. Hợp chất theo điểm 5, trong đó $CO_2(C_{1-6}$ alkyl) là CO_2CH_3 .
10. Hợp chất theo điểm 5, trong đó C_{1-6} haloalkyl là CF_3 .
11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^3 và R^4 cùng với nguyên tử C mà chúng gắn vào tạo thành vòng xyclopropyl hoặc vòng tetrahydropyranyl.
12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^7 là Cl hoặc F.
13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức II hoặc III:



II,

hoặc muối được dụng của nó,

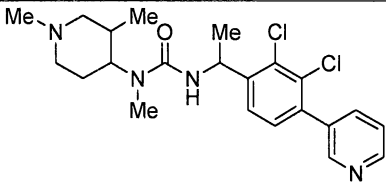
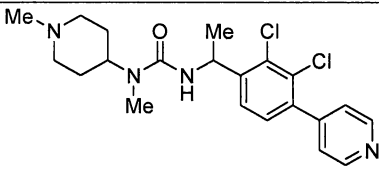
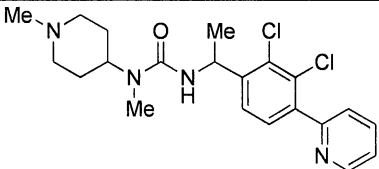
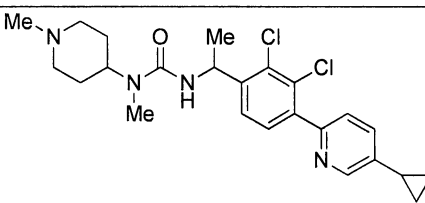
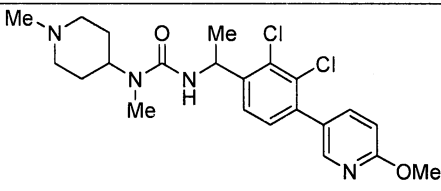
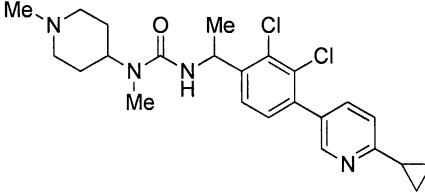
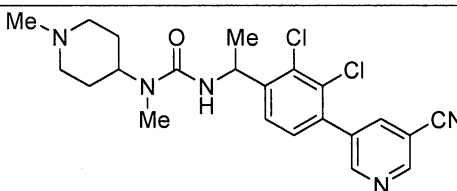
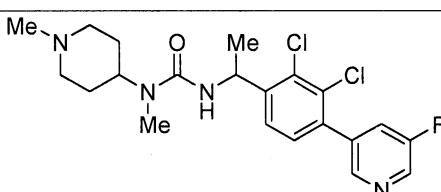


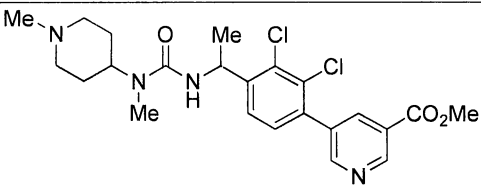
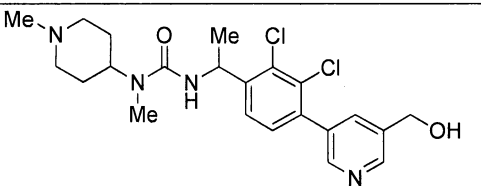
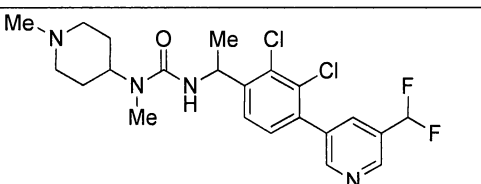
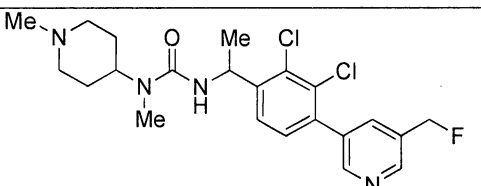
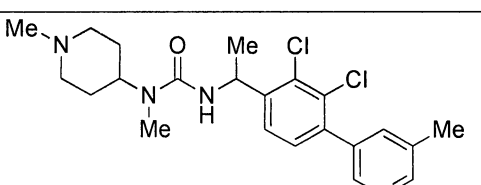
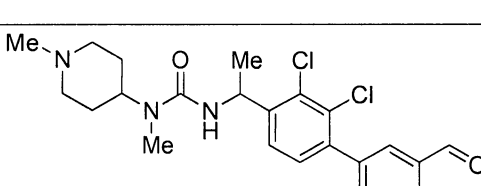
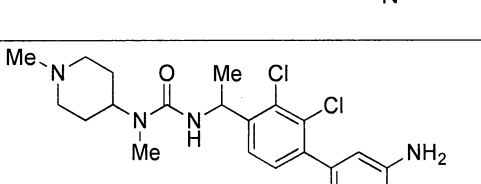
III,

hoặc muối được dụng của nó.

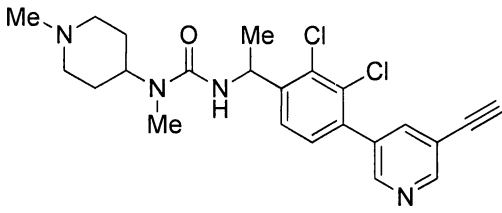
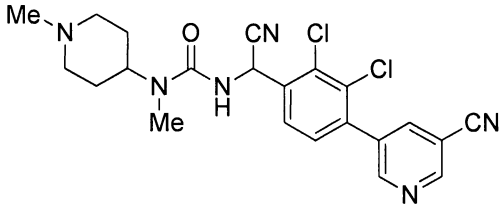
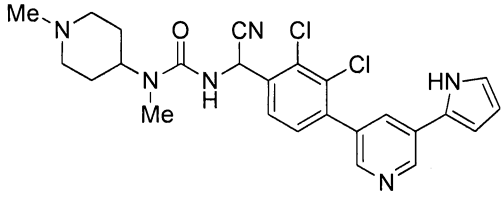
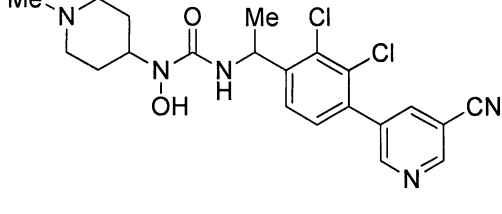
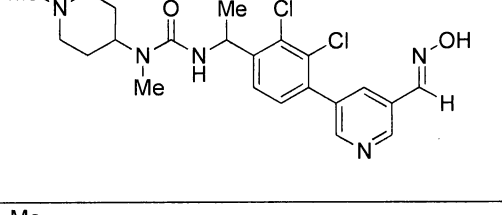
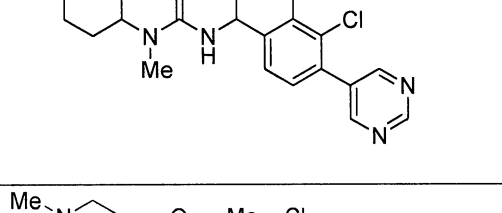
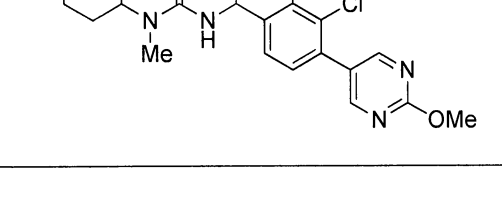
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm:

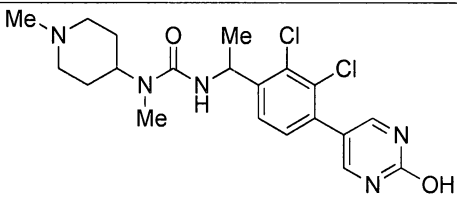
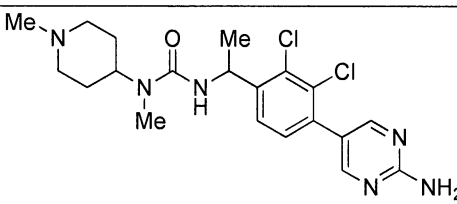
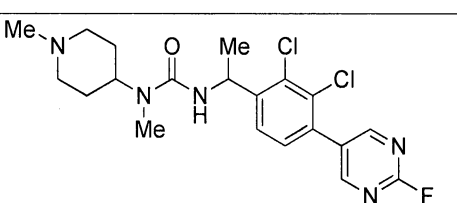
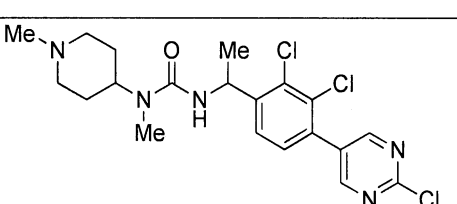
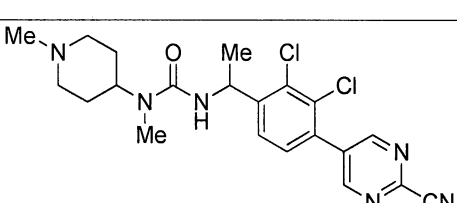
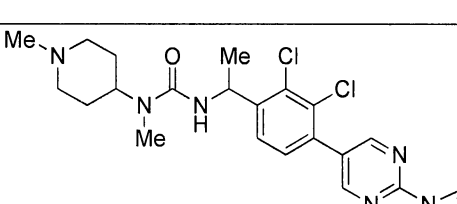
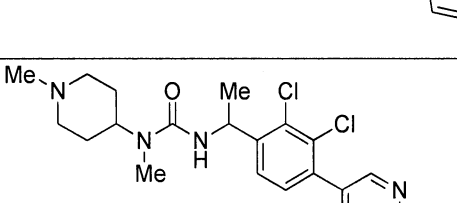
Hợp chất số	Cấu tạo hóa học	Tên hóa học
H0496		3-(1-(2,3-diclo-4-(pyridin-3-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)ure
H0539		metyl 4-((3-(1-(2,3-diclo-4-(pyridin-3-yl)phenyl)etyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)ureido)metyl)benzoat
H0546		3-(1-(2,3-diclo-4-(pyridin-3-yl)phenyl)etyl)-1-(4-(hydroxymetyl)benzyl)-1-(1-metylpiperidin-4-yl)ure

H0527		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)urea
H0497		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0650		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0849		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-cyclopropylpyridin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0511		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-methoxypyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0820		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-cyclopropylpyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0613		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-cyanopyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0614		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-fluoropyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

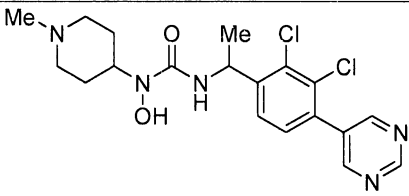
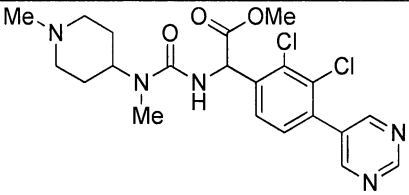
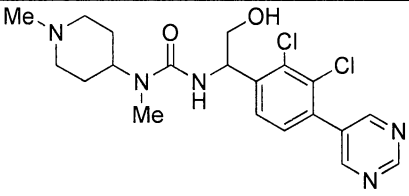
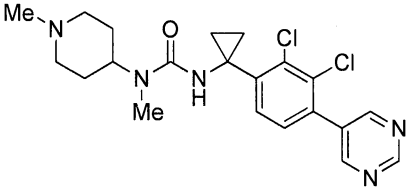
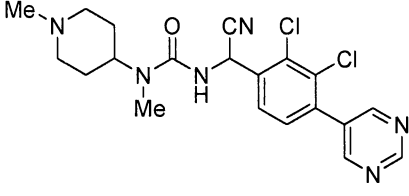
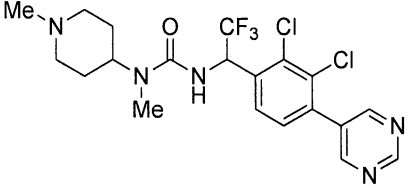
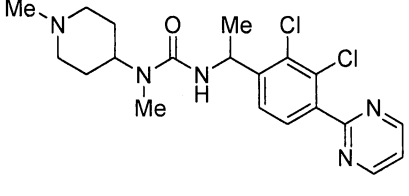
H0635		methyl 5-(2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)nicotinat
H0636		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(hydroxymethyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0637		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(difluoromethyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0638		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(fluoromethyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0639		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-methylpyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0642		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-formylpyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure
H0704		3-(1-(4-(5-aminopyridin-3-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure

H0707		3-(1-(4-(5-(1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0711		3-(1-(4-(5-(1H-imidazol-4-yl)pyridin-3-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0716		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(thiazol-5-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0717		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(thiophen-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0718		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(cyclopentyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0719		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(pyrrolidin-1-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0715		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(ethyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0706		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(vinyl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0710		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-ethynylpyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0666		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-cyano-2-pyridyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0739		3-((4-(5-(1H-pyrrol-2-yl)pyridin-3-yl)-2,3-dichlorophenyl)(cyano)methyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0667		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-cyano-2-pyridyl)phenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0646		(E)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(hydroxyimino)methylpyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0516		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0649		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-methoxypyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0797		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0798		3-(1-(4-(2-aminopyrimidin-5-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0800		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-fluoropyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0801		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-chloropyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0802		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-cyanopyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0803		3-(1-(4-(2-(1H-imidazol-1-yl)pyrimidin-5-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0804		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(dimethylamino)pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

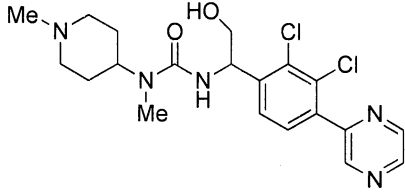
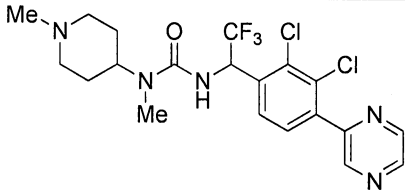
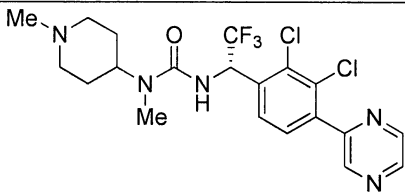
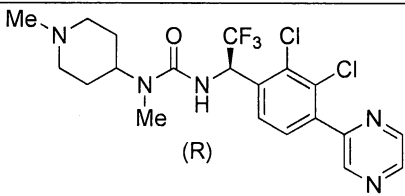
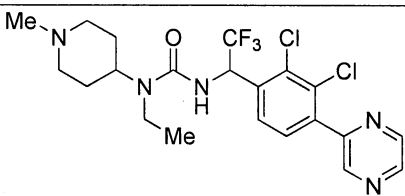
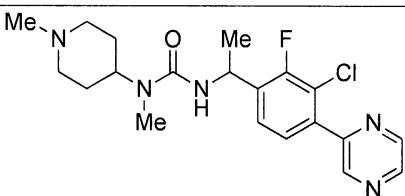
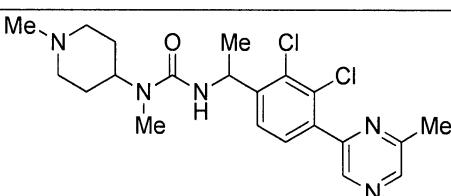
H0805		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(cyclopropylamino)pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0806		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(methylamino)pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0854		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(cyclopropylpyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0813		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0703		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(cyanomethyl)pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0709		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2-(cyanomethyl)pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0663		3-(1-(2,3-dichloro-4-(2,4-dimethoxypyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

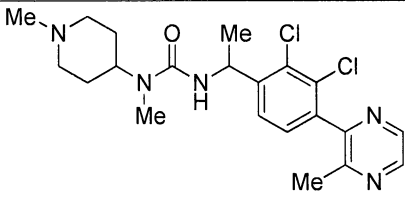
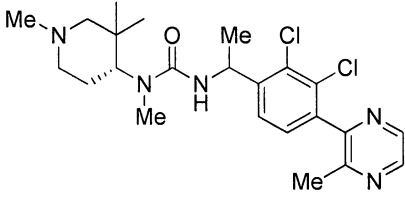
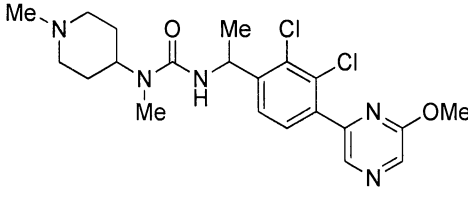
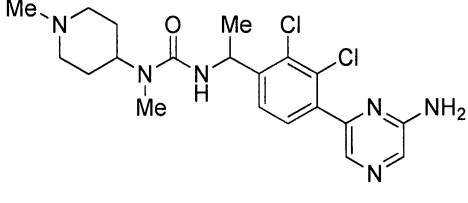
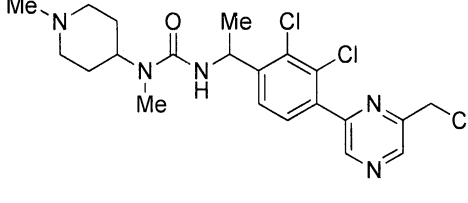
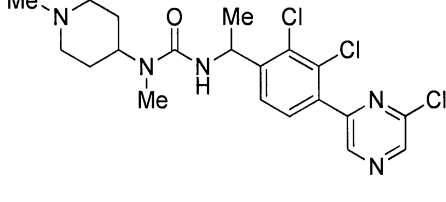
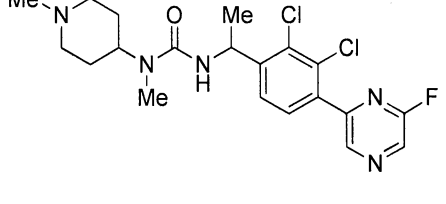
H0624		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0662		methyl 2-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-2-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)acetate
H0670		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-2-hydroxyethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0673		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)cyclopropyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0631		3-(cyano(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)methyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0686		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0619		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

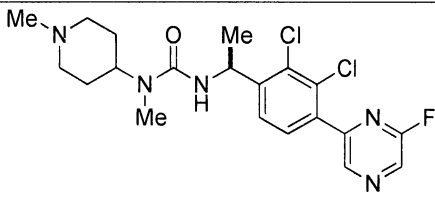
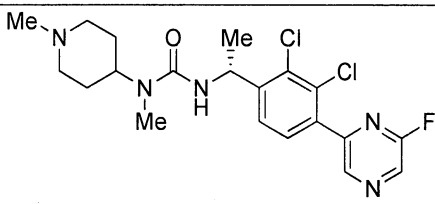
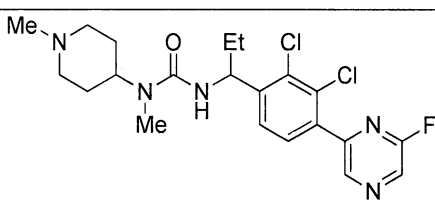
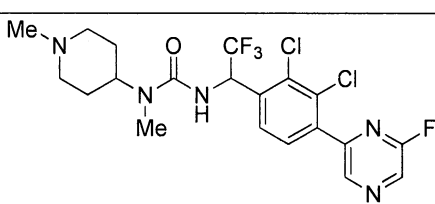
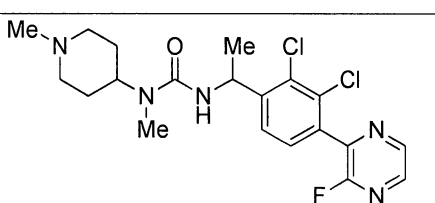
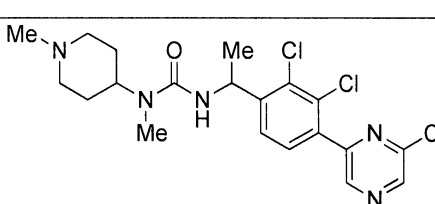
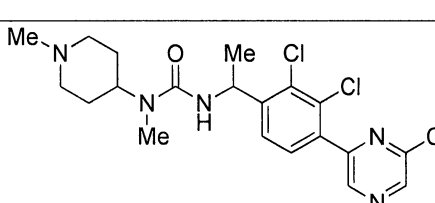
H0768		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0808		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-methylpyrimidin-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0700		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0816		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0817		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0743		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0750		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-ethoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0756		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0824		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-((R)-1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea
H0890		3-((S)-1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-((R)-1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea
H0858		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-methyl-1-((R)-1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea
H0865		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoethyl)-1-methyl-1-((R)-1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea
H0825		1-benzyl-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0826		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

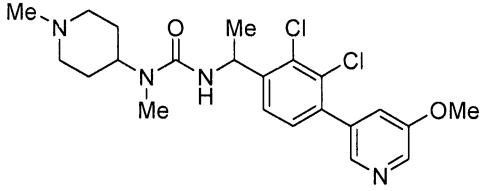
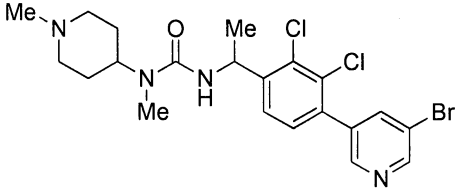
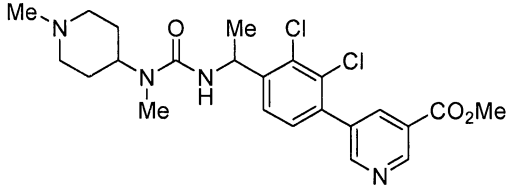
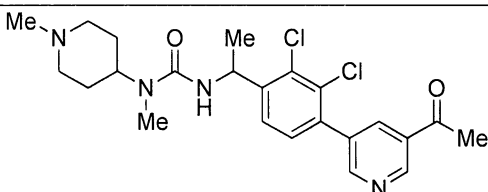
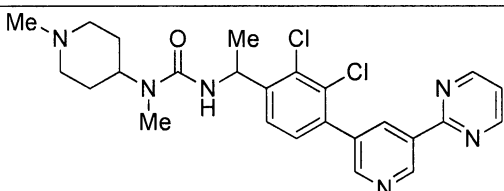
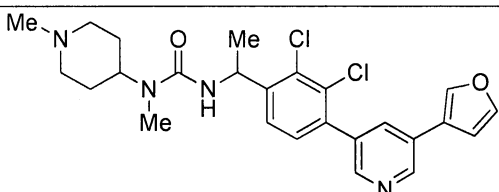
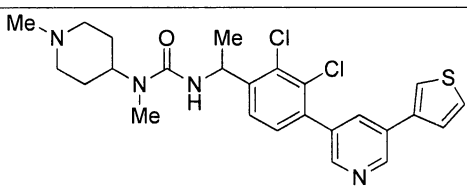
H0889		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0896		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0827		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-propylurea
H0829		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0859		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)
H0860		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)
H0922		methyl 2-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)acetate

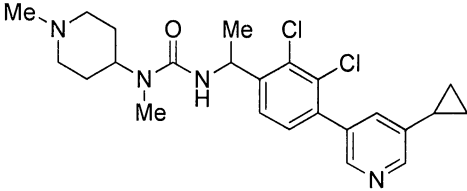
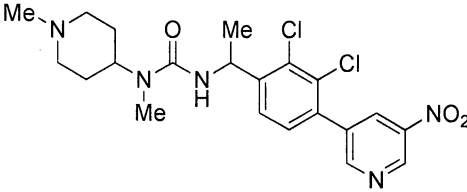
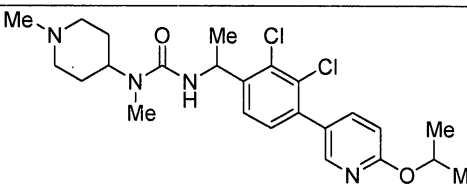
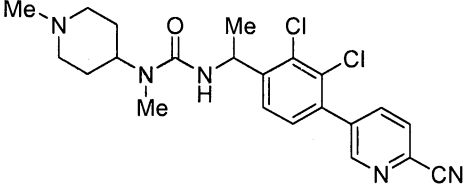
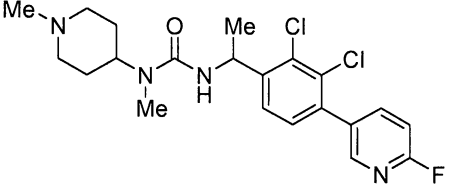
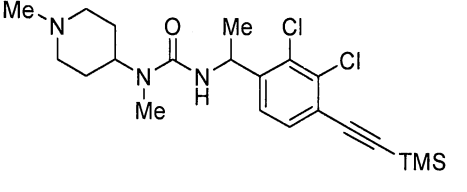
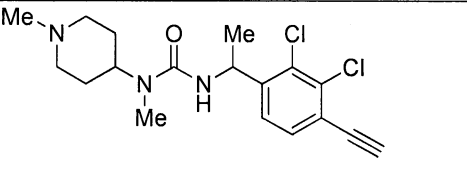
H0924		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2-hydroxyethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0830		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0899		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0900		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0909		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0856		3-(1-(3-chloro-2-fluoro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0815		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-methylpyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

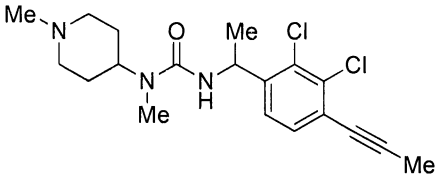
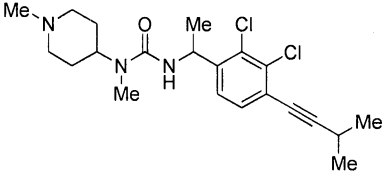
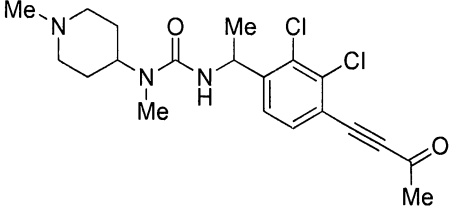
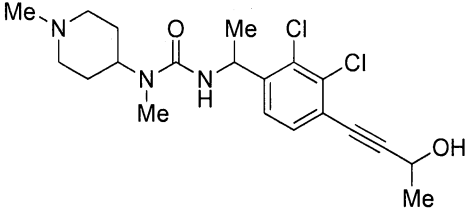
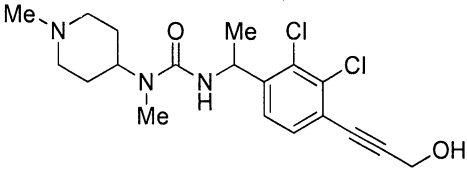
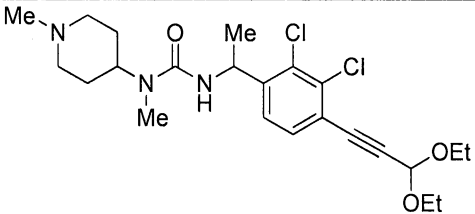
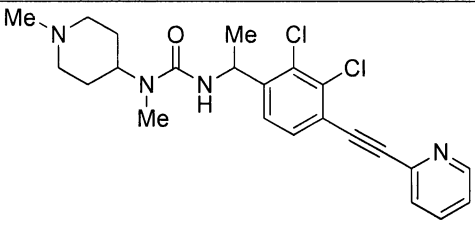
H0831		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-methylpyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0843		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-methylpyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-((R)-1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea
H0738		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-methoxypyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0780		3-(1-(4-(6-aminopyrazin-2-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0786		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-(chloromethyl)pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0791		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-chloropyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0795		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

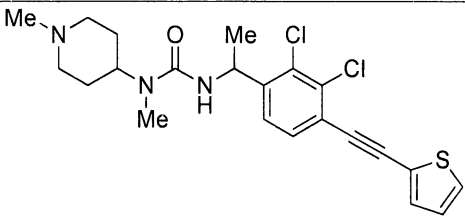
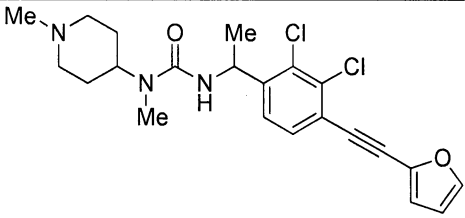
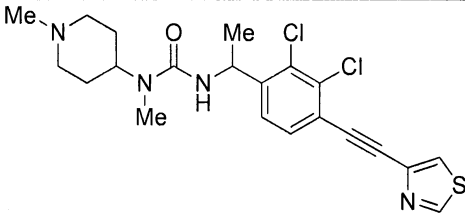
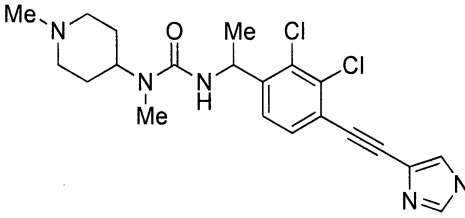
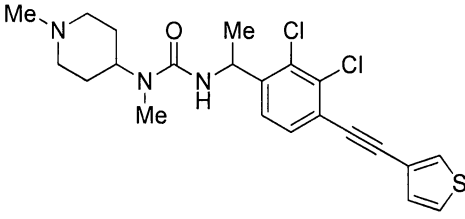
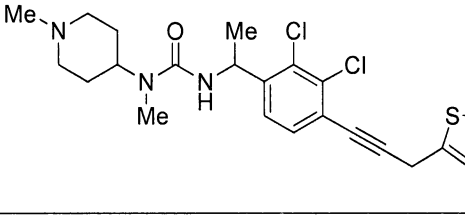
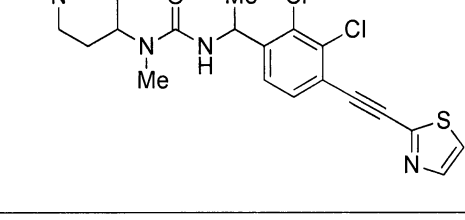
H0847		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0848		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0863		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0908		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0840		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0910		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0788		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-cyanopyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

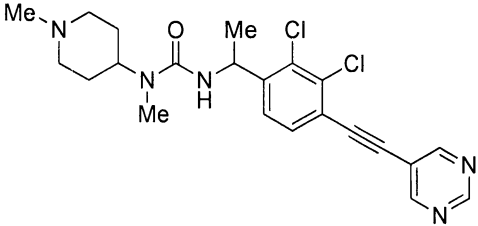
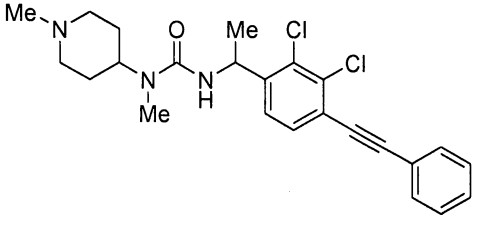
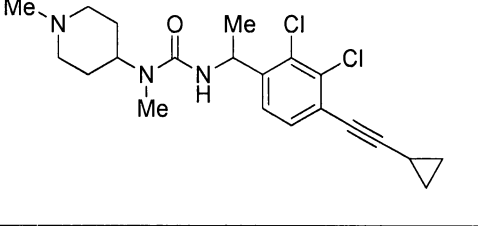
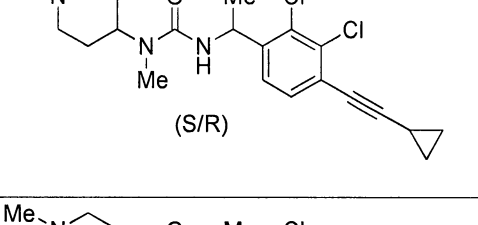
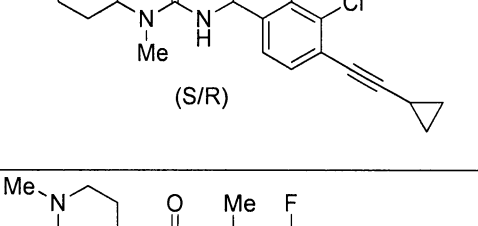
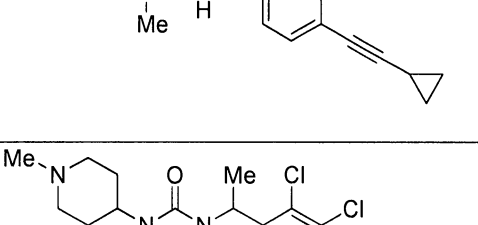
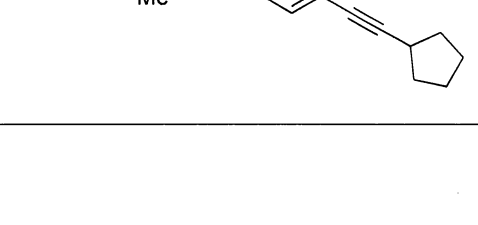
H0789		metyl 6-(2,3-diclo-4-(1-(3-metyl-3-(1-metyl)piperidin-4-yl)ureido)etyl)phenyl)pyrazin-2-carboxylat
H0760		5-(2,3-diclo-4-(1-(3-metyl-3-(1-metyl)piperidin-4-yl)ureido)etyl)phenyl)pyrazin-2-carboxamit
H0769		metyl 5-(2,3-diclo-4-(1-(3-metyl-3-(1-metyl)piperidin-4-yl)ureido)etyl)phenyl)pyrazin-2-carboxylat
H0771		5-(2,3-diclo-4-(1-(3-metyl-3-(1-metyl)piperidin-4-yl)ureido)etyl)phenyl)-N,N-dimetylpyrazin-2-carboxamit
H0770		3-(1-(2,3-diclo-4-(5-(hydroxymetyl)pyrazin-2-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metyl)piperidin-4-yl)ure
H0729		3-(1-(2,3-diclo-4-(pyridazin-3-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metyl)piperidin-4-yl)ure
H0783		3-(1-(2,3-diclo-4-(pyridazin-4-yl)phenyl)etyl)-1-metyl-1-(1-metyl)piperidin-4-yl)ure

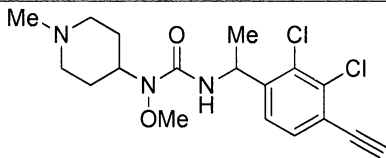
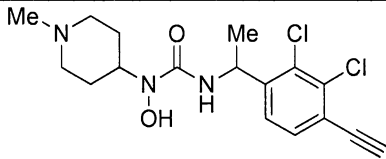
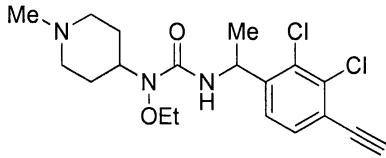
H0607		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-methoxypyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0695		3-(1-(4-(5-bromopyridin-3-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0635		methyl 5-(2,3-dichloro-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)nicotinate
H0690		3-(1-(4-(5-acetylpyridin-3-yl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0735		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(pyrimidin-2-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0746		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(furan-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0747		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-(thiophen-3-yl)pyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0765		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-cyclopropylpyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0766		3-(1-(2,3-dichloro-4-(5-nitropyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0608		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-isopropoxyphenyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0616		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-cyanopyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0618		3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyridin-3-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0602		3-(1-(2,3-dichloro-4-((trimethylsilyl)ethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0603		3-(1-(2,3-dichloro-4-ethynylphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0832		3-(1-(2,3-dichloro-4-(prop-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

		
H0852		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-methylbut-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0701		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-oxobut-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0733		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-hydroxybut-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0755		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-hydroxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0757		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3,3-diethoxyprop-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0734		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyridin-2-ylethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

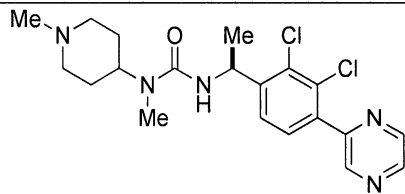
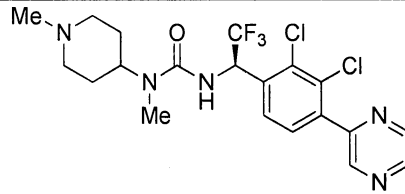
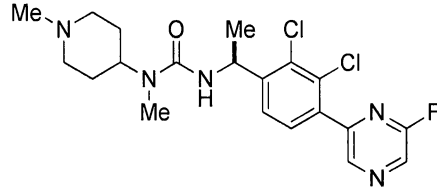
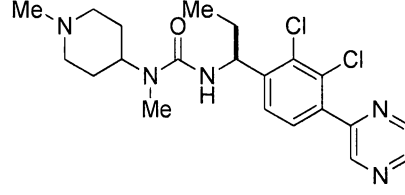
H0737		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-2-yletynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0762		3-(1-(2,3-dichloro-4-(furan-2-yletynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0751		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiazol-4-yletynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0763		3-(1-(4-((1H-imidazol-4-yl)etynyl)-2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0759		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiophen-3-yletynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0785		3-(1-(2,3-dichloro-4-(3-(thiophen-2-yl)prop-1-yn-1-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0754		3-(1-(2,3-dichloro-4-(thiazol-2-yletynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0753		3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrimidin-5-ylethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0609		3-(1-(2,3-dichloro-4-(phenylethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0764		3-(1-(2,3-dichloro-4-(cyclopropylethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0818		3-(1-(2,3-dichloro-4-(cyclopropylethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)
H0819		3-(1-(2,3-dichloro-4-(cyclopropylethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea (chất đồng phân đối ảnh đơn)
H0855		3-(1-(3-chloro-4-(cyclopropylethynyl)-2-fluorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0811		3-(1-(2,3-dichloro-4-(cyclopentylethynyl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

H0742		3-(1-(2,3-dichloro-4-ethynylphenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0745		3-(1-(2,3-dichloro-4-ethynylphenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0749		3-(1-(2,3-dichloro-4-ethynylphenyl)ethyl)-1-ethoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, được chọn từ nhóm gồm:

H0816		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0900		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0847		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(6-fluoropyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea
H0860		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea

hoặc muối được dụng của nó.

16. Dược phẩm chứa lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo điểm 1, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Fig. 1

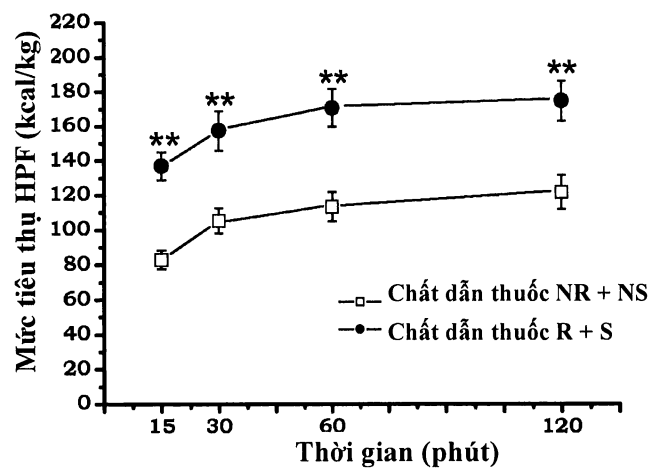


Fig. 2

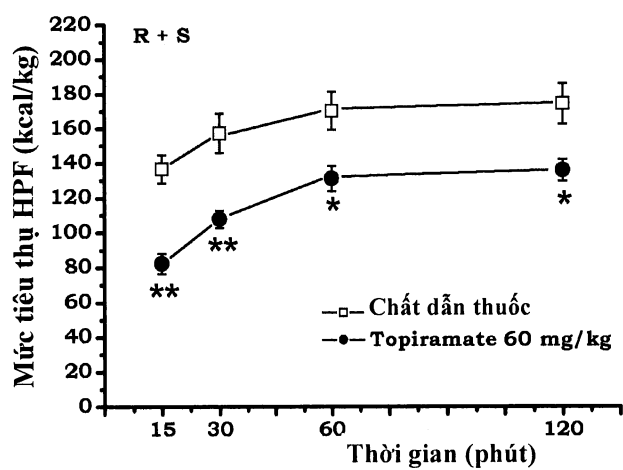


Fig. 3

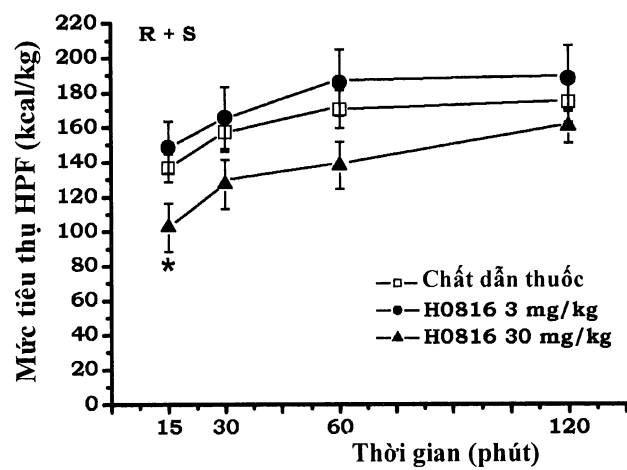


Fig. 4

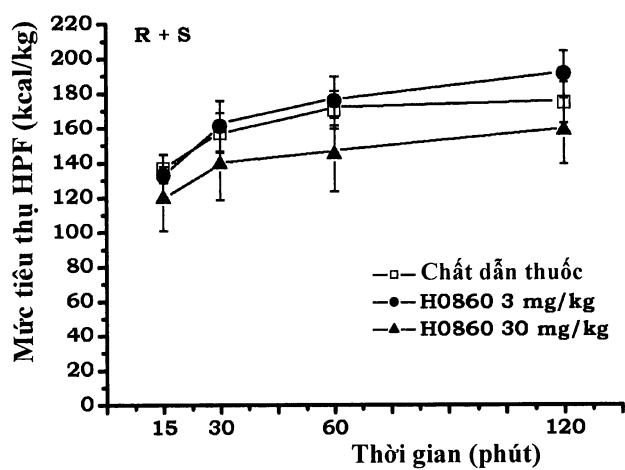


Fig. 5

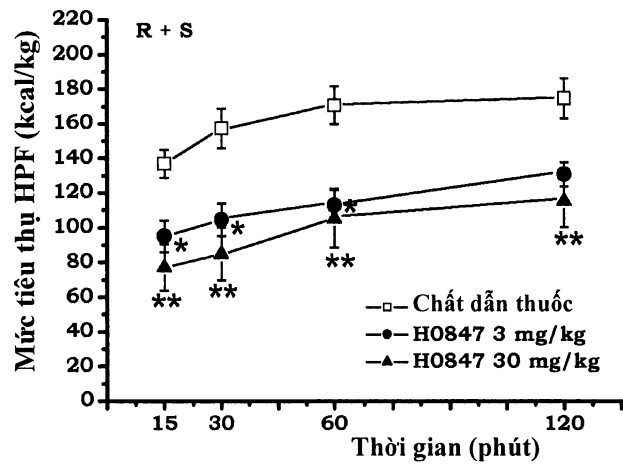


Fig. 6

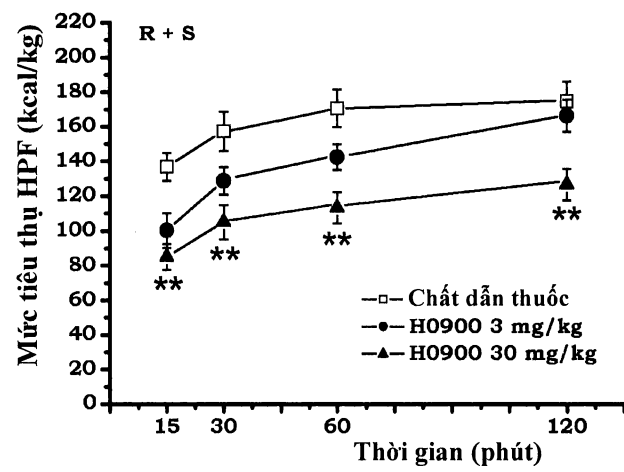


Fig. 7

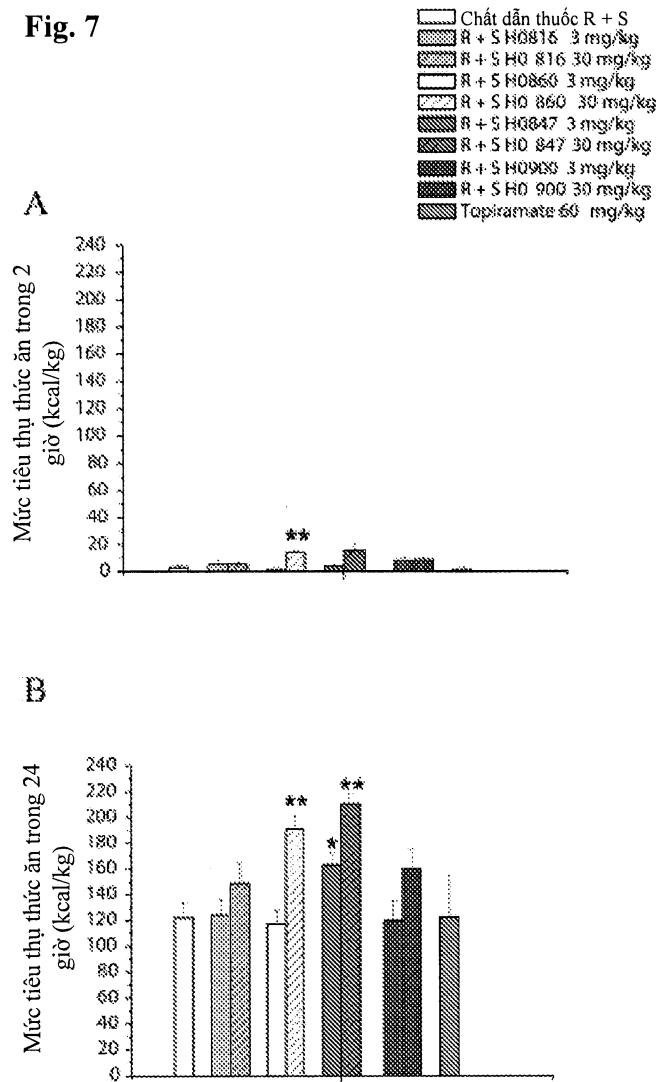


Fig. 8

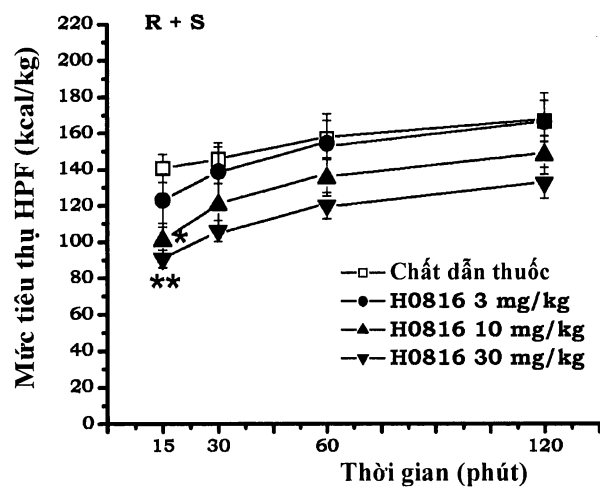


Fig. 9

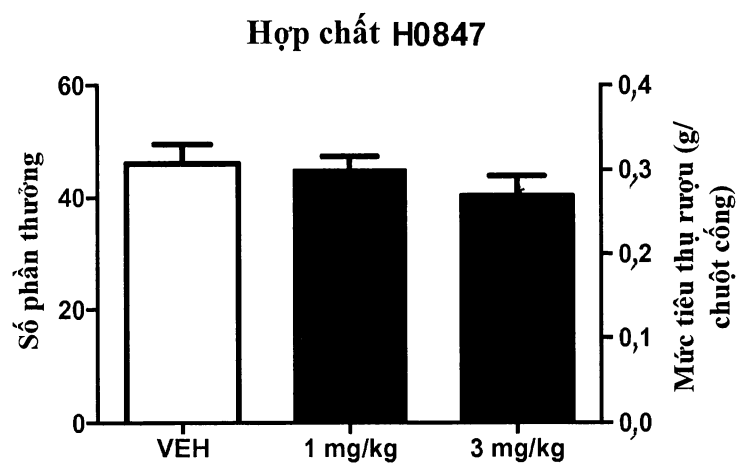


Fig. 10

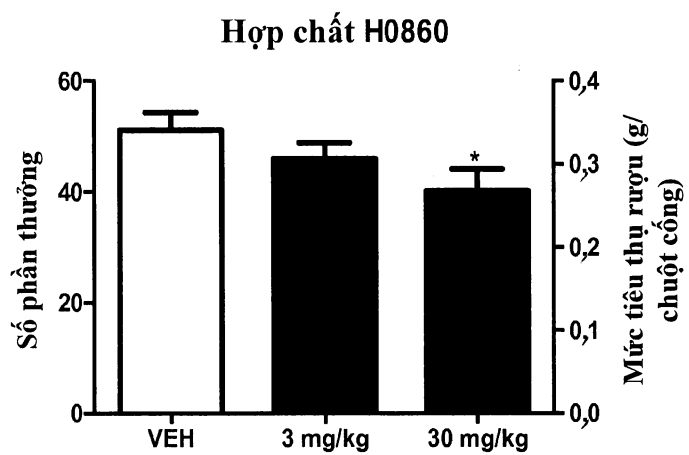


Fig. 11

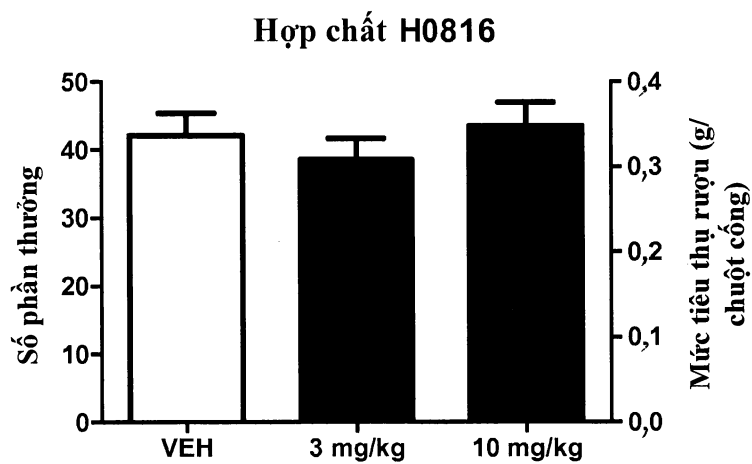


Fig. 12

