



(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)



1-0027321

(51)⁷ C07C 275/06; C07D 213/00; C07C
275/26

(13) B

(21) 1-2013-03020

(22) 23/02/2012

(86) PCT/US2012/026315 23/02/2012

(87) WO 2012/116176 A2 30/08/2012

(30) PCT/CN2011/000298 25/02/2011 CN; 61/466,070 22/03/2011 US

(45) 25/02/2021 395

(43) 25/03/2014 312A

(73) HELSINN HEALTHCARE SA (CH)

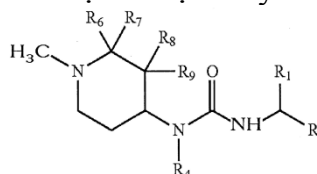
Via Pian Scairolo 9, CH-6912 Lugano/Pazzallo, Switzerland

(72) GARCIA RUBIO, Silvina (UY); PIETRA, Claudio (IT); GIULIANO, Claudio (IT);
LI, Zhigang (CN).

(74) Công ty TNHH Trần Hữu Nam và Đồng sự (TRAN H.N & ASS.)

(54) HỢP CHẤT URE KHÔNG ĐỐI XỨNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT
NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) và dược phẩm chứa hợp chất này để
ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh lây nhiễm sinh học qua trung gian của thụ thể ghrelin.



Công thức (I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến hợp chất ure không đối xứng và được phẩm chứa hợp chất này để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh lây nhiễm sinh học qua trung gian của thụ thể ghrelin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể chất kích thích bài tiết hoocmon tăng trưởng (GHS-R) quy định một số quá trình sinh lý, bao gồm sự phát tán hoocmon tăng trưởng (GH), sự trao đổi chất, và sự thèm ăn của hoocmon tăng trưởng. Ghrelin, một hoocmon tuần hoàn được sản xuất chủ yếu bởi các tế bào nội tiết trong dạ dày, là phối tử nội sinh của nó. Ghrelin là một peptit axit amin 28 với một chuỗi bên axyl cần thiết cho hoạt động sinh học (Kojima et al, Nature, 402, 656-660, 1999). Ghrelin được chỉ ra có khả năng kích thích sự phát tán hoocmon tăng trưởng (GH) và tăng lượng thức ăn khi sử dụng cả ở trung tâm và ngoại biên (Wren et al, Endocrinology, 141, 4325-4328, 2000).

Mức độ nội sinh của ghrelin tăng khi nhịn ăn và giảm khi ăn lại ở người (Cummings et al, Diabetes, 50, 1714-1719, 2001). Ghrelin cũng xuất hiện để đóng vai trò trong việc duy trì cân bằng năng lượng dài hạn và điều chỉnh sự thèm ăn. Việc sử dụng mãn tính ghrelin ở loài gặm nhấm dẫn đến sự ăn nhiều và tăng cân mà không liên quan tới việc bài tiết hoocmon tăng trưởng (Tschop et al, Nature, 407, 908-913, 2000). Mức độ ghrelin tuần hoàn giảm khi phản ứng với sự ăn quá mức mãn tính và tăng khi phản ứng với sự cân bằng năng lượng tiêu cực mãn tính liên quan đến chứng biếng ăn hoặc tập thể dục. Những người béo phì thường có mức độ ghrelin trong huyết tương thấp (Tschop et al, Diabetes, 50, 707-709, 2001) phù hợp với phản ứng sinh lý của cơ thể trong việc giảm lượng calo. Ghrelin trong tĩnh mạch có hiệu quả trong việc kích thích lượng thức ăn ở người. Một nghiên cứu gần đây cho thấy một sự gia tăng 28% lượng thức

ăn vào từ bữa tiệc đúng với sự truyền ghrelin so với sử dụng muối (Wren et al., J Clin Endocrinology and Metabolism, 86, 5992, 2001).

Theo quan điểm của các bằng chứng thực nghiệm trên, hợp chất điều chỉnh hoạt động thụ thể ghrelin đã được mô tả nhằm ngăn ngừa và/hoặc điều trị rối loạn liên quan thụ thể ghrelin sinh lý. Ví dụ, các chất đối kháng ở thụ thể ghrelin có thể giảm sự thèm ăn, giảm lượng thức ăn nạp vào, làm giảm cân và điều trị béo phì mà không ảnh hưởng hoặc làm giảm mức độ hormone tăng trưởng tuần hoàn. Mặt khác, các chất chủ vận tại thụ thể ghrelin có thể hữu ích trong việc kích thích lượng thức ăn nạp vào và do đó có thể hữu ích trong điều trị rối loạn ăn uống, ví dụ như bệnh lý chán ăn, hoặc trong điều trị suy kiệt do ung thư, AIDS hoặc Bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính (COPD). Các chất chủ vận ghrelin cũng có thể hữu ích như các tác nhân gastroprokinetic có thể tăng cường nhu động ruột bằng cách tăng tần suất co bóp trong ruột non hoặc làm cho chúng khỏe hơn, nhưng mà không làm gián đoạn nhịp co bóp của nó. Các tác nhân gastroprokinetic được sử dụng để giảm các triệu chứng tiêu hóa như đau bụng, đầy hơi, táo bón, ợ chua, buồn nôn và ói mửa, và được sử dụng để điều trị một số rối loạn tiêu hóa, bao gồm nhưng không giới hạn tới, hội chứng ruột kích thích, viêm dạ dày, bệnh trào ngược axit, liệt dạ dày nhẹ, và chứng khó tiêu. Hơn nữa, hợp chất điều chỉnh hoạt động thụ thể ghrelin cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến lạm dụng hóa chất, ví dụ như lạm dụng rượu hoặc thuốc (ví dụ, chất kích thích, thuốc an thần, benzodiazepin, cocain, metaqualon, và thuốc phiện), trong đó đề cập đến một mẫu thích nghi không tốt của việc sử dụng một chất không được coi là phụ thuộc.

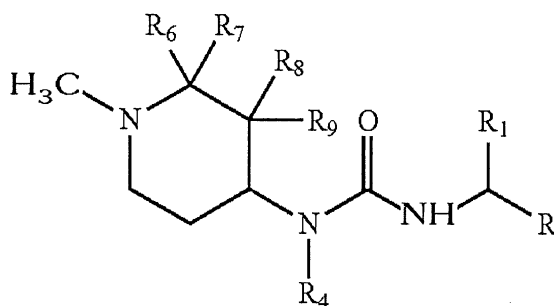
Một số hợp chất tác động lên thụ thể ghrelin đã được báo cáo trong tài liệu. Yil-781, ví dụ, là một chất đối kháng thụ thể ghrelin phân tử nhỏ từ Bayer mà theo báo cáo cải thiện dung nạp glucoza, ngăn ngừa sự thèm ăn và thúc đẩy sự giảm cân (Esler và cộng sự, Endocrinology 148 (11) :5175-5185.); LY444711 là một chất chủ vận thụ thể ghrelin hoạt tính bằng đường miệng từ Lilly mà theo báo cáo là gây ra tình trạng béo phì bằng cách kích thích tiêu thụ

thực phẩm và hạn chế việc sử dụng chất béo (Bioorg & Med. Chem. Lett, 2004, 14, 5873-5876); Anamorelin là một chất chủ vận phân tử nhỏ thụ thể ghrelin bằng đường miệng có sẵn từ Therapeutics Helsinn mà trong thử nghiệm lâm sàng để điều trị chứng biếng ăn và suy mòn ở bệnh nhân ung thư. Các điều biến thụ thể ghrelin phân tử nhỏ khác có thể được tìm thấy trong WO 2008/092681, US 2009/0253673, WO 2008/148853, WO 2008/148856, US 2007/0270473 và US 2009/0186870.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo quan điểm trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất điều chỉnh hoạt động thụ thể ghrelin có hiệu quả được nâng cao và tác dụng phụ không mong muốn ít hơn.

Vì vậy, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có tác dụng điều biến thụ thể ghrelin và có công thức chung (I):



với R và R₁, R₄, R₆, R₇, R₈, R₉ như được xác định trong bản mô tả, và các muối được dụng hoặc các sản phẩm cộng của nó. Phạm vi của sáng chế được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ bổ sung.

Hợp chất có công thức (I), còn được gọi là ure không đối xứng, hữu ích cho việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh trong sinh lý bệnh học liên quan đến thụ thể ghrelin trong một đối tượng, được chọn từ những người béo phì, thừa cân, rối loạn ăn uống, mắc bệnh tiểu đường, mắc hội chứng chuyển hóa, rối loạn trao đổi chất, suy nhược từ ung thư, suy tim sung huyết, bị suy kiệt do tuổi tác hoặc AIDS, suy gan mãn tính, bệnh phổi mãn tính, bệnh tiêu hóa, rối loạn dạ dày hoặc lạm dụng các hóa chất. Theo đó, trong một phương án thực hiện khác,

sáng chế đề xuất hợp chất để sử dụng trong điều trị bệnh gây ra bởi thụ thể ghrelin.

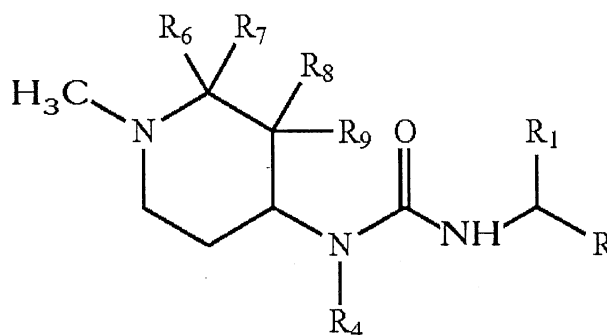
Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất này, hoặc một muối được dụng hoặc sản phẩm cộng của nó, và một hoặc nhiều tá dược phù hợp. Dược phẩm này được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh thuộc sinh lý bệnh học liên quan đến thụ thể ghrelin.

Mô tả chi tiết sáng chế

Nguyên liệu

Hợp chất

Sáng chế đề cập đến hợp chất và các muối được dụng hoặc sản phẩm cộng của nó, có công thức (I):



trong đó:

R được chọn từ nhóm bao gồm aryl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập R¹⁰³;

R₁ được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyalkyl, alkyl, mỗi nhóm tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập R¹⁰³;

R₄ được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, aryl, arylalkyl, heteroxycloalkyl, được tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập R¹⁰³;

R₆, R₇, R₈, R₉ mỗi nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, alkyl R¹⁰³ được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm hydro, xyano, -NO₂, -OR¹⁰⁴, hydroxy, amin, alkyl, alkenyl, xycloalkyl, halogen, alkoxy, alkoxyalkyl, aryl, arylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, C(O)R¹⁰⁴, -C(O)OR¹⁰⁴, -C(O)NR¹⁰⁴R¹⁰⁵, -NR¹⁰⁴R¹⁰⁵, -NR¹⁰⁴S(O)₂R¹⁰⁵, -

$\text{NR}^{104}\text{C(O)}\text{R}^{105}$, $-\text{S(O)}_2\text{R}^{104}$, $-\text{SR}^{104}$ và $-\text{S(O)}_2\text{NR}^{104}\text{R}^{105}$, mỗi nhóm tùy ý được thể một cách độc lập bằng một hoặc nhiều phân tử thể độc lập R^{103} ; và

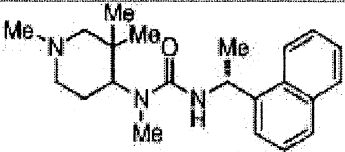
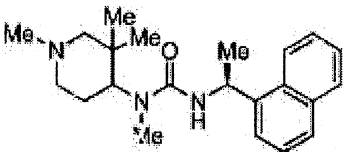
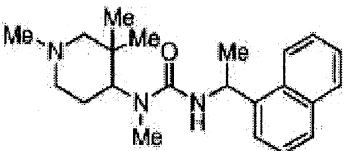
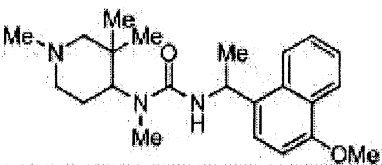
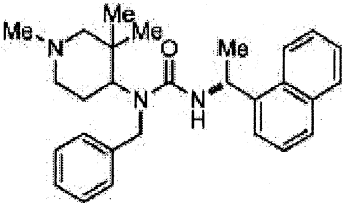
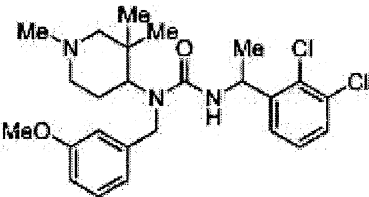
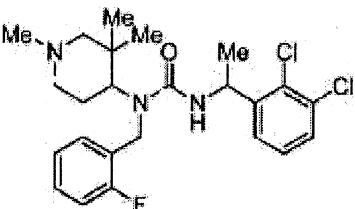
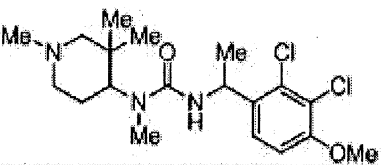
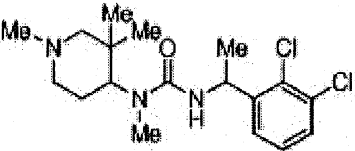
R^{104} và R^{105} mỗi nhóm được chọn độc lập từ nhóm bao gồm hydro, xyano, $-\text{NO}_2$, hydroxy, hydroxyalkyl, amin, alkyl, alkenyl, xycloalkyl, halogen, alkoxy, alkoxyalkyl, aryl, arylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroaryl và heteroarylalkyl.

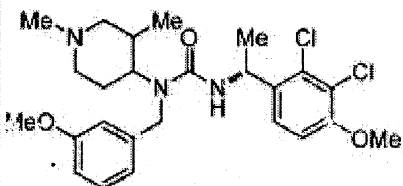
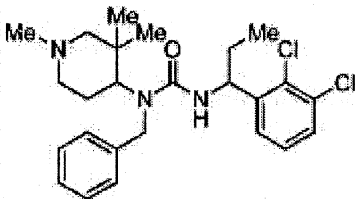
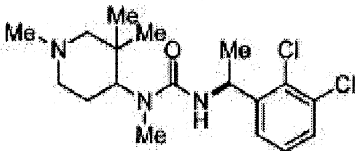
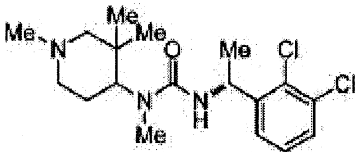
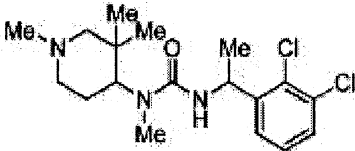
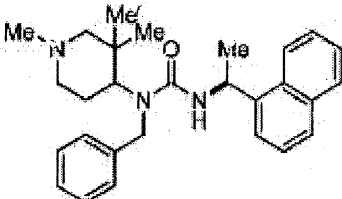
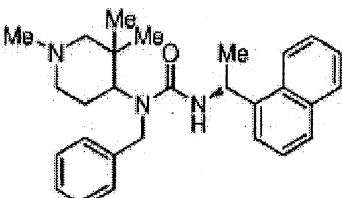
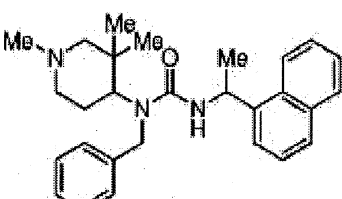
Trong một số dạng, hợp chất như được bộc lộ ở đây là hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng hoặc các sản phẩm cộng của nó, trong đó R là phenyl hoặc naphtalen được thể độc lập bằng từ một tới sáu phân tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, clo, flo, brom, triflometyl, xyano, metoxy, etoxy, metyl và etyl. Trong một số dạng khác, hợp chất như được bộc lộ ở đây là hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng hoặc sản phẩm cộng của nó, trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm metyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$ và $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2$ -phenyl.

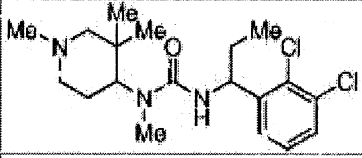
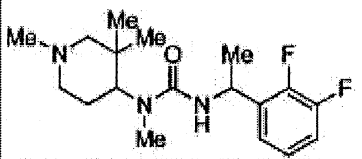
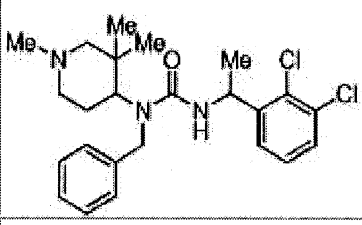
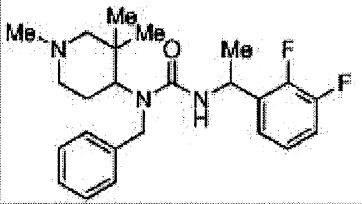
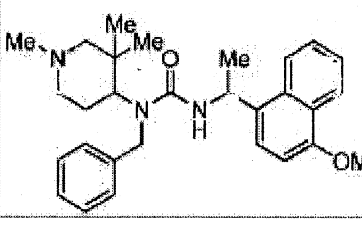
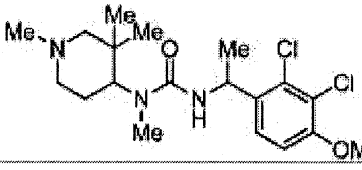
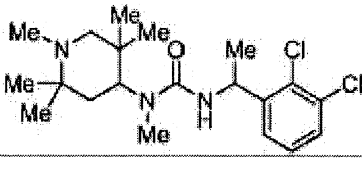
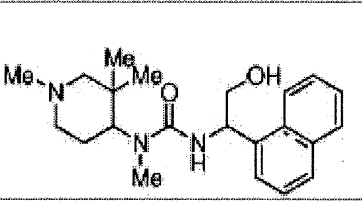
Trong một số dạng khác, hợp chất như được bộc lộ ở đây là hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng hoặc các sản phẩm cộng của nó, trong đó R_4 metyl, etyl, benzyl, hoặc benzyl thay thế bằng từ một đến năm phân tử thể được chọn độc lập từ nhóm bao gồm metyl, flo, clo, triflometyl, metoxy, xyano và hydroxy.

Trong một số dạng khác, hợp chất như được bộc lộ ở đây là hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng hoặc các sản phẩm cộng của nó, trong đó R_8 và R_9 mỗi chất là chất độc lập hydro, metyl, etyl. Trong một số dạng, hợp chất được bộc lộ ở đây là hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng hoặc sản phẩm cộng của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

Hợp chất số	Cấu trúc hóa học	Tên hóa học
GA1		1-metyl-3-((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,

		
GA2		1-metyl-3-((S)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)-1-(1,3,3-trimetylpiiperidin-4-yl)ure,
GA3		1-metyl-3-(1-(naphtalen-1-yl)etyl)-1-(1,3,3-trimetylpiiperidin-4-yl)ure,
GA4		3-(1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)etyl)-1-metyl-1-(1,3,3-trimetylpiiperidin-4-yl)ure,
GA5		1-benzyl-3-((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)-1-(1,3,3-trimetylpiiperidin-4-yl)ure,
GA6		3-(1-(2,3-diclophenyl)etyl)-1-(3-metoxybenzyl)-1-(1,3,3-trimetylpiiperidin-4-yl)ure,
GA7		3-(1-(2,3-diclophenyl)etyl)-1-(2-flobenzyl)-1-(1,3,3-trimetylpiiperidin-4-yl)ure,
GA8		3-(1-(2,3-diclo-4-metoxyphenyl)etyl)-1-metyl-1-(1,3,3-trimetylpiiperidin-4-yl)ure,
GA9		3-(1-(2,3-diclophenyl)etyl)-1-metyl-1-(1,3,3-trimetylpiiperidin-4-yl)ure,

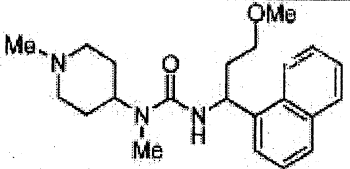
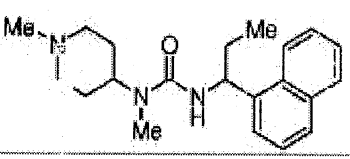
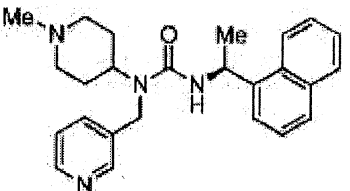
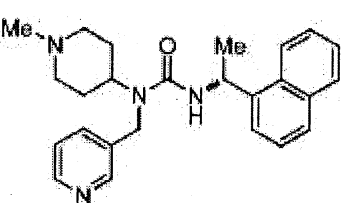
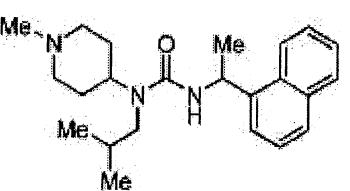
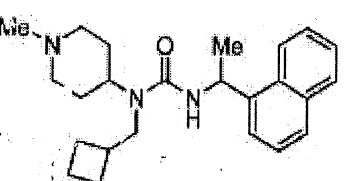
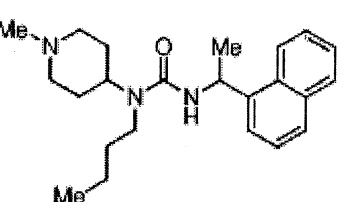
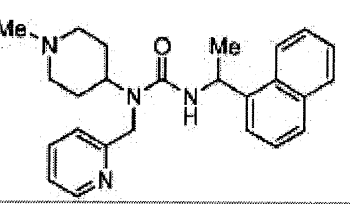
GA10		3-((R)-1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-(3-methoxybenzyl)urea,
GA11		1-benzyl-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)propyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA12		3-((S)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA13		3-((R)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA14		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA15		1-benzyl-3-((S)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA16		1-benzyl-3-((R)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA17		1-benzyl-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA18		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)propyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-

		4-yl)ure,
GA19		3-(1-(2,3-diflophenyl)etyl)-1-metyl-1-(1,3,3-trimetylpi-peridin-4-yl)ure,
GA20		1-benzyl-3-(1-(2,3-diclophenyl)etyl)-1-(1,3,3-trimetylpi-peridin-4-yl)ure,
GA21		1-benzyl-3-(1-(2,3-diflophenyl)etyl)-1-(1,3,3-trimetylpi-peridin-4-yl)ure,
GA22		1-benzyl-3-(1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)etyl)-1-(1,3,3-trimetylpi-peridin-4-yl)ure,
GA23		3-(1-(2,3-diclo-4-metoxyphe-nyl)etyl)-1-metyl-1-(1,3,3-trimetylpi-peridin-4-yl)ure,
GA24		3-(1-(2,3-diclophenyl)etyl)-1-metyl-1-(1,2,2,5,5-pentametylpi-peridin-4-yl)ure,
GA26		3-(2-hydroxy-1-(naphtalen-1-yl)etyl)-1-metyl-1-(1,3,3-trimetylpi-peridin-4-yl)ure,
GA27		1-(4-clobenzyl)-3-(1-(2,3-diclophenyl)etyl)-1-(1,3,3-trimetylpi-peridin-4-yl)ure,

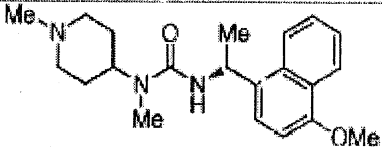
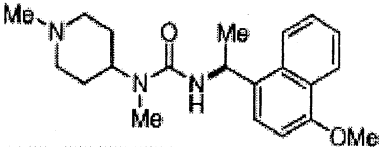
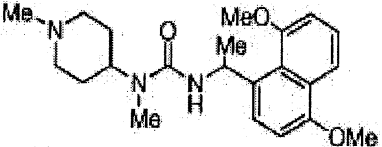
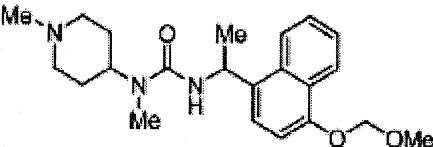
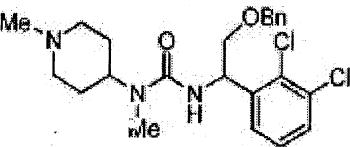
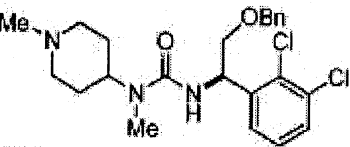
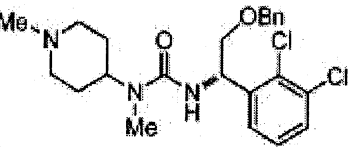
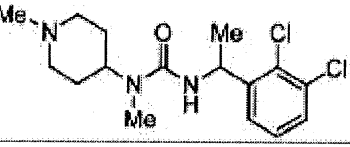
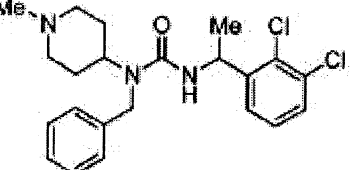
GA28		1-benzyl-1-(3,3-diethyl-1-methylpiperidin-4-yl)-3-((S)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA29		1-benzyl-1-(3,3-diethyl-1-methylpiperidin-4-yl)-3-((R)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA30		1-benzyl-1-(3,3-diethyl-1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA31		3-(2-(benzyloxy)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA33		3-((R)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(3-methoxybenzyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA34		3-(2-cyclopropyl-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(3-methoxybenzyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA35		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(3-hydroxybenzyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,

GA37		1-benzyl-3-(1-(2,3-dihydroxyphenyl)ethyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA38		3-((R)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(3-(2-hydroxyethoxy)benzyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA39		3-(1-(2,3-difluoro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA40		3-(1-(2,3-difluoro-4-hydroxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA44		4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methylureido)-1,3,3-trimethylpiperidine 1-oxide,
GA46		1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA47		3-(1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,

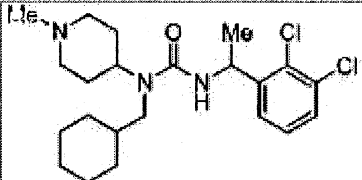
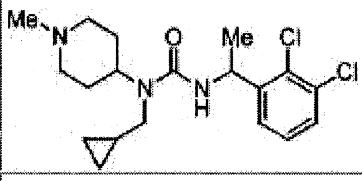
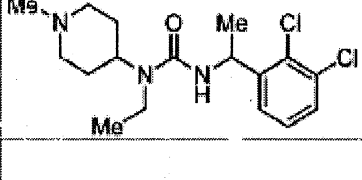
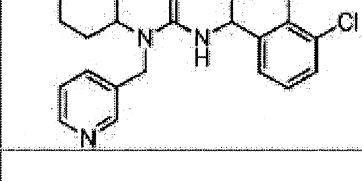
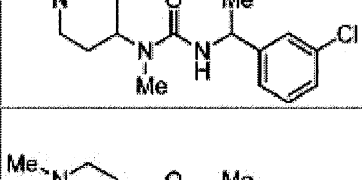
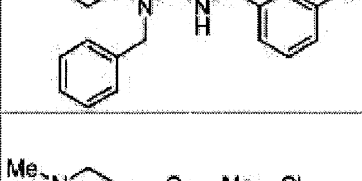
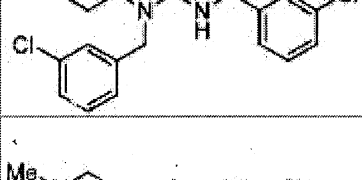
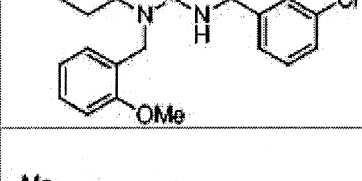
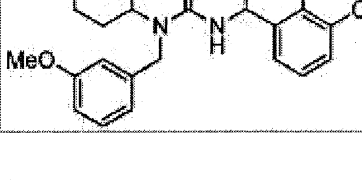
GA48		3-(2-hydroxy-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA49		3-(2-hydroxy-1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA50		1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(pyridin-3-ylmethyl)urea,
GA57		1-(cyclohexylmethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA58		1-isopropyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA59		1-(2-methoxyethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA62		1-(cyclopropylmethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA63		3-(1-(2-metoxynaphtalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA67		3-(2-methoxy-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA68		3-(3-methoxy-1-(naphthalen-1-yl)propyl)-1-methyl-1-(1-

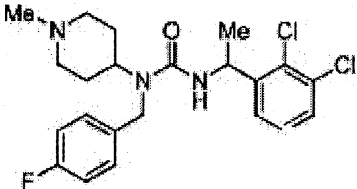
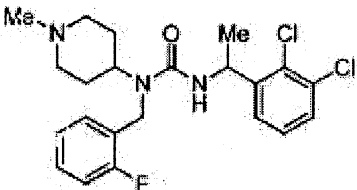
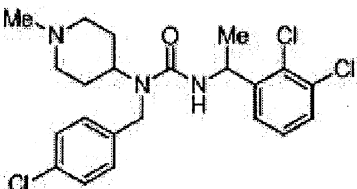
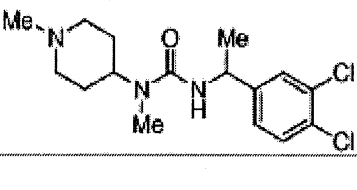
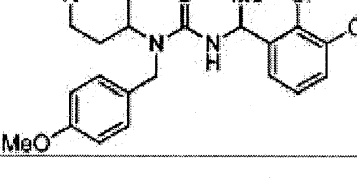
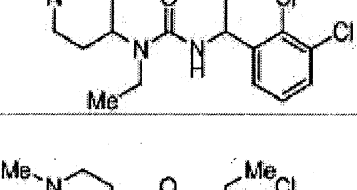
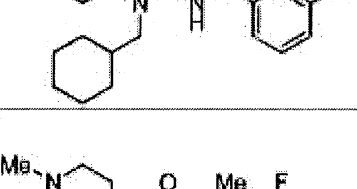
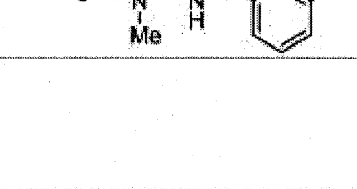
		methylpiperidin-4-yl)ure,
GA69		1-metyl-1-(-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphtalen-1-yl)propyl)ure,
GA73		(S)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphtalen-1-yl)etyl)-1-(pyridin-3-ylmetyl)ure,
GA74		(R)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphtalen-1-yl)etyl)-1-(pyridin-3-ylmetyl)ure,
GA75		1-isobutyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphtalen-1-yl)etyl)ure,
GA76		1-(cyclobutylmetyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphtalen-1-yl)etyl)ure,
GA77		1-butyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphtalen-1-yl)etyl)ure,
GA79		1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphtalen-1-yl)etyl)-1-(pyridin-2-ylmetyl)ure,
GA80		1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphtalen-1-yl)etyl)-1-(pyridin-4-ylmetyl)ure,

GA82		(R)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA83		3-(2-hydroxy-1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)ethyl)-1-metyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA84		3-(2-hydroxy-1-(naphtalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-(pyridin-3-ylmetyl)urea,
GA85		3-(2-metoxy-1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)ethyl)-1-metyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA86		3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-(3-hydroxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA87		1-benzyl-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-3-((R)-1-(naphtalen-1-yl)ethyl)urea,
GA88		1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-metyl-3-((R)-1-(naphtalen-1-yl)ethyl)urea,
GA89		3-(1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)ethyl)-1-metyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA90		(R)-3-(1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)ethyl)-1-metyl-1-(1-

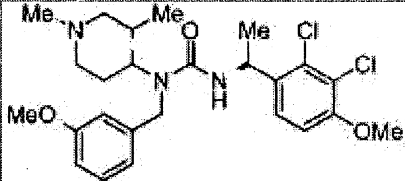
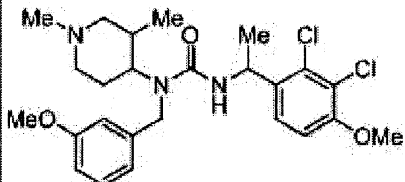
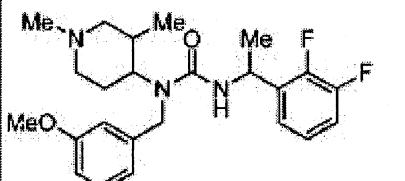
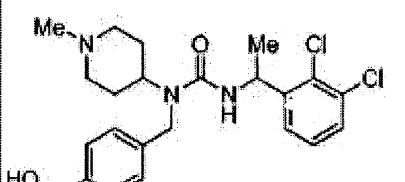
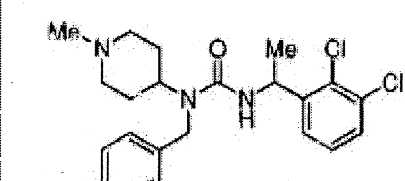
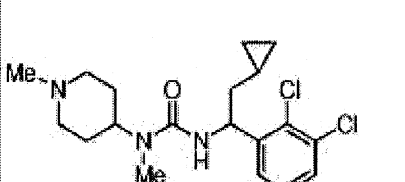
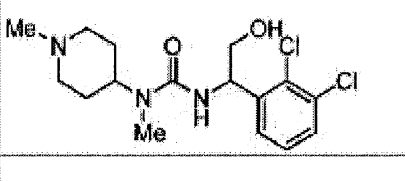
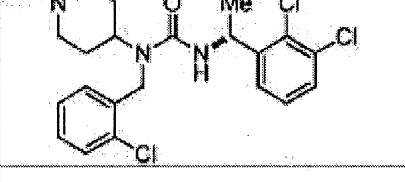
		methylpiperidin-4-yl)ure,
GA91		(S)-3-(1-(4-methoxynaphthalen-1-ylethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA92		3-(1-(4,8-dimethoxynaphthalen-1-ylethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA93		3-(1-(4-(methoxymethoxy)naphthalen-1-ylethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA94		3-(2-(benzyloxy)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA95		(R)-3-(2-(benzyloxy)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA96		(S)-3-(2-(benzyloxy)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA97		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA98		1-benzyl-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA99		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(3-flobenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,

GA100		1-(2-clobenzyl)-3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA101		3-(1-(3,5-diflophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA102		3-(1-(2-clophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA103		3-(1-(3-flophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA104		3-(1-(4-clophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA105		3-(1-(2,4-diflophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA106		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(o-tolyl)ethyl)urea,
GA107		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)ethyl)urea,
GA108		1-(cyclohexylmethyl)-3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,

		
GA109		1-(cyclopropylmethyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA110		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA111		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-(pyridin-3-ylmethyl)urea,
GA112		3-(1-(3-chlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA113		1-benzyl-3-(1-(3-chlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA114		1-(3-clobenzyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA115		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(2-methoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA116		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(3-methoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,

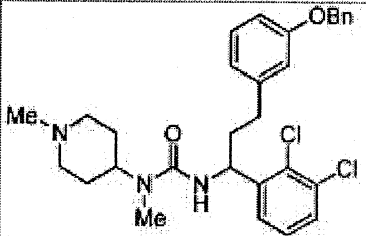
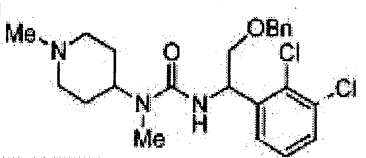
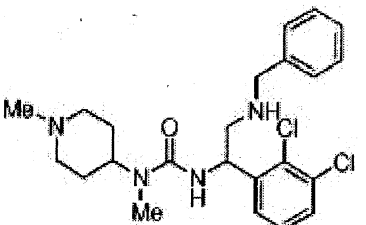
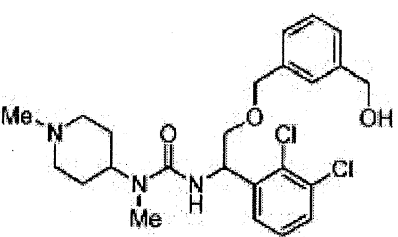
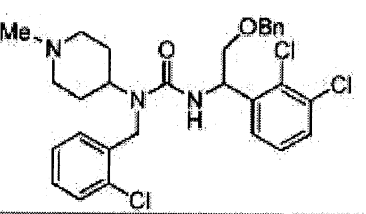
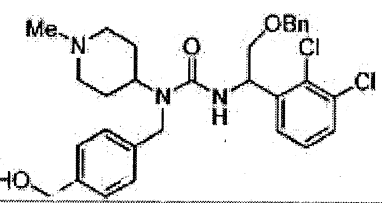
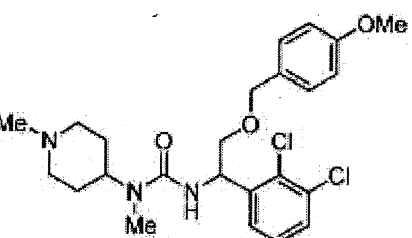
GA117		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(4-florobenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA118		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(2-florobenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA119		1-(4-clobenzyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA120		3-(1-(3,4-dichlorophenyl)ethyl)-1-metyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA121		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(4-metoxibenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA122		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)propyl)-1-etyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA123		1-(cyclohexylmetyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)propyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA124		3-(1-(2,3-diflophenyl)ethyl)-1-metyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA125		1-benzyl-3-(1-(2,3-diflophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,

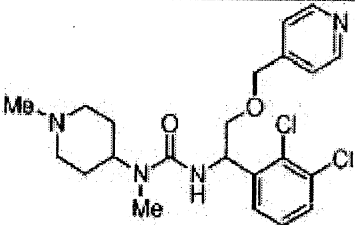
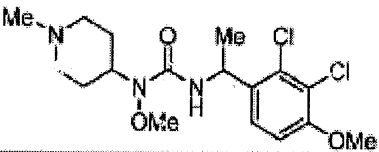
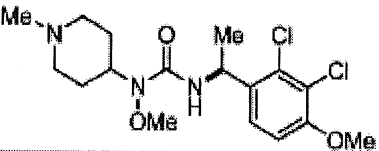
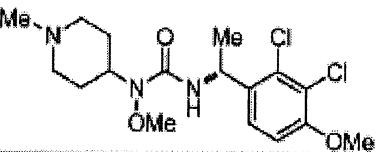
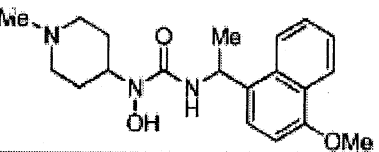
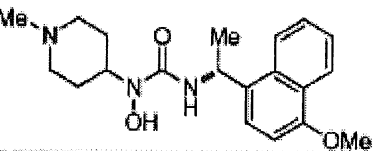
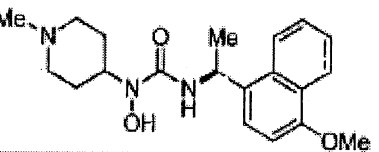
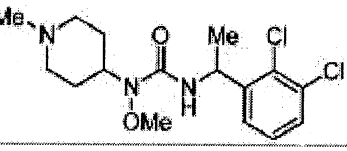
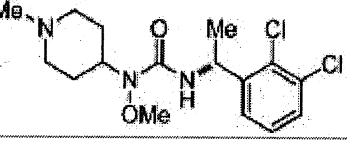
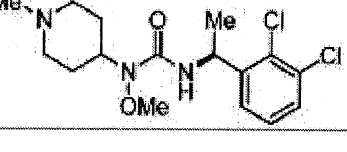
GA126		1-(cyclohexylmethyl)-3-(1-(2,3-difluorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA127		(R)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA128		1-benzyl-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA129		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-methylurea,
GA130		(S)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA131		(R)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA132		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA133		3-((R)-1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-(3-methoxybenzyl)urea,
GA134		3-((S)-1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-(1,3-

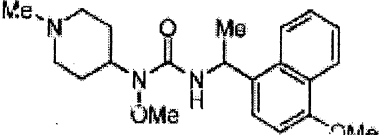
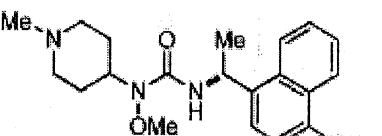
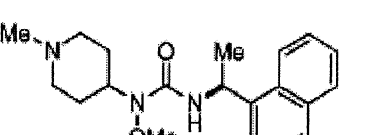
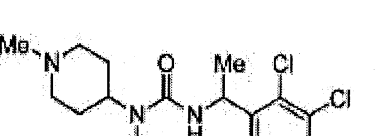
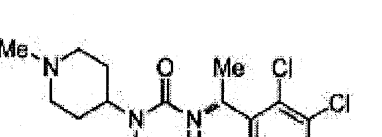
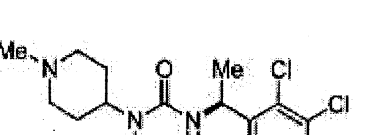
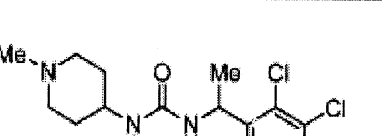
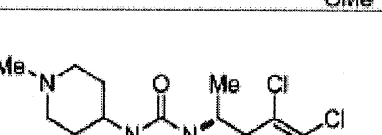
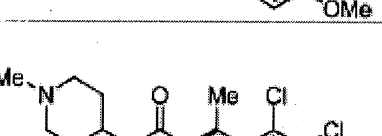
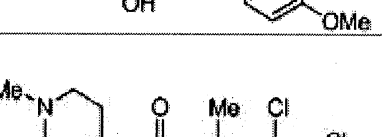
		dimethylpiperidin-4-yl)-1-(3-methoxybenzyl)urea,
GA135		3-(1-(2,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-(3-methoxybenzyl)urea,
GA136		3-(1-(2,3-difluorophenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-(3-methoxybenzyl)urea,
GA137		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(4-(hydroxymethyl)benzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA138		methyl 4-((3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)methyl)benzoate,
GA139		3-(2-cyclopropyl-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA140		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)-2-hydroxyethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA141		(R)-1-(2-clobenzyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA142		(S)-1-(2-clobenzyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,

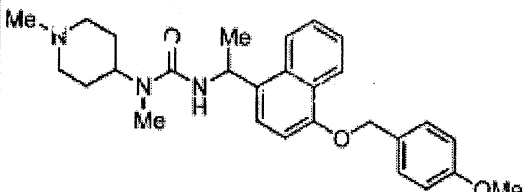
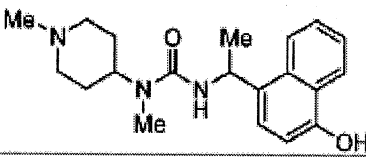
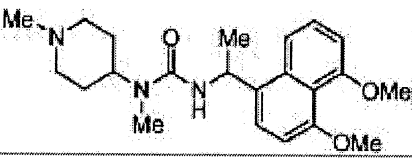
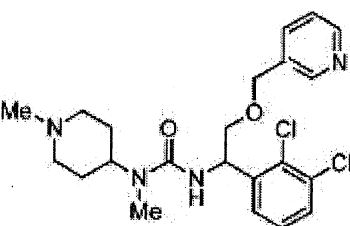
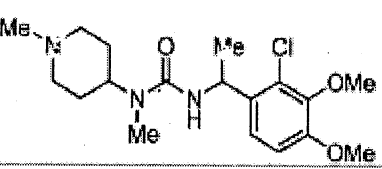
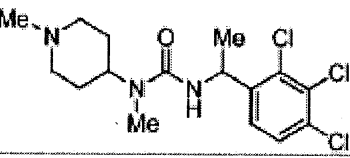
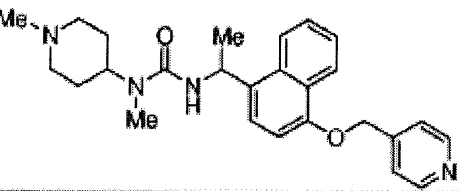
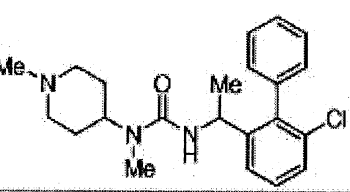
GA143		1-(2-clobenzyl)-3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA144		3-(1-(2,3-dimethoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA145		3-(1-(2,3-difluoro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA146		3-(1-(2,3-diclophenyl)-2-methoxyethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA147		N-(2,3-diclo-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)acetamide,
GA148		3-(1-(4-amino-2,3-diclophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA149		3-(1-(2,3-diclo-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA150		1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)-3-(3-(pyridin-3-yloxy)phenyl)propyl)urea,
GA151		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-

		yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)-3-(pyridin-3-yl)propyl)urea,
GA152		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(3-morpholino-1-(naphthalen-1-yl)propyl)urea,
GA153		1-ethyl-3-(3-(3-methoxyphenyl)-1-(naphthalen-1-yl)propyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA154		3-(3-(3-(benzyloxy)phenyl)-1-(naphthalen-1-yl)propyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA155		1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)-3-(pyridin-3-yl)propyl)urea,
GA156		3-(3-(3-(benzyloxy)phenyl)-1-(naphthalen-1-yl)propyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-(pyridin-3-ylmethyl)urea,
GA157		3-(3-(3-(benzyloxy)phenyl)-1-(2,3-dichlorophenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,

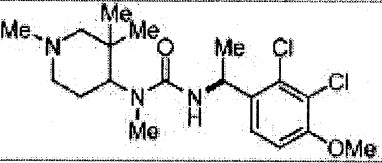
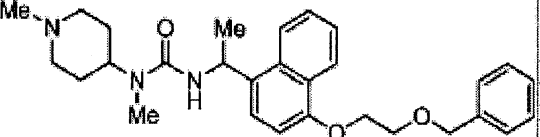
		
GA158		3-(2-(benzyloxy)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA159		3-(2-(benzylamino)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA160		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)-2-((3-(hydroxymethyl)benzyl)oxy)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA161		3-(2-(benzyloxy)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(2-chlorobenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA162		3-(2-(benzyloxy)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(4-(hydroxymethyl)benzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA163		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA164		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethoxy)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,

		
GA165		3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA166		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA167		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA168		1-hydroxy-3-(1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA169		(R)-1-hydroxy-3-(1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA170		(S)-1-hydroxy-3-(1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA171		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA172		(R)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA173		(S)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,

GA174		1-methoxy-3-(1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA175		(R)-1-methoxy-3-(1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA176		(S)-1-methoxy-3-(1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA177		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA178		(R)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA179		(S)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA180		3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA181		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA182		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA183		3-(1-(2,3-dichloro-4-(dimethylamino)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,

GA184		3-(1-(4-((4-methoxybenzyl)oxy)naphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA185		3-(1-(4-hydroxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA186		3-(1-(4,5-dimethoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA187		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)-2-(pyridin-3-ylmethoxy)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA189		3-(1-(2-chloro-3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA190		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(2,3,4-trichlorophenyl)ethyl)urea,
GA191		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(4-(pyridin-4-ylmethoxy)naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA192		3-(1-(6-chloro-[1,1'-biphenyl]-2-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA193		3-(1-(3-chloro-2-(pyridin-4-yl)phenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,

GA194		3-(1-(2,3-dichloro-4-methylphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA195		3-(1-(3-chloro-2-methylphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA196		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)-2-((4-(hydroxymethyl)benzyl)oxy)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA197		3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA198		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA199		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA200		3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA201		3-((R)-1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA202		3-((S)-1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,

		và
GA203		3-(1-(4-(2-(benzyloxy)ethoxy)naphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure.

Các đồng phân

Khi tâm không đối xứng có mặt trong hợp chất có công thức (I), sau đây gọi là hợp chất được bộc lộ, hợp chất này có thể tồn tại ở dạng đồng phân quang học (các chất đồng phân đối quang). Trong một số dạng, hợp chất và chế phẩm được bộc lộ có thể chứa các chất đồng phân đối quang và hỗn hợp, kể cả hỗn hợp racemic của hợp chất có công thức (I). Trong một số dạng, hợp chất có công thức (I) có chứa nhiều hơn một tâm không đối xứng, hợp chất và thành phần được bộc lộ có thể chứa các dạng đồng phân đối quang (chất đồng phân đối quang riêng lẻ và các hỗn hợp của nó) của hợp chất. Khi hợp chất có công thức (I) có chứa một nhóm alkenyl hoặc gốc, đồng phân hình học có thể phát sinh.

Các dạng có tính hỗ biến

Các chế phẩm và hợp chất được bộc lộ bao gồm các dạng có tính hỗ biến của hợp chất có công thức (I). Nơi cấu trúc đồng phân thì có thể hoán chuyển lẫn nhau được thông qua một hàng rào năng lượng thấp, đồng phân có tính hỗ biến ('hiện tượng hỗ biến') có thể xảy ra. Chúng có thể có hình dạng chất mang của proton có tính hỗ biến trong hợp chất có công thức (I) có chứa, ví dụ, imino, keto, hoặc nhóm oxime, hoặc được gọi là hiện tượng hỗ biến hóa trị trong hợp chất có chứa một gốc thơm. Sau đây là một hợp chất duy nhất có thể biểu hiện nhiều hơn một loại đồng phân. Các tỷ lệ khác nhau của chất hỗ biến ở thể rắn và chất lỏng phụ thuộc vào các phân tử thể khác nhau trên phân tử cũng như các kỹ thuật kết tinh đặc biệt được sử dụng để cô lập một hợp chất.

Muối

Các chế phẩm và hợp chất được bộc lộ có thể được sử dụng trong các dạng của các muối có nguồn gốc từ axit vô cơ hay hữu cơ. Tùy thuộc vào hợp chất đặc biệt, một muối của hợp chất có thể được thuận lợi do một hoặc nhiều tính chất vật lý của muối, chẳng hạn như tăng cường sự ổn định trong chế phẩm được ở nhiệt độ và độ ẩm khác nhau, hoặc tính hòa tan đáng mong đợi trong nước hoặc dầu. Trong một số trường hợp, một muối của một hợp chất cũng có thể được sử dụng như là một sự trợ giúp trong sự điện ly, lọc, và/hoặc tách của hợp chất.

Khi mà muối được dự định dùng cho một bệnh nhân (như trái ngược với, ví dụ, được sử dụng trong trong phạm vi ống nghiệm), muối tốt hơn là chế phẩm được được dùng.

Thuật ngữ "muối được dụng" đề cập đến một muối được điều chế bằng cách kết hợp một hợp chất, chẳng hạn như hợp chất được bộc lộ, với một axit có anion, hoặc một bazơ có cation, thường được coi là thích hợp cho sự tiêu thụ của con người. Muối được dụng đặc biệt hữu ích như sản phẩm của các phương pháp được bộc lộ bởi vì độ hòa tan dung dịch nước lớn của nó liên quan đến hợp chất gốc. Để sử dụng trong y học, các muối của hợp chất được bộc lộ là "muối được dụng" không độc hại. Muối là bao trùm thuật ngữ "muối được dụng" đề cập đến muối không độc hại của hợp chất được bộc lộ mà thường được điều chế bởi phản ứng không có bazơ với một axit hữu cơ hoặc vô cơ thích hợp.

Các muối bổ sung axit được dụng phù hợp của hợp chất được bộc lộ, khi có thể bao gồm những chất có nguồn gốc từ các axit vô cơ, chẳng hạn như clohydric, hydrobromic, flohydric, boric, floboric, phosphoric, metaphosphoric, nitric, cacbonic, sulfonic, và axit sulfuric và axit hữu cơ như axetic, benzensulfonic, benzoic, xitric, etansulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, isothionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, metansulfonic, triflometansulfonic, suxinic, oluensulfonic, tartaric, và axit trifloaxetic. Axit hữu cơ phù hợp thường bao gồm, ví dụ, aliphatic, xycloaliphatic, aromatic, araliphatic, heterocyclic, cacboxylic, và các lớp sulfonic của axit hữu cơ.

Ví dụ cụ thể của các axit hữu cơ phù hợp bao gồm axetat, trifloaxetat, format, propionat, suxinat, glycolat, gluconat, digluconat, lactat, malat, axit tartaric, xitrat, ascorbat, glucuronat, maleat, fumarat, pyruvat, aspartat, glutamat, benzoat, axit anthranilic, mesylat, stearat, salixylat, p-hydroxybenzoat, phenylaxetat, mandelat, embonat (pamoat), metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, pantothenat, toluensulfonat, 2-hydroxyetansulfonat, sufanilat, xyclohexylaminosulfonat, algenic, axit β -hydroxybutyric, galactarat, galacturonat, adipat, alginat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, xyclopentanepropionat, dodexylsulfat, glycoheptanoat, glycerophotphat, heptanoat, hexanoat, nicotinat, 2-naphtalesulfonat, oxalat, palmoat, pectinat, 3-phenylpropionat, picrat, pivalat, thiocyanat, tosylat, và undecanoat.

Hơn nữa, khi hợp chất được bộc lộ mang một gốc axit, muối được dụng thích hợp của nó có thể bao gồm các muối kim loại kiềm, như muối natri hoặc muối kali, muối kim loại kiềm thổ, ví dụ như, đồng, canxi hoặc muối magiê; và muối hình thành với phối tử hữu cơ phù hợp, ví dụ như, muối amoni bậc bốn. Trong một số dạng, muối bazơ được hình thành từ các bazơ mà tạo thành muối không độc hại, bao gồm nhôm, arginin, benzathin, colin, dietylamin, diolamin, glyxin, lysin, meglumin, olamin, trometamin và các muối kẽm.

Các muối hữu cơ có thể được làm từ muối amin bậc hai, bậc ba hoặc bậc bốn, chẳng hạn như trometamin, dietylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain, colin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin (-metylglucamin), và procain. Các nhóm chứa nitơ có tính bazơ có thể được bậc bốn hóa với các tác nhân như alkyl thấp hơn (C1-C6) halogen (ví dụ, metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua, và iot), dyakyl sulfat (ví dụ, dimetyl, dietyl, dibutyl, và diamyl sulfat), halogen chuỗi dài (ví dụ, decyl, lauryl, myristyl, và clorua stearyl, bromua, và iot), arylalkyl halogen (ví dụ, benzyl và phenetyl bromua), và những chất khác. Trong một số dạng, các muối hemi của axit và bazơ cũng có thể được hình thành, ví dụ, muối hemisulfat và hemicanxi. Hợp chất được bộc lộ có thể tồn tại ở cả dạng solvat hóa và không solvat hóa. "Solvat" được sử dụng trong tài liệu này là một dung dịch khan hoặc thể phân tán trong đó có một sự kết hợp

liên kết không cộng hóa trị hoặc dễ dàng phân tán giữa các biện pháp dung môi và chất hòa tan, hoặc phân tán và pha phân tán.

Sơ đồ tổng hợp chung

Hợp chất của công thức (I) (và hợp chất khác được bộc lộ), hoặc muối được dụng hoặc các sản phẩm cộng, có thể được điều chế bằng các phương pháp như được minh họa bằng các ví dụ được mô tả trong phần "Ví dụ", cùng với các phương pháp tổng hợp được biết đến trong kỹ thuật hóa học hữu cơ, hoặc sửa đổi và làm dẫn xuất quen thuộc với những người có trình độ thông thường trong kỹ thuật. Các nguyên liệu ban đầu được sử dụng ở đây là sẵn có về phương diện thương mại hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp thông thường được biết đến trong kỹ thuật (ví dụ như những phương pháp được bộc lộ trong các sách tham khảo tiêu chuẩn như là "Compendium of Organic Synthesis Methods, Vol. I-VI" (xuất bản bởi Wiley-Interscience). Phương pháp được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn, được mô tả dưới đây. Trong bất kỳ của các trình tự tổng hợp sau đây có thể là cần thiết và/hoặc mong muốn để bảo vệ các nhóm nhạy cảm hay phản ứng trên bất kỳ của các phân tử có liên quan. Điều này có thể được thực hiện bằng phương pháp của các nhóm bảo vệ thông thường, như được mô tả trong "T. W. Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1981"; "T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991", "T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1999", và "P. G. M. Wuts and T.W.Greene, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 2006". Sự tách riêng ra và làm sạch các sản phẩm được thực hiện bằng trình tự tiêu chuẩn, được biết là một nhà hóa học về kỹ năng thông thường.

Định nghĩa thuật ngữ

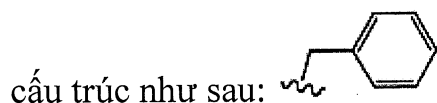
Thuật ngữ "alkyl" đề cập đến phần tử thể hydrocacbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh bão hòa (tức là, một phần tử thể được lấy từ một hydrocacbon bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro) có chứa từ một đến 20 nguyên tử cacbon;

trong một phương án từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Theo một phương án khác, từ một đến mười nguyên tử cacbon; theo một phương án khác, từ một đến sáu nguyên tử cacbon; và theo một phương án khác nữa, từ một đến bốn nguyên tử cacbon.

Ví dụ về các phần tử thể như vậy bao gồm methyl, ethyl, propyl (bao gồm cả n-propyl và isopropyl), butyl (bao gồm cả n-butyl, isobutyl, sec-butyl và tert-butyl), pentyl, iso-amyl, hexyl và chất tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl" đề cập đến phần tử thể hydrocacbyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có chứa một hoặc nhiều liên kết đôi và từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon; theo một phương án khác, từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon; theo một phương án khác, từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và trong một phương án khác nữa, từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các alkenyl bao gồm etenyl (còn được gọi là nhựa vinyl), allyl, propenyl (bao gồm 1-propenyl và 2-propenyl) và butenyl (bao gồm 1-butenyl, 2-butenyl và 3-butenyl). Thuật ngữ "alkenyl" bao trùm phần tử thể có các hướng "cis" và "trans", hoặc cách khác, các hướng "E" và "Z".

Thuật ngữ "benzyl" đề cập đến gốc methyl được thế bằng phenyl, tức là,



Thuật ngữ "vòng cacboxyclic" chỉ vòng bão hòa, vòng bão hòa một phần, hoặc vòng thơm có chứa từ 3 đến 14 vòng nguyên tử cacbon ("vòng nguyên tử" là những nguyên tử liên kết với nhau để tạo thành vòng). Vòng cacboxyclic thường chứa từ 3 đến 10 vòng nguyên tử cacbon. Ví dụ như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclopentadienyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, và phenyl. "Hệ vòng cacboxyclic" cũng có thể là 2 hoặc 3 vòng hợp nhất với nhau, chẳng hạn như naphtalenyl, tetrahydronaphtalenyl (còn được gọi là "tetralinyl"), indenyl, isoindenyl, indanyl, bixyclodecanyl, antraxenyl, phenantren, benzonaphtenyl (còn được gọi là "phenalenyl"), fluorenyl, và decaliny.

Thuật ngữ "vòng dị vòng" đề cập đến vòng bão hòa, vòng bão hòa một phần, hoặc vòng thơm có chứa từ 3 đến 14 vòng nguyên tử ("vòng nguyên tử" là những nguyên tử liên kết với nhau để tạo thành vòng), trong đó có ít nhất một trong những vòng nguyên tử là một dị nguyên đó là oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh, với các vòng nguyên tử còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm cacbon, oxy, nitơ và lưu huỳnh.

Thuật ngữ "xycloalkyl" đề cập tới vòng thế cacbon bão hòa có từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon. Theo một phương án, một phần tử thế xycloalkyl có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các xycloalkyl bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

Thuật ngữ "xycloalkyl" cũng bao gồm các phần tử thế hợp nhất thành một vòng thơm C_6-C_{10} hoặc một dị nguyên vòng 5-10 phân tử, trong đó một nhóm có một nhóm xycloalkyl hợp nhất như một phần tử thế liên kết với một nguyên tử cacbon của nhóm xycloalkyl. Khi một nhóm xycloalkyl hợp nhất được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế, một hoặc nhiều phần tử thế, trừ khi có quy định khác, là mỗi chất liên kết với nguyên tử cacbon của nhóm xycloalkyl. Vòng thơm C_6-C_{10} hợp nhất hoặc một dị nguyên vòng 5-10 phân tử có thể được tùy ý được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, hoặc = O.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" đề cập tới một vòng thế cacbocyclic một phần không no có từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon, thường là từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Ví dụ về các xycloalkenyl bao gồm xyclobutenyl, xyclopentenyl, và xyclohexenyl.

Một xycloalkyl hoặc xycloalkenyl có thể là một vòng đơn, mà thường chứa 3-6 vòng nguyên tử. Ví dụ như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclopentadienyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xyclohexadienyl, và phenyl. Ngoài ra, 2 hoặc 3 vòng có thể hợp nhất với nhau, chẳng hạn như bixyclodecanyl và decaliny.

Thuật ngữ "aryl" đề cập đến một phần tử thế thơm có chứa một vòng hoặc hai hoặc ba vòng hợp nhất. Các phần tử thế aryl có thể có 6-18 nguyên tử

cacbon. Ví dụ, các phần tử thế aryl có thể có 6-14 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "aryl" có thể đề cập đến phần tử thế như phenyl, naphthyl và antraxenyl. Thuật ngữ "aryl" cũng bao gồm các phần tử thế như phenyl, naphthyl và antraxenyl hợp nhất thành một vòng cacboxyclic C_4 - C_{10} , chẳng hạn như một vòng cacboxyclic C_5 hoặc C_6 , hoặc dị vòng 4 - 10 phân tử, trong đó một nhóm có một nhóm aryl hợp nhất như một phần tử thế liên kết với một cacbon thom của nhóm aryl. Khi một nhóm aryl hợp nhất được thế bằng một trong nhiều phần tử thế, một hoặc nhiều phần tử thế, trừ khi có quy định khác, là mỗi chất liên kết với một cacbon thom của nhóm aryl hợp nhất. Sự hợp nhất vòng cacboxyclic C_4 - C_{10} , hoặc dị vòng 4-10 phân tử có thể được tùy ý được thế bằng halogen, C_1 - C_6 alkyl, C_3 - C_{10} xycloalkyl, hoặc = O. Ví dụ về các nhóm aryl bao gồm như phenyl, naphtalenyl, tetrahydronaphtalenyl (còn được gọi là "tetralinyl"), indenyl, isoindenyl, indanyl, antraxenyl, phenantrenyl, benzonaphtenyl (còn được gọi là "phenalenyl"), và fluorenyl.

Trong một số trường hợp, số lượng các nguyên tử cacbon trong một phần tử thế hydrocacbyl (ví dụ, alkyl, alkenyl, xycloalkyl, xycloalkenyl, aryl, v.v) được chỉ định bởi các tiền tố " C_x - C_y ," trong đó x là số lượng tối thiểu và y là số lượng tối đa của các nguyên tử cacbon trong các phần tử thế. Vì vậy, ví dụ, " C_1 - C_6 -alkyl" đề cập đến một phần tử thế alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Minh họa thêm, C_3 - C_6 -xycloalkyl đề cập đến xycloalkyl bão hòa chứa từ 3 đến 6 vòng nguyên tử cacbon.

Trong một số trường hợp, số lượng các nguyên tử trong một phần tử thế có vòng chứa một hoặc nhiều dị nguyên (ví dụ, heteroaryl hoặc heteroxycloalkyl) được chỉ định bởi các tiền tố "nhóm X-Y", trong đó trong đó x là số lượng tối thiểu và y là số lượng tối đa của các nguyên tử hình thành gốc vòng của các phần tử thế. Vì vậy, ví dụ, 5-8 phân tử heteroxycloalkyl đề cập đến một heteroxycloalkyl chứa 5-8 nguyên tử, trong đó có một hoặc nhiều dị nguyên, trong các gốc vòng của heteroxycloalkyl.

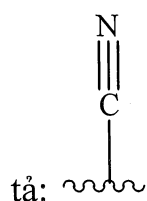
Thuật ngữ "hydro" là phần tử thế hydro, và có thể được mô tả như -H.

Thuật ngữ "hydroxy" đề cập tới $-OH$. Khi được sử dụng kết hợp với một (các) thuật ngữ khác, tiền tố "hydroxy" chỉ ra rằng các phần tử thế mà các tiền tố được gắn được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế hydroxy. Hợp chất mang cacbon mà một hoặc nhiều phần tử thế hydroxy bao gồm, ví dụ, rượu, enol và phenol.

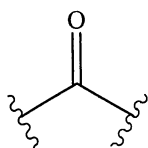
Thuật ngữ "hydroxyalkyl" đề cập đến một alkyl được thế bằng ít nhất một phần tử thế hydroxy. Ví dụ về các hydroxyalkyl bao gồm hydroxymetyl, hydroxyetyl, hydroxypropyl và hydroxybutyl.

Thuật ngữ "nitro" có nghĩa là $-NO_2$.

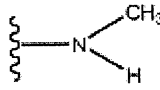
Thuật ngữ "xyano" (còn được gọi là "nitril") $-CN$, cũng có thể được mô

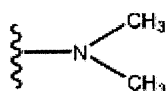


Thuật ngữ "cacbonyl" có nghĩa là $-C(O)-$, cũng có thể được mô tả như:

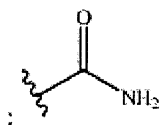


Thuật ngữ "amin" đề cập tới $-NH_2$.

Thuật ngữ "alkylamin" đề cập tới một nhóm amin, trong đó ít nhất một chuỗi alkyl được liên kết với nitơ amin ở vị trí của một nguyên tử hydro. Ví dụ về các phần tử thế alkylamin bao gồm monoalkylamin như metylamin (được minh họa bằng công thức $-NH(CH_3)$), mà cũng có thể được mô tả:  và dialkylamin như dimetylamin, (được minh họa bằng công thức $-N(CH_3)_2$), mà cũng có thể được mô tả:



Thuật ngữ "amincacbonyl" có nghĩa là $-C(O)-NH_2$, cũng có thể được mô tả



Thuật ngữ "halogen" là flo (mà có thể được ký hiệu là -F), clo (mà có thể được ký hiệu là -Cl), brom (mà có thể được ký hiệu là -Br), hoặc i-ốt (mà có thể được ký hiệu là -I). Theo một phương án, halogen là clo. Theo phương án khác, halogen là một flo.

Tiền tố "halo" chỉ ra rằng các phần tử thế mà các tiền tố được gắn được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen được chọn độc lập. Ví dụ, haloalkyl đề cập đến một alkyl được thế bằng ít nhất một phần tử thế halogen. Có nhiều hơn một hydro được thế bằng các halogen, các halogen có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ về các haloalkyl bao gồm clometyl, diclometyl, difloclometyl, dicloflometyl, triclometyl, 1-brometyl, flometyl, diflometyl, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl, difloetyl, pentaflloetyl, diflopropyl, diclopropyl, và heptafllopropyl. Minh họa thêm, "haloalkoxy" đề cập đến một alkoxy được thế bằng ít nhất một phần tử thế halogen. Ví dụ về các phần tử thế haloalkoxy bao gồm clometoxy, 1-brometoxi, flometoxi, diflometoxi, triflometoxyl (còn được gọi là "perflometyloxy"), và 2,2,2-trifloetoxi. Nó phải được công nhận rằng nếu một phần tử thế được thế bởi nhiều hơn một phần tử thế halogen, những phần tử thế halogen có thể giống hoặc khác nhau (trừ khi có quy định khác).

Tiền tố "perhalo" chỉ ra rằng mỗi phần tử thế hydro trên các phần tử thế mà các tiền tố được gắn được thế bằng một phần tử thế halogen lựa chọn độc lập. Nếu tất cả các phần tử thế halogen giống hệt nhau, các tiền tố có thể xác định các phần tử thế halogen. Vì vậy, ví dụ, thuật ngữ "perflo" có nghĩa là tất cả phần tử thế hydro trên các phần tử thế mà các tiền tố được gắn được thế bằng một phần tử thế flo. Để minh họa, thuật ngữ "perfloalkyl" đề cập đến một phần tử thế alkyl trong đó một phần tử thế flo là ở vị trí của mỗi phần tử thế hydro. Ví dụ về các phần tử thế perfloalkyl bao gồm triflometyl ($-\text{CF}_3$), perflobutyl, perfloisopropyl, perflododexyl, và perflodecyl. Để minh họa thêm, thuật ngữ "perfloalkoxy" đề cập đến một phần tử thế alkoxy trong đó mỗi phần tử thế hydro được thế bằng một phần tử thế flo. Ví dụ về các phần tử thế perfloalkoxy

bao gồm triflometoxy ($-\text{O}-\text{CF}_3$), perflubutoxy, perfloisopropoxy, perflododecoxy, và perflodecoxy.

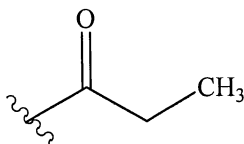
Thuật ngữ "oxo" là $=\text{O}$.

Thuật ngữ "oxy" đề cập đến một phần tử thế Ete, và có thể được mô tả như $-\text{O}-$.

Thuật ngữ "alkoxy" đề cập đến một alkyl liên kết với một oxy, mà cũng có thể được trình bày như là $-\text{O}-\text{R}$, trong đó R tương ứng với các nhóm alkyl. Ví dụ về các alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy và butoxy.

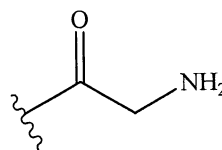
Thuật ngữ "alkylthio" có nghĩa là $-\text{S}-\text{alkyl}$. Ví dụ, "methylthio" là $-\text{S}-\text{CH}_3$. Các ví dụ khác về alkylthio bao gồm ethylthio, propylthio, butylthio, và hexylthio.

Thuật ngữ "alkylcarbonyl" có nghĩa là $-\text{C}(\text{O})-\text{alkyl}$. Ví dụ, "ethylcarbonyl"



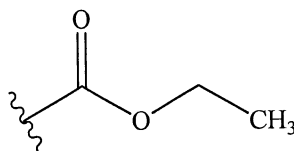
có thể được mô tả như . Các ví dụ về các alkylcarbonyl khác bao gồm methylcarbonyl, propylcarbonyl, butylcarbonyl, pentylcarbonyl, và hexylcarbonyl.

Thuật ngữ "aminoalkylcarbonyl" có nghĩa là $-\text{C}(\text{O})-\text{alkyl}-\text{NH}_2$. Ví dụ,



"aminomethylcarbonyl" có thể được mô tả như:

Thuật ngữ "alkoxycarbonyl" có nghĩa là $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{alkyl}$. Ví dụ,



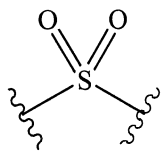
"ethoxycarbonyl" có thể được mô tả như: . Các ví dụ về các alkoxycarbonyl khác bao gồm metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propoxycarbonyl, butoxycarbonyl, pentoxycarbonyl, và hexyloxycarbonyl. Theo phương án khác, nơi mà các nguyên tử cacbon của carbonyl được gắn với một nguyên tử cacbon của một alkyl bậc hai, nhóm chức thu được là một este.

Các thuật ngữ "thio" và "thia" có nghĩa là một nguyên tử lưu huỳnh hóa trị II và một phần tử thế này có thể được mô tả như -S-. Ví dụ, một thioete được trình bày như là "alkyl-thio-alkyl" hoặc, cách khác, alkyl-S-alkyl.

Thuật ngữ "thiol" đề cập đến một phần tử thế sulfhydryl, và có thể được mô tả như -SH.

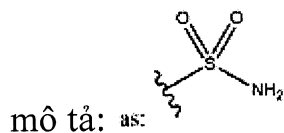
Thuật ngữ "thion" đề cập đến = S.

Thuật ngữ "sulfonyl" đề cập tới $-S(O)_2-$, mà cũng có thể được mô tả như:



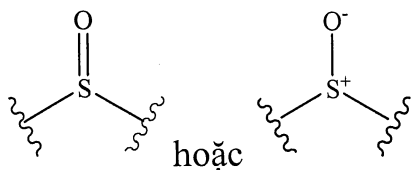
Vì vậy, ví dụ, "alkyl-sulfonyl-alkyl" là alkyl- $S(O)_2$ -alkyl. Các ví dụ về các alkylsulfonyl bao gồm metylsulfonyl, etylsulfonyl, và propylsulfonyl.

Thuật ngữ "aminsulfonyl" có nghĩa là $-S(O)_2-NH_2$, mà cũng có thể được



mô tả:

Thuật ngữ "sulfinyl" hay "sulfoxido" có nghĩa là $-S(O)-$, mà cũng có thể được mô tả như:



Vì vậy, ví dụ, "alkylsulfinylalkyl" hoặc "alkylsulfoxidoalkyl" là alkyl- $S(O)$ -alkyl. Nhóm alkylsulfinyl để dẫn chứng bao gồm metylsulfinyl, etylsulfinyl, butylsulfinyl, và hexylsulfinyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" đề cập đến một cấu trúc vòng bão hòa hoặc bão hòa một phần có chứa tổng cộng 3 đến 14 vòng nguyên tử. Ít nhất một trong các vòng nguyên tử là một dị nguyên (tức là, oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh), với các vòng nguyên tử còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm cacbon, oxy, nitơ và lưu huỳnh. Một heteroxycloalkyl ngoài ra có thể bao gồm 2 hoặc 3 vòng hợp nhất với nhau, trong đó ít nhất một vòng như vậy có chứa một dị nguyên như một vòng nguyên tử (ví dụ, nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh). Trong một nhóm có một phần tử thế heteroxycloalkyl, các vòng nguyên tử của phần tử thế

heteroxycloalkyl được liên kết với nhóm có thể là ít nhất một dị nguyên, hoặc nó có thể là một vòng nguyên tử cacbon, nơi mà các vòng nguyên tử cacbon có thể trong cùng vòng như ít nhất một dị nguyên hoặc trong trường hợp vòng nguyên tử cacbon có thể là trong vòng khác nhau từ ít nhất một dị nguyên. Tương tự, nếu phần tử thể heteroxycloalkyl là lần lượt thay thế bằng một nhóm hoặc phần tử thể, nhóm hoặc phần tử thể có thể được liên kết với ít nhất một dị nguyên, hoặc nó có thể được liên kết với một vòng nguyên tử cacbon, nơi mà các vòng nguyên tử cacbon có thể là vòng tương tự như ít nhất một dị nguyên hoặc trong trường hợp vòng nguyên tử cacbon có thể là trong vòng khác nhau từ ít nhất một dị nguyên.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" cũng bao gồm các phần tử thể được hợp nhất thành một vòng thơm C_6-C_{10} hoặc một vòng dị nguyên 5-10 phân tử, trong đó một nhóm có một nhóm heteroxycloalkyl hợp nhất như một phần tử thể liên kết với một dị nguyên của nhóm heteroxycloalkyl hoặc với nguyên tử cacbon của nhóm heteroxycloalkyl. Khi một nhóm heteroxycloalkyl hợp nhất như được thế bằng một trong nhiều phần tử thể, một hoặc nhiều phần tử thể, trừ khi có quy định khác, là mỗi chất được liên kết với một dị nguyên của nhóm heteroxycloalkyl hoặc với nguyên tử cacbon của nhóm heteroxycloalkyl. Vòng thơm C_6-C_{10} hợp nhất hoặc một vòng dị nguyên 5-10 phân tử có thể được tùy ý được thế bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, hoặc =O.

Thuật ngữ "heteroaryl" đề cập đến một cấu trúc vòng thơm có chứa từ 5 đến 14 vòng nguyên tử trong đó có ít nhất một trong các vòng nguyên tử là một dị nguyên (tức là, oxy, nitơ, hoặc lưu huỳnh), với các vòng nguyên tử còn lại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm cacbon, oxy, nitơ và lưu huỳnh. Một heteroaryl có thể là một vòng đơn hoặc 2 hoặc 3 vòng hợp nhất. Ví dụ về các phần tử thể heteroaryl bao gồm vòng thế 6 phân tử như pyridyl, pyrazyl, pyrimidinyl, và pyridazinyl; vòng thế 5 phân tử như triazolyl, imidazolyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5-, hoặc 1,3,4-oxadiazolyl và isothiazolyl, vòng thế hợp nhất 6/5 phân tử như benzothiofuranyl, isobenzothiofuranyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, purinyl,

và antranilyl; và vòng hợp nhất 6/6-phân tử như quinolinyl, isoquinolinyl, xinolinyl, quinazolinyl, và 1,4-benzoxazinyl. Trong một nhóm có một phân tử thể heteroaryl, các vòng nguyên tử của phân tử thể dị vòng được liên kết với nhóm có thể là ít nhất một dị nguyên, hoặc nó có thể là một vòng nguyên tử cacbon, nơi mà các vòng nguyên tử cacbon có thể trong cùng vòng như ít nhất một dị nguyên hoặc trong trường hợp vòng nguyên tử cacbon có thể là trong một vòng khác nhau từ ít nhất một dị nguyên. Tương tự, nếu phân tử thể heteroaryl là lần lượt thay thế bằng một nhóm hoặc phân tử thể, nhóm hoặc phân tử thể có thể được liên kết với ít nhất một dị nguyên, hoặc nó có thể được liên kết với một vòng nguyên tử cacbon, nơi mà các vòng nguyên tử cacbon có thể trong vòng giống nhau như ít nhất một dị nguyên hoặc trong trường hợp vòng nguyên tử cacbon có thể trong vòng khác nhau từ ít nhất một dị nguyên. Thuật ngữ "heteroaryl" cũng bao gồm pyridyl N-oxit và các nhóm có chứa một vòng N-oxit pyridin.

Ví dụ về các đơn vòng heteroaryl bao gồm furanyl, dihydrofuranyl, tetrahydrofuranyl, thiophenyl (còn được gọi là "thiofuranyl"), dihydrothiophenyl, tetrahydrothiophenyl, pyrolyl, isopyrolyl, pyrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolyl, isoimidazolyl, imidazolinyl, Imidazolidinyl, pyrazolyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, triazolyl, tetrazolyl, dithiolyl, oxathiolyl, oxazolyl, isoxazolyl, tiazolyl, isothiazolyl, thiazolinyl, isothiazolinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, thiaodiazolyl, oxathiazolyl, oxadiazolyl (bao gồm cả oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl (còn được gọi là "azoximyl"), 1,2,5-oxadiazolyl (còn được gọi là "furazanyl"), hoặc 1,3,4-oxadiazolyl), oxatriazolyl (bao gồm 1,2,3,4-oxatriazolyl hay 1,2,3,5-oxatriazolyl), dioxazolyl (bao gồm 1,2,3-dioxazolyl, 1,2,4-dioxazolyl, 1,3,2-dioxazolyl, hoặc 1,3,4-dioxazolyl), oxathiazolyl, oxathiolyl, oxathiolanyl, pyranyl (bao gồm cả 1,2-pyranyl hoặc 1,4-pyranyl), dihydropyranyl, pyridinyl (còn được gọi là "azinyl"), piperidinyl, diazinyl (bao gồm cả pyridazinyl (còn được gọi là "1,2-diazinyl"), pyrimidinyl (còn được gọi là "1,3-diazinyl" hoặc "pyrimidyl"), hoặc pyrazinyl (còn được gọi là "1,4-diazinyl")), piperazinyl, triazinyl (bao gồm cả s-triazinyl (còn được gọi là

"1,3,5-triazinyl"), như-triazinyl (còn được gọi 1,2,4-triazinyl), và v-triazinyl (còn được gọi là "1,2,3-triazinyl")), oxazinyl (bao gồm 1,2,3-oxazinyl, 1, 3,2-oxazinyl, 1,3,6-oxazinyl (còn được gọi là "pentoxazolyl"), 1,2,6-oxazinyl, hoặc 1,4-oxazinyl), isoxazinyl (bao gồm o-isoxazinyl hoặc p-isoxazinyl), oxazolidinyl, isoxazolidinyl, oxathiazinyl (bao gồm 1,2,5-oxathiazinyl hoặc 1,2,6-oxathiazinyl), oxadiazinyl (Bao gồm 1,4,2-oxadiazinyl hoặc 1,3,5,2-oxadiazinyl), morpholiny, azepiny, oxepiny, thiepiny, và diazepiny.

Ví dụ về 2 vòng hợp nhất heteroaryl bao gồm, indoliziny, pyrindiny, pyranopyroly, 4H-quinoliziny, puriny, naphthyridiny, pyridopyridiny (bao gồm cả pyrido [3,4-b]-pyridiny, pyrido [3,2-b]-pyridiny, hoặc pyrido [4,3-b]-pyridiny), và pteridiny, indoly, isoindoly, indoleniny, isoindazolyl, benzaziny, phthalaziny, quinoxaliny, quinazoliny, benzodiaziny, benzopyrany, benzothiopyrany, benzoxazolyl, indoxaziny, antranily, benzodioxolyl, benzodioxany, benzoxadiazolyl, benzofurany, isobenzoiurany, benzothienyl, isobenzothienyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzoxaziny, benzisoxaziny, và tetrahydroisoquinoliny.

Ví dụ về các heteroaryl 3 vòng hợp nhất hoặc heteroxycloalkyl bao gồm 5,6-dihydro-4H-imidazo [4,5, 1-ij] quinolin, 4,5-dihydroimidazo [4,5, 1-hi] indol, 4,5,6,7-tetrahydroimidazo [4,5, 1-jk] [1] benzazepin, và dibenzofurany.

Ví dụ khác về heteroaryl vòng hợp nhất bao gồm heteroaryl hợp nhất bazơ như indoly, isoindoly (còn được gọi là "isobenzazolyl" hoặc "pseudoisoindoly"), indoleniny (còn được gọi là "pseudoindoly"), isoindazolyl (còn được gọi là "benzpyrazolyl"), benzaziny (bao gồm cả quinoliny (còn được gọi là "1-benzaziny") hoặc isoquinoliny (còn được gọi là "2-benzaziny")), phthalaziny, quinoxaliny, quinazoliny, benzodiaziny (bao gồm cả xinoliny (còn được gọi là "1, 2-benzodiaziny") hoặc quinazoliny (còn được gọi là "1,3 benzodiaziny")), benzopyrany (kể cả "chromany" hoặc "isochromany"), benzothiopyrany (còn được gọi là "thiochromany"), benzoxazolyl, indoxaziny (còn được gọi là "benzisoxazolyl"), antranily,

benzodioxolyl, benzodioxanyl, benzoxadiazolyl, benzofuranyl (còn được gọi là "coumaronyl"), isobenzoiuranyl, benzothienyl (còn được gọi là "benzothiophenyl", "thionaphtenyl", hoặc "benzothiofuranyl"), isobenzothienyl (còn được gọi là "isobenzothiophenyl", "isothionaphtenyl", hoặc isobenzothiofuranyl"), benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzimidazolyl, benzotriazolyl, benzoxazinyl (bao gồm cả 1,3,2-benzoxazinyl, 1,4,2-benzoxazinyl, 2,3,1-benzoxazinyl, hoặc 3,1,4-benzoxazinyl), benzisoxazinyl (bao gồm cả 1,2-benzisoxazinyl hoặc 1,4-benzisoxazinyl), tetrahydroisoquinoliny, carbazolyl, xanthenyl, và acridinyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" cũng bao gồm các phần tử thể như pyridyl và quinoliny, được hợp nhất thành một vòng cacboxyclic C_4-C_{10} , chẳng hạn như một vòng cacboxyclic C_5 hoặc C_6 , hoặc dị vòng 4 - 10 phân tử, trong đó một nhóm có một nhóm aryl hợp nhất như một phần tử thể được liên kết với một cacbon thơm của nhóm dị vòng hoặc một dị nguyên của nhóm dị vòng. Khi một nhóm dị vòng hợp nhất được thể bằng một trong nhiều phần tử thể, một hoặc nhiều phần tử thể, trừ khi có quy định khác, mỗi chất được liên kết với một cacbon thơm của nhóm dị vòng hoặc một dị nguyên của nhóm dị vòng. Vòng cacboxyclic C_4-C_{10} hợp nhất hoặc dị vòng 4-10 phân tử có thể được tùy ý được thể bằng halogen, C_1-C_6 alkyl, C_3-C_{10} xycloalkyl, hoặc = O.

Thuật ngữ "etylen" đề cập tới nhóm $-CH_2-CH_2-$. Thuật ngữ "ethynelen" đề cập tới nhóm $-CH=CH-$. Thuật ngữ "propylen" đề cập tới nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-$. Thuật ngữ "butylen" đề cập tới nhóm $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$. Thuật ngữ "metylenoxy" đề cập tới nhóm $-CH_2-O-$. Thuật ngữ "metylenthioxy" đề cập tới nhóm $-CH_2-S-$. Thuật ngữ "metylenamino" đề cập tới nhóm $-CH_2-N(H)-$. Thuật ngữ "etylenoxy" đề cập tới nhóm $-CH_2-CH_2-O-$. Thuật ngữ "etylenthioxy" đề cập đến nhóm $-CH_2-CH_2-S-$. Thuật ngữ "etylenamino" đề cập tới nhóm $-CH_2-CH_2-N(H)-$.

Một phần tử thể là "có thể thay thế" nếu nó chứa ít nhất một cacbon, lưu huỳnh, oxy hoặc nguyên tử nitơ được liên kết với một hoặc nhiều nguyên tử hydro. Vì vậy, ví dụ, hydro, halogen và xyano không nằm trong định nghĩa này.

Nếu một phần tử thế được mô tả là "thay thế", một phần tử thế không hydro là ở vị trí của một phần tử thế hydro trên một cacbon, oxy, lưu huỳnh và nitơ của phần tử thế. Vì vậy, ví dụ, một phần tử thế alkyl thay thế là một phần tử thế alkyl trong đó ít nhất một phần tử thế không hydro là ở vị trí của một phần tử thế hydro trên các phần tử thế alkyl. Để minh họa, monofloalkyl là alkyl thay thế bằng một phần tử thế flo, và difloalkyl là alkyl thay thế bằng hai phần tử thế flo. Nó phải được công nhận rằng nếu có nhiều hơn một sự thay thế trên một phần tử thế, mỗi phần tử thế không hydro có thể giống hoặc khác nhau (trừ khi có quy định khác).

Nếu một phần tử thế được mô tả như là "tùy ý được thế," các phần tử thế có thể là (1) không thay thế, hoặc (2) thay thế. Nếu một cacbon của một phần tử thế được mô tả là tùy ý được thế với một hoặc nhiều hơn một danh sách các phần tử thế, một hoặc nhiều hydro trên cacbon (trong phạm vi có) có thể một cách riêng biệt và/hoặc cùng nhau được thế bằng phần tử thế được chọn tùy chọn một cách độc lập. Nếu một lượng nitơ của một phần tử thế được mô tả là tùy ý được thế với một hoặc nhiều hơn trong một danh sách các phần tử thế, một hoặc nhiều hơn hydro trên nitơ (trong phạm vi có) mỗi chất có thể được thế bằng một phần tử thế được chọn tùy chọn độc lập. Phần tử thế để dẫn chứng có thể được mô tả như $-NR'R''$, trong đó R' và R'' cùng với các nguyên tử nitơ để chúng được gắn vào, có thể tạo thành một vòng heterocyclic. Dị vòng được hình thành từ R' và R'' cùng với các nguyên tử nitơ để chúng được gắn vào có thể là một phần hoặc hoàn toàn bão hòa. Theo một phương án, vòng heterocyclic bao gồm 3-7 nguyên tử. Theo phương án khác, vòng heterocyclic được chọn từ nhóm bao gồm pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, isoxazolyl, pyridyl và thiazolyl.

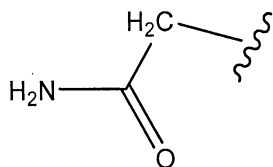
Bản mô tả này sử dụng các thuật ngữ "phần tử thế", "gốc" và "nhóm" thay thế cho nhau. Nếu một nhóm các phần tử thế được gọi chung là tùy ý được thế bởi một hoặc nhiều chất của một danh sách các phần tử thế, nhóm có thể bao gồm: (1) phần tử thế không thể thay thế, (2) phần tử thế có thể thay thế mà không được thế bằng các phần tử thế tùy chọn, và/hoặc (3) phần tử thế có thể

thay thế mà được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế tùy chọn. Nếu một phần tử thế được mô tả là tùy ý được thế với lên đến một con số cụ thể của phần tử thế không hydro, phần tử thế mà có thể là (1) không thay thế, hoặc (2) thay thế lên đến con số cụ thể của phần tử thế không hydro hoặc lên đến số lượng tối đa các vị trí có thể thay thế trên các phần tử thế, bất cứ chất nào ít hơn. Vì vậy, ví dụ, nếu một phần tử thế được mô tả như một heteroaryl tùy ý được thế lên đến 3 phần tử thế không hydro, sau đó heteroaryl bất kỳ có ít hơn 3 vị trí được thế sẽ được tùy ý được thế lên đến chỉ như nhiều phần tử thế không hydro như các heteroaryl có thể thay thế vị trí. Để minh họa, tetrazolyl (mà chỉ có một vị trí được thế) sẽ được tùy ý được thế lên đến phần tử thế không hydro. Để minh họa hơn nữa, nếu một amin nitor được mô tả như là tùy ý được thế lên đến 2 phần tử thế không hydro, sau đó nitor sẽ được tùy ý được thế lên đến 2 phần tử thế không hydro nếu amino nitor là nitor gốc, trong khi các amino nitor sẽ được tùy ý được thế bằng lên chỉ có 1 phần tử thế không hydro nếu amino nitor là một nitor bậc hai.

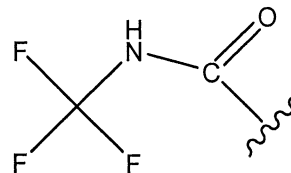
Một tiền tố gắn liền với một phần tử thế đa gốc chỉ áp dụng với gốc đầu tiên. Để minh họa, thuật ngữ "alkylxycloalkyl" gồm có hai gốc: alkyl và xycloalkyl. Do đó, một tiền tố C_1-C_6 trên C_1-C_6 -alkylxycloalkyl có nghĩa là gốc alkyl của alkylxycloalkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon; tiền tố C_1-C_6 không mô tả gốc xycloalkyl. Để minh họa thêm, tiền tố "halo" trên haloalkoxyalkyl cho thấy chỉ có gốc alkoxy của phần tử thế alkoxyalkyl được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế halogen. Nếu thay thế halogen chỉ có thể xảy ra trên gốc alkyl, các phần tử thế sẽ được mô tả là "alkoxyhaloalkyl." Nếu chất thay thế halogen có thể xảy ra trên cả hai gốc alkyl và gốc alkoxy, các phần tử thế sẽ được mô tả như "haloalkoxyhaloalkyl."

Khi một phần tử thế bao gồm nhiều gốc, trừ khi có chỉ định khác, đó là ý định cho gốc cuối cùng để phục vụ như là điểm gắn với phần còn lại của phân tử. Ví dụ, trong một phần tử thế A-B-C, gốc C được gắn vào phần còn lại của phân tử. Trong một phần tử thế A-B-C-D, gốc D được gắn vào phần còn lại của phân tử. Tương tự như vậy, trong một phần tử thế aminocarbonylmetyl, gốc

metyl được gắn vào phần còn lại của phân tử, nơi mà các phân tử thế cũng có



thể được mô tả như . Trong một phân tử thế triflometylaminocarbonyl, gốc carbonyl được gắn vào phần còn lại của phân tử,



nơi mà các phân tử thế cũng có thể được mô tả như

Nếu phân tử thế được mô tả là "lựa chọn độc lập" từ một nhóm, mỗi phân tử thế được chọn độc lập với nhau. Do đó mỗi phân tử thế có thể giống hoặc khác nhau so với (các) phân tử thế khác.

Chế phẩm dược

Chế phẩm dược sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị một đối tượng được cung cấp thêm bao gồm một số liệu pháp có hiệu quả của một hợp chất có công thức (I), hoặc một muối dược dụng hay sản phẩm cộng của nó, và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Một tá dược "dược dụng" là một chất trong đó không phải là về mặt sinh học hoặc không mong muốn khác, tức là, nguyên liệu có thể được dùng cho một đối tượng mà không gây ra bất kỳ tác dụng sinh học không mong muốn hoặc tương tác một cách có hại với bất kỳ thành phần khác của các chế phẩm dược, trong đó nó được chứa. Chất mang có thể được chọn để giảm thiểu bất kỳ sự suy thoái của các thành phần hoạt tính và giảm thiểu bất kỳ tác dụng phụ trong các đối tượng, như sẽ được biết đến một trong những người có trình độ trong lĩnh vực kỹ thuật. Chất mang có thể là một chất rắn, chất lỏng, hoặc cả hai.

Hợp chất dược bộc lộ có thể được dùng bởi bất cứ lộ trình nào phù hợp, tốt hơn là trong dạng của một chế phẩm dược phù hợp với lộ trình như vậy, và trong một liều có hiệu quả để điều trị hoặc dự phòng. Hợp chất hoạt động và chế phẩm, ví dụ, có thể dùng đường uống, trực tràng, tiêm, bằng mắt, hít vào, hoặc dùng bôi trực tiếp lên da. Đặc biệt, việc dùng thuốc có thể là trên da, hô hấp,

thuốc xổ, kết mạc mắt, thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ tai, phổi, mũi, trong mũi, âm đạo, trong âm đạo, qua âm đạo, mắt, trong mắt, xuyên nhãn cầu, đường ruột, miệng, khoang miệng, cổ họng, ruột, trực tràng, trong trực tràng, qua vách, tiêm, truyền dịch, tiêm tĩnh mạch, trong động mạch, tiêm bắp, trong sọ, não thất, trong não thất, trong tim, dưới da, giữa các xương, trong da, trong não, màng bụng, trong bàng quang, bao quy đầu, trong tử cung, trong mắt, nội sọ, thẩm thấu qua da, qua màng nhầy, qua mũi, hô hấp, trong bể lớn, gây tê ngoài màng cứng, quanh màng cứng, trong dịch kính, v.v.

Các chất mang phù hợp và công thức của nó được mô tả trong “Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19th ed.) ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA, 1995”. Sử dụng thuốc bằng miệng của liều ở dạng rắn có thể là, ví dụ, được trình bày trong đơn vị riêng biệt, chẳng hạn như viên nang cứng hoặc mềm, thuốc, các viên nhện, viên ngậm, viên nén, mỗi loại chứa một số lượng định trước ít nhất là một trong những hợp chất hoặc chế phẩm được bộc lộ. Trong một số dạng, sử dụng thuốc bằng miệng có thể ở dạng bột hoặc dạng hạt. Trong một số dạng, dạng sử dụng liều thuốc bằng miệng là dưới lưỡi, chẳng hạn như, ví dụ, viên ngậm. Trong đó các dạng liều lượng rắn, hợp chất của công thức I bằng một cách thông thường kết hợp với một hoặc nhiều tá dược. Viên nang hoặc viên nén như vậy có thể chứa một công thức kiểm soát phát tán. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên thuốc, các dạng liều lượng cũng có thể bao gồm các tác nhân đệm hoặc có thể được điều chế với lớp tráng ruột.

Trong một số dạng, dùng qua đường uống có thể là trong một dạng liều lượng lỏng. Dạng liều lượng lỏng dùng cho việc uống bao gồm, ví dụ, nhũ tương được dụng, các dung dịch, thể huyền phù, xi-rô, và thuốc có chứa chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong kỹ thuật (ví dụ như nước). Các chế phẩm như vậy cũng có thể bao gồm các tá dược, chẳng hạn như chất làm ướt, chất nhũ hóa, chất làm ngưng tụ, hương liệu (ví dụ, vị ngọt), và/hoặc các tác nhân tạo mùi thơm.

Trong một số dạng, các chế phẩm được bọc lộ có thể bao gồm một dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa. "Sử dụng ngoài đường tiêu hóa" bao gồm, ví dụ, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm màng bụng, tiêm bắp, tiêm trong xương ức, và truyền dịch. Việc chuẩn bị tiêm (ví dụ, dịch tiêm vô trùng hoặc thể huyền phù có dầu) có thể được điều chế theo kỹ thuật được biết sử dụng phù hợp với phân tán, tác nhân làm ướt, và/hoặc các tác nhân làm ngưng tụ. Thông thường, một lượng thích hợp của một chất mang được dùng phù hợp được sử dụng trong công thức để làm hình thành công thức đồng notron. Ví dụ về chất mang được dùng phù hợp bao gồm, nhưng không giới hạn, muối, dung dịch của Ringer và dung dịch dextroza. Tá dược khác được chấp nhận bao gồm, nhưng không giới hạn, chất làm đặc, chất pha loãng, bộ đệm, chất bảo quản, các tác nhân hoạt động bề mặt và các loại tương tự.

Trong một số dạng, các chế phẩm được bọc lộ có thể bao gồm một dạng liều lượng bôi trực tiếp lên da. "Sử dụng thuốc bôi trực tiếp lên da" bao gồm, ví dụ, sử dụng thuốc thẩm thấu qua da, chẳng hạn như thông qua các bản vá lỗ thẩm thấu qua da hoặc các thiết bị điện chuyển iôn, sử dụng thuốc nội nhãn, hoặc mũi hoặc sử dụng thuốc qua đường hô hấp. Chế phẩm cho việc sử dụng thuốc bôi trực tiếp lên da cũng bao gồm, ví dụ, gel bôi, thuốc xịt, thuốc mỡ, và các loại kem. Lập công thức cho thuốc bôi lên da có thể bao gồm một hợp chất giúp tăng cường hấp thu hoặc xâm nhập của các thành phần hoạt chất qua da hoặc các khu vực bị ảnh hưởng khác. Khi hợp chất và chế phẩm được sử dụng bởi một thiết bị thẩm thấu qua da, sử dụng thuốc sẽ được thực hiện bằng cách sử dụng bản vá của hoặc một trong các bể chứa và các loại màng xếp hoặc của một loạt khuôn nền rắn. Công thức điển hình cho mục đích này bao gồm gel, chất hydrogel, thuốc nước, các dung dịch, các loại kem, thuốc mỡ, bột bụi, băng, xà phòng, các màng phủ, sự trát lớp phủ, viên nhện, cấy dưới da, miếng xếp, sợi, băng và các vi nhũ.

Các hạt mỡ cũng có thể được sử dụng. Chất mang điển hình bao gồm rượu, nước, dầu khoáng, chất lỏng mỡ, mỡ để bôi trơn trắng, glixerin, polyetylen

glycol và propylen glycol. Chất hỗ trợ thâm nhập có thể được kết hợp - xem, ví dụ, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, bởi Finnin và Morgan (tháng 10 năm 1999).

Công thức phù hợp cho việc sử dụng thuốc dùng cục bộ ở mắt bao gồm, ví dụ, thuốc nhỏ mắt trong đó hợp chất được bọc lộ hoặc chế phẩm bị giải thể hoặc bị ngưng tụ trong chất mang phù hợp. Một công thức điển hình phù hợp với mắt hoặc sử dụng thuốc qua tai có thể được ở dạng thuốc nhỏ của một chất bị tán vụn được ngưng tụ hoặc dung dịch trong đồng nơtron, độ pH điều chỉnh, nước muối vô trùng. Các công thức khác phù hợp cho mắt và sử dụng thuốc qua tai bao gồm thuốc mỡ, phân hủy sinh học (ví dụ như bột biển gel hấp thụ thể, collagen) và cấy ghép không phân hủy (ví dụ như silicone), tấm, ống kính và hệ thống hạt hoặc mụn nước, chẳng hạn như niosomes hoặc các hạt mỡ. Một polyme như axit polyacrylic liên kết chéo, polyvinylalcohol, axit hyaluronic, một xenlulozapolyme, ví dụ, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxyetyl xenlulo, hay metyl xenluloza, hoặc một loại polymeheteropolysaccharit, ví dụ, chất gồm Gelan, có thể kết hợp cùng với các chất bảo quản, chẳng hạn như benzalkoni clorit. Công thức như vậy cũng có thể được cung cấp bởi điện chuyển iôn.

Các nguyên liệu chất mang khác và phương thức sử dụng thuốc được biết đến trong kỹ thuật chế phẩm được cũng có thể được sử dụng. Các chế phẩm được bọc lộ có thể được điều chế bởi bất kỳ các kỹ thuật nổi tiếng của thuốc, chẳng hạn như công thức hiệu quả và trình tự sử dụng thuốc. Cân nhắc ở trên liên quan đến công thức hiệu quả và trình tự sử dụng thuốc nổi tiếng trong kỹ thuật và được mô tả trong sách giáo khoa chuẩn. Công thức các loại thuốc được thảo luận, ví dụ, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Hợp chất được bọc lộ có thể được sử dụng, một mình hoặc kết hợp với các tác nhân trị liệu khác, trong điều trị hoặc phòng ngừa với các điều kiện hoặc

tình trạng bệnh khác nhau. Việc sử dụng thuốc của hai hay nhiều hợp chất "trong sự kết hợp" có nghĩa là hai hợp chất này được sử dụng đủ chặt chẽ trong thời gian đó sự hiện diện của một chất làm thay đổi tác dụng sinh học của nhau. Hai hay nhiều hợp chất có thể được sử dụng cùng một lúc, đồng thời hoặc tuần tự.

Được bộc lộ là các chế phẩm được chứa một lượng hợp chất hiệu quả của sáng chế hoặc một muối được dụng, solvat, dạng mắt lưới của nó, và một chất mang được dụng phù hợp hay chất dẫn thuốc. Các chế phẩm này có thể bao gồm thêm các tác nhân bổ sung. Những chế phẩm này có ích cho điều chỉnh hoạt động của thụ thể ghrelin, do đó để cải thiện công tác phòng chống và điều trị thụ thể ghrelin liên quan đến bệnh của con người như béo phì và/hoặc rối loạn chuyển hóa.

Định nghĩa thêm các thuật ngữ

Một

Được sử dụng trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ bổ sung, các dạng số ít "một" bao gồm tham chiếu số nhiều trừ khi có quy định rõ ràng khác. Vì vậy, ví dụ, liên quan đến "một chất mang được dụng" bao gồm hỗn hợp của hai hoặc nhiều hơn chất mang như vậy, và tương tự.

Chữ viết tắt

Chữ viết tắt, cũng được biết đến với một trong những kỹ năng thông thường trong kỹ thuật, có thể được sử dụng (ví dụ, "h" hoặc "hr" cho giờ hoặc nhiều giờ, "g" hoặc "gm" cho gram (nhiều), "mL" cho mililít, và "rt" cho nhiệt độ trong phòng, "nm" cho nanomet, "M" cho mol, và chữ viết tắt tương tự).

Khoảng

Thuật ngữ "khoảng," khi được sử dụng để thay đổi số lượng của một thành phần trong một chế phẩm, nồng độ, khối lượng, nhiệt độ quá trình, thời gian xử lý, sản lượng, lưu lượng, áp lực, và như các giá trị, và phạm vi của nó, được sử dụng trong việc mô tả những phương án của việc bộc lộ, đề cập đến sự thay đổi về số lượng số có thể xảy ra, ví dụ, thông qua đo lường và giải quyết

thủ tục thường được sử dụng để thực hiện hợp chất, chế phẩm, nồng độ hoặc sử dụng các công thức, thông qua lỗi vô ý trong các thủ tục này, thông qua sự khác biệt trong sản xuất, nguồn gốc hoặc độ tinh khiết của nguyên liệu ban đầu hoặc các thành phần được sử dụng để thực hiện các phương pháp và xem xét tương tự. Thuật ngữ "khoảng" cũng bao gồm số lượng mà khác nhau do sự ngưng kết của một chế phẩm hay công thức có nồng độ ban đầu hoặc hỗn hợp cụ thể, và số lượng mà khác nhau do sự pha trộn hoặc xử lý một phần hoặc công thức có nồng độ ban đầu hoặc hỗn hợp cụ thể. Cho dù thay đổi bởi thuật ngữ "khoảng" các yêu cầu bảo hộ sửa đổi theo đây bao gồm các khoảng tương đương tới các số lượng này.

Chứa

Trong suốt phần mô tả và yêu cầu bảo hộ của bản mô tả này, từ "chứa" và các biến thể của từ, có nghĩa là "bao gồm nhưng không giới hạn," và không có ý định loại trừ, ví dụ, các chất phụ gia khác, thành phần, số nguyên hoặc các bước.

Thụ thể chủ vận ghrelin

Một thụ thể chủ vận ghrelin là bất kỳ phân tử nào liên kết với và kích hoạt các thụ thể Ghrelin trong các tế bào.

Thụ thể đối kháng ghrelin

Một chất thụ thể đối kháng ghrelin là bất kỳ phân tử nào liên kết với và ức chế sự hoạt động của thụ thể ghrelin.

Sinh lý bệnh gây ra bởi thụ thể ghrelin

Một cái gì đó "thuộc sinh lý bệnh học gây ra bởi thụ thể ghrelin" nếu các thụ thể ghrelin có liên quan đến những thay đổi chức năng trong cơ thể liên quan đến hoặc do bệnh tật hoặc chấn thương.

Béo phì

Béo phì là một tình trạng y tế, trong đó chất béo của cơ thể dư thừa đã tích lũy đến mức mà nó có thể có ảnh hưởng xấu đến sức khỏe, dẫn đến giảm tuổi thọ và/hoặc gia tăng các vấn đề sức khỏe. Điều trị béo phì bao gồm gây giảm cân, giảm trọng lượng cơ thể, làm giảm lượng thức ăn, giảm sự thèm ăn, tăng tỷ lệ trao đổi chất, làm giảm lượng chất béo, làm giảm thêm cacbonhydrat, hoặc

gây cảm giác no. Các rối loạn liên quan đến béo phì ở đây có liên quan đến, gây ra bởi, hoặc kết quả của bệnh béo phì. Ví dụ về các rối loạn liên quan đến béo phì bao gồm ăn quá nhiều, ăn uống chè chén say sưa, và chứng háu ăn, tăng huyết áp, đái tháo đường, nồng độ insulin huyết tương cao và kháng insulin, rối loạn lipid máu, tăng lipid máu, nội mạc tử cung, vú, tuyến tiền liệt và ung thư ruột kết, viêm xương khớp, ngưng thở khi ngủ tắc nghẽn, bệnh sỏi mật, sỏi mật, bệnh tim, nhịp tim bất thường và chứng loạn nhịp tim, nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, bệnh mạch vành, đột tử, đột quỵ, đa nang buồng trứng bệnh, u sọ hầu, Hội chứng Prader-Willi, hội chứng Frohlich, đối tượng thiếu GH, tầm vóc ngắn biến thể bình thường, hội chứng Turner, và tình trạng bệnh lý khác cho thấy giảm hoạt động trao đổi chất hoặc giảm tiêu thụ thể năng lượng nghỉ ngơi như một tỷ lệ phần trăm của tổng khối lượng chất béo, ví dụ, trẻ em với bệnh bạch cầu nguyên bào limpho cấp tính. Ví dụ về các rối loạn liên quan đến béo phì là hội chứng chuyển hóa, hội chứng kháng insulin, rối loạn chức năng tình dục và sinh sản, chẳng hạn như vô sinh, giảm năng tuyến sinh dục ở nam giới và rụng lông ở phụ nữ, rối loạn nhu động ruột, chẳng hạn như trào ngược dạ dày liên quan đến bệnh béo phì, rối loạn hô hấp, chẳng hạn như béo phì -hội chứng giảm thông khí (Hội chứng Pickwickian), rối loạn tim mạch, viêm, như viêm hệ thống của mạch máu, xơ cứng động mạch, tăng cholesterol máu, sự tăng axit uric - huyết, đau lưng, bệnh túi mật, bệnh gút, và ung thư thận, nghiện thuốc lá, nghiện ma túy và nghiện rượu. Các chế phẩm của sáng chế này cũng hữu ích cho việc giảm nguy cơ kết cục thứ béo phì, chẳng hạn như giảm nguy cơ phì đại thất trái.

Rối loạn chuyển hóa

Một rối loạn chuyển hóa là một rối loạn trao đổi chất, chẳng hạn như bệnh tiểu đường, bệnh tiểu đường loại I, bệnh tiểu đường loại II, dung nạp đủ đường, đề kháng insulin, tăng đường huyết, tăng insulin, tăng lipid máu, tăng triglycerit máu, tăng cholesterol máu, rối loạn lipid máu, béo phì, lão hóa, hội chứng X, xơ vữa động mạch, bệnh tim, đột quỵ, cao huyết áp và bệnh mạch máu ngoại biên.

Suy tim sung huyết

Suy tim sung huyết (CHF) là một tình trạng mà trong đó chức năng của tim như một máy bơm để cung cấp máu giàu oxy cho cơ thể không đủ để đáp ứng nhu cầu của cơ thể.

Suy tim sung huyết có thể bị gây ra bởi các bệnh làm suy yếu cơ tim, hoặc các bệnh gây ra làm cứng cơ tim, hoặc các bệnh làm tăng nhu cầu oxy của các mô cơ thể vượt quá khả năng của trung tâm để cung cấp. Nhiều bệnh có thể làm giảm hoạt động bơm của tâm thất. Ví dụ, các cơ bắp của tâm thất có thể bị yếu đi bởi cơn đau tim hoặc nhiễm trùng (viêm cơ tim). Khả năng bơm giảm sút của các tâm thất do suy yếu cơ bắp được gọi là rối loạn chức năng tâm thu. Sau mỗi lần co lại của tâm thất (tâm thu) các cơ tâm thất cần phải giãn ra để cho phép máu từ tâm nhĩ để đổ đầy vào các tâm thất. Sự giãn ra của tâm thất được gọi là tâm trương. Các bệnh như bệnh nhiễm sắc tố sắt mô hoặc bệnh nhiễm sắc tố sắt mô hoặc chứng thoái hóa dạng tinh bột có thể gây cứng của cơ tim và làm giảm khả năng của tâm thất để giãn ra và đổ vào, điều này được gọi là rối loạn chức năng tâm trương. Nguyên nhân phổ biến nhất của việc này là cao huyết áp lâu ngày dẫn đến tim dày lên (phình trương). Ngoài ra, ở một số bệnh nhân, mặc dù khả năng hành động bơm và làm đầy của tim có thể bình thường, nhu cầu oxy cao bất thường bởi các mô của cơ thể (ví dụ, tăng năng tuyến giáp) có thể gây khó khăn cho tim để cung cấp một lưu lượng máu đầy đủ (gọi là suy tim sản lượng cao). Trong một số bệnh nhân một hoặc nhiều yếu tố có thể có mặt để gây ra suy tim sung huyết. Suy tim sung huyết có thể ảnh hưởng đến nhiều cơ quan của cơ thể. Ví dụ, các cơ tim bị suy yếu có thể không có khả năng cung cấp đủ máu đến thận, sau đó bắt đầu mất khả năng bình thường để bài tiết muối (natri) và nước. Chức năng thận suy giảm này có thể gây ra cho cơ thể giữ lại nhiều chất lỏng hơn. Phổi có thể trở nên tắc nghẽn với chất lỏng (phù phổi) và khả năng của người để thực hiện là giảm. Chất lỏng tương tự có thể tích tụ trong gan, từ đó làm suy yếu khả năng của nó để giải thoát cơ thể khỏi các độc tố và sản xuất các protein cần thiết. Ruột có thể trở nên kém hiệu quả hơn trong việc hấp thụ thể các chất dinh dưỡng và thuốc men. Theo thời gian, không được điều

trị, suy tim sung huyết ngày càng xấu đi sẽ ảnh hưởng đến hầu như tất cả các cơ quan trong cơ thể.

Tác động của agonism

Tác động của gonism đề cập đến liên kết của một phân tử với một thụ thể dẫn đến việc kích hoạt các thụ thể, do đó gây ra một phản ứng tế bào tương tự như phản ứng của tế bào cho một chủ vận được biết đến với các thụ thể.

Tác động đối kháng

Tác động đối kháng đề cập đến các liên kết của một phân tử với một thụ thể dẫn đến sự ức chế các thụ thể.

Điều chế

Để điều chế, hoặc các dạng của nó, có nghĩa là hoặc tăng, giảm, hoặc duy trì hoạt động qua trung gian tế bào thông qua một mục tiêu tế bào. Điều này được hiểu rằng bất cứ nơi nào một trong những từ này được sử dụng nó cũng được bộc lộ rằng nó có thể là 1%, 5%, 10%, 20%, 50%, 100%, 500%, hoặc 1000% tăng từ một kiểm soát, hoặc nó có thể là 1%, 5%, 10%, 20%, 50% hoặc 100% giảm từ một kiểm soát.

Tùy chọn

"Tùy chọn" hoặc "là một cách tùy chọn" có nghĩa là các khả năng sau đó được mô tả hoặc trường hợp có thể có hoặc có thể không xảy ra, và mô tả bao gồm các trường hợp cho biết sự kiện hoặc tình huống xảy ra và trường hợp nó không.

Hoặc

Từ "hoặc" hoặc các thuật ngữ tương tự như được sử dụng ở đây có nghĩa là bất kỳ một bộ phận của một danh sách cụ thể và cũng có thể bao gồm bất kỳ sự kết hợp của các bộ phận trong danh sách đó.

Đối tượng

Như sử dụng xuyên suốt, bởi một "đối tượng" có nghĩa là một cá nhân. Như vậy, "đối tượng" có thể bao gồm, ví dụ, vật nuôi, chẳng hạn như mèo, chó, v.v, gia súc (ví dụ, trâu, bò, ngựa, lợn, cừu, dê, v.v), con vật thí nghiệm (ví dụ, chuột, thỏ, chuột, chuột lang, v.v) động vật có vú, động vật có vú không phải

con người, con vật linh trưởng, các loài linh trưởng không phải con người, con vật gặm nhấm, chim, bò sát, con vật lưỡng cư, cá, và các loại động vật khác. Đối tượng có thể là một động vật có vú như một con vật hoặc con người. Đối tượng cũng có thể không phải là con người.

Điều trị

Thuật ngữ "phép điều trị" hoặc "sự điều trị" có nghĩa là sử dụng thuốc y tế của một bệnh nhân với mục đích chữa bệnh, cải thiện, ổn định, hoặc ngăn ngừa một bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn. Các thuật ngữ này bao gồm điều trị hoạt tính, đó là, điều trị một cách đặc biệt đối với sự cải thiện của một bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn, và cũng bao gồm điều trị nguyên nhân, đó là, điều trị hướng tới loại bỏ các nguyên nhân gây ra các bệnh liên quan, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn. Các thuật ngữ này có thể có nghĩa là các triệu chứng của bệnh được giảm, và/hoặc một hoặc nhiều hơn các tế bào, sinh lý, sinh hóa hoặc nguyên nhân hoặc các cơ chế cơ bản gây ra các triệu chứng giảm. Điều này được hiểu rằng được giảm, như được sử dụng trong phạm vi này, có nghĩa là liên quan đến tình trạng của bệnh, bao gồm cả tình trạng phân tử của bệnh, không chỉ là trạng thái sinh lý của bệnh. Trong một số trường hợp điều trị tình cờ có thể gây ra thiệt hại. Ngoài ra, các thuật ngữ này bao gồm điều trị giảm nhẹ, đó là, điều trị được thiết kế để làm giảm các triệu chứng chứ không phải chữa bệnh của bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn, điều trị phòng ngừa, đó là, điều trị chỉ đạo để giảm thiểu hoặc một phần hoặc hoàn toàn ngăn ngừa sự phát triển của các bệnh liên quan, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn, và hỗ trợ điều trị, đó là, điều trị được sử dụng để bổ sung điều trị cụ thể khác hướng về sự cải thiện của bệnh liên quan, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn. Các thuật ngữ này có nghĩa là cả hai điều trị có một mục đích và điều trị có mục đích phòng ngừa hoặc giảm. Việc điều trị có thể được thực hiện hoặc cấp tính hoặc mạn tính. Điều này được hiểu rằng việc điều trị có thể có nghĩa là giảm hoặc một hoặc nhiều triệu chứng hoặc các đặc tính ít nhất là 5% 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% , 99%, 99,9%, 99,99%, 100%, so với kiểm soát. Trong phạm vi của các thuật ngữ này, ngăn ngừa là khả năng của một hợp chất hoặc chế phẩm

(ví dụ như hợp chất và chế phẩm được bộc lộ) để ngăn ngừa một căn bệnh được xác định trong tài liệu này ở những bệnh nhân được chẩn đoán là có bệnh hoặc có nguy cơ phát triển bệnh như vậy. Trong phạm vi này, việc ngăn ngừa bao gồm việc trì hoãn sự khởi đầu của căn bệnh này liên quan đến sự kiểm soát. Các thuật ngữ này không yêu cầu điều trị trong thực tế có hiệu quả để sản xuất bất kỳ kết quả dự kiến. Các kết quả được dự định là đủ.

Điều trị hiệu quả

Thuật ngữ "điều trị hiệu quả" có nghĩa là số lượng các thành phần được sử dụng là đủ số lượng để điều trị một đối tượng như được xác định ở đây.

Độc tính

Độc tính là mức độ mà một chất, phân tử, có thể gây thiệt hại một cái gì đó, chẳng hạn như một tế bào, một mô, một cơ quan, hoặc toàn bộ một sinh vật, đã được tiếp xúc với các chất hoặc phân tử. Ví dụ, gan, hoặc các tế bào trong gan, tế bào gan, có thể bị hư hỏng do chất nhất định. Ví dụ:

Các ví dụ sau được mô tả để cung cấp cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này với sự bộc lộ và mô tả đầy đủ về cách hợp chất, các chế phẩm, các vật, các thiết bị và/hoặc các phương pháp được yêu cầu trong bản mô tả này được thực hiện và đánh giá. Mặc dù nỗ lực được thực hiện để đảm bảo sự chính xác đối với số lượng (ví dụ như số lượng, nhiệt độ, v.v), tuy nhiên một số lỗi và sai lệch nên được tính toán. Trừ khi có quy định khác, các phần là các phần theo trọng lượng, nhiệt độ được tính là °C hoặc là nhiệt độ môi trường xung quanh, và áp suất là bằng hoặc gần với áp suất khí quyển.

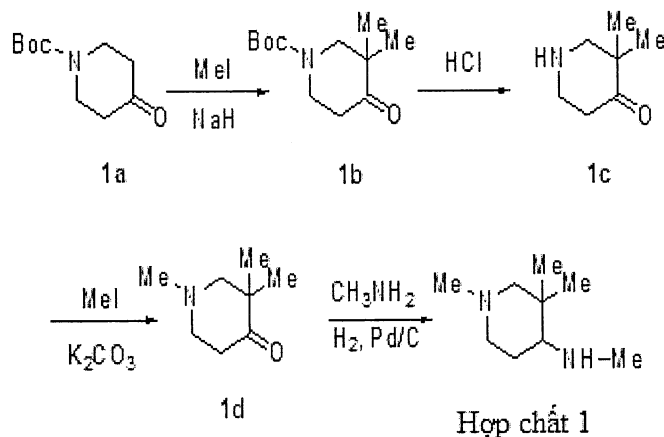
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

1. Điều chế hợp chất có công thức (I)

Sau đây là các ví dụ điều chế của hợp chất có công thức (I). Ví dụ này được dùng để minh họa và không làm giới hạn sáng chế.

Tổng hợp hợp chất 1 (hợp chất trung gian)



Bước 1:

Dung dịch của 1a (5g, 25 mmol) trong THF khô (10 ml) được làm lạnh xuống 5°C trong không khí nitơ. 60% NaH (2,4 g, 60 mmol) được thêm vào và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút. CH₃I (8,5 g, 60 mmol) sau đó được thêm vào hỗn hợp và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi đã được gỡ bỏ dưới áp suất thấp và phần dư được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô khan Na₂SO₄ và giảm nồng độ áp suất. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, etyl axetat/ete dầu khí 1:15, v:v) để cung cấp hợp chất 1b (2,9 g, năng suất 51%). ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ=3,74 (t, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,50 (t, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,06 (s, 6H). LC-MS: 228 [M+1]⁺

Bước 2:

Dung dịch của 1b (2,0 g, 8,8 mmol) trong THF (30 ml) được xử lý bằng 1,5 ml chất cô đặc. HCl ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được đun nóng ở 60°C trong 3 giờ, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Một chất kết tủa trắng xảy ra thu được và đã được thu thập bằng cách lọc và sấy khô để có được hợp chất 1c (1,1 g, năng suất 78%) như muối HCl. Sản phẩm này đã được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 3:

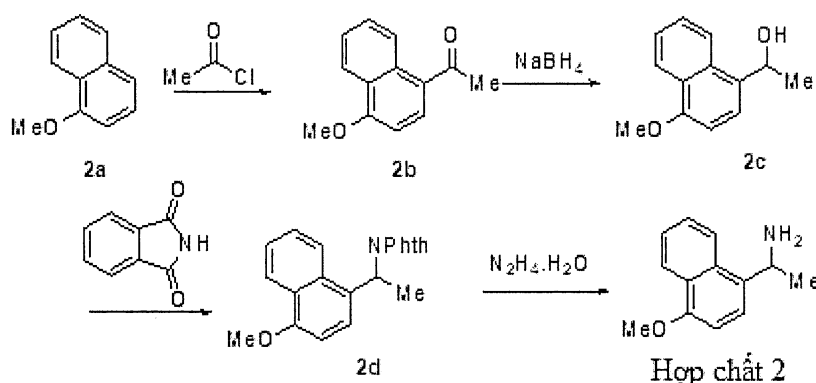
Hỗn hợp của 1c (1,0 g, 6,1 mmol) và K₂CO₃ (2,5 g, 18,3 mmol) trong CH₃CN khô (20 ml) đã được thêm vào CH₃I (0,95 g, 6,7 mmol) nhỏ giọt dưới

khí quyển N_2 . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi đã được gỡ bỏ dưới áp suất thấp và dư lượng được hòa tan trong etyl axetat, rửa sạch với nước muối, sấy khô Na_2SO_4 khan và cô đặc. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, etyl axetat/Ete dầu khí 1:10, v:v) để cung cấp hợp chất 1d (0,69 g, 81% sản lượng). 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ =2,65 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,14 (s, 6H). LC-MS: 142 $[M+1]^+$.

Bước 4:

Hỗn hợp của 1d (0,5 g, 3,5 mmol) và metyl amin (30% trong MeOH, 5 ml) đã được hydro hóa (50 psi, 60°C) trong sự hiện diện của 5% Pd/C (50 mg) trong MeOH (5 ml). Sau khi làm mát, hỗn hợp phản ứng đã được lọc, dung môi bay hơi dưới sự giảm áp suất và dư lượng tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, MeOH/ CH_2Cl_2 1:15, v:v) để cung cấp hợp chất 1 (0,21 g, 39% sản lượng). 1H -NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ =2,65 (t, 2H), 2,56 (d, 3H), 2,51 (t, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,14 (s, 6H). LC-MS: 157 $[M+1]^+$.

Tổng hợp hợp chất 2 (hợp chất trung gian)



Bước 1:

Dung dịch của $AlCl_3$ (800 mg, 6 mmol) trong CH_2Cl_2 khô (12 mL) được thêm axyl clorua (236 mg, 3 mmol) ở 0°C trong N_2 . Hỗn hợp được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng, sau đó hợp chất 2a được thêm vào (474 mg, 3 mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sau khi dập tắt

nước, pha hữu cơ được tách ra, sấy khô với Na_2SO_4 khan và cô đặc. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, etyl axetat/Ete dầu khí 1:15, v:v) để cung cấp hợp chất 2b (338 mg, 56% sản lượng) như là một chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 9,01-9,96 (m, 1H), 8,32-8,35 (m, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,63-7,65 (m, 1H), 7,53- 7,58 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 4,07 (s, 3H), 2,72 (s, 3H). LC-MS: 201 $[\text{M} + 1]^+$.

Bước 2:

Dung dịch của hợp chất 2b (167 mg, 0,84 mmol) trong MeOH (5 ml) ở 0°C được thêm vào NaBH_4 (127 mg, 3,34 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ sau đó phản ứng đã được dập tắt bằng nước. Hỗn hợp phản ứng đã được cô đặc và phân chia giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được tách ra, được sấy khô với Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp lực được giảm để có 2c (170 mg, 100% sản lượng) được sử dụng trong các bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,30-8,33 (m, 1H). 8,12-8,16 (m, 1H), 7,52-7,58 (m, 3H), 6,80 (d, 1H), 5,59 (q, 1H), 4,00 (s, 3H), 1,66 (d, 3H). LC-MS: 203 $[\text{M} + 1]^+$.

Bước 3:

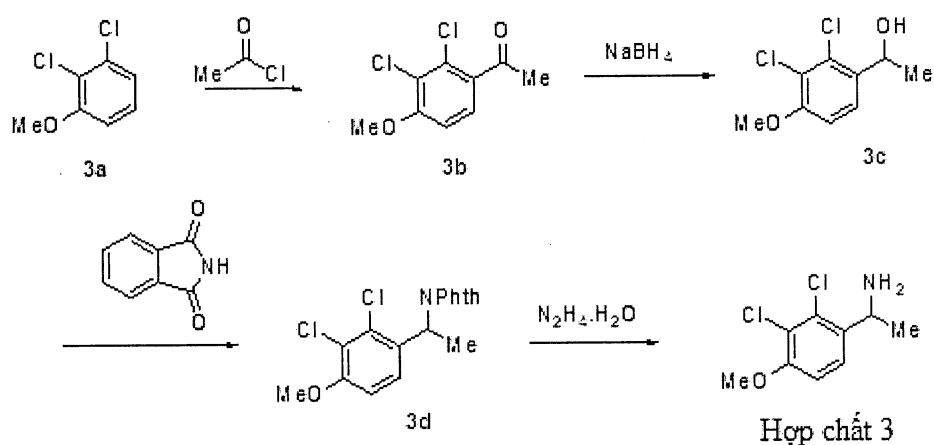
Hỗn hợp của 2c (170 mg, 0,84 mmol), phthalimide (186 mg, 1,26 mmol) và PPh_3 (441 mg, 1,68 mmol) trong THF khô (12 ml) được thêm DIAD (340 mg, 1,68 mmol) tại nhiệt độ phòng dưới N_2 . Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó được cô đặc. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, etyl axetat/Ete dầu khí 1:15, v:v) để cung cấp hợp chất 2d (113 mg, 41% sản lượng). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,28-8,30 (m, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,74-7,76 (m, 2H), 7,65-7,68 (m, 2H), 7,52-7,56 (m, 1H), 7,43-7,45 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,24 (q, 1H), 4,01 (s, 3H), 2,01 (d, 3H).

Bước 4:

Dung dịch của hợp chất 2d (113 mg, 0,34 mmol) trong MeOH (4 mL) được xử lý bằng hidrazin hydrat (98%, 68 mg, 1,36 mmol) dưới hồi lưu cho 2 giờ. Hỗn hợp này sau đó được làm lạnh và cô đặc. Phần dư được phân chia giữa CH_2Cl_2 và nước. Pha hữu cơ được tách ra, được sấy khô với Na_2SO_4

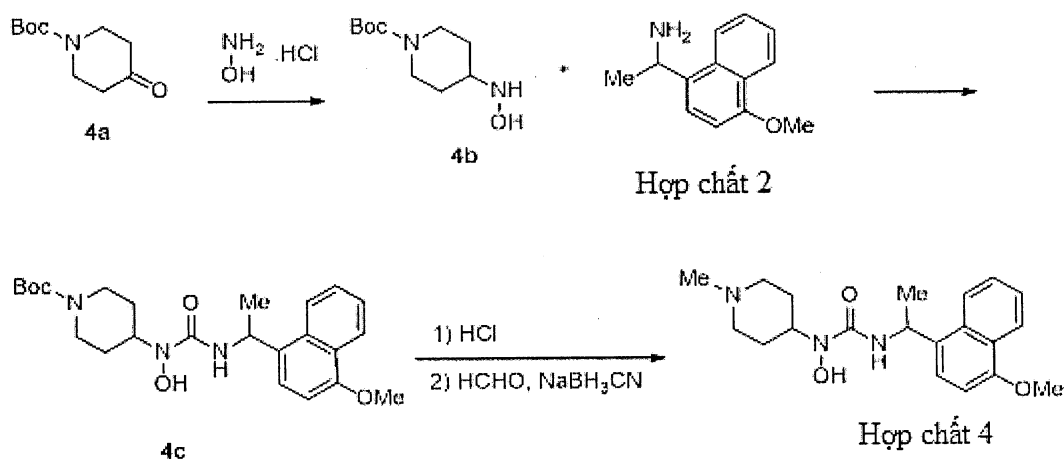
khan và cô đặc để cung cấp cho Hợp chất 2 (65 mg, 95% sản lượng) như một loại dầu màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,32 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,46-7,56 (m, 3H), 6,79 (d, 1H), 4,86 (q, 1H), 3,96 (s, 3H), 1,64 (s, 2H), 1,52 (d, 3H). LC-MS: 202 $[\text{M}+1]^+$.

Tổng hợp hợp chất 3 (hợp chất trung gian)



Hợp chất 3 được điều chế bằng cách sử dụng trình tự tổng hợp tương tự như của hợp chất 2 để sản xuất ra hợp chất mục tiêu như một loại dầu ánh sáng vàng (8,6 g, năng suất 55%). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,42 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 4,52 (q, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,66 (s, 2H), 1,36 (d, 3H). LC-MS: 220 $[\text{M}+1]^+$.

Tổng hợp hợp chất 4



Bước 1:

Dung dịch của 4a (1 g, 5 mmol) trong MeOH (50 ml) được thêm axit axetic (0,5 ml, 8,7 mmol), natri axetat (0,5 g, 6 mmol) và hydroxylamin hydroclorit (340 mg, 5 mmol), tiếp theo với NaBH_3CN (640 mg, 10 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi đã được gỡ bỏ dưới áp suất thấp và dư lượng được rửa bằng dung dịch nước NaHCO_3 và hỗn hợp được chiết xuất bằng CH_2Cl_2 (3x30). Các pha hữu cơ kết hợp được sấy khô qua Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp lực giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, etyl axetat/Ete dầu khí 1:1, v:v) để cung cấp hợp chất 4b (650 mg, 60% sản lượng). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 4,03-4,07 (m, 2H), 2,91-3,01 (m, 1H), 2,76-2,84 (m, 2H), 1,83-1,88 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,23-1,35 (m, 2H). LC-MS: 217 $[\text{M}+1]^+$.

Bước 2:

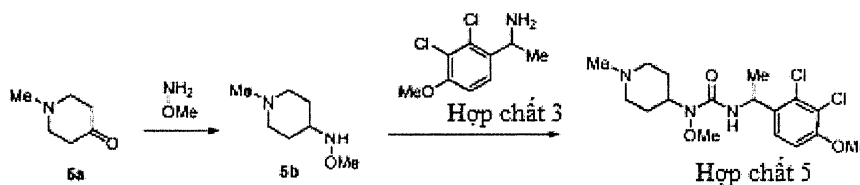
Dung dịch của hợp chất 2 (45 mg, 0,72 mmol) trong CH_2Cl_2 (30 mL) ở 0°C , được thêm vào TEA (1,5 mL, 10,4 mmol) và triphosgen (210 mg, 0,72 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút, sau đó 4b (155 mg, 0,72 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 30 phút. Sau khi cô đặc, phần dư được rửa sạch bằng dung dịch có nước NaHCO_3 và được chiết xuất với CH_2Cl_2 . Các pha hữu cơ kết hợp được sấy khô với Na_2SO_4 và cô đặc để cung cấp ure thô 4c, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 444 $[\text{M} + 1]^+$.

Bước 3:

Dung dịch của 4c (300 mg 0,92 mmol) trong MeOH (20 ml) ở 0°C đã được thêm HCl khan vào trong MeOH (2N, 10 ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi cô đặc, phần dư được hòa tan trong MeOH (30 ml) và natri axetat (0,5 g, 6 mmol), axit axetic (0,5 ml, 8,7 mmol) và dung dịch formaldehyt 38% (2 mL, 25 mmol) đã được thêm vào, tiếp theo NaBH_3CN (87 mg, 1,3 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó cô đặc giảm áp suất. Phần dư được rửa sạch bằng

dung dịch nước bão hòa NaHCO_3 (40 ml), và được chiết xuất với CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). Các pha hữu cơ kết hợp được sấy khô với Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp lực giảm để sản xuất một dư lượng đã được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:20, v:v) để cung cấp hợp chất 4 (130 mg, 50% sản lượng) như là một chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8,26-8,29 (m, 1H); 8,03-8,06 (m, 1H), 7,36-7,52 (m, 3H), 6,72-6,74 (d, 1H), 6,26-6,29 (d, 1H), 5,64-5,69 (m, 1H), 4,06-4,08 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 2,89-2,93 (m, 2H), 1,93-2,20 (m, 4H), 2,08 (s, 3H) 1,53-1,68 (m, 2H), 1,57 (d, 3H). LC-MS: 358 $[\text{M}+1]^+$.

Tổng hợp hợp chất 5



Bước 1:

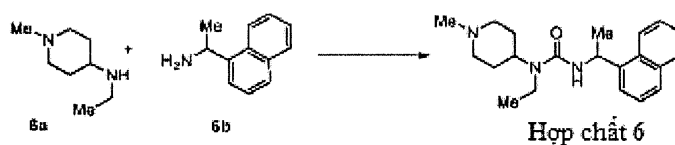
Dung dịch của 5a (5,65 g, 50 mmol) và metoxyamin (5 g, 60 mmol) trong MeOH (150 mL) được thêm axit axetic (5 ml, 87,5 mmol), natri axetat (5,0 g, 60 mmol), tiếp theo với NaBH_3CN (640 mg, 10 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ, sau đó dập tắt với dung dịch nước đậm. NaHCO_3 (thêm khối lượng). Lớp dung dịch nước được chiết xuất với CH_2Cl_2 (3 x 160 mL). Pha hữu cơ kết hợp được sấy khô qua Na_2SO_4 khan và bốc hơi để cung cấp sản phẩm 5b (sản lượng dầu thô 21%) như một loại dầu không màu, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 145 $[\text{M} + 1]^+$.

Bước 2:

Dung dịch của hợp chất 3 (250 mg, 1,14 mmol) trong CH_2Cl_2 (60 mL) ở 0°C được bổ sung TEA (3,5 ml, 25,21 mmol) và triphosgen (203 mg, 0,68 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút, sau đó nguyên liệu thô 5b (329 mg,

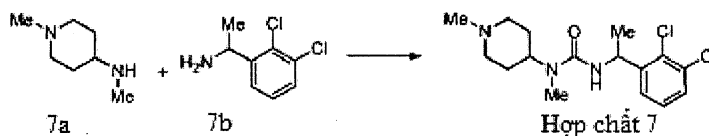
2,28 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút và bốc hơi. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, MeOH/CH₂Cl₂ 1:20, v:v) có khả năng thành hợp chất 5 (100 mg, 22% sản lượng) như là một chất rắn màu trắng. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 7,17 (d, 1H); 6,84 (d, 1H), 6,21-6,30 (m, 1H), 5,16-5,24 (m, 1H), 4,00-4,16 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,18-3,29 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,21-2,50 (m, 4H), 1,69-1,90 (m, 2H), 1,50 (d, 3H). LC-MS: 390 [M + 1]⁺.

Tổng hợp hợp chất 6



Trình tự tương tự như bước cuối cùng của quá trình tổng hợp hợp chất 5 cung cấp hợp chất mục tiêu 6 (120 mg, 61% sản lượng) như một chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,14 (d, 1H); 7,91 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,47-7,56 (m, 4H), 6,57 (d, 1H), 5,63-5,72 (m, 1H), 3,83-3,97 (m, 1H), 3,16 (q, 2H), 2,75 (d, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,49 (d, 3H), 1,40-1,48 (m, 2H), 0,99 (t, 3H). LC-MS: 340 [M + 1]⁺.

Tổng hợp hợp chất 7

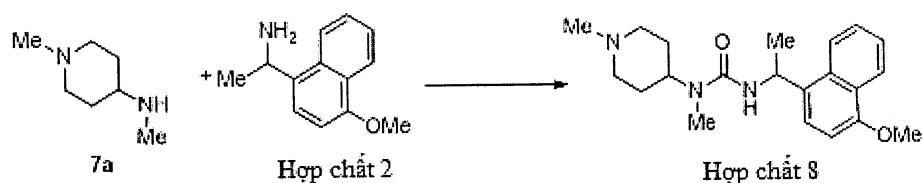


Theo quy trình tổng hợp tương tự như bước cuối cùng trong quá trình điều chế của hợp chất 5, hợp chất 7 (140 mg, năng suất 91%) đạt được như một chất rắn màu vàng. ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7,32-7,35 (m, 1H); 7,16-7,23 (m, 2H), 5,22-5,36 (m, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,04-4,17 (m, 1H), 2,82-2,92 (m, 2H),

2,77 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,96-2,03 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 4H), 1,46 (d, 3H).

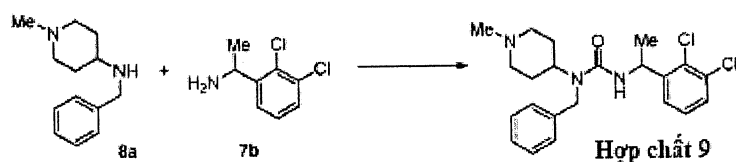
LC-MS: 344 $[M + 1]^+$.

Tổng hợp hợp chất 8



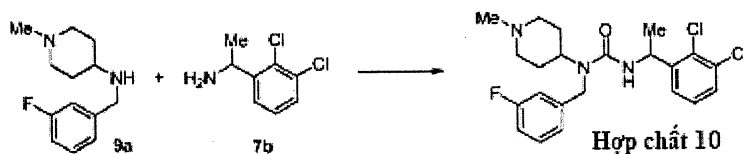
Theo quy trình tổng hợp tương tự như bước cuối cùng trong quá trình điều chế của Hợp chất 5, hợp chất 8 (101 mg, 28% sản lượng) được thu thập như một chất rắn màu vàng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,30\text{-}8,32$ (m, 1H), 8,09 (t, 1H), 7,43-7,48 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 5,72-5,76 (m, 1H), 4,56 (t, 1H), 4,36-4,38 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,12-3,15 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,36-2,39 (m, 5H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,60-1,66 (m, 5H); LC-MS: 356 $[M + 1]^+$.

Tổng hợp hợp chất 9



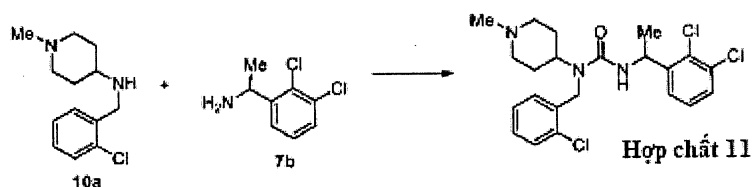
Theo quy trình tổng hợp tương tự như bước cuối cùng trong quá trình điều chế của hợp chất 5, hợp chất 9 (100 mg, năng suất 64%) đạt được như một chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,40\text{-}7,25$ (m, 6H); 7,06-7,01 (t, 1H), 6,75-6,72 (m, 1H), 5,28-5,23 (m, 1H), 4,70-4,68 (d, 1H), 4,40-4,38 (m, 3H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 4H), 1,22-1,19 (d, 3H). LC-MS: 420 $[M + 1]^+$.

Tổng hợp hợp chất 10



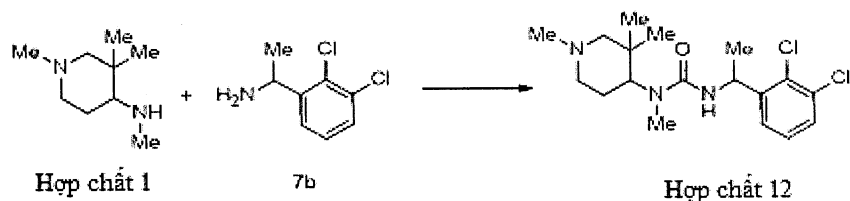
Theo quy trình tổng hợp tương tự như bước cuối cùng trong quá trình điều chế của hợp chất 5, hợp chất 10 (176 mg, 76% sản lượng) được thu thập như một chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,28\text{--}7,37$ (m, 2H), 6,97-7,11 (m, 4H), 6,81-6,85 (m, 1H), 5,24-5,29 (m, 1H), 4,67-4,70 (m, 1H), 4,30-4,47 (m, 3H), 2,90-2,98 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,10-2,21 (m, 2H), 1,31-1,98 (m, 4H), 1,22 (d, 3H). LC-MS: 438 $[\text{M} + \text{I}]^+$.

Tổng hợp hợp chất 11



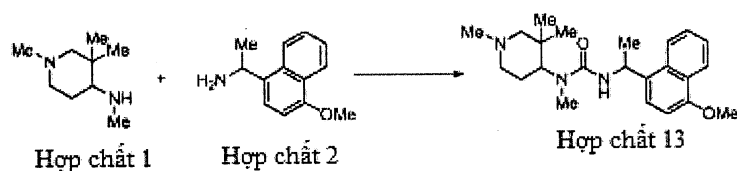
Theo quy trình tổng hợp tương tự như bước cuối cùng trong quá trình điều chế của hợp chất 5, hợp chất 11 (105 mg, năng suất 35%) đạt được như một chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,40\text{--}7,42$ (m, 1H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 3H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,89-6,92 (m, 1H), 5,29-5,20 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,37-4,44 (m, 3H), 2,91-3,01 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,17-2,23 (m, 2H), 1,65-1,82 (m, 4H), 1,33 (d, 3H). LC-MS: 454 $[\text{M} + \text{I}]^+$.

Tổng hợp hợp chất 12



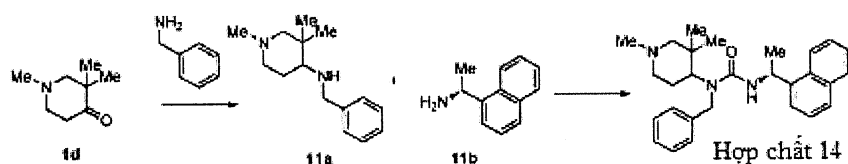
Theo quy trình tổng hợp tương tự như các bước cuối cùng của việc điều chế hợp chất 5, hợp chất 12 (120 mg, 46% sản lượng) được thu thập như một chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,32\text{--}7,36$ (m, 1H); 7,13–7,25 (m, 2H), 5,28–5,35 (m, 1H), 4,82–4,92 (m, 1H), 4,07–4,12 (m, 1H), 2,94–3,00 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,40–2,47 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,02–2,12 (m, 2H), 1,86–1,91 (m, 1H), 1,41–1,49 (m, 3H), 1,33–1,37 (m, 1H), 1,07 (s, 3H), 0,82 (d, 3H). LC-MS: 372,1 $[\text{M} + \text{I}]^+$.

Tổng hợp hợp chất 13



Theo quy trình tổng hợp tương tự như các bước cuối cùng của việc điều chế hợp chất 5, hợp chất 13 (70 mg, 36% năng suất) được thu thập như một chất rắn màu vàng nhạt $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz). $\delta = 8,28\text{--}8,31$ (m, 1H), 8,09 (d, 1H), 7,26–7,54 (m, 3H), 6,77 (d, 1H), 5,70–5,79 (m, 1H), 4,56 (q, 1H), 4,16–4,28 (m, 1H), 4,00 (d, 3H), 2,96–3,00 (m, 1H), 2,67 (d, 3H), 2,45 (d, 1H), 2,25–2,26 (m, 3H), 1,92–2,11 (m, 3H), 1,63–1,67 (m, 3H), 1,40–1,48 (m, 1H), 1,05 (d, 3H), 0,90 (d, 3H); LC-MS: 384 $[\text{M} + \text{I}]^+$.

Tổng hợp hợp chất 14



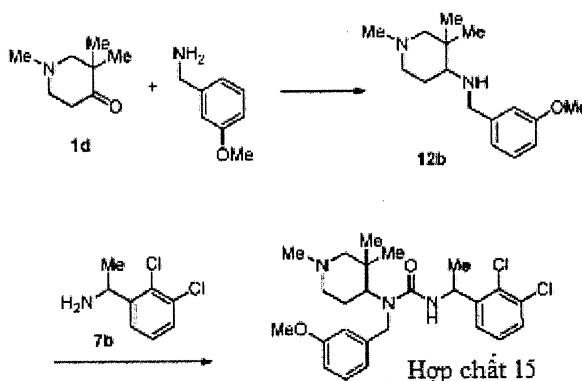
Bước 1:

Hỗn hợp của 1d (0,5 g, 3,5 mmol) và benzyl amin (0,34 g, 3,19 mmol) trong MeOH (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau đó NaBH_3CN (0,45 g, 7,0 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi đã được gỡ bỏ theo giảm áp lực và phần dư được hòa tan trong CH_2Cl_2 (50 mL). Hỗn hợp này được rửa sạch với 100 mL nước muối (100 mL) và các pha hữu cơ được sấy khô qua Na_2SO_4 và cô đặc. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:20-1:10) để cung cấp qua trung gian 11a (0,2 g, 27% sản lượng) như một loại dầu màu vàng nhạt. LC-MS: 234 $[\text{M} + 1]^+$.

Bước 2:

Trình tự này là tương tự như các bước cuối cùng của quá trình tổng hợp hợp chất 5 và cung cấp hợp chất 14 (80 mg, 20% sản lượng) như là một chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 8,05\text{--}8,10$ (m, 1H); 7,76-7,85 (m, 2H), 7,64-7,66 (m, 2H), 6,33-7,79 (m, 7H), 5,73-5,79 (m, 1H), 4,31-4,67 (m, 4H), 3,00-3,05 (m, 1H), 2,51-2,55 (m, 1H), 1,97-2,30 (m, 6H), 1,59-1,69 (m, 1H), 1,29-1,33 (m, 3H), 0,95-1,15 (m, 6H). LC-MS: 430 $[\text{M} + 1]^+$.

Tổng hợp hợp chất 15



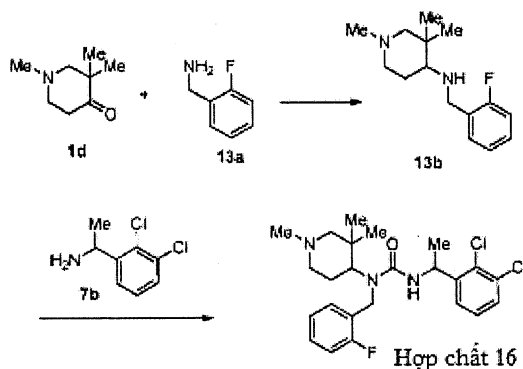
Bước 1:

Tương tự như việc điều chế 11a, hợp chất 2b thu được (2,1 g, năng suất 63%) và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trong các bước sau đây. LC-MS: 263 $[M + 1]^+$.

Bước 2:

Bước này là tương tự bước cuối cùng trong quá trình tổng hợp hợp chất 5 và cung cấp hợp chất 15 (140 mg, 57% sản lượng) như là một chất rắn màu trắng. ^1H -NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,22\text{-}7,31$ (m, 2H), 7,09 (t, 1H), 6,79-6,95 (m, 4H), 5,15-5,30 (m, 1H), 4,64-4,78 (m, 1H), 4,36-4,46 (m, 3H), 3,76-3,79 (d, 3H), 3,94-3,96 (m, 1H), 2,39-2,42 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,98-2,05 (m, 2H), 1,20-1,25 (m, 2H), 1,07-1,09 (m, 6H), 0,86-0,97 (m, 3H). LC-MS: 378 $[M + 1]^+$.

Tổng hợp hợp chất 16



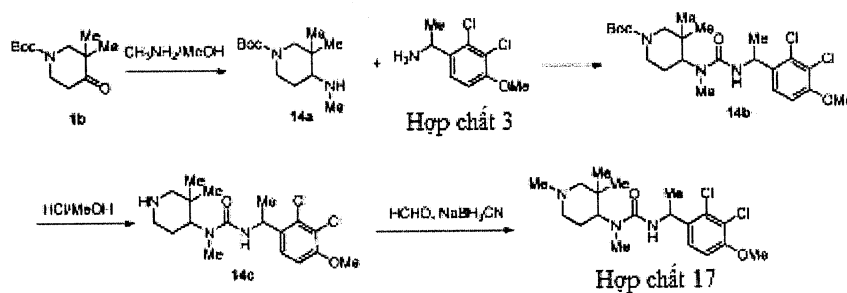
Bước 1:

Tổng hợp tương tự như tổng hợp chất 11b và cung cấp 13b (1,0g, 46% sản lượng) được sử dụng trong các bước sau đây mà không cần tinh chế thêm. LC-MS: 251 $[M + 1]^+$.

Bước 2:

Hợp chất 16 được tổng hợp bằng cách sử dụng một trình tự tương tự như bước cuối cùng trong việc điều chế hợp chất 5. Hợp chất 16 đã thu được như một chất rắn màu trắng (195 mg, 49% sản lượng). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,25\text{-}7,40$ (m, 6H); 7,01-7,06 (m, 3H), 6,72-6,75 (m, 1H), 5,25-5,28 (m, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,38-4,40 (m, 3H), 2,83-2,87 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,01-2,05 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 4H), 1,21 (d, 3H). LC-MS: 466 $[M + 1]^+$.

Tổng hợp hợp chất 17



Bước 1:

Hỗn hợp của 1b (2 g, 8,8 mmol) và metyl amin (30% trong MeOH, 4 mL) đã được hydro hóa (50 psi, 60°C) trong sự hiện diện của 5% Pd/C (2000 mg) trong MeOH (25 mL) qua đêm. Sau khi làm mát hỗn hợp đã được lọc và phần nước được lọc ra được cô đặc dưới giảm áp lực. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, etyl axetat/Ete dầu khí 1:10, v:v) để cung cấp hợp chất 14a (1,0 g, năng suất 48%) như một loại dầu màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 4,07\text{--}4,09$ (m, 1H), 2,65 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,38 (s, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,14 (s, 6H). LC-MS: 243 $[\text{M} + 1]^+$.

Bước 2:

Dung dịch của hợp chất 3 (382 mg, 1,74 mmol) trong CH_2Cl_2 (50 ml) được thêm TEA (351 mg) và triphosgen (309 mg, 1,04 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút ở 0°C , sau đó 14a (407 mg, 1,92 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút ở 0°C và sau đó cô đặc dưới áp suất được giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, MeOH/ CH_2Cl_2 1:20, v:v) để thu 14b (mg 701, 82% sản lượng). LC-MS: 488 $[\text{M} + 1]^+$.

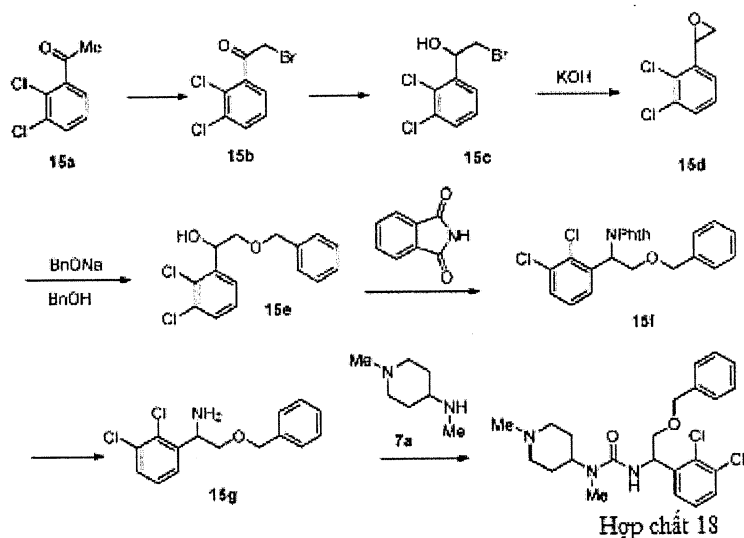
Bước 3:

Dung dịch của 14b (701 mg, 1,44 mmol) trong THF (20 mL) đã được thêm vào hình nón. HCl (2 ml). Hỗn hợp này được đun nóng ở 75°C trong 2 giờ, sau đó dung môi được bốc hơi để có được nguyên liệu thô 14c (580 mg), được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 4:

Đề dung dịch của 14c thô (580 mg) trong MeOH (15 mL) đã được thêm vào formaldehyt dạng nước (38%, 4 mL, 24 mmol), natri axetat (200 mg, 2,4 mmol) và axit axetic (2 mL, 26 mmol), tiếp theo là NaBH_3CN (135 mg, 2,9 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó cô đặc giảm áp suất. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1:20, v:v) để thu lại Hợp chất 17 (262 mg, 38% sản lượng) như là một chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,17-7,22 (m, 1H); 6,81-6,84 (m, 1H), 5,21-5,26 (m, 1H), 4,81-4,92 (m, 1H), 4,07-4,10 (m, 1H), 3,88-3,91 (m, 3H), 2,90-2,93 (m, 1H), 2,81-2,82 (m, 3H), 2,38-2,42 (m, 1H), 2,21-2,22 (m, 3H), 1,85-2,05 (m, 4H), 1,42-1,50 (m, 3H), 1,06-1,07 (m, 3H), 0,77-0,87 (m, 3H). LC-MS: 402 $[\text{M} + 1]^+$.

Tổng hợp hợp chất 18



Bước 1:

Dung dịch của 15a (5,04 g, 26,8 mmol) trong CH_2Cl_2 (80 ml) ở 0°C đã được thêm từng giọt dung dịch Br_2 (3,81g, 24,1 mmol) trong CH_2Cl_2 . Các dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng đã được rửa bằng dung dịch Na_2SO_3 , dung dịch NaHCO_3 và nước liên tục. Pha hữu cơ được sấy khô với Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp lực được giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột silic dioxit (silic dioxit, etyl axetat/Ete dầu khí 1:60, v:v) để cung cấp hợp chất 15b (7,1 g, năng suất định lượng).

Bước 2:

Dung dịch của hợp chất 15b (3 g, 11,2 mmol) trong MeOH (90 mL) ở nhiệt độ -20°C đến -10°C đã được thêm vào NaBH_4 (936 mg, 24,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 1,5 giờ, sau đó dung môi được bốc hơi và phần còn lại được phân chia giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được tách ra, sấy khô với Na_2SO_4 khan, và cô đặc dưới áp lực được giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, etyl axetat/Ete dầu khí 1:30, v:v) để cung cấp hợp chất 15c (2,2 g, 73% sản lượng). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,54-7,57 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,24-7,29 (m, 1H), 5,29-5,34 (m, 1H), 3,81 (đ, 1H), 3,43 (dd, 1H), 2,84 (d, 1H).

Bước 3:

Dung dịch của hợp chất 15c (1,0 g, 3,72 mmol) trong THF (100 ml) được thêm trên KOH (5,6 ml, 5,58 mmol). Các phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Etyl axetat (100 mL) được thêm vào và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô với Na_2SO_4 khan và cô đặc dưới áp lực giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, dầu khí Ete) để cung cấp 15d hợp chất (432 mg, 62% sản lượng). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 7,38-7,42 (m, 1H), 7,16-7,23 (m, 2H), 4,19-5,21 (m, 1H), 3,20 (dd, 1H), 2,63 (dd, 1H).

Bước 4:

Natri kim loại (11 mg, 0,53 mmol) được thêm vào benzyl alcohol (2 mL) ở nhiệt độ phòng dưới N_2 và hỗn hợp này được khuấy cho đến khi natri được hòa tan hoàn toàn. Hợp chất 15d (100 mg, 0,53 mmol) sau đó đã được thêm vào dung dịch, mà sau đó được khuấy ở 70°C qua đêm. Phản ứng được cô đặc dưới

áp suất giảm và phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, etyl axetat/Ete dầu khí 1:4, v:v) để cung cấp hợp chất 15e (44 mg, 28% sản lượng). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,53\text{--}7,56$ (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 6H), 7,24-7,26 (m, 1H), 5,35 (q, 1H), 4,61 (q, 2H), 3,78 (q, 1H), 3,38 (q, 1H), 3,00 (s, 1H).

Bước 5:

Dung dịch của hợp chất 15e (480 mg, 1,6 mmol), phtalimide (286 mg, 1,9 mmol) và PPh_3 (629 mg, 2,4 mmol) trong THF khô (20 mL) ở nhiệt độ phòng dưới N_2 , đã được thêm vào DIAD (485 mg, 2,4 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và sau đó cô đặc dưới áp suất được giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, etyl axetat/Ete dầu khí 1:30, v:v) để cung cấp 15f (570 mg, 83% sản lượng). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,79\text{--}7,85$ (m, 2H), 7,70-7,74 (m, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,24-7,27 (m, 5H), 7,19 (t, 1H), 6,07 (dd, 1H), 4,59 (d, 2H), 4,46 (t, 1H), 4,00 (dd, 1H).

Bước 6:

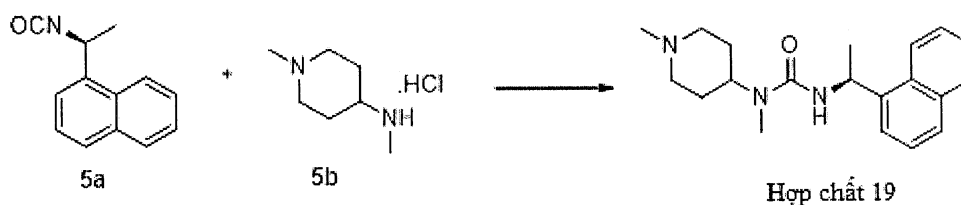
Dung dịch của hợp chất 15h (570 mg, 1,34 mmol) và hidrazin hydrat (98%) (270 mg, 5,36 mmol) trong MeOH (10 mL) được gia nhiệt dưới hồi lưu cho 2h. Hỗn hợp này sau đó được cô đặc dưới áp suất được giảm, phần dư được hòa tan trong CH_2Cl_2 và rửa sạch bằng nước. Pha nước được chiết xuất trở lại với CH_2Cl_2 (3 x 30 mL) và các pha hữu cơ kết hợp được sấy khô với Na_2SO_4 khan và cô đặc để cung cấp cho 15g (350 mg, 88% sản lượng). LC-MS: 296 $[\text{M} + 1]^+$.

Bước 7:

Để dung dịch 15g (350 mg, 1,19 mmol) trong CH_2Cl_2 khô (10 mL) ở nhiệt độ phòng dưới nitơ đã được thêm vào triphosgen (353 mg, 1,19 mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, tiếp theo là việc bổ sung 7a (235 mg, 1,43 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, sau đó cô đặc dưới áp suất được giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, MeOH/ CH_2Cl_2 1:20, v:v) cung cấp hợp chất 18 (450 mg, 84% sản lượng) như là một chất rắn màu trắng. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz): $\delta = 7,28\text{--}7,36$ (m, 8H), 5,43-5,48 (m, 2H), 4,50 (q, 2H), 4,26-4,30 (m,

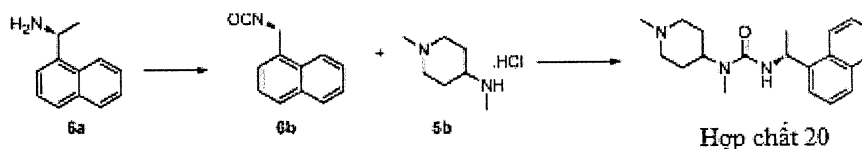
1H), 3,79 (q, 1H), 3,62 (q, 1H), 3,10 (t, 2H), 2,81 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,30-2,36 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 2H). LC-MS: 450 [M + 1]⁺.

Tổng hợp hợp chất 19



Dung dịch của 5a (115mg, 0,584mmol), 5b (98mg, 0,596mmol) và TEA (0,5mL) trong DCM khô (20mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới N₂ trong 30 phút. Sau khi phản ứng đã được hoàn tất, nước (10mL) đã được thêm vào. Giai đoạn hữu cơ được tách ra, sấy khô với Na₂SO₄ và cô đặc. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, MeOH: DCM = 1:20) để thu được hợp chất 19 (108 mg, 57% sản lượng). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 8,14 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,57-7,45 (m, 4H), 6,71 (d, 1H), 5,71-5,60 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,17 (br, 2H), 2,72-2,61 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 1,93-1,87 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 5H). LC-MS: 326 [M + 1]⁺

Tổng hợp hợp chất 20



Dung dịch của 6a (100 mg, 0,584mmol), TEA(1,5mL) trong DCM khô (20 ml) được thêm triphosgen (104 mg, 0,350 mmol) ở nhiệt độ phòng dưới N₂. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó 5b (98mg, 0,596mmol) đã được thêm vào. Các hỗn hợp kết quả được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nước (10mL) được thêm vào và giai đoạn hữu cơ được

tách ra, sấy khô với Na_2SO_4 và cô đặc. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột (silic dioxit, MeOH: DCM = 1:20) để cung cấp hợp chất 20 (109 mg, 57% sản lượng). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 8,13 (d, 1H), 7,95 (t, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,56-7,45 (m, 4H), 6,70-6,68 (d, 1H), 5,70-5,61 (m, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 2,93 (br, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (br, 2H), 1,76-1,63 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 5H). LC-MS: 326 $[\text{M} + 1]^+$.

2. Nguyên liệu và phương pháp

i. Xét nghiệm Canxi FLIPR

Xét nghiệm canxi trong tế bào được thực hiện trong một định dạng FLIPR™ 384 lỗ (thiết bị phân tử) dòng tế bào HEK293/GHSR1a. Các tế bào được cấy 24 giờ trước khi thí nghiệm tại độ dày tối ưu mỗi giếng. Tiền nuôi cấy với thuốc nhuộm canxi được chọn kéo dài 30-60 phút ở nhiệt độ phòng hoặc 37°C. Hợp chất thử nghiệm, hòa tan trong DMSO, đã được thêm vào ở thời điểm thích hợp và ủ trong 15 phút tiếp theo là bổ sung ghrelin với FlexStation hoặc FLIPR. Huỳnh quang tương đối đã được giám sát bởi thiết bị phân tử FLIPR™. Giá trị EC_{50} và IC_{50} được ước tính từ dữ liệu đáp ứng theo liều sử dụng phần mềm GraphPad Prism. Để kiểm tra GHSR-la cơ chủ vận hợp chất được thêm vào $t = 20$ giây, và phản ứng canxi được theo dõi trong 2 phút. Để kiểm tra tác nhân GHSR-la đối kháng hợp chất và Ghrelin (10 nM) đã được thêm vào các tế bào tại $t = 20$ giây. và phản ứng canxi được đo trong 2 phút. Hiệu nghiệm của tác nhân đối kháng được tính bằng khả năng của nó để làm giảm phản ứng ghrelin. Đường cong hiển thị phản ứng liều lượng đã được thực hiện với các tác nhân đối kháng liên quan.

ii. Đánh giá các thuốc đối kháng GHSR1a trên thí nghiệm tiêu thụ lượng thức ăn trên chuột.

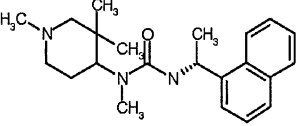
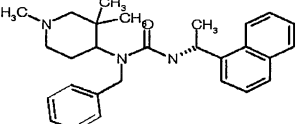
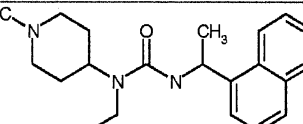
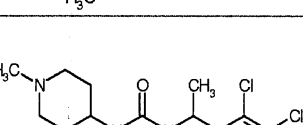
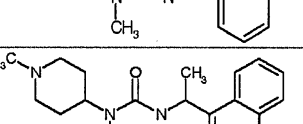
Chuột đực C57BL/6J, 18-22 g trọng lượng cơ thể, được cho nhịn ăn qua đêm (16 giờ trước khi dùng hợp chất) và được đặt trong một chu kỳ sáng tối thường xuyên (6:00-18:00 sáng/18:00-6:00 tối). Sau 1 tuần thích nghi, con vật được phân loại thành hai nhóm ($n = 6$ con, 2 con mỗi lồng) dựa trên trọng lượng

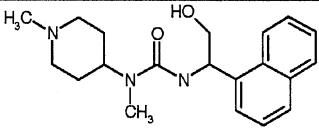
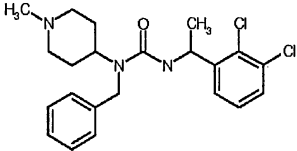
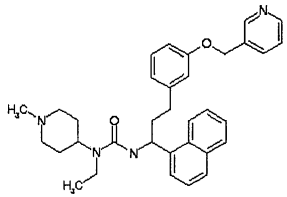
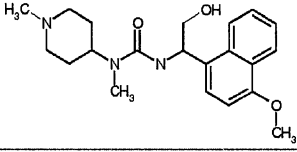
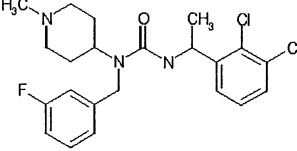
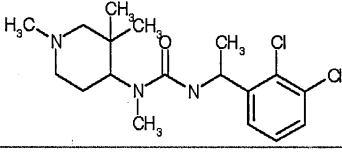
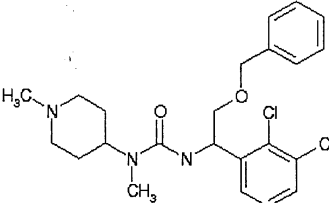
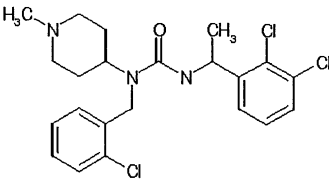
cơ thể. Con vật trong nhóm một đã được điều trị bằng chất dẫn thuốc trong dược khoa và con vật trong nhóm 2 được điều trị bằng tác nhân kiểm tra ($n = 6$ cho mỗi nhóm). Lượng thức ăn tích lũy được đánh giá ở mức 1, 2, 4, 8 và 24 giờ sau khi điều trị bằng thuốc hoặc phương pháp chất dẫn thuốc trong dược khoa. Lượng thức ăn được đo bằng cách lấy thức ăn thừa từ thực phẩm được đo ban đầu.

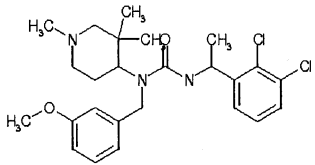
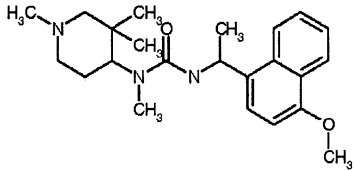
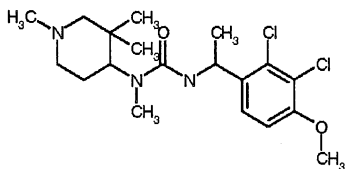
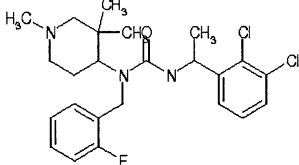
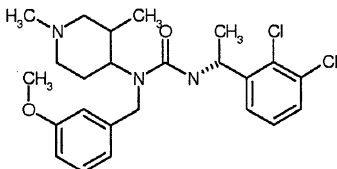
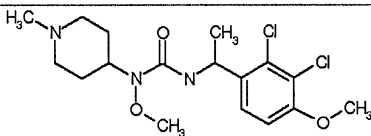
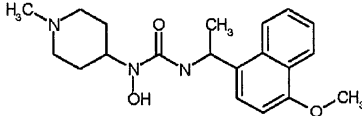
3. Kết quả

Bảng sau đây trình bày hợp chất đại diện của công thức (I) với các dữ liệu sinh học bao gồm các tác nhân đối kháng/chủ vận ghrelin trong ống nghiệm và thức ăn chuột kết quả tiêu thụ. Các dữ liệu rõ ràng cho thấy hợp chất có công thức (I) là điều biến thụ thể ghrelin và rất hữu ích trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh liên quan đến thụ thể ghrelin, ví dụ, béo phì.

Bảng 1.

Cấu trúc	IC ₅₀ FLIPR Lượng đối kháng (μ M)	EC ₅₀ FLIPR Các chất chủ vận (μ M / Emax)	Thức ăn cho chuột (Ức chế %. Liều dùng mg/kg)
	0,021	0,009/1081	Ức chế 47% lúc 4 giờ, hoạt động lên đến 8 giờ (30 mg/kg)
	0,005	0,006/1268	NSE (30 mg/kg)
	0,320	30/124	Ức chế 28% lúc 1 giờ, hoạt động lên đến 24 giờ (30 mg/kg)
	0,120	0,009/138	NSE (10mg/kg)
	0,040	0,030/2316	NSE(10mg/kg), tăng 70% lượng thức ăn lúc 1 giờ, hoạt động lên đến 24 giờ (30

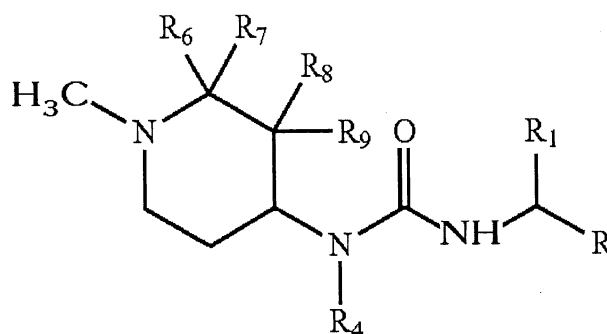
Cấu trúc	IC ₅₀ FLIPR Lượng đối kháng (μ M)	EC ₅₀ FLIPR Các chất chủ vận (μ M / Emax)	Thức ăn cho chuột (Ức chế %. Liều dùng mg/kg)
			mg/kg).
	0,910	0,49/689	Ức chế 27% lúc 24 giờ(10mg/kg)
	0,022	16,76/497	Ức chế 47% lúc 1 giờ (10mg/kg)
	0,075	18,70/118,5	Ức chế 74% lúc 1 hr, hoạt động lên đến 24 giờ (10mg/kg)
	0,066	0,020/3945	Ức chế 47% lúc 1 giờ (10mg/kg)
	0,065	30/NA	Ức chế 44% lúc 1 giờ (10mg/kg)
	0,012	30/260	Ức chế 26% lúc 1 giờ (10mg/kg)
	0,070	30/1573	NSE(3mg/kg), ức chế 40% lúc 1 giờ, hoạt động lên đến 4 giờ (10mg/kg), ức chế 50% lúc 1 giờ, hoạt động lên đến 2 Giờ(30mg/kg)
	0,038	30/NA	Ức chế 39% lúc 1 giờ, không có hoạt động nào lên đến những giờ sau.(3mg/kg), ức chế 95% lúc 1 giờ, hoạt động lên đến 24 giờ (10mg/kg), ức chế 70% lúc 2 giờ, hoạt động

Cấu trúc	IC ₅₀ FLIPR Lượng đối kháng (μ M)	EC ₅₀ FLIPR Các chất chủ vận (μ M / Emax)	Thức ăn cho chuột (Ức chế %. Liều dùng mg/kg)
			lên đến 24 giờ (30mg/kg)
	0,005	30/NA	NSE (10 mg/kg)
	0,012	0,010/3208	NSE (10 mg/kg)
	0,003	0,010/2921	NSE (10 mg/kg)
	0,007	30/NA	NSE (10 mg/kg)
	0,005	30/NA	NSE (10 mpk)
	0,004	0,0082/4239	N/A
	n/a	0,0021/4203	N/A

* NSE: không ảnh hưởng đáng kể.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng hoặc sản phẩm cộng của nó,



Công thức (I)

trong đó:

R là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập R_{103} ;

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm hydroxyalkyl, alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập R_{103} ;

R_4 được chọn từ nhóm bao gồm alkyl, aryl, arylalkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập R_{103} ; hoặc R_4 là OR^{103} ;

R_6 , R_7 , R_8 , R_9 được chọn từ nhóm bao gồm hydro và alkyl; R^{103} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, xyano, $-NO_2$, $-OR^{104}$, hydroxy, amin, alkyl, alkenyl, xycloalkyl, halogen, alkoxy, alkoxyalkyl, aryl, arylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-C(O)R^{104}$, $-C(O)OR^{104}$, $-C(O)NR^{104}R^{105}$, $-NR^{104}R^{105}$, $-NR^{104}S(O)_2R^{105}$, $-NR^{104}C(O)R^{105}$, $-S(O)_2R^{104}$, $-SR^{104}$ và $-S(O)_2NR^{104}R^{105}$, mỗi nhóm được tùy ý được thế một cách độc lập bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập R^{103} ; và

R^{104} và R^{105} được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm hydro, xyano, NO_2 , hydroxy, hydroxyalkyl, amin, alkyl, alkenyl, xycloalkyl, halogen, alkoxy, alkoxyalkyl, aryl, arylalkyl, heteroxycloalkyl, heteroxycloalkylalkyl, heteroaryl và heteroarylalkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, naphtalen, tetrahydronaphtalenyl, indenyl, isoindenyl, indanyl, antraxenyl, phenantrenyl, benzonaphtenyl, fluorenyl, R này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế R¹⁰³ độc lập.

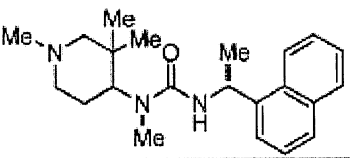
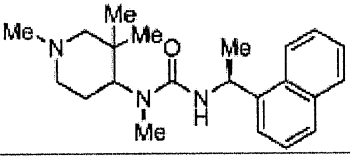
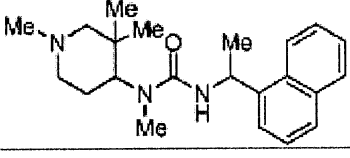
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R là phenyl hoặc naphtalen tùy ý được thế một cách độc lập bằng một đến sáu phần tử thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm clo, flo, brom, metoxy và etoxy.

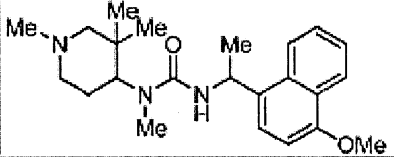
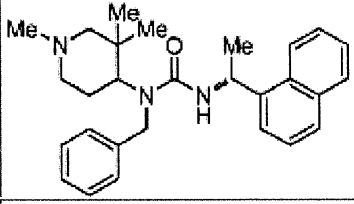
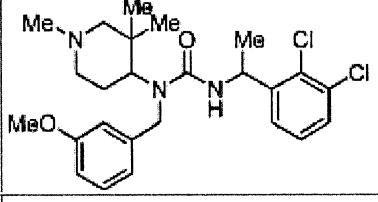
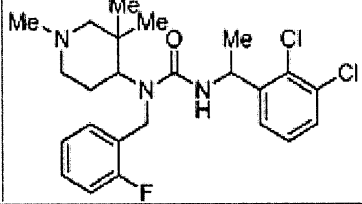
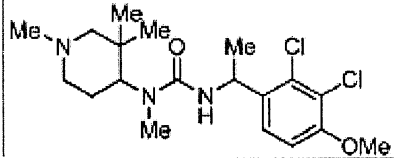
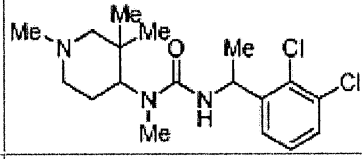
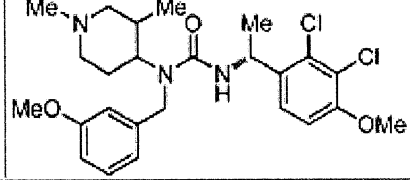
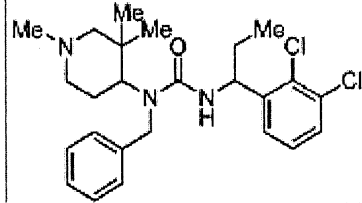
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₁ được chọn từ nhóm bao gồm metyl, -CH₂OH và -CH₂-O-CH₂-phenyl.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₄ là metyl, etyl, benzyl, hoặc benzyl được thế bằng một đến năm phần tử thế được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm metyl, flo, clo, triflometyl, metoxy, xyano và hydroxy.

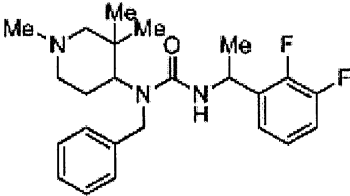
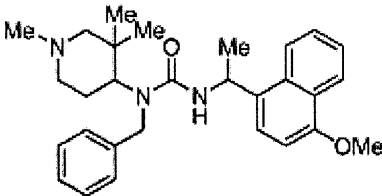
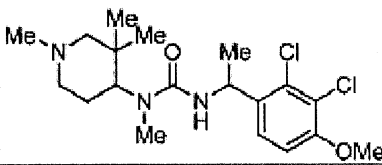
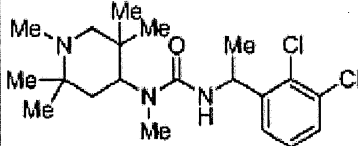
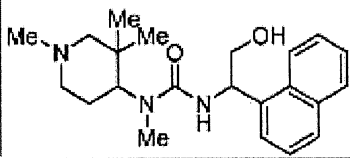
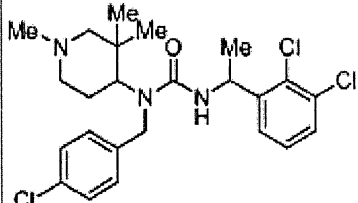
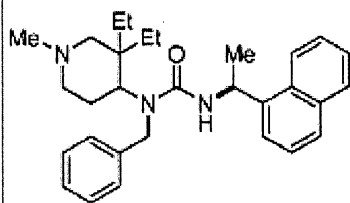
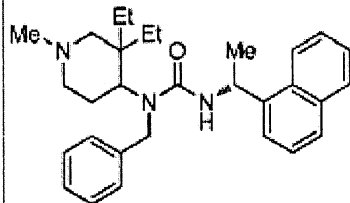
6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R₈ và R₉ độc lập là hydro, metyl hoặc etyl.

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

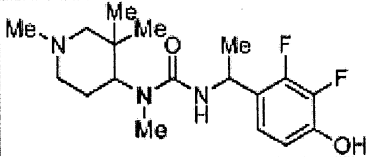
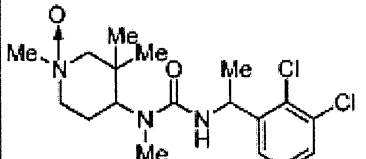
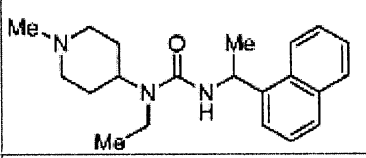
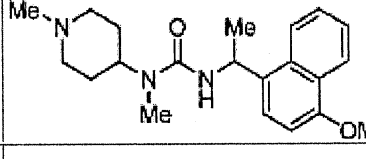
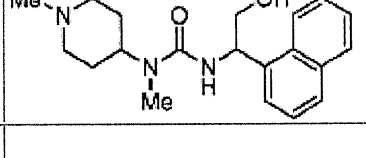
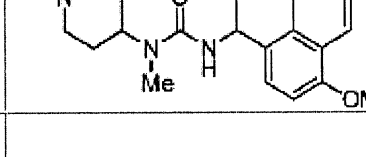
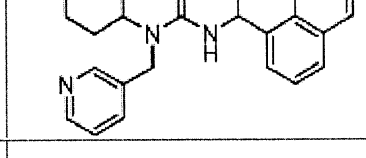
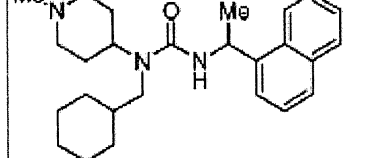
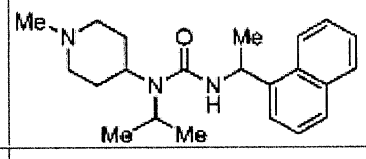
GA1		1-metyl-3-((R)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)-1-(1,3,3-trimetylpiperidin-4-yl)ure,
GA2		1-metyl-3-((S)-1-(naphtalen-1-yl)etyl)-1-(1,3,3-trimetylpiperidin-4-yl)ure,
GA3		1-metyl-3-(1-(naphtalen-1-yl)etyl)-1-(1,3,3-trimetylpiperidin-4-yl)ure,
GA4		3-(1-(4-metoxynaphtalen-1-

		yl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA5		1-benzyl-3-((R)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA6		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(3-methoxybenzyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA7		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(2-fluorobenzyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA8		3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA9		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA10		3-((R)-1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-(3-methoxybenzyl)ure,
GA11		1-benzyl-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)propyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA12		3-((S)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,

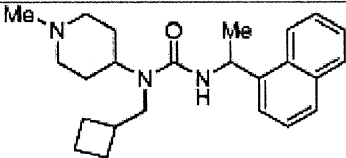
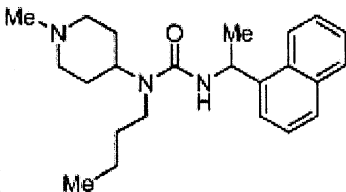
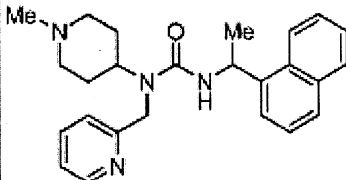
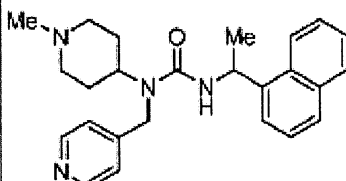
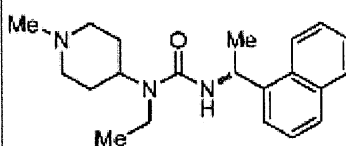
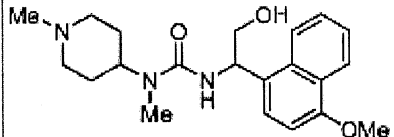
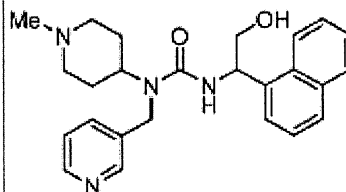
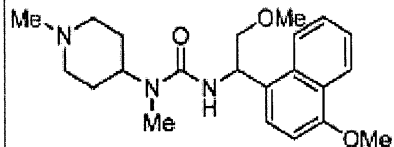
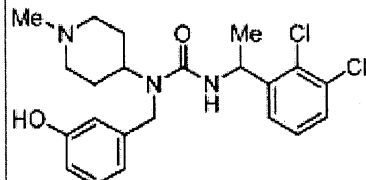
GA13		3-((R)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA14		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA15		1-benzyl-3-((S)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA16		1-benzyl-3-((R)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA17		1-benzyl-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA18		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)propyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA19		3-(1-(2,3-difluorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA20		1-benzyl-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)urea,

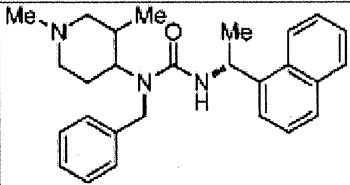
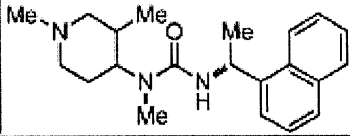
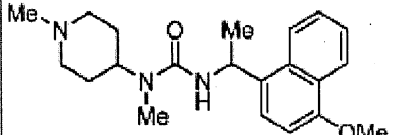
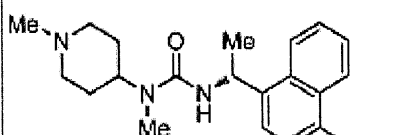
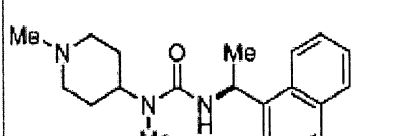
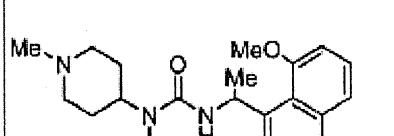
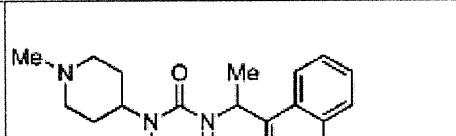
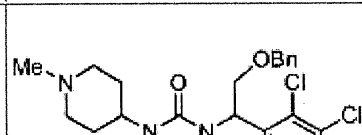
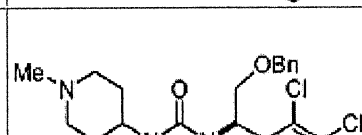
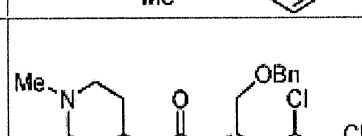
GA21		1-benzyl-3-(1-(2,3-diflophenyl)ethyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA22		1-benzyl-3-(1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)ethyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA23		3-(1-(2,3-diclo-4-metoxyphenyl)ethyl)-1-metyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA24		3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-metyl-1-(1,2,2,5,5-pentamethylpiperidin-4-yl)ure,
GA26		3-(2-hydroxy-1-(naphtalen-1-yl)ethyl)-1-metyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA27		1-(4-clobenzyl)-3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA28		1-benzyl-1-(3,3-diethyl-1-methylpiperidin-4-yl)-3-((S)-1-(naphtalen-1-yl)ethyl)ure,
GA29		1-benzyl-1-(3,3-diethyl-1-methylpiperidin-4-yl)-3-((R)-1-(naphtalen-1-yl)ethyl)ure,
GA30		1-benzyl-1-(3,3-diethyl-1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-

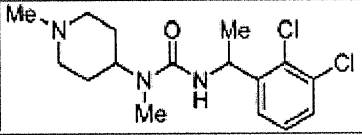
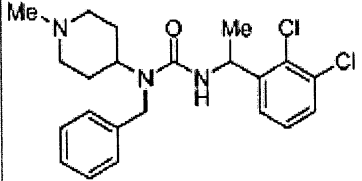
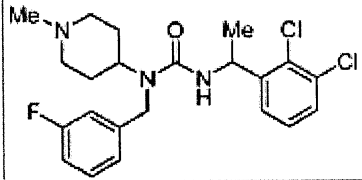
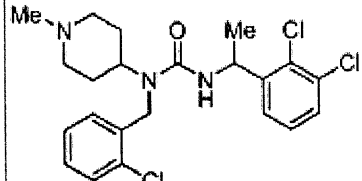
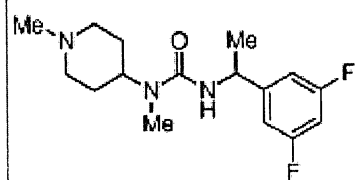
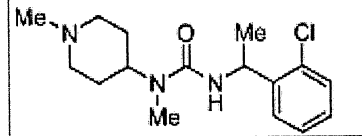
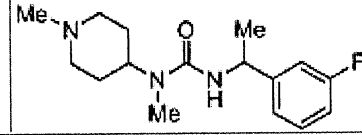
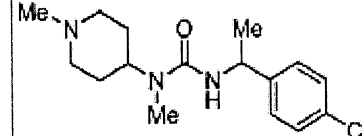
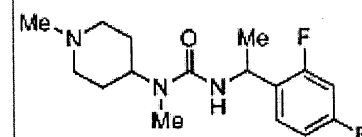
		(naphthalen-1-yl)ethylure,
GA31		3-(2-(benzyloxy)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-metyl-1-(1,3,3-trimetylpiperidin-4-yl)ure,
GA33		3-((R)-1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-(3-metoxybenzyl)-1-(1,3,3-trimetylpiperidin-4-yl)ure,
GA34		3-(2-cyclopropyl-1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-(3-metoxybenzyl)-1-(1,3,3-trimetylpiperidin-4-yl)ure,
GA35		3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-(3-hydroxybenzyl)-1-(1,3,3-trimetylpiperidin-4-yl)ure,
GA37		1-benzyl-3-(1-(2,3-dihydroxyphenyl)ethyl)-1-(1,3,3-trimetylpiperidin-4-yl)ure,
GA38		3-((R)-1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-(3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-1-(1,3,3-trimetylpiperidin-4-yl)ure,
GA39		3-(1-(2,3-diflo-4-metoxyphenyl)ethyl)-1-metyl-1-(1,3,3-trimetylpiperidin-4-yl)ure,
GA40		3-(1-(2,3-diflo-4-hydroxyphenyl)ethyl)-1-metyl-1-

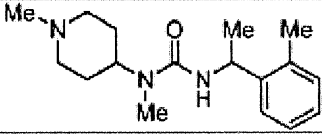
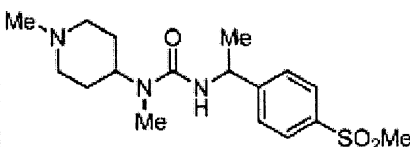
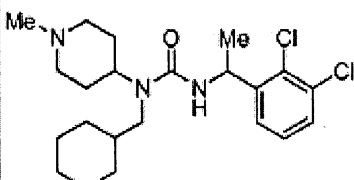
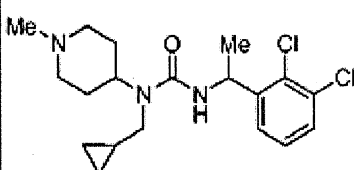
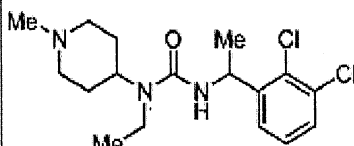
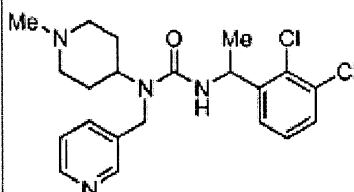
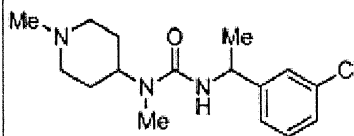
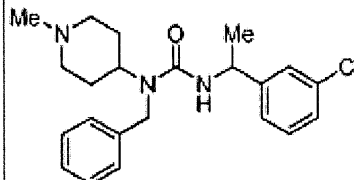
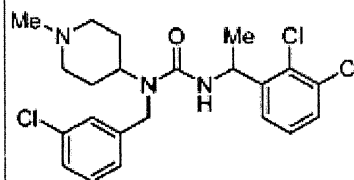
		(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA44		4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methylureido)-1,3,3-trimethylpiperidine 1-oxide,
GA46		1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)ure,
GA47		3-(1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA48		3-(2-hydroxy-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA49		3-(2-hydroxy-1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA50		1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(pyridin-3-ylmethyl)ure,
GA57		1-(cyclohexylmethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)ure,
GA58		1-isopropyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)ure,
GA59		1-(2-methoxyethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)ure,

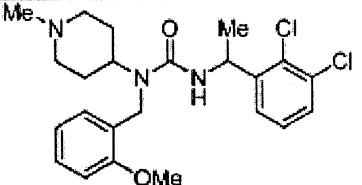
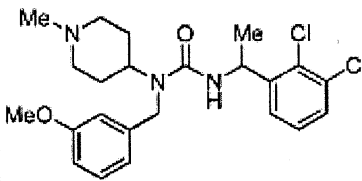
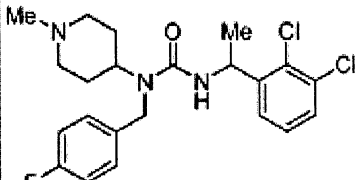
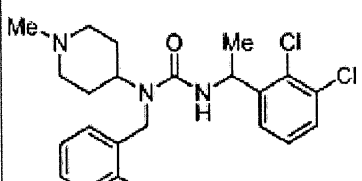
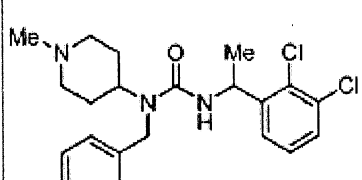
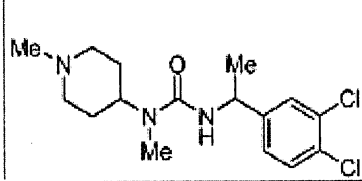
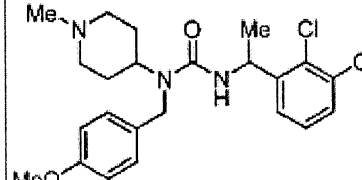
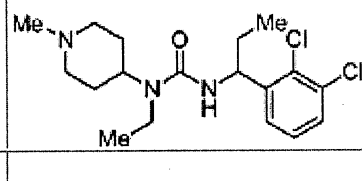
GA62		1-(cyclopropylmethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA63		3-(1-(2-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA67		3-(2-methoxy-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA68		3-(3-methoxy-1-(naphthalen-1-yl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA69		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)propyl)urea,
GA73		(S)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(pyridin-3-ylmethyl)urea,
GA74		(R)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(pyridin-3-ylmethyl)urea,
GA75		1-isobutyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA76		1-(cyclobutylmethyl)-1-(1-

		methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA77		1-butyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA79		1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(pyridin-2-yl)methylurea,
GA80		1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(pyridin-4-yl)methylurea,
GA82		(R)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA83		3-(2-hydroxy-1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA84		3-(2-hydroxy-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-(pyridin-3-yl)methylurea,
GA85		3-(2-methoxy-1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA86		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(3-hydroxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA87		1-benzyl-1-(1,3-dimethylpiperidin-

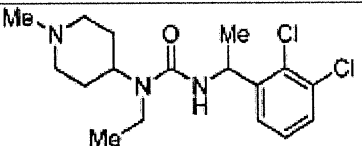
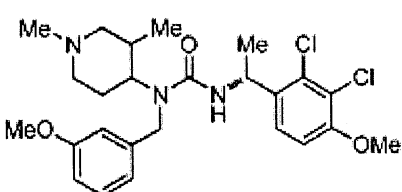
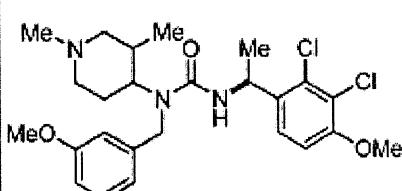
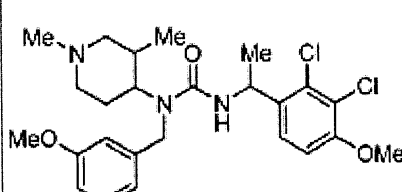
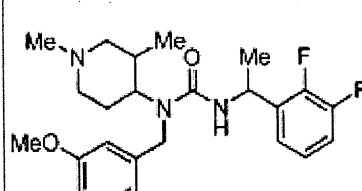
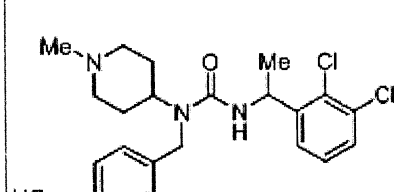
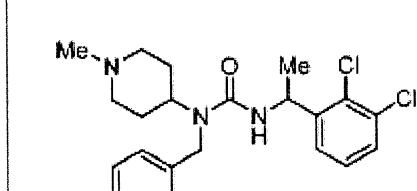
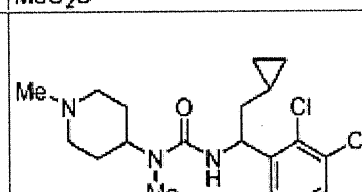
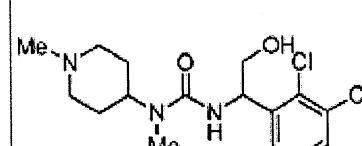
		4-yl)-3-((R)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA88		1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-methyl-3-((R)-1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea,
GA89		3-(1-(4-metoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA90		(R)-3-(1-(4-metoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA91		(S)-3-(1-(4-metoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA92		3-(1-(4,8-dimetoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA93		3-(1-(4-(methoxymethoxy)naphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA94		3-(2-(benzyloxy)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA95		(R)-3-(2-(benzyloxy)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA96		(S)-3-(2-(benzyloxy)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA97		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-

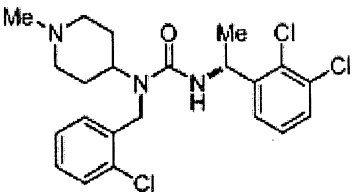
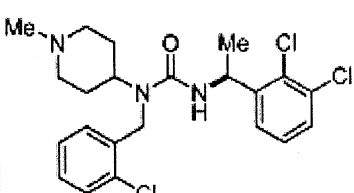
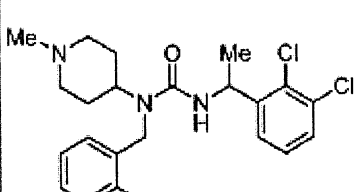
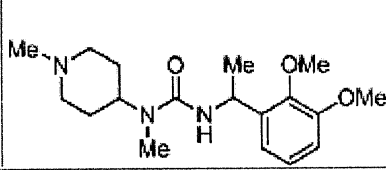
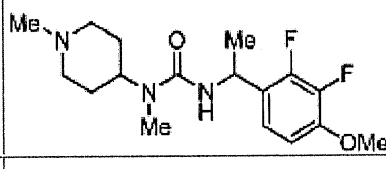
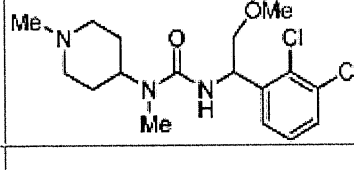
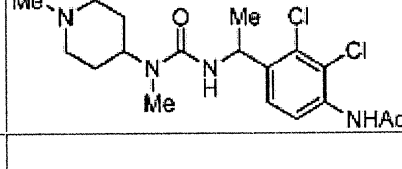
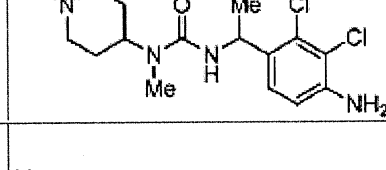
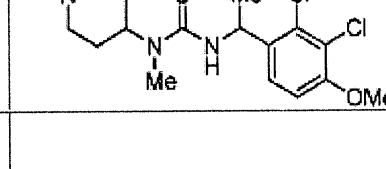
		methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA98		1-benzyl-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA99		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(3-fluorobenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA100		1-(2-chlorobenzyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA101		3-(1-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA102		3-(1-(2-chlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA103		3-(1-(3-fluorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA104		3-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA105		3-(1-(2,4-difluorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA106		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(o-tolyl)ethyl)ure,

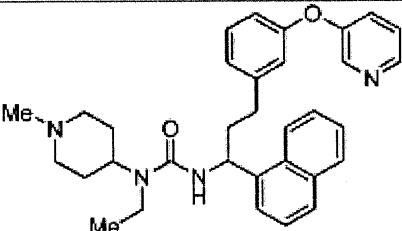
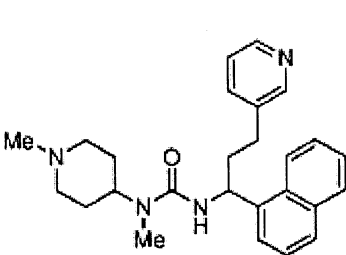
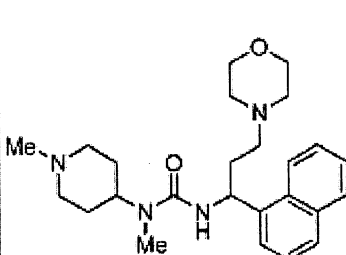
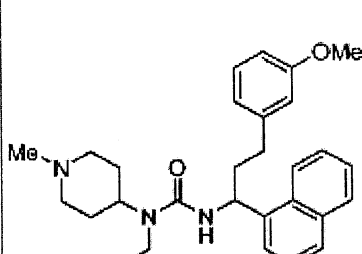
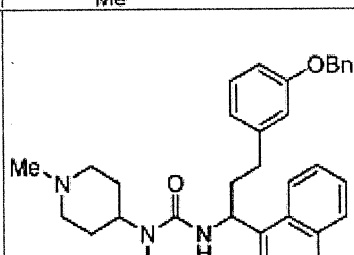
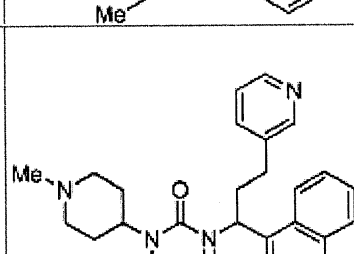
		
GA107		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(4-(methylsulfonyl)phenyl)ethyl)urea,
GA108		1-(cyclohexylmethyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA109		1-(cyclopropylmethyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA110		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA111		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-(pyridin-3-ylmethyl)urea,
GA112		3-(1-(3-chlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA113		1-benzyl-3-(1-(3-chlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA114		1-(3-clobenzyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA115		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(2-methoxybenzyl)-1-(1-

		methylpiperidin-4-yl)ure,
GA116		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(3-methoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA117		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA118		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(2-fluorobenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA119		1-(4-chlorobenzyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA120		3-(1-(3,4-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA121		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(4-methoxybenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA122		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)propyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA123		1-(cyclohexylmethyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)propyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,

GA124		3-(1-(2,3-difluorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA125		1-benzyl-3-(1-(2,3-difluorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA126		1-(cyclohexylmethyl)-3-(1-(2,3-difluorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA127		(R)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA128		1-benzyl-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)urea,
GA129		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-methylurea,
GA130		(S)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA131		(R)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA132		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,

		
GA133		3-((R)-1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-(3-methoxybenzyl)ure,
GA134		3-((S)-1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-(3-methoxybenzyl)ure,
GA135		3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-(3-methoxybenzyl)ure,
GA136		3-(1-(2,3-difluorophenyl)ethyl)-1-(1,3-dimethylpiperidin-4-yl)-1-(3-methoxybenzyl)ure,
GA137		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(4-(hydroxymethyl)benzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA138		methyl 4-(((3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)methyl)benzoate,
GA139		3-(2-cyclopropyl-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA140		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)-2-hydroxyethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,

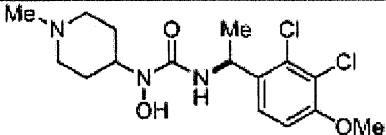
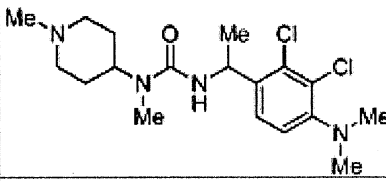
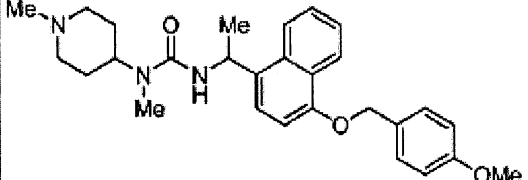
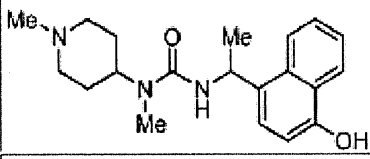
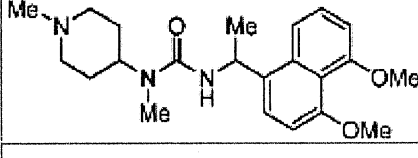
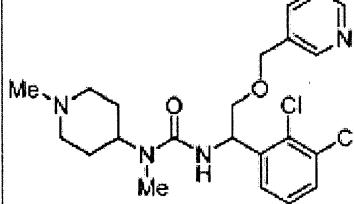
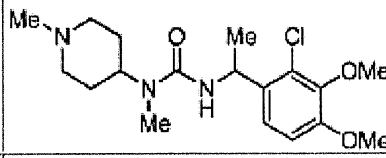
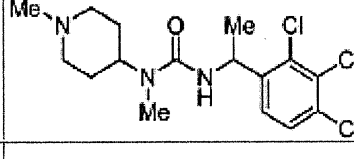
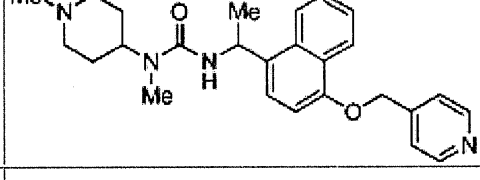
GA141		(R)-1-(2-clobenzyl)-3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA142		(S)-1-(2-clobenzyl)-3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA143		1-(2-clobenzyl)-3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA144		3-(1-(2,3-dimethoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA145		3-(1-(2,3-difluoro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA146		3-(1-(2,3-diclophenyl)-2-methoxyethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA147		N-(2,3-diclo-4-(1-(3-methyl-3-(1-methylpiperidin-4-yl)ureido)ethyl)phenyl)acetamide,
GA148		3-(1-(4-amino-2,3-diclophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA149		3-(1-(2,3-diclo-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA150		1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)-3-(3-(pyridin-

		3-(3-(3-(benzyloxy)phenyl)-1-(naphthalen-1-yl)propyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-(pyridin-3-yl)methylurea,
GA151		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)-3-(pyridin-3-yl)propyl)urea,
GA152		1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(3-morpholino-1-(naphthalen-1-yl)propyl)urea,
GA153		1-ethyl-3-(3-(3-methoxyphenyl)-1-(naphthalen-1-yl)propyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA154		3-(3-(3-(benzyloxy)phenyl)-1-(naphthalen-1-yl)propyl)-1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA155		1-ethyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)-3-(pyridin-3-yl)propyl)urea,
GA156		3-(3-(3-(benzyloxy)phenyl)-1-(naphthalen-1-yl)propyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)-1-(pyridin-3-yl)methylurea,

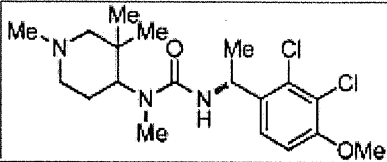
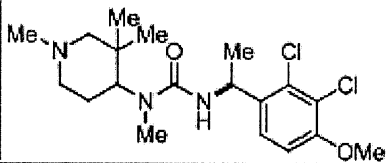
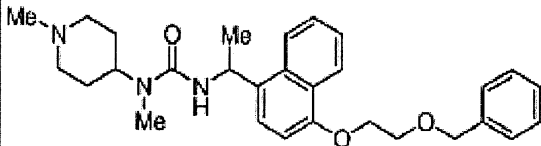
GA157		3-(3-(3-(benzyloxy)phenyl)-1-(2,3-dichlorophenyl)propyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA158		3-(2-(benzyloxy)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA159		3-(2-(benzylamino)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA160		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)-2-((3-(hydroxymethyl)benzyl)oxy)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA161		3-(2-(benzyloxy)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(2-clobenzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA162		3-(2-(benzyloxy)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-(4-(hydroxymethyl)benzyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA163		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)-2-((4-methoxybenzyl)oxy)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,

GA164		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)-2-(pyridin-4-ylmethoxy)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA165		3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA166		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA167		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA168		1-hydroxy-3-(1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA169		(R)-1-hydroxy-3-(1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA170		(S)-1-hydroxy-3-(1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA171		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)urea,
GA172		(R)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-

		yl)ure,
GA173		(S)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-methoxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA174		1-methoxy-3-(1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA175		(R)-1-methoxy-3-(1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA176		(S)-1-methoxy-3-(1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA177		3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA178		(R)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA179		(S)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA180		3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA181		(R)-3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA182		(S)-3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-hydroxy-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,

		
GA183		3-(1-(2,3-diclo-4-(dimethylamino)phenyl)ethyl)-1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)ure,
GA184		3-(1-(4-((4-metoxibenzyl)oxy)naphthalen-1-yl)ethyl)-1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)ure,
GA185		3-(1-(4-hydroxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)ure,
GA186		3-(1-(4,5-dimetoxynaphthalen-1-yl)ethyl)-1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)ure,
GA187		3-(1-(2,3-diclophenyl)-2-(pyridin-3-ylmetoxy)ethyl)-1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)ure,
GA189		3-(1-(2-clo-3,4-dimetoxiphenyl)ethyl)-1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)ure,
GA190		1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-3-(1-(2,3,4-triclophenyl)ethyl)ure,
GA191		1-metyl-1-(1-metylpiperidin-4-yl)-3-(1-(4-(pyridin-4-ylmetoxy)naphthalen-1-yl)ethyl)ure,
GA192		3-(1-(6-clo-[1,1'-biphenyl]-2-

		yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA193		3-(1-(3-clo-2-(pyridin-4-yl)phenyl)ethyl)-1-metyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA194		3-(1-(2,3-diclo-4-metylphenyl)ethyl)-1-metyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA195		3-(1-(3-clo-2-metylphenyl)ethyl)-1-metyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA196		3-(1-(2,3-diclophenyl)-2-((4-(hydroxymetyl)benzyl)oxy)ethyl) - 1-metyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA197		3-(1-(2,3-diclo-4-metoxyphehyl)ethyl)-1-metyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA198		(R)-3-(1-(2,3-diclo-4-metoxyphehyl)ethyl)-1-metyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA199		(S)-3-(1-(2,3-diclo-4-metoxyphehyl)ethyl)-1-metyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure,
GA200		3-(1-(2,3-diclo-4-metoxyphehyl)ethyl)-1-metyl-1-(1,3,3-trimetylpipeidin-4-yl)ure,
GA201		3-((R)-1-(2,3-diclo-4-metoxyphehyl)ethyl)-1-metyl-1-

		(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA202		3-(((S)-1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1-methyl-1-(1,3,3-trimethylpiperidin-4-yl)ure,
GA203		và 3-(1-(4-(2-(benzyloxy)ethoxy)naphthalen-1-yl)ethyl)-1-methyl-1-(1-methylpiperidin-4-yl)ure.

8. Dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị cho đối tượng chứa lượng điều trị hiệu quả của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

9. Dược phẩm chứa lượng điều trị hiệu quả của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, và chất mang hoặc chất dẫn thuốc được dụng.