(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) **1-0028934**

(51)[7] **C07D 403/06**; A61P 19/04; A61K 31/496; A61P 19/02

(13) **B**

(21) 1-2017-02476
(22) 18/12/2015
(86) PCT/EP2015/080430 18/12/2015
(87) WO2016/102347 30/06/2016
(30) EP14307129.8 22/12/2014 EP
(45) 25/07/2021 400
(43) 27/11/2017 356A

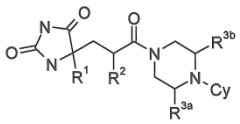
(73) 1. GALAPAGOS NV (BE)
Generaal De Wittelaan L11/A3, 2800 Mechelen, Belgium
2. LES LABORATOIRES SERVIER (FR)
35 rue de Verdun, 92284 Suresnes, France

(72) BREBION, Franck, Laurent (FR); ALVEY, Luke, Jonathan (US); AMANTINI, David (IT); DEPREZ, Pierre, Marc, Marie, Joseph (FR); GOSMINI, Romain, Luc, Marie (FR); JARY, Hélène, Marie (FR); PEIXOTO, Christophe (FR); VARIN, Marie, Laurence, Claire (FR); DE CEUNINCK, Frédéric, André (FR); POP-BOTEZ, Iuliana, Ecaterina (FR).

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

(54) HỢP CHẤT 5-[(PIPERAZIN-1-YL)-3-OXO-PROPYL]-IMIDAZOLIDIN-2,4-DION LÀM CHẤT ỨC CHẾ HỌ ENZYM PROTEAZA NGOẠI BÀO ĐA MIỀN ADAMTS ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM XƯƠNG KHỚP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



I

trong đó R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b}, và Cy là như được chỉ rõ trong bản mô tả.

Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế ADAMTS, phương pháp tạo ra chúng và dược phẩm chứa chúng, trong đó hợp chất này được sử dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý viêm và/hoặc các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất hydantoin, mà có thể hữu ích để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý viêm, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn. Theo một khía cạnh cụ thể, các hợp chất này là các chất ức chế ADAMTS, và cụ thể hơn là ADAMTS-5. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sụn là mô mạch của các tế bào sụn mà là thành phần tế bào chính. Một trong những vai trò chức năng của sụn trong khớp là để cho xương nối khớp lên nhau một cách trơn tru. Do đó, hiện tượng hao mòn sụn khớp làm cho xương cọ xát vào nhau gây đau và suy giảm khả năng vận động, và là dấu hiệu của các bệnh khác nhau, trong số đó đáng chú ý nhất là bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh viêm xương khớp.

Tế bào sụn trong sụn khớp bình thường chiếm khoảng 5% thể tích mô, trong khi chất nền ngoại bào tạo thành 95% phần còn lại của mô. Các tế bào sụn bài tiết các thành phần của chất nền, chủ yếu là proteoglycan (bao gồm agrecan) và colagen, lần lượt cung cấp cho các tế bào sụn môi trường thích hợp cho sự sống của chúng dưới điều kiện bất lợi cơ học. Colagen tuýp II, cùng với colagen tuýp IX, được sắp xếp trong các cấu trúc dạng sợi nhỏ rắn, và tạo ra sụn có các đặc tính độ bền cơ học cao, trong khi agrecan và proteoglycan khác có thể hấp thụ nước và tạo ra các đặc tính đàn hồi và tiếp nhận va chạm của sụn.

Trong các điều kiện sinh lý học, cân bằng nội mô sụn được duy trì bằng sự cân bằng giữa sự sản sinh (đồng hóa) và sự thoái hóa (dị hóa) của agrecan và colagen. Tuy nhiên, trong OA và các rối loạn khớp khác, sự cân bằng này dịch chuyển về phía dị hóa. Sự suy giảm agrecan xuất hiện sớm ngay khi bắt đầu quá trình phá hủy sụn, ban đầu ở

bề mặt khớp sau đó lan rộng sâu hơn ở các giai đoạn được tăng cường hơn (Pond và Nuki, 1973).

Bệnh viêm xương khớp (cũng được đề cập đến dưới dạng OA, hoặc bệnh viêm khớp hao mòn) là dạng phổ biến nhất của bệnh viêm khớp và được đặc trưng bởi sự hao mòn sụn khớp, thường có liên quan đến sự tái tạo và chứng đau xương dưới sụn. Bệnh này chủ yếu ảnh hưởng đến bàn tay, cột sống và khớp mang sức nặng như đầu gối, và hông. Trong giai đoạn bị bệnh, sụn hư hại tăng dần, có thể được phân loại. Ở các giai đoạn được tăng cường nhiều hơn, các lớp sâu hơn của sụn bị ảnh hưởng, dẫn đến sự canxi hóa và lộ ra của xương dưới sụn (Wieland et al., 2005).

Các biểu hiện lâm sàng của sự tiến triển tình trạng bệnh lý viêm xương khớp bao gồm: sự tăng thể tích của khớp, đau đớn, kêu răng rắc và suy giảm chức năng gây đau và giảm tính linh hoạt của khớp. Khi bệnh tiến triển thêm, chứng đau xuất hiện ngay cả khi nghỉ ngơi. Nếu tình trạng bệnh lý này kéo dài dai dẳng mà không khắc phục và/hoặc điều trị, thì khớp sẽ bị phá hủy dẫn đến tàn tật.

Bệnh viêm xương khớp rất khó điều trị. Hiện nay, không có phương pháp chữa trị sẵn có nào và điều trị tập trung vào làm giảm bớt chứng đau và ngăn chặn khớp bị ảnh hưởng không trở nên biến dạng. Các phương pháp điều trị phổ biến hiện nay bị hạn chế ở chất chống viêm không steroit và steroit (NSAIDS), tạo ra sự giảm nhẹ triệu trứng đau và viêm nhưng không làm ngừng hoặc làm chậm lại sự tiến triển của bệnh (Mobasheri, 2013).

Các phương pháp điều bị bệnh để khắc phục các thương tổn của sụn khớp xuất hiện trong khi tiến triển bệnh viêm xương khớp, nhưng cho đến nay không có phương pháp nào trong số chúng có thể làm chậm lại sự tiến triển của bệnh hoặc thúc đẩy sự tái tạo của sụn khớp *in situ* và *in vivo*.

Mặc dù một số loại thực phẩm chức năng là chondroitin và glucosamin sulfat đã được xem là lựa chọn an toàn và hiệu quả đối với việc điều trị bệnh viêm xương khớp, nhưng thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng cả hai phương pháp điều trị đều không làm giảm chứng đau liên quan đến bệnh viêm xương khớp (Clegg et al., 2006).

Trong một vài trường hợp, sự thay thế khớp có thể là cần thiết. Điều này đặc biệt đúng đối với hông và đầu gối. Nếu khớp đau đớn cực độ và không thể thay thế được, nó

có thể được dung hợp. Quy trình ngày làm ngừng cảm giác đau, nhưng dẫn đến sự thiếu hụt lâu dài chức năng khớp, gây khó khăn cho việc đi bộ và uốn dẻo.

Một phương pháp điều trị thích hợp khác là cấy ghép các tế bào sụn tự rụng được nuôi cấy. Vật liệu tế bào sụn ở đây được lấy từ bệnh nhân, được gửi đến phòng thí nghiệm nơi mà nó được nhân rộng. Vật liệu này sau đó được cấy ghép trong các mô bị hư hại để che phủ các khuyết điểm của mô.

Phương pháp điều trị khác nữa bao gồm bước truyền nhỏ giọt trong khớp của Hylan G-F 20 (Synvisc, Hyalgan, Artz v.v..), một chất làm cải thiện tạm thời sự lưu biến học của hoạt dịch, tạo ra hầu hết cảm giác trung gian của sự di chuyển tự do và sự giảm chứng đau rõ rệt.

Các phương pháp khác bao gồm ứng dụng của gân, màng xương, mặt, cơ hoặc các mô ghép màng bao sụn; sự cấy ghép fibrin hoặc các tế bào sụn được nuôi cấy; sự cấy ghép các chất nền tổng hợp, như colagen, sợi cacbon; và việc sử dụng trọng các lĩnh vực điện từ. Tất cả các phương pháp này được báo cáo là có tác dụng rất nhỏ và chưa hoàn thiện, dẫn đến mô có chất lượng kém có thể đỡ tải có trọng lượng hoặc cho phép phục hồi chức năng khớp bằng sự di động thông thường.

Họ ADAMTS của enzym metaloproteinaza kẽm bài tiết bao gồm mười chín thành viên đã được biết để gắn kết và làm thoái hóa các thành phần cấu trúc nền của sụn bổ sung (extra cartilage matrix - ECM) (Shiomi et al., 2010). Một vài thành viên thuộc họ ADAMTS được tìm thấy để phân cắt agrecan, thành phần proteoglycan chủ yếu của sụn: ADAMTS-1, -4, -5, -8, -9, -15, -16 và -18. Do sự biểu hiện và/hoặc hoạt tính làm giảm giá trị agrecanaza của ADAMTS-1, -8, -9, -15, -16 và -18 là hoàn toàn thấp, ADAMTS-4 (agrecanaza-1) và ADAMTS-5 (agrecanaza-2) được cho là hai agrecanaza chức năng chính (Tortorella và Malfait, 2008).

ADAMTS-5 được nhận biết vào năm 1999 (Abbaszade et al., 1999). Vào năm 2005 hai nhóm nghiên cứu độc lập phát hiện ra ADAMTS-5 là agrecanaza chủ yếu trong sụn của chuột (Glasson et al., 2005; Stanton et al., 2005). Sự phân giải protein của agrecan bởi ADAMTS-5 xảy ra ở các vị trí khác nhau: tuy nhiên, sự phân cắt tại liên kết Glu373-Ala374 (agrecan IGD) có vẻ quan trọng hơn đối với sự phát sinh của bệnh viêm xương khớp và bệnh viêm khớp do sự thiếu hụt tính toàn vẹn ở liên kết này dẫn đến sự

thiếu hụt toàn bộ phân tử agrecan, điều này gây bất lợi lớn đối với tính toàn vẹn và chức năng của sụn (Little et al., 2007).

Các nghiên cứu trong các mô hình chuột được thiết kế di truyền (GeMM) đã chứng minh rằng việc cắt bỏ ADAMTS-5 bảo vệ chống lại sự phá hủy sụn và thiếu hụt agrecan sau khi kích thích bệnh viêm xương khớp thông qua tính không ổn định trong phẫu thuật của sụn đĩa chêm giữa (medial meniscus - DMM) (Glasson et al., 2005). Hơn nữa trong mô hình DMM, chuột bất hoạt ADAMTS-5 thể hiện các thay đổi trong xương dưới sụn giảm (Botter et al., 2009) và không tiến triển loạn cảm đau cơ học có liên quan đến bệnh viêm xương khớp (Malfait et al., 2010). Ngoài bằng chứng cận lâm sàng, bằng chứng lâm sàng cũng chỉ ra tầm quan trọng và sự quan tâm đến ADAMTS-5 là đích đối với bệnh viêm xương khớp. Mới đây, các nghiên cứu đối với ADAMTS-5 hướng đích kháng nguyên (Chiusaroli et al., 2013) đã được báo cáo. ELISA đã được phát triển cho phép đo được các mức epitop mới trong sụn có nguồn gốc từ agrecanaza trong hoạt dịch cũng như máu từ loài gặm nhấm đến người. Phương pháp này biểu lộ các mức ADAMTS-5 tăng cao của các mức thu được từ các mức epitop mới trong khớp của chuột trong đó sự thoái hóa sụn được gây ra bởi sự rách sụn chêm cũng như trong khớp của bệnh nhân bị bệnh viêm xương khớp, nhờ đó cung cấp bằng chứng tịnh tiến khác đối với tầm quan trọng của proteaza này đối với sự tiến triển của bệnh viêm xương khớp (Chockalingam et al., 2011; Larsson et al., 2014).

Các phát hiện này cung cấp bằng chứng rõ rệt về vai trò trung tâm của ADAMTS-5 đối với bệnh viêm xương khớp là đích chủ yếu và chất ức chế ADAMTS-5 có khả năng tiến tới sụn khớp ở các mức đủ được mong muốn để gây ra tác dụng bảo vệ trên sụn ở những bệnh nhân bị bệnh viêm xương khớp.

Enzym tiêu hủy cấu trúc nền metaloproteinaza (matrix metalloproteinases - MMP) cấu thành một họ khác gồm 23 enzym metaloproteinaza kẽm với nhiều thành phần cấu trúc cũng như các thành viên thuộc họ ADAMTS (Georgiadis và Yiotakis, 2008). Các nghiên cứu lâm sàng về các chất ức chế MMP phổ rộng ở bệnh ung thư biểu lộ rằng sự ức chế của các MMP cụ thể có liên quan đến sự dự đoán kém hơn và các tác dụng phụ không mong muốn. Cụ thể, MMP8 và MMP12 đã được phân loại thành các tác nhân kháng đích dựa trên các nghiên cứu về động vật *in vivo* (Dufour và Overall, 2013). Do đó, có một nhu cầu đối với ADAMTS chọn lọc, và cụ thể là các chất ức chế ADAMTS-

5 mà không ảnh hưởng đến hoạt tính của các MMP có liên quan về mặt cấu trúc, và cụ thể hơn là MMP-8 và -12.

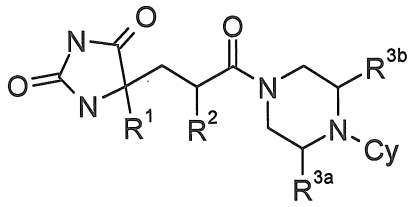
Do đó, việc nhận biết các chất ức chế mới của ADAMTS, cụ thể là ADAMTS-5, có thể tạo ra các công cụ mong muốn để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn, cụ thể là bệnh viêm xương khớp, và/hoặc bệnh viêm khớp dạng thấp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mà có thể hữu ích trong phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý viêm, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn. Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế của ADAMTS, và cụ thể hơn là ADAMTS-5.

Sáng chế dựa trên việc nhận biết hợp chất hydantoin mới có thể hữu ích để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý viêm, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn. Theo một khía cạnh cụ thể, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế của ADAMTS-5. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất các hợp chất này và dược phẩm chứa hợp chất này.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được đề xuất có công thức (I):



I

trong đó:

R^1 là:

- H,
- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^4 được chọn độc lập,
- C_{3-7} xycloalkyl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^4 được chọn độc lập,

- heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl, $–C(=O)C_{1-4}$ alkyl, hoặc $–C(=O)OC_{1-4}$ alkyl được chọn độc lập,
- phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^5 được chọn độc lập,
- phenyl được ngưng tụ với heteroxycloalkyl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều =O, hoặc
- heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^5 được chọn độc lập;

R^2 được chọn độc lập từ:

- H,
- OH,
- C_{1-4} alkoxy, và
- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm:
  - OH,
  - CN,
  - C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một nhóm phenyl, hoặc
  - heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn độc lập C_{1-4} alkyl;

mỗi R^{3a} và R^{3b} được chọn độc lập từ:

- H, và
- C_{1-4} alkyl;

Cy là:

- aryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 6 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 được chọn độc lập,
- heteroaryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 được chọn độc lập;

R^4 là:

- halo,
- OH,
- CN,
- C_{1-4} alkyl,
- C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một nhóm C_{1-4} alkoxy, hoặc phenyl,
- C_{1-4} thioalkoxy,
- heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, S và O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, hoặc $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl được chọn độc lập,
- phenyl,
- $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl,
- $-C(=O)OR^{7a}$,
- $-C(=O)NR^{7b}R^{7c}$,
- $-NHC(=O)OR^{7d}$,
- $-NHC(=O)R^{7e}$, hoặc
- $-NR^{8a}R^{8b}$;

mỗi R^5 là:

- halo,
- OH,
- CN,
- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, hoặc $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ được chọn độc lập,
- C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một nhóm $-NR^{9e}R^{9f}$, hoặc
- $–S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl;

mỗi R^6 là:

- halo,
- -CN,
- $-NO_2$,
- $-CH_3$,

- heteroaryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy được chọn độc lập, hoặc
- $-NR^{9g}R^{9h}$;

mỗi R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, hoặc R^{7e} là:

- H, hoặc
- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm OH, C_{1-4} alkoxy;

mỗi R^{8a}, hoặc R^{8b} được chọn độc lập từ:

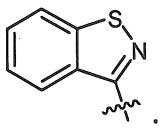
- H, và
- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm OH, C_{1-4} alkoxy, hoặc phenyl được chọn độc lập;

mỗi R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g} và R^{9h} được chọn độc lập từ H, và C_{1-4} alkyl;

hoặc muối dược dụng, hoặc solvat, hoặc muối dược dụng của solvat của chúng;

với điều kiện là:

- R^1 và R^2 không đồng thời là H, và
- khi R^1 là Me, thì Cy không phải là:



.

Theo một khía cạnh cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể có tính chọn lọc đối với họ ADAMTS proteaza, cụ thể là đối với ADAMTS-5. Theo một khía cạnh cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể có hoạt tính thấp đối với các thành viên thuộc họ MMP, cụ thể là MMP8 và/hoặc MMP12. Tính chọn lọc như vậy có thể tạo ra độ an toàn được cải thiện của thuốc và/hoặc làm giảm các nguy cơ có liên quan đến tính không đặc hiệu. Theo một phương án khác cụ thể hơn, hợp chất theo sáng chế bất ngờ có hoạt tính chống lại ADAMTS-5 so với các chất tương tự có liên quan mật thiết về mặt cấu trúc.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, và chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược. Theo một khía cạnh cụ thể, dược phẩm này có thể còn chứa hoạt chất trị liệu thích hợp để sử dụng kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Theo một khía cạnh cụ thể hơn, hoạt chất trị liệu khác là chất để

phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý viêm, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế, hữu ích trong dược phẩm và phương pháp điều trị được bộc lộ ở đây, chấp nhận được trong lĩnh vực dược phẩm khi được điều chế và được sử dụng.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, và chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng dược thích hợp để sử dụng trong y học. Theo một khía cạnh cụ thể, dược phẩm này có thể hữu ích trong phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý viêm, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn.

Theo một khía cạnh cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể hữu ích trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm xương khớp.

Theo các khía cạnh bổ sung, sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp hợp chất theo sáng chế, với các quy trình chuẩn và phương pháp tổng hợp đại diện được mô tả dưới đây trong phần mô tả.

Các mục đích và ưu điểm khác sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan từ việc xem xét phần mô tả chi tiết.

Nên được đánh giá cao rằng các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa để tạo ra các chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Các thuật ngữ sau đây được dự định có các nghĩa được thể hiện dưới đây và hỗ trợ thêm cho việc hiểu phần mô tả và phạm vi dự định của sáng chế.

Khi mô tả sáng chế, có thể bao gồm các hợp chất, dược phẩm chứa các hợp chất này và phương pháp sử dụng các hợp chất và chế phẩm này, các thuật ngữ sau đây, nếu có, có các nghĩa sau đây trừ khi có quy định khác. Cũng nên được hiểu rằng khi được mô tả ở đây bất kỳ gốc nào trong số các gốc được định rõ dưới đây có thể được thế bằng các phần tử thế khác nhau, và rằng các phần định nghĩa tương ứng được dự định để bao gồm các gốc được thay thế này nằm trong phạm vi của chúng như được chỉ ra dưới đây. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "được thế" được định rõ như nêu dưới đây. Nên

được hiểu thêm rằng các thuật ngữ "nhóm" và "gốc" có thể được xem là có thể thay thế cho nhau khi được sử dụng trong bản mô tả.

Dạng số ít có thể được sử dụng dùng để chỉ một hoặc nhiều hơn một (nghĩa là ít nhất một) đối tượng ngữ pháp. Theo ví dụ "dạng tương tự" được hiểu là một dạng tương tự hoặc nhiều hơn một dạng tương tự.

'Alkyl' dùng để chỉ hydrocacbon béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh với nhiều nguyên tử cacbon được chỉ rõ. Các nhóm alkyl cụ thể có 1 đến 8 nguyên tử cacbon. Cụ thể hơn là alkyl bậc thấp có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Nhóm cụ thể khác có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các nhóm mạch thẳng được nêu làm ví dụ gồm metyl, etyl n-propyl, và n-butyl. Mạch nhánh có nghĩa là một hoặc nhiều nhóm alkyl bậc thấp như metyl, etyl, propyl hoặc butyl được gắn vào mạch alkyl thẳng, các nhóm mạch nhánh được nêu làm ví dụ gồm isopropyl, iso-butyl, t-butyl và isoamyl.

'Alkoxy' dùng để chỉ nhóm $-OR^{20}$, trong đó R^{20} là alkyl với số lượng nguyên tử cacbon được chỉ rõ. Các nhóm alkoxy cụ thể là metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy và 1,2-dimetylbutoxy. Các nhóm alkoxy cụ thể là alkoxy bậc thấp, nghĩa là có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkoxy cụ thể khác có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

'Alkylen' dùng để chỉ các nhóm gốc alken hóa trị hai có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ rõ, cụ thể có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và cụ thể hơn là 1 đến 4 nguyên tử cacbon có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Thuật ngữ này được minh họa bằng các nhóm như metylen ($-CH_2-$), etylen ($-CH_2-CH_2-$), hoặc $-CH(CH_3)-$ và các nhóm tương tự.

'Alkenyl' dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon (không no) olefin hóa trị một với số lượng nguyên tử cacbon được chỉ rõ. Alkenyl cụ thể có 2 đến 8 nguyên tử cacbon, và cụ thể hơn là, từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh và có ít nhất 1 và cụ thể là từ 1 đến 2 vị trí không bão hòa olefin. Các nhóm alkenyl bao gồm etenyl ($-CH=CH_2$), n-propenyl ($-CH_2CH=CH_2$), isopropenyl ($-C(CH_3)=CH_2$) và các nhóm tương tự.

'Amino' dùng để chỉ gốc $-NH_2$.

'Aryl' dùng để chỉ nhóm hydrocacbon thơm hóa trị một thu được bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro từ một nguyên tử cacbon của hệ vòng thơm gốc. Cụ thể, aryl

dùng để chỉ cấu trúc vòng thơm, đơn vòng hoặc đa vòng, với số lượng nguyên tử trong vòng được chỉ rõ. Cụ thể, thuật ngữ này bao gồm các nhóm chứa 6 đến 10 nguyên tử trong vòng. Trong đó nhóm aryl là hệ nhân đơn vòng tốt hơn là chứa 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm aryl cụ thể bao gồm phenyl và naphtyl.

'Xycloalkyl' dùng để chỉ cấu trúc vòng hydrocarbyl không thơm, đơn vòng hoặc đa vòng, với số lượng nguyên tử trong vòng được chỉ rõ. Xycloalkyl có thể có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon, và cụ thể là từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon. Các nhóm xycloalkyl này gồm, bằng ví dụ, các cấu trúc vòng đơn như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl.

'Xyano' dùng để chỉ gốc -CN.

'Halo' hoặc 'halogen' dùng để chỉ flo (F), clo (Cl), brom (Br) và iot (I). Các nhóm halo cụ thể là flo hoặc clo.

'Khác loại' khi được sử dụng để mô tả hợp chất hoặc nhóm có trên hợp chất có nghĩa là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trong hợp chất hoặc nhóm được thay thế bằng nguyên tử khác loại nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh. Khác loại có thể được áp dụng cho nhóm bất kỳ trong số các nhóm hydrocarbyl được mô tả ở trên như alkyl, ví dụ heteroalkyl, xycloalkyl, ví dụ heteroxycloalkyl, aryl, ví dụ heteroaryl, và các nhóm tương tự có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại, và cụ thể là từ 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại, cụ thể hơn là 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại, ví dụ một nguyên tử khác loại.

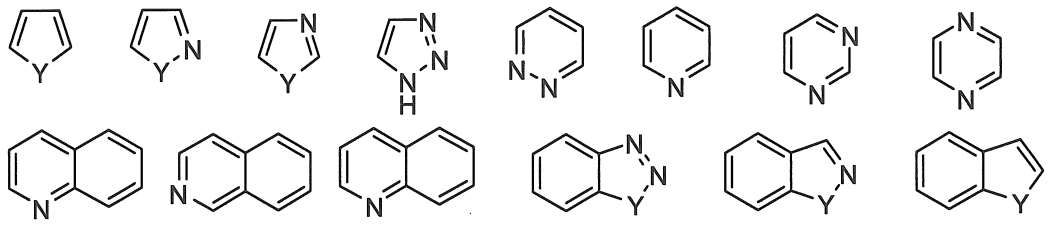
'Heteroaryl' dùng để chỉ cấu trúc vòng thơm, đơn vòng hoặc đa vòng ngưng tụ, bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O, N và S và số lượng nguyên tử trong vòng được chỉ rõ. Cụ thể, cấu trúc vòng thơm có thể có từ 5 đến 9 nguyên tử trong vòng. Nhóm heteroaryl có thể, ví dụ là vòng đơn vòng có năm hoặc sáu cạnh hoặc cấu trúc hai vòng ngưng tụ được tạo ra từ các vòng có năm và sáu cạnh ngưng tụ hoặc hai vòng có sáu cạnh ngưng tụ hoặc, bằng một ví dụ khác, hai vòng có năm cạnh ngưng tụ. Mỗi vòng có chứa trên bốn nguyên tử khác loại thường được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và oxy. Thông thường, vòng heteroaryl sẽ chứa lên đến 4 nguyên tử khác loại, thông thường hơn là lên đến 3 nguyên tử khác loại, thông thường hơn là lên đến 2, ví dụ một nguyên tử khác loại. Theo một phương án, vòng heteroaryl chứa ít nhất một nguyên tử nitơ trong vòng. Nguyên tử nitơ trong các vòng heteroaryl có thể là bazơ, như trong trường hợp của imidazol hoặc pyridin, hoặc không phải là bazơ thiết yếu như

trong trường hợp của indol hoặc pyrol nitơ. Nói chung, số lượng các nguyên tử nitơ bazơ trong nhóm heteroaryl, bao gồm các phần tử thế của nhóm amino bất kỳ của vòng, sẽ nhỏ hơn năm.

Các ví dụ về các nhóm heteroaryl đơn vòng có năm cạnh gồm nhưng không giới hạn ở các nhóm pyrolyl, furanyl, thiophenyl, imidazolyl, furazanyl, oxazolyl, oxadiazolyl, oxatriazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, triazolyl và tetrazolyl.

Các ví dụ về nhóm heteroaryl đơn vòng có sáu cạnh gồm nhưng không giới hạn ở pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl và triazinyl. Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl hai vòng chứa vòng có năm cạnh được ngưng tụ thành vòng có năm cạnh khác gồm nhưng không giới hạn ở imidazothiazolyl và imidazoimidazolyl. Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl hai vòng chứa vòng có sáu cạnh được ngưng tụ thành vòng có năm cạnh gồm nhưng không giới hạn ở các nhóm benzfuranyl, benzthiophenyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, isobenzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, isobenzofuranyl, indolyl, isoindolyl, indolizinyl, purinyl (*ví dụ,* adenin, guanin), indazolyl, pyrazolopyrimidinyl, triazolopyrimidinyl và pyrazolopyridinyl. Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroaryl hai vòng chứa hai vòng có sáu cạnh ngưng tụ gồm nhưng không giới hạn ở các nhóm quinolinyl, isoquinolinyl, pyridopyridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, xinolinyl, phtalazinyl, naphtyridinyl và pteridinyl. Các nhóm heteroaryl cụ thể là các nhóm thu được từ thiophenyl, pyrolyl, benzothiophenyl, benzofuranyl, indolyl, pyridinyl, quinolinyl, imidazolyl, oxazolyl và pyrazinyl.

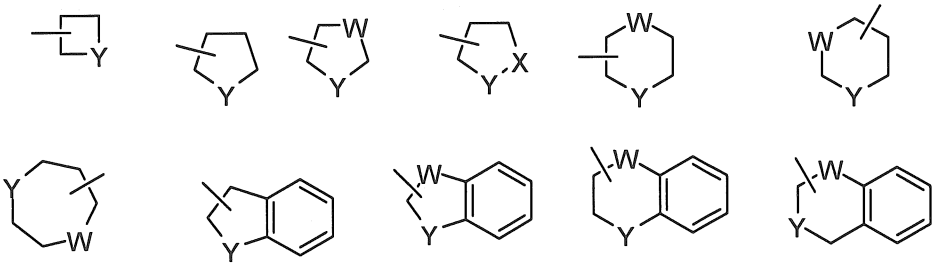
Các ví dụ về heteroaryl đại diện bao gồm các nhóm sau đây:



trong đó mỗi Y được chọn từ >C(=O), NH, O và S.

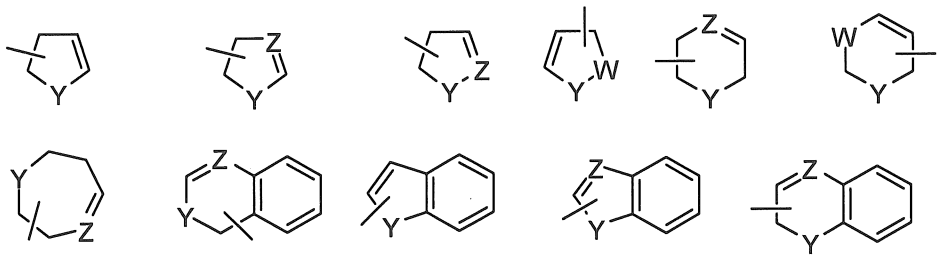
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ 'heteroxycloalkyl' có nghĩa là cấu trúc vòng không thơm ổn định, một vòng hoặc đa vòng, bao gồm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ O, N và S và số lượng nguyên tử trong vòng được chỉ rõ. Cấu

trúc vòng không thơm có thể có từ 4 đến 10 nguyên tử trong vòng, và cụ thể từ 4 đến 7 nguyên tử trong vòng. Hệ nhân dị vòng ngưng tụ có thể bao gồm vòng cacbon và chỉ cần bao gồm một nhân dị vòng. Các ví dụ về nhân dị vòng gồm, nhưng không giới hạn ở, morpholin, piperidin (ví dụ, 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl và 4-piperidinyl), pyrolidin (ví dụ, 1-pyrolidinyl, 2-pyrolidinyl và 3-pyrolidinyl), pyrolidon, pyran, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, dioxan, tetrahydropyran (ví dụ, 4-tetrahydro pyranyl), imidazolin, imidazolidinon, oxazolin, thiazolin, 2-pyrazolin, pyrazolidin, piperazin, và N-alkyl piperazin như N-metyl piperazin. Các ví dụ khác gồm thiomorpholin và các oxit S của nó và S,S-dioxit (cụ thể là thiomorpholin). Các ví dụ khác nữa gồm azetidin, piperidon, piperazon và N-alkyl piperidin như N-metyl piperidin. Các ví dụ cụ thể về các nhóm heteroxycloalkyl như được thể hiện trong các ví dụ minh họa sau đây:



trong đó mỗi W được chọn từ CH_2, NH, O và S; và mỗi Y được chọn từ NH, O, C(=O), SO_2 và S.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ 'alkenyl dị vòng' có nghĩa là 'heteroxycloalkyl, trong đó một liên kết trong vòng bị khử, do đó vòng chứa một liên kết đôi. Các ví dụ cụ thể về các nhóm alkenyl dị vòng được thể hiện trong các ví dụ minh họa sau đây:



trong đó mỗi Z là =CH- hoặc =N-; W được chọn từ -CH_2-, -NH-, -O- và –S-; và mỗi Y được chọn từ –NH-, -O-, -C(=O)-, -SO_2- và –S-.

'Hydroxyl' dùng để chỉ gốc -OH.

'Oxo' dùng để chỉ gốc =O.

'Được thế' dùng để chỉ nhóm trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro, mỗi nguyên tử độc lập được thay thế bằng (các) phần tử thế giống hoặc khác nhau.

'Sulfo' hoặc 'axit sulfonic' dùng để chỉ gốc như $-SO_3H$.

'Thiol' dùng để chỉ nhóm -SH.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ 'được thế bằng một hoặc nhiều' dùng để chỉ một từ bốn phần tử thế. Theo một phương án, thuật ngữ này dùng để chỉ một đến ba phần tử thế. Theo các phương án khác, thuật ngữ này dùng để chỉ một hoặc hai phần tử thế. Theo một phương án khác nữa thuật ngữ này dùng để chỉ một phần tử thế.

'Thioalkoxy' dùng để chỉ nhóm $-SR^{20}$, trong đó R^{20} có số lượng nguyên tử cacbon được chỉ rõ và cụ thể là C_1-C_8 alkyl. Các nhóm thioalkoxy cụ thể là thiometoxy, thioetoxy, n-thiopropoxy, isothiopropoxy, n-thiobutoxy, tert-thiobutoxy, sec-thiobutoxy, n-thiopentoxy, n-thiohexoxy và 1,2-dimetylthiobutoxy. Các nhóm thioalkoxy thích hợp là thioalkoxy bậc thấp, nghĩa là với từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các nhóm alkoxy cụ thể khác có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Một người có hiểu biết trung bình về sự tổng hợp hữu cơ sẽ nhận ra rằng số lượng tối đa của nguyên tử khác loại trong nhân dị vòng thích hợp về mặt hóa học, ổn định, liệu nó là thơm hay không thơm, được xác định bởi cỡ vòng, mức độ không bão hòa và hóa trị của nguyên tử khác loại. Nhìn chung, nhân dị vòng có thể có một đến bốn nguyên tử khác loại miễn là nhân dị vòng là ổn định và thích hợp về mặt hóa học.

'Dược dụng' có nghĩa là được chấp nhận hoặc có thể được chấp nhận bởi cơ quan điều hành của liên bang hoặc chính phủ bang hoặc cơ quan tương đương trong các nước khác ngoài Mỹ, hoặc được liệt kê trong Dược điển Mỹ hoặc dược điển được công nhận thông thường khác để sử dụng cho động vật, và cụ thể hơn là, ở người.

'Muối dược dụng' dùng để chỉ muối của hợp chất theo sáng chế là dược dụng và mang hoạt tính dược lý mong muốn của hợp chất gốc. Cụ thể, các muối này là không độc có thể là muối cộng axit và muối cộng bazơ hữu cơ hoặc vô cơ. Cụ thể là, các muối này bao gồm: (1) muối cộng axit, được tạo thành bởi các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự; hoặc được tạo thành bởi các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit sucxinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit 3-(4-

hydroxybenzoyl) benzoic, axit xinamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etan-disulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit 4-clobenzensulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4-metylbixyclo[2,2.2]-oct-2-en-1-carboxylic, axit glucoheptonic, axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic, axit butylaxetic bậc ba, axit lauryl sulfuric, axit gluconic, axit glutamic, axit hydroxynaphtoic, axit salixylic, axit stearic, axit muconic, và các axit tương tự; hoặc (2) các muối được tạo ra khi proton axit có mặt trong hợp chất gốc được thay thế bằng ion kim loại, ví dụ ion kim loại kiềm, ion kim loại kiềm thổ, hoặc ion nhôm; hoặc liên kết phối trí với bazơ hữu cơ như etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, N-metylglucamin và các bazơ tương tự. Các muối, chỉ bằng cách ví dụ, còn bao gồm natri, kali, canxi, magie, amoni, tetraalkylamoni, và các muối tương tự; và khi hợp chất chứa nhóm chức bazơ, các muối của các axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc, như hydroclorua, hydrobromua, tartrat, mesylat, axetat, maleat, oxalat và các muối tương tự. Thuật ngữ 'cation dược dụng' dùng để chỉ ion đối cation chấp nhận được của nhóm chức axit. Các cation này được minh họa bằng các cation natri, kali, canxi, magie, amoni, tetraalkylamoni, và các cation tương tự.

'Chất dẫn thuốc dược dụng' dùng để chỉ chất pha loãng, chất phù trợ, tá dược hoặc chất mang được sử dụng cùng với hợp chất theo sáng chế.

'Tiền chất thuốc' dùng để chỉ hợp chất, bao gồm các dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế, có các nhóm có thể phân tách và bằng sự dung môi phân hoặc trong các điều kiện sinh lý học hợp chất theo sáng chế có hoạt tính dược *in vivo*. Các ví dụ như vậy gồm, nhưng không giới hạn ở, các dẫn xuất cholin este và các hợp chất tương tự, N-alkylmorpholin este và các hợp chất tương tự.

'Solvat' dùng để chỉ các dạng của hợp chất mà được kết hợp với dung môi, thường bằng phản ứng dung môi phân. Sự kết hợp vật lý này bao gồm liên kết hydro. Các dung môi thông thường gồm nước, etanol, axit axetic và các dung môi tương tự. Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế ví dụ dưới dạng tinh thể và có thể được solvat hóa hoặc hydrat hóa. Các dung môi thích hợp gồm các solvat dược dụng, như hydrat, và còn gồm cả solvat theo hệ số tỷ lượng và solvat không theo hệ số tỷ lượng. Trong các trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng tách ra, ví dụ khi một hoặc nhiều phân tử dung môi

được kết hợp trong mạng tinh thể của chất rắn tinh thể. 'Solvat' bao gồm cả solvat pha dung dịch và solvat có thể tách ra. Các solvat đại diện gồm hydrat, etanolat và metanolat.

'Đối tượng' gồm người. Thuật ngữ 'người', 'bệnh nhân' và 'đối tượng' được sử dụng thay thế cho nhau trong bản mô tả.

'Lượng hữu hiệu' có nghĩa là lượng hợp chất theo sáng chế mà, khi được sử dụng cho đối tượng để điều trị bệnh, đủ để cho tác dụng điều trị đối với bệnh đó. "Lượng hữu hiệu" có thể thay đổi phụ thuộc vào hợp chất, bệnh và tính nghiêm trọng của nó, và độ tuổi, cân nặng, v.v.., của đối tượng được điều trị.

'Ngăn ngừa' hoặc 'việc ngăn ngừa' dùng để chỉ sự giảm nguy cơ bị hoặc tiến triển bệnh hoặc rối loạn (nghĩa là gây ra ít nhất một trong số các triệu trứng lâm sàng của bệnh không để tiến triển ở đối tượng mà có thể được tiếp xúc với tác nhân gây ra bệnh, hoặc được làm cho có khả năng mắc bệnh trước khi khởi phát bệnh.

Thuật ngữ 'phòng bệnh' được dùng để chỉ 'sự ngăn ngừa', và dùng để chỉ phép đo hoặc quy trình với mục đích để ngăn ngừa, hơn là điều trị hoặc chữa trị bệnh. Các ví dụ không giới hạn về các phương pháp phòng bệnh có thể bao gồm việc dùng vacxin; việc dùng heparin có trọng lượng phân tử thấp cho bệnh nhân trong bệnh viện có nguy cơ bị nghẽn mạch do, ví dụ, sự cố định; và việc dùng tác nhân chống bệnh sốt rét như cloquin, trước khi đến thăm vùng địa lý tại đó bệnh sốt rét là bệnh dịch địa phương hoặc nguy cơ nhiễm bệnh sốt rét rất cao.

'Điều trị' hoặc 'việc điều trị' bệnh hoặc rối loạn, theo một phương án, dùng để chỉ sự cải thiện bệnh hoặc rối loạn (nghĩa là làm ngừng lại bệnh hoặc làm giảm biểu hiện, mức độ hoặc tính nghiêm trọng của ít nhất một trong số các triệu trứng lâm sàng của chúng). Theo một phương án khác, 'điều trị' hoặc 'việc điều trị' dùng để chỉ việc cải thiện ít nhất một thông số vật lý, mà đối tượng có thể không nhận thấy. Theo một phương án khác, 'điều trị' hoặc 'việc điều trị' dùng để chỉ sự điều biến bệnh hoặc rối loạn, hoặc là vật lý, (ví dụ, độ ổn định của triệu trứng có thể thấy rõ), hoặc sinh lý, (ví dụ, độ ổn định của thông số vật lý), hoặc cả hai. Theo một phương án khác, "điều trị" hoặc "việc điều trị" dùng để chỉ sự làm chậm quá trình tiến triển của bệnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ 'bệnh viêm' dùng để chỉ nhóm các tình trạng bệnh lý gồm bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp tự phát thiếu niên, bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp do bệnh vẩy nến, bệnh đường dẫn khí dị

ứng (ví dụ, bệnh suyễn, bệnh viêm mũi), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh viêm ruột (ví dụ, bệnh Crohn, bệnh lý viêm loét đại tràng), tình trạng bệnh dẫn truyền nội độc tố (ví dụ, các biến chứng sau phẫu thuật bắc cầu hoặc tình trạng nội độc tố mạn tính góp phần ví dụ vào bệnh suy tim mạn tính), và các bệnh liên quan đến sụn, như các bệnh về khớp. Cụ thể là thuật ngữ dùng để chỉ bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, bệnh đường dẫn khí dị ứng (ví dụ, bệnh suyễn), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và bệnh viêm ruột. Cụ thể hơn thuật ngữ dùng để chỉ bệnh viêm khớp dạng thấp, và bệnh viêm xương khớp (OA). Cụ thể nhất là thuật ngữ dùng để chỉ bệnh viêm xương khớp (OA).

Như được sử dụng ở đây thuật ngữ 'các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn' bao gồm các tình trạng bệnh lý như bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp do bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh viêm khớp do bệnh gút, bệnh viêm khớp do nhiễm trùng hoặc nhiễm khuẩn, bệnh viêm khớp do phản ứng, chứng loạn dưỡng giao cảm phản xạ, hội chứng đau loạn dưỡng sudeck, chứng loạn sản sụn, bệnh Paget, hội chứng Tietze hoặc bệnh viêm sụn sườn, hội chứng đau xơ cơ hóa, bệnh thoái hóa xương sụn, bệnh viêm khớp do thần kinh hoặc ở bệnh nhân thần kinh, bệnh khớp, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa tinh bột, bệnh tràn dịch khớp, bệnh định kỳ, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, các dạng bệnh dịch địa phương của bệnh viêm khớp giống như bệnh viêm xương khớp gây ra bệnh dịch địa phương, bệnh Mseleni và bệnh Handigodu; bệnh thoái hóa do hội chứng đau xơ cơ hóa, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, chứng xơ cứng bì và chứng viêm cột sống dính khớp. Cụ thể hơn, thuật ngữ này dùng để chỉ bệnh viêm xương khớp (OA).

'(Các) hợp chất theo sáng chế', và các dạng biểu hiện tương đương, được dùng để bao gồm các hợp chất có (các) công thức như được mô tả ở đây, mà dạng biểu hiện của chúng bao gồm các muối dược dụng, và các solvat, ví dụ hydrat, và các solvat của muối dược dụng trong ngữ cảnh cho phép. Tương tự, việc viện dẫn đến các hợp chất trung gian, bản thân chúng có hoặc không được bảo hộ, đều được hiểu là bao gồm các muối của chúng, và solvat, trong ngữ cảnh cho phép.

Khi các khoảng được đề cập ở đây, ví dụ nhưng không giới hạn ở, C_{1-8} alkyl, thì việc trích dẫn khoảng nên được xem là đại diện cho một thành phần trong khoảng đó.

Các dẫn xuất khác của hợp chất theo sáng chế có hoạt tính trong cả các dạng axit của chúng và các dạng dẫn xuất axit của chúng, nhưng ở dạng nhạy axit thường tạo ra các ưu điểm về độ tan, khả năng tương thích mô, hoặc trì hoãn sự giải phóng ở động vật có vú (Bundgaard, 1985). Tiền chất thuốc bao gồm các dẫn xuất axit đã được biết rõ bởi bác sỹ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như, ví dụ, este được điều chế bằng phản ứng của axit gốc với rượu thích hợp, hoặc các amit được điều chế bằng phản ứng của hợp chất axit gốc với amin được thế hoặc không được thế, hoặc anhydrit axit, hoặc anhydrit hỗn hợp. Các este thơm hoặc béo đơn giản, amit và anhydrit thu được từ các nhóm axit đối xứng trên các hợp chất theo sáng chế là tiền chất thuốc hữu ích cụ thể. Trong một số trường hợp, có thể mong muốn để điều chế tiền chất thuốc loại este kép như (axyloxy)alkyl este hoặc ((alkoxycacbonyl)oxy)alkyleste. Các tiền chất thuốc cụ thể như vậy là C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, aryl tùy ý được thế C_{6-10}, và (C_{6-10} aryl)-(C_{1-4} alkyl) este của hợp chất theo sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ 'dạng biến thể đồng vị' dùng để chỉ hợp chất chứa các tỷ lệ không tự nhiên của các chất đồng phân tại một hoặc nhiều nguyên tử mà cấu thành hợp chất như vậy. Ví dụ, 'dạng biến thể đồng vị' của hợp chất có thể chứa một hoặc nhiều chất đồng vị không có hoạt tính phóng xạ, như ví dụ, đơteri (^{2}H hoặc D), cacbon-13 (^{13}C), nitơ-15 (^{15}N), hoặc các chất tương tự. Nên được hiểu rằng, trong hợp chất tại đó sự thay thế đồng vị này được thực hiện, các nguyên tử sau đây, khi có mặt, có thể thay đổi, sao cho ví dụ, nguyên tử hydro bất kỳ có thể là ^{2}H/D, nguyên tử cacbon bất kỳ có thể là ^{13}C, hoặc nguyên tử nitơ bất kỳ có thể là ^{15}N, và có mặt và thay thế cho các nguyên tử này có thể được xác định trong khả năng của người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan. Tương tự, sáng chế có thể bao gồm việc điều chế các dạng biến thể đồng vị bằng các chất đồng vị phóng xạ, trong trường hợp ví dụ, khi các hợp chất tạo thành có thể được sử dụng cho các nghiên cứu phân bố mô và/hoặc cơ chất. Các chất đồng vị có hoạt tính phóng xạ triti, nghĩa là ^{3}H, và cacbon-14, nghĩa là ^{14}C, là đặc biệt hữu ích cho mục đích này bởi vì tính dễ dàng kết hợp của chúng và các phương tiện phát hiện sẵn có. Hơn nữa, các hợp chất có thể được điều chế là các hợp chất được thế bằng chất đồng vị phát xạ positron, như ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O và ^{13}N, và sẽ hữu ích trong các nghiên cứu chụp xạ hình cắt lớp Positron (Positron Emission Topography - PET) để đánh giá sự chiếm giữ thụ thể cơ chất.

Tất cả các dạng biến thể đồng vị của các hợp chất được tạo ra ở đây, có hoạt tính phóng xạ hoặc không, được dự định để bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Cũng nên được hiểu rằng các hợp chất có cùng một công thức phân tử nhưng khác nhau về bản chất và trình tự liên kết trong các nguyên tử của chúng hoặc cách bố trí các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là 'chất đồng phân'. Các chất đồng phân khác nhau về cách bố trí các nguyên tử của chúng trong không gian được gọi là 'các chất đồng phân lập thể'.

Các chất đồng phân lập thể không phải là các ảnh gương của nhau được gọi là 'các chất đồng phân không đối quang' và các chất là các ảnh gương không thể đặt chồng khít lên nhau được gọi là 'các chất đồng phân đối ảnh'. Khi hợp chất có tâm không đối xứng, ví dụ, nó được liên kết với bốn nhóm khác nhau, thì một cặp các chất đồng phân đối ảnh là có thể có. Chất đồng phân đối ảnh có thể được đặc trưng bởi cấu hình tuyệt đối của tâm không đối xứng của nó và được mô tả bởi các quy luật giải trình tự R- và S- của Cahn và Prelog, hoặc bằng cách thức trong đó phân tử này làm quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực và được chỉ định là quay sang phải hoặc quay sang trái (nghĩa là dưới dạng các chất đồng phân (+) hoặc (-), một cách tương ứng). Hợp chất không đối xứng có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng. Hỗn hợp chứa các tỷ lệ bằng nhau của các chất đồng phân đối ảnh được gọi là 'hỗn hợp raxemic'.

'Tautome' dùng để chỉ hợp chất là các dạng có thể thay thế cho nhau có cấu trúc hợp chất cụ thể, và thay đổi theo sự dịch chuyển của nguyên tử hydro và các electron. Do đó, hai cấu chúng có thể là trạng thái cân bằng thông qua sự dịch chuyển của các electron π và nguyên tử (thường là H). Ví dụ, enol và keton là các tautome do chúng được chuyển đổi qua lại nhanh chóng bằng cách xử lý với axit hoặc bazơ. Một ví dụ khác về hiện tượng hỗ biến là các dạng aci- và nitro- của phenylnitrometan, tương tự được tạo ra bằng cách xử lý với axit hoặc bazơ.

Các dạng tautome có thể có liên quan đến việc đạt được độ phản ứng hóa học tối ưu và hoạt tính sinh học của hợp chất đang nói đến.

Hợp chất theo sáng chế có thể mang một hoặc nhiều tâm không đối xứng; các hợp chất như vậy do đó có thể được tạo ra dưới dạng các chất đồng phân lập thể (R)- hoặc (S)- riêng lẻ hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng.

Trừ khi có quy định khác, phần mô tả và gọi tên hợp chất cụ thể trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ được dự định là bao gồm cả các chất đồng phân đối ảnh riêng lẻ và các hỗn hợp, raxemic hoặc những chất khác của chúng. Các phương pháp để xác định hóa học lập thể và sự phân tách các chất đồng phân lập thể đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật.

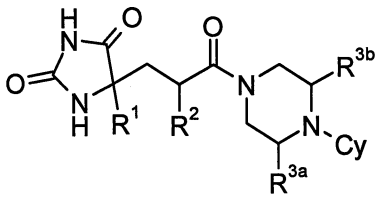
Nên đánh giá cao rằng hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa để tạo ra các chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học.

SÁNG CHẾ

Sáng chế dựa trên sự nhận biết hợp chất hydantoin mới có thể hữu ích để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý viêm, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn. Theo một khía cạnh cụ thể, các hợp chất theo sáng chế là các chất ức chế của ADAMTS-5.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp sản xuất các hợp chất này và dược phẩm chứa hợp chất này.

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được đề xuất có công thức (I):



I

trong đó:

R^1 là:

- H,
- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^4 được chọn độc lập,
- C_{3-7} xycloalkyl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^4 được chọn độc lập,
- heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-4} alkyl, $–C(=O)C_{1-4}$ alkyl, hoặc $–C(=O)OC_{1-4}$ alkyl được chọn độc lập,

- phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^5 được chọn độc lập,
- phenyl được ngưng tụ với heteroxycloalkyl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều =O, hoặc
- heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^5 được chọn độc lập;

R^2 được chọn độc lập từ:

- H,
- OH,
- C_{1-4} alkoxy, và
- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm:
  - OH,
  - CN,
  - C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một nhóm phenyl, hoặc
  - heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl được chọn độc lập;

mỗi R^{3a} và R^{3b} được chọn độc lập từ:

- H, và
- C_{1-4} alkyl;

Cy là:

- aryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 6 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 được chọn độc lập,
- heteroaryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 được chọn độc lập;

R^4 là:

- halo,
- OH,

- CN,
- C_{1-4} alkyl,
- C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một nhóm C_{1-4} alkoxy hoặc phenyl,
- C_{1-4} thioalkoxy,
- heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, S và O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo hoặc -C(=O)OC_{1-4} alkyl được chọn độc lập,
- phenyl,
- -S(=O)$_2C_{1-4}$ alkyl,
- -C(=O)OR^{7a},
- -C(=O)$NR^{7b}R^{7c}$,
- -NHC(=O)OR^{7d},
- -NHC(=O)R^{7e}, hoặc
- -$NR^{8a}R^{8b}$;

mỗi R^5 là:

- halo,
- OH,
- CN,
- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, -$NR^{9a}R^{9b}$, hoặc -C(=O)$NR^{9c}R^{9d}$ được chọn độc lập,
- C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một nhóm -$NR^{9e}R^{9f}$, hoặc
- –S(=O)$_2C_{1-4}$ alkyl;

mỗi R^6 là:

- halo,
- -CN,
- -NO_2,
- -CH_3,
- heteroaryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy được chọn độc lập, hoặc

– -$NR^{9g}R^{9h}$;

mỗi R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, hoặc R^{7e} là:

– H, hoặc

– C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm OH, hoặc C_{1-4} alkoxy;

mỗi R^{8a} hoặc R^{8b} được chọn độc lập từ:

– H, và

– C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm OH, C_{1-4} alkoxy, hoặc phenyl được chọn độc lập;

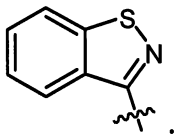
mỗi R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g} và R^{9h} được chọn độc lập từ H và C_{1-4} alkyl;

hoặc muối dược dụng, hoặc solvat, hoặc muối dược dụng của solvat của chúng;

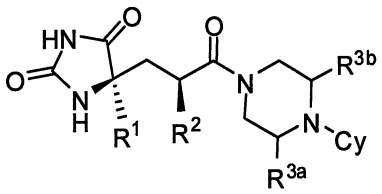
với điều kiện là:

– R^1 và R^2 không đồng thời là H, và

– khi R^1 là Me, thì Cy không phải là:



Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức II:



II

trong đó R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b} và Cy như được chỉ rõ ở trên.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^1 là H.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^1 là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể, R^1 là Me, Et, Pr, iPr hoặc tBu. Theo một phương án cụ thể hơn, R^1 là Me hoặc Et.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^1 là C_{1-4} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^4 được chọn độc lập. Theo một phương án khác, R^1 là Me hoặc Et, mỗi trong số chúng được thế bằng một hoặc nhiều

nhóm R^4 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể, R^1 là C_{1-4} alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^4 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể khác, R^1 là Me hoặc Et, mỗi trong số chúng được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^4 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể hơn, R^1 là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án cụ thể hơn khác, R^1 là Me hoặc Et, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm R^4.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^1 là C_{3-7} xycloalkyl đơn vòng. Theo một phương án cụ thể, R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl. Theo một phương án cụ thể hơn, R^1 là xyclopropyl.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^1 là C_{3-7} xycloalkyl đơn vòng được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^4 được chọn độc lập. Theo một phương án khác, R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^4 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể, R^1 là C_{3-7} xycloalkyl đơn vòng được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^4 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể khác, R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^4 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể hơn, R^1 là C_{3-7} xycloalkyl đơn vòng được thế bằng một nhóm R^4. Theo một phương án cụ thể hơn khác, R^1 là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm R^4.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là halo, OH, và CN. Theo một phương án cụ thể hơn, mỗi R^4 được chọn độc lập từ F, Cl, OH và CN.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể, R^4 là $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, hoặc $-CH(CH_3)_2$. Theo một phương án cụ thể hơn, R^4 là $-CH_3$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là C_{1-4} alkoxy. Theo một phương án cụ thể, R^4 là OMe, OEt, hoặc OiPr. Theo một phương án cụ thể hơn, R^4 là OMe.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là C_{1-4} alkoxy được thế bằng một C_{1-4} alkoxy, hoặc phenyl. Theo một phương án cụ thể,

R^4 là OMe, OEt, hoặc OiPr, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm C_{1-4} alkoxy, hoặc phenyl. Theo một phương án cụ thể hơn, R^4 là C_{1-4} alkoxy được thế bằng một nhóm OMe, OEt, hoặc phenyl. Theo một phương án cụ thể hơn khác, R^4 là OMe, OEt, hoặc OiPr, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm OMe, OEt, hoặc phenyl. Theo một phương án cụ thể nhất, R^4 là $–OCH_2$-CH_2-OCH_3, $–OCH_2$-Ph.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là C_{1-4} thioalkoxy. Theo một phương án cụ thể, R^4 là $–SCH_3$, hoặc $–SCH_2CH_3$. Theo một phương án cụ thể hơn, R^4 là $–SCH_3$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, S và O. Theo một phương án cụ thể, R^4 là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc dioxanyl. Theo một phương án cụ thể hơn, R^4 là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, hoặc morpholinyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, S và O, được thế bằng một hoặc nhiều halo, -C(=O)OC_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể, R^4 là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, S và O, được thế bằng một, hai hoặc ba nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ nhóm bao gồm F, Cl, -C(=O)OCH_3, -C(=O)OCH_2CH_3, hoặc -C(=O)$OC(CH_3)_3$. Theo một phương án cụ thể khác, R^4 là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc dioxanyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm F, Cl, -C(=O)OCH_3, -C(=O)OCH_2CH_3, hoặc -C(=O)$OC(CH_3)_3$ được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể hơn, R^4 là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, S và O, được thế bằng một nhóm F, Cl, -C(=O)OCH_3, -C(=O)OCH_2CH_3, hoặc -C(=O)$OC(CH_3)_3$. Theo một phương án cụ thể khác, R^4 là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc dioxanyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm F, Cl, -C(=O)OCH_3, -C(=O)OCH_2CH_3, hoặc -C(=O)$OC(CH_3)_3$. Theo một phương án cụ thể

nhất, R^4 là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, hoặc morpholinyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm F, Cl được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể nhất khác, R^4 là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, hoặc morpholinyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, hoặc $-C(=O)OC(CH_3)_3$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là phenyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl. Theo một phương án cụ thể, R^4 là $-S(=O)_2CH_3$, hoặc $-S(=O)_2CH_2CH_3$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là $-C(=O)OR^{7a}$, và R^{7a} là như được mô tả ở trên. Theo một phương án cụ thể, R^{7a} là H. Theo một phương án cụ thể khác, R^{7a} là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể khác, R^{7a} là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm OH, C_{1-4} alkoxy. Theo một phương án cụ thể hơn, R^{7a} là Me, Et, iPr hoặc tBu. Theo một phương án cụ thể hơn khác, R^{7a} là Me, Et, iPr hoặc tBu, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm OH, C_{1-4} alkoxy. Theo một phương án cụ thể hơn khác nữa, R^{7a} là Me, Et, iPr hoặc tBu, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm OH, $-OCH_3$. Theo một phương án cụ thể nhất, R^4 là $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)OCH_2CH_3$, hoặc $-C(=O)OC(CH_3)_3$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là $-C(=O)NR^{7b}R^{7c}$, và mỗi R^{7b} hoặc R^{7c} là như được mô tả ở trên. Theo một phương án cụ thể, R^{7b} và R^{7c} là H. Theo một phương án cụ thể khác, một trong số R^{7b} hoặc R^{7c} là H, và một gốc khác là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể khác, một trong số R^{7b} hoặc R^{7c} là H, và một gốc khác là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm OH, C_{1-4} alkoxy. Theo một phương án cụ thể khác, R^{7b} và R^{7c} là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể hơn, một trong số R^{7b} hoặc R^{7c} là H, và một gốc khác là Me, Et, iPr hoặc tBu. Theo một phương án cụ thể hơn khác, một trong số R^{7b} hoặc R^{7c} là H, và một gốc khác là Me, Et, iPr hoặc tBu, mỗi trong số chúng được thế bằng một OH, C_{1-4} alkoxy. Theo một phương án cụ thể hơn khác nữa, một trong số R^{7b} hoặc R^{7c} là H, và một gốc khác là Me, Et, iPr hoặc tBu, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm OH, $-OCH_3$. Theo một phương

án cụ thể nhất, R^4 là -C(=O)NHCH$_3$, -C(=O)N(CH$_3$)$_2$, -C(=O)NHCH$_2$CH$_3$, -C(=O)NHCH$_2$CH$_2$-OH hoặc -C(=O)NHCH$_2$CH$_2$-OCH$_3$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là -NHC(=O)OR^{7d}, và R^{7d} là như được mô tả ở trên. Theo một phương án cụ thể, R^{7d} là H. Theo một phương án cụ thể khác, R^{7d} là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể khác, R^{7d} là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm OH, C_{1-4} alkoxy. Theo một phương án cụ thể hơn, R^{7d} là Me, Et, iPr hoặc tBu. Theo một phương án cụ thể hơn khác, R^{7d} là Me, Et, iPr hoặc tBu, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm OH, C_{1-4} alkoxy. Theo một phương án cụ thể hơn khác nữa, R^{7d} là Me, Et, iPr hoặc tBu, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm OH, -OCH$_3$. Theo một phương án cụ thể nhất, R^4 là -NHC(=O)OCH$_3$, -NHC(=O)OCH$_2$CH$_3$, hoặc -NHC(=O)OC(CH$_3$)$_3$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là -NHC(=O)R^{7e}, và R^{7e} là như được mô tả ở trên. Theo một phương án cụ thể, R^{7e} là H. Theo một phương án cụ thể khác, R^{7e} là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể khác, R^{7e} là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm OH, C_{1-4} alkoxy. Theo một phương án cụ thể hơn, R^{7e} là Me, Et, iPr hoặc tBu. Theo một phương án cụ thể hơn khác, R^{7e} là Me, Et, iPr hoặc tBu, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm OH, C_{1-4} alkoxy. Theo một phương án cụ thể hơn khác nữa, R^{7e} là Me, Et, iPr hoặc tBu, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm OH, -OCH$_3$. Theo một phương án cụ thể nhất, R^4 là -NHC(=O)CH$_3$, -NHC(=O)CH$_2$CH$_3$, hoặc -NHC(=O)C(CH$_3$)$_3$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^4 là -N$R^{8a}R^{8b}$, và mỗi R^{8a} hoặc R^{8b} là như được mô tả ở trên. Theo một phương án cụ thể, R^{8a} và R^{8b} là H. Theo một phương án cụ thể khác, một trong số R^{8a} hoặc R^{8b} là H, và một gốc khác là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể khác, một trong số R^{8a} hoặc R^{8b} là H, và một gốc khác là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm OH, C_{1-4} alkoxy, hoặc phenyl. Theo một phương án cụ thể khác, R^{8a} và R^{8b} là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể hơn, một trong số R^{8a} hoặc R^{8b} là H, và một gốc khác là Me, Et, iPr hoặc tBu. Theo một phương án cụ thể hơn khác, một trong số R^{8a} hoặc R^{8b} là H, và một gốc khác là Me, Et, iPr hoặc tBu, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm OH, C_{1-4} alkoxy, hoặc phenyl. Theo một phương án cụ thể hơn khác nữa, một trong số R^{8a} hoặc R^{8b} là H, và một gốc khác là Me, Et, iPr hoặc tBu, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm

OH, -OCH_3, hoặc phenyl. Theo một phương án cụ thể nhất, R^4 là $–NH_2$, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -$NHCH_2$Phenyl, hoặc -$NHCH_2CH_2$-OCH_3.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^1 là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S. Theo một phương án cụ thể, R^1 là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc dioxanyl. Theo một phương án cụ thể hơn, R^1 là azetidinyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^1 là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl, $–C(=O)C_{1-4}$ alkyl, hoặc -$C(=O)OC_{1-4}$ alkyl được chọn độc lập. Theo một phương án khác, R^1 là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc dioxanyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl, $–C(=O)C_{1-4}$ alkyl, hoặc $–C(=O)OC_{1-4}$ alkyl được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể, R^1 là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, được thế bằng một nhóm C_{1-4} alkyl, $–C(=O)C_{1-4}$ alkyl, hoặc -$C(=O)OC_{1-4}$ alkyl. Theo một phương án cụ thể khác, R^1 là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc dioxanyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một C_{1-4} alkyl, $–C(=O)C_{1-4}$ alkyl, hoặc $–C(=O)OC_{1-4}$ alkyl. Theo một phương án cụ thể hơn, R^1 là heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -CH_3, $–C(=O)CH_3$, hoặc -$C(=O)OC(CH_3)_3$ được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể hơn khác, R^1 là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc dioxanyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một hoặc nhiều nhóm -CH_3, $–C(=O)CH_3$, $–C(=O)OCH_3$, hoặc $–C(=O)OC(CH_3)_3$ được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể hơn khác nữa, R^1 là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, hoặc dioxanyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm -$C(=O)CH_3$, -$C(=O)OCH_3$, hoặc -$C(=O)OC(CH_3)_3$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^1 là phenyl.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^1 là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^5 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể, R^1 là phenyl được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm R^5 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể khác, R^1 là phenyl được thế bằng một nhóm R^5.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^1 là heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S. Theo một phương án cụ thể, R^1 là imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^1 là heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^5 được chọn độc lập. Theo một phương án khác, R^1 là imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^5 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể, R^1 là heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm R^5 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể khác, R^1 là imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm R^5 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể hơn, R^1 là heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S được thế bằng một nhóm R^5. Theo một phương án cụ thể hơn khác, R^1 là imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl hoặc pyrazinyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm R^5.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^5 là halo, OH, hoặc CN. Theo một phương án cụ thể, R^5 là F, Cl, OH, hoặc CN.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^5 là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể, R^5 là Me, Et, hoặc iPr.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^5 là C_{1-4} alkyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ được chọn độc lập, trong đó R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, hoặc R^{9d} là như được mô tả ở trên. Theo một

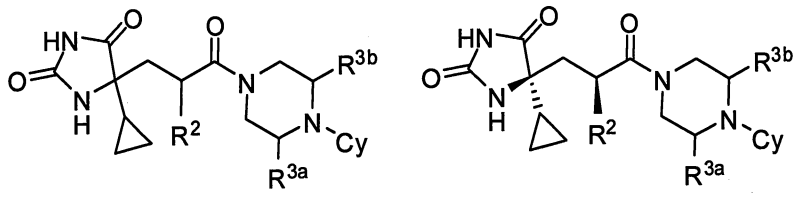
phương án khác, R^5 là Me hoặc Et, mỗi trong số chúng được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể, R^5 là C_{1-4} alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, hoặc $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể khác, R^5 là Me hoặc Et, mỗi trong số chúng được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, hoặc $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể hơn, R^5 là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, hoặc $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$. Theo một phương án cụ thể hơn khác, R^5 là Me hoặc Et, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, hoặc $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$. Theo một phương án, mỗi R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, hoặc R^{9d} được chọn độc lập từ H, Me và Et. Theo một phương án cụ thể nhất, R^5 là $-CF_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHMe$, $-CH_2NMe_2$, $-CH_2C(=O)NH_2$, $-CH_2C(=O)NHMe$, hoặc $-CH_2C(=O)NMe_2$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^5 là C_{1-4} alkoxy. Theo một phương án cụ thể, R^5 là -OMe, -OEt, hoặc -OiPr.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^5 là C_{1-4} alkoxy được thế bằng một nhóm $-NR^{9e}R^{9f}$, trong đó R^{9e} là R^{9f} như được mô tả ở trên. Theo một phương án khác, R^5 là -OEt, được thế bằng một nhóm $-NR^{9e}R^{9f}$. Theo một phương án, mỗi R^{9e} và R^{9f}, được chọn độc lập từ H, Me và Et. Theo một phương án cụ thể nhất, R^5 là $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NHMe$, hoặc $-OCH_2CH_2NMe_2$.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế có công thức I hoặc II, trong đó R^5 là $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl. Theo một phương án cụ thể, R^5 là $-S(=O)_2CH_3$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức IIIa hoặc IIIb:



IIIa hoặc IIIb

trong đó R^2, R^{3a}, R^{3b} và Cy là như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IIIb, trong đó R^2 là H.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IIIb, trong đó R^2 là -OH.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IIIb, trong đó R^2 là C_{1-4} alkoxy. Theo một phương án cụ thể, R^2 là –OMe, -OEt, hoặc -OiPr. Theo một phương án cụ thể hơn, R^2 là –OMe.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IIIb, trong đó R^2 là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể, R^2 là Me, Et, hoặc iPr. Theo một phương án cụ thể hơn, R^2 là Me hoặc Et.

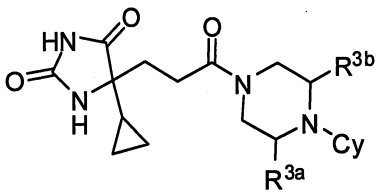
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IIIb, trong đó R^2 là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm OH hoặc CN. Theo một phương án cụ thể, R^2 là Me hoặc Et, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm OH hoặc CN. Theo một phương án cụ thể hơn, R^2 là $–CH_2$-OH, hoặc $-CH_2$-CN.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IIIb, trong đó R^2 là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một nhóm phenyl. Theo một phương án khác, R^2 là Me hoặc Et, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một nhóm phenyl. Theo một phương án cụ thể, R^2 là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm -OMe, -OEt, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một nhóm phenyl. Theo một phương án cụ thể khác, R^2 là Me hoặc Et, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm –OMe, -OEt, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một nhóm phenyl. Theo một phương án cụ thể hơn, R^2 là $–CH_2OCH_3$, $–CH_2OCH_2CH_3$, $–CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, hoặc $-CH_2OCH_2$Phenyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IIIb, trong đó R^2 là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl được chọn độc lập. Theo một phương án khác, R^2 là Me hoặc Et, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể, R^2 là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể khác, R^2 là Me hoặc Et, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl được chọn độc lập. Theo một phương án cụ

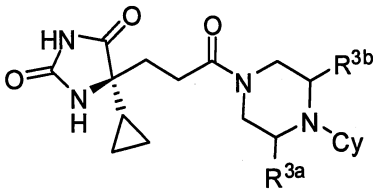
thể hơn, R^2 là C_{1-4} alkyl được thế bằng một nhóm imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Me hoặc Et được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể khác, R^2 là Me hoặc Et, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm Me hoặc Et được chọn độc lập.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức IVa hoặc IVb:



IVa

hoặc

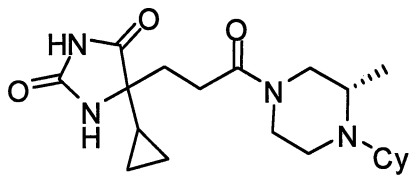


IVb

trong đó R^{3a}, R^{3b}, X và Cy là như được mô tả ở trên.

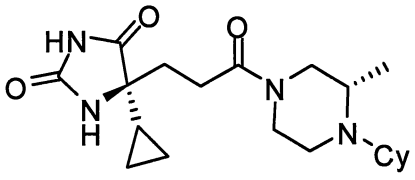
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IVb, trong đó cả R^{3a} và R^{3b} đều là H. Theo một phương án khác, một trong số R^{3a} và R^{3b} là H, và một gốc khác là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể, một trong số R^{3a} và R^{3b} là H, và một gốc khác là Me hoặc Et. Theo một phương án cụ thể hơn, một trong số R^{3a} và R^{3b} là H, và một gốc khác là Me hoặc Et. Theo một phương án cụ thể nhất, một trong số R^{3a} và R^{3b} là H, và một gốc khác là Me. Theo một phương án cụ thể nhất khác, cả R^{3a} và R^{3b} đều là Me.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức Va hoặc Vb:



Va

hoặc



Vb

trong đó Cy là như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-Vb, trong đó Cy là aryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 6 đến 10 cạnh. Theo một phương án cụ thể, Cy là phenyl hoặc naphtyl. Theo một phương án cụ thể hơn, Cy là phenyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-Vb, trong đó Cy là aryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 6 đến 10 cạnh được

thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 được chọn độc lập. Theo một phương án khác, Cy là phenyl, hoặc naphtyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể, Cy là aryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 6 đến 10 cạnh được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^6 được chọn độc lập. Theo một phương án khác, Cy là phenyl, hoặc naphtyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^6 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể hơn, Cy là aryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 6 đến 10 cạnh được thế bằng một nhóm R^6. Theo một phương án khác, Cy là phenyl hoặc naphtyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm R^6.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-Vb, trong đó Cy là heteroaryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S. Theo một phương án cụ thể, Cy là pyrazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, hoặc benzofuranyl. Theo một phương án cụ thể hơn, Cy là pyridinyl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-Vb, trong đó Cy là heteroaryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 được chọn độc lập. Theo một phương án khác, Cy là pyrazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, hoặc benzofuranyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể, Cy là heteroaryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^6 được chọn độc lập. Theo một phương án khác, Cy là pyrazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, hoặc benzofuranyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một, hai hoặc ba nhóm R^6 được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể hơn, Cy là heteroaryl đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S được thế bằng một nhóm R^6. Theo một phương án khác, Cy là pyrazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl,

pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, indolyl, indazolyl, pyrrolopyridinyl, hoặc benzofuranyl, mỗi trong số chúng được thế bằng một nhóm R^6.

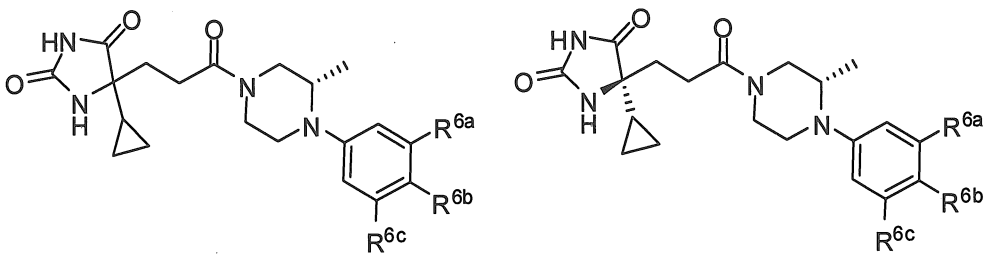
Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-Vb, trong đó R^6 là halo, -CN hoặc $-NO_2$. Theo một phương án cụ thể, R^6 là F, Cl, -CN hoặc $-NO_2$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-Vb, trong đó R^6 là $-CH_3$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-Vb, trong đó R^6 là heteroaryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy được chọn độc lập. Theo một phương án khác, R^6 là pyrazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể, R^6 là heteroaryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm halo, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể khác, R^6 là pyrazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm halo, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể hơn, R^6 là heteroaryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một halo, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} alkoxy. Theo một phương án cụ thể hơn khác, R^6 là pyrazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một nhóm halo, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy. Theo một phương án cụ thể nhất, R^6 là heteroaryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm F, Cl, Me, Et, -OMe, hoặc –Oet được chọn độc lập. Theo một phương án cụ thể hơn khác, R^6 là pyrazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyridazinyl, hoặc pyrimidinyl, mỗi trong số chúng tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba nhóm F, Cl, Me, Et, -OMe, hoặc -OEt được chọn độc lập.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức bất kỳ trong số các công thức I-Vb, trong đó R^6 là $-NR^{9g}R^{9h}$, trong đó R^{9g} và R^{9h} là như được mô tả ở trên. Theo một phương án cụ thể, cả R^{9g} và R^{9h} đều là H. Theo một phương án cụ thể khác, cả R^{9g} và R^{9h} đều là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể khác, một trong số R^{9g} và R^{9h} là H, và một gốc khác là C_{1-4} alkyl. Theo một phương án cụ thể hơn, R^6 là $–NH_2$, -NHMe, hoặc $–NMe_2$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức VIa hoặc VIb:



VIa hoặc VIb

trong đó mỗi một trong số R^{6a}, R^{6b} và R^{6c} được chọn độc lập từ H, halo, -CN, và $–CH_3$.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế có công thức VIa hoặc VIb, trong đó mỗi một trong số R^{6a}, R^{6b} và R^{6c} được chọn độc lập từ H, halo, và $–CH_3$. Theo một phương án cụ thể hơn, mỗi một trong số R^{6a}, R^{6b} và R^{6c} được chọn độc lập từ H, F, Cl, và $–CH_3$.

Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất theo sáng chế có công thức VIa hoặc VIb, trong đó R^{6b} là H, và mỗi một trong số R^{6a} và R^{6c} được chọn độc lập từ H, halo, và $–CH_3$. Theo một phương án cụ thể, R^{6b} là H, và mỗi một trong số R^{6a} và R^{6c} được chọn độc lập từ H, F, Cl và $–CH_3$. Theo một phương án cụ thể hơn, R^{6b} là H, và mỗi một trong số R^{6a} và R^{6c} được chọn độc lập từ H, F và Cl.

Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất theo sáng chế có công thức VIa hoặc VIb, trong đó R^{6a} là H, và mỗi một trong số R^{6b} và R^{6c} được chọn độc lập từ H, halo, và $–CH_3$. Theo một phương án cụ thể, R^{6a} là H, và mỗi một trong số R^{6b} và R^{6c} được chọn độc lập từ H, F, Cl và $–CH_3$. Theo một phương án cụ thể hơn, R^{6a} là H, và mỗi một trong số R^{6b} và R^{6c} được chọn độc lập từ H, F và Cl.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm:

Hợp chất 1: 5-metyl-5-[3-oxo-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 2: 5-[3-[4-(4-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 3: 5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 4: 5-[3-oxo-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 5: 5-[3-[4-(4-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 6: 5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 7: 5-[3-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 8: 5-[3-[4-(2,3-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 9: 5-[3-[4-(2-naphtyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 10:5-[3-[4-(4-clo-3-flo-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 11:5-[3-[4-(2,3-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 12:5-metyl-5-[3-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 13:5-[3-[4-(4-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 14:5-[3-[4-(6-isoquinolyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 15:5-[3-oxo-3-[4-(2-quinolyl)piperazin-1-yl]propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 16:5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 17:5-[3-[4-(4-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 18:5-[3-[4-(3-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 19:5-[3-[4-(2-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 20:5-[3-[4-(2-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 21:5-[3-[4-(3-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 22:5-[3-[4-(2,6-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 23:5-[3-[4-(3-metyl-4-nitro-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 24:5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 25:5-[3-[4-(benzofuran-5-yl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 26:5-[3-[4-(1,3-benzothiazol-5-yl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 27:(5S)-5-[3-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 28:5-[3-[4-(4-bromophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 29:2-[4-[3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propanoyl]piperazin-1-yl]benzonitril,

Hợp chất 30:5-[3-[4-(2-flophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 31:5-[3-[4-(2,4-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 32:5-isopropyl-5-[3-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 33:5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-isopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 34:5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 35:5-xyclopropyl-5-[3-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 36:5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 37:5-[3-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 38:5-[3-[4-(2,4-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 39:5-[3-[4-(2,5-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 40:5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 41:5-[3-[4-(2,3-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 42:5-metyl-5-[3-oxo-3-[4-(2-pyridyl)piperazin-1-yl]propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 43:5-metyl-5-[3-oxo-3-[4-(3-pyridyl)piperazin-1-yl]propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 44:5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-dimetylaminoetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 45:5-[3-oxo-3-[4-(3-pyridyl)piperazin-1-yl]propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 46:5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 47:5-[3-[4-(3-flophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 48:5-[3-[4-(3-bromophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 49:5-[3-[4-(4-clo-3-flo-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 50:5-[3-[4-[2-(dimetylamino)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 51:5-[3-[4-(5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 52:5-[3-[4-(3-clo-4-flo-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 53:5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-isopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 54:5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-isopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 55:5-xyclopropyl-5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 56:5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 57:5-xyclopropyl-5-[3-[4-(2,3-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 58:5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-dimetylaminoetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 59:5-metyl-5-[3-oxo-3-(4-thiazol-2-ylpiperazin-1-yl)propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 60:5-[3-[4-(3-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 61:5-[3-[4-(4-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 62:5-[3-(3-metyl-4-phenyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 63:5-metyl-5-[3-(3-metyl-4-phenyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 64:5-[3-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 65:5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 66:5-[3-[4-(4-flophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 67:5-[3-[4-(3,4-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 68:5-[3-oxo-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 69:5-[3-[4-(2,3-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 70:5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclobutyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 71:5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclobutyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 72:5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclohexyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 73:5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclohexyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 74:5-(4-clophenyl)-5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 75:5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(4-clophenyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 76:5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(p-tolyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 77:5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(p-tolyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 78:5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(4-metoxyphenyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 79:5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(4-metoxyphenyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 80:5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-[4-(2-dimetylaminoetyloxy)phenyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 81:5-[4-(2-dimetylaminoetyloxy)phenyl]-5-[3-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 82:5-[4-(dimetylaminometyl)phenyl]-5-[3-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 83:5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-[4-(dimetylaminometyl)phenyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 84:5-[3-[4-(5-flo-3-pyridyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 85:5-[3-[4-(5-clo-3-pyridyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 86:5-[3-[4-(5-bromo-3-pyridyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 87:5-[3-[4-(2,5-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 88:5-[3-[4-(2,5-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 89:5-xyclopropyl-5-[3-[4-(2,5-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 90:5-[3-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 91:5-[3-[4-(3-clo-4-flo-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 92:5-[3-[4-(5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 93:5-[3-[4-(4-clo-5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 94:5-[3-[4-(4,5-diflo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 95:5-[3-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 96:5-[3-[4-(3-clo-4-flo-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 97:5-[3-[4-(3-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 98:5-[3-[4-(3-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 99:5-xyclopropyl-5-[3-[4-(3-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 100: 5-[3-[4-(3-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 101: 5-[3-[4-(2,3-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 102: 5-[3-[4-(3-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 103: 5-[3-[4-(3-flophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 104: 5-[3-[4-(5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 105: 5-[3-(3-metyl-4-phenyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 106: 5-xyclopropyl-5-[3-(3-metyl-4-phenyl-piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 107: 5-tert-butyl-5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 108: 5-tert-butyl-5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 109: 5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopentyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 110: 5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopentyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 111: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 112: 5-[3-[4-(3-flophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 113: 5-xyclopropyl-5-[3-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 114: 5-[3-[4-(3-clo-4-flo-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 115: 5-xyclopropyl-5-[3-[4-(3-flophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 116: 5-xyclopropyl-5-[3-[4-(5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 117: 5-[3-[4-(3-clo-5-flo-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 118: 5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(dimetylaminometyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 119: 5-(dimetylaminometyl)-5-[3-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 120: 5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(dimetylaminometyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 121: 5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 122: 5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-etyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 123: 5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-metoxyphenyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 124: 5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(4-metylsulfonylphenyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 125: 4-[4-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]benzonitril,

Hợp chất 126: 5-[3-[4-(4-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 127: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 128: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3R)-3-metyl-4-phenyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 129: 5-xyclopropyl-5-[3-[4-(5-flo-2-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 130: 5-xyclopropyl-5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 131: 5-[3-[(3R)-3-metyl-4-phenyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 132: 5-(5-clo-2-metoxy-phenyl)-5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 133: 5-(5-clo-2-metoxy-phenyl)-5-[3-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 134: 5-[3-[(3R)-3-metyl-4-phenyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 135: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-phenyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 136: 5-[3-[(3S)-3-metyl-4-phenyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 137: 5-[3-[(3S)-3-metyl-4-phenyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 138: 5-xyclopropyl-5-[3-oxo-3-(4-phenylpiperazin-1-yl)propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 139: 5-[3-[4-(3,5-diclo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 140: 5-[3-[4-(3,5-diflophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 141: 5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(m-tolyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 142: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 143: 5-[3-[(3S)-4-(4-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 144: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 145: 5-[3-[(3S)-4-(5-flo-2-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 146: 5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-metoxyphenyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 147: 5-[3-[(3S)-4-(4-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 148: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(5-flo-2-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 149: 5-xyclopropyl-5-[3-[4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 150: 5-[3-[4-(3-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 151: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 152: 5-[3-[(3S)-4-(3-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 153: 5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-oxoindolin-5-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 154: 5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-[[2-metoxyetyl(metyl)amino]metyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 155: 5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(morpholinometyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 156: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 157: 5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 158: 5-[3-[(3S)-4-(3-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 159: (5R)-5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 160: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 161: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 162: 5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 163: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 164: 5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 165: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 166: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 167: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 168: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 169: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 170: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 171: 5-(aminometyl)-5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 172: 5-xyclopropyl-5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 173: (5S)-5-xyclopropyl-5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 174: 5-xyclopropyl-5-[3-[4-(5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 175: 5-[3-[4-(5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 176: 5-[3-[4-(3-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 177: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclo-2-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 178: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclo-2-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 179: 5-[3-[4-(3-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 180: 5-(aminometyl)-5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 181: 5-[(benzylamino)metyl]-5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 182: metyl 2-[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]axetat,

Hợp chất 183: 2-[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]axit axetic,

Hợp chất 184: 5-[(benzylamino)metyl]-5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 185: 5-xyclopropyl-5-[3-[4-[2-(metylamino)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 186: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 187: 2-[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-N-(2-metoxyetyl)axetamit,

Hợp chất 188: tert-butyl 2-[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]axetat,

Hợp chất 189: 2-[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-N-(2-hydroxyetyl)axetamit,

Hợp chất 190: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 191: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 192: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 193: 5-[3-[(3S)-4-(4-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 194: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 195: 3-[4-[3-(4-xyclopropyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propanoyl]piperazin-1-yl]benzonitril,

Hợp chất 196: 5-(azetidin-3-yl)-53-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 197: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-metylsulfanyletyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 198: tert-butyl 4-[[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]metyl]piperidin-1-carboxylat,

Hợp chất 199: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-tetrahydropyran-4-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 200: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 201: 5-xyclopropyl-5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-hydroxy-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 202: 5-[3-[(3S)-4-(4-clo-5-flo-2-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 203: (5S)-5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 204: (5S)-5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 205: (5S)-5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 206: 5-xyclopropyl-5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metoxy-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 207: (5S)-5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 208: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(4-piperidylmetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 209: 5-xyclopropyl-5-[3-[4-[3-(dimetylamino)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 210: 5-(2-aminoetyl)-5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 211: 5-[3-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 212: (5S)-5-xyclopropyl-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 213: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 214: 5-[3-[(3S)-4-(3-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 215: 5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 216: 5-[3-[(3S)-4-(5-flo-2-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 217: 5-metyl-5-[2-metyl-3-[(3S)-3-metyl-4-phenyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 218: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-metylsulfonyletyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 219: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 220: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-(hydroxymetyl)-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 221: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-metoxyethoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 222: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 223: N-[[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]metyl]axetamit,

Hợp chất 224: 5-[3-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 225: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 226: 5-[3-[(S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 227: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclo-2-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 228: 5-[3-[(3S)-4-(5-flo-2-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 229: 5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 230: 5-[3-[4-(5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 231: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 232: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-2-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 233: 5-[3-[(3S)-4-(3-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 234: tert-butyl 3-[4-[3-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]azetidin-1-carboxylat,

Hợp chất 235: tert-butyl N-[2-[4-[3-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]etyl]carbamat,

Hợp chất 236: 5-[2-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-cacbonyl]butyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 237: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-2-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 238: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-[(2,5-dimetylpyrazol-3-yl)metyl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 239: tert-butyl 3-[4-[3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]azetidin-1-carboxylat,

Hợp chất 240: 5-(azetidin-3-yl)-5-[3-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 241: 5-(2-aminoetyl)-5-[3-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 242: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(morpholinometyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 243: 5-[3-[(3R,5S)-4-(3,5-diclophenyl)-3,5-dimetyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 244: 5-[3-[(3R,5S)-4-(3,5-diclophenyl)-3,5-dimetyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 245: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 246: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(morpholinometyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 247: 5-(azetidin-3-yl)-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 248: 5-(1-axetylazetidin-3-yl)-5-[3-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 249: 5-(1-axetylazetidin-3-yl)-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 250: 5-[3-[4-(4,5-diclo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 251: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 252: 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 253: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 254: 4-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-[(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)metyl]-4-oxo-butannitril,

Hợp chất 255: (5S)-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 256: 5-[3-[(3S)-4-(6-clopyrimidin-4-yl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 257: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(4,6-diclo-2-pyridyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 258: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(2,6-diclo-4-pyridyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 259: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(3-pyridyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 260: 5-[3-[(3S)-4-(5-clo-3-pyridyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 261: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(5-flo-3-pyridyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 262: 5-[3-[(3S)-4-(4,5-diclo-2-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 263: 5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 264: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 265: (5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 266: 5-etyl-5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 267: 5-[3-[4-(4-clo-2-flo-5-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 268: 5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-(hydroxymetyl)-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 269: 5-[3-[(3S)-4-(3-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 270: 5-[3-[(3S)-4-(3-bromophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 271: 5-[3-[(3S,5S)-4-(3,5-diclophenyl)-3,5-dimetyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 272: 5-[3-[(3S,5S)-4-(3,5-diclophenyl)-3,5-dimetyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 273: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-[3-(3-pyridyl)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 274: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(1H-indol-5-yl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 275: 5-metyl-5-[2-metyl-3-[(3S)-3-metyl-4-(3-pyridyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 276: 5-[3-[(3S)-4-(5-clo-3-pyridyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 277: 5-[3-[(3S)-4-(5-flo-3-pyridyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 278: 5-xyclopropyl-5-[3-oxo-3-[4-(4-pyridyl)piperazin-1-yl]propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 279: 5-[3-[4-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 280: 5-[3-[(3S)-4-(benzofuran-7-yl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 281: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-[3-(4-pyridyl)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 282: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 283: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-[3-(1-metylpyrazol-4-yl)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 284: 5-[3-[(3S)-4-(4-clopyrimidin-2-yl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 285: 5-[3-[(3S)-4-(6-chloropyridazin-3-yl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 286: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-pyrazin-2-yl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 287: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 288: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(4-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 289: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(3-quinolyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 290: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(1-metylindol-5-yl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 291: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(1-metylindol-6-yl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 292: 5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-(metoxymetyl)-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 293: 5-[3-[4-(3-clo-5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 294: 5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metoxy-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 295: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metoxy-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 296: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(1H-indazol-5-yl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 297: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(1-metylindazol-5-yl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 298: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(4-flo-3-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 299: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3-flo-4-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 300: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(4-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 301: 5-[3-[(3S)-4-(2-clopyrimidin-4-yl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 302: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-pyridazin-3-yl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 303: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(5-metyl-3-pyridyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 304: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-pyrimidin-5-yl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 305: 5-[3-[(3S)-4-(1,3-benzothiazol-6-yl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 306: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 307: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 308: 5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 309: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 310: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 311: 5-[3-[(3S)-4-(3-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 312: 5-[3-[(3S)-4-(4-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 313: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(5-flo-3-pyridyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 314: 5-[3-[(3S)-4-(5-clo-3-pyridyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 315: 5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 316: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 317: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 318: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 319: 5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 320: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 321: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-[3-(2-metoxy-4-pyridyl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 322: 5-[3-[(3S)-4-[3-(5-clo-3-pyridyl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 323: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-[3-(2-metyl-3-pyridyl)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 324: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-[3-(6-metyl-3-pyridyl)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 325: 5-[3-[(3S)-4-(4-clo-2-pyridyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 326: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-pyrazin-2-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 327: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-pyrazin-2-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 328: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(1-metylindol-4-yl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 329: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-[3-(2-metyl-4-pyridyl)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 330: 5-[(2S)-4-[3-(4-xyclopropyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propanoyl]-2-metyl-piperazin-1-yl]pyridin-3-carbonitril,

Hợp chất 331: (S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-clo-4-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 332: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-pyrimidin-5-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 333: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(1-metylindazol-4-yl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 334: 3-[(2S)-4-[3-(4-xyclopropyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propanoyl]-2-metyl-piperazin-1-yl]-5-flo-benzonitril,

Hợp chất 335: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 336: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metoxy-2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 337: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(1-metylpyrrolo[3,2-b]pyridin-6-yl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 338: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-[3-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 339: 5-xyclopropyl-5-[(2S)-2-metyl-3-[(3S)-3-metyl-4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 340: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-[4-flo-3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 341: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(1-metylindazol-6-yl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 342: 5-xyclopropyl-5-[2-metyl-3-[(3S)-3-metyl-4-(5-metyl-3-pyridyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 343: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(4-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 344: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(5-metyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 345: 5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 346: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 347: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 348: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 349: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-pyrazin-2-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 350: 5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-pyrazin-2-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 351: 5-xyclopropyl-5-[2-metyl-3-[(3S)-3-metyl-4-(3-pyridyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 352: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 353: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-[3-(3,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 354: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-metyl-1H-imidazol-4-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 355: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-[3-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 356: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metoxy-3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 357: (5S)-5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-[3-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 358: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-[3-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 359: 5-[(2S)-3-[4-(5-clo-3-pyridyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-etyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 360: 5-etyl-5-[3-[(3S)-4-(5-flo-3-pyridyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 361: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(1-metylimidazol-4-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 362: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-oxazol-4-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 363: 5-[3-[(3S)-4-(5-clo-3-pyridyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 364: 5-[3-[(3S)-4-(5-flo-3-pyridyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 365: 5-[3-[(3S)-4-(4-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 366: 5-[3-[(3S)-4-(4-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 367: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-metyl-4-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 368: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-[3-(2-metylpyrazol-3-yl)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 369: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-[3-(3,5-dimetylisoxazol-4-yl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 370: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-[3-(1-isopropylpyrazol-4-yl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 371: 5-metyl-5-[(2-metyl-3-[(3S)-3-metyl-4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 372: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(3-pyrazin-2-ylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 373: 5-[3-[(3S)-4-(6-chloropyridazin-4-yl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 374: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(1-metylpyrazol-3-yl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 375: 5-[3-[(3S)-4-[3-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 376: 5-[3-[(3S)-4-[3-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 377: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-(3-pyrimidin-5-ylphenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 378: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-[4-flo-3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 379: 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-[3-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 380: 5-(metoxymetyl)-5-[2-metyl-3-[(3S)-3-metyl-4-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 381: 5-[3-[(3S)-4-[3-(6-chloropyridazin-3-yl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 382: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-pyrimidin-2-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 383: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 384: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 385: 5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 386: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 387: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(5-metylisoxazol-3-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 388: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-oxazol-4-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 389: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(1-metylimidazol-4-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 390: (5R)-5-[3-[4-(4-clo-3-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 391: (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-clo-3-(dimetylamino)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 392: (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-clo-3-(metylamino)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 393: (5R)-5-metyl-5-[3-[4-(m-tolyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 394: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(1-metylpyrazol-3-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 395: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-metyloxazol-4-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 396: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2,5-dimetyloxazol-4-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 397: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(1-metylpyrazol-4-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 398: (5R)-5-[3-[(3S)-4-(2,5-dimetylphenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 399: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(1-metylazetidin-3-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 400: (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3,5-dimetyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 401: (5R)-5-[3-[4-(4-clo-3,5-dimetyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 402: 2-[4-[3-[4-(4-clo-3-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-N-(2-hydroxyetyl)axetamit,

Hợp chất 403: (5S)-5-xyclopropyl-5-[3-[(3R)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 404: 5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 405: 5-{3-[(S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl}-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion, và

Hợp chất 406: 5-{3-[(S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl}-5-metoxymetyl-imidazolidin-2,4-dion.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được chọn từ nhóm bao gồm:

Hợp chất 407: 5-(3-(4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-5-(pyridin-2-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 408: 5-xyclopropyl-5-(3-((S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 409: 5-xyclopropyl-5-(3-(4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 410: 5-(3-(4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 411: 5-(3-((S)-4-(3-clo-4-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-xyclopropylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 412: 5-(3-((S)-4-(4-clophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-xyclopropylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 413: 5-(3-((S)-4-(3-clo-5-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-xyclopropylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 414 (R)-5-(3-((S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 415: 5-(benzyloxymetyl)-5-(3-(4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 416: 5-xyclopropyl-5-(3-((S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 417: 5-(3-(4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(hydroxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 418: 5-(3-((S)-4-(3-clo-5-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 419: (R)-5-((S)-3-((S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 420: 5-(3-((S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 421: 5-(3-((S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 422: 5-(3-((S)-4-(3-clo-4-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 423: 5-(3-((S)-4-(3,5-diclo-2-metylphenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 424: 5-(2-(benzyloxymetyl)-3-(4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 425: 5-(3-(4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl)-2-(hydroxymetyl)-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 426: 5-(3-((S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-((2-metoxyethoxy)metyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 427: 5-(3-(4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 428: 5-(3-(4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 429: 5-(3-((S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 430: 5-(3-((S)-4-(3,5-diclo-2-metylphenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 431: 5-(3-((S)-4-(3-clo-5-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 432: 5-(3-((S)-4-(3-clo-4-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 433: 5-(3-(4-(3-clo-2-metylphenyl)piperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 434: 5-(3-(4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(pyridin-2-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 435: 5-(2-(4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-cacbonyl)butyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 436: 5-(3-(4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl)-2-(metoxymetyl)-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 437: 5-(3-((S)-4-(3-clo-4-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(pyridin-2-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 438: 5-(2-(4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-cacbonyl)-3-metylbutyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 439: 5-(3-(4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl)-2-metoxy-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 440: 5-(3-(4-(4,5-diclo-2-metylphenyl)piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 441: 5-(3-((S)-4-(3-clo-4-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 442: 5-(3-((S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(pyridin-2-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 443: 5-(3-((S)-4-(3-clo-4-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-(hydroxymetyl)-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 444: 5-(3-((S)-4-(3-clo-4-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-etylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 445: 5-(3-((S)-4-(3-clo-5-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-etylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 446: 5-(3-((S)-4-(3-clophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(pyridin-2-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 447: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 448: 5-(3-(4-(4-clo-3,5-diflophenyl)piperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 449: 5-(3-((S)-4-(3-clo-4-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-(metoxymetyl)-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 450: 5-(3-((S)-4-(3-clo-4-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metoxy-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 451: 5-(3-((S)-4-(3-clo-5-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-(metoxymetyl)-3-oxopropyl)-5-metylimidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 452: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 453: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 454: 5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 455: (S)-5-{(S)-3-[(S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl}-5-metoxymetyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 456: 5-xyclopropyl-5-(3-((S)-4-(4-flo-3-metylphenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 457: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 458: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 459: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 460: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-pyrazin-2-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 461: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-pyrazin-2-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 462: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-pyrimidin-2-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 463: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-pyrimidin-2-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 464: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-3-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 465: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-oxazol-4-yl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 466: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(1-metylimidazol-4-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 467: 5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(1-metylimidazol-4-yl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 468: (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3-isopropyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 469: (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3-metyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 470: (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3,5-dimetyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 471: 2-[4-[3-[(3S)-4-(4-clo-3-etyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]axit axetic,

Hợp chất 472: (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 473: 5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3-etyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(6-metyl-2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 474: (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-clo-3-(diflometyl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 475: tert-butyl 3-[4-[3-[(3S)-4-(4-clo-3-etyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoat,

Hợp chất 476: (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-clo-3-(flometyl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 477: Axit 3-[4-[3-[(3S)-4-(4-clo-3-etyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoic,

Hợp chất 478: 5-{3-[(S)-4-(4-clo-3-triflometyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl}-5-metoxymetyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 479: 5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,

Hợp chất 480: 5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion, và

Hợp chất 481: 5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3-etyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế không phải là dạng biến thể đồng vị.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây có mặt dưới dạng bazơ tự do.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây là muối dược dụng.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây là solvat của hợp chất.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế theo phương án bất kỳ trong số các phương án được mô tả ở đây là solvat của muối dược dụng của hợp chất.

Trong khi các nhóm được chỉ rõ đối với mỗi phương án thường được liệt kê một cách riêng rẽ ở trên, thì hợp chất theo sáng chế bao gồm một trong một số hoặc mỗi phương án có công thức nêu trên, cũng như các công thức khác được thể hiện ở đây, được chọn từ một hoặc nhiều nguyên tử hoặc nhóm cụ thể được chỉ định tương ứng, đối với mỗi biến thể. Do đó, sáng chế được dự định để bao gồm tất cả các cách kết hợp của các phương án như vậy nằm trong phạm vi của sáng chế.

Trong khi các nhóm được chỉ rõ đối với mỗi phương án thường được liệt kê một cách riêng rẽ ở trên, thì hợp chất theo sáng chế có thể là một đối với một hoặc nhiều biến (ví dụ, các nhóm R) được chọn từ một hoặc nhiều phương án có công thức bất kỳ trong số các công thức được liệt kê ở trên. Do đó, sáng chế được dự định để bao gồm tất cả các cách kết hợp của các biến từ phương án bất kỳ trong số các phương án được bộc lộ nằm trong phạm vi của sáng chế.

Theo cách khác, loại trừ một hoặc nhiều các biến được chỉ rõ khỏi nhóm hoặc phương án, hoặc các cách kết hợp của chúng cũng được dự định bởi sáng chế.

Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề xuất tiền chất thuốc và các dẫn xuất của hợp chất có các công thức nêu trên. Tiền chất thuốc là các dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế, có các nhóm chuyển hóa có thể phân tách và bằng sự dung môi phân hoặc trong các điều kiện sinh lý học hợp chất theo sáng chế, có hoạt tính dược, *in vivo*. Các ví dụ như vậy gồm, nhưng không giới hạn ở, các dẫn xuất cholin este và các hợp chất tương tự, N-alkylmorpholin este và các hợp chất tương tự.

Các dẫn xuất khác của các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính cả dưới dạng dẫn xuất axit và dạng axit của chúng, nhưng dạng nhạy axit thường tạo ra các ưu điểm về độ tan, khả năng tương thích mô, hoặc giải phóng trì hoãn ở sinh vật động vật có vú (Bundgaard, 1985). Tiền chất thuốc bao gồm các dẫn xuất axit đã được biết bởi các bác sỹ trong lĩnh vực kỹ thuật này, như, ví dụ, este được điều chế bằng phản ứng của axit gốc với rượu thích hợp, hoặc các amit được điều chế bằng phản ứng của hợp chất axit gốc với amin được thế hoặc không được thế, hoặc anhydrit axit, hoặc anhydrit hỗn hợp. Các este, amit và anhydrit thơm hoặc béo đơn thu được từ các nhóm axit đối xứng trên các hợp chất theo sáng chế là tiền chất thuốc được ưu tiên. Trong một số trường hợp, mong muốn để điều chế tiền chất thuốc kiểu este kép như (axyloxy)alkyl este hoặc ((alkoxycacbonyl)oxy)alkyleste. Cụ thể hữu ích là alkyl C_1 đến C_8, C_2-C_8 alkenyl, aryl, aryl được thế C_7-C_{12}, và C_7-C_{12} arylalkyl este của hợp chất theo sáng chế.

DƯỢC PHẨM

Khi được sử dụng làm dược phẩm, hợp chất theo sáng chế thường được sử dụng dưới dạng dược phẩm. Các chế phẩm như vậy có thể được điều chế theo cách đã biết trong lĩnh vực dược phẩm và bao gồm ít nhất một hợp chất hoạt tính theo sáng chế có công thức I. Nhìn chung, hợp chất theo sáng chế được sử dụng với lượng cho tác dụng điều trị bệnh. Lượng hợp chất theo sáng chế được sử dụng thực tế thường sẽ được xác định bởi bác sỹ, dưới các trường hợp có liên quan, bao gồm tình trạng bệnh lý được điều trị, đường dùng được lựa chọn, hợp chất thực tế theo sáng chế được sử dụng, độ tuổi, và đáp ứng của mỗi bệnh nhân, tính nghiêm trọng của các triệu trứng của người bệnh, và các yếu tố tương tự.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được xác định bằng các đường dùng khác nhau bao gồm đường miệng, trực tràng, qua da, dưới da, trong khớp, trong tĩnh mạch, trong cơ, và trong mũi. Phụ thuộc vào đường phân phối được dự định, hợp chất theo sáng chế tốt hơn là được bào chế dưới dạng chế phẩm qua đường miệng hoặc chế phẩm có thể tiêm hoặc dưới dạng thuốc mỡ, dưới dạng thuốc xức hoặc dưới dạng miếng dán, tất cả để dùng qua da.

Chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể tạo ra dạng dung dịch lỏng khối hoặc huyền phù, hoặc bột khối. Tuy nhiên, thông thường hơn, chế phẩm được thể hiện dưới

dạng liều đơn vị để tạo thuận lợi cho việc sử dụng theo liều chính xác. Thuật ngữ 'dạng liều đơn vị' dùng để chỉ các dạng đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp dưới dạng liều dùng đơn nhất cho đối tượng là người và các loài động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa một lượng định trước của vật liệu có hoạt tính được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn, kết hợp với tá dược, chất dẫn thuốc hoặc chất mang thích hợp. Dạng liều đơn vị thông thường bao gồm ampun hoặc ống tiêm được làm đầy trước, được đo trước chứa chế phẩm lỏng hoặc viên tròn, viên nén, viên nang hoặc dạng tương tự trong trường hợp chế phẩm rắn. Trong chế phẩm như vậy, hợp chất theo sáng chế có công thức I thường là thành phần thứ yếu (từ khoảng 0,1 đến khoảng 50% trọng lượng hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến khoảng 40% trọng lượng) với thành phần còn lại là các chất dẫn thuốc hoặc chất mang khác nhau và hỗ trợ hữu ích cho sự tạo thành dạng liều mong muốn.

Các dạng lỏng thích hợp để dùng qua đường miệng có thể bao gồm chất dẫn thuốc chứa nước hoặc không chứa nước thích hợp với dung dịch đệm, tác nhân tạo huyền phù và tác nhân phân tán, thuốc nhuộm màu, hương liệu và các chất tương tự. Các dạng rắn có thể gồm, ví dụ, thành phần bất kỳ trong số các thành phần sau đây, hoặc hợp chất theo sáng chế có bản chất tương tự: chất kết dính như xenluloza vi tinh thể, gôm tragacan hoặc gelatin; tá dược như tinh bột hoặc lactoza, chất phân rã như axit alginic, Primogel, hoặc tinh bột ngô; chất bôi trơn như magie stearat; chất trượt như silic dioxit keo; chất tạo ngọt như sucroza hoặc sacarin; hoặc chất tạo hương như hương bạc hà hoặc hương cam.

Chế phẩm có thể tiêm thường dựa trên nước muối vô trùng có thể tiêm hoặc nước muối đệm phosphat hoặc các chất mang có thể tiêm khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Như nêu ở trên, hợp chất có hoạt tính theo sáng chế có công thức I trong chế phẩm này thường là thành phần thứ yếu, thường nằm trong khoảng từ khoảng 0,05 đến 10% trọng lượng với thành phần còn lại là chất mang có thể tiêm và chất tương tự.

Chế phẩm qua da thường được bào chế dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem dùng khu trú chứa (các) hoạt chất, thường với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,01 đến khoảng 20% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 20% trọng lượng, tốt hơn là từ khoảng 0,1 đến khoảng 10% trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ khoảng 0,5 đến khoảng 15% trọng lượng. Khi được bào chế dưới dạng thuốc mỡ, các hoạt chất thường sẽ được

kết hợp với nền thuốc mỡ có thể trộn lẫn với nước hoặc parafin. Theo cách khác, các hoạt chất có thể được bào chế dưới dạng kem với, ví dụ nền kem dầu trong nước. Chế phẩm qua da như vậy đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật và thường bao gồm các thành phần bổ sung để tăng cường tính thấm qua da và tính ổn định của các hoạt chất hoặc chế phẩm. Tất cả các chế phẩm và thành phần qua da đã biết như vậy được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng bằng thiết bị qua da. Do đó, việc dùng qua da có thể được hoàn thành bằng cách sử dụng miếng dán thuộc loại màng rỗng hoặc màng dự trữ, hoặc thuộc loại chất nền rắn.

Các thành phần được mô tả ở trên đối với các chế phẩm có thể dùng khu trú hoặc có thể tiêm, có thể dùng qua đường miệng dường như là điển hình. Các vật liệu khác cũng như các kỹ thuật xử lý và các yếu tố tương tự được đưa ra trong phần 8 của ấn phẩm Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng dưới các dạng giải phóng kéo dài hoặc từ các hệ thống phân phối thuốc giải phóng kéo dài. Phần mô tả về các vật liệu giải phóng kéo dài đại diện có thể được tìm thấy trong ấn phẩm Remington's Pharmaceutical Sciences.

Các ví dụ bào chế sau đây minh họa các dược phẩm đại diện có thể được điều chế phù hợp với sáng chế. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các dược phẩm sau đây.

Dược phẩm 1 - Viên nén

Hợp chất theo sáng chế có công thức I có thể được trộn dưới dạng bột khô với chất kết dính gelatin khô ở tỷ lệ trọng lượng xấp xỉ là 1:2. Một lượng nhỏ hơn của magie stearat có thể được bổ sung vào dưới dạng chất bôi trơn. Hỗn hợp có thể được tạo thành các viên nén từ 240 đến 270 mg (từ 80 đến 90 mg hợp chất có hoạt tính theo sáng chế có công thức I trên mỗi viên nén) trong máy nén viên.

Dược phẩm 2 - Viên nang

Hợp chất theo sáng chế có công thức I có thể được trộn dưới dạng bột khô với chất pha loãng tinh bột ở tỷ lệ trọng lượng xấp xỉ là 1:1. Hỗn hợp này có thể được độn vào các viên nang 250 mg (125 mg hợp chất có hoạt tính có công thức I trên mỗi viên nang).

Dược phẩm 3 - Dạng lỏng

Hợp chất theo sáng chế có công thức I (125 mg), có thể được trộn lẫn với sucroza (1,75 g) và gôm xanthan (4 mg) và hỗn hợp tạo thành có thể được phối trộn, được đưa qua sàng U.S. 10 mắt lưới, và sau đó được trộn với dung dịch được pha trước đó chứa xenluloza vi tinh thể và natri carboxymetyl xenluloza (11:89, 50 mg) trong nước. Natri benzoat (10 mg), hương liệu, và phẩm màu có thể được pha loãng với nước và được bổ sung vào bằng cách khuấy. Nước với lượng đủ sau đó có thể được bổ sung vào bằng cách khuấy. Nước ở lượng đủ khác sau đó có thể được bổ sung vào để tạo ra thể tích tổng là 5 mL.

Dược phẩm 4 - Viên nén

Hợp chất theo sáng chế có công thức I có thể được trộn dưới dạng bột khô với chất kết dính gelatin khô với tỷ lệ trọng lượng xấp xỉ là 1:2. Một lượng nhỏ hơn của magie stearat có thể được bổ sung vào dưới dạng chất bôi trơn. Hỗn hợp có thể được tạo thành các viên nén từ 450 đến 900 mg (từ 150 đến 300 mg hợp chất có hoạt tính theo sáng chế có công thức I) trong máy nén viên.

Dược phẩm 5 - Dung dịch tiêm

Hợp chất theo sáng chế có công thức I có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong môi trường chứa nước có thể tiêm nước muối vô trùng được đệm đến nồng độ xấp xỉ là 5 mg/mL.

Dược phẩm 6 - Dạng khu trú

Rượu stearyl (250 g) và mỡ khoáng trắng (250 g) có thể được làm nóng chảy ở nhiệt độ khoảng 75°C và sau đó hỗn hợp chứa hợp chất theo sáng chế có công thức I (50 g) metylparaben (0,25 g), propylparaben (0,15 g), natri lauryl sulfat (10 g), và propylen glycol (120 g) được hòa tan trong nước (khoảng 370 g) có thể được bổ sung vào và hỗn hợp tạo thành có thể được khuấy cho đến khi nó đông đặc lại.

Phương pháp điều trị

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất theo sáng chế, hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, mà có thể hữu ích trong y học. Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, mà có thể hữu ích trong phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý viêm, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, và chất trị liệu khác. Theo một phương án cụ thể, chất trị liệu khác là chất để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý viêm, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, mà có thể hữu ích trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh viêm. Theo một phương án cụ thể, bệnh viêm được chọn từ bệnh viêm khớp dạng thấp, và bệnh viêm xương khớp. Cụ thể hơn, bệnh viêm là bệnh viêm xương khớp.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, mà có thể hữu ích trong phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn. Theo một phương án cụ thể, các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn được chọn từ bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp do bệnh vẩy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp thiếu niên, bệnh viêm khớp do bệnh gút, bệnh viêm khớp do nhiễm trùng hoặc nhiễm khuẩn, bệnh viêm khớp do phản ứng, chứng loạn dưỡng giao cảm phản xạ, hội chứng đau loạn dưỡng sudeck, chứng loạn sản sụn, bệnh Paget, hội chứng Tietze hoặc bệnh viêm sụn sườn, hội chứng đau xơ cơ hóa, bệnh thoái hóa xương sụn, bệnh viêm khớp do thần kinh hoặc ở bệnh nhân thần kinh, bệnh khớp, bệnh sarcoit, bệnh thoái hóa tinh bột, bệnh tràn dịch khớp, bệnh định kỳ, bệnh viêm cứng khớp đốt sống, các dạng bệnh dịch địa phương của bệnh viêm khớp giống như bệnh viêm xương khớp gây ra bệnh dịch địa phương, bệnh Mseleni và bệnh Handigodu; bệnh thoái hóa do hội chứng đau xơ cơ hóa, bệnh lupus ban đỏ hệ thống, chứng xơ cứng bì và chứng viêm cột sống dính khớp. Cụ thể hơn, các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn là bệnh viêm xương khớp (OA).

Các mức liều lượng tiêm nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg/kg/giờ đến ít nhất là 10 mg/kg/giờ, tất cả là từ khoảng 1 đến khoảng 120 giờ và đặc biệt là từ 24 đến 96 giờ. Tiêm bolus tiền tải nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 10 mg/kg hoặc nhiều hơn cũng có thể được dùng để đạt được các mức trạng thái ổn định thích hợp. Tổng liều tối đa dựa kiến không vượt quá khoảng 1 g/ngày đối với người có cân nặng từ 40 đến 80 kg.

Để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý lâu dài, như tình trạng thoái hóa, chế độ điều trị thường kéo dài trong nhiều tháng hoặc nhiều năm vì vậy liều qua đường miệng được ưu tiên để thuận tiện và tăng khả năng dung nạp cho bệnh nhân. Với liều qua đường miệng, từ một đến bốn (1-4) liều thông thường hàng ngày, đặc biệt là từ một đến ba (1-3) liều thông thường hàng ngày, thường là từ một đến hai (1-2) liều thông thường hàng ngày, và thông thường nhất là một (1) liều thông thường hàng ngày là chế độ điển hình. Theo cách khác, đối với các thuốc có tác dụng kéo dài, với liều dùng qua đường miệng, một lần tuần cách tuần, một lần một tuần, và một lần một ngày là chế độ điển hình. Cụ thể, chế độ liều dùng có thể là từ 1 đến 14 ngày, cụ thể hơn từ 1 đến 10 ngày, thậm trí cụ thể hơn là từ 1 đến 7 ngày, và cụ thể nhất là từ 1 đến 3 ngày.

Việc sử dụng theo các mô hình theo liều này, mỗi liều cung cấp từ khoảng 1 đến khoảng 1000 mg hợp chất theo sáng chế, với các liều cụ thể, mỗi liều cung cấp từ khoảng 10 đến khoảng 500 mg và đặc biệt là từ khoảng 30 đến khoảng 250 mg.

Liều lượng qua da nhìn chung được lựa chọn để cung cấp các mức máu tương tự hoặc thấp hơn so với các mức đạt được bằng cách sử dụng liều dùng tiêm.

Khi được sử dụng để ngăn chặn sự khởi phát của tình trạng bệnh lý, hợp chất theo sáng chế sẽ được sử dụng cho bệnh nhân có nguy cơ tiến triển tình trạng bệnh lý, thường là dựa trên sự khuyên dùng và dưới sự giám sát của bác sỹ, ở các mức liều dùng được mô tả ở trên. Bệnh nhân có nguy cơ tiến triển tình trạng bệnh lý cụ thể thường bao gồm những bệnh nhân có tiền sử gia đình bị tình trạng bệnh lý này, hoặc những bệnh nhân ở mức liều lượng được mô tả ở trên. Những bệnh nhân có nguy cơ tiến triển tình trạng bệnh lý cụ thể thường bao gồm những bệnh nhân có tiền sử gia đình bị tình trạng bệnh lý này, hoặc những bệnh nhân được nhận biết bằng thử nghiệm di truyền hoặc sàng lọc cụ thể là dễ bị tiến triển thành tình trạng bệnh lý.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm hoạt chất đơn hoặc nó có thể được sử dụng kết hợp với các chất trị liệu khác, bao gồm hợp chất khác theo sáng chế chứng minh là có hoạt tính điều trị bệnh giống nhau hoặc tương tự và được xác định là an toàn và hiệu quả để sử dụng kết hợp. Theo một phương án cụ thể, việc sử dụng đồng thời hai (hoặc nhiều) chất cho phép các mức liều lượng thấp hơn đáng kể cho mỗi lần sử dụng, nhờ đó làm giảm các tác dụng phụ được quan sát.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm thuốc. Theo một phương án cụ thể, dược phẩm nêu trên còn chứa thêm hoạt chất khác.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng đồng thời với chất trị liệu khác để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh có liên quan đến chứng viêm, các chất cụ thể gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất điều hòa miễn dịch, ví dụ azathioprin, corticosteroit (ví dụ, prednisolon hoặc dexamethason), xyclophosphamit, xyclosporin A, tacrolimus, mycophenolat, mofetil, muromonab-CD3 (OKT3, ví dụ Orthocolone®), ATG, aspirin, axetaminophen, ibuprofen, naproxen và piroxicam.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng đồng thời với chất trị liệu khác để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh viêm khớp (ví dụ, bệnh viêm khớp dạng thấp), các chất cụ thể gồm nhưng không giới hạn ở thuốc giảm đau, chất chống viêm không steroit (NSAIDS), steroit, DMARDS tổng hợp (ví dụ, nhưng không giới hạn ở metotrexat, leflunomit, sulfasalazin, Auranofin, natri aurothiomalat, penixilamin, cloquin, hydroxycloquin, azathioprin, tofacitinib, baricitinib, fostamatinib, và xyclosporin), và DMARDS sinh học (ví dụ, nhưng không giới hạn ở infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab, và abatacept).

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng đồng thời với một chất trị liệu khác để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh SLE, các chất cụ thể gồm nhưng không giới hạn ở: các kháng thể đơn dòng ở người (belimumab (Benlysta)), các thuốc chống thấp khớp tác dụng chậm (DMARD) như thuốc chống bệnh sốt rét (ví dụ, plaquenil, hydroxycloquin), thuốc ức chế miễn dịch (ví dụ, metotrexat và azathioprin), xyclophosphamit và axit mycophenolic, các thuốc ức chế miễn dịch và thuốc giảm đau, như thuốc kháng viêm không steroit, opiat (ví dụ, dextropropoxyphen và co-codamol),

opioit (ví dụ, hydrocodon, oxycodon, MS Contin, hoặc metadon) và miếng dán qua da chứa fentanyl duragesic.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng đồng thời với một chất trị liệu khác để điều trị và/hoặc phòng bệnh vẩy nến, các chất cụ thể gồm nhưng không giới hạn ở: các phương pháp điều trị khu trú như dung dịch tắm, kem dưỡng ẩm, kem chứa thuốc và thuốc mỡ chứa nhựa than, dithranol (anthralin), desoximetason giống corticosteroit (Topicort™), fluocinonit, các chất tương tự vitamin D3 (ví dụ, calcipotriol), dầu argan và retinoit (etretinat, acitretin, tazaroten), các chất điều trị tổng hợp như metotrexat, xyclosporin, retinoit, tioguanin, hydroxyure, sulfasalazin, mycophenolat mofetil, azathioprin, tacrolimus, axit fumaric este hoặc các chất sinh học như Amevive™, Enbrel™, Humira™, Remicade™, Raptiva™ và ustekinumab (chất phong bế IL-12 và IL-23). Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các liệu pháp khác gồm, nhưng không giới hạn ở phương pháp chữa bệnh bằng ánh sáng, hoặc quang hóa trị liệu (ví dụ, phương pháp chữa bệnh bằng ánh sáng psoralen và ultraviolet A (PUVA)).

Việc sử dụng đồng thời được bao gồm phương pháp phân phối bất kỳ hai hoặc nhiều chất trị liệu cho bệnh nhân là một phần trong chế độ điều trị tương tự, sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình. Trong khi hai hoặc nhiều chất được sử dụng đồng thời trong một chế phẩm đơn, nghĩa là dưới dạng dược phẩm riêng lẻ, điều này là không cần thiết. Các chất này được sử dụng trong các chế phẩm khác nhau và ở các thời điểm khác nhau.

Quy trình tổng hợp hóa học

Quy trình chung

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ các nguyên liệu sẵn có bằng cách sử dụng các phương pháp và quy trình chung sau đây. Nên đánh giá cao rằng các điều kiện xử lý được ưu tiên hoặc điển hình (nghĩa là nhiệt độ phản ứng, thời gian, tỷ lệ mol của chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v..) được nêu rõ, các điều kiện xử lý khác cũng có thể được sử dụng trừ khi có quy định khác. Các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi bằng chất phản ứng hoặc dung môi cụ thể được sử dụng, nhưng các điều kiện như

vậy có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan bằng các quy trình tối ưu thông thường.

Ngoài ra, như sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan, các nhóm bảo vệ thông thường có thể là cần thiết để ngăn chặn các nhóm chức nhất định không trải qua các phản ứng không mong muốn. Việc lựa chọn nhóm bảo vệ thích hợp đối với nhóm chức cụ thể cũng như các điều kiện thích hợp để bảo vệ và khử bảo vệ đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật (Wuts và Greene, 2012).

Các phương pháp sau đây được thể hiện bằng các chi tiết để điều chế hợp chất theo sáng chế như được xác định trên đây và các ví dụ so sánh. Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế từ các nguyên liệu và chất phản ứng có bán trên thị trường hoặc đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan về việc tổng hợp hữu cơ.

Tất cả các chất phản ứng thuộc loại thương mại và được sử dụng như được tiếp nhận mà không cần tinh chế thêm, trừ khi có quy định khác. Các dung môi khan có bán trên thị trường được sử dụng cho các phản ứng được tiến hành dưới khí trơ. Các dung môi loại chất phản ứng được sử dụng trong tất cả các trường hợp khác, trừ khi có quy định khác. Phương pháp sắc ký cột được thực hiện trên silicagel 60 (35-70 μm). Phương pháp sắc ký lớp mỏng được thực hiện bằng cách sử dụng các tấm silicagel 60F-254 được phủ trước (độ dày 0,25 mm). Phổ ^{1}H NMR được ghi lại trên quang phổ kế Avance Bruker 400 MHz hoặc quang phổ kế DPX Bruker 300 MHz. Độ dịch chuyển hóa học (δ) đối với phổ ^{1}H NMR được ghi lại theo phần triệu (ppm) so với tetrametylsilan (δ 0,00) hoặc đỉnh dung môi dư thích hợp, nghĩa là $CHCl_3$ (δ 7,27), là tham chiếu nội. Độ bội được đưa ra dưới dạng mức đơn (s), mức đôi (d), mức ba (t), mức bốn (q), mức năm (quin), mức bội (m) và độ rộng (br). Phổ MS phun điện tử thu được trên quang phổ kế LC/MS nền Waters hoặc với Waters Acquity UPLC với máy dò Waters Acquity PDA và quang phổ kế khối SQD. Các cột được sử dụng: UPLC BEH C18 1,7μm 2,1x5mm VanGuard Pre-column với cột Acquity UPLC BEH C18 1,7 μm 2,1x30mm hoặc cột Acquity UPLC BEH C18 1,7μm 2,1x50mm. Tất cả các phương pháp là sử dụng gradien MeCN/H_2O. MeCN và H_2O chứa axit formic 0,1% hoặc NH_3 0,05%. LCMS điều chế: cột được sử dụng, Waters XBridge Prep C18 5μm ODB 30mm ID x 100mm L (cột điều chế) và Waters XBridge C18 5μm 4,6mm ID x 100mm L (cột phân tích). Tất cả các phương pháp đều sử dụng gradien MeCN/H_2O. MeCN và H_2O chứa axit formic 0,1%

hoặc dietylamin 0,1%. Phép phân tích HPLC không đối xứng thu được từ hệ thống Waters 2690 Alliance HPLC. Việc gia nhiệt bằng vi sóng được thực hiện bằng Biotage Initiator. Sự quay quang học được xác định trên phân cực kế tự động số Dr. Kernchen Propol.

Bảng I. Danh sách các chữ viết tắt được sử dụng trong phần thử nghiệm

Chữ viết tắt	Định nghĩa
µL	microlit
AUC	Diện tích dưới đường cong
BINAP	2,2′-Bis(diphenylphosphino)-1,1′-binaphtalen
Bn	Benzyl
br. d	Mức đôi rộng
Boc	tert-Butyloxy-cacbonyl
BOP	(Benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat
br. s	Mức đơn rộng
br. t	Mức ba rộng
Cat.	Lượng xúc tác
CDI	1,1'-Cacbonyldiimidazol
$COCl_2$	Phosgen
Cpd	Hợp chất
d	Mức đôi
DavePhos	2-Dixyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimetylamino)biphenyl
DCM	Diclometan
DEAD	Dietyl azodicarboxylat
DIPE	Diisopropylete
DIPEA	N,N-diisopropyletylamin
DMA	Dimetylaxetamit
DMAP	4-Dimetylaminopyridin
DME	Dimetoxyetan
DMF	N,N-dimetylformamit
DMPU	1,3-Dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMSO	Dimetylsulfoxit
dppf	1,1'- Bis(diphenylphosphino) feroxen
EDC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit)
EDC.HCl	N-(3-Dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua
eq.	Đương lượng
Et_3N	Trietylamin

Chữ viết tắt	Định nghĩa
Et_2O	Dietyl ete
EtOAc	Etyl axetat
EtOH	Etanol
FBS	Huyết thanh bào thai bò
g	gam
h	Giờ
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat
HOBt	Hydroxybenzotriazol
HPLC	Phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao
HPLC/MS	Phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao/phương pháp phổ khối
HRMS	Phương pháp phổ khối độ phân giải cao
HRP	peroxydaza cải ngựa
Int	Hợp chất trung gian
JohnPhos	(2-Biphenyl)di-*tert*-butylphosphin
kg	kilogam
L	lít
LCMS	Phương pháp sắc ký lỏng- Phương pháp phổ khối
LDA	Lithi diisopropylamit
LiHMDS	Lithi bis(trimetylsilyl)amit
m	mức bội
m-CPBA	Axit 3-Cloperbenzoic
MeCN	Axetonitril
MEK	Metyl etyl keton
Meldrum's acid	2,2-dimetyl-1,3-dioxan-4,6-dion
MeOH	Metanol
mg	Miligam
min	Phút
mL	Mililit
mmol	Milimol
MMP	Enzym Metaloproteinaza tiêu hủy cấu trúc nền
Ms'd	Khối lượng được đo bằng LCMS
Mtd	Phương pháp
Chất phản ứng Mukaiyama	2-clo-1-metylpyridini iodua
MW	Trọng lượng phân tử
N.A.	Không có sẵn
n/a	Hoạt tính không thể đo được

Chữ viết tắt	Định nghĩa
iPrOH	Rượu isopropyl
nBuOH	n-Butanol
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
PBF	Formalin được đệm phosphat
PBS	Nước muối đệm phosphat
$P(tBu)_3$	Tristertbutylphosphin
$P(Bu)_3$	Tributylphosphin
$Pd(PPh_3)_4$	Tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0)
Pd/C	Paladi trên Cacbon 10%
$Pd_2(dba)_3$	Tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (0)
$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen] diclopaladi (II)
$PdCl_2[P(o\text{-}Tol)_3]_2$	Diclobis(tri-*o*-tolylphosphin)paladi(II)
$Pd(OAc)_2$	Paladi(II) axetat
$Pd(OH)_2/C$	Paladi hydroxit trên cacbon
PEG	Polyetylen glycol
PEPPSI™-IPr	[1,3-Bis(2,6-Diisopropylphenyl)imidazol-2-yliden](3-clopyridyl) paladi(II) diclorua
ppm	phần triệu
PS-CDI	1,1'-Cacbonyldiimidazol được đỡ polyme
Chất phản ứng PS-Mukaiyama	Chất phản ứng Mukaiyama được đỡ polyme
q	mức bốn
r.t.	nhiệt độ trong phòng
RNA	Axit ribonucleic
Rt	Thời gian lưu giữ
RuPhos	2-Dixyclohexylphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl
s	mức đơn
SCX	Biotage Isolute® SCX(Biotage phần 530)
SCX-2	Biotage Isolute® SCX-2 (Biotage phần 532)
sept	mức bảy
SFC	Phương pháp sắc ký lỏng siêu tới hạn
SM	Nguyên liệu
Ster	Hóa học lập thể
t	mức ba
TBAF	Tetra-*n*-butylammoni florua
5(6)-TAMRA	5(6)-Carboxytetrametylrhodamin (CAS# 98181-63-6)
5-FAM	5-carboxyfloresxein (CAS# 76823-03-5)

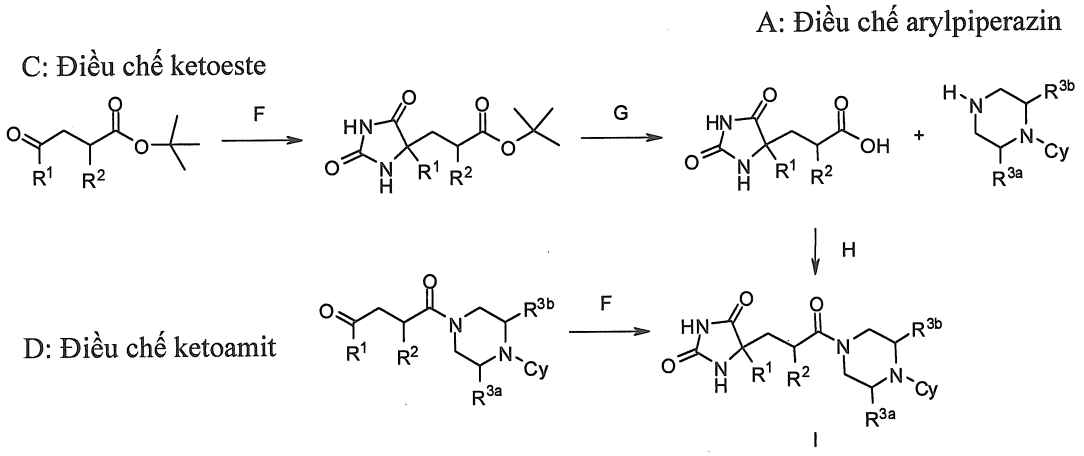
Chữ viết tắt	Định nghĩa
t-BuOH	Tert-butanol
TBDPSCl	Tert-butyldiphenylsilyl clorua
TBSCl	Tert-butyldimetylsilyl clorua
TEA	Trietylamin
TFA	Axit trifloaxetic
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Phương pháp sắc ký lớp mỏng
TIPS	triisopropyl silyl
UPLC/MS	phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao/phương pháp phổ khối
XantPhos	4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen
XPhos	2-Dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl

Ví dụ thực hiện sáng chế

ĐIỀU CHẾ TỔNG HỢP HỢP CHẤT THEO SÁNG CHẾ

Ví dụ 1. Phương pháp tổng hợp chung

1.1. Tổng quan các phương pháp tổng hợp



Các phương pháp chung A: Điều chế arylpiperazin

Phương pháp A1 : Bảo vệ NBoc

Phương pháp A2 : Phản ứng Buchwald với NBoc-piperazin

Phương pháp A3 : Phản ứng Suzuki

Phương pháp A4 : SNAr với NBoc-piperazin

Phương pháp A5 : Khử bảo vệ NBoc

Phương pháp A6 : với nhóm bảo vệ TIPS

Phương pháp A7 : Phản ứng Buchwald với NH-piperazin

Phương pháp A8 : SNAr với NH-piperazin

Các phương pháp chung C: Điều chế ketoeste

Phương pháp C1 : từ axit Meldrum

Phương pháp C2 : với tert-butyl bromoaxetat

Phương pháp C3: phản ứng este hóa

Phương pháp C4 : Phản ứng Stetter

Phương pháp C5 : thông qua phản ứng mở vòng epoxit

Phương pháp chung D: điều chế ketoamit

Phương pháp D1: điều chế acrylamit

Phương pháp D2: Phản ứng Stetter

Phương pháp D4 : Sự phân cắt oxy hóa

Phương pháp D5 : thông qua phản ứng oxy hóa furan

Phương pháp D6 : thông qua a-bromo keton

Phương pháp D7 : chức hóa ketoamit bằng phản ứng liên hợp Suzuki

Phương pháp chung E: Chức hóa g-ketoamit

Phương pháp chung F: Phản ứng Bucherer Bergs

Phương pháp chung G: Phương pháp điều chế axit hydantoin propionic

Phương pháp chung H : Sự tạo thành liên kết amit

Phương pháp H1 : EDC/HOBt

Phương pháp H2 : HATU

Phương pháp H3 : BOP

Phương pháp H4 : CDI

Phương pháp H5 : Chất phản ứng Mukaiyama

Phương pháp chung I : Sự chức hóa hợp chất cuối cùng

Phương pháp I1: phản ứng axetyl hóa

Phương pháp I2 : Phản ứng khử bảo vệ N-Boc

Phương pháp I3 : Phản ứng alkyl hóa

Phương pháp I4 : Phản ứng khử O-benzyl hóa

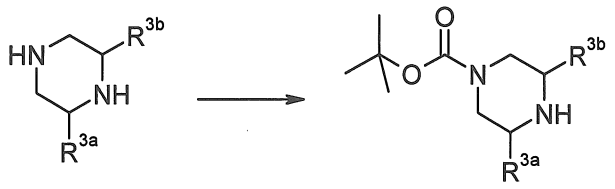
Phương pháp I5 : Sự chức hóa hai bước bằng phản ứng Suzuki

Phương pháp I6 : Phản ứng Suzuki

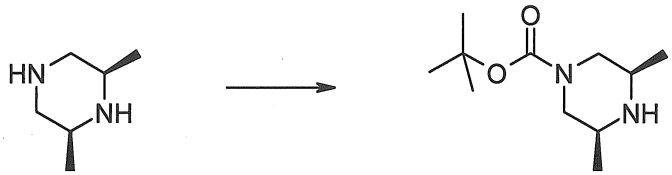
1.2. Các phương pháp chung

1.2.1. Các phương pháp chung A: Điều chế arylpiperazin

1.2.1.1. Phương pháp A1 : Bảo vệ NBoc

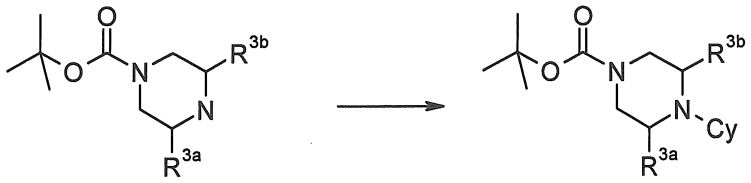


1.2.1.2. Sự tổng hợp minh họa của tert-butyl este của axit cis-3,5-dimetyl-piperazin-1-carboxylic



Bổ sung từng giọt dung dịch chứa di-*tert*-butyl dicacbonat trong DCM (20 mL) vào dung dịch chứa cis-2,6-dimetyl-piperazin (2 g, 17,515 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (200 mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau thời gian 3,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch Na_2CO_3 bão hòa, lớp hữu cơ được tách ra, và pha chứa nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH 100/0 đến 90/10) tạo ra sản phẩm mong muốn.

1.2.2. Phương pháp A2 : Phản ứng Buchwald với NBoc-piperazin

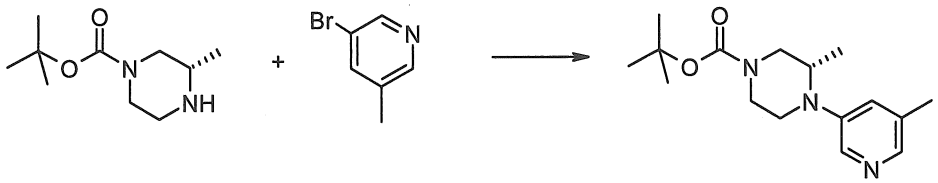


1.2.2.1. Phương pháp A2a ($Pd_2(dba)_3$/BINAP)

Bình tam giác được nạp piperazin được bảo vệ N-Boc (1 đương lượng), dẫn xuất bromo (từ 0,5 đến 2 đương lượng), BINAP (từ 0,042 đến 0,12 đương lượng), NaOtBu (từ 0,7 đến 1,4 đương lượng) và toluen. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và

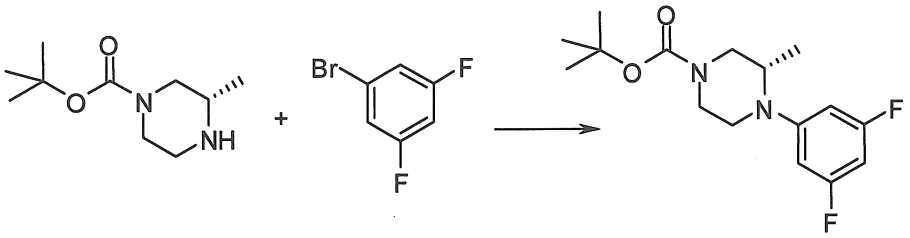
$Pd_2(dba)_3$ (từ 0,021 đến 0,06 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 110°C trong thời gian từ 2 giờ đến 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung nước hoặc dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng DCM hoặc EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô (trên Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan), được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra arylpiperazin mong muốn (được sử dụng như vậy hoặc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel).

Sự tổng hợp minh họa của tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-4-(5-metyl-pyridin-3-yl)-piperazin-1-carboxylic



Bình tam giác được nạp tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (291 mg, 1,453 mmol, 1 đương lượng), 3-bromo-5-metyl-pyridin (300 mg, 1,744 mmol, 1,2 đương lượng), BINAP (45 mg, 0,073 mmol, 0,05 đương lượng), NaOtBu (196 mg, 2,034 mmol, 1,4 đương lượng) và toluen (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $Pd_2(dba)_3$ (33 mg, 0,036 mmol, 0,025 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm, được làm nguội bằng nước, được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 98/2) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 291; m/z MW (được quan sát): 292 (M+H).

Sự tổng hợp minh họa của tert-butyl este của axit (S)-4-(3,5-Diflo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic

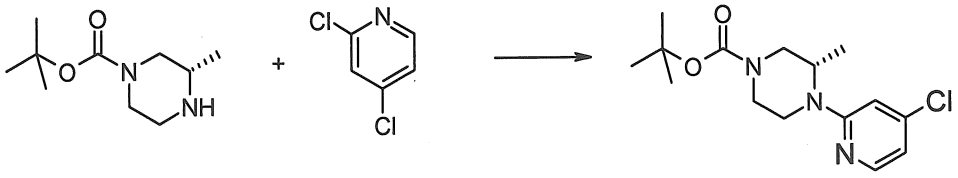


Bình tam giác được nạp tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (75 g, 0,374 mol, 1 đương lượng) và toluen khô (375 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2, 1-bromo-3,5-diflo-benzen (47,3 mL, 0,412 mol, 1,1 đương lượng), NaO^tBu (50,4 g, 0,524 mol, 1,4 đương lượng) và BINAP (11,66 g, 0,019 g, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $Pd_2(dba)_3$ (5,14g, 0,006 mol, 0,015 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 2,5 giờ, được làm nguội bằng nước và EtOAc, được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra N-Boc-arylpiperazin mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 312; m/z MW (được quan sát): 313 (M+H).

1.2.2.1.1 Phương pháp A2b ($Pd(OAc)_2$/JohnPhos)

Bình tam giác được nạp piperazin được bảo vệ N-Boc (1 đương lượng), dẫn xuất halogenua (từ 1,1 đến 1,2 đương lượng), JohnPhos (từ 0,1 đến 0,12 đương lượng), NaOtBu (từ 1,2 đến 1,4 đương lượng) và toluen. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $Pd(OAc)_2$ (từ 0,06 đến 0,1 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian từ 2 giờ đến 20 giờ, được làm nguội bằng cách bổ sung nước hoặc dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng DCM hoặc EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô (trên Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan), được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra arylpiperazin được mong muốn sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel.

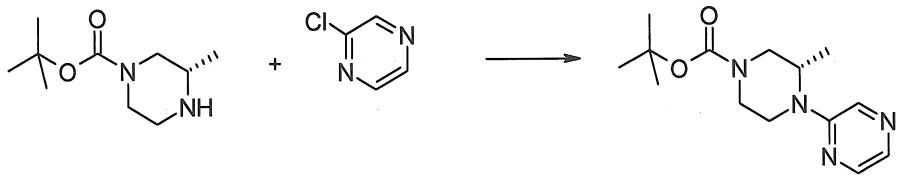
Sự tổng hợp minh họa của tert-butyl este của axit (S)-4-(4-clo-pyridin-2-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic



Bình tam giác được nạp tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (1 g, 4,993 mmol, 1 đương lượng), 2,4-diclo-pyridin (887 mg, 5,992 mmol, 1,2 đương lượng), JohnPhos (149 mg, 0,499 mmol, 0,1 đương lượng), NaOtBu (672 mg, 6,990 mmol, 1,4 đương lượng) và toluen (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $Pd(OAc)_2$ (112 mg, 0,499 mmol, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C qua đêm, được làm nguội bằng cách bổ sung nước, được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo.* Việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 312; m/z MW (được quan sát): 312-314 (M+H).

1.2.2.1.2 Phương pháp A2c (PEPPSI)

Sự tổng hợp minh họa của tert-butyl este của axit (S)-2-metyl-2,3,5,6-tetrahydro-[1,2']bipyrazinyl-4-carboxylic



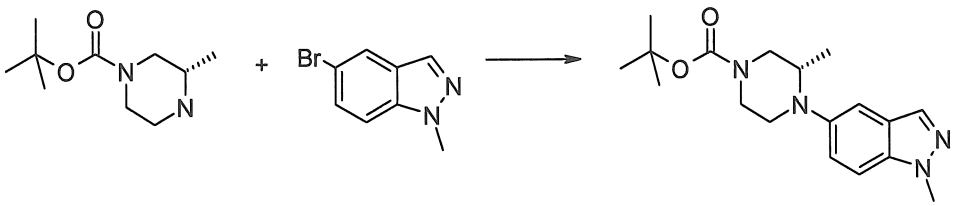
Bình tam giác được nạp tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (3 g, 14,979 mmol, 1 đương lượng), 2-clopyrazin (1,71g, 14,979 mmol, 1 đương lượng), Cs_2CO_3 (6,83g, 20,97 mmol, 1,4 đương lượng) và DME (60 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và PEPPSI™-IPr (0,2g, 0,3 mmol, 0,02 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm, được làm nguội bằng nước, được chiết bằng Et_2O. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 80/20 đến 30/70) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 278; m/z MW (được quan sát): 279 (M+H).

1.2.2.1.3 Phương pháp A2d ($Pd(OAc)_2$/$P(tBu)_3$)

Bình tam giác được nạp piperazin được bảo vệ N-Boc (1 đương lượng), dẫn xuất bromo (1,1 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (0,06 đương lượng), NaOtBu (1,5 đương lượng) và toluen. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $P(tBu)_3$ (dung dịch 1M trong

toluen, 0,12 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 105°C trong thời gian từ 4 giờ đến 20 giờ, được lọc trên celpure P65, được rửa bằng EtOAc và DCM. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* để tạo ra arylpiperazin được mong muốn sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel.

Sự tổng hợp minh họa của tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-4-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-piperazin-1-carboxylic

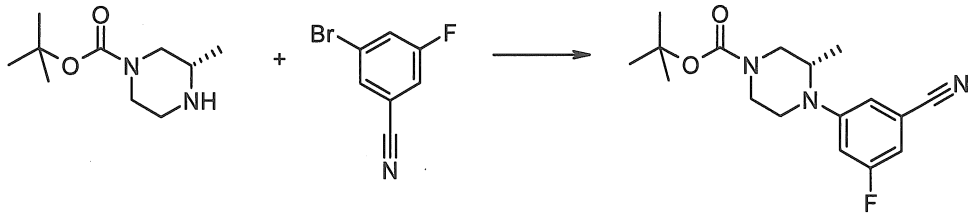


Bình tam giác được nạp tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (50 mg, 0,25 mmol, 1 đương lượng), 5-bromometylindazol (58 mg, 0,27 mmol, 1,1 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (3 mg, 0,015 mmol, 0,06 đương lượng), NaOtBu (36 mg, 0,38 mmol, 1,5 đương lượng) và toluen. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $P(tBu)_3$ (dung dịch 1M trong toluen, 30 µL, 0,03 mmol, 0,12 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 105°C qua đêm, được lọc trên celpure P65, được rửa bằng EtOAc và DCM. Phần lọc được cô đặc *in vacuo và* được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 70/30) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 330; m/z MW (được quan sát): 331 (M+H).

1.2.2.1.4 Phương pháp A2e ($Pd_2(dba)_3$/Xantphos)

Bình tam giác được nạp piperazin được bảo vệ N-Boc (1 đương lượng), dẫn xuất bromo (từ 0,67 đương lượng đến 1,1 đương lượng), bazơ (Cs_2CO_3, 2 đương lượng hoặc NaOtBu, 1,4 đương lượng), Xantphos (0,12 đương lượng) và dung môi (toluen hoặc dioxan). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $Pd_2(dba)_3$ (0,06 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 4,5 giờ và được lọc trên celpure P65 hoặc đưa vào công đoạn tinh chế trung gian nước/EtOAc. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* để tạo ra arylpiperazin được mong muốn sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel.

Sự tổng hợp minh họa của tert-butyl este của axit (S)-4-(3-xyano-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic

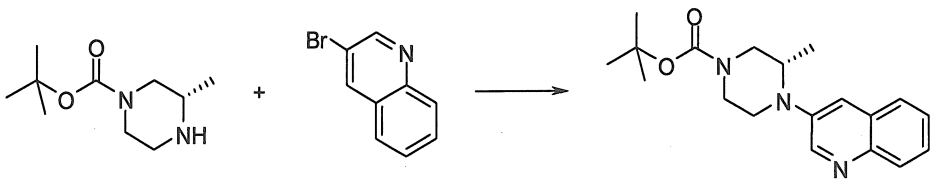


Bình tam giác được nạp tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (100 mg, 0,50 mmol, 1 đương lượng), 3-bromo-5-flo-benzonitril (110 mg, 0,55 mmol, 1,1 đương lượng), NaOtBu (67 mg, 0,7 mmol, 1,4 đương lượng), Xantphos (35 mg, 0,06 mmol, 0,12 đương lượng) và toluen (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0,03 mmol, 0,06 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 4,5 giờ và được lọc trên celpure P65. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 80/20) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 319; m/z MW (được quan sát): 320 (M+H).

1.2.2.1.5 Phương pháp A2f ($Pd_2(dba)_3$/DavePhos)

Bình tam giác được nạp piperazin được bảo vệ N-Boc (1 đương lượng), dẫn xuất bromo (1,1 đương lượng), DavePhos (0,12 đương lượng), NaOtBu (1,2 đương lượng) và toluen. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $Pd_2(dba)_3$ (0,06 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 90 đến 110°C trong thời gian từ 2 giờ đến 20 giờ và được lọc trên celpure P65. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* để tạo ra arylpiperazin được mong muốn sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel.

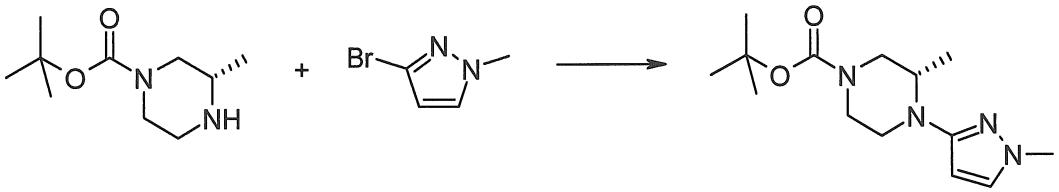
Sự tổng hợp minh họa của tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-4-quinolin-3-yl-piperazin-1-carboxylic



Bình tam giác được nạp tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (100 mg, 0,50 mmol, 1 đương lượng), 3-bromoquinolein (114 mg, 0,55 mmol, 1,1 đương lượng), DavePhos (24 mg, 0,06 mmol, 0,12 đương lượng), NaOtBu (58 mg, 0,60 mmol, 1,2 đương lượng) và toluen (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0,03 mmol, 0,06 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 95°C qua đêm và được lọc trên celpure P65. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 70/30) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 327; m/z MW (được quan sát): 328 (M+H).

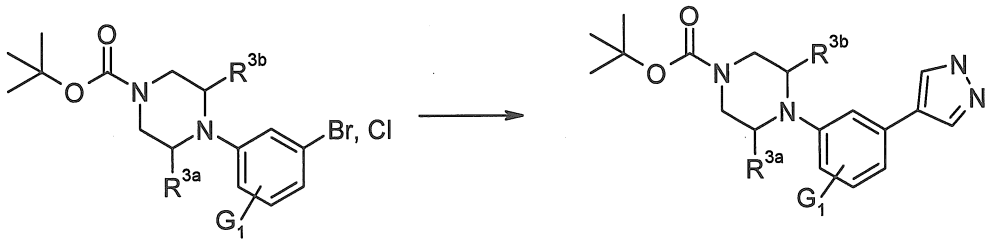
1.2.2.1.6 Phương pháp A2g ($Pd_2(dba)_3$/Xphos)

Sự tổng hợp minh họa của tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-piperazin-1-carboxylic



Bình tam giác được nạp tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (500 mg, 2,5 mmol, 1 đương lượng), 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol (442 mg, 2,75 mmol, 1,1 đương lượng), NaOtBu (288 mg, 3 mmol, 1,2 đương lượng), XPhos (143 mg, 0,3 mmol, 0,12 đương lượng) và tolulen (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $Pd_2(dba)_3$ (137 mg, 0,15 mmol, 0,06 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 105°C qua đêm, được làm nguội bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 50/50) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 280; m/z MW (được quan sát): 281 (M+H).

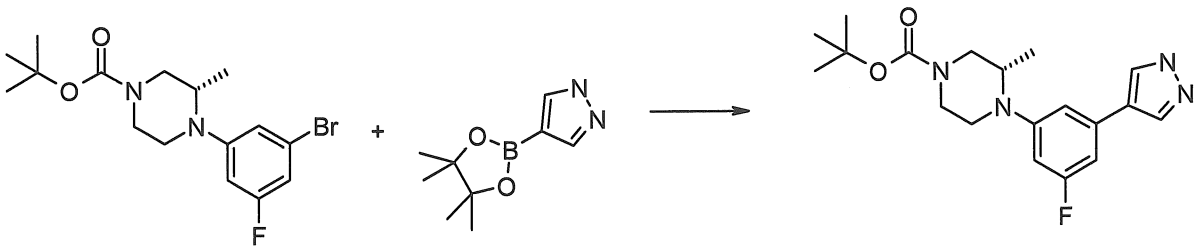
1.2.2.2. Phương pháp A3 : Phản ứng Suzuki



G_1=H, C hoặc F

Dung dịch chứa Na_2CO_3 (3 đương lượng) trong nước được bổ sung vào hỗn hợp chứa dẫn xuất halogeno (1 đương lượng, thu được bằng phương pháp bất kỳ A2), boronic este (2 đương lượng) và dioxan được khử khí bằng agon. $PdCl_2$(dppf) (0,2 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong bình phản ứng vi sóng trong khoảng thời gian từ 30 phút đến 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào trong nước và DCM. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được cô đặc *in vacuo* để tạo ra arylpiperazin được mong muốn (được sử dụng như vậy hoặc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel).

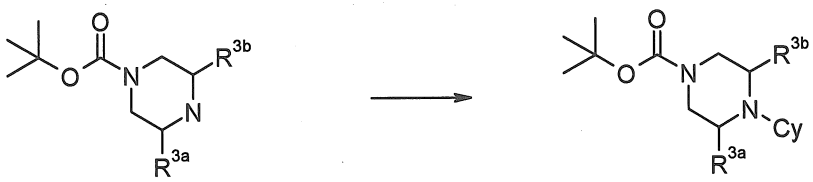
Sự tổng hợp minh họa của tert-butyl este của axit (S)-4-[3-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)-phenyl]-3-metyl-piperazin-1-carboxylic



Dung dịch chứa Na_2CO_3 (771 mg, 4,02 mmol, 3 đương lượng) trong nước (4 mL) được bổ sung vào hỗn hợp chứa tert-butyl este của axit ((S)-4-(3-Bromo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (500 mg, 1,34 mmol, 1 đương lượng), 4-(4,4,5,5-Tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (520 mg, 2,68 mmol, 2 đương lượng) và dioxan (8 mL) được khử khí bằng agon. $PdCl_2$(dppf) (219 mg, 0,27 mmol, 0,2 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong bình phản ứng vi sóng trong thời gian 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào trong 50 mL nước và 50 mL DCM và được chiết. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và được cô đặc *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn được sử dụng trong bước phản ứng tiếp theo mà

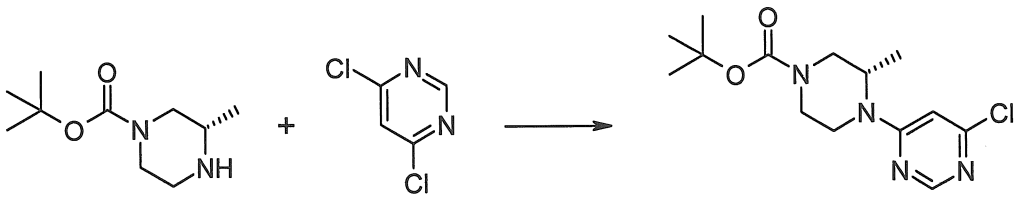
không cần tinh chế thêm. LCMS: MW (được tính toán): 360; m/z MW (được quan sát): 361 (M+H).

1.2.2.3. Phương pháp A4 : SNAr với NBoc-piperazin



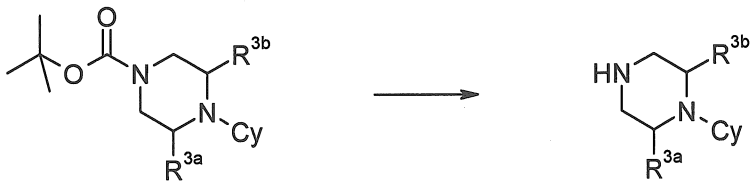
Lọ nhỏ được nạp dẫn xuất arylclorua (1 đương lượng), tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (từ 1 đến 1,6 đương lượng), bazơ (Et_3N hoặc DIPEA, từ 1 đến 3 đương lượng) và dung môi (DCM, DMF, THF hoặc MeCN). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt (từ 60°C đến 120°C) trong thời gian từ 1,5 giờ đến 5 ngày. Công đoạn tinh chế trung gian thích hợp (nồng độ trong chân không hoặc chiết tinh chế trong nước bằng EtOAc) sau đó tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra arylpiperazin mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của tert-butyl este của axit (S)-4-(6-clo-pyrimidin-4-yl)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic



Lọ nhỏ được nạp 4,6-diclopyrimidin (3,55 g, 23,83 mmol, 1 đương lượng), tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (5g, 25,02 mmol, 1,05 đương lượng), Et_3N (3,35 mL, 23,83 mmol, 1 đương lượng) và CH_3CN (70 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1,5 giờ, được cô *in vacuo* và cặn được hấp thụ trong EtOAC, được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 90/10 đến 80/20) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 323; m/z MW (được quan sát): 313-315 (M+H).

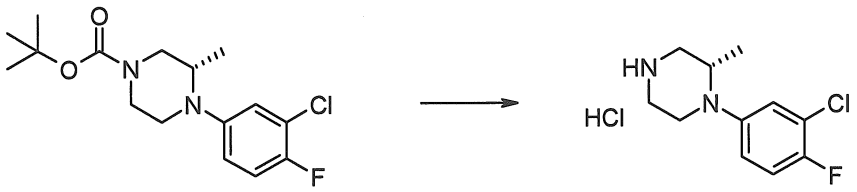
1.2.2.4. Phương pháp A5: Khử bảo vệ NBoc



1.2.2.4.1 Phương pháp A5a (HCl)

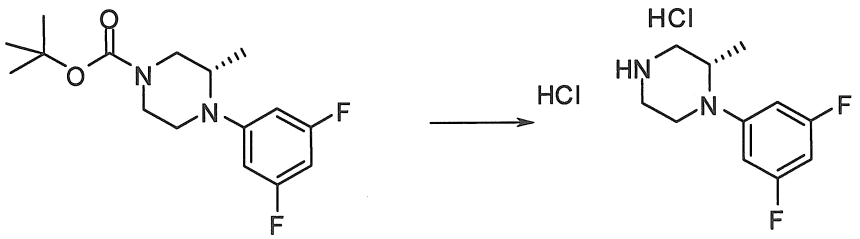
Bình tam giác được nạp dẫn xuất N-*tert*-butoxycacbonyl (1 đương lượng), HCl 4N trong dioxan (từ 10 đến 40 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian từ 1 giờ đến 2 ngày. Nếu kết tủa được tạo ra, thì nó sẽ được lọc và được rửa bằng Et_2O hoặc CH_3CN, mặt khác, hỗn hợp phản ứng được cô *in vacuo*. Cả hai công đoạn tinh chế trung gian đều tạo ra arylpiperazin mong muốn dưới dạng muối hydroclorua.

Sự tổng hợp minh họa của Int 198



Bình tam giác được nạp dẫn xuất N-*tert*-butoxycacbonyl (4,06g, 12,35 mmol, 1 đương lượng), HCl 4N trong dioxan (100 mL, 400 mmol, 32 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm và được cô *in vacuo*. Cặn được nghiền nhỏ trong Et_2O, được lọc và làm khô *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng muối hydroclorua. LCMS: MW (được tính toán): 229; m/z MW (được quan sát): 229-231 (M+H).

Sự tổng hợp minh họa của (2S)-1-(3,5-diflophenyl)-2-metyl-piperazin (Int 207)

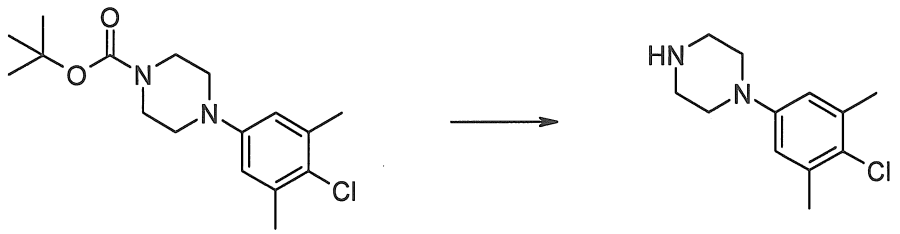


Bình tam giác được nạp tert-butyl este của axit (S)-4-(3,5-diflo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (64g, 0,204 mol, 1 đương lượng) và axetonitril (191 mL). HCl 4N trong dioxan (255 mL, 1,018 mol, 5 đương lượng) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1,5 giờ sau đó ở r.t. trong thời gian 3,5 giờ. Kết tủa được lọc, được rửa bằng axetonitril và Et_2O, được tạo huyền phù trong hỗn hợp axetonitril/Et_2O (300 mL/100mL) và được khuấy ở r.t. qua đêm. Huyền phù được lọc; kết tủa được rửa lại bằng axetonitril và Et_2O và được làm khô *in vacuo* để tạo ra muối hydroclorua arylpiperazin được mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 212; m/z MW (được quan sát): 213 (M+H).

1.2.2.4.2 Phương pháp A5b (HCl + công đoạn tinh chế trung gian cơ bản)

HCl 4N trong dioxan (từ 10 đến 40 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa dẫn xuất N-*tert*-butoxycacbonyl (1 đương lượng) trong axetonitril hoặc DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ đến 2 ngày, được cô *in vacuo* và cặn được hấp thụ trong nước và EtOAc hoặc DCM. Lớp chứa nước được tách riêng và được bazơ hóa (với dung dịch NaOH 1N hoặc với dung dịch Na_2CO_3 hoặc $NaHCO_3$ bão hòa) và được chiết bằng EtOAc hoặc DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên Na_2SO_4 (hoặc $MgSO_4$) khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra arylpiperazin được mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Int 278

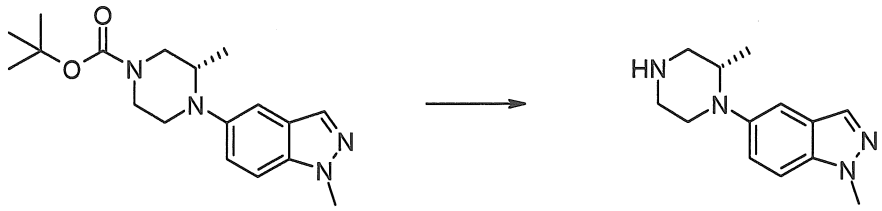


Dẫn xuất N-*tert*-butoxycacbonyl (632 mg, 2,88 mmol, 1 đương lượng) được khuấy trong HCl 4N trong dioxan (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, dung dịch chứa $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào và pha chứa nước được chiết bằng DCM một vài lần. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 224; m/z MW (được quan sát): 225-227 (M+H).

1.2.2.4.3 Phương pháp A5c (TFA + công đoạn tinh chế trung gian cơ bản)

Bình tam giác được nạp dẫn xuất N-tert-butoxycacbonyl (1 đương lượng) và hỗn hợp DCM/TFA (5/1). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian từ 2 giờ đến 3 giờ, được cô *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc và/hoặc EtOAc/n-BuOH. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra arylpiperazin được mong muốn.

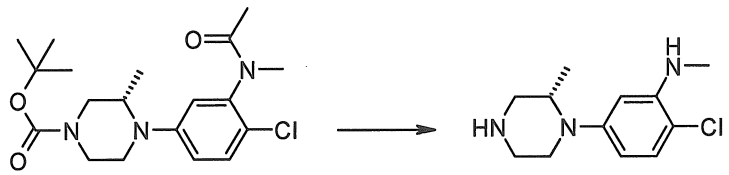
Sự tổng hợp minh họa của Int 259



Bình tam giác được nạp dẫn xuất N-*tert*-butoxycacbonyl (320 mg, 0,97 mmol, 1 đương lượng), DCM (5 mL) và TFA (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ, được cô *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong dung dịch Na_2CO_3 bão hòa và được chiết bằng EtOAc và EtOAc/n-BuOH. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 230; m/z MW (được quan sát): 231 (M+H).

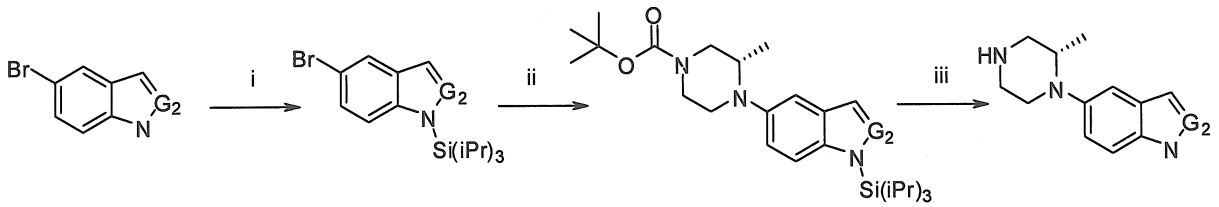
1.2.2.4.4 Phương pháp A5e (H_2SO_4) : Khử bảo vệ Boc và axetamit

Sự tổng hợp minh họa của Int 193



Bình tam giác được nạp dẫn xuất N-*tert*-butoxycacbonyl (60 mg, 0,16 mmol, 1,0 đương lượng) và nước (1 mL), và axit sulfuric đặc (0,2 mL) được bổ sung vào. hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 16 giờ. Dung dịch NaOH 2N trong nước được bổ sung vào cho đến khi độ pH đạt đến 13, và pha chứa nước được chiết 3 lần bằng DCM. Pha hữu cơ liên kết được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 239; m/z MW (được quan sát): 240 (M+H).

1.2.2.5. Phương pháp A6 : với nhóm bảo vệ TIPS



trong đó G_2 = C hoặc N

Bước i)

NaH (50% trong dầu, 2 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa dẫn xuất bromo heteroaryl (1 đương lượng) trong THF ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ, được làm mát đến nhiệt độ 0°C và dung dịch chứa triisopropylsilyl clorua (1,2 đương lượng) trong THF được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. và được cô *in vacuo*. Cặn được phân chia giữa nước và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra dẫn xuất triisopropylsilyl mong muốn.

Bước ii)

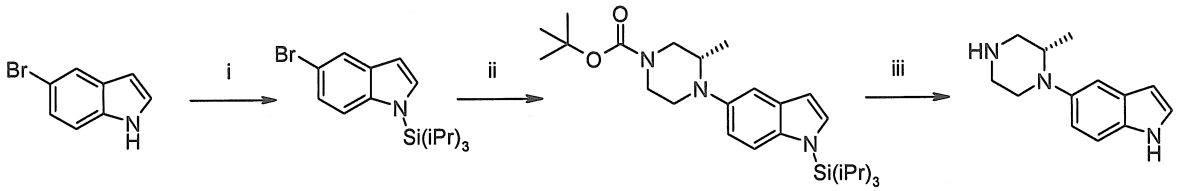
Bình tam giác được nạp dẫn xuất bromo (1 đương lượng), tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (1,15 đương lượng), NaOtBu (1,7 đương lượng) và toluen. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $PdCl_2[P(o\text{-}Tol)_3]_2$ (0,05 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm, được làm nguội bằng cách bổ sung nước, được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra NBoc-arylpiperazin mong muốn.

Bước iii)

TFA (50 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa NBoc-arylpiperazin (1 đương lượng) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm và được cô *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết

bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* tạo ra NH-arylpiperazin mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Int 257



Bước i) 5-Bromo-1-(triisopropylsilyl)-1H-indol

NaH (50% trong dầu, 1g, 20 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa 5-bromo-1H-indol (1,96 g, 10 mmol, 1 đương lượng) trong THF (80 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ, được làm mát đến nhiệt độ 0°C và dung dịch chứa triisopropylsilyl clorua (2,3 g, 12 mmol, 1,2 đương lượng) trong THF (10 mL) được bổ sung vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. và được cô *in vacuo*. Cặn được phân chia giữa nước và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 50/50) tạo ra dẫn xuất triisopropylsilyl mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 352; m/z MW (được quan sát): 352-354 (M+H).

Bước ii) tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-4-(1--(triisopropylsilyl)--1H-indol-5-yl)-piperazin-1-carboxylic

Bình tam giác được nạp dẫn xuất bromo triisopropylsilyl (1,4 g, 3,5 mmol, 1 đương lượng), tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (800 mg, 4 mmol, 1,15 đương lượng), NaOtBu (576 mg, 6 mmol, 1,7 đương lượng) và toluen (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $PdCl_2[P(o\text{-}Tol)_3]_2$ (160 mg, 0,2 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm, được làm nguội bằng cách bổ sung nước, được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel

(rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 50/50) tạo ra NBoc-arylpiperazin mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 472; m/z MW (được quan sát): 473 (M+H).

Bước iii) 5-((S)-2-metyl-piperazin-1-yl)-1H-indol

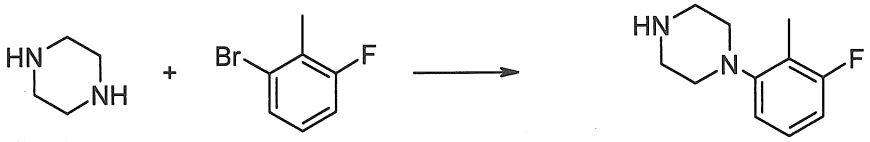
TFA (3 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa NBoc-arylpiperazin (370 mg, 0,79 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm và được cô *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 215; m/z MW (được quan sát): 216 (M+H).

1.2.2.6. Phương pháp A7 : Phản ứng Buchwald với NH-piperazin



Bình tam giác được nạp dẫn xuất bromoaryl (1 đương lượng), piperazin (từ 4 đến 6 đương lượng), BINAP (từ 0,06 đến 0,22 đương lượng), NaOtBu (từ 1,4 đến 2,5 đương lượng) và toluen. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $Pd_2(dba)_3$ (từ 0,03 đến 0,11 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ từ 100 đến 110°C trong thời gian từ 2 giờ đến 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng dung dịch HCl 1N. Lớp chứa nước được bazơ hóa bằng dung dịch NaOH 2N và được chiết bằng EtOAc hoặc DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô (trên Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan), được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra arylpiperazin được mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

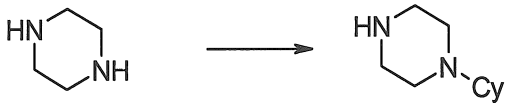
Sự tổng hợp minh họa của Int 266



Bình tam giác được nạp 1-bromo-3-flo-2-metyl-benzen (189 mg, 1 mmol, 1 đương lượng), piperazin (517 mg, 6 mmol, 6 đương lượng), BINAP (37 mg, 0,06 mmol, 0,06 đương lượng), NaOtBu (135 mg, 1,4 mmol, 1,4 đương lượng) và toluen (2 mL). Hỗn

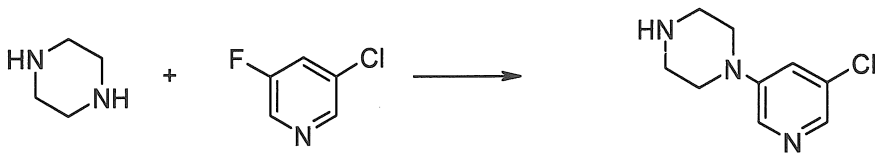
hợp phản ứng được khử khí bằng N_2 và $Pd_2(dba)_3$ (27 mg, 0,03 mmol, 0,03 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng Dung dịch HCl 1N. Lớp chứa nước được bazơ hóa bằng Dung dịch NaOH 2N và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 194; m/z MW (được quan sát): 195 (M+H).

1.2.2.7. Phương pháp A8 : SNAr với NH-piperazin



Lọ nhỏ được nạp dẫn xuất arylflorua (1 đương lượng), piperazin (từ 2 đến 8 đương lượng), K_2CO_3 (từ 1,5 đến 2,6 đương lượng) và dung môi (dioxan, DMSO). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian từ 1 đến 3 ngày, được pha loãng với nước và được chiết bằng EtOAc hoặc DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô (trên Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan), được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra arylpiperazin được mong muốn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

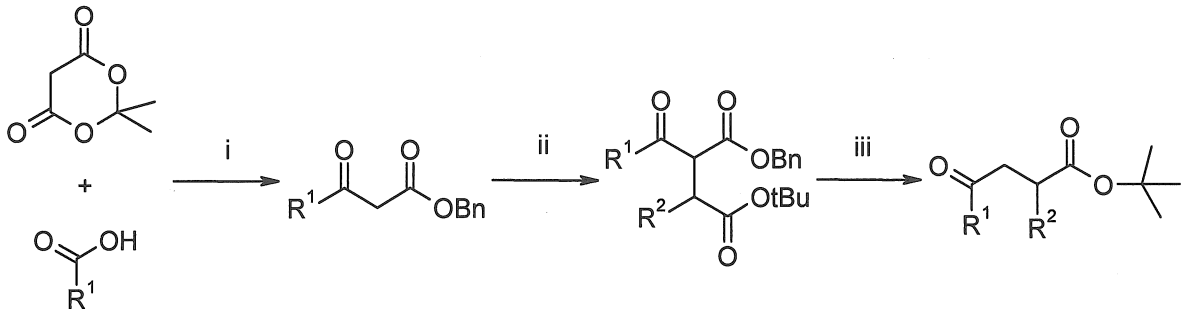
Sự tổng hợp minh họa của Int 269



Lọ nhỏ được nạp 3-clo-5-flo-pyridin (195 mg, 1,5 mmol, 1 đương lượng), piperazin (1,03 g, 12,0 mmol, 8 đương lượng), K_2CO_3 (553 mg, 4,0 mmol, 2,6 đương lượng) và dioxan dung mô khô (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 3 ngày, được pha loãng với nước và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 198; m/z MW (được quan sát): 198-200 (M+H).

1.2.3. Các phương pháp chung C: Điều chế ketoeste

1.2.3.1. Phương pháp C1: từ axit Meldrum



Bước i)

DMAP (1,5 đương lượng) được bổ sung từng phần vào dung dịch chứa axit carboxylic (1 đương lượng) trong DCM ở nhiệt độ 0°C dưới khí N_2, sau đó bổ sung 2,2-dimetyl-[1,3]dioxan-4,6-dion (1,1 đương lượng) sau đó là EDC.HCl (1,2 đương lượng). Sau thời gian 10 phút ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến r.t. và được khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch chứa $KHSO_4$ 5%. Pha chứa nước được chiết bằng DCM, các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng dung dịch chứa $KHSO_4$ 5%., nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong toluen khan và rượu benzyl (1,1 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong thời gian từ 16 giờ đến 20 giờ, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra β-ketoeste mong muốn.

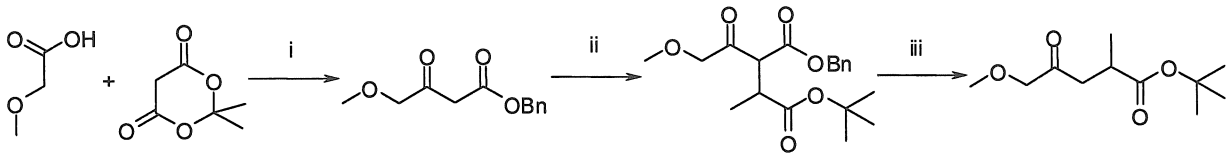
Bước ii)

Bổ sung K_2CO_3 (2 đương lượng), NaI (0,1 đương lượng) và dẫn xuất bromo (1 đương lượng) vào dung dịch chứa β-ketoeste (1 đương lượng) trong MEK. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian từ 6 giờ đến 16 giờ và được làm mát đến r.t. Nước được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH=8 và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra γ-ketoeste mong muốn.

Bước iii)

Bổ sung $Pd(OH)_2/C$ (0,01 đương lượng), và xyclohexen (từ 10 đến 50 đương lượng) vào dung dịch chứa γ-ketoeste (1 đương lượng) trong MeOH (hoặc EtOH). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 80°C trong thời gian 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên celpure P65 và phần lọc được cô đặc *in vacuo*. Cặn được sử dụng như vậy hoặc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra γ-ketoeste mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Int 158



Bước i) Benzyl este của axit 4-metoxy-3-oxo-butyric

DMAP (12,21 g, 0,100 mol, 1,5 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa axit metoxy-axetic (5,11 mL, 0,067 mol, 1 đương lượng) trong DCM (160 mL) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N_2, sau đó bổ sung 2,2-dimetyl-[1,3]dioxan-4,6-dion (10,56 g, 0,073 mol, 1,1 đương lượng) sau đó là EDC.HCl (15,32 g, 0,080 mol, 1,2 đương lượng). Sau thời gian 10 phút ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến r.t. và được khuấy trong thời gian 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch chứa $KHSO_4$ 5%. Pha chứa nước được chiết bằng DCM, các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng dung dịch chứa $KHSO_4$ 5%, nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong toluen khan (220 mL) và rượu benzyl (7,59 mL, 0,073 mol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong thời gian 16 giờ, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM 100%) tạo ra β-ketoeste mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 222; m/z MW (được quan sát): 245,3 (M+Na)

Bước ii) 4-tert-butyl este 1-metyl este của axit 2-(2-metoxy-axetyl)-3-benzyl sucxinic

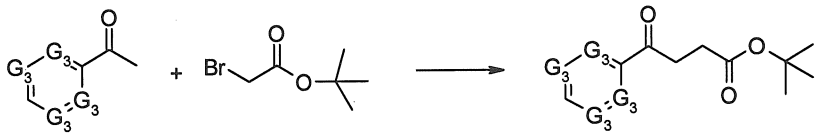
Bổ sung K_2CO_3 (11,14 g, 0,081 mol, 2 đương lượng), NaI (0,6 g, 0,004 mol, 0,1 đương lượng) và tert-butyl este của axit 2-bromo-propionic (6,69 mL, 0,040 mol, 1 đương lượng) vào dung dịch chứa β-ketoeste (8,96 g, 0,040 mol, 1 đương lượng) trong MEK (120 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 6 giờ

và được làm mát đến r.t.. Nước được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH=8 và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 50/50) tạo ra γ-ketoeste mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 350; m/z MW (được quan sát): 373,4 (M+Na)

Bước iii) Tert-butyl este của axit 5-metoxy-2-metyl-4-oxo-pentanoic

Bổ sung $Pd(OH)_2/C$ (0,642 g, 0,002 mol, 0,01 đương lượng), và xyclohexen (93 mL, 0,916 mol, 50 đương lượng) vào dung dịch chứa γ-ketoeste (6,42 g, 0,018 mol, 1 đương lượng) trong MeOH. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70°C trong thời gian 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên celpure P65, được rửa bằng MeOH và phần lọc được cô đặc *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 70/30) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 216; m/z MW (được quan sát): 239,3 (M+Na).

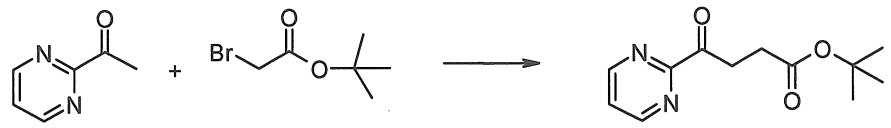
1.2.3.2. Phương pháp C2: với tert-butyl bromoaxetat



G_3=C hoặc N

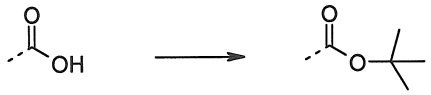
LiHMDS (dung dịch 1M trong THF, 1,2 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa dẫn xuất axetyl (1 đương lượng) trong THF và DMPU ở nhiệt độ 0°C dưới khí N_2. Sau thời gian 15 phút ở nhiệt độ 0°C, *tert*-butyl bromoaxetat (1,5 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, lớp hữu cơ được tách ra, và pha chứa nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra γ-ketoeste mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Int 141



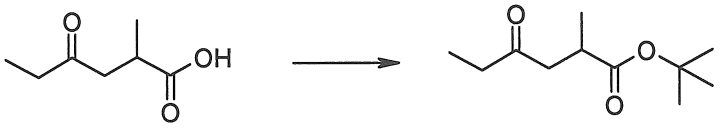
LiHMDS (dung dịch 1M trong THF, 19,6 mL, 19,65 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 2-axetyl pyrimidin (2 g, 16,38 mmol, 1 đương lượng) trong THF và DMPU ở nhiệt độ 0°C dưới khí N_2. Sau thời gian 15 phút ở nhiệt độ 0°C, tert-butyl bromoaxetat (3,96 mL, 24,56 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, lớp hữu cơ được tách ra, và pha chứa nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 80/20 đến 50/50) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 236; m/z MW (được quan sát): 237 (M+H).

1.2.3.3. Phương pháp C3: phản ứng este hóa



Bình áp suất thủy tinh tam giác được nạp axit carboxylic (1 đương lượng), DCM và H_2SO_4 đặc (0,1 đương lượng). Bình này được đậy nắp và được cân như bình thường. Sau đó nó được làm mát đến nhiệt độ -45°C, bình tam giác này được mở ra và isobuten được tạo bọt thông qua hỗn hợp phản ứng lạnh trong thời gian xấp xỉ 5 phút. Bình tam giác này được đậy nắp và được cân. Quy trình này được lặp lại cho đến khi thu được trọng lượng mong muốn của isobuten (5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 4 ngày, sau đó bình tam giác được làm mát đến nhiệt độ -45°C trước khi mở. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung từng giọt vào, và được giữ khuấy mạnh trong thời gian 30 phút. Lớp hữu cơ được tách ra; pha chứa nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan và được cô *in vacuo* (với chân không tối thiểu bằng 50 mbar) để tạo ra γ-ketoeste mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Int 171



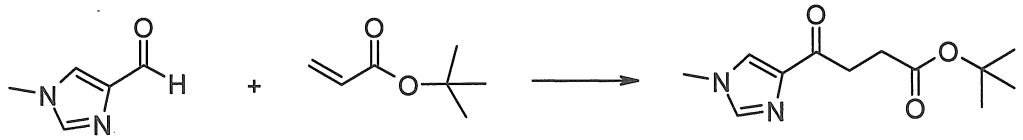
Bình áp suất thủy tinh tam giác được nạp axit 2-metyl-4-oxo-hexanoic (Kato et al., 2003) (7,3 g, 50,6 mmol, 1 đương lượng), DCM (40 mL) và H_2SO_4 đặc (270 µL, 5,06 mmol, 0,1 đương lượng). Bình tam giác này được đậy nắp và được cân như bình thường. Sau đó nó được làm mát đến nhiệt độ -45°C, bình tam giác này được mở ra và isobuten được tạo bọt thông qua hỗn hợp phản ứng lạnh trong thời gian xấp xỉ 5 phút. Bình tam giác này được đậy nắp và được cân (11g isobuten được ngưng tụ). Quy trình này được lặp lại cho đến khi thu được trọng lượng mong muốn của isobuten (14,2 g, 253,2 mmol, 5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 4 ngày, sau đó bình tam giác được làm mát đến nhiệt độ -45°C trước khi mở. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung từng giọt vào, và được giữ khuấy mạnh trong thời gian 30 phút. Lớp hữu cơ được tách ra; pha chứa nước được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan và được cô *in vacuo* (với chân không tối thiểu bằng 50 mbar) tạo ra sản phẩm mong muốn.

1.2.3.4. Phương pháp C4 : Phản ứng Stetter



Lọ nhỏ được nạp aldehyt (1 đương lượng), *tert*-butyl este acrylat (1 đương lượng), $P(Bu)_3$ (1 đương lượng) và THF khô. Lọ nhỏ được đậy nắp và được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian từ 2 giờ đến 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và nước. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* tạo ra γ-ketoeste mong muốn sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel.

Sự tổng hợp minh họa của Int 181



$P(Bu)_3$ (2,16 mL, 8,7 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 1-metyl-1H-imidazol-4-carbaldehyt (1g, 9,1 mmol, 1,1 đương lượng) trong THF (12 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 5 phút. *Tert*-butyl este acrylat (1,2 mL, 8,3 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong thời gian 3 giờ. *Tert*-butyl este acrylat (0,3 mL, 0,25 đương lượng) được bổ sung vào và quy trình này (gia nhiệt 3 giờ và bổ sung *tert*-butyl este acrylat) được lặp lại cho đến khi không có sự tiến hóa được quan sát bởi TLC (EtOAc) và UPLC/MS. Hỗn hợp phản ứng được cô *in vacuo* và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 0/100) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 238; m/z MW (được quan sát): 239 (M+H).

1.2.3.5. Phương pháp C5: thông qua phản ứng mở epoxit



Bước i)

m-CPBA (1,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa alken (1 đương lượng) trong DCM ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm. Kết tủa màu trắng được lọc và được rửa bằng DCM. Phần lọc được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan và được cô *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra epoxit mong muốn.

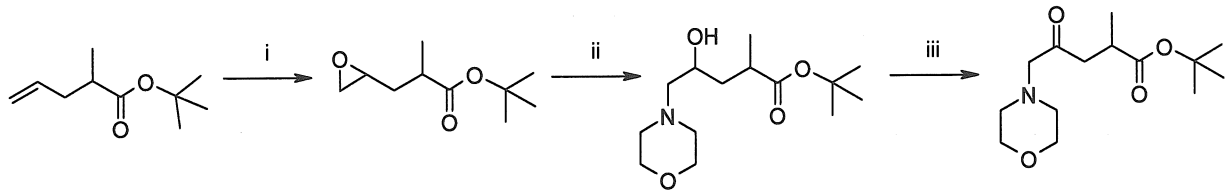
Bước ii)

Ống bịt kín được nạp epoxit (1 đương lượng), EtOH và amin bậc hai (1,5 đương lượng). Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong DCM, được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra rượu amin mong muốn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước iii)

Bình tam giác hai cổ, dưới khí N_2, được nạp DCM và $(COCl)_2$ khô (1,1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ -70°C, dung dịch chứa DMSO (2,4 đương lượng) trong DCM khô được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -70°C/-60°C trong thời gian 45 phút. Dung dịch chứa rượu amin (1 đương lượng) trong DCM khô được bổ sung vào từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -60°C. Et_3N (5 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -40°C trong thời gian 30 phút sau đó được làm ấm đến r.t. và được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào, lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan và được cô *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra γ-ketoeste mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Int 188



Bước i) Tert-butyl este của axit 2-metyl-3-oxiranyl-propionic

m-CPBA (3,05 g, 17,7 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa Int 148 (2 g, 11,8 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (20 mL) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm. Kết tủa màu trắng được lọc và được rửa bằng DCM. Phần lọc được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan và được cô *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 80/20) để tạo ra epoxit mong muốn.

Bước ii) Tert-butyl este của axit 4-hydroxy-2-metyl-5-morpholin-4-yl-pentanoic

Ống bịt kín được nạp epoxit thu được trong bước trước (0,19 g, 1,02 mmol, 1 đương lượng), EtOH (3 mL) và morpholin (0,134 mL, 1,53 mmol, 1,5 đương lượng). Sau khi gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 3 giờ 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong DCM, được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão

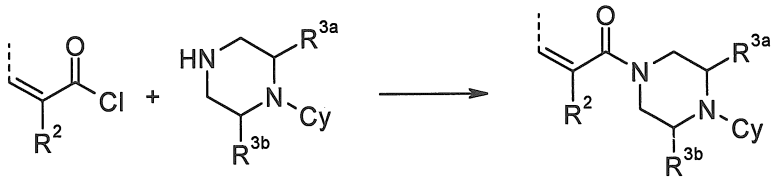
hòa, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra rượu amin mong muốn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước iii) Tert-butyl este của axit 2-metyl-5-morpholin-4-yl-4-oxo-pentanoic

Bình tam giác hai cổ, dưới khí N_2, được nạp DCM khô (5 mL) và $(COCl)_2$ (0,153 mL, 1,81 mmol, 1,1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ -70°C, dung dịch chứa DMSO (0,281 mL, 3,96 mmol, 2,4 đương lượng) trong DCM khô (0,5 mL) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ -70°C/-60°C trong thời gian 45 phút. Dung dịch chứa rượu amin thu được trong bước trước (0,450 g, 1,65 mmol, 1 đương lượng) trong DCM khô (2 mL) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -60°C. Et_3N (1,19 mL, 8,24 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -40°C trong thời gian 30 phút sau đó được làm ấm đến r.t. và được khuấy qua đêm. Nước được bổ sung vào, lớp hữu cơ được tách ra và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan và được cô *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/axeton 90/10) tạo ra sản phẩm mong muốn.

1.2.4. Phương pháp chung D: điều chế ketoamit

1.2.4.1. Phương pháp D1: điều chế acrylamit

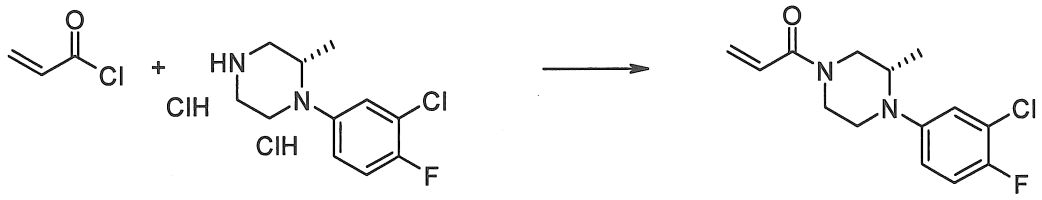


1.2.4.1.1 Phương pháp D1a:

Dẫn xuất acryloyl clorua (1,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa piperazin (1 đương lượng) trong EtOAc/$NaHCO_3$ bão hòa trong nước (2/1 thể tích/thể tích) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó là r.t. trong thời gian 1 giờ. Lớp hữu cơ được tách ra. Pha chứa nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước, nước muối và được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra acrylamit

mong muốn (được sử dụng như vậy hoặc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel).

Sự tổng hợp minh họa của Int 006

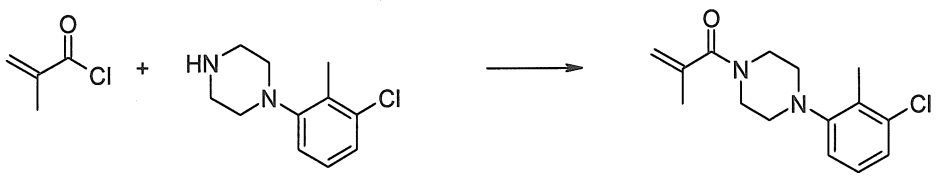


Acryloyl clorua (0,595 mL, 7,29 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa (S)-1-(3-clo-4-flo-phenyl)-2-metyl-piperazin dihydroclorua (2 g, 6,63 mmol, 1 đương lượng) trong EtOAc/$NaHCO_3$ bão hòa trong nước (60 mL/30mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong thời gian 30 phút, sau đó là r.t. trong thời gian 1 giờ. Lớp hữu cơ được tách ra. Pha chứa nước được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước, nước muối và được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 283; m/z MW (được quan sát): 283-285 (M+H).

1.2.4.1.2 Phương pháp D1b

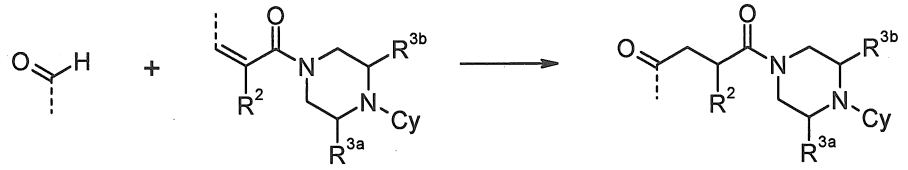
Dẫn xuất acryloyl clorua (1,5 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa piperazin (1 đương lượng) và Et3N (1,5 đương lượng) trong DCM ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong thời gian 1 giờ và được cho phép tiến đến r.t.. Nước và DCM được bổ sung vào, lớp hữu cơ được tách ra. Pha chứa nước được chiết bằng DCM, các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra acrylamit mong muốn sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel.

Sự tổng hợp minh họa của Int 009



2-metyl-acryloyl clorua (2,05 mL, 14,7 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 1-(3-clo-2-metyl-phenyl)-piperazin (2,06 g, 9,8 mmol, 1 đương lượng) và Et_3N (1,5 mL, 14,7 mmol, 1,5 đương lượng) trong DCM ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và được cho phép tiến đến r.t.. Nước và DCM được bổ sung vào, lớp hữu cơ được tách ra. Pha chứa nước được chiết bằng DCM, các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối và được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 279; m/z MW (được quan sát): 279-281 (M+H).

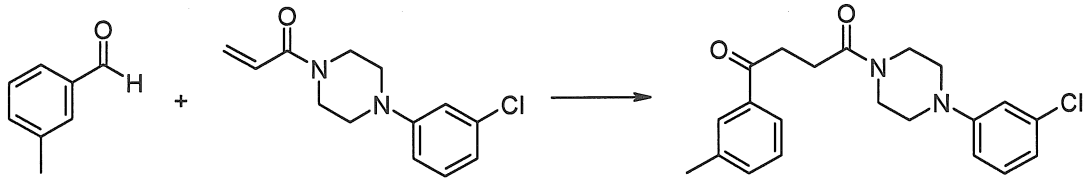
1.2.4.2. Phương pháp D2: Phản ứng Stetter



1.2.4.2.1 Phương pháp D2a ($P(Bu)_3$)

Lọ nhỏ được nạp aldehyt (1 đương lượng), acrylamit (0,95 đương lượng), $P(Bu)_3$ (1 đương lượng) và THF khô. Lọ nhỏ được đậy nắp và được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian từ 2 giờ đến 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và nước. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra γ-ketoamit mong muốn sau khi tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel.

Sự tổng hợp minh họa của Int 095



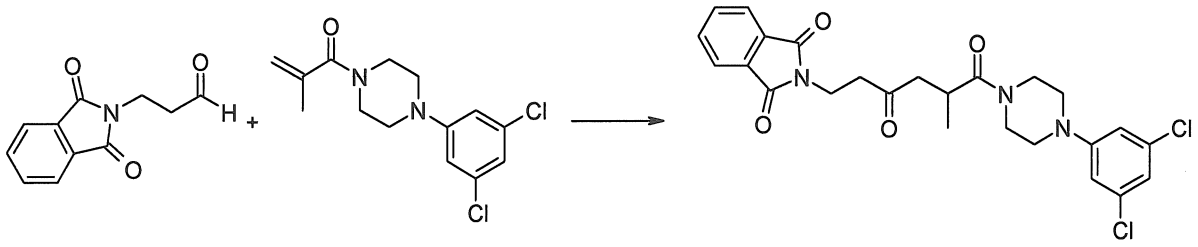
Lọ nhỏ được nạp 3-metyl-benzaldehyt (0,141 mL, 1,2 mmol, 1 đương lượng), Int 005 (0,300 g, 1,2 mmol, 1 đương lượng), $P(Bu)_3$ (0,242 mL, 1,2 mmol, 1 đương lượng) và THF khô (2 mL). Lọ nhỏ được đậy nắp và được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời

gian 2 giờ. $P(Bu)_3$ bổ sung (15 µL, 0,05 đương lượng) và 3-metyl-benzaldehyt (10 µL, 0,1 đương lượng) được bổ sung vào, và lọ nhỏ được đậy nắp và được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân chia giữa EtOAc và nước. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc, từ 100/0 đến 0/100) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 370; m/z MW (được quan sát): 371-373 (M+H).

1.2.4.2.2 Phương pháp D2b (chất xúc tác Rh)

Lọ nhỏ được nạp bis(1,5-xyclooctadien)rhodi(I) tetrafloborat (0,10 đương lượng), 1,4-bis(diphenylphosphino)butan (0,10 đương lượng), DCM khô và được bịt kín bằng vách ngăn. Bình tam giác được rút ra và được đổ đầy bằng H_2 (3 lần) và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí H_2. Sau thời gian 3 giờ, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới dòng nitơ. Cặn được liên kết với acrylamit (1 đương lượng), aldehyt (1,5 đương lượng) và 1,2-dicloetan trong lọ nhỏ dưới khí N_2. Lọ nhỏ được bịt kín bằng nắp và được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C. Sau thời gian 16 giờ, hỗn hợp này được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra γ-ketoamit mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Int 021



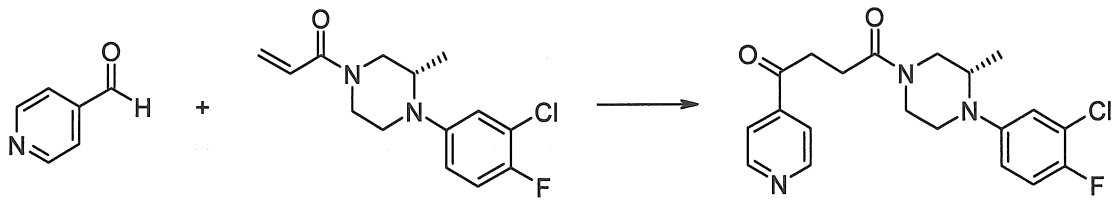
Lọ nhỏ được nạp bis(1,5-xyclooctadien)rhodi(I) tetrafloborat (0,054 g, 0,132 mmol, 0,10 đương lượng), 1,4-bis(diphenylphosphino)butan (0,056 g, 0,132 mmol, 0,10 đương lượng), DCM khô (2mL) và được bịt kín bằng vách ngăn. Bình tam giác được rút ra và được đổ đầy bằng H_2 (3 lần) và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí H_2. Sau thời gian 3 giờ, các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới dòng nitơ. Cặn được liên kết với Int 001 (0,397 g, 1,328 mmol, 1 đương lượng), 3-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-propionaldehyt (0,406 g, 2,00 mmol, 1,5 đương lượng) và 1,2-dicloetan (2 mL) trong lọ nhỏ dưới khí N_2. Lọ nhỏ được bịt kín bằng nắp và được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C.

Sau thời gian 2 ngày, hỗn hợp này được cô *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 0/100, sau đó là DCM/MeOH 90/10) để tạo ra Int 021. LCMS: MW (được tính toán): 502; m/z MW (được quan sát): 502-504 (M+H).

1.2.4.2.3 Phương pháp D2c (NaCN)

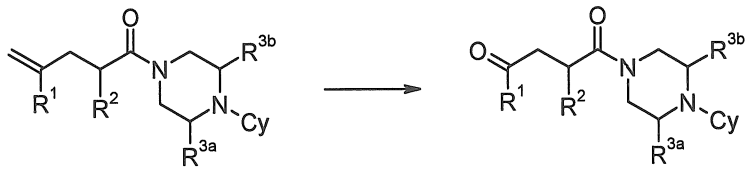
Lọ nhỏ được nạp aldehyt (3 đương lượng) và DMF khô. NaCN (1,5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 5 phút. Dung dịch chứa acrylamit (1 đương lượng) trong DMF khô được bổ sung vào, lọ nhỏ được bịt kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 3 giờ 30 phút và được làm mát đến r.t.. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra γ-ketoamit mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Int 060



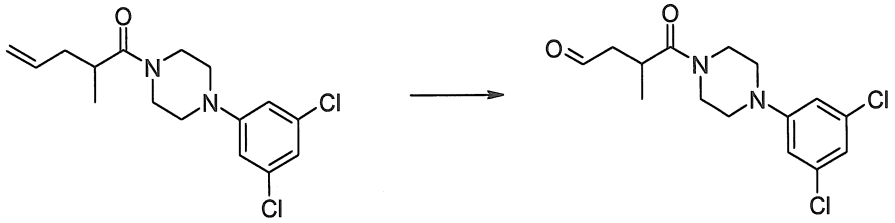
Lọ nhỏ được nạp pyridin-4-carbaldehyt (0,227 g, 2,12 mmol, 3 đương lượng) và DMF khô (4 mL). NaCN (0,052 g, 1,06 mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 5 phút. Dung dịch chứa Int 006 (0,200 g, 0,71 mmol, 1 đương lượng) trong DMF khô (2 mL) được bổ sung vào, lọ nhỏ được bịt kín và gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 3 giờ 30 phút và được làm mát đến r.t.. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này sau đó chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 98/2) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 390; m/z MW (được quan sát): 390-392 (M+H).

1.2.4.3. Phương pháp D4 : Sự phân cắt oxy hóa



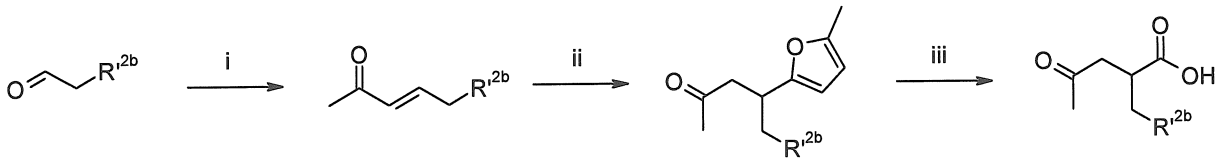
Lọ nhỏ được nạp alken (1 đương lượng), hỗn hợp chứa dioxan/nước hoặc THF/nước và OsO_4 (từ 0,01 đến 0,06 đương lượng). Sau thời gian 15 phút, $NaIO_4$ (từ 2 đến 4 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở r.t. trong thời gian từ 2 giờ đến 20 giờ, được kết hợp với nước hoặc dung dịch chứa $NaHSO_3$ và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra γ-ketoamit mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Int 055



Lọ nhỏ được nạp alken Int 124 (4,95 g, 15,1 mmol, 1 đương lượng), hỗn hợp chứa dioxan (100 mL) và nước (20 mL), và OsO_4 (2,5% trọng lượng trong t-BuOH, 2,8 mL, 223 mmol, 0,015 đương lượng). Sau thời gian 15 phút, dung dịch chứa $NaIO_4$ (6,61 g, 30,9 mmol, 2 đương lượng) trong nước (150 mL) được bổ sung từng giọt vào trong thời gian 10 phút, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm, được kết hợp với nước (600 mL) và được chiết bằng $CHCl_3$ (250mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng EtOAc/DCM 20/80) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 329; m/z MW (được quan sát): 329-331 (M+H).

1.2.4.4. Phương pháp D5 : thông qua phản ứng oxy hóa furan



Bước i)

K_2CO_3 (1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa phosphonat (1,1 đương lượng) trong EtOH. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ trước khi bổ sung aldehyt (1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. (từ 1 giờ đến 3 giờ), được pha loãng bằng EtOAc và được lọc trên celpure P65. Phần lọc được cô đặc *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong EtOAc và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối và được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra α,β-keton chưa bão hòa mong muốn.

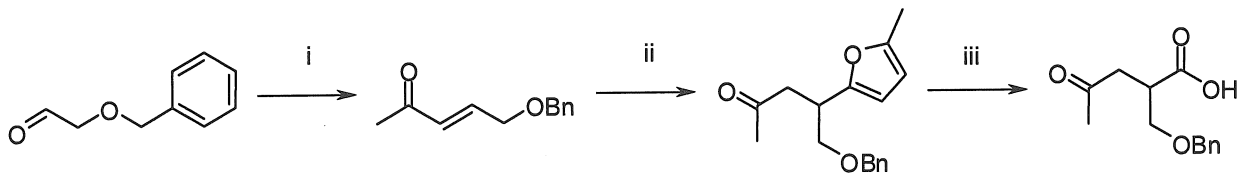
Bước ii)

$PdCl_2$ (0,1 đương lượng) và 2-metylfuran (2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa α,β-keton chưa bão hòa thu được trong bước trước (1 đương lượng) trong MeOH khô. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian từ 3 giờ đến 24 giờ, được pha loãng bằng EtOAc và được lọc trên celpure P65. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra keton mong muốn.

Bước iii)

$NaIO_4$ (7 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa keton thu được trong bước trước (1 đương lượng) trong Heptan/EtOAc/nước (1/3/4). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 10 phút, sau đó là $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (0,02 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian từ 30 phút đến 1 giờ 30 phút, được lọc trên celpure P65, được rửa bằng MeCN và phần lọc được cô đặc *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra γ-ketoaxit mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Int 138



Bước i)

K_2CO_3 (11 g, 79,90 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa phosphonat (14,22 g, 73,24 mmol, 1,1 đương lượng) trong EtOH (150 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ trước khi bổ sung benzyloxy-axetaldehyt (10 g, 66,59 mmol, 1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 3 giờ, được pha loãng bằng EtOAc và được lọc trên celpure P65. Phần lọc được cô đặc *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong EtOAc và được rửa bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối và được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 80/20) tạo ra α,β-keton chưa bão hòa.

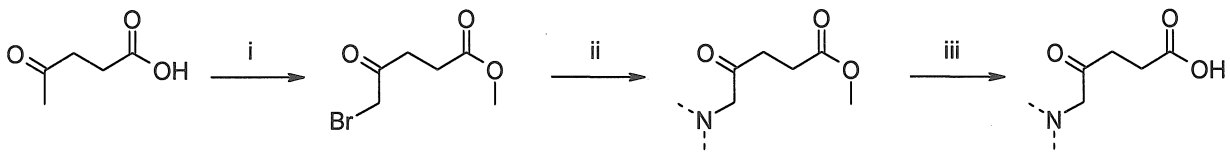
Bước ii)

$PdCl_2$ (0,811 g, 0,457 mmol, 0,1 đương lượng) và 2-metylfuran (8,25 mL, 91,46 mmol, 2 đương lượng) vào dung dịch chứa α,β-keton chưa bão hòa thu được trong bước trước (8,7 g, 45,73 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH khô (183 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 3 giờ, được pha loãng bằng EtOAc và được lọc trên celpure P65. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 85/15) để tạo ra keton mong muốn.

Bước iii)

$NaIO_4$ (5,48 g, 25,69 mmol, 7 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa keton thu được trong bước trước (1g, 3,67 mmol, 1 đương lượng) trong Heptan/EtOAc/nước (6 mL/18 mL/24 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 10 phút, sau đó là $RuCl_3 \cdot 3H_2O$ (0,019 g, 0,073 mmol, 0,02 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1 giờ 15 phút, được lọc trên celpure P65, được rửa bằng MeCN và phần lọc được cô đặc *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 98/2 đến 95/5) tạo ra sản phẩm mong muốn (được bảo quản ở nhiệt độ 4°C).

1.2.4.5. Phương pháp D6 : thông qua α-bromo keton



Bước i)

Brom (1 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa axit levulinic (1 đương lượng) trong MeOH. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm và được cô *in vacuo*. Cặn được phân chia giữa nước và Et_2O, độ pH được điều chỉnh đến 8 bằng cách sử dụng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Sau khi chiết với Et_2O, lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra dẫn xuất bromo mong muốn dưới dạng metyleste.

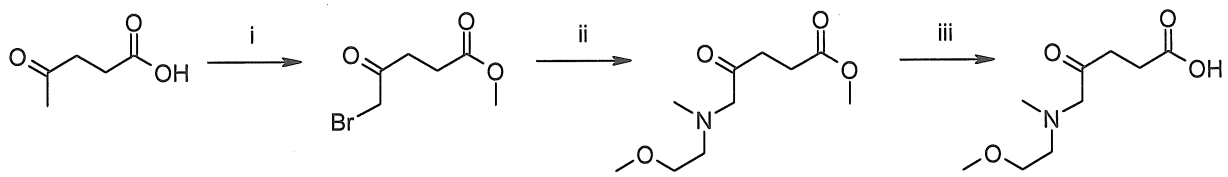
Bước ii)

Et_3N (0 hoặc 1 đương lượng) và amin bậc hai (từ 1 đến 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa dẫn xuất bromo thu được trong bước trước (1 đương lượng) trong MeOH. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian từ 30 đến 120 phút và được cô *in vacuo*. Cặn được sử dụng như vậy hoặc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra dẫn xuất amino este mong muốn.

Bước iii)

Amino este thu được trong bước trước (1 đương lượng) được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C với một lượng dư dung dịch NaOH 1M trong thời gian từ 2 đến 3 giờ. Sau khi thủy phân hoàn toàn (tiếp theo HPLC/MS), hỗn hợp phản ứng được axit hóa và được bay hơi đến khô và axit amin thô được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo hoặc được nghiền nhỏ trong DMF để loại bỏ muối.

Sự tổng hợp minh họa của Int 130



Bước i) Metyl este của axit 5-bromo-4-oxo-pentanoic

Brom (2,2 mL, 43,1 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa axit levulinic (5 g, 43,1 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (103 mL) dưới khí N_2. Dung dịch tạo thành được khuấy ở r.t. qua đêm và được cô *in vacuo*. Cặn được phân chia giữa nước và Et_2O, độ pH được điều chỉnh đến 8 sử dụng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Sau khi chiết với Et_2O, các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng iso-Hexan/EtOAc từ 100/0 đến 50/50) tạo ra dẫn xuất bromo mong muốn dưới dạng metyleste.

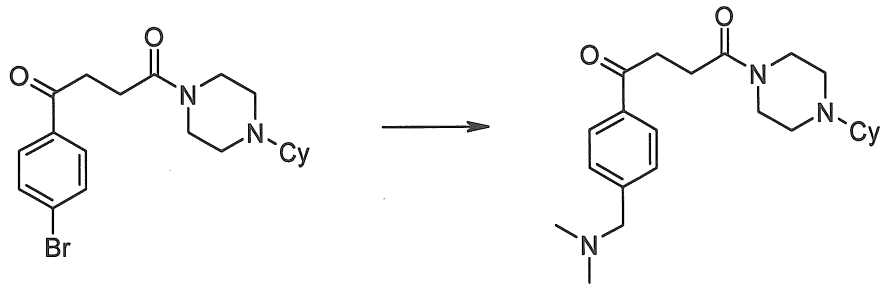
Bước ii) Metyl este của axit 5-[(2-metoxy-etyl)-metyl-amino]-4-oxo-pentanoic

Et_3N (0,670 mL, 4,82 mmol, 1 đương lượng) và (2-metoxy-etyl)-metyl-amin (0,420mL, 4,83 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa dẫn xuất bromo thu được trong bước trước (1g, 4,78 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (12,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ và được cô *in vacuo*. Dẫn xuất amino este mong muốn được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

Bước iii) Axit 5-[(2-metoxy-etyl)-metyl-amino]-4-oxo-pentanoic

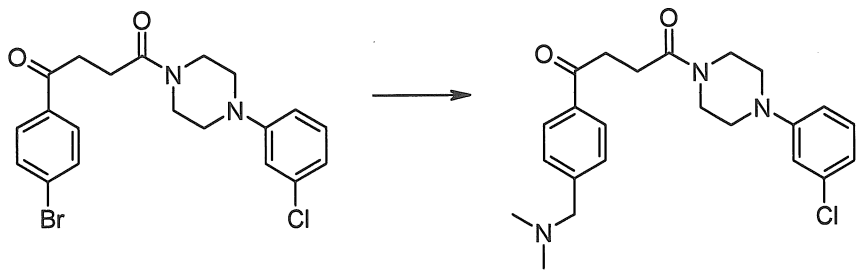
Amino este thu được trong bước trước (1,75g hợp chất thô được thừa nhận là 4,78 mmol, 1 đương lượng) được gia nhiệt ở 80°C với một lượng dư dung dịch NaOH 1M (15 mL, 15 mmol, 3 đương lượng) trong thời gian 2 giờ. Sau khi thủy phân hoàn toàn (tiếp theo HPLC/MS), hỗn hợp phản ứng được axit hóa và được bay hơi đến khô và axit amin thô được sử dụng như vậy.

1.2.4.6. Phương pháp D7: chức hóa ketoamit bằng phản ứng liên hợp Suzuki



Lọ nhỏ được nạp dẫn xuất bromua (1 đương lượng), Xphos (từ 0,06 đến 0,018 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (từ 0,03 đến 0,09 đương lượng), Cs_2CO_3 (từ 4 đến 5 đương lượng), muối nội [(dimetylamoni)metyl]trifloborat (3 đương lượng), THF và nước. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C cho đến khi hoàn thành được quan sát bởi UPLC/MS (từ 6 đến 8 ngày). Các bước bổ sung Xphos, $Pd(OAc)_2$, Cs_2CO_3 và muối nội [(dimetylamoni)metyl]trifloborat được thực hiện 24 giờ một lần để đạt được mức chuyển hóa tốt. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng sau đó chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra γ-ketoamit được chức hóa mong muốn.

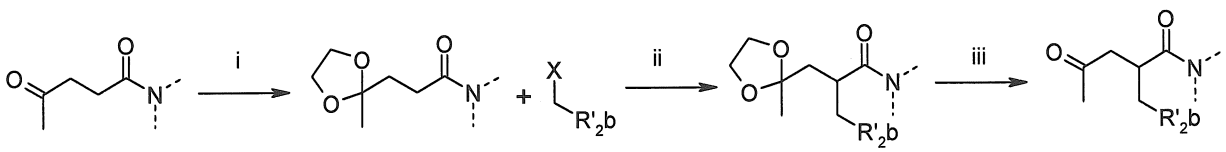
Sự tổng hợp minh họa của Int 090



Lọ nhỏ được nạp Int 118 (300 mg, 0,69 mmol, 1 đương lượng), Xphos (59 mg, 0,0124 mmol, 0,018 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (14 mg, 0,062 mmol, 0,09 đương lượng), Cs_2CO_3 (1,12g, 3,44 mmol, 5 đương lượng), muối nội [(dimetylamoni)metyl]trifloborat (262 mg, 2,07 mmol, 3 đương lượng), THF (2,3 mL) và nước (0,6 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 ngày. Xphos (30 mg, 0,0062 mmol, 0,009 đương lượng), $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0,031 mmol, 0,045 đương lượng) và muối nội [(dimetylamoni)metyl]trifloborat (66 mg, 0,52 mmol, 0,75 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 24 giờ. Cs_2CO_3

(440 mg, 1,35 mmol, 2 đương lượng), và muối nội [(dimetylamoni)metyl]trifloborat (80 mg, 0,63 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 ngày. Xphos (30 mg, 0,0062 mmol, 0,009 đương lượng) và $Pd(OAc)_2$ (7 mg, 0,031 mmol, 0,045 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 3 ngày. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng heptan/DCM từ 1/0 đến 0/1, sau đó là DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 414; m/z MW (được quan sát): 414-416 (M+H).

1.2.5. Phương pháp chung E: Chức hóa γ-ketoamit



Bước i)

Thiết bị Dean-Starck được nạp γ-ketoamit (1 đương lượng) trong toluen, etylen glycol (từ 1,2 đến 1,4 đương lượng) và *p*-toluenaxit sulfonic (từ 0,06 đến 0,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian từ 2 giờ đến 4 giờ. Dung dịch chứa NaOH 0,1N và EtOAc được bổ sung vào, lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* tạo ra dioxolan mong muốn. Cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel hoặc được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

Bước ii)

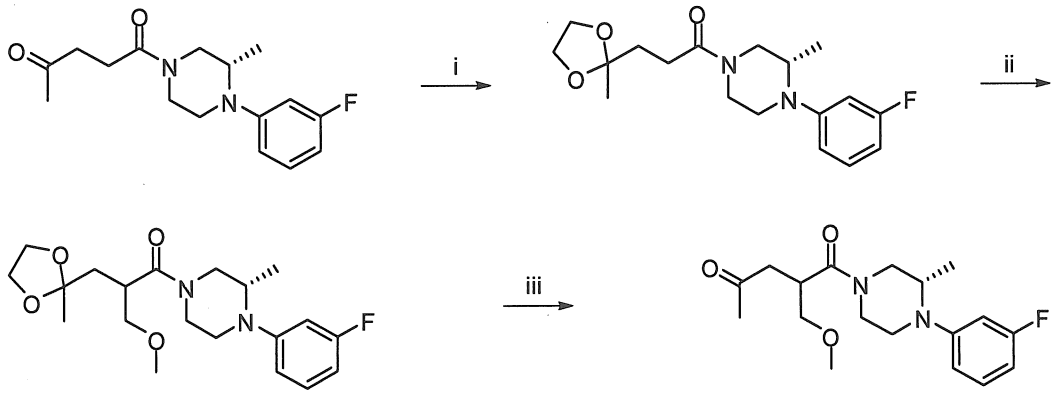
LDA hoặc LiHMDS (dung dịch 2M trong THF, 1,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa dioxolan thu được trong bước trước (1 đương lượng) trong THF khô ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút, sau đó làm mát đến nhiệt độ -78°C để bổ sung từng giọt dung dịch chứa alkyl halogenua (1,4 đương lượng) trong THF khô.

Hỗn hợp tạo thành được cho phép làm ấm đến r.t. và được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Sau khi làm bay hơi THF, pha chứa nước được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra dioxolan được chức hóa mong muốn.

Bước iii)

Dung dịch HCl 6N trong nước (6 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa dioxolan được chức hóa thu được trong bước trước (1 đương lượng) trong MeOH. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 3 giờ, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng sau đó chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra γ-ketoamit được chức hóa mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Int 066



Bước i) 1-[(S)-4-(3-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-(2-metyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propan-1-on

Thiết bị Dean-Starck được nạp Int 122 (1 g, 3,4 mmol, 1 đương lượng), toluen (50 mL), etylen glycol (220 µL, 3,9 mmol, 1,2 đương lượng) và *p*-toluenaxit sulfonic (100 mg, 0,58 mmol, 0,17 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Dung dịch chứa NaOH 0,1N và EtOAc được bổ sung vào, lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* tạo ra

dioxolan mong muốn được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. LCMS: MW (được tính toán): 336; m/z MW (được quan sát): 337 (M+H).

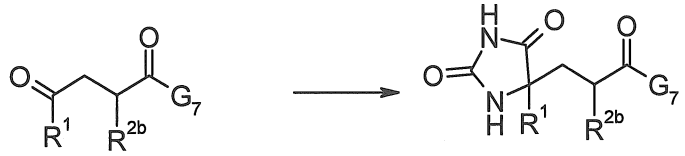
Bước ii) 1-[(S)-4-(3-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metoxymetyl-3-(2-metyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-propan-1-on

LDA (dung dịch 2M trong THF, 0,6 mL, 1,2 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa dioxolan thu được trong bước trước (380 mg, 1,13 mmol, 1 đương lượng) trong THF khô (30 mL) ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong thời gian 30 phút, sau đó ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 10 phút sau đó làm mát đến nhiệt độ -78°C để bổ sung từng giọt dung dịch chứa bromometylete (137 µL, 1,5 mmol, 1,4 đương lượng) trong THF khô (5 mL). Hỗn hợp tạo thành được cho phép làm ấm đến r.t. và được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa. Sau khi làm bay hơi THF, pha chứa nước được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 50/50) tạo ra dioxolan được chức hóa mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 380; m/z MW (được quan sát): 381 (M+H).

Bước iii) 1-[(S)-4-(3-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metoxymetyl-pentan-1,4-dion

Dung dịch HCl 6N trong nước (0,5 mL, 3 mmol, 6 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa dioxolan được chức hóa thu được trong bước trước (190 mg, 0,5 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 3 giờ, dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng sau đó chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/axeton từ 100/0 đến 90/10) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 336; m/z MW (được quan sát): 337 (M+H).

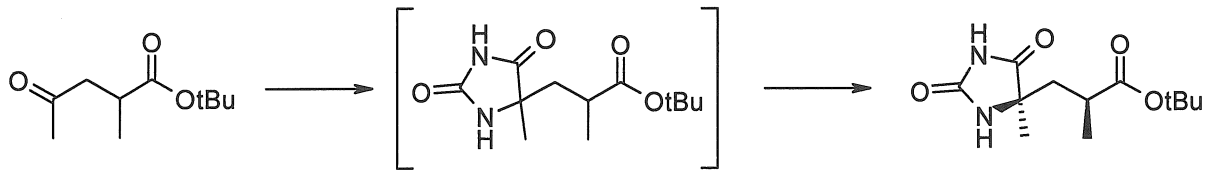
1.2.6. Phương pháp chung F: Phản ứng Bucherer Bergs



G_7=O-Alk_1, Alk_2-N-Alk_3

Bình phản ứng áp lực hoặc bình tam giác đáy tròn mở được trang bị bình ngưng tụ được nạp dung dịch chứa $(NH_4)_2CO_3$ hoặc $(NH_4)HCO_3$ (từ 8 đến 12 đương lượng) trong nước. KCN (từ 2 đến 4 đương lượng) sau đó được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa γ-ketoeste hoặc γ-ketoamit (1 đương lượng) trong EtOH được bổ sung vào. Bình được bịt kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 90°C trong thời gian từ 1 giờ đến 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến r.t., được kết hợp với nước và được chiết bằng AcOEt hoặc $CHCl_3$/nBuOH 10%. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô (trên Na_2SO_4 hoặc $MgSO_4$ khan), được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn được kết tinh lại hoặc được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra dẫn xuất hydantoin mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của (R)-5-metyl-5-((S)-2-metyl-3-oxo-butyl)-imidazolidin-2,4-dion + (S)-5-metyl-5-((R)-2-metyl-3-oxo-butyl)-imidazolidin-2,4-dion

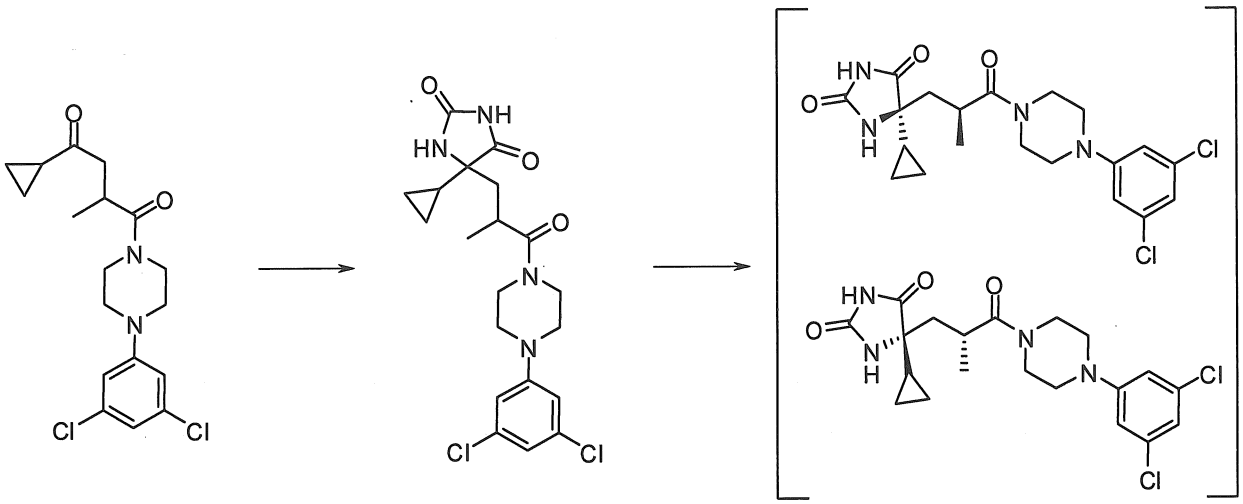


Bình phản ứng áp lực được nạp dung dịch chứa $(NH_4)_2CO_3$ (79,4g, 0,826 mol, 8 đương lượng) trong nước (400 mL). KCN (20g, 0,307 mol, 3 đương lượng) sau đó được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa γ-ketoeste (19,15 g, 0,103 mol, 1 đương lượng) trong EtOH (400 mL) được bổ sung vào. Bình được bịt kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến r.t., được kết hợp với nước và được chiết bằng $CHCl_3$/nBuOH 10%. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo*.

Phản ứng nêu trên được tiến hành hai lần và hai cặn thô được gom cho phản ứng kết tinh lại. Bình tam giác được nạp hai cặn thô này, EtOH (250 mL) được bổ sung vào

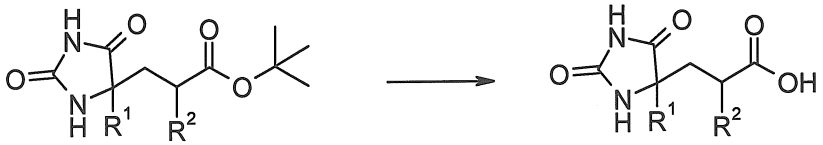
và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu. Ngay khi hòa tan hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được được cho phép làm mát đến r.t. trong thời gian 2 ngày, được lọc và chất rắn tinh thể được liên kết với EtOH (200 mL), được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu, được làm mát đến r.t. qua đêm và được lọc để tạo ra hydantoin mong muốn dưới dạng hỗn hợp raxemic *trans*-Me (LCMS: > 99% de, MW (được tính toán): 256; m/z MW (được quan sát): 257 (M+H)).

Sự tổng hợp minh họa của Hợp chất 172



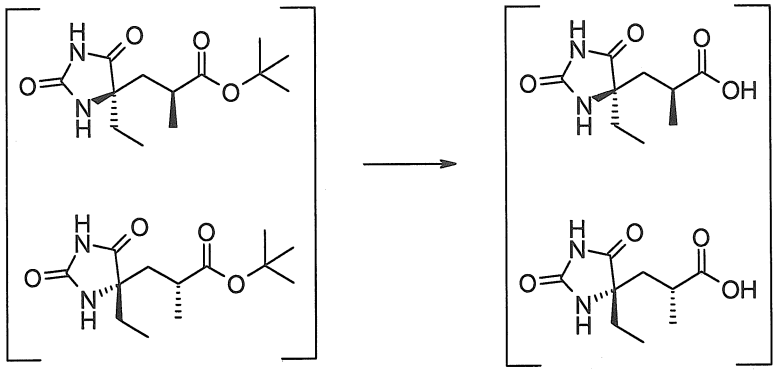
Bình phản ứng áp lực được nạp $(NH_4)_2CO_3$ (0,645 g, 6,71 mmol, 10 đương lượng), KCN (0,175 g, 2,69 mmol, 4 đương lượng), Int 046 (0,248g, 0,671 mmol, 1 đương lượng), EtOH (4 mL) và nước (4 mL). Bình được bịt kín và được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 40 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến r.t., được kết hợp với nước và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo*. Việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/iPrOH 20/1) tạo ra hai chất đồng phân không đối quang, của hợp chất rửa giải nhanh hơn là sản phẩm mong muốn. (LCMS: MW (được tính toán): 439-441; m/z MW (được quan sát): 439-441 (M+H)).

1.2.7. Phương pháp chung G : Phương pháp điều chế axit hydantoin propionic



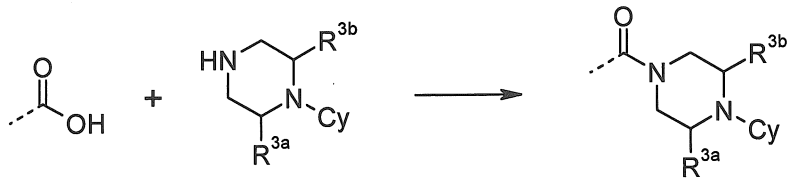
Bình tam giác được nạp *tert*-butyl este (1 đương lượng) và HCl 4N trong dioxan (từ 5 đến 40 đương lượng). Trong một số trường hợp, dung môi bổ sung như DCM, dioxan hoặc nước được bổ sung vào để làm tăng độ hòa tan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian từ 1 giờ đến 4 ngày cho đến khi chuyển hóa hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng được cô *in vacuo* hoặc được lọc và rửa bằng Et_2O để tạo ra axit carboxylic mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Int 169



Bình tam giác được nạp Int 170 (3,6g, 13,32 mmol, 1 đương lượng) và HCl 4N trong dioxan (33,3 mL, 133 mmol, 10 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 ngày và được cô *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn.

1.2.8. Phương pháp chung H : Sự tạo thành liên kết amit

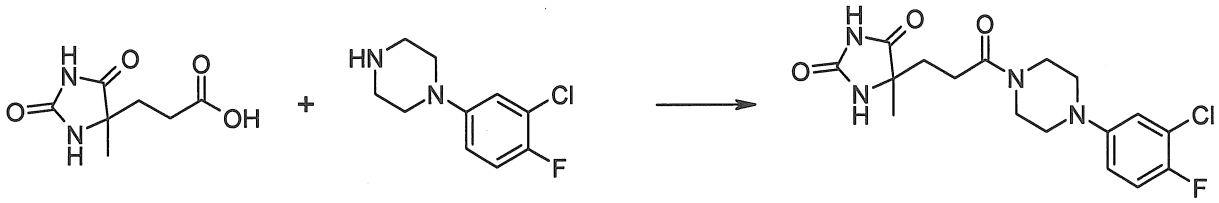


1.2.8.1. Phương pháp H1: EDC/HOBt

Dung dịch chứa axit (1 đương lượng), Et_3N (từ 3 đến 4 đương lượng), HOBt (từ 0,1 đến 1,1 đương lượng) trong DMF (hoặc DCM) được khuấy ở r.t.. EDC.HCl (từ 1 đến 1,2 đương lượng) được bổ sung vào, sau đó là amin (từ 0,95 đến 2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian từ 5 giờ đến 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được chia phần giữa DCM (hoặc EtOAC) và nước, được chiết bằng DCM (hoặc EtOAc). Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối,

được làm khô trên Na_2SO_4 (hoặc $MgSO_4$) khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel hoặc LCMS điều chế tạo ra amin mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Hợp chất 052

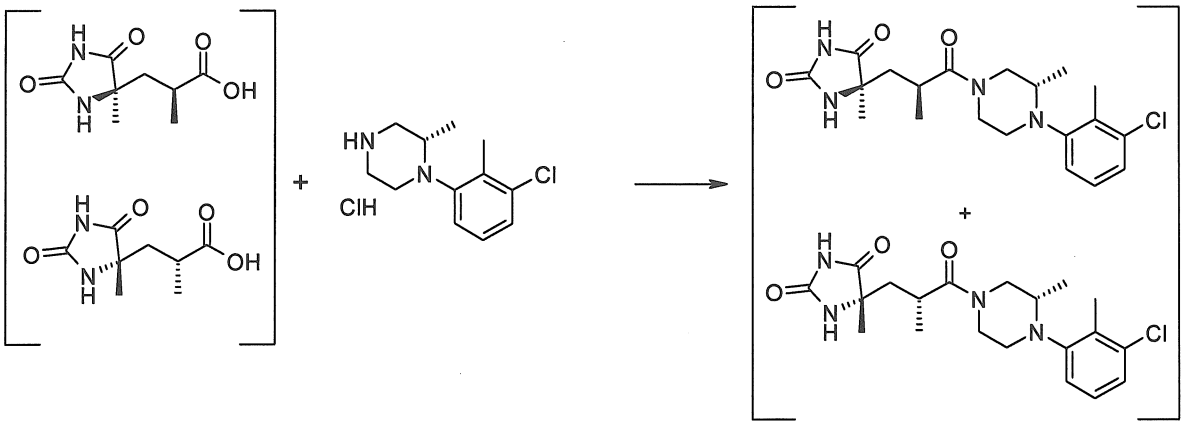


Dung dịch chứa axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic (64 mg, 0,34 mmol, 1 đương lượng), Et_3N (142 µL, 1,02 mmol, 3 đương lượng), HOBt (46 mg, 0,34 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (2 mL) được khuấy ở r.t.. EDC.HCl (78 mg, 0,41 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào, sau đó là 1-(3-clo-4-flophenyl)piperazin dihydroclorua (150 mg, 0,52 mmol, từ 1,5 đến 2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chia phần giữa DCM và nước, được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng LCMS điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 383; m/z MW (được quan sát): 383-385 (M+H).

1.2.8.2. Phương pháp H2 : HATU

Bình tam giác được nạp axit (1 đương lượng), amin (từ 0,85 đến 1,1 đương lượng), HATU (từ 0,85 đến 1,1 đương lượng) và DMF (hoặc THF). DIPEA (từ 2 đến 6 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian từ 5 giờ đến 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được chia phần giữa EtOAc và nước, được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô (trên Na_2SO_4, $MgSO_4$ khan, hoặc cột kỵ nước), được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel hoặc LCMS điều chế tạo ra amin mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Hợp chất 237 (hỗn hợp của các chất đồng phân trans)

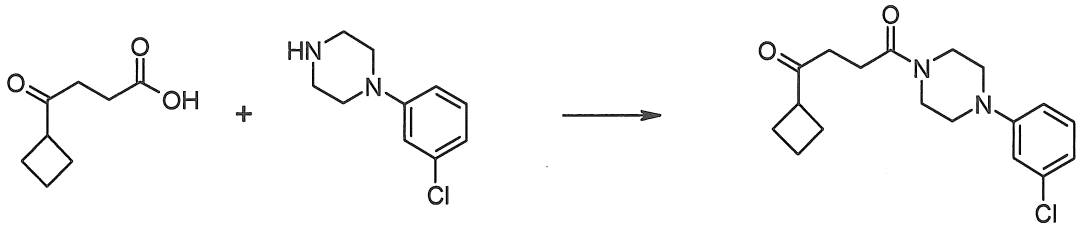


Bình tam giác được nạp Int 165 (70 mg, 0,35 mmol, 1,1 đương lượng), Int 216 (95 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng), HATU (127 mg, 0,34 mmol, 1,05 đương lượng) và DMF (3 mL). DIPEA (167 µL, 0,96 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm.Hỗn hợp phản ứng được chia phần giữa EtOAc và nước, được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên cột kỵ nước, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 96/4) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 407; m/z MW (được quan sát): 407-409 (M+H).

1.2.8.3. Phương pháp H3 : BOP

Bình tam giác được nạp axit (1 đương lượng), DMF (hoặc DCM), DIPEA hoặc Et_3N (từ 2 đến 6 đương lượng) và BOP (từ 0,77 đến 1,1 đương lượng). Sau thời gian từ 5 đến 15 phút, amin (từ 0,77 đến 1,5 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian từ 5 giờ đến 2 ngày.Hỗn hợp phản ứng được chia phần giữa EtOAc (hoặc DCM) và nước, được chiết bằng EtOAc (hoặc DCM). Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô (trên Na_2SO_4, $MgSO_4$ khan, hoặc cột kỵ nước), được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel hoặc LCMS điều chế tạo ra amin mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Int 034

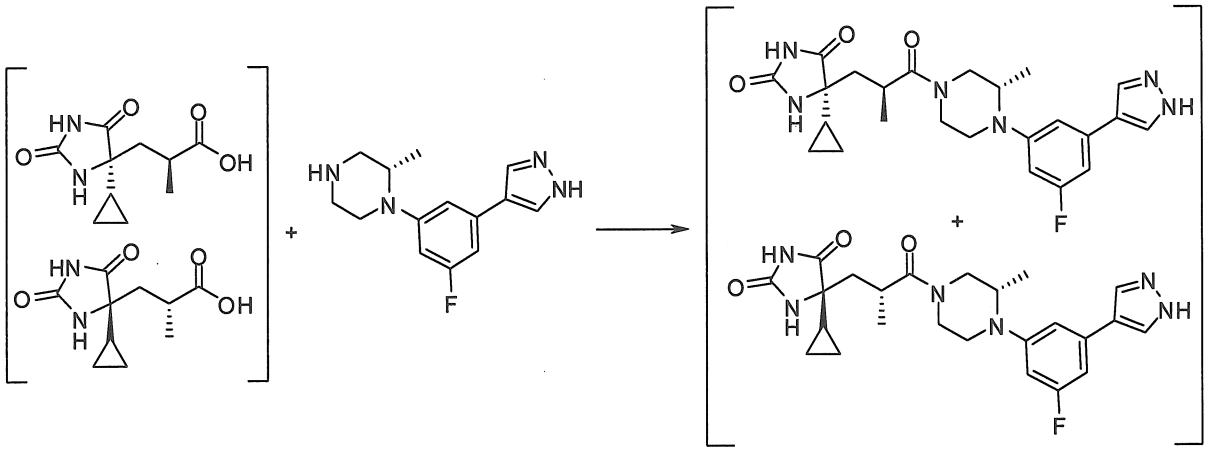


Bình tam giác được nạp axit 4-xyclobutyl-4-oxo-butyric (104 mg, 0,67 mmol, 1 đương lượng), DMF (2 mL), Et_3N (0,4 mL, 2,88 mmol, 4,3 đương lượng) và BOP (320 mg, 0,72 mmol, 1,1 đương lượng). Sau thời gian từ 5 đến 15 phút, 1-(3-clophenyl)piperazin (157 mg, 0,67 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chia phần giữa DCM và nước, được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/EtOAc 90/10) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 335; m/z MW (được quan sát): 335-337 (M+H).

1.2.8.4. Phương pháp H4 : CDI

Bình tam giác được nạp axit (1 đương lượng), amin (1 đương lượng) và DMF. HOBt (0,8 đương lượng), DIPEA (1,5 đương lượng) và PS-CDI (tải trọng 1,25 mmol/g, 1,3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian từ 30 đến 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ PS-CDI, được rửa bằng EtOAc và phần lọc được chiết bằng EtOAc và nước muối. Các lớp hữu cơ liên kết được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel hoặc LCMS điều chế tạo ra amin mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Hợp chất 379

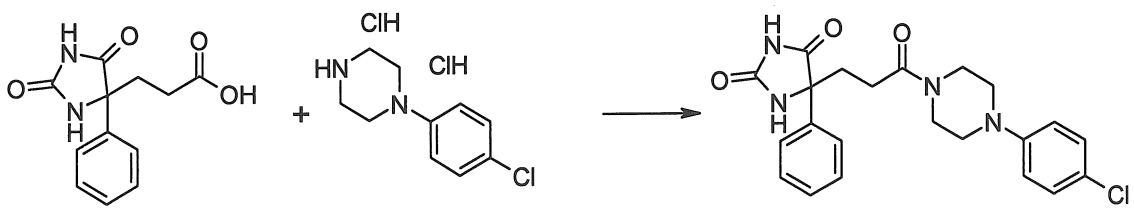


Bình tam giác được nạp Int 164 (41 mg, 0,23 mmol, 1 đương lượng), Int 232 (60 mg, 0,23 mmol, 1 đương lượng) và DMF (5 mL). HOBt (28 mg, 0,18 mmol, 0,8 đương lượng), DIPEA (60 µL, 0,34 mmol, 1,5 đương lượng) và PS-CDI (tải trọng 1,25 mmol/g, 237 mg, 0,29 mmol, 1,3 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bình phản ứng vi sóng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc để loại bỏ PS-CDI, được rửa bằng EtOAc và phần lọc được chiết bằng EtOAc và nước muối. Các lớp hữu cơ liên kết được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 468; m/z MW (được quan sát): 469 (M+H).

1.2.8.5. Phương pháp H5 : Chất phản ứng Mukaiyama

Bình tam giác được nạp axit (1 đương lượng), amin (1,5 đương lượng) và DMF/DCM. Et_3N (4 đương lượng) và chất phản ứng PS-Mukaiyama (tải trọng 1,17 mmol/g, 2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được rửa bằng DCM và phần lọc được cô đặc *in vacuo* và được tinh chế bằng LCMS điều chế tạo ra amin mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Hợp chất 005



Bình tam giác được nạp 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)axit propionic (77 mg, 0,31 mmol, 1 đương lượng), 1-(4-clo-phenyl)-piperazin dihydroclorua (126 mg, 0,47 mmol, 1,5 đương lượng) và DMF/DCM (1mL/4mL). Et_3N (169 µL, 1,25 mmol, 4 đương lượng) và chất phản ứng PS-Mukaiyama (tải trọng 1,17 mmol/g, 540 mmg, 0,63 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được rửa bằng DCM và phần lọc được cô đặc *in vacuo* và được tinh chế bằng LCMS điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 427; m/z MW (được quan sát): 427-429 (M+H).

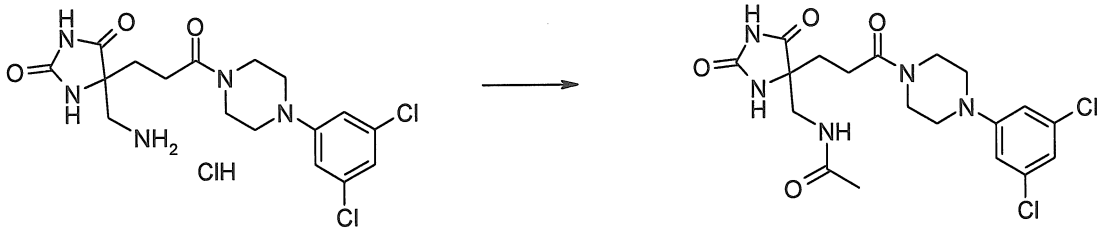
1.2.9. Phương pháp chung I : Sự chức hóa hợp chất cuối cùng

1.2.9.1. Phương pháp I1: phản ứng axetyl hóa



Anhydrit axetic (1,02 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa dẫn xuất amino (1 đương lượng) trong pyridin. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian từ 4 giờ đến 16 giờ, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra axetamit mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Hợp chất 223



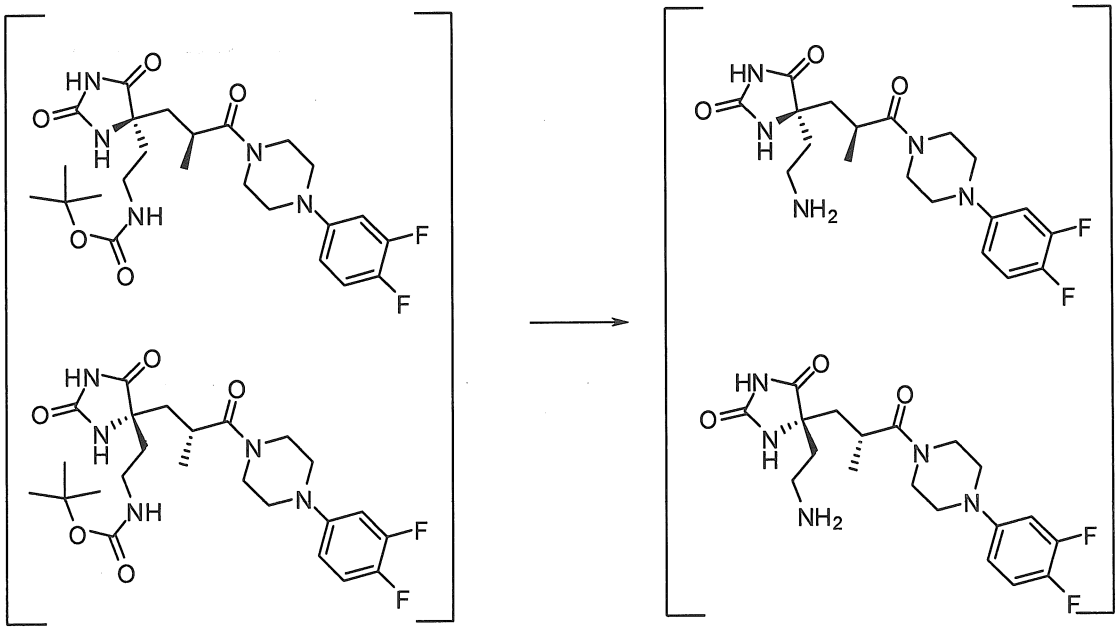
Anhydrit axetic (32 µL, 0,34 mmol, 1,02 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa Hợp chất 180 (150 mg, 0,33 mmol, 1 đương lượng) trong pyridin (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 4 giờ, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 456; m/z MW (được quan sát): 456-458 (M+H).

1.2.9.2. Phương pháp I2 : Khử bảo vệ NBoc



HCl 4N trong dioxan (từ 10 đến 20 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa dẫn xuất N-*tert*-butoxycacbonyl (1 đương lượng) trong hỗn hợp DCM/MeOH. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian từ 4 giờ đến 2 ngày và được cô *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế hoặc được hòa tan trong DCM/MeOH, được trung hòa bằng cách bổ sung bazơ (NH_3 trong MeOH (7N) hoặc $NaHCO_3$) và được tinh chế bằng cột SCX hoặc phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra amin mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Hợp chất 241



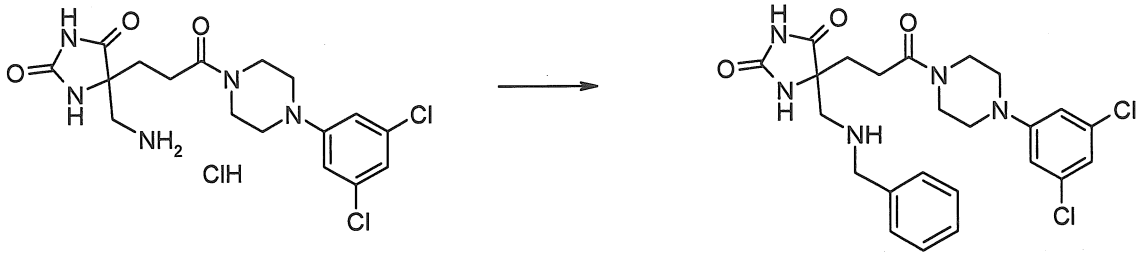
HCl 4N trong dioxan (0,37 mL, 1,51 mmol, 20 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa Hợp chất 235 (39 mg, 0,076 mmol, 1 đương lượng) trong hỗn hợp DCM/MeOH (1,5mL/1mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 16 giờ và được cô *in vacuo*. Cặn được hòa tan trong DCM/MeOH, được trung hòa bằng cách bổ sung NH_3 trong MeOH (7N, 110 µL, 0,75 mmol, 10 đương lượng) và được tinh chế bằng cột SCX-2 (rửa giải liên tiếp bằng DCM/MeOH/NH_3 : 8/1/1, 6/3/1 và 0/9/1) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 409; m/z MW (được quan sát): 410 (M+H).

1.2.9.3. Phương pháp I3 : phản ứng alkyl hóa



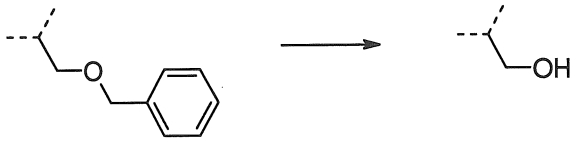
K_2CO_3 (3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa dẫn xuất amino (1 đương lượng) trong DMF, sau đó là benzyl bromua (1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian từ 16 giờ đến 4 ngày, được làm nguội bằng cách bổ sung nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được liên kết, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách lọc trên cột kỵ nước, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra benzylamin mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Hợp chất 181



K_2CO_3 (184 mg, 1,331 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa Hợp chất 180 (200 mg, 0,444 mmol, 1 đương lượng) trong DMF (2 mL), sau đó là benzyl bromua (76 mg, 0,444 mmol, 1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm, được làm nguội bằng cách bổ sung nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được liên kết, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách lọc trên cột kỵ nước, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/rượu isopropyl từ 100/0 đến 90/10) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 504; m/z MW (được quan sát): 504-506 (M+H).

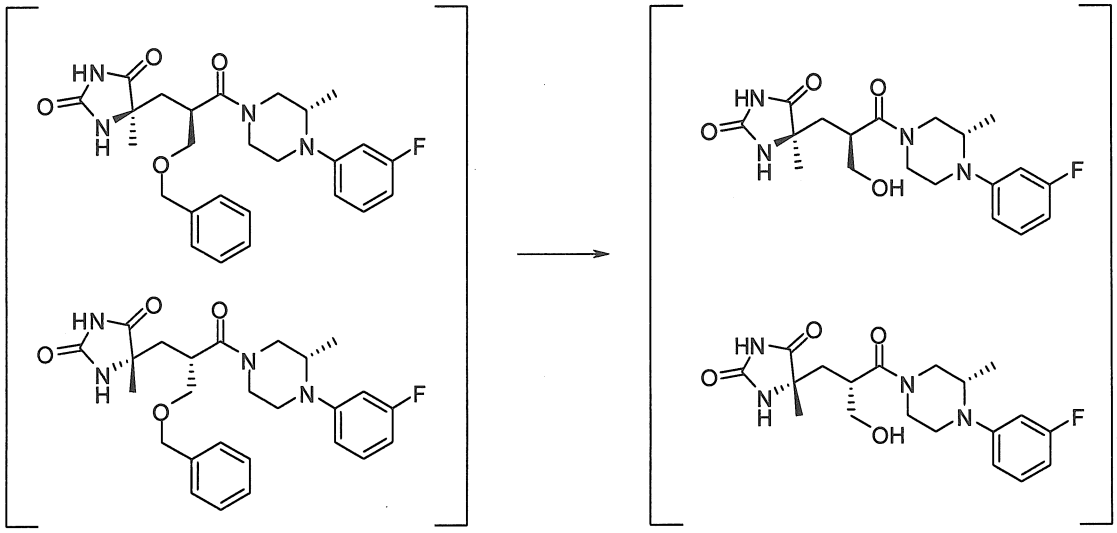
1.2.9.4. Phương pháp I4 : phản ứng O-loại benzyl hóa



$Pd(OH)_2/C$ được bổ sung vào dung dịch chứa dẫn xuất benzyloxy (1 đương lượng) trong THF khô hoặc MeOH dưới khí agon. Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí H_2

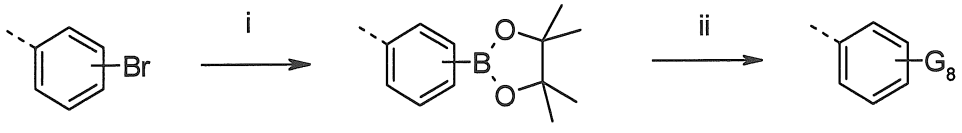
ở r.t. trong thời gian từ 5 giờ đến 2 ngày, sau đó được lọc trên celpure P65. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra rượu mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Hợp chất 268 (Hỗn hợp của các chất đồng phân trans)



$Pd(OH)_2/C$ (35 mg, 50% trọng lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa Int 062 (70 mg, 0,15mmol, 1 đương lượng) trong THF khô (75 mL) dưới khí agon. Hỗn hợp phản ứng được được khử khí bằng 3 chu kỳ nạp chân không/hydro, và được khuấy dưới khí H_2 ở r.t. trong thời gian 2 ngày, sau đó được lọc trên celpure P65. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 95/5) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 392; m/z MW (được quan sát): 429-431 (M+H).

1.2.9.5. Phương pháp I5 : Sự chức hóa hai bước bằng phản ứng Suzuki



G_8=Ar, HetAr

Bước i)

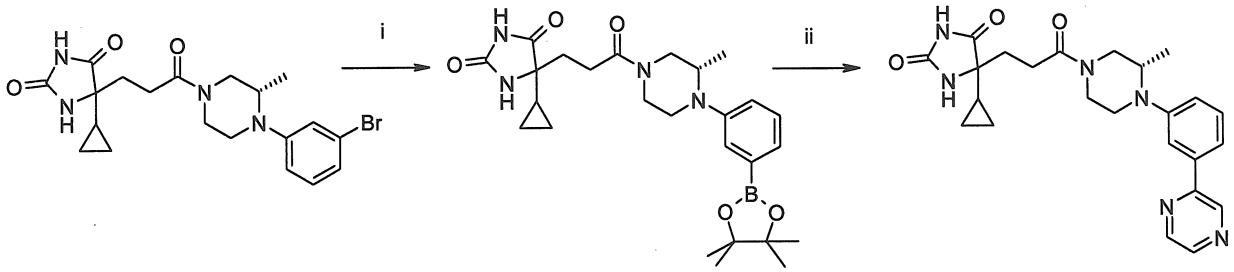
Lọ nhỏ được nạp dẫn xuất bromo (1 đương lượng), bis(pinacolato)diboron (1,2 đương lượng), KOAc (3 đương lượng) và dioxan được khử khí bằng N_2. $PdCl_2(dppf)$ (0,05 đương lượng) được bổ sung vào, lọ nhỏ được bịt kín và được khuấy ở nhiệt độ

90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên celpure P65, được rửa bằng EtOAc. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra boronic este mong muốn.

Bước ii)

Lọ nhỏ được nạp boronic este thu được trong bước trước (1 đương lượng), aryl halogenua (từ 1,1 đến 1,2 đương lượng), Na_2CO_3 (3 đương lượng) và hỗn hợp dioxan/nước (9/1) được khử khí bằng N_2. $PdCl_2$(dppf) (từ 0,05 đến 0,2 đương lượng) được bổ sung vào, lọ nhỏ được bịt kín và được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên celpure P65, được rửa bằng EtOAc. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel hoặc HPLC điều chế tạo ra hợp chất mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Hợp chất 372



Bước i) 5-xyclopropyl-5-(3-{(S)-3-metyl-4-[3-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-phenyl]-piperazin-1-yl}-3-oxo-propyl)-imidazolidin-2,4-dion

Lọ nhỏ được nạp Hợp chất 270 (90 mg, 0,200 mmol, 1 đương lượng), bis(pinacolato)diboron (61 mg, 0,240 mmol, 1,2 đương lượng), KOAc (59 mg, 0,601 mmol, 3 đương lượng) và dioxan (2 mL) được khử khí bằng N_2. $PdCl_2$(dppf) (7 mg, 0,010 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào, lọ nhỏ được bịt kín và được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên celpure P65, được rửa bằng EtOAc. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 97/3) tạo ra boronic este mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 496; m/z MW (được quan sát): 497 (M+H).

Bước ii) 5-xyclopropyl-5-{3-[(S)-3-metyl-4-(3-pyrazin-2-yl-phenyl)-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl}-imidazolidin-2,4-dion

Lọ nhỏ được nạp boronic este thu được trong bước trước (86 mg, 0,173 mmol, 1 đương lượng), iodopyrazin (39 mg, 0,191 mmol, 1,1 đương lượng), Na_2CO_3 (100 mg, 0,520 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp dioxan/nước (2,5 mL, 9/1) được khử khí bằng N_2. $PdCl_2$(dppf) (7 mg, 0,009 mmol, 0,05 đương lượng) được bổ sung vào, lọ nhỏ được bịt kín và được khuấy ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên celpure P65, được rửa bằng EtOAc. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 95/5) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 449; m/z MW (được quan sát): 450 (M+H).

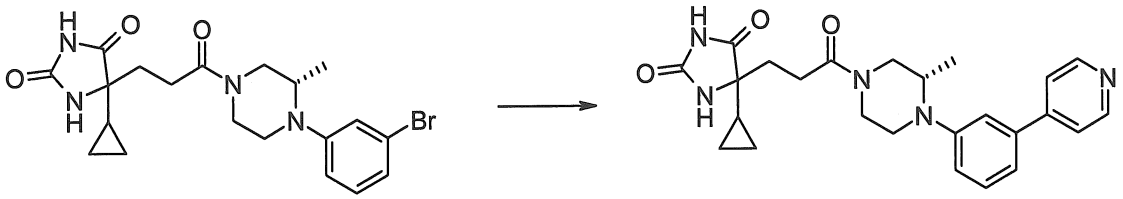
1.2.9.6. Phương pháp I6 : Phản ứng Suzuki



G_8=Ar, HetAr

Lọ nhỏ được nạp dẫn xuất bromo (1 đương lượng), axit boronic hoặc boronic este (từ 1,3 đến 2 đương lượng), Na_2CO_3 (3 đương lượng) và hỗn hợp dioxan/nước (9/1) được khử khí bằng N_2. $PdCl_2$(dppf) (từ 0,05 đến 0,2 đương lượng) được bổ sung vào, lọ nhỏ được bịt kín và được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian từ 3 giờ đến 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô (lọc trên cột kỵ nước hoặc $MgSO_4$ khan), được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel hoặc HPLC điều chế tạo ra hợp chất mong muốn.

Sự tổng hợp minh họa của Hợp chất 281

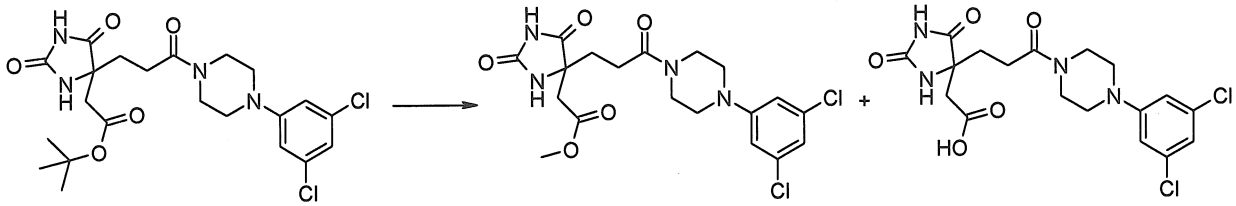


Lọ nhỏ được nạp Hợp chất 270 (100 mg, 0,223 mmol, 1 đương lượng), pyridin-4-axit boronic (55 mg, 0,445 mmol, 2 đương lượng), Na_2CO_3 (128 mg, 0,668 mmol, 3 đương lượng) và hỗn hợp dioxan/nước (2 mL, 9/1) được khử khí bằng N_2. $PdCl_2$(dppf)

(36 mg, 0,045 mmol, 0,2 đương lượng) được bổ sung vào, lọ nhỏ được bịt kín và được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô bằng cách lọc trên cột kỵ nước, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 94/6) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 448; m/z MW (được quan sát): 449 (M+H).

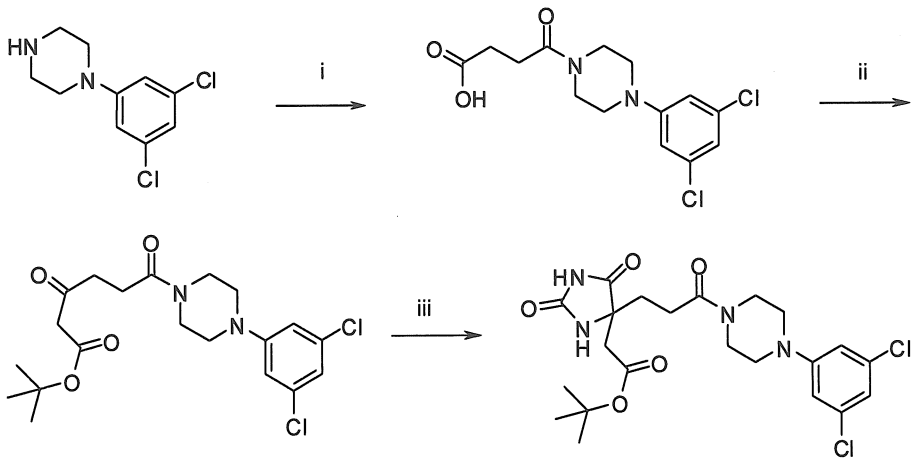
Ví dụ 2. Điều chế hợp chất theo sáng chế.

2.1. Metyl 2-[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]axetat (Hợp chất 182) và axit 2-[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]axetic (Hợp chất 183)



Lọ nhỏ được nạp Hợp chất 188 (1,61 g, 3,2 mmol, 1 đương lượng), dioxan (5 mL) và HCl 4N trong dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong thời gian 20 giờ, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/EtOAc từ 60/40 đến 10/90, sau đó là DCM/MeOH 90/10) tạo ra Hợp chất 182 (LCMS: MW (được tính toán): 457; m/z MW (được quan sát): 457-459 (M+H)) và Hợp chất 183 (LCMS: MW (được tính toán): 443; m/z MW (được quan sát): 443-445 (M+H)).

2.2. tert-butyl 2-[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]axetat (Hợp chất 188)



Bước i) Axit 4-[4-(3,5-diclo-phenyl)-piperazin-1-yl]-4-oxo-butyric

Bình tam giác được nạp anhydrit sucxinic (2,38g, 24 mmol, 1,1 đương lượng) và 1-(3,5-diclo-phenyl)-piperazin (5g, 22 mmol, 1 đương lượng) và toluen (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 80/20) để tạo ra dẫn xuất axit carboxylic.

Bước ii) tert-butyl este của axit 6-[4-(3,5-diclo-phenyl)-piperazin-1-yl]-3,6-dioxo-hexanoic

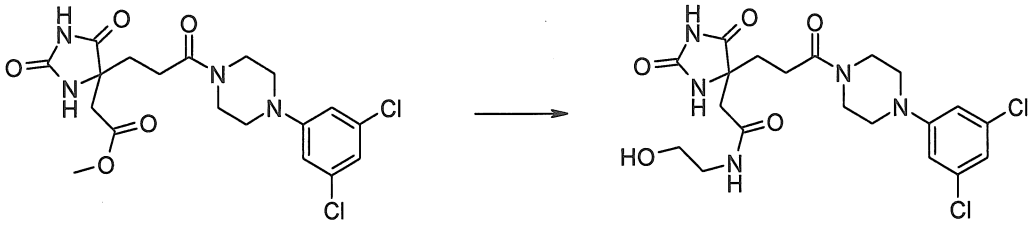
DMAP (0,537 g, 4,4 mmol, 0,2 đương lượng), EDC.HCl (5,06 g, 26,4 mmol, 1,2 đương lượng) và Et_3N (9,2 mL, 66 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit carboxylic thu được trong bước trước (7,29g, 22 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (125 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 15 phút, sau đó là dung dịch chứa 2,2-dimetyl-[1,3]dioxan-4,6-dion (3,8 g, 26,4 mmol, 1,2 đương lượng) trong DCM (25 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm. DMAP (1 g) và EDC.HCl (1,5g) được bổ sung vào và RM được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10). Cặn được hấp thụ trong toluen (100 mL) và t-BuOH (5,8 mL, 61 mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ, được cô *in vacuo* và được tinh

chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Hexan/EtOAc từ 70/30 đến 30/70) để tạo ra β-ketoeste mong muốn.

Bước iii) tert-butyl 2-[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]axetat

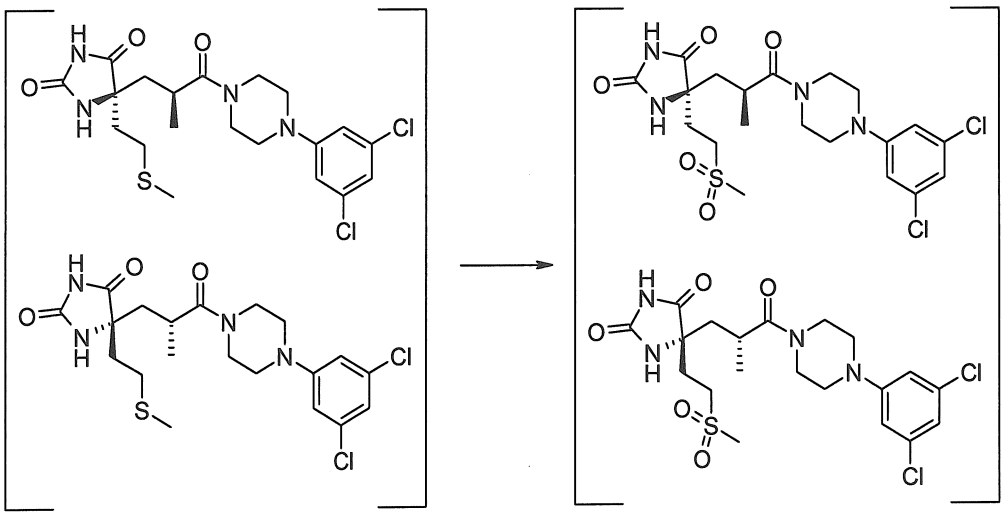
Bắt đầu từ β-ketoeste nêu trên, sản phẩm mong muốn thu được theo Phương pháp F. LCMS: MW (được tính toán): 499; m/z MW (được quan sát): 499-501 (M+H).

2.3. 2-[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-N-(2-hydroxyetyl)axetamit (Hợp chất 189)



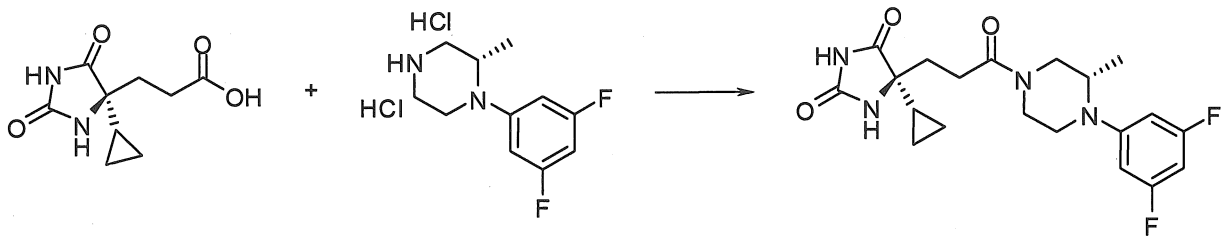
Lọ nhỏ được nạp Hợp chất 182 (150 mg, 0,32 mmol, 1 đương lượng), 2-amino-etanol (193 µL, 3,2 mmol, 10 đương lượng) và EtOH (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 160°C trong thời gian 1 giờ trong bình phản ứng vi sóng, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng LCMS điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 486; m/z MW (được quan sát): 486-488 (M+H).

2.4. 5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-metylsulfonyletyl)imidazolidin-2,4-dion (Hợp chất 218)



Axit *meta*-cloperoxybenzoic (32 mg, 0,186 mmol, 2,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa Hợp chất 197 (40 mg, 0,084 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (2 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong thời gian 45 phút, sau đó ở r.t. trong thời gian 24 giờ, được làm nguội bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách lọc trên cột kỵ nước và được cô *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 98/2) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 505; m/z MW (được quan sát): 505-507 (M+H).

2.5. (5S)-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion (Hợp chất 255)



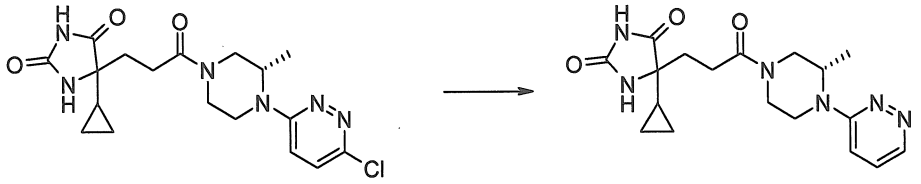
Axit (S)-hydantoin propionic (Int 163, 50 g, 0,24 mol, 1,1 đương lượng) được hòa tan trong DMF (360 mL). Amin hydroclorua (61 g, 0,21 mol, 1 đương lượng), DIPEA (148 mL, 0,84 mol, 4 đương lượng, được bổ sung qua phễu thủy tinh trong thời gian 2 phút), EDC.HCl (45 g, 0,24 mol, 1,1 đương lượng) và HOBt hydrat (4,95 g, 0,032 mol, 0,15 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước lạnh khuấy (1,8 L) và được khuấy trong thời gian 45 phút. Kết tủa nhỏ được tạo ra, được lọc qua dải ruy băng màu đen. Phần lọc được chiết bằng EtOAc (2x650 mL và 300 mL). Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng bão hòa trong nước $NaHCO_3$ (2x800 mL và 500 mL), nước muối (2x500 mL), được làm khô trên Na_2SO_4 và được cô *in vacuo*. Cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/MeOH/NH_3 từ 100/0/0 đến 90/5/0,5) tạo ra hợp chất mong muốn.

HPLC không đối xứng: ee ≥ 99,4%; Điều kiện để xác định lượng dư chất đồng phân đối ảnh như sau:

– cột: Chiralpak IC (250 x 4,6 mm), 5µm, ở nhiệt độ trong phòng

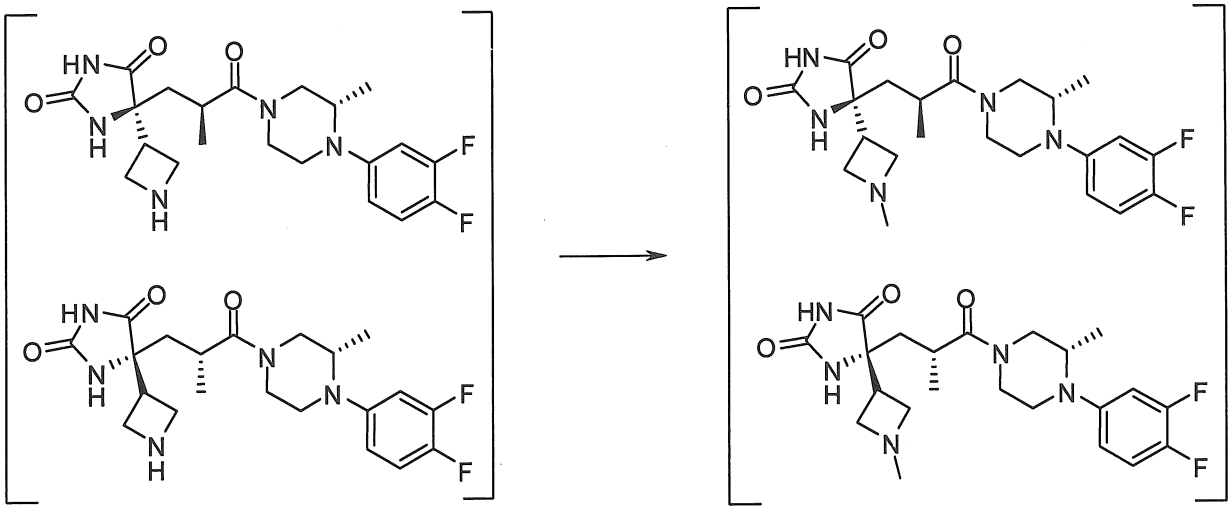
- pha động: Heptan/Etanol/DEA (70/30/0,1, thể tích/thể tích/thể tích)
- tốc độ dòng bằng 1 mL/phút

2.7. 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-pyridazin-3-yl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion (Hợp chất 302)



Et_3N (0,2 mL, 1,44 mmol, 8 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa Hợp chất 285 (72 mg, 0,177 mmol, 1 đương lượng) trong EtOH (3,7 mL) và DMF (0,7 mL) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 40°C để làm tăng độ hòa tan. Pd/C 10% (14 mg) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm và được lọc. Phần lọc được cô đặc *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (DCM/MeOH từ 100/0 đến 94/6) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 372; m/z MW (được quan sát): 373 (M+H).

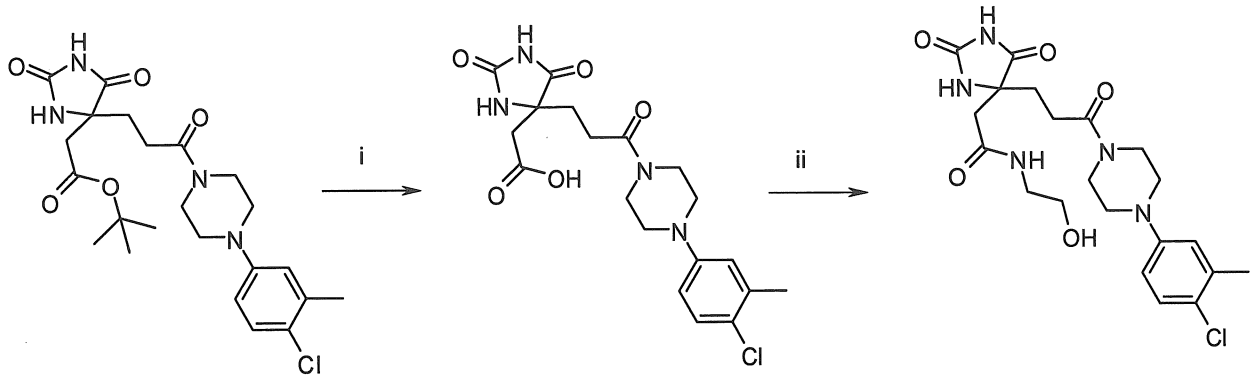
2.8. 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(1-metylazetidin-3-yl)imidazolidin-2,4-dion (Hợp chất 399)



Dung dịch formaldehyt trong nước (37% trọng lượng, 37 µL, 0,51 mmol, 4,0 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa Hợp chất 247 (55 mg, 0,13 mmol, 1,0 đương lượng) trong MeCN (1 mL) và hỗn hợp được khuấy ở r.t. trong thời gian 10 phút. Natri xyanoborohydrua được bổ sung vào (16 mg, 0,25 mmol, 2,0 đương lượng) và hỗn

hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 1 giờ. Natri triaxetoxyborohydrua được bổ sung vào (53 mg, 0,25 mmol, 2,0 đương lượng) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Dung dịch $NaHCO_3$ trong nước (1 mL) được bổ sung vào và hỗn hợp này được cô đến khô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel loại KP-NH (rửa giải bằng DCM/MeOH từ 100/0 đến 95/5) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 449; m/z MW (được quan sát): 450 (M+H).

2,9. 2-[4-[3-[4-(4-clo-3-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-N-(2-hydroxyetyl)axetamit (Hợp chất 402)



Bước i) Axit (4-{3-[4-(4-clo-3-metyl-phenyl)-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl}-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-axetic

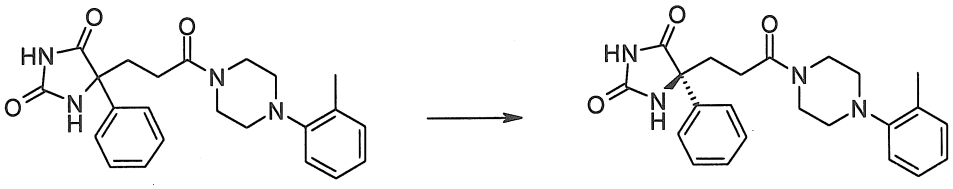
Bình tam giác được nạp Int 116 (30 mg, 0,06 mmol 1,0 đương lượng) và dung dịch chứa HCl in dioxan (4,0M, 630 µL, 40 mmol, 2,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ, và sau đó được pha loãng với nước và được chiết ba lần với DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 422; m/z MW (được quan sát): 423 (M+H).

Bước ii)

Axit carboxylic (18 mg, 0,04 mmol, 1,0 đương lượng) và 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]pyridinium-3-oxyt hexaflophosphat (18 mg, 0,05 mmol, 1,1 đương lượng) are được khuấy trong DMF (0,5 mL) ở r.t.. Sau thời gian 30 phút, etanolamin (2,6 µL, 0,04 mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào; hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ, sau đó được pha loãng với nước và được chiết ba lần với DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được

làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, được cô *in vacuo*, và được tinh chế bằng HPLC điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 465; m/z MW (được quan sát): 466 (M+H).

2.10. (5S)-5-[3-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-phenyl-imidazolidin-2,4-dion (Hợp chất 027): tách không đối xứng bằng HPLC không đối xứng

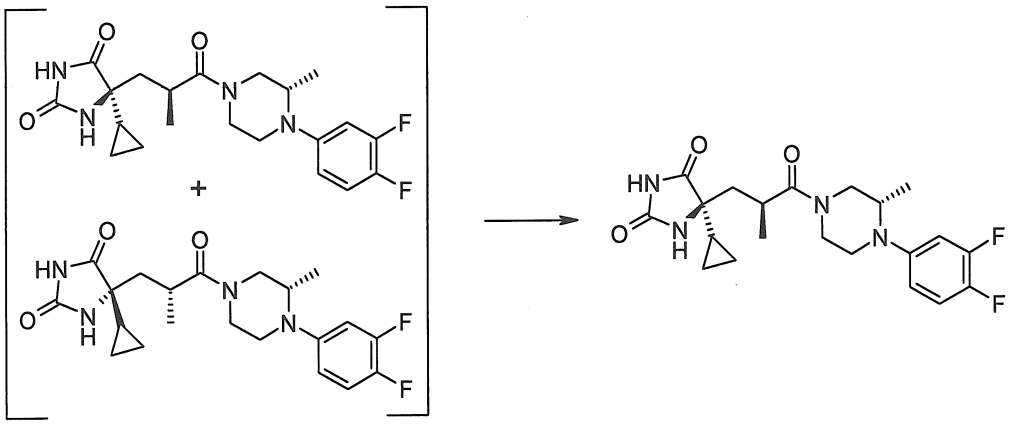


Hợp chất 007 được tinh chế bằng HPLC không đối xứng sử dụng các điều kiện sau đây:

- Cột: Chiralpak AD 20 µm 250 x 21,7mm,
- Pha động: EtOH 100%,
- Tốc độ dòng: 20 mL/phút.

Bước tinh chế này tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn.

2.11. (5S)-5-xyclopropyl-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion (Hợp chất 212): phân tách không đối xứng bằng SFC



Hợp chất 191 được tinh chế bằng SFC sử dụng các điều kiện sau đây:

- Thiết bị: Waters Thar SFC prep100
- Cột: Chiralpak IA (30 x 250mm), 5 µM
- Pha động: iPrOH/DCM 25% (80/20) đẳng dòng và CO_2 75%,
- Tốc độ dòng: 100 mL/phút

Hợp chất 191 được hòa tan trong iPrOH (7 thể tích) và DCM (3 thể tích) (xấp xỉ 50mg/mL), Thể tích phun 1500 µl làm cân bằng để nạp 75 mg trên cột mỗi lần phun. Bước tinh chế này tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn.

2.12. (5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion (Hợp chất 265): phân tách không đối xứng bằng SFC

Hợp chất 405 được tinh chế bằng các điều kiện SFC sau đây:

- Thiết bị: Waters Thar SFC prep100
- Cột: Chiralpak IA (30 x 250mm), 5uM
- Pha động: IPrOH 20% đẳng dòng và 80% CO_2,.
- Tốc độ dòng: 100 mL/phút

Hợp chất 405 được hòa tan trong iPrOH (2 thể tích) và axetonitril (1 thể tích) (xấp xỉ 4,5mg/mL), Thể tích phun 1500µL làm cân bằng để nạp 6,75mg trên cột mỗi lần phun. Bước tinh chế này tạo ra sản phẩm mong muốn Hợp chất 265 dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn.

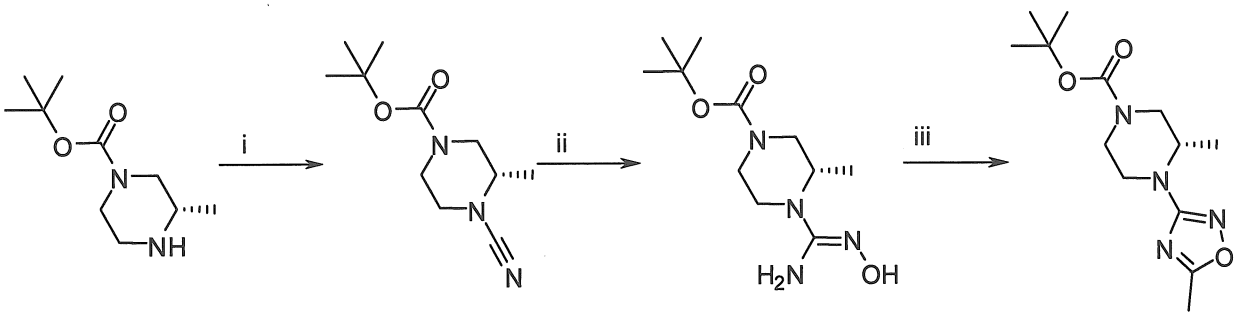
2.13. (S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-clo-4-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion (Hợp chất 331): phân tách không đối xứng bằng SFC

Hợp chất 406 được tinh chế bằng SFC sử dụng các điều kiện sau đây:

- Thiết bị: Waters Thar SFC prep100
- Cột: Chiralpak IA (20 x 250mm), 5uM
- Pha động: EtOH 35% đẳng dòng và 65% CO_2,
- Tốc độ dòng: 100 mL/phút

Hợp chất 406 được hòa tan trong EtOH (70 mL) (xấp xỉ 20 mg/mL), thể tích phun 1500µL làm cân bằng để nạp 30mg trên cột mỗi lần phun, tổng số các ngăn xếp: 49. Bước tinh chế này tạo ra sản phẩm mong muốn Hợp chất 331 dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn.

2.14. Tiền chất tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-4-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperazin-1-carboxylic của Int 237



Bước i) Tert-butyl este của axit (S)-4-xyano-3-metyl-piperazin-1-carboxylic

Tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (1g, 4,99 mmol, 1 đương lượng) được tạo huyền phù trong axetonitril (20 mL), K_2CO_3 (1,851 g, 13,4 mmol, 2.7 đương lượng) được bổ sung vào và huyền phù được khuấy trong thời gian 10 phút trước khi bổ sung BrCN (5,0M trong axetonitril, 1,248 mL, 6,24 mmol, 1,25 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ r.t. trong thời gian 3 giờ và được lọc; chất rắn được rửa bằng EtOAc và phần lọc được cô đặc *in vacuo* tạo ra dẫn xuất xyano mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 225; m/z MW (được quan sát): 226 (M+H).

Bước ii) Tert-butyl este của axit (S)-4-(N-hydroxycarbamimidoyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic

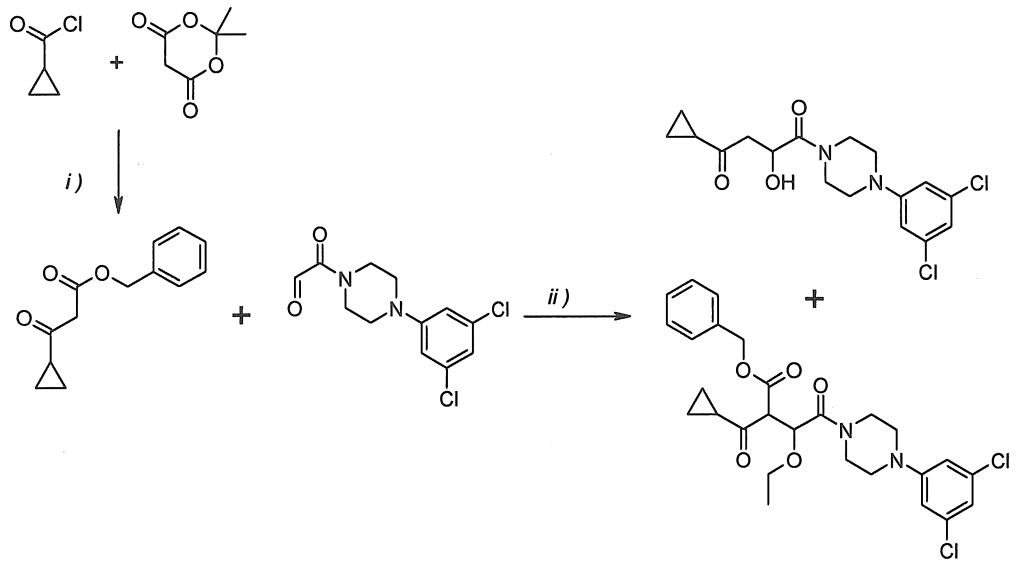
Hydroxylamin hydroclorua (261 mg, 3,75 mmol, 1,5 đương lượng) và Et_3N (869 µL, 6,25 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (S)-4-xyano-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (500 mg, 2,22 nmol, 1 đương lượng) trong EtOH (10 mL), và hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong thời gian 2 giờ được cô *in vacuo* tạo ra dẫn xuất N-hydroxy amidin mong muốn được sử dụng như vậy trong bước phản ứng tiếp theo.

Bước iii) Tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-4-(5-metyl-[1,2,4]oxadiazol-3-yl)-piperazin-1-carboxylic

Dẫn xuất N-hydroxy amidin thô (2,22 mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong pyridin (10 mL) và axetylclorua (266 µL, 3,75mmol, 1,5 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ, được đổ vào

nước, được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn (tiền chất của Int 237). LCMS: MW (được tính toán): 282; m/z MW (được quan sát): 283 (M+H).

2.15. 4-xyclopropyl-1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-hydroxy-butan-1,4-dion (Int 053) và benzyl 2-(xyclopropancacbonyl)-4-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-etoxy-4-oxo-butanoat (Int 054)



Bước i) benzyl este của axit 3-xyclopropyl-3-oxo-propionic và [4-(3,5-diclo-phenyl)-piperazin-1-yl]-oxo-axetaldehyt

Bình tam giác được nạp axit Meldrum (50,3 g, 349 mmol, 1,0 đương lượng), DCM (300 mL) và pyridin (90 mL, 1,1 mol, 3,2 đương lượng), và được làm mát trong bồn nước đá. Bổ sung từng giọt vào xyclopropan cacbonyl clorua (35,0 mL, 386 mmol, 1,1 đương lượng) vào dung dịch tạo thành. Sau thời gian 2 giờ, bồn nước lạnh được loại bỏ. Sau thời gian 16 giờ, hỗn hợp được liên kết với HCl trong nước (2N, 700 mL) và DCM (200 mL) trong phễu riêng và được khuấy. Pha hữu cơ được thu gom và được rửa bằng HCl trong nước (2N) (500 mL), nước muối (500 mL), và được làm khô trên $MgSO_4$ và than hoạt tính. Sau khi lọc, các chất dễ bay hơi được loại bỏ thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay. Cặn được liên kết với toluen (100 mL) và rượu benzyl (37 mL, 356 mmol, 1,02 đương lượng) trong bình tam giác đáy tròn được trang bị bộ ngưng tụ hồi lưu, và được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu. Sau thời gian 16 giờ, hỗn hợp được cho phép làm mát

đến nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay tạo ra sản phẩm thô.

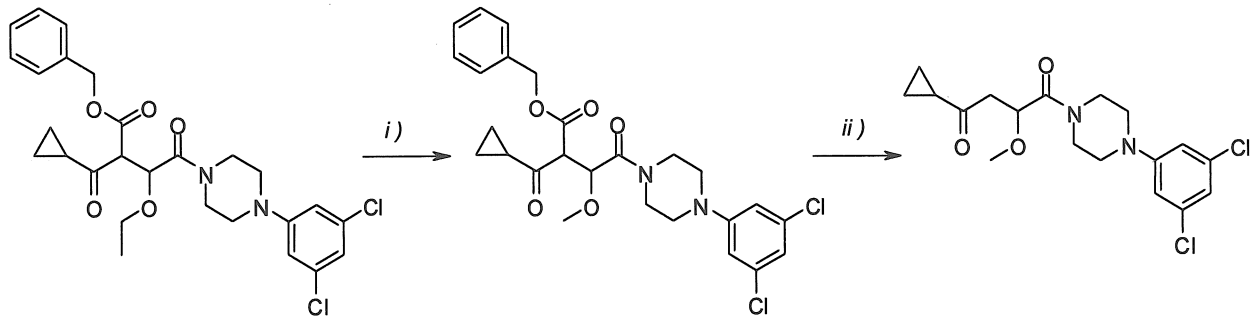
Bước ii) 4-xyclopropyl-1-[4-(3,5-diclo-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-hydroxy-butan-1,4-dion và benzyl este của axit 2-xyclopropancacbonyl-4-[4-(3,5-diclo-phenyl)-piperazin-1-yl]-3-etoxy-4-oxo-butyric

Lọ nhỏ được nạp Int 149 (127 mg, 0,44 mmol, 1,0 đương lượng), β-keto este từ bước i) (189 mg, 0,90 mmol, 2,0 đương lượng), và DCM (2 mL). Sau thời gian 16 giờ, các chất dễ bay hơi được loại bỏ thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay. Cặn được liên kết với $Pd(OH)_2/C$ (20%) (81 mg, 0,12 mmol, 0,26 đương lượng), etanol (8 mL), và xyclohexen (2,0 mL, 20 mmol, 45 đương lượng) trong bình tam giác đáy tròn, và được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu. Sau thời gian 1 giờ, hỗn hợp được lọc qua chốt clarcel trên phễu thủy tinh. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay. Cặn được nạp lên trên cột silicagel và được rửa giải bằng EtOAc/DCM (1:9), tạo ra hợp chất Int 053.

Sản phẩm phụ Int 054 thu được khi bước iv) được thực hiện trên quy mô và nồng độ lớn hơn:

Bình tam giác đáy tròn được nạp aldehyt được tổng hợp trong bước iii) (3,72 g, 12,9 mmol, 1,0 đương lượng), β-keto este từ bước i) (7,10 g, 32,5 mmol, 2,5 đương lượng), và DCM (10 mL) và giữ mở trong không khí. Sau thời gian 16 giờ, các chất dễ bay hơi được loại bỏ thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay. Cặn được liên kết với $Pd(OH)_2/C$ (10%) (2,06 g, 1,47 mmol, 0,11 đương lượng), etanol (100 mL), và xyclohexen (25 mL, 250 mmol, 19 đương lượng) trong bình tam giác đáy tròn, và được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ, và then được cho phép làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được lọc qua giấy lọc, và các chất dễ bay hơi được loại bỏ thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay. Cặn được nạp lên trên cột silicagel và được rửa giải bằng EtOAc/DCM (1/20), tạo ra Int 054 (3,55 g).

2.16. 4-xyclopropyl-1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metoxy-butan-1,4-dion (Int 056)



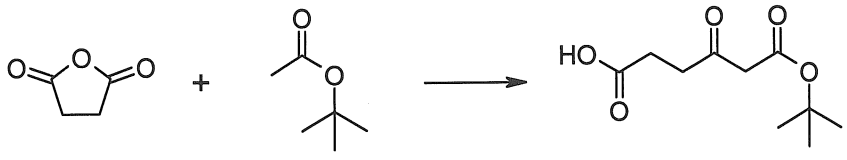
Bước i) Benzyl este của axit 2-xyclopropancacbonyl-4-[4-(3,5-diclo-phenyl)-piperazin-1-yl]-3-metoxy-4-oxo-butyric

Bình tam giác được nạp Int 054 (289 mg, 0,54 mmol, 1,0 đương lượng), và MeOH (8mL), và được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C. Sau thời gian 16 giờ, các chất dễ bay hơi được loại bỏ khỏi phần lọc thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay.Cặn được nạp lên trên cột silicagel, và được rửa giải bằng EtOAc/DCM (1:20) tạo ra hợp chất trung gian mong muốn.

Bước ii) 4-xyclopropyl-1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metoxy-butan-1,4-dion (Int 056)

Hợp chất trung gian từ *bước i)* được khuấy với MeOH (20 mL), $Pd(OH)_2/C$ (10%) (45 mg, 0,032 mmol, 0,10 đương lượng), và xyclohexen (4 mL, 39,5 mmol, 120 đương lượng) trong bình tam giác đáy tròn, và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu. Sau thời gian 2 giờ, hỗn hợp được lọc qua giấy lọc. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ khỏi phần lọc thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay. Cặn được nạp lên trên cột silicagel, và được rửa giải bằng EtOAc/DCM (1:9) tạo ra ***Int 056***.

2.17. Axit 6-tert-butoxy-4,6-dioxo-hexanoic (Int 129)

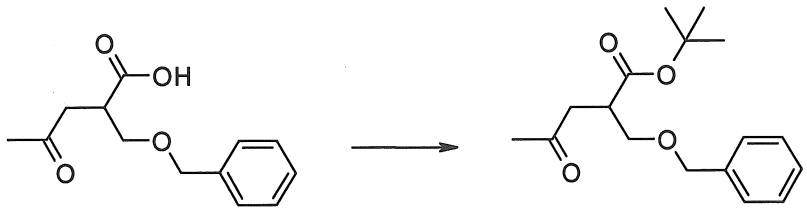


Dung dịch chứa n-Butyl lithi (1,6M trong hexan) (25mL, 40 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung vào ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch được khuấy chứa 1,1,1,3,3,3-

hexametyldisilazan (8,5 mL, 41 mmol, 2,04 đương lượng) trong THF khan (17 mL). Sau khi làm mát đến nhiệt độ -78°C, tertbutyl axetat (5,44 mL, 40 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung trong thời gian 20 phút vào dung dịch và khuấy liên tục trong thời gian 45 phút. Dung dịch este của axit α-lithio axetic tạo thành được bổ sung từng giọt vào trong thời gian 30 phút vào dung dịch chứa anhydrit sucxinic (2g, 20 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (24 mL). Hỗn hợp tạo thành được khuấy trong thời gian 3 giờ trong metanol/bồn đá khô trong khi nhiệt độ được cho phép tăng lên đến -20°C.

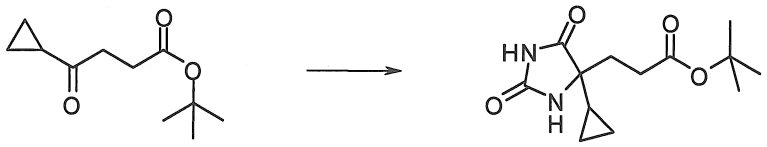
[1] Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, sau đó HCl đặc (4mL) và nước (25 mL) được bổ sung vào. Dung môi hữu cơ được bay hơi, và dung dịch trong nước tạo thành được điều chỉnh đến độ pH = 2, và chiết bằng etyl axetat sau đó. Các lớp hữu cơ được liên kết, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm mong muốn (được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm).

2.18. tert-butyl 2-(benzyloxymetyl)-4-oxo-pentanoat (Int 137)



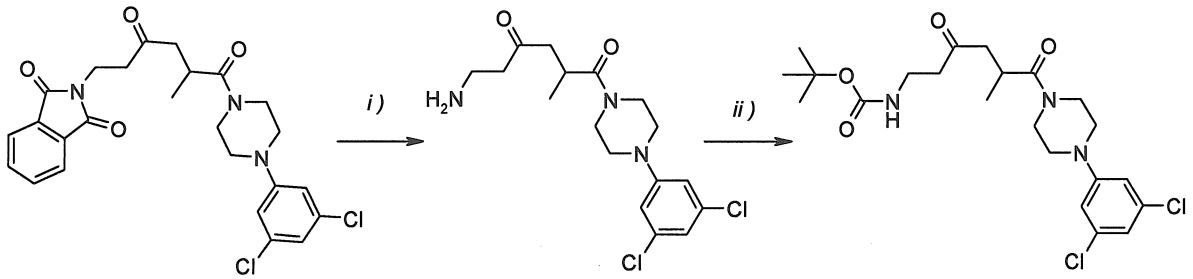
N,*N*-dimetylformamide di-*tert*-butyl acetal (2,69 mL, 11,2 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa Int 138 (530 mg, 2,24 mmol, 1 đương lượng) trong toluen (7 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong ống bịt kín trong thời gian 4,5 giờ, được làm nguội bằng cách bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa ở nhiệt độ 0°C, được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 60/40) tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 292; m/z MW (được quan sát): 315 (M+Na)

2.19. Tert-butyl este của axit (S)-4-(3,5-diflo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (Int 110)



Hỗn hợp chứa tert-butyl este của axit γ-ketoeste 4-xyclopropyl-4-oxo-butyric (120g, 605 mmol, 1 đương lượng), $(NH_4)_2CO_3$ (494g, 5,15 mol, 8,5 đương lượng), NaCN (60g, 1,45 mol, 2,4 đương lượng), H_2O (600mL) và etanol (600mL) được gia nhiệt ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 18 giờ trong bình phản ứng được bịt kín. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào trong hỗn hợp chứa EtOAc (900mL) và nước (900mL), và lớp chứa nước được chiết bổ sung bằng EtOAc (3x600mL). Lớp hữu cơ được cô cho đến khi chỉ khoảng 100 mL EtOAc được giữ lại, và 500 mL ete dầu mỏ được bổ sung từng giọt vào để tạo ra dẫn xuất hydantoin mong muốn Int 110.

2.20. tert-butyl N-[6-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-5-metyl-3,6-dioxo-hexyl]carbamat (Int 150)



Bước i) 6-Amino-1-[4-(3,5-diclo-phenyl)-piperazin-1-yl]-2-metyl-hexan-1,4-dion

Metylamin (40% trong nước) (845 µL) được bổ sung vào dung dịch chứa Int 021 (341 mg, 0,68 mmol, 1,0 đương lượng) trong etanol (27 mL). Bước khuấy sau đó được giữ ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi hữu cơ sau đó được loại bỏ dưới áp suất giảm, và cặn chứa nước được pha loãng với nước và K_2CO_3 (10%), và được chiết bằng etyl axetat một vài lần. Lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, trước khi được làm khô, được lọc, và được cô dưới áp suất giảm, để tạo ra hợp chất thô được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước ii) tert-butyl N-[6-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-5-metyl-3,6-dioxo-hexyl]carbamat (Int 150)

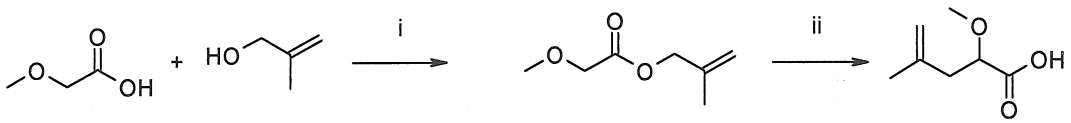
Hợp chất thô từ *bước i)* được khuấy trong THF/MeOH (1/1) (14 mL). Di-tert-butyl dicacbonat (445 mg, 2,04 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 18 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ, và hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (DCM/Et_2O từ 100/0 đến 0/100 và sau đó DCM/MeOH từ 100/0 đến 90/10) tạo ra hợp chất trung gian mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 472; m/z MW (được quan sát): 472-474-476 (M+H).

2.21. tert-butyl 2-metyl-4-oxo-butanoat (Int 153)



Bình tam giác ba cổ được nạp dung dịch chứa alken Int 148 (6,3 g, 37 mmol, 1 đương lượng) và sudan III (cat.) trong DCM và được làm mát ở nhiệt độ -78°C. O_3 được tạo bọt khí thông qua hỗn hợp phản ứng cho đến khi màu dung dịch trở thành xanh sẫm. Hỗn hợp phản ứng được làm sạch bằng N_2 trong thời gian 30 phút, Me_2S được bổ sung vào và hỗn hợp tạo thành được cho phép làm ấm đến r.t. qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 80/20) tạo ra sản phẩm mong muốn.

2.22. Axit 2-metoxy-4-metyl-pent-4-enoic (Int 154)



Bước i) 2-metyl-alyl este của axit metoxy-axetic

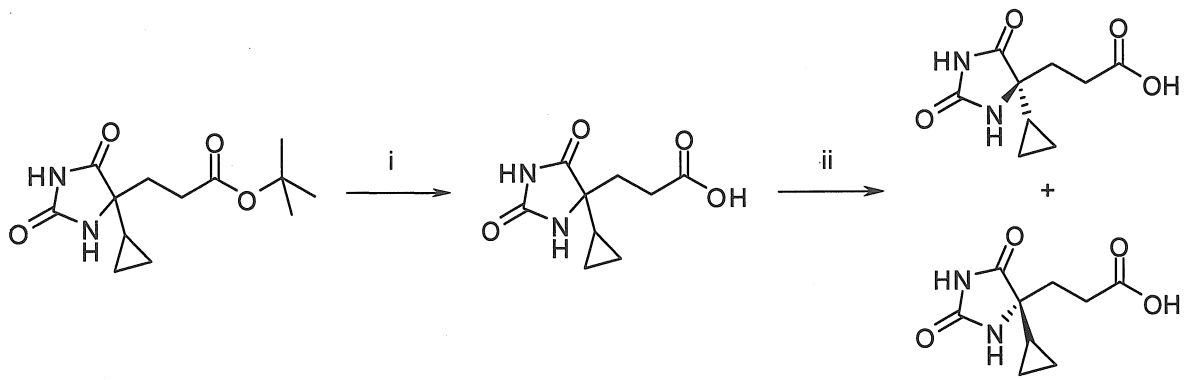
p-toluensulfonyl clorua (33,08 g, 173 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metoxy-axit axetic (15,54 g, 173 mmol, 1,1 đương lượng) và 2-metyl-prop-2-en-1-ol (14,5 mL, 172 mmol, 1 đương lượng) trong pyridin (100 mL) ở nhiệt độ 0°C. Sau thời gian 1 giờ, bồn nước lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy

ở r.t. qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô *in vacuo* và được liên kết với EtOAc và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung vào. Lớp hữu cơ được thu gom, được rửa bằng dung dịch chứa HCl 1N, nước, nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra este mong muốn được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. LCMS: MW (được tính toán): 144; m/z MW (được quan sát): 145 (M+H); 167 (M+Na)

Bước ii) Axit 2-metoxy-4-metyl-pent-4-enoic (Int 154)

Et_3N (1 mL, 7,17 mmol, 1,03 đương lượng) và trimetylsilyl triflometansulfonat (1,3 mL, 7,18 mmol, 1,03 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa este (1 g, 6,94 mmol, 1 đương lượng) trong Et_2O khô (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm, dung dịch chứa K_2CO_3 (5,45 g, 39,4 mmol, 5,68 đương lượng) trong nước (20 mL) được bổ sung vào. Sau thời gian 30 phút, hỗn hợp phản ứng được liên kết với Et_2O, lớp chứa nước được thu gom, được làm mát trong bồn nước đá và độ pH được điều chỉnh đến độ pH=2 bằng H_3PO_4 (85%). Dung dịch được làm bão hòa bằng NaCl và được chiết bằng Et_2O. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. LCMS: MW (được tính toán): 144; m/z MW (được quan sát): 143 (M-H).

2.23. Axit 3-(4-xyclopropyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propanoic (Int 162), và axit 3-[(4S)-4- xyclopropyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoic (Int 163)



Bước i) Axit 3-(4-xyclopropyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propanoic (Int 162)

Bình tam giác được nạp dung dịch chứa hydantoin (200 g, 746 mmol, 1 đương lượng) trong dioxan (100 mL) và được làm mát trong bồn nước đá, HCl 6N trong dioxan

(1 L) được bổ sung vào một cách từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 4 giờ và được cô *in vacuo*. Chất rắn tạo thành được tạo huyền phù trong 240 mL axetonitril, sau đó được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 1 giờ, và được cho phép làm mát xuống đến r.t. trong khi khuấy. Chất rắn tạo thành được tách ra bằng cách lọc, được rửa hai lần bằng axetonitril (2 x 30 mL), và cuối cùng được làm khô dưới chân không ở nhiệt độ 45°C để tạo ra axit carboxylic mong muốn.

Bước ii) Axit 3-[(4S)-4- xyclopropyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoic (Int 163)

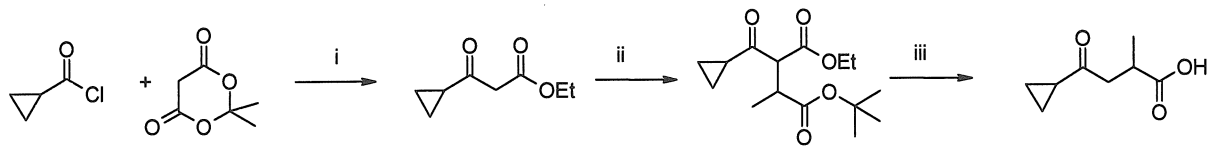
Axit hydantoin propionic raxemic được tách bằng SFC để tạo ra chất đồng phân rửa giải nhanh ((R)-chất đồng phân đối ảnh) và chất đồng phân rửa giải chậm ((S)-chất đồng phân đối ảnh).

Bước tinh chế được tiến hành trong 2 giai đoạn.

Các điều kiện của phản ứng tách thứ nhất: SFC điều chế, Cột: ChiralPak AD-10µm, 300×50mmI.D., Pha động: A đối với CO_2 và B đối với etanol, Gradien: B 45%, Tốc độ dòng: 200mL/phút, Áp suất hút: 100 bar, Nhiệt độ cột: 38°C, Chiều dài bước sóng: 220nm, Thời gian của quy trình: ~10,0 phút. Hợp chất được hòa tan trong metanol thành ~120mg/mL, và được nạp trên cột (16mL mỗi lần phun). Sau khi tách, các phần cất được làm khô qua thiết bị bay hơi kiểu quay để thu được các chất đồng phân mong muốn.

Điều kiện của bước tách thứ hai: HPLC điều chế, Cột: C18, 250×50mm I.D., Pha động: A đối với H_2O và B đối với axetonitril, Gradien: B từ 5% đến 20% trong thời gian 15 phút tuyến tính, tốc độ dòng: 80 mL/phút, Chiều dài bước sóng: 220nm. Hợp chất được hòa tan trong metanol (~100mg/mL) và được nạp trên cột (10mL mỗi lần phun). Sau khi tách, phần cất được cô thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay và lớp chứa nước còn lại được đông khô nhanh.

2.24. Axit 4-xyclopropyl-2-metyl-4-oxo-butanoic (Int 155)



Bước i) etyl este của axit 3-xyclopropyl-3-oxo-propionic

Xyclopropancacbonyl clorua (35 mL, 0,386 mol, 1,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa axit Meldrum (2,2-dimetyl-[1,3]dioxan-4,6-dion, 50,10 g, 0,347 mol, 1 đương lượng) trong DCM (500 mL) và pyridin (90 mL, 1,11 mol, 3,2 đương lượng) ở nhiệt độ 0°C. Sau thời gian 2 giờ, bồn nước lạnh được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm và được liên kết với dung dịch chứa HCl 2N. Lớp hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc qua than hoạt tính và được cô *in vacuo*. Cặn này được hấp thụ trong etanol (300 mL) và được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (Heptan/EtOAc 80/20) tạo ra β-ketoeste mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 156; m/z MW (được quan sát): 157 (M+H); 179 (M+Na)

Bước ii) 4-tert-butyl este 1-etyl este của axit 2-xyclopropancacbonyl-3-metyl-sucxinic

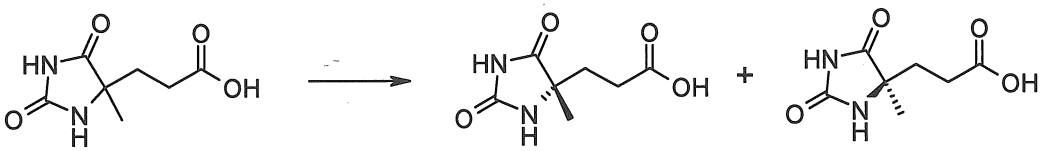
K_2CO_3 (28,56 g, 0,207 mol, 2 đương lượng), NaI (1,65 g, 0,011 mol, 0,1 đương lượng) và tert-butyl este của axit 2-bromo-propionic (18 mL, 0,108 mol, 1,04 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa β-ketoeste (16,09 g, 0,103 mol, 1 đương lượng) trong MEK (200 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 40 giờ và được làm mát đến r.t.. Nước được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH=8 và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* để tạo ra γ-ketoeste mong muốn được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. LCMS: MW (được tính toán): 284; m/z MW (được quan sát): 307 (M+Na)

Bước iii) Axit 4-xyclopropyl-2-metyl-4-oxo-butanoic (Int 155)

Dung dịch chứa NaOH (12,6 g, 0,315 mol, 3 đương lượng) trong nước (100 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa γ-ketoeste (29,2 g, 0,103 mol, 1 đương lượng) trong EtOH (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ, được làm mát đến r.t., được pha loãng với nước (500 mL) và được làm mát trong bồn nước đá. H_3PO_4 (85%, 4 mL, 0,059 mol) và HCl đặc (24 mL, 0,288 mol) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp tạo thành, bồn nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát trong bồn

nước đá và dung dịch chứa NaOH (17g, 0,425 mol) trong nước (50 mL) được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 8. Dung dịch được liên kết với DCM, lớp chứa nước được thu gom, được làm mát trong bồn nước đá và độ pH được điều chỉnh đến pH=2 bằng HCl đặc. Dung dịch được làm bão hòa bằng NaCl và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 156; m/z MW (được quan sát): 157 (M+H); 179 (M+Na).

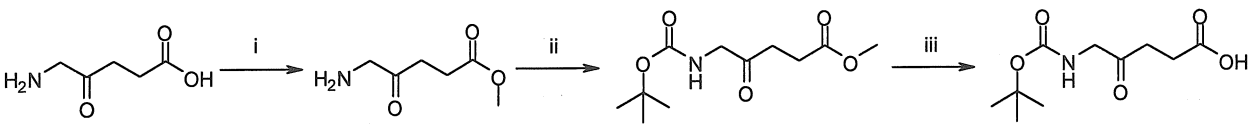
2.25. Axit 3-[(4R)-4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoic (Int 172)



(rac) (Chất đồng phân đối ảnh 1) (Chất đồng phân đối ảnh 2)

Axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic raxemic (805 g) được tách bằng SFC để tạo ra 384 g chất đồng phân rửa giải nhanh và 388 g chất đồng phân rửa giải chậm. Các điều kiện của bước tách: Thiết bị: Thar350 SFC điều chế, Cột: ChiralPak AD-10μm, 300×50mmI.D., Pha động: A đối với CO_2 và B đối với iPrOH (0,1%TFA), Gradien: B 25% , Tốc độ dòng: 220mL /phút, Áp suất hút: 100bar, Nhiệt độ cột: 38°C, Chiều dài bước sóng: 210nm, Thời gian của quy trình: ~3,8 phút, Tách mẫu: hợp chất được hòa tan trong metanol đến ~80mg/mL, Phun: 1,0 mL mỗi lần phun, Công đoạn tinh chế trung gian: sau khi tách, các phần cất được làm khô thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay ở nhiệt độ bồn 40°C để thu được các chất đồng phân mong muốn.

2.26. Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-4-oxo-pentanoic (Int 173)



Bước i) Metyl este của axit 5-amino-4-oxo-pentanoic

Thionyl clorua (0,7 mL, 8,95 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa hydroclorua của axit 5-amino-4-oxo-pentanoic (0,5 g, 2,98 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (3 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm và được cô *in vacuo* tạo ra metyl este (muối hydroclorua) mong muốn được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

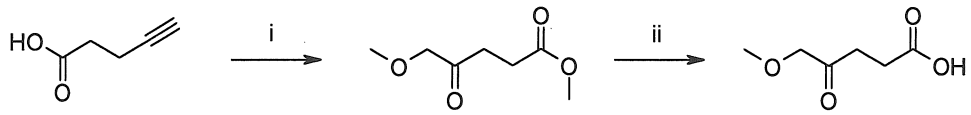
Bước ii) Metyl este của axit 5-tert-butoxycacbonylamino-4-oxo-pentanoic

Et_3N (0,8 mL, 5,97 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl este (0,54 g, 2,98 mmol, 1 đương lượng) và di-*tert*-butyl dicacbonat (1,3 g, 5,97 mmol, 2 đương lượng) trong DMF khô (5 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 2 giờ sau đó ở r.t. qua đêm, được cô *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong nước, được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô bằng cách lọc trên cột kỵ nước và được cô *in vacuo* tạo ra dẫn xuất NBoc mong muốn.

Bước iii) Axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-4-oxo-pentanoic (Int 173)

Dung dịch chứa LiOH 1M (4 mL, 4 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl este (0,495 g, 2,02 mmol, 1 đương lượng) trong THF (4 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 3 giờ, được trung hòa đến độ pH=5 và được cô *in vacuo* (toluen đẳng phí) tạo ra sản phẩm mong muốn được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

2.27. Axit 5-metoxy-4-oxo-pentanoic (Int 177)



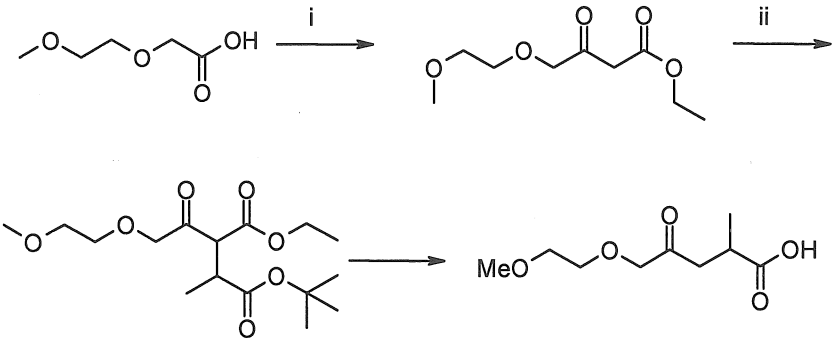
Bước i) metyl este của axit 5-metoxy-4-oxo-pentanoic

Axit pent-4-ynoic (1,41 g, 14,4 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa iodosylbenzen (4,75 g, 21,6 mmol, 1,5 đương lượng) trong DCM (200 mL) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N_2. BF_3.OEt (3,65 mL, 28,8 mmol, 2 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 30 phút. Kết tủa tạo thành được tách ra bằng cách lọc, và được làm khô dưới N_2. MeOH (100 mL) được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm, được cô *in vacuo* *và* được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (Hexan/EtOAc từ 700/30 đến 400/60) tạo ra dẫn xuất metoxy metyl este mong muốn được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

Bước ii) Axit 5-metoxy-4-oxo-pentanoic (Int 177)

Dung dịch chứa metyl este (500 mg, 3,1 mmol, 1 đương lượng) và NaOH (625 mg, 15 mmol, 5 đương lượng) trong THF (6,6 mL), nước (4,4 mL) và MeOH (11 mL) được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 giờ. Sau đó độ pH được điều chỉnh đến 3,3 bằng HCl đặc. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

2.28. Axit 5-(2-metoxyetoxy)-2-metyl-4-oxo-pentanoic (Int 185)



Bước i) Etyl este của axit 4-(2-metoxy-etoxy)-3-oxo-butyric

Magie etoxit (2,86 g, 25 mmol, 0,625 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit monoetyl malonic (5,9 mL, 50 mmol, 1,25 đương lượng) trong THF khô (200 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian 1,5 giờ và được cô *in vacuo*. Trong một bình tam giác khác, CDI (7,13 g, 44 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa (2-metoxy-etoxy)-axit axetic (4,6 mL, 40 mmol, 1 đương lượng) trong THF (200 mL). Sau 4 giờ ở r.t., hỗn hợp phản ứng này được bổ sung vào muối magie được điều chế ở trên. Hỗn hợp mới này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 4 giờ, được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 ngày và được cô *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong nước và EtOAc, dung dịch chứa HCl 0,5N được bổ sung vào, lớp hữu cơ được thu gom, được làm khô trên $MgSO_4$ khan được lọc và cô đặc *in vacuo*. Việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 50/50) tạo ra β-ketoeste mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 204; m/z MW (được quan sát): 205 (M+H); 227 (M+Na)

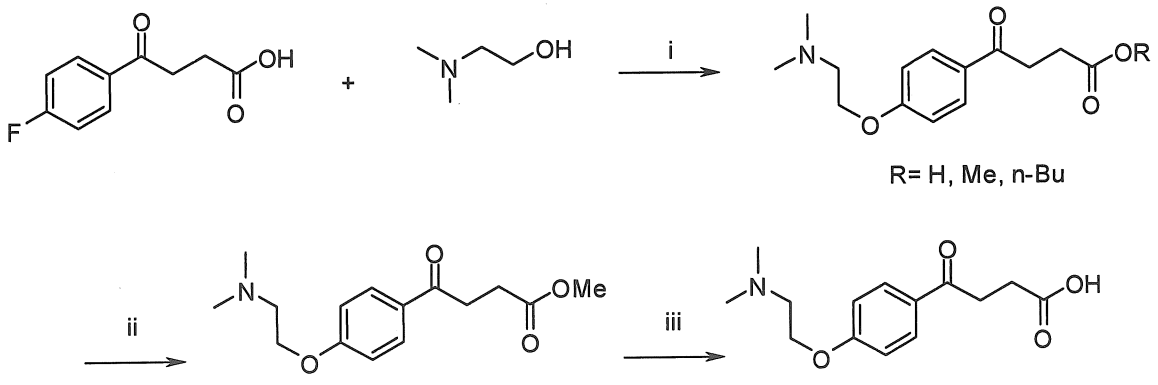
Bước ii) 4-tert-butyl este 1-etyl este của axit 2-[2-(2-Metoxy-etoxy)-axetyl]-3-metyl-sucxinic

K_2CO_3 (4,1 g, 29,5 mmol, 2 đương lượng), KI (0,32 g, 1,5 mmol, 0,1 đương lượng) và tert-butyl este của axit 2-bromo-propionic (2,4 mL, 14,7 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa β-ketoeste (3 g, 14,7 mmol, 1 đương lượng) trong MEK (60 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm và được cô *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong nước và EtOAc, được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 0/100) tạo ra γ-ketoeste mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 332; m/z MW (được quan sát): 333 (M+H), 355 (M+Na).

Bước iii)

Dung dịch chứa NaOH 2N (1,5 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa γ-ketoeste (332 mg, 1 mmol, 1 đương lượng) trong EtOH (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ, được làm mát đến r.t., được pha loãng với nước (2 mL) và được làm mát trong bồn nước đá. H_3PO_4 (85%, 16 µL) và HCl đặc (180 µL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này, bồn nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát trong bồn nước đá, dung dịch chứa NaOH 2N được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 8. Dung dịch được liên kết với DCM, lớp chứa nước được thu gom, được làm mát trong bồn nước đá và độ pH được điều chỉnh đến pH=2 với HCl đặc. Dung dịch được làm bão hòa bằng NaCl và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 248; m/z MW (được quan sát): 249 (M+H); 271 (M+Na).

2.29. Axit 4-[4-(2-dimetylaminoetyloxy)phenyl]-4-oxo-butanoic (Int 189)



Bước i)

2-dimetylamino-etanol (1,02 mL, 10,2 mmol, 2 đương lượng) và KOH (1,43g, 25,5 mmol, 5 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 4-(4-flo-phenyl)-4-oxo-butyric (1g, 5,1 mmol, 1 đương lượng) trong DMA (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 120°C trong thời gian 1 giờ, 2-dimetylamino-etanol (1,02 mL, 2 đương lượng) được bổ sung vào, bước gia nhiệt được tiếp tục trong thời gian 2 giờ, 2-dimetylamino-etanol (4,08 mL, 8 đương lượng) được bổ sung vào, bước gia nhiệt được tiếp tục trong thời gian 3 giờ. Dung dịch chứa HCl 2N được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc và n-BuOH. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong MeOH và kết tủa được lọc. Việc phân tích kết tủa cho thấy rằng hỗn hợp chứa axit carboxylic mong muốn được nhiễm tạp bởi metyl este và n-butyl este. Hỗn hợp được sử dụng như vậy cho bước tiếp theo. LCMS: MW (được tính toán): 265 (R=H); 279 (R=Me); 321 (R=n-Bu); m/z MW (được quan sát): 266 (M+H, R=H), 280 (M+H, R=Me), 322 (M+H, R=n-Bu).

Bước ii)

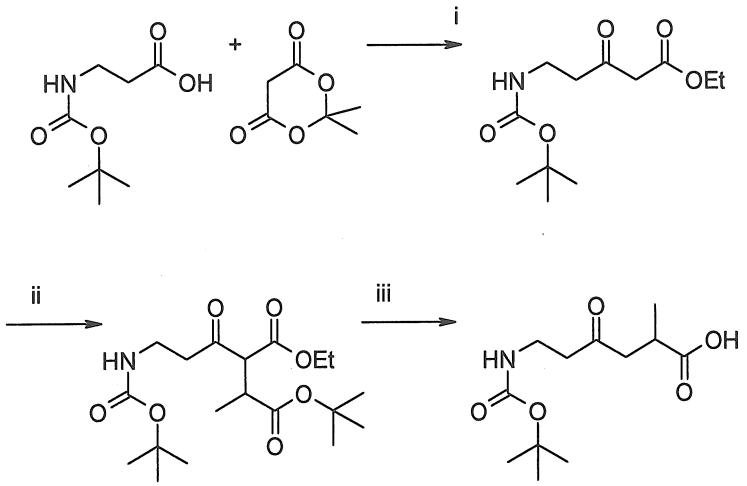
HCl đặc (4 mL) được bổ sung vào dung dịch chứa hỗn hợp nêu trên chứa axit carboxylic, metyl este và n-butyl este trong MeOH (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C qua đêm và được cô *in vacuo*. Cặn được hấp thụ bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, được chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Việc tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (DCM/MeOH từ 100/0 đến 80/20) tạo ra dẫn xuất metyl este mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 279; m/z MW (được quan sát): 280 (M+H).

Bước iii)

Dung dịch chứa NaOH 2N (1,15 mL, 2,3 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa metyl este (535 mg, 1,92 mmol, 1 đương lượng) trong MeOH (16 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ 70°C trong thời gian 2 giờ và được

cô *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo. LCMS: MW (được tính toán): 265; m/z MW (được quan sát): 266 (M+H).

2.30. Axit 6-(tert-butoxycacbonylamino)-2-metyl-4-oxo-hexanoic (Int 191)



Bước i) Etyl este của axit 5-tert-Butoxycacbonylamino-3-oxo-pentanoic

DMAP (969 mg, 7,93 mmol, 1,5 đương lượng) và 2,2-dimetyl-[1,3]dioxan-4,6-dion (838 mg, 5,81 mmol, 1,1 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa axit 3-*tert*-butoxycacbonylamino-propionic (1g, 5,29 mmol, 1 đương lượng) trong DCM (30 mL) ở nhiệt độ 0°C dưới khí N_2 và cuối cùng là EDC.HCl (1,22g, 6,34 mmol, 1,2 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. qua đêm, được pha loãng bằng DCM và được rửa bằng dung dịch chứa $KHSO_4$ 5%, nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn được hấp thụ trong etanol khô (20 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng DCM/EtOAc từ 100/0 đến 50/50) để tạo ra β-ketoeste mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 259; m/z MW (được quan sát): 282 (M+Na).

Bước ii) 4-tert-butyl este 1-etyl este của axit 2-(3-tert-butoxycacbonylamino-propionyl)-3-metyl-sucxinic

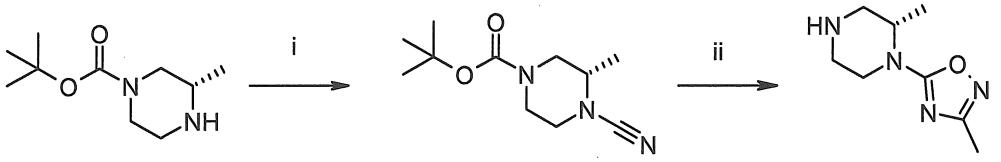
K_2CO_3 (980 mg, 7,09 mmol, 2 đương lượng), NaI (53 mg, 0,35 mmol, 0,1 đương lượng) và tert-butyl este của axit 2-bromo-propionic (588 µL, 3,54 mmol, 1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa β-ketoeste (919 mg, 3,54 mmol, 1 đương lượng) trong MEK. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong thời gian 24

giờ và được làm mát đến r.t. Nước được bổ sung vào, hỗn hợp phản ứng được axit hóa đến độ pH=8 và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải bằng Heptan/EtOAc từ 100/0 đến 80/20) tạo ra γ-ketoeste mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 387; m/z MW (được quan sát): 388 (M+H).

Bước iii) Axit 6-(tert-butoxycacbonylamino)-2-metyl-4-oxo-hexanoic (Int 191)

Dung dịch chứa NaOH 2N (4,65 mL, 9,29 mmol, 3 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa γ-ketoeste (1,2 g, 3,1 mmol, 1 đương lượng) trong EtOH (4,7 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong thời gian 16 giờ, được làm mát đến r.t., được pha loãng với nước (500 mL) và được làm mát trong bồn nước đá. H_3PO_4 (85%, 48 µL) và HCl đặc (3,4 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp này, bồn nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm mát trong bồn nước đá, dung dịch chứa NaOH 2N được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến 8. Dung dịch được liên kết với DCM, lớp chứa nước được thu gom, được làm mát trong bồn nước đá và độ pH được điều chỉnh đến pH=3-4 bằng HCl 2N. Dung dịch được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được làm khô trên $MgSO_4$ khan, được lọc, được cô *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 259; m/z MW (được quan sát): 260 (M+H).

2.31. 3-metyl-5-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol (Int 238)



Bước i) tert-butyl este của axit (S)-4-xyano-3-metyl-piperazin-1-carboxylic

Tương tự như 2.13, bước i)

Bước ii) 3-metyl-5-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol (Int 238)

$ZnCl_2$ (1M trong Et_2O, 6,85 mL, 6,85 mmol, 2,5 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa tert-butyl este của axit (S)-4-xyano-3-metyl-piperazin-1-carboxylic (617 mg, 2,74 nmol, 1 đương lượng) và N-hydroxy-axetamidin (304 mg, 4,11 mmol,

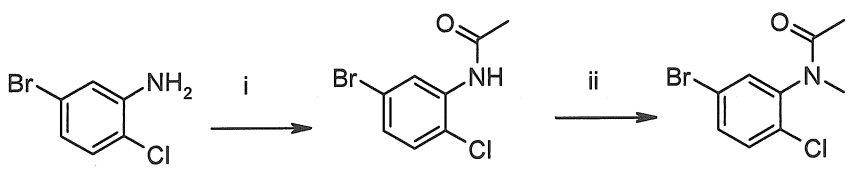
1,5 đương lượng) trong THF (10 mL) và EtOAc (10 mL) dưới khí agon, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 3 giờ và được cô *in vacuo*. Cặn được hòa tan trong etanol (20 mL) và HCl đặc được bổ sung vào (2,5 mL). Dung dịch tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong thời gian 4 giờ, được làm mát và cô *in vacuo*. Cặn được hòa tan trong nước và độ pH được điều chỉnh đến 12 bằng NaOH 2M. Kết tủa màu trắng được lọc ra và phần lọc nước được chiết bằng MeOH 10% trong DCM. Các lớp hữu cơ liên kết được làm bay hơi *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 182; m/z MW (được quan sát): 183 (M+H).

2.32. 5-bromo-2-clo-N,N-dimetyl-aniline (Int 285)



1-bromo-4-clo-3-flo-benzen (367 µL, 3,0 mmol, 1,0 đương lượng), dimetylamin hydroclorua (489 mg, 6,0 mmol, 2,0 đương lượng) và DIPEA (1,6 mL, 9,0 mmol, 3,0 đương lượng) được gia nhiệt trong DMA (5 mL) trong lò vi sóng được bịt kín ở nhiệt độ 115°C trong thời gian 18 giờ, sau đó ở nhiệt độ 125°C trong thời gian 2 ngày. Dimetylamin hydroclorua (400 mg, 4,9 mmol, 1,6 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và lọ nhỏ được gia nhiệt ở 130°C trong thời gian 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đổ vào nước và nước muối. Lớp chứa nước được chiết ba lần với EtOAc. Pha hữu cơ liên kết được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 233; m/z MW (được quan sát): 234-236 (M+H).

2.33. N-(5-bromo-2-clo-phenyl)-N-metyl-axetamit (Int 286)



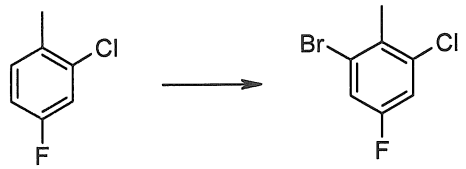
Bước i) N-(5-Bromo-2-clo-phenyl)-axetamit

Anhydrit axetic (1,1 mL, 11,6 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 3-bromo-6-cloanilin (2,0 g, 9,7 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở r.t. trong thời gian 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được được rửa liên tiếp với nước và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo*. Cặn thô được khuấy trong DCM và Et_2O được bổ sung vào. Huyền phù tạo thành được lọc và chất rắn được làm khô bằng cách hút tạo ra axetamit mong muốn. MW (được tính toán): 247; m/z MW (được quan sát): 248-250 (M+H).

Bước ii) N-(5-bromo-2-clo-phenyl)-N-metyl-axetamit (Int 286)

Natri hydrua (322 mg, 8,1 mmol, 1,3 đương lượng) dưới khí nitơ được bổ sung vào dung dịch chứa 3-bromo-6-cloaxetanilit (1,53 g, 6,2 mmol, 1,0 đương lượng) trong DMF (17 mL). Sau thời gian 10 phút khuấy ở r.t., metyl iodua (502 µL, 8,1 mmol, 1,3 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được cho phép khuấy ở r.t. dưới khí nitơ trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp được đổ vào nước và nước muối và được chiết ba lần với EtOAc. Pha hữu cơ liên kết được rửa liên tiếp với nước và nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 261; m/z MW (được quan sát): 262-264 (M+H).

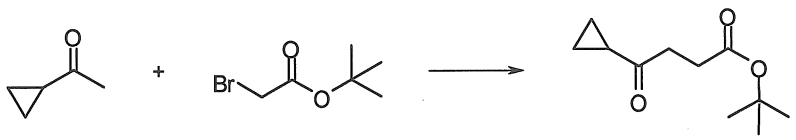
2.34. 1-bromo-3-clo-5-flo-2-metyl-benzen (Int 287)



Axit sulfuric (0,9 mL) và NBS (1,0 g, 6,0 mmol, 1,2 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch chứa 2-clo-4-flotoluen (604 µL, 5,0 mmol, 1,0 đương lượng) trong TFA (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được cho phép khuấy ở r.t. trong thời gian 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước muối ở nhiệt độ 0°C, sau đó được chiết hai lần bằng DCM. Pha hữu cơ liên kết được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, được cô *in vacuo* và được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên

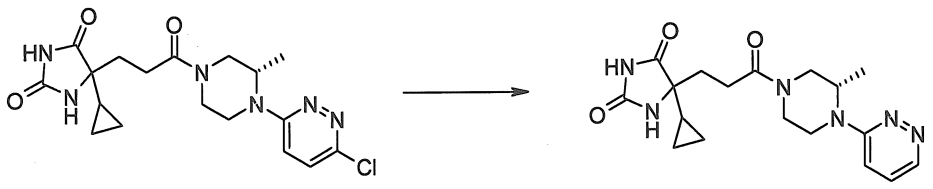
silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn dưới dạng hỗn hợp, được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

2.35. Tert-butyl este của axit 4-xyclo propyl-4-oxo-butyric (Int 290)



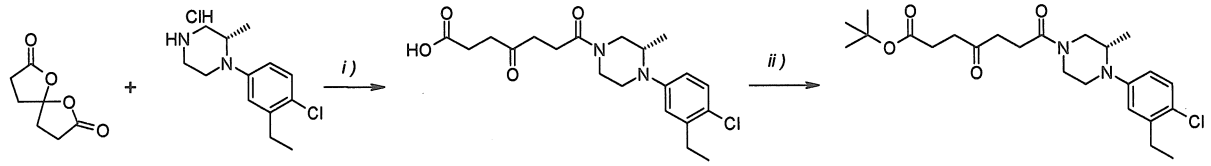
Dung dịch chứa LDA (3,0 L, 5,98 mol, 1,17 đương lượng) trong THF (2,5 L) được làm mát đến nhiệt độ -78°C. Dung dịch chứa 1-xyclopropyletanon (460 g, 5,11 mol, 1 đương lượng) trong THF (0,5 L) được bổ sung từng giọt vào, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ -20°C và được khuấy trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ -78°C và *tert*-butyl bromoaxetat (997 g, 5,11 mol, 1 đương lượng) trong THF (0,5 L) được bổ sung vào một cách từ từ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C qua đêm, được làm nguội bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (3,3 L), được chiết bằng EtOAc (0,5 L x 3), được rửa bằng nước (0,5 L x 2), NH_4Cl bão hòa trong nước (1L), và nước muối (1 L), được làm khô trên Na_2SO_4 khan. Bước tinh chế bằng cách chưng cất dưới áp suất giảm (5 mbar, 95°C) tạo ra γ-ketoeste mong muốn.

2.36. 5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-3-metyl-4-pyridazin-3-yl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion (Hợp chất 302)



Et_3N (0,2 mL, 1,44 mmol, 8 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù chứa Hợp chất 285 (72 mg, 0,177 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOH (1,7 mL) và DMF (0,7 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở nhiệt độ từ 40 đến 50°C và Pd/C (14 mg) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 21 giờ. Hỗn hợp được lọc qua diatonit và được làm bay hơi dưới chân không. Cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel tạo ra sản phẩm mong muốn.

2.37. Int 317



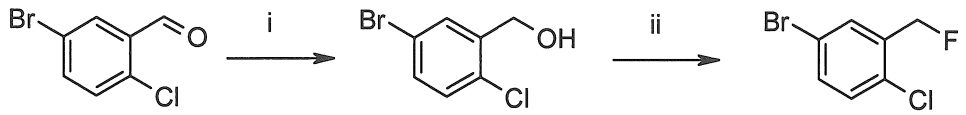
Bước i)

Lọ nhỏ được nạp 1,6-dioxaspiro[4,4]nonane-2,7-dion (47,4 mg, 0,30 mmol, 1 đương lượng), Int 313 (79 mg, 0,29 mmol, 0,95 đương lượng), dioxan khô (2 mL), và trietyl amin (0,2 mL, 1,4 mmol, 4,7 đương lượng). Sau thời gian 16 giờ, hỗn hợp được liên kết với DCM (100 mL) và H_3PO_4/NaH_2PO_4 chứa nước (1M, 100 mL) trong phễu tách. Pha hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước muối (100 mL), và được làm khô trên $MgSO_4$. Sau khi lọc, các chất dễ bay hơi được loại bỏ thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay để tạo ra sản phẩm mong muốn được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước ii)

Bình áp suất được nạp axit được tổng hợp trong bước i) (0,92 mol), DCM (10 mL), và được làm mát trong NaCl/bồn nước đá (-20°C). Isobuten (3,06 g, 54,5 mmol, 59 đương lượng) được ngưng tụ thành dung dịch lạnh, và được cô H_2SO_4 (0,1 mL, 1,8 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung vào. Bình được bịt kín mít, và sau đó bồn nước lạnh được loại bỏ. Sau thời gian 16 giờ, bình được làm mát trong NaCl/bồn nước đá (-20°C), và được để mở. Et_3N (1,0 mL, 7,2 mmol, 7,8 đương lượng) được bổ sung vào, và bồn nước lạnh được loại bỏ. Ngay khi tất cả các chất dễ bay hơi được bay hơi, hỗn hợp được liên kết với H_2O (100 mL) và DCM (100 mL) trong phễu riêng, và được khuấy. Pha hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước muối (100 mL) và được làm khô trên $MgSO_4$. Sau khi lọc, các chất dễ bay hơi được loại bỏ khỏi phần lọc thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (EtOAc/DCM 1:4), tạo ra hợp chất mong muốn Int 317.

2.38. Int 318



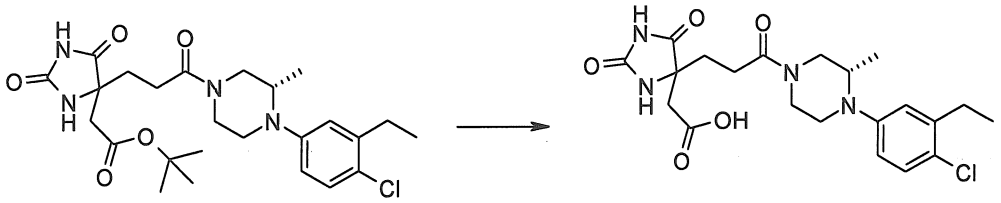
Bước i)

Natri tetraborohydrua (345 mg, 9,1 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa 5-bromo-2-clo-benzaldehyt (1,0 g, 4,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong EtOH (12,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được được cho phép khuấy ở r.t. trong thời gian 40 phút. Nước và EtOAc được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được được chiết ba lần với EtOAc. Các pha hữu cơ được liên kết, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc *in vacuo* tạo ra hợp chất trung gian mong muốn.

Bước ii)

Dietylaminolưu huỳnh triflorua (393 µL, 2,7 mmol, 2,0 đương lượng) được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa rượu 5-bromo-2-clobenzyl (200 mg, 1,4 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM (2 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp tạo thành được cho phép làm ấm đến r.t. trong thời gian 1 giờ 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khô và được hấp thụ trong DCM. Dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được bổ sung cẩn thận vào và các lớp được tách ra. Các lớp hữu cơ liên kết được rửa 3 lần với nước, được làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc, được cô *in vacuo* tạo ra sản phẩm mong muốn được sử dụng như vậy trong bước tiếp theo.

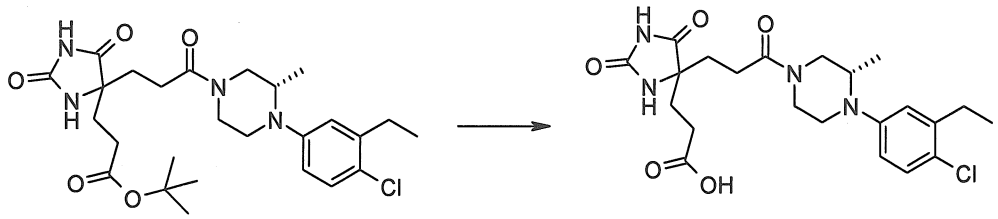
2.39. Hợp chất 471



Bình tam giác được nạp Int 315 (28mg, 0,06 mmol, 1,0 đương lượng) và dung dịch chứa HCl trong dioxan (4N) (1mL) được bổ sung vào, và bước khuấy được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, dung dịch chứa $NaHCO_3$ được bổ sung vào và được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được liên kết và được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô được tinh chế

bằng phương pháp sắc ký nhanh trên silicagel (DCM/MeOH từ 100/0 đến 92/8) để tạo ra axit carboxylic mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 450; m/z MW (được quan sát): 451-453 (M+H).

2.40. Hợp chất 477



Bình tam giác được nạp Hợp chất 475 (68 mg, 0,013 mmol, 1,0 đương lượng) và dung dịch chứa HCl trong dioxan (4,0M, 10 mL, 40 mmol, 300 đương lượng). Bình tam giác được đậy bằng máy tạo bọt khí dầu và được làm sạch từ từ bằng dòng khí N_2. Sau thời gian 64 giờ, các chất dễ bay hơi được loại bỏ thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay, và cặn được hòa tan trong dung dịch chứa HCl trong dioxan (4,0M, 10 mL, 40 mmol, 300 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng được để khuấy ở r.t. trong thời gian 40 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ thông qua thiết bị bay hơi kiểu quay. Cặn được hòa tan trong DMSO và được tinh chế bằng LC-MS điều chế tạo ra sản phẩm mong muốn. LCMS: MW (được tính toán): 464; m/z MW (được quan sát): 465 (M+H).

2.41. (5S)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metoxymetyl-imidazolidin-2,4-dion (Hợp chất 455): phân tách không đối xứng bằng SFC

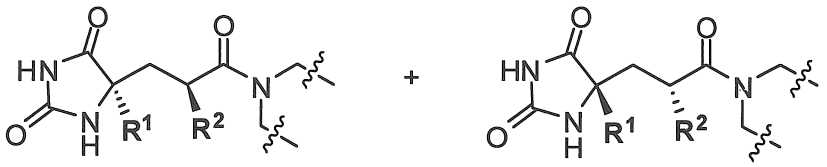
Hợp chất 432 được tinh chế bằng SFC sử dụng các điều kiện sau đây:

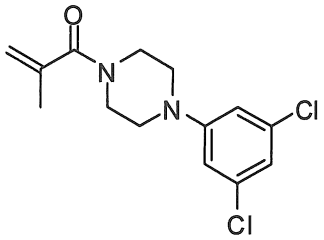
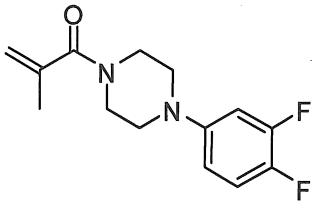
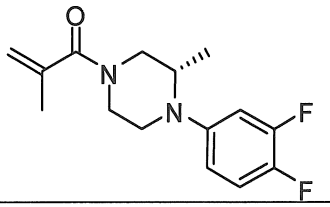
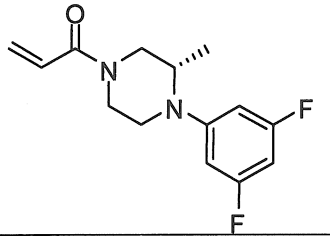
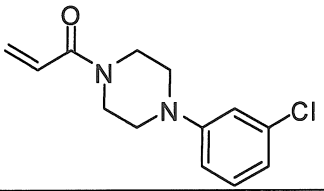
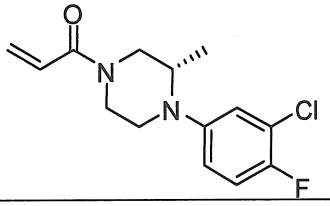
- Thiết bị: Waters Thar SFC prep100
- Cột: Chiralpak IA (20 x 250mm), 5uM
- Pha động: EtOH 35% đẳng dòng và 65% CO_2,
- Tốc độ dòng: 100 mL/phút

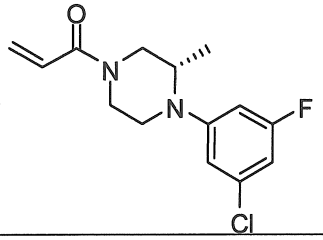
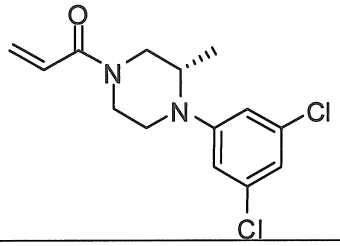
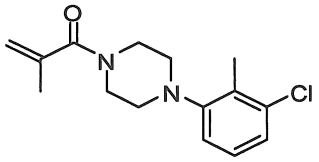
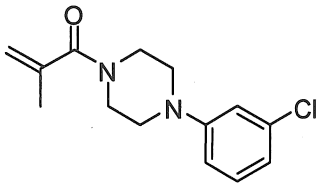
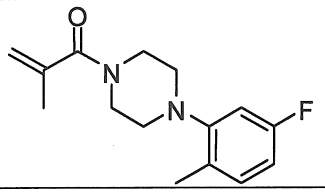
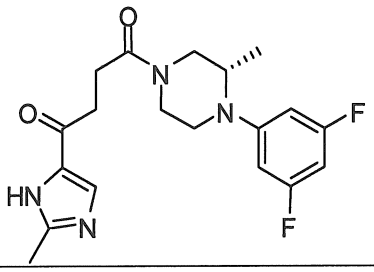
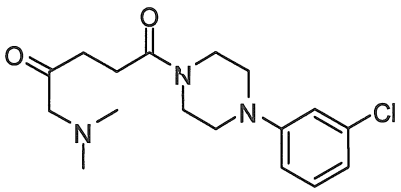
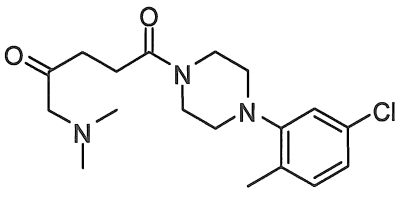
Hợp chất 432 (1,372 g) được hòa tan trong EtOH (70 mL) (xấp xỉ 20 mg/mL), Thể tích phun 1500µL làm cân bằng để nạp 30mg trên cột mỗi lần phun, tổng số các ngăn xếp: 49. Bước tinh chế này tạo ra sản phẩm mong muốn Hợp chất 455 dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn.

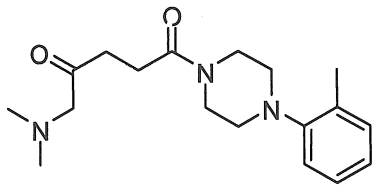
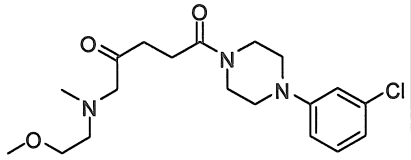
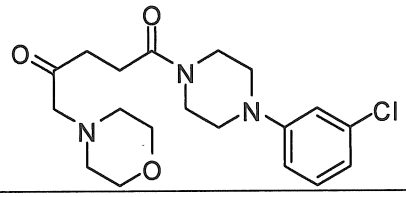
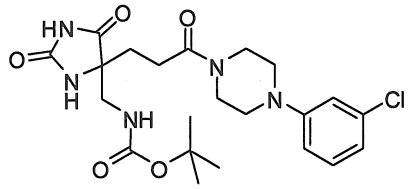
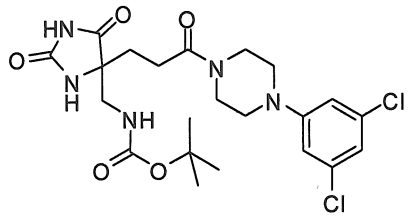
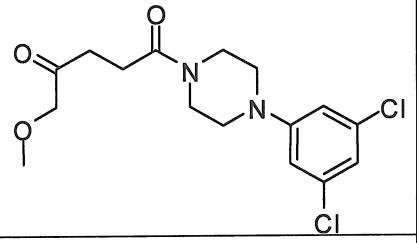
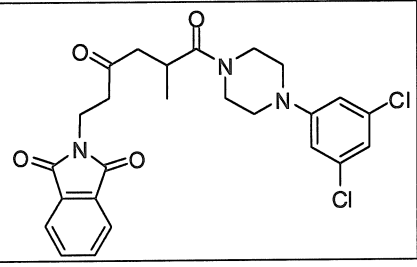
Bảng II. Hợp chất trung gian minh họa cho sự tổng hợp các hợp chất minh họa theo sáng chế

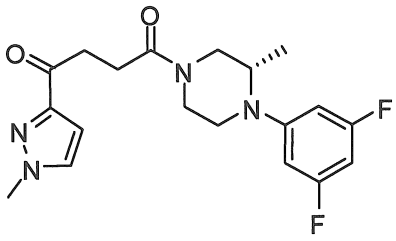
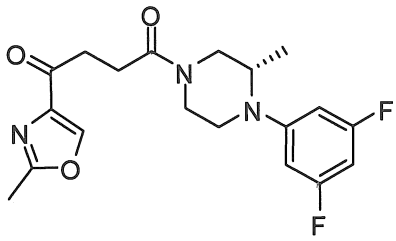
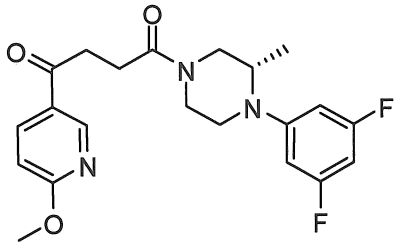
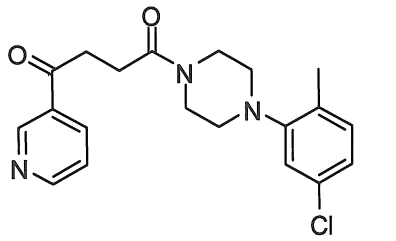
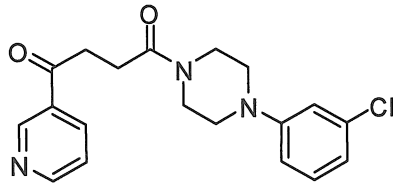
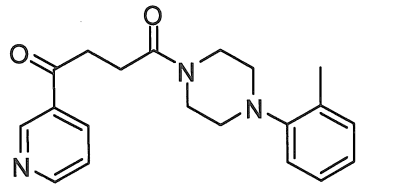
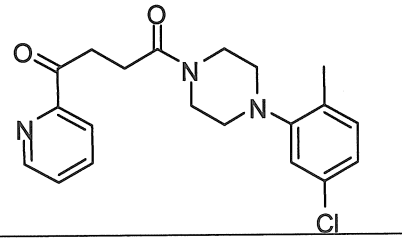
trans:

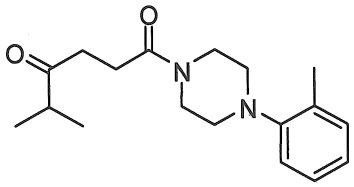
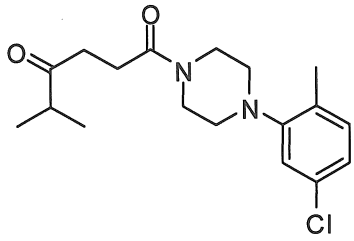
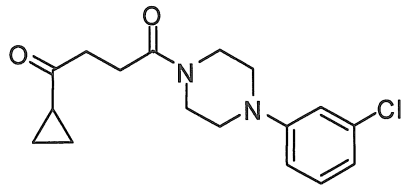
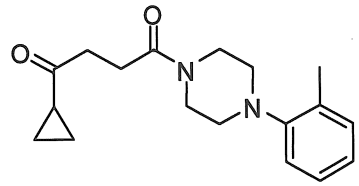
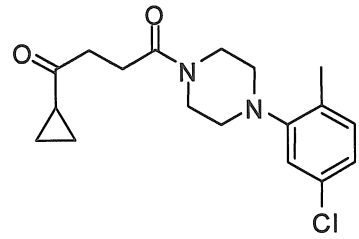
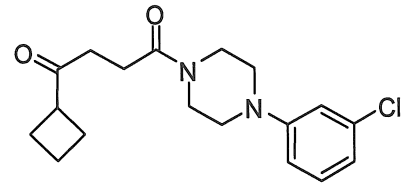


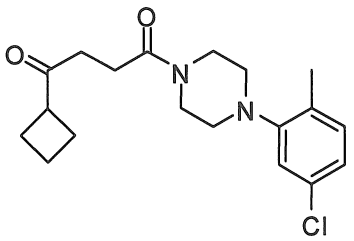
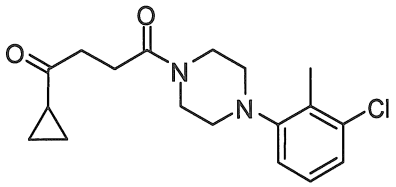
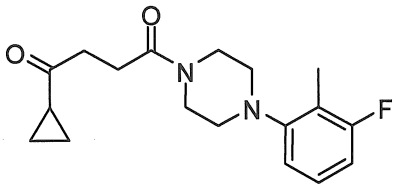
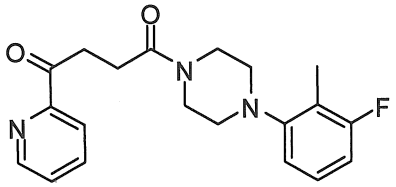
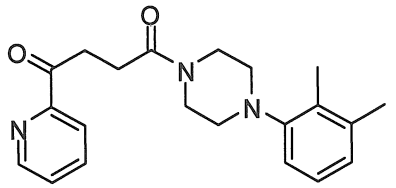
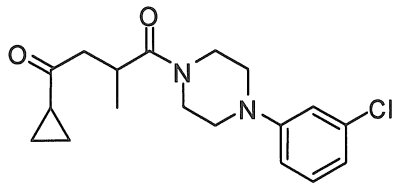
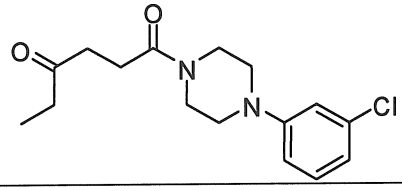
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
001		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-prop-2-en-1-on	D1a	2-metyl-acryloyl clorua + 1-(3,5-diclophenyl)piperazin	299	299 - 301
002		1-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-prop-2-en-1-on	D1a	2-metyl-acryloyl clorua + 1-(3,4-diflophenyl)piperazin	266	267
003		1-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-prop-2-en-1-on	D1a	2-metyl-acryloyl clorua + Int 199	280	281
004		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on	D1a	Acryloyl clorua + Int 207	266	267
005		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on	D1a	Acryloyl clorua + 1-(3-clophenyl)piperazin	251	N.A.
006		1-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on	D1a	Acryloyl clorua + Int 198	283	283-285

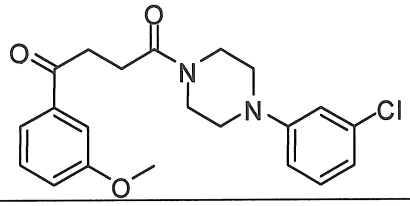
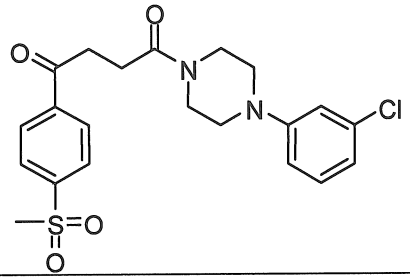
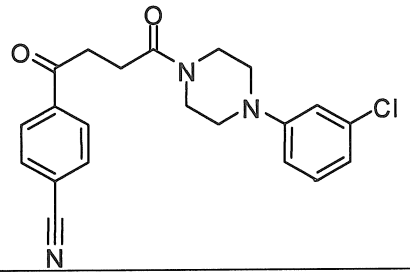
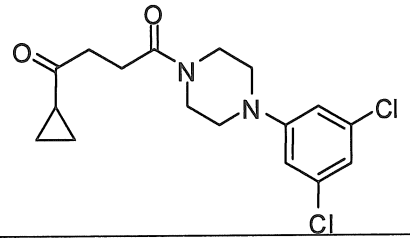
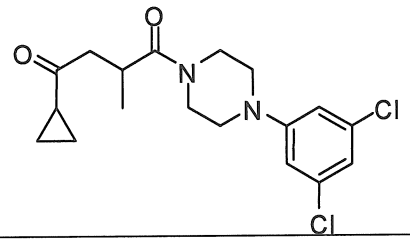
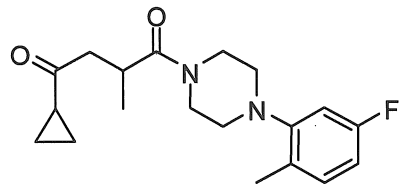
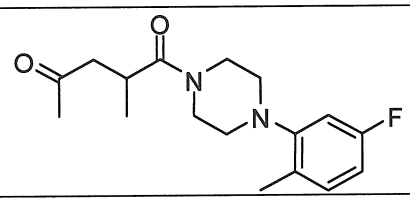
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
007		1-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on	D1a	Acryloyl clorua + Int 206	283	283-285
008		1-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]prop-2-en-1-on	D1a	Acryloyl clorua + Int 197	299	299-301
009		1-[4-(3-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-prop-2-en-1-on	D1b	2-metyl-acryloyl clorua + Int 196	279	279-281
010		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-prop-2-en-1-on	D1a	2-metyl-acryloyl clorua + 1-(3-clo phenyl) piperazin	265	N.A.
011		1-[4-(5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-prop-2-en-1-on	D1a	2-metyl-acryloyl clorua + Int 204	262	N.A.
012		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(2-metyl-1H-imidazol-5-yl)butan-1,4-dion	D2a	2-metyl-1H-imidazol-4-carbal dehyt + Int 004	376	377
013		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-5-(dimetylamino)pentan-1,4-dion	H2	Int 178 + 1-(3-clo phenyl) piperazin	338	N.A.
014		1-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-5-(dimetylamino)pentan-1,4-dion	H2	Int 178 + 1-(5-clo-2-metyl phenyl)-piperazin	352	N.A.

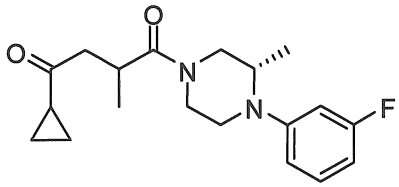
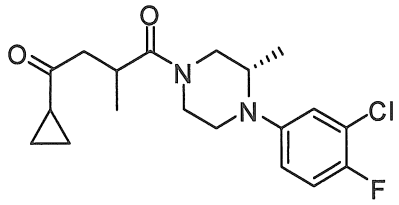
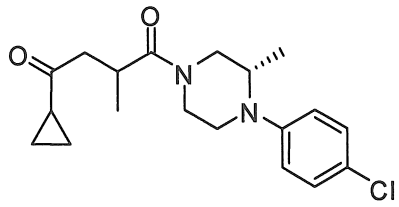
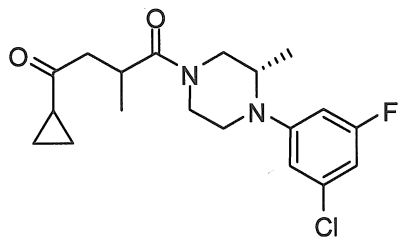
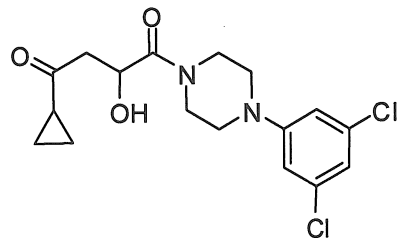
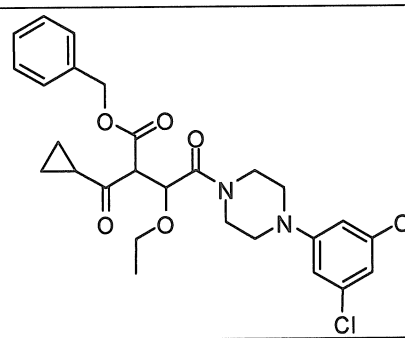
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
015		5-(dimetylamino)-1-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]pentan-1,4-dion	H2	Int 178 + 1-(o-tolyl) piperazin dihydrocloru a	317	N.A.
016		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-5-[2-metoxyetyl(metyl)amino]pentan-1,4-dion	H2	Int 130 + 1-(3-clo phenyl) piperazin	382	N.A.
017		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-5-morpholino-pentan-1,4-dion	H2	Int 131 + 1-(3-clo phenyl) piperazin	380	N.A.
018		tert-butyl N-[[4-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]metyl]carbamat	F	Int 127	480	N.A.
019		tert-butyl N-[[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]metyl]carbamat	F	Int 128	514	N.A.
020		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-5-metoxy-pentan-1,4-dion	H2	Int 177 + 1-(3,5-diclophenyl) piperazin	359	359-361
021		2-[6-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-5-metyl-3,6-dioxo-hexyl]isoindolin-1,3-dion	D2a	Int 001 + 3-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-propionaldehyt	502	502-504-506

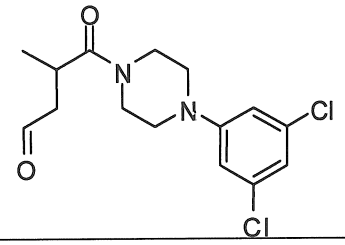
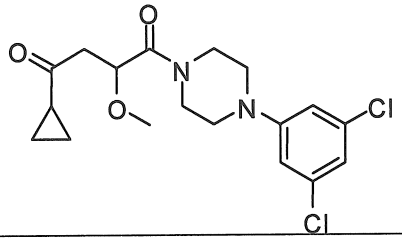
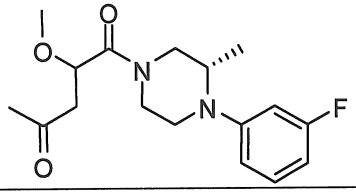
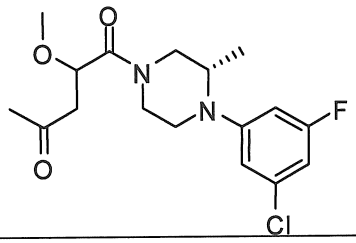
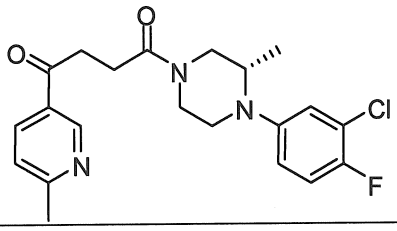
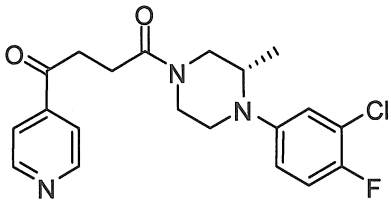
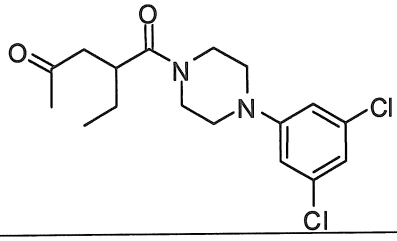
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
022		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(1-metylpyrazol-3-yl)butan-1,4-dion	D2a	Int 004 + 1-metyl-1H-pyrazol-3-carbaldehyt	376	377
023		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(2-metyloxazol-4-yl)butan-1,4-dion	D2a	Int 004 + 2-metyl-oxazol-4-carbaldehyt	377	378
024		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(6-metoxy-3-pyridyl)butan-1,4-dion	D2a	Int 004 + 6-Metoxy-pyridin-3-carbaldehyt	403	404
025		1-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-4-(3-pyridyl)butan-1,4-dion	H1	axit 4-oxo-4-pyridin-3-yl-butyric + 1-(5-clo-2-metylphenyl)-piperazin	372	372-374
026		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-4-(3-pyridyl)butan-1,4-dion	H1	axit 4-oxo-4-pyridin-3-yl-butyric + 1-(3-clophenyl)piperazin	358	358-360
027		1-[4-(o-tolyl) piperazin-1-yl]-4-(3-pyridyl)butan-1,4-dion	H1	axit 4-oxo-4-pyridin-3-yl-butyric + 1-(o-tolyl)piperazin dihydrocloru a	337	338
028		1-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H1	axit 4-oxo-4-pyridin-2-yl-butyric + 1-(5-clo-2-metylphenyl)-piperazin	372	372-374

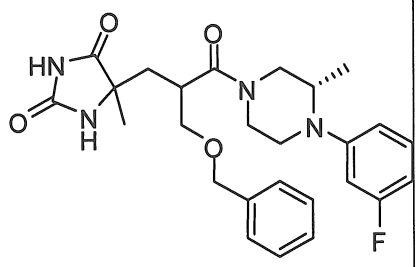
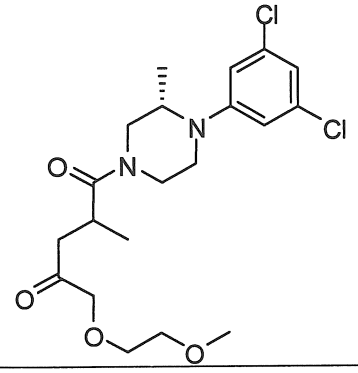
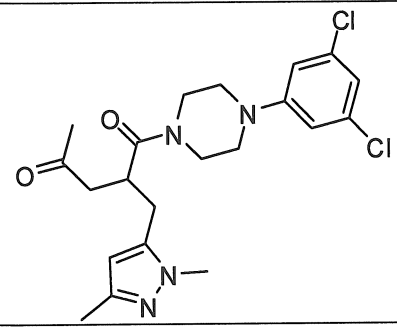
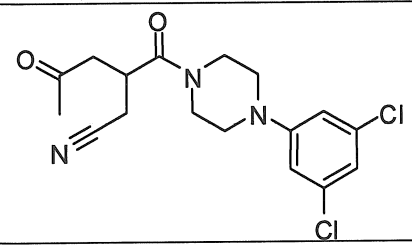
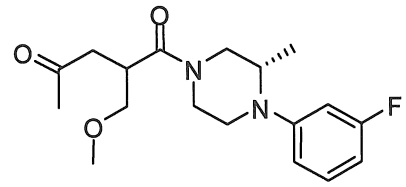
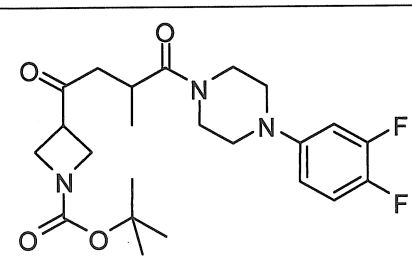
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
029		5-metyl-1-[4-(o-tolyl) piperazin-1-yl]hexan-1,4-dion	H3	axit 5-metyl-4-oxohexanoic + 1-(o-tolyl)piperazin dihydrocloua	302	N.A.
030		1-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-5-metyl-hexan-1,4-dion	H3	axit 5-metyl-4-oxohexanoic + 1-(5-clo-2-metylphenyl)-piperazin	337	N.A.
031		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-4-xyclopropyl-butan-1,4-dion	H3	axit 4-xyclopropyl-4-oxobutyric + 1-(3-clophenyl)piperazin	321	N.A.
032		1-xyclopropyl-4-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]butan-1,4-dion	H3	axit 4-xyclopropyl-4-oxobutyric + 1-(o-tolyl)piperazin dihydrocloua	300	N.A.
033		1-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-4-xyclopropyl-butan-1,4-dion	H3	axit 4-xyclopropyl-4-oxobutyric + 1-(5-clo-2-metylphenyl)-piperazin	335	N.A.
034		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-4-xyclobutyl-butan-1,4-dion	H3	axit 4-xyclobutyl-4-oxo-butyric + 1-(3-clophenyl)piperazin	335	335-337

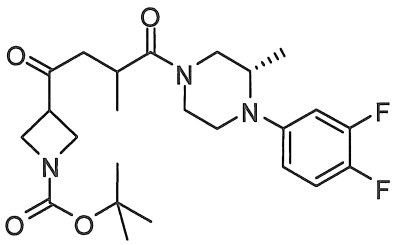
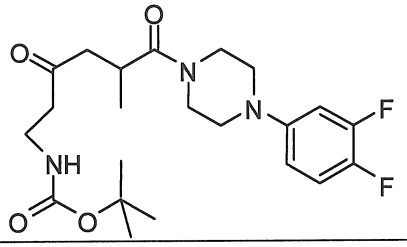
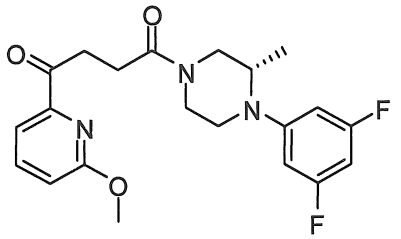
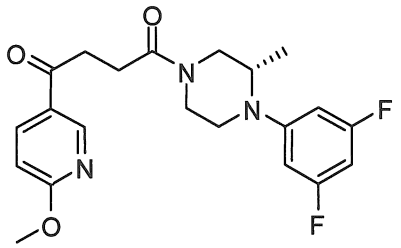
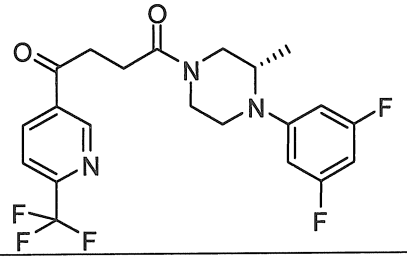
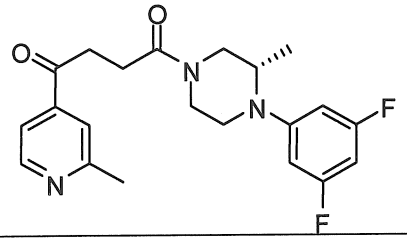
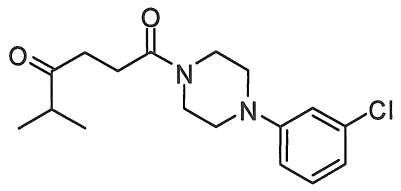
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
035		1-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-4-xyclobutyl-butan-1,4-dion	H3	axit 4-xyclobutyl-4-oxo-butyric + 1-(5-clo-2-metylphenyl)-piperazin	349	349-351
036		1-[4-(3-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-4-xyclopropyl-butan-1,4-dion	H3	axit 4-xyclopropyl-4-oxobutyric + 1-(3-clo-2-metylphenyl)-piperazin	335	N.A.
037		1-xyclopropyl-4-[4-(3-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]butan-1,4-dion	H3	axit 4-xyclopropyl-4-oxobutyric + 1-(3-flo-2-metylphenyl)-piperazin	318	N.A.
038		1-[4-(3-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H3	axit 4-oxo-4-pyridin-2-yl-butyric + 1-(3-flo-2-metylphenyl)-piperazin	355	N.A.
039		1-[4-(2,3-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H3	axit 4-oxo-4-pyridin-2-yl-butyric + 1-(2,3-dimetyl-phenyl)-piperazin	351	N.A.
040		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-4-xyclopropyl-2-metyl-butan-1,4-dion	D2b	Int 010 + xyclopropan carboxaldehyt	335	335-337
041		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]hexan-1,4-dion	D2b	Int 005 + propanal	309	N.A.

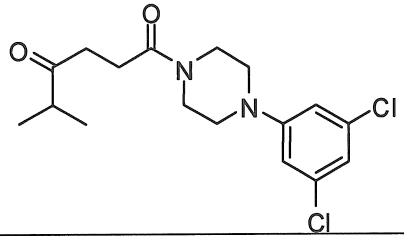
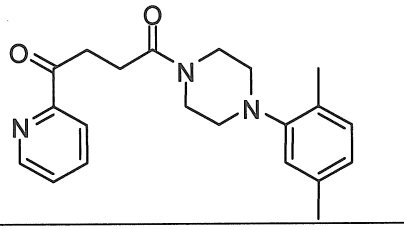
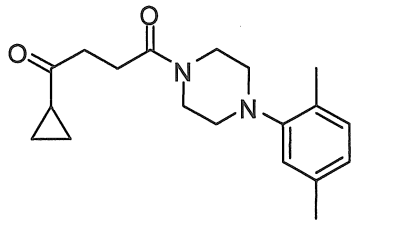
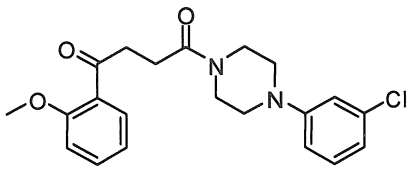
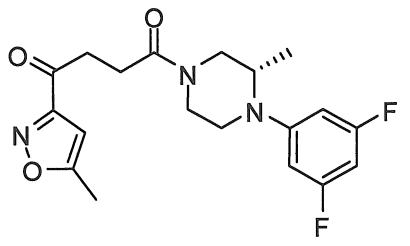
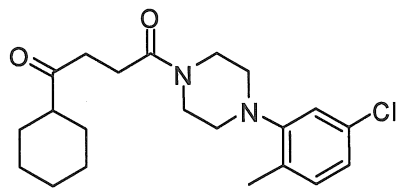
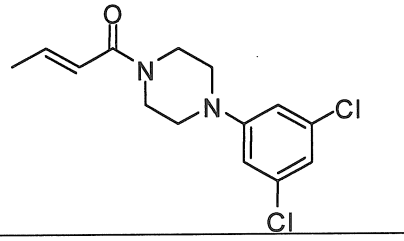
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
042		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-4-(3-metoxyphenyl)butan-1,4-dion	D2b	Int 005 + 3-Metoxy benzaldehyt	387	387-389
043		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-4-(4-metylsulfonylphenyl)butan-1,4-dion	D2b	Int 005 + 4-metylsulphonyl benz aldehyt	435	435-437
044		4-[4-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-4-oxo-butanoyl]benzonitril	D2a	Int 005 + 4-xyano benzaldehyt	382	382-384
045		1-xyclopropyl-4-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]butan-1,4-dion	H3	axit 4-xyclopropyl-4-oxobutyric + 1-(3,5-diclophenyl) piperazin	355	N.A.
046		4-xyclopropyl-1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-butan-1,4-dion	D2b	Int 001 + xyclopropan carboxaldehyt	369	369-371
047		4-xyclopropyl-1-[4-(5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-butan-1,4-dion	D2b	Int 011 + xyclopropan carboxaldehyt	332	333
048		1-[4-(5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-pentan-1,4-dion	D2b	Int 011 + axetaldehyt	306	307

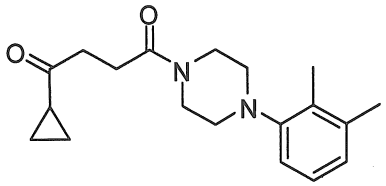
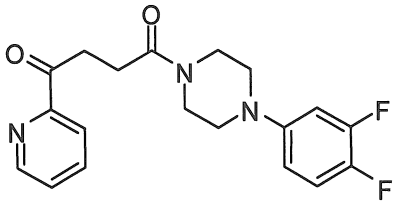
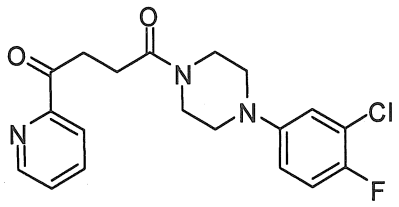
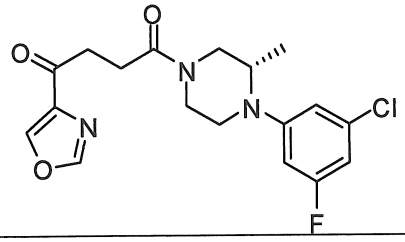
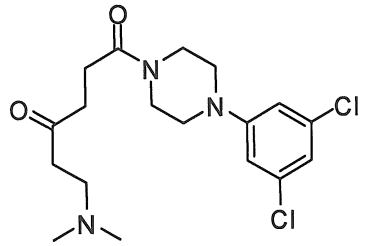
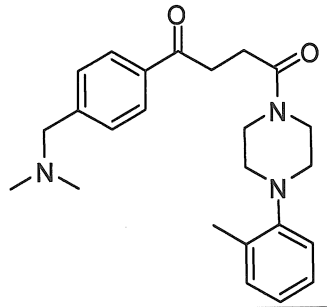
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
049		4-xyclopropyl-1-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-butan-1,4-dion	H3	Int 155 + Int 202	332	333
050		1-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-xyclopropyl-2-metyl-butan-1,4-dion	H3	Int 155 + Int 198	367	367-369
051		1-[(3S)-4-(4-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-xyclopropyl-2-metyl-butan-1,4-dion	H3	Int 155 + Int 205	349	349-351
052		1-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-xyclopropyl-2-metyl-butan-1,4-dion	H3	Int 155 + Int 206	367	367-369
053		4-xyclopropyl-1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-hydroxy-butan-1,4-dion	2.14	Xyclopropan cacbonyl clorua + axit Meldrum + rượu benzyl + crotonyl clorua + 3,5-diclophenyl piperazin	371	N.A.
054		benzyl 2-(xyclopropancacbonyl)-4-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-etoxy-4-oxo-butanoat	2.14	Xyclopropan cacbonyl clorua + axit Meldrum + rượu benzyl + crotonyl clorua + 3,5-diclophenyl piperazin	533	N.A.

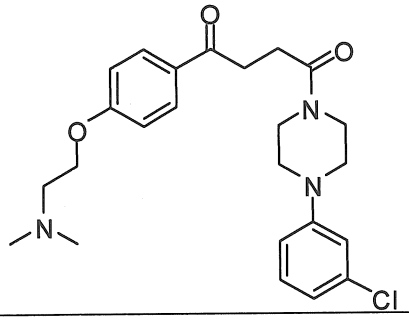
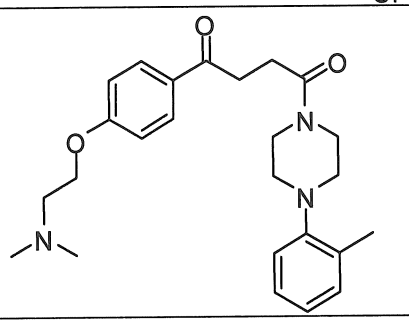
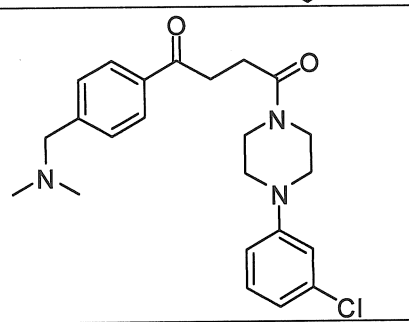
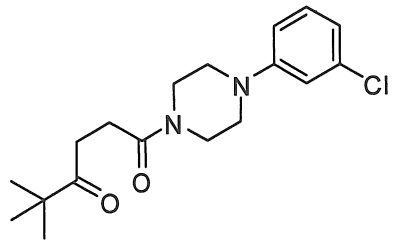
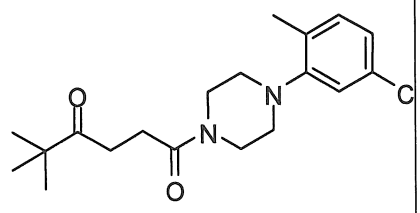
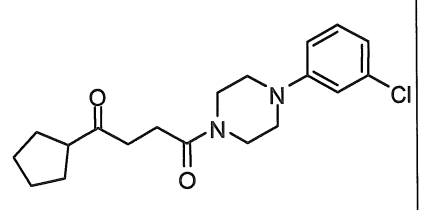
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
055		4-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-metyl-4-oxo-butanal	D4	Int 124	329	329-331
056		4-xyclopropyl-1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metoxy-butan-1,4-dion	2.15	Int 054	385	N.A.
057		1-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metoxy-pentan-1,4-dion	D4	Int 125	322	N.A.
058		1-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metoxy-pentan-1,4-dion	D4	Int 126	357	N.A.
059		1-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(6-metyl-3-pyridyl)butan-1,4-dion	D2c	Int 006 + 6-metyl-pyridin-3-carbaldehyt	404	404-406
060		1-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(4-pyridyl)butan-1,4-dion	D2c	Int 006 + Pyridin-4-carbaldehyt	390	390-392
061		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-etyl-pentan-1,4-dion	H2	Int 190 + 1-(3,5-diclophenyl) piperazin	357	357-359

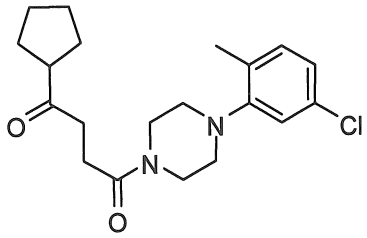
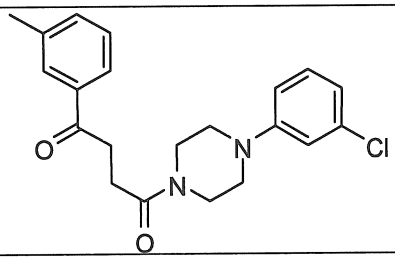
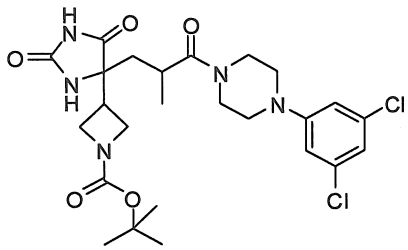
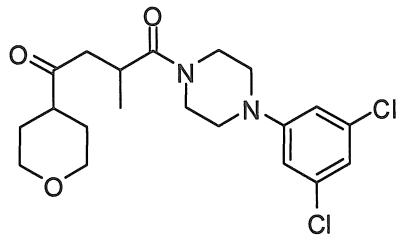
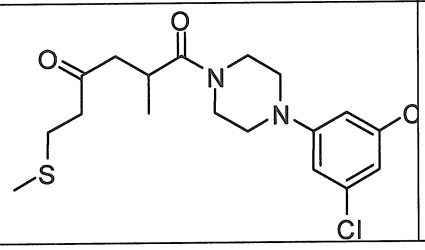
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
062	 *trans*	5-[2-(benzyloxymetyl)-3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion	H2	Int 135 + Int 202	483	N.A.
063		1-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-5-(2-metoxyetoxy)-2-metyl-pentan-1,4-dion	H2	Int 185 + Int 197	431	431-433
064		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-[(2,5-dimetylpyrazol-3-yl)metyl]pentan-1,4-dion	E	Int 121 + 5-Clometyl-1,3-dimetyl-1H-pyrazol	437	437-439
065		3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-cacbonyl]-5-oxo-hexannitril	E	Int 121 + Bromo-axetonitril	368	368-370
066		1-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-(metoxymetyl)pentan-1,4-dion	E	Int 122 + Bromo-metoxy-metan	336	337
067		tert-butyl 3-[4-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-3-metyl-4-oxo-butanoyl]azetidin-1-carboxylat	D2b	Int 002 + 1-Boc-3-azetidincarboxaldehyt	452	453

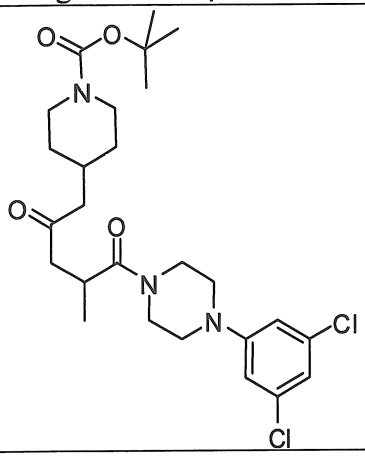
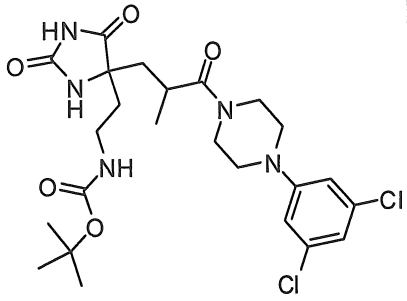
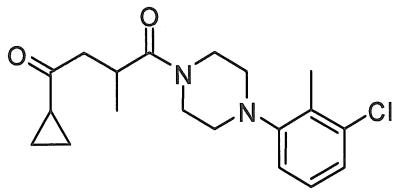
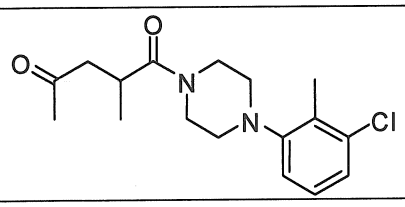
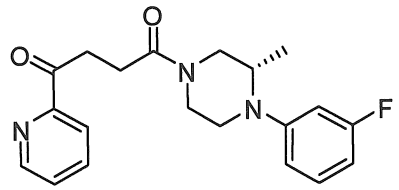
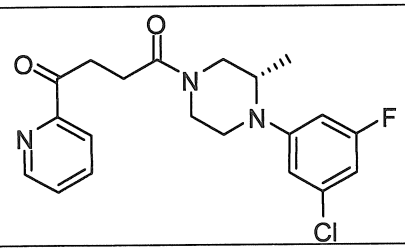
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
068		tert-butyl 3-[4-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-metyl-4-oxo-butanoyl]azetidin-1-carboxylat	D2b	Int 003 + 1-Boc-3-azetidincarboxaldehyt	466	467
069		tert-butyl N-[6-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-5-metyl-3,6-dioxo-hexyl]carbamat	H2	Int 191 + 1-(3,4-diflophenyl) piperazin	440	441
070		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(6-metoxy-2-pyridyl)butan-1,4-dion	D2a	Int 004 + 6-Metoxy-pyridin-2-carbaldehyt	403	404
071		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(6-metoxy-3-pyridyl)butan-1,4-dion	D2a	Int 004 + 6-Metoxy-pyridin-3-carbaldehyt	403	404
072		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-[6-(triflometyl)-3-pyridyl]butan-1,4-dion	D2a	Int 004 + 6-Triflometyl-pyridin-3-carbaldehyt	441	442
073		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(2-metyl-4-pyridyl)butan-1,4-dion	D2a	Int 004 + 2-metyl-pyridin-4-carbaldehyt	387	388
074		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-5-metyl-hexan-1,4-dion	H3	axit 5-metyl-4-oxohexanoic + 1-(3-clophenyl)piperazin	323	323-325

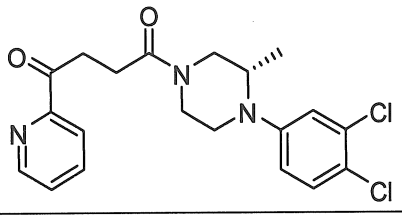
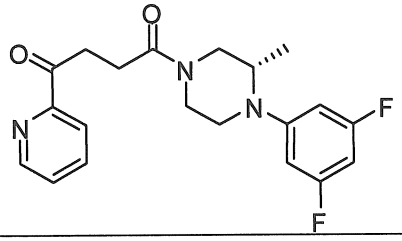
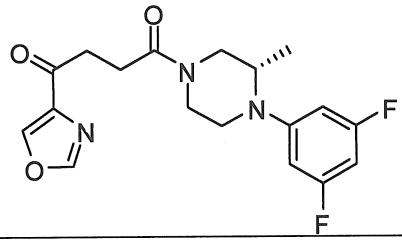
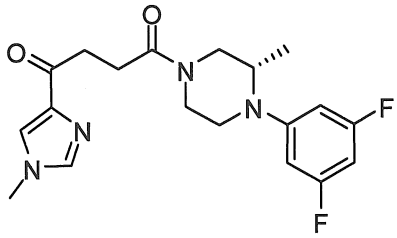
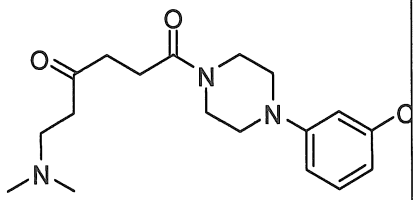
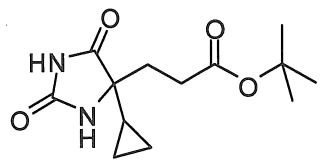
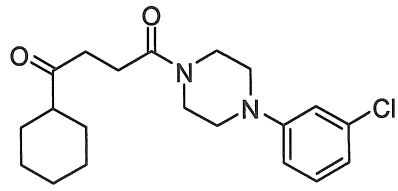
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
075		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-5-metyl-hexan-1,4-dion	H3	axit 5-metyl-4-oxohexanoic + 1-(3,5-diclophenyl) piperazin	357	357-359
076		1-[4-(2,5-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H1	axit 4-oxo-4-pyridin-2-yl-butyric + 1-(2,5-dimetylphenyl)piperazin	351	352
077		1-xyclopropyl-4-[4-(2,5-dimetylphenyl)piperazin-1-yl]butan-1,4-dion	H1	axit 4-xyclopropyl-4-oxo-butyric + 1-(2,5-dimetylphenyl)piperazin	314	315
078		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-4-(2-metoxyphenyl)butan-1,4-dion	H2	axit 4-(2-metoxyphenyl)-4-oxobutyric + 1-(3-clophenyl)piperazin	387	387-389
079		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(5-metylisoxazol-3-yl)butan-1,4-dion	D2a	Int 004 + 5-metylisoxazol-3-carboxaldehyt	377	378
080		1-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-4-xyclohexyl-butan-1,4-dion	H3	axit 4-xyclohexyl-4-oxobutyric + 1-(5-clo-2-metylphenyl)-piperazin	377	377-379
081		(E)-1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]but-2-en-1-on	D1	crotonyl clorua + 3,5-diclo phenyl piperazin	299	N.A.

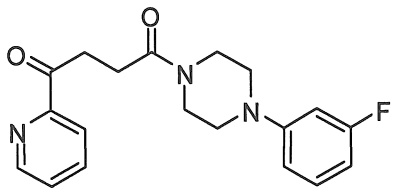
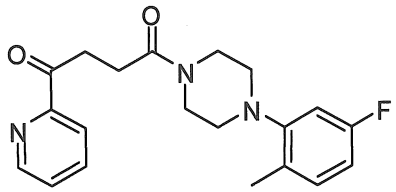
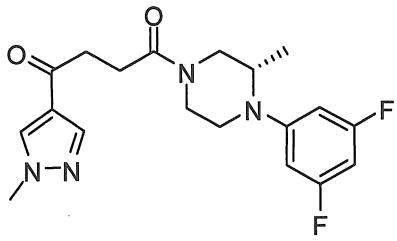
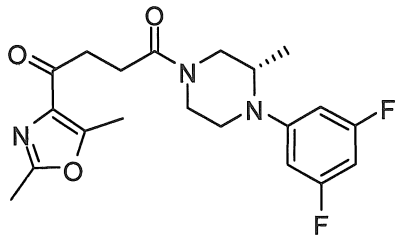
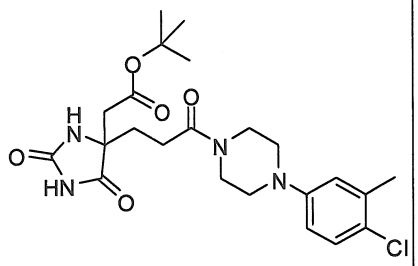
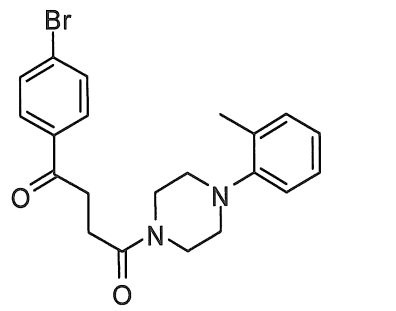
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
082		1-xyclopropyl-4-[4-(2,3-dimetyl phenyl)piperazin -1-yl]butan-1,4-dion	H1	axit 4-xyclopropyl-4-oxo-butyric + 1-(2,3-dimetylphen yl)piperazin	314	N.A.
083		1-[4-(3,4-diflophenyl) piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H1	axit 4-oxo-4-pyridin-2-yl-butyric + 1-(3,4-diflophenyl) piperazin	359	360
084		1-[4-(3-clo-4-flo-phenyl) piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H1	axit 4-oxo-4-pyridin-2-yl-butyric + 1-(3-clo-4-flophenyl)pi perazin dihydrocloru a	376	376-378
085		1-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-oxazol-4-yl-butan-1,4-dion	D2a	Int 007 + Oxazol-4-carbaldehyt	380	380-382
086		1-[4-(3,5-diclophenyl) piperazin-1-yl]-6-(dimetylamino)h exan-1,4-dion	H1	axit 6-dimetylamin o-4-ketohexanoi c hydroclorua + 1-(3,5-diclophenyl) piperazin	386	386-388-390
087		1-[4-(dimetylamino metyl)phenyl]-4-[4-(o-tolyl) piperazin-1-yl] butan-1,4-dion	D7	Int 117	394	395

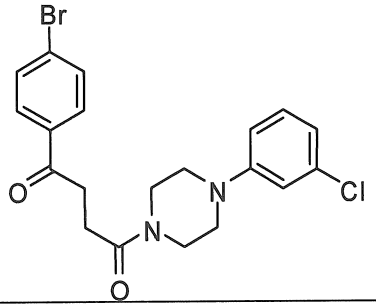
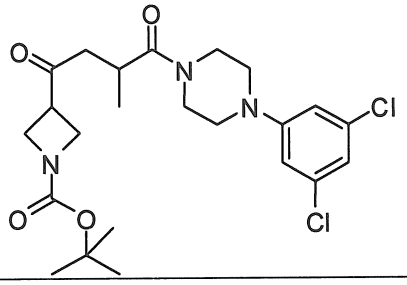
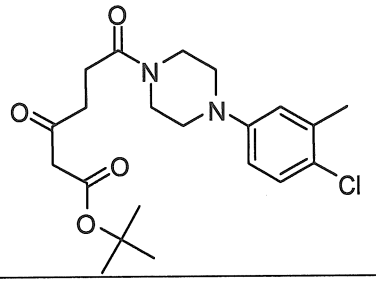
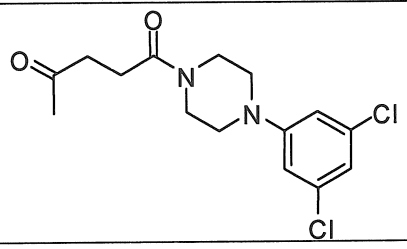
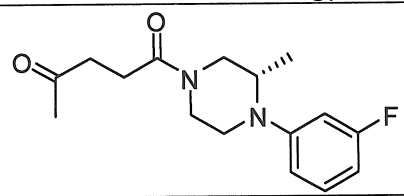
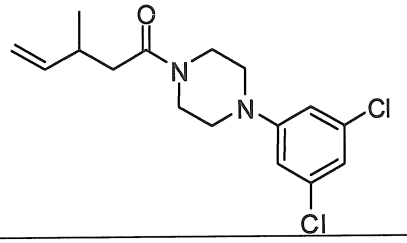
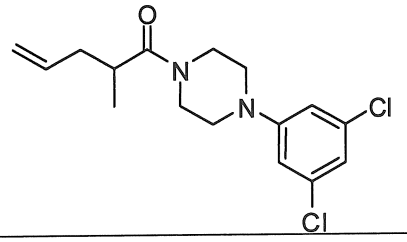
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
088		1-[4-(3-clo phenyl)piperazin -1-yl]-4-[4-(2-dimetylamino etyloxy)phenyl] butan-1,4-dion	H1	Int 189 + 1-(3-clophenyl)pi perazin	444	444-446
089		1-[4-(2-dimetylaminoety loxy)phenyl]-4-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]butan-1,4-dion	H1	Int 189 + 1-(o-tolyl)piperaz in dihydrocloru a	424	425
090		1-[4-(3-clophenyl)pipera zin-1-yl]-4-[4-(dimetylaminom etyl)phenyl]buta n-1,4-dion	D7	Int 118	414	414-416
091		1-[4-(3-clophenyl)pipera zin-1-yl]-5,5-dimetyl-hexan-1,4-dion	H1	axit 5,5-dimetyl-4-oxo-hexanoic + 1-(3-clophenyl)pi perazin	337	337-339
092		1-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl) piperazin-1-yl]-5,5-dimetyl-hexan-1,4-dion	H1	axit 5,5-dimetyl-4-oxo-hexanoic + 1-(5-clo-2-metylphenyl)-piperazin	351	351-353
093		1-[4-(3-clophenyl)pipera zin-1-yl]-4-xyclopentyl-butan-1,4-dion	H1	axit 4-xyclopentyl-4-oxo-butyric + 1-(3-clophenyl)pi perazin	349	349-351

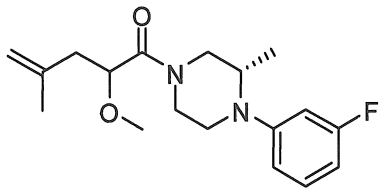
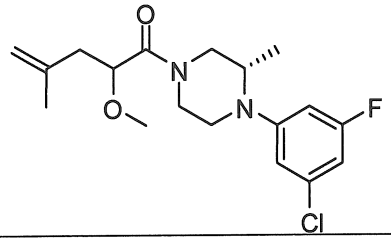
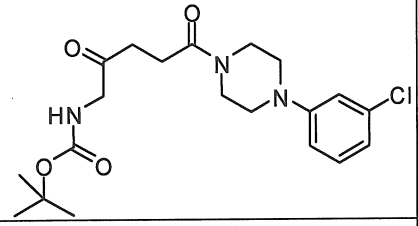
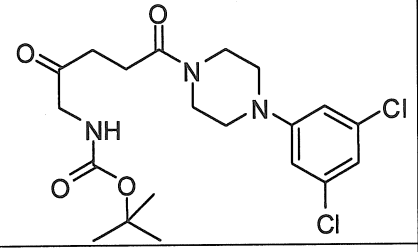
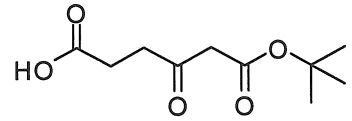
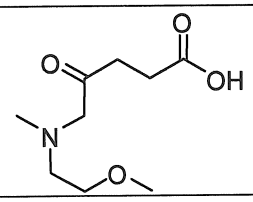
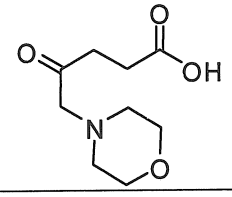
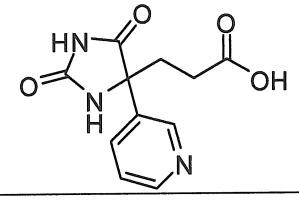
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
094		1-[4-(5-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-4-xyclopentyl-butan-1,4-dion	H1	axit 4-xyclopentyl-4-oxo-butyric + 1-(5-clo-2-metylphenyl)-piperazin	363	363-365
095		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-4-(m-tolyl)butan-1,4-dion	D2a	Int 005 + 3-metyl-benzaldehyt	371	371-373
096	 trans	tert-butyl 3-[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]azetidin-1-carboxylat	F	Int 119	554	554-556
097		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-4-tetrahydropyran-4-yl-butan-1,4-dion	D2b	Int 001 + Tetrahydro-pyran-4-carbaldehyt	413	413-415
098		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-6-metylsulfanyl-hexan-1,4-dion	D2b	Int 001 + 3-(Metylthio)propionaldehyt	403	403-405

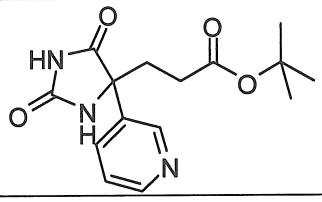
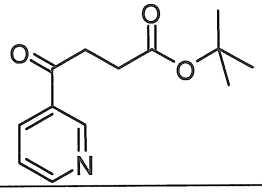
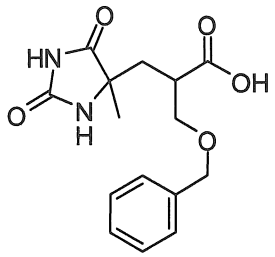
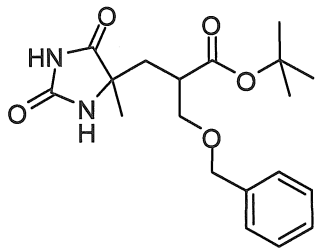
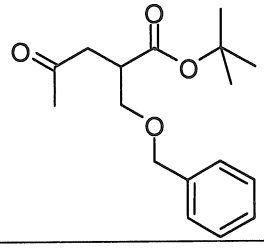
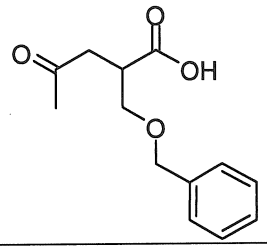
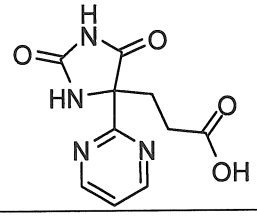
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
099		tert-butyl 4-[5-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-4-metyl-2,5-dioxo-pentyl]piperidin-1-carboxylat	D2b	Int 001 + tert-butyl este của axit 4-(2-oxo-etyl)-piperidin-1-carboxylic	527	527-529
100	 trans	tert-butyl N-[2-[4-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]etyl] carbamat	F	Int 150	542	542-544
101		1-[4-(3-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-4-xyclopropyl-2-metyl-butan-1,4-dion	D2b	Int 009 + xyclopropan carboxaldehyt	349	349-351
102		1-[4-(3-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-pentan-1,4-dion	D2b	Int 009 + Axetaldehyt	323	323-325
103		1-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H3	axit 4-oxo-4-pyridin-2ylbutyric + Int 202	355	356
104		1-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H3	axit 4-oxo-4-pyridin-2ylbutyric + Int 206	390	309-392

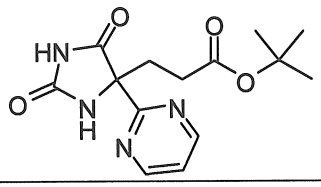
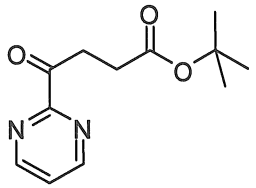
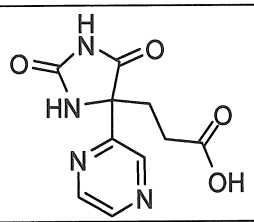
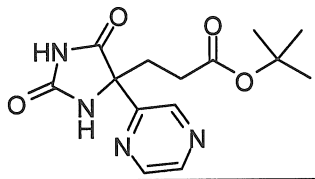
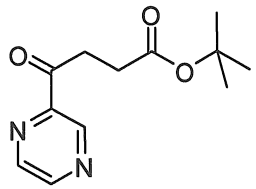
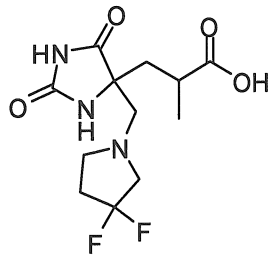
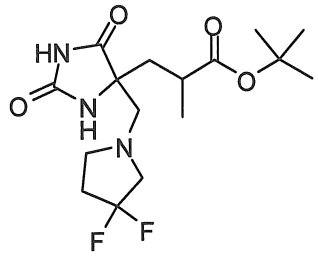
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
105		1-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H3	axit 4-oxo-4-pyridin-2ylbutyric + Int 201	406	406-408
106		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H3	axit 4-oxo-4-pyridin-2ylbutyric + Int 207	373	374
107		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-oxazol-4-yl-butan-1,4-dion	D2a	Int 004 + Oxazol-4-carbaldehyt	363	364
108		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(1-metylimidazol-4-yl)butan-1,4-dion	D2a	Int 004 + 1-metyl-1H-imidazol-4-carbaldehyt	376	377
109		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-6-(dimetylamino)hexan-1,4-dion	H1	axit 6-dimetylamino-4-ketohexanoic hydroclorua + 1-(3-clophenyl)piperazin	352	352 - 354
110		tert-butyl este của axit (S)-4-(3,5-di flo-phenyl) -3-metyl-piperazin-1-carboxylic	2.18	Int 290	268	N.A.
111		1-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-4-xyclohexyl-butan-1,4-dion	H3	axit 4-xyclohexyl-4-oxobutyric + 1-(3-clophenyl)piperazin	363	363-365

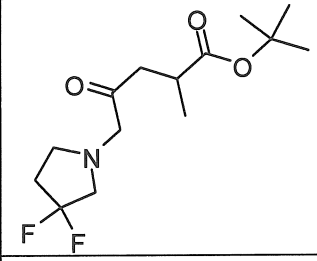
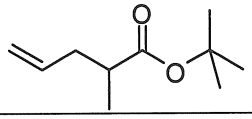
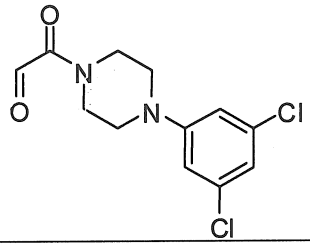
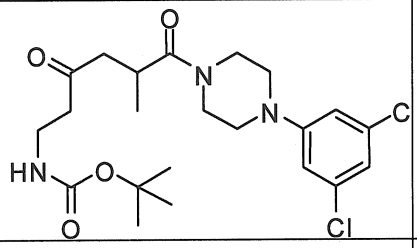
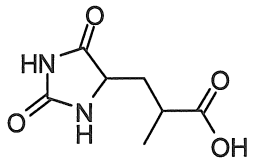
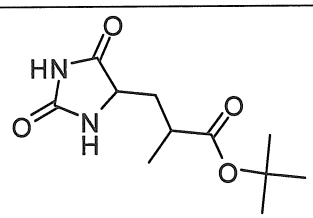
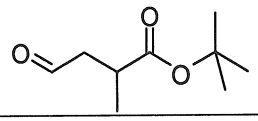
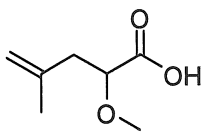
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
112		1-[4-(3-flophenyl)piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H1	axit 4-oxo-4-pyridin-2ylbutyric + 1-(3-flophenyl)piperazin	341	342
113		1-[4-(5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H1	axit 4-oxo-4-pyridin-2ylbutyric + Int 204	355	356
114		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(1-metylpyrazol-4-yl)butan-1,4-dion	D2a	Int 004 + 1-metyl-1H-pyrazol-4-carbaldehyt	376	377
115		1-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(2,5-dimetyloxazol-4-yl)butan-1,4-dion	D2a	Int 004 + 2,5-dimetyl-oxazol-4-carbaldehyt	391	392
116		tert-butyl 2-[4-[3-[4-(4-clo-3-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]axetat	F	Int 120	479	479
117		1-(4-bromophenyl)-4-[4-(o-tolyl)piperazin-1-yl]butan-1,4-dion	H1	axit 4-(4-bromo-phenyl)-4-oxo-butyric + 1-(o-tolyl)piperazin dihydrocloua	415	415-417

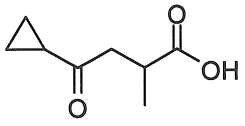
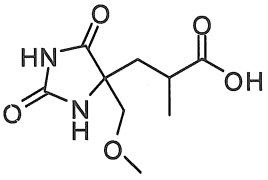
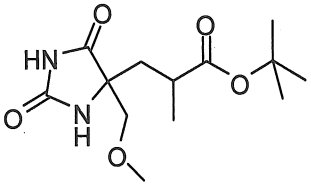
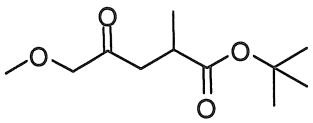
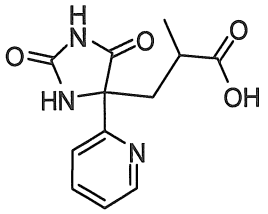
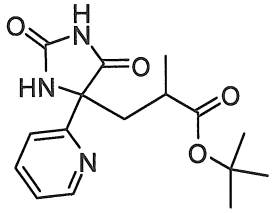
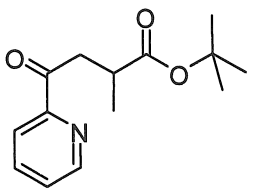
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
118		1-(4-bromophenyl)-4-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]butan-1,4-dion	H1	axit 4-(4-bromo-phenyl)-4-oxo-butyric + 1-(3-clophenyl)piperazin	436	435-437
119		tert-butyl 3-[4-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-metyl-4-oxo-butanoyl]azetidin-1-carboxylat	D2b	Int 001 + tert-butyl este của axit 3-formyl-azetidin-1-carboxylic	484	484-486
120		tert-butyl 6-[4-(4-clo-3-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-3,6-dioxo-hexanoat	H2	Int 129 + Int 284	409	409
121		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]pentan-1,4-dion	H2	axit levulinic + 1-(3,5-diclophenyl) piperazin	329	329-331
122		1-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]pentan-1,4-dion	H2	axit levulinic + Int 202	292	293
123		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-3-metyl-pent-4-en-1-on	H3	axit 3-metyl-4-pentenoic + 1-(3,5-diclophenyl) piperazin	327	N.A.
124		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-pent-4-en-1-on	H3	axit 2-metyl-4-pentenoic + 1-(3,5-diclophenyl) piperazin	327	327-329

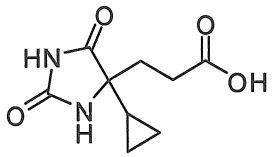
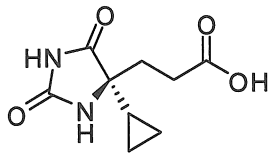
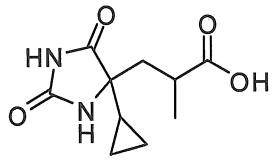
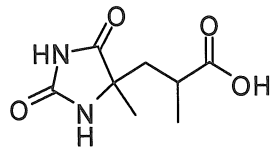
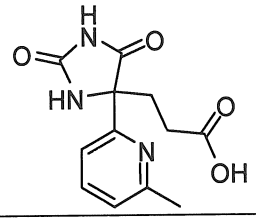
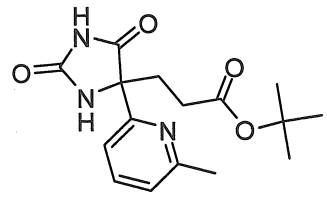
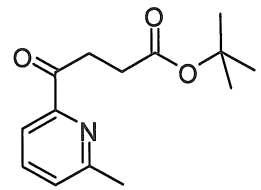
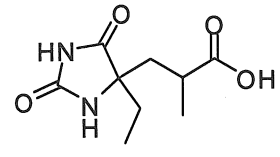
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
125		1-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metoxy-4-metyl-pent-4-en-1-on	H3	Int 154 + Int 202	320	321
126		1-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metoxy-4-metyl-pent-4-en-1-on	H3	Int 154 + Int 206	355	355-357
127		tert-butyl N-[5-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-2,5-dioxo-pentyl]carbamat	H2	Int 173 + 1-(3-clophenyl)piperazin	410	N.A.
128		tert-butyl N-[5-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2,5-dioxo-pentyl]carbamat	H2	Int 173 + 1-(3,5-diclophenyl) piperazin	444	N.A.
129		axit 6-tert-butoxy-4,6-dioxo-hexanoic	2.16	Anhydrit sucxinic + tertbutyl axetat	216	N.A.
130		axit 5-[2-metoxyetyl(metyl)amino]-4-oxo-pentanoic	D6	axit levulinic + (2-metoxy-etyl)-metyl-amin	203	N.A.
131		axit 5-morpholino-4-oxo-pentanoic	D6	axit levulinic + morpholin	201	N.A.
132		axit 3-[2,5-dioxo-4-(3-pyridyl)imidazolidin-4-yl]propanoic	G	Int 133	249	N.A.

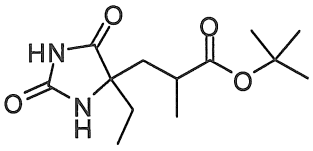
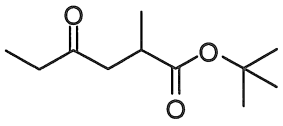
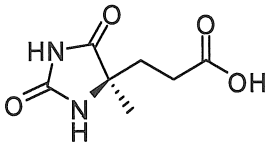
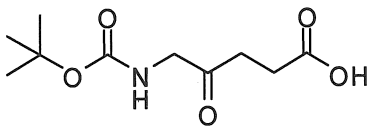
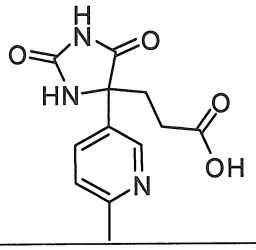
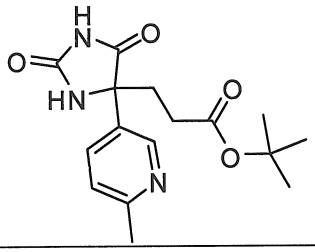
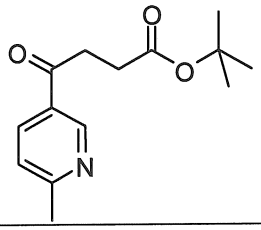
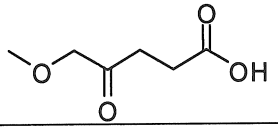
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
133		tert-butyl 3-[2,5-dioxo-4-(3-pyridyl)imidazolidin-4-yl]propanoat	F	Int 134	305	306
134		tert-butyl 4-oxo-4-(3-pyridyl)butanoat	C4	Pyridin-3-carbaldehyt + Tert-butyl este của axit acrylic	235	236
135	 trans	Axit 2-(benzyloxymetyl)-3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propanoic	G	Int 136	306	307
136	 trans	tert-butyl 2-(benzyloxymetyl)-3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propanoat	F	Int 137	362	N.A.
137		tert-butyl 2-(benzyloxy metyl)-4-oxo-pentanoat	2.17	Int 138	292	315 (M+ Na)
138		axit 2-(benzyloxymetyl)-4-oxo-pentanoic	D5	benzyloxy-Axetaldehyt	236	N.A.
139		axit 3-(2,5-dioxo-4-pyrimidin-2-yl-imidazolidin-4-yl)propanoic	G + H_2O	Int 140	250	251

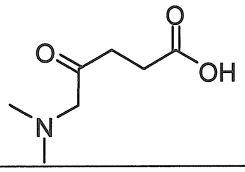
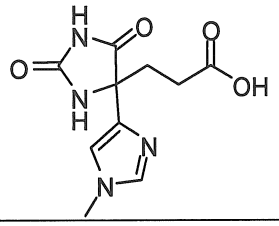
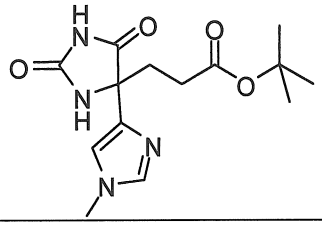
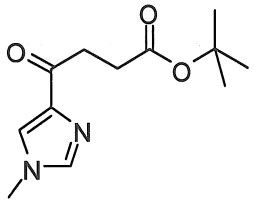
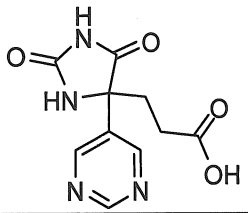
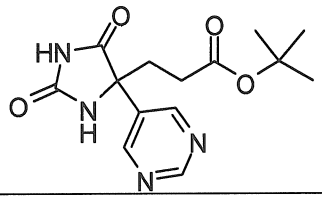
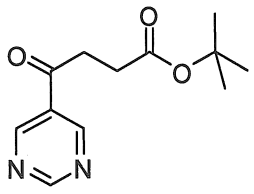
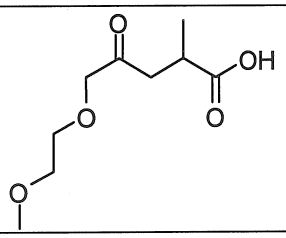
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
140		tert-butyl 3-(2,5-dioxo-4-pyrimidin-2-yl-imidazolidin-4-yl)propanoat	F	Int 141	306	307
141		tert-butyl 4-oxo-4-pyrimidin-2-yl-butanoat	C2	1-pyrimidin-2-yl-etanon + Tert-butyl este của axit bromo-axetic	236	237
142		axit 3-(2,5-dioxo-4-pyrazin-2-yl-imidazolidin-4-yl)propanoic	G	Int 143	250	249 (M-H)
143		tert-butyl 3-(2,5-dioxo-4-pyrazin-2-yl-imidazolidin-4-yl)propanoat	F	Int 144	306	307
144		tert-butyl 4-oxo-4-pyrazin-2-yl-butanoat	C2	1-Pyrazin-2-yl-etanon + Tert-butyl este của axit bromo-axetic	236	237
145	 trans	Axit 3-[4-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-2-metyl-propanoic	G	Int 146	305	N.A.
146	 trans	tert-butyl 3-[4-[(3,3-diflopyrolidin-1-yl)metyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-2-metyl-propanoat	F	Int 147	361	N.A.

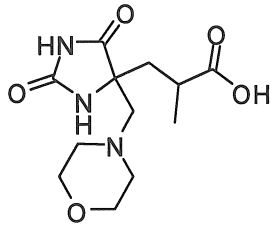
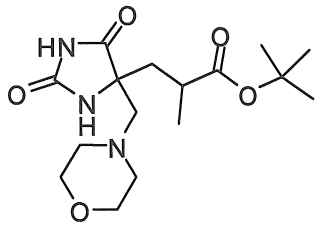
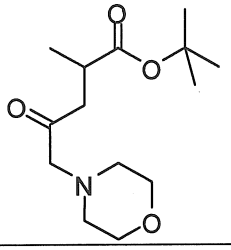
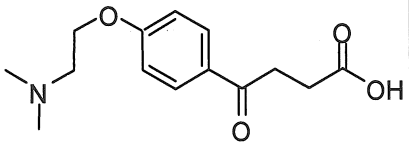
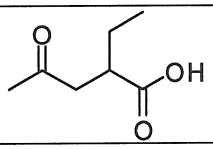
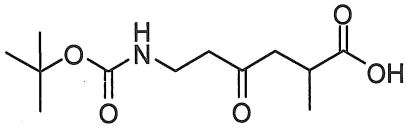
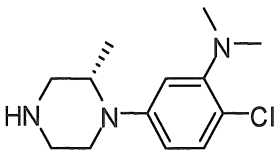
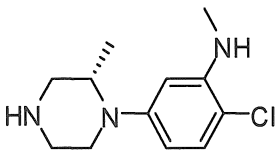
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
147		tert-butyl 5-(3,3-diflopyrolidin-1-yl)-2-metyl-4-oxo-pentanoat	C5	Int 148 + 2,2-Diflo-pyrolidin hydroclorua	291	292
148		tert-butyl 2-metylpent-4-enoat	C3	axit 2-metyl-pent-4-enoic	170	N.A.
149		2-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-oxo-Axetaldehyt	D4	Int 081	287	N.A.
150		tert-butyl N-[6-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-5-metyl-3,6-dioxo-hexyl]carbamat	2.19	Int 021	472	472-474-476
151	 trans	axit 3-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-2-metyl-propanoic	G	Int 152	186	N.A.
152	 trans	tert-butyl 3-(2,5-dioxoimidazolidin-4-yl)-2-metyl-propanoat	F	Int 153	242	N.A.
153		tert-butyl 2-metyl-4-oxo-butanoat	2.20	Int 148	172	N.A.
154		axit 2-metoxy-4-metyl-pent-4-enoic	2.21	Axit metoxy-axetic + 2-metyl-prop-2-en-1-ol	144	143 (M-H)

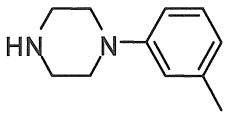
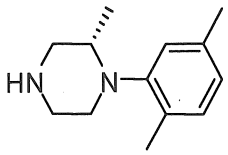
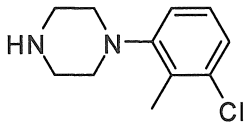
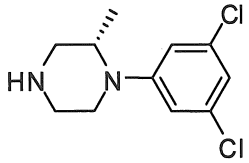
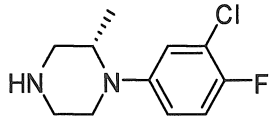
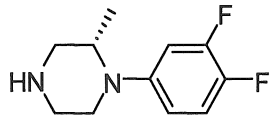
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
155		axit 4-xyclopropyl-2-metyl-4-oxo-butanoic	2.23	xyclopropan cacbonyl clorua + 2,2-dimetyl-[1,3]dioxan-4,6-dion	156	155 (M-H)
156	 trans	axit 3-[4-(metoxymetyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-2-metyl-propanoic	G	Int 157	230	231
157	 trans	tert-butyl 3-[4-(metoxymetyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-2-metyl-propanoat	F	Int 158	286	309 (M+Na)
158		tert-butyl 5-metoxy-2-metyl-4-oxo-pentanoat	C1	Axit metoxy-axetic + 2,2-dimetyl-[1,3]dioxan-4,6-dion	216	239 (M+Na)
159	 trans	axit 3-[2,5-dioxo-4-(2-pyridyl)imidazolidin-4-yl]-2-metyl-propanoic	G	Int 160	263	264
160	 trans	tert-butyl 3-[2,5-dioxo-4-(2-pyridyl)imidazolidin-4-yl]-2-metyl-propanoat	F	Int 161	319	320
161		tert-butyl 2-metyl-4-oxo-4-(2-pyridyl)butanoat	C1 bước ii + bước iii	benzyl este của axit 3-oxo-3-pyridin-2-yl-propionic + Tert-butyl este của axit bromo-axetic	249	272 (M+Na)

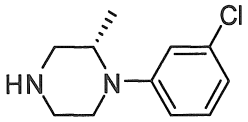
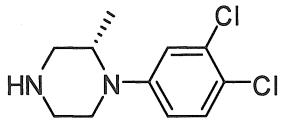
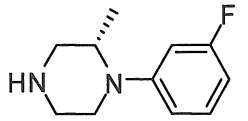
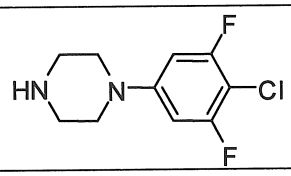
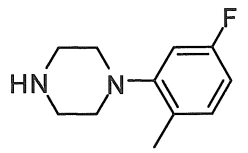
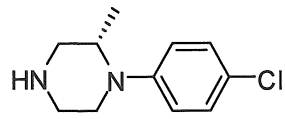
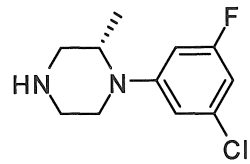
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
162		axit 3-(4-xyclopropyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propanoic	2.22	Int 110	212	211 (M-H)
163		axit 3-[(4S)-4-xyclopropyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoic	2.22	Int 162	212	N.A.
164	 trans	axit 3-(4-xyclopropyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-2-metyl-propanoic	C3 + F + G	Int 155	226	225 (M-H)
165	 trans	axit 2-metyl-3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propanoic	G	Int 289	200	201
166		axit 3-[4-(6-metyl-2-pyridyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoic	G	Int 167	263	264
167		tert-butyl 3-[4-(6-metyl-2-pyridyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoat	F	Int 168	319	320
168		tert-butyl 4-(6-metyl-2-pyridyl)-4-oxo-butanoat	C4	6-metyl-pyridin-2-carbaldehyt + Tert-butyl este của axit acrylic	249	250
169	 trans	axit 3-(4-etyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-2-metyl-propanoic	G	Int 170	214	215

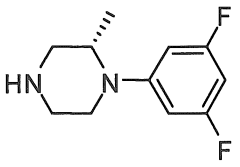
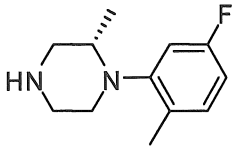
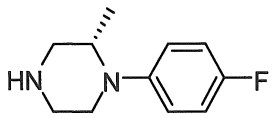
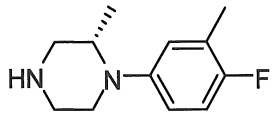
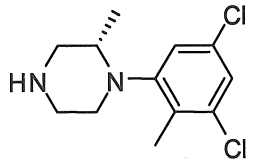
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
170	 trans	tert-butyl 3-(4-etyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-2-metyl-propanoat	F	Int 171	270	271
171		tert-butyl 2-metyl-4-oxo-hexanoat	C3	axit 2-metyl-4-oxo-hexanoic [xem J. Org. Chem. 2003, 68, 7983-7989]	200	N.A.
172		axit 3-[(4R)-4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoic	2.24	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic	186	373 (2M+H)
173		axit 5-(tert-butoxycacbonylamino)-4-oxo-pentanoic	2.25	axit 5-amino-4-oxo-pentanoic	231	N.A.
174		axit 3-[4-(6-metyl-3-pyridyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoic	G	Int 175	263	264
175		tert-butyl 3-[4-(6-metyl-3-pyridyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoat	F	Int 176	319	320
176		tert-butyl 4-(6-metyl-3-pyridyl)-4-oxo-butanoat	D2c	6-metyl-pyridin-3-carbaldehyt + Tert-butyl este của axit acrylic	249	250
177		axit 5-metoxy-4-oxo-pentanoic	2.26	axit pent-4-ynoic	146	N.A.

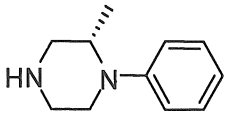
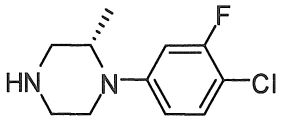
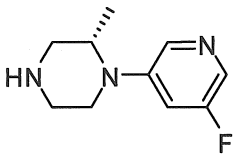
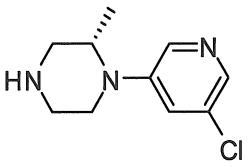
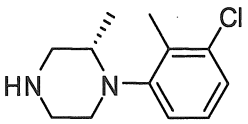
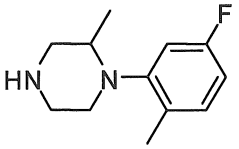
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
178		axit 5-(dimetylamino)-4-oxo-pentanoic	D6	axit levulinic + dimetylamin	159	N.A.
179		axit 3-[4-(1-metylimidazol-4-yl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoic	G	Int 180	252	253
180		tert-butyl 3-[4-(1-metylimidazol-4-yl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoat	F	Int 181	308	309
181		tert-butyl 4-(1-metylimidazol-4-yl)-4-oxo-butanoat	C4	1-metyl-1H-imidazol-4-carbaldehyt + Tert-butyl este của axit acrylic	238	239
182		axit 3-(2,5-dioxo-4-pyrimidin-5-yl-imidazolidin-4-yl)propanoic	G	Int 183	250	N.A.
183		tert-butyl 3-(2,5-dioxo-4-pyrimidin-5-yl-imidazolidin-4-yl)propanoat	F	Int 184	306	307
184		tert-butyl 4-oxo-4-pyrimidin-5-yl-butanoat	C2	1-pyrimidin-5-yl-etanon + Tert-butyl este của axit bromo-axetic	236	237
185		axit 5-(2-metoxyetoxy)-2-metyl-4-oxo-pentanoic	2.27	axit (2-metoxy-etoxy)-axetic	204	203 (M-H)

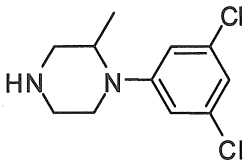
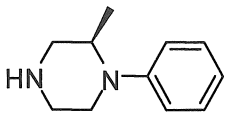
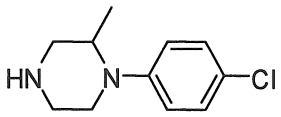
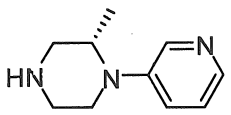
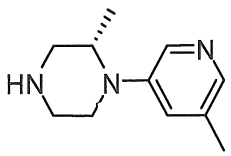
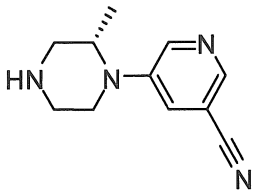
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
186	 trans	axit 2-metyl-3-[4-(morpholinometyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoic	G	Int 187	285	N.A.
187	 trans	tert-butyl 2-metyl-3-[4-(morpholinometyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]propanoat	F	Int 188	341	342
188		tert-butyl 2-metyl-5-morpholino-4-oxo-pentanoat	C5	Int 148 + morpholin	271	N.A.
189		axit 4-[4-(2-dimetylaminoetyloxy)phenyl]-4-oxo-butanoic	2,28	axit 4-(4-flo-phenyl)-4-oxo-butyric + 2-dimetylamino-etanol	265	266
190		axit 2-etyl-4-oxo-pentanoic	D5	propionaldehyt	144	N.A.
191		6-(tert-butoxycacbonylamino)-axit 2-metyl-4-oxo-hexanoic	2,29	axit 3-tert-butoxycacbonylamino-propionic + Axit Meldrum	259	260
192		2-clo-N,N-dimetyl-5-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]anilin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + Int 285	254	254
193		2-clo-N-metyl-5-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]anilin	A2a + A5e	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + Int 286	240	240

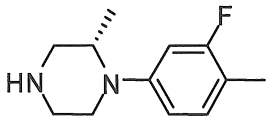
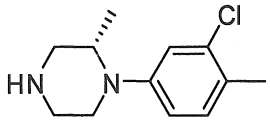
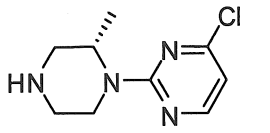
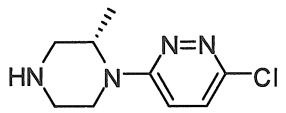
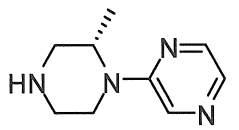
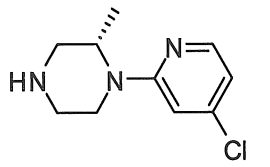
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
194		1-(m-tolyl) piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit piperazin-1-carboxylic + 3-bromo toluen	176	177
195		(2S)-1-(2,5-dimetylphenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carbox ylic + 2-bromo-1,4-dimetyl benzen	204	205
196		1-(3-clo-2-metyl-phenyl)piperazin	A7	Piperazin + 1-bromo-3-clo-2-metyl-benzen	211	211
197		(2S)-1-(3,5-diclophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3,5-diclo-benzen	245	245-247
198		(2S)-1-(3-clo-4-flo-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 4-bromo-2-clo-1-flo-benzen	229	229
199		(2S)-1-(3,4-diflophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 4-bromo-1,2-diflo-benzen	212	214

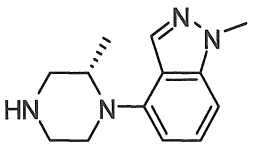
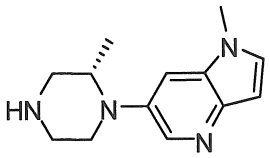
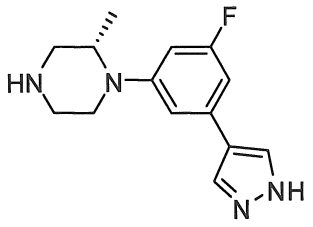
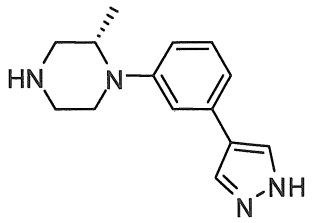
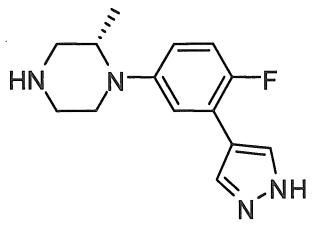
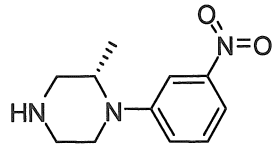
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
200		(2S)-1-(3-clophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3-clo-benzen	211	211
201		(2S)-1-(3,4-diclophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1,2-diclo-4-iodo-benzen	245	245
202		(2S)-1-(3-flophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3-flo-benzen	194	195
203		1-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)piperazin	A7	Piperazin + 5-bromo-2-clo-1,3-diflo-benzen	233	233
204		1-(5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin	A7	Piperazin + 4-flo-2-bromo-1-metyl-benzen	194	195
205		(2S)-1-(4-clophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-4-clo-benzen	211	211
206		(2S)-1-(3-clo-5-flo-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3-clo-5-flo-benzen	229	229-231

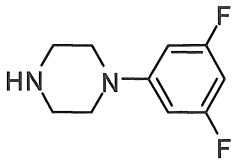
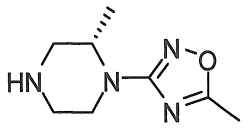
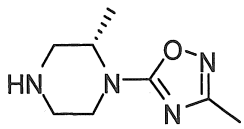
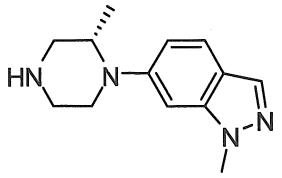
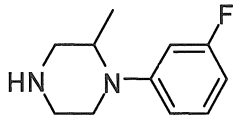
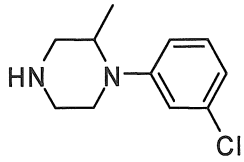
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
207		(2S)-1-(3,5-di flophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3,5-diflo-benzen	212	213
208		(2S)-1-(5-flo-2-metyl-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxy lic + 2-bromo-4-flo-1-metyl-benzen	208	N.A.
209		(2S)-1-(4-flophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-4-flo-benzen	194	195
210		(2S)-1-(4-flo-3-metyl-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxy lic + 4-bromo-1-flo-2-metyl-benzen	208	209
211		(2S)-1-(3,5-diclo-2-metyl-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxy lic + 1-bromo-3,5-diclo-2-metyl-benzen	259	261

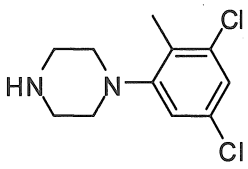
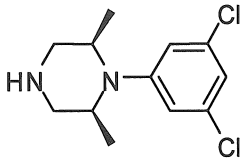
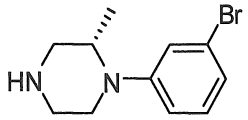
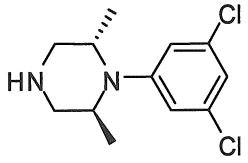
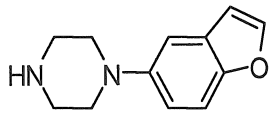
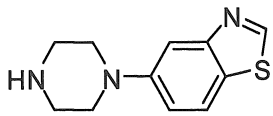
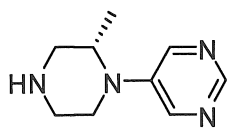
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
212		(2S)-2-metyl-1-phenyl-piperazin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxy lic+ Bromo-benzen	176	177
213		(2S)-1-(4-clo-3-flo-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxy lic + 4-bromo-1-clo-2-flo-benzen	229	229
214		(2S)-1-(5-flo-3-pyridyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 3-bromo-5-flo-pyridin	195	196
215		(2S)-1-(5-clo-3-pyridyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 3-bromo-5-clo-pyridin	212	212
216		(2S)-1-(3-clo-2-metyl-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3-clo-2-metyl-benzen	225	225
217		1-(5-flo-2-metyl-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit 3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 2-bromo-4-flo-1-metyl-benzen	208	209

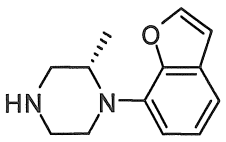
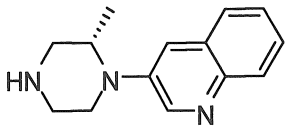
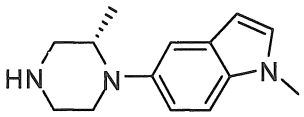
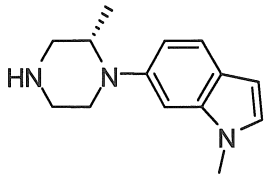
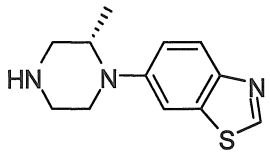
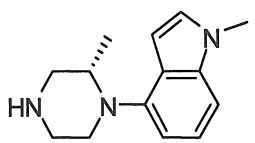
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
218		1-(3,5-diclophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit 3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3,5-diclo-benzen	245	245-247
219		(2R)-2-metyl-1-phenyl-piperazin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit (R)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + Bromo-benzen	176	177
220		1-(4-clophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit 3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-4-clo-benzen	211	211
221		(2S)-2-metyl-1-(3-pyridyl)piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 3-bromo-pyridin	177	178
222		(2S)-2-metyl-1-(5-metyl-3-pyridyl)piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 3-bromo-5-metyl-pyridin	191	N.A.
223		5-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]pyridin-3-carbonitril	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 5-bromo-nicotinonitril	202	203

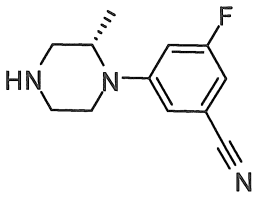
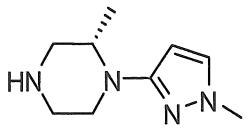
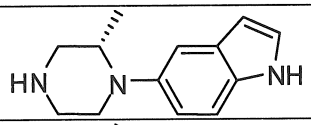
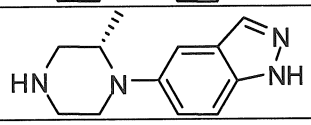
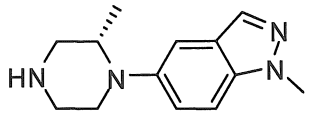
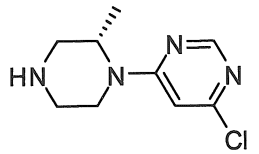
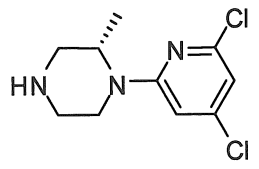
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
224		(2S)-1-(3-flo-4-metyl-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 4-bromo-2-flo-1-metyl-benzen	208	209
225		(2S)-1-(3-clo-4-metyl-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 4-bromo-2-clo-1-metyl-benzen	225	225-227
226		4-clo-2-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]pyrimidin	A4 + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 2,4-diclo-pyrimidin	213	213
227		3-clo-6-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]pyridazin	A4 + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 3,6-diclo-pyridazin	213	213
228		2-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]pyrazin	A2c + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 2-clo-pyrazin	178	179
229		(2S)-1-(4-clo-2-pyridyl)-2-metyl-piperazin	A2b + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 2,4-diclo-pyridin	212	N.A.

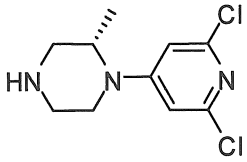
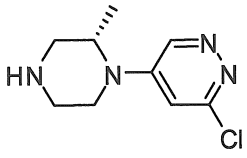
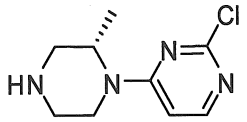
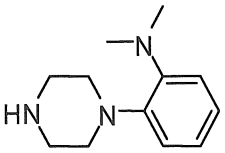
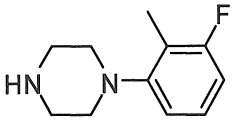
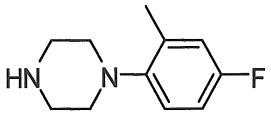
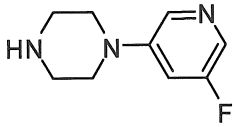
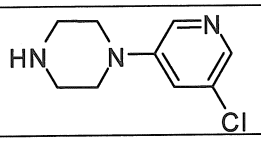
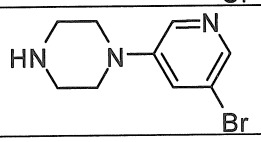
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
230		1-metyl-4-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]indazol	A2d + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 4-bromo-1-metyl-1H-indazol	230	231
231		1-metyl-6-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]pyrolo[3,2-b]pyridin	A2d + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 6-bromo-1-metyl-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin	230	231
232		(2S)-1-[3-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-2-metyl-piperazin	A2a + A3 + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1,3-dibromo-5-flo-benzen	260	261
233		(2S)-2-metyl-1-[3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]piperazin	A2a + A3 + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1,3-dibromo-benzen	242	243
234		(2S)-1-[4-flo-3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-2-metyl-piperazin	A2a + A3 + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 4-bromo-2-clo-1-flo-benzen	260	261
235		(2S)-2-metyl-1-(3-nitrophenyl)piperazin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3-nitro-benzen	221	222

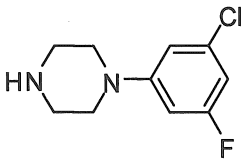
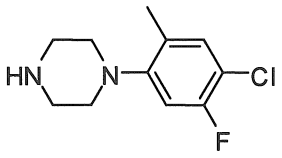
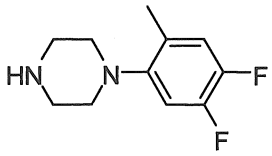
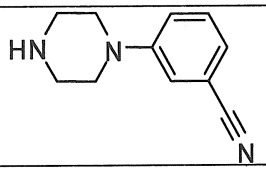
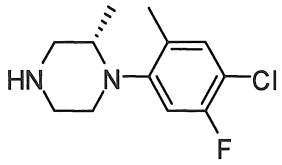
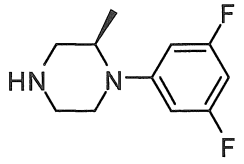
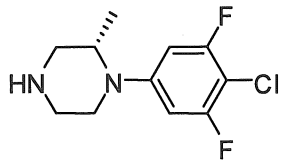
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
236		1-(3,5-diflophenyl)piperazin	A2a + A5b	Tert-butyl este của axit piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3,5-diflo-benzen	198	199
237		5-metyl-3-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol	2.13 + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carbo xylic + BrCN	182	N.A.
238		3-metyl-5-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]-1,2,4-oxadiazol	2.30	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carbo xylic + BrCN	182	183
239		1-metyl-6-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]indazol	A2d + A5c	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carbo xylic + 6-bromo-1-metyl-1H-indazol	230	231
240		1-(3-flophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit 3-metyl-piperazin-1-carbo xylic + 1-bromo-3-flo-benzen	194	195
241		1-(3-clophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit 3-metyl-piperazin-1-carbo xylic + 1-bromo-3-clo-benzen	211	211-213

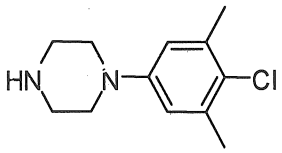
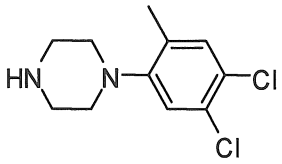
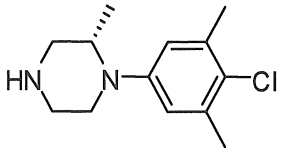
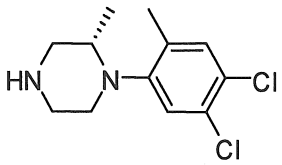
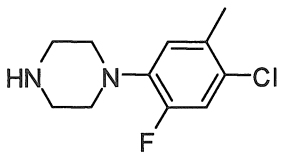
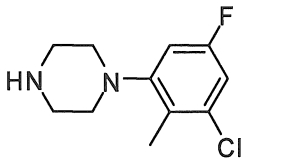
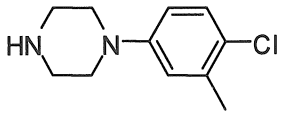
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
242		1-(3,5-diclo-2-metyl-phenyl)piperazin	A7	Piperazin + 1-bromo-3,5-diclo-2-metyl-benzen	245	245-247
243		(2S,6R)-1-(3,5-diclophenyl)-2,6-dimetyl-piperazin	A1 + A2a + A5a	cis-2,6-dimetyl-piperazin + 3,5-diclo bromobenzen	259	259-261
244		(2S)-1-(3-bromophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1,3-dibromo-benzen	255	255-257
245		(2S,6S)-1-(3,5-diclophenyl)-2,6-dimetyl-piperazin	A2a + A5a	(3S,5S)-3,5-dimetyl-tert-butyl este của axit piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3,5-diclo-benzen	259	259-261
246		1-(benzofuran-5-yl)piperazin	A2e + A5a	Tert-butyl este của axit piperazin-1-carboxylic + 5-bromo-benzofuran	202	N.A.
247		5-piperazin-1-yl-1,3-benzothiazol	A2e + A5a	Tert-butyl este của axit piperazin-1-carboxylic + 5-bromo-benzothiazol	219	N.A.
248		5-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]pyrimidin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 5-bromo-pyrimidin	178	N.A.

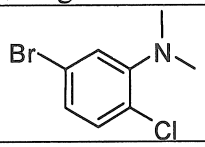
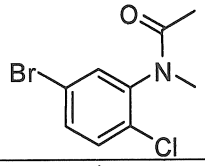
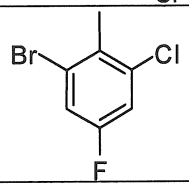
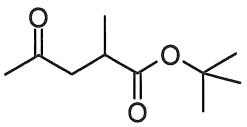
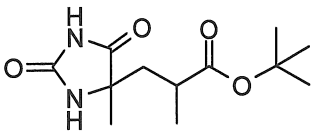
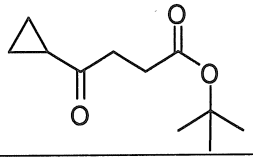
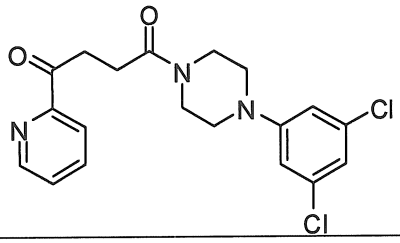
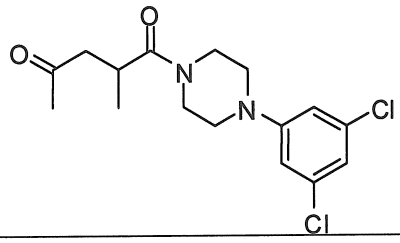
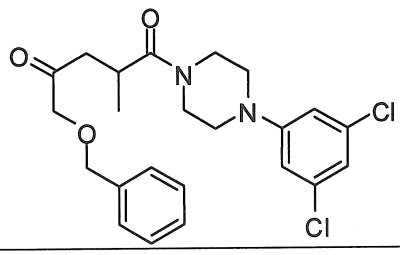
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
249		(2S)-1-(benzofuran-7-yl)-2-metyl-piperazin	A2f + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 7-bromo-benzofuran	216	217
250		3-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]quinolin	A2f + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 3-bromo-quinolin	227	228
251		1-metyl-5-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]indol	A2b + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 5-bromo-1-metyl-1H-indol	229	230
252		1-metyl-6-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]indol	A2d + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 6-bromo-1-metyl-1H-indol	229	230
253		6-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]-1,3-benzothiazol	A2d + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 6-bromo-benzothiazol	233	234
254		1-metyl-4-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]indol	A2d + A5c	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 4-bromo-1-metyl-1H-indol	229	230

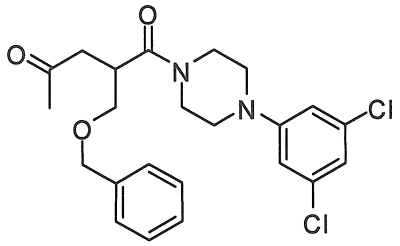
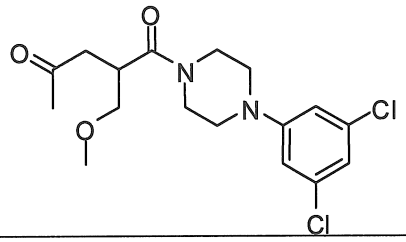
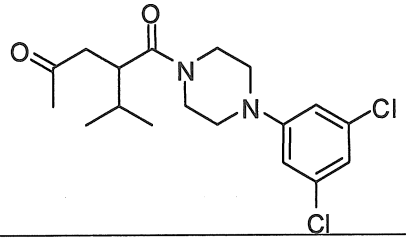
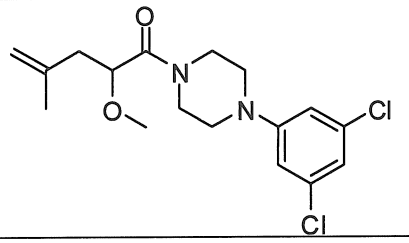
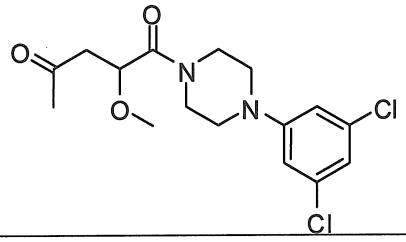
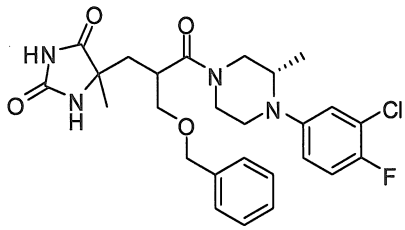
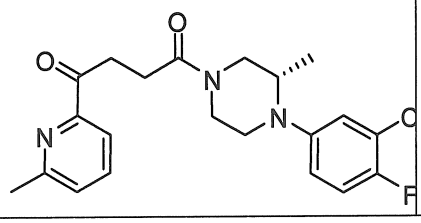
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
255		3-flo-5-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]benzonitril	A2e + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 3-bromo-5-flo-benzonitril	219	220
256		(2S)-2-metyl-1-(1-metylpyrazol-3-yl)piperazin	A2g + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 3-bromo-1-metyl-1H-pyrazol	180	181
257		5-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]-1H-indol	A6	5-bromo-1H-indol	215	216
258		5-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl]-1H-indazol	A6	5-bromo-1H-indazol	216	N.A.
259		1-metyl-5-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl] indazol	A2d + A5c	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 5-bromo-1-metyl-1H-indazol	230	231
260		4-clo-6-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl] pyrimidin	A4 + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 4,6-diclo-pyrimidin	213	213
261		(2S)-1-(4,6-diclo-2-pyridyl)-2-metyl-piperazin	A4 + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 2,4,6-triclo-pyridin	246	246

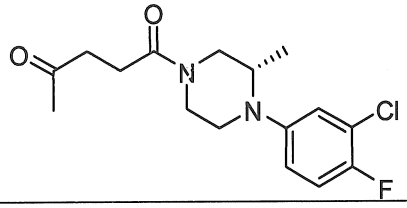
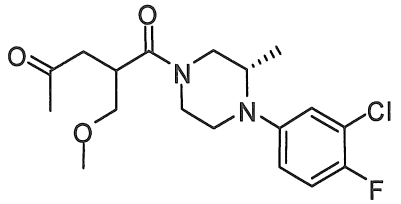
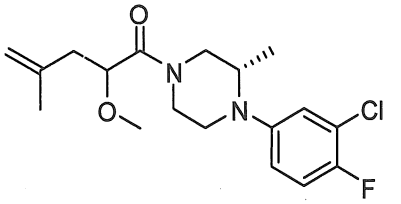
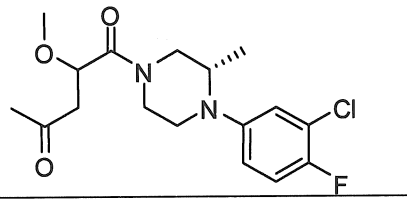
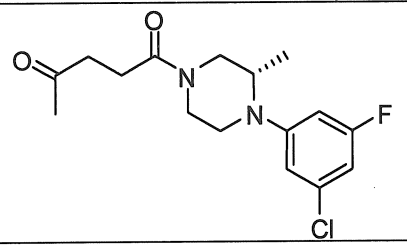
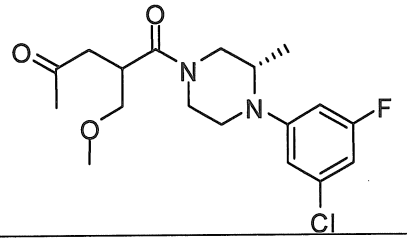
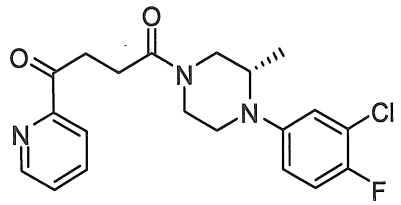
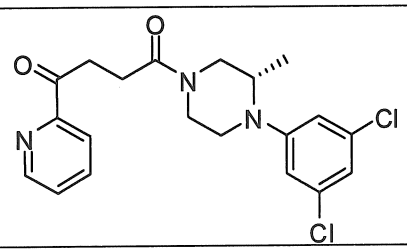
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
262		(2S)-1-(2,6-diclo-4-pyridyl)-2-metyl-piperazin	A4 + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carbo xylic+ 2,4,6-triclo-pyridin	246	246
263		3-clo-5-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl] pyridazin	A4 + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 3,5-diclo-pyridazin	213	213
264		2-clo-4-[(2S)-2-metylpiperazin-1-yl] pyrimidin	A4 + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carbo xylic + 2,4-diclo-pyrimidin	213	213
265		N,N-dimetyl-2-piperazin-1-yl-anilin	A7	piperazin + (2-bromo-phenyl)-dimetyl-amin	205	N.A.
266		1-(3-flo-2-metyl-phenyl)piperazin	A7	piperazin + 1-bromo-3-flo-2-metyl-benzen	194	195
267		1-(4-flo-2-metyl-phenyl)piperazin	A7	piperazin + 1-bromo-4-flo-2-metyl-benzen	194	195
268		1-(5-flo-3-pyridyl)piperazin	A2a + A5a	Tert-butyl este của axit piperazin-1-carboxylic + 3-bromo-5-flo-pyridin	181	N.A.
269		1-(5-clo-3-pyridyl)piperazin	A8	piperazin + 3-clo-5-flo-pyridin	198	198-200
270		1-(5-bromo-3-pyridyl)piperazin	A8	piperazin + 3-bromo-5-flo-pyridin	242	242-244

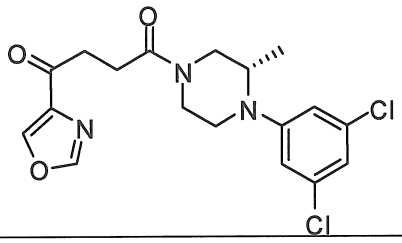
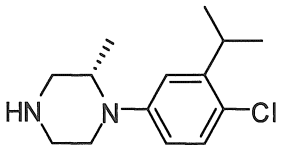
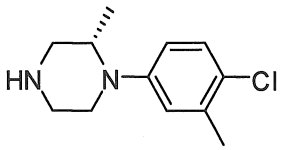
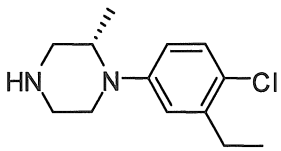
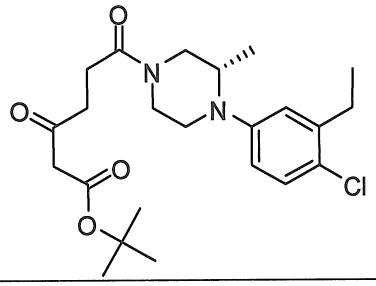
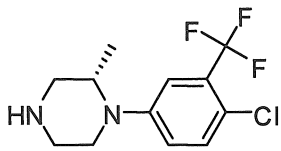
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
271		1-(3-clo-5-flo-phenyl)piperazin	A2a + A5a	Tert-butyl este của axit piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3-clo-5-flo-benzen	215	215-217
272		1-(4-clo-5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin	A7	Piperazin + 1-bromo-4-clo-5-flo-2-metyl-benzen	229	229-231
273		1-(4,5-diflo-2-metyl-phenyl)piperazin	A7	Piperazin + 1-bromo-4,5-diflo-2-metyl-benzen	212	213
274		3-piperazin-1-ylbenzonitril	A8	Piperazin + 3-flo-benzonitril	187	N.A.
275		(2S)-1-(4-clo-5-flo-2-metyl-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-2-metyl-4-clo-5-flo benzen	243	N.A.
276		(2R)-1-(3,5-diflophenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3,5-diflo benzen	212	213
277		(2S)-1-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carbo xylic + 1-bromo-3,5-diflo-4-clobenzen	247	N.A.

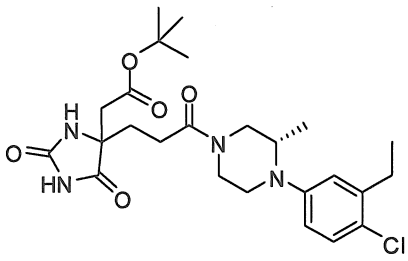
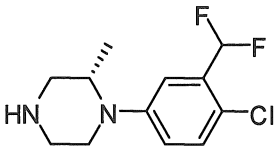
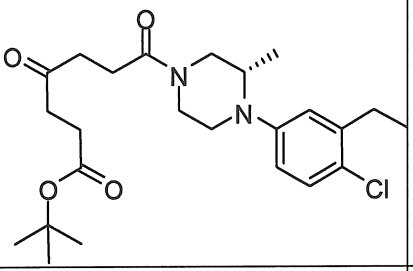
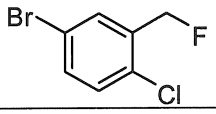
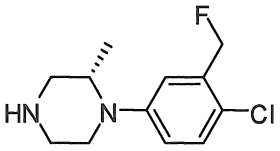
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
278		1-(4-clo-3,5-dimetyl-phenyl)piperazin	A2a + A5b	Tert-butyl este của axit piperazin-1-carboxylic + 5-bromo-2-clo-1,4-dimetyl benzen	225	225-227
279		1-(4,5-diclo-2-metyl-phenyl)piperazin	A2a + A5a	Tert-butyl este của axit piperazin-1-carboxylic + 3,4-diclo-6-bromotoluen	245	N.A
280		(2S)-1-(4-clo-3,5-dimetyl-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	Tert-butyl este của axit piperazin-1-carboxylic + 5-bromo-2-clo-1,3-dimetyl benzen	239	239
281		(2S)-1-(4,5-diclo-2-metyl-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 3,4-diclo-6-bromotoluen	259	N.A.
282		1-(4-clo-2-flo-5-metyl-phenyl) piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit piperazin-1-carbo xylic + 1-bromo-4-clo-2-flo-5-metylbenzen	229	N.A.
283		1-(3-clo-5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin	A2a + A5c	Tert-butyl este của axit piperazin-1-carboxylic + Int 287	229	N.A.
284		1-(4-clo-3-metyl-phenyl)piperazin	A2a + A5a	Tert-butyl este của axit piperazin-1-carboxylic + 5-bromo-2-clo toluen	211	211-213

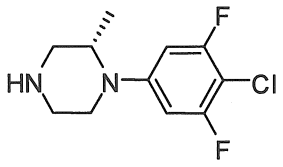
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
285		5-bromo-2-clo-N,N-dimetyl-anilin	2,31	1-bromo-4-clo-3-flo-benzen	235	234-236
286		N-(5-bromo-2-clo-phenyl)-N-metyl-axetamit	2,32	3-bromo-6-cloanilin	263	262 - 264
287		1-bromo-3-clo-5-flo-2-metyl-benzen	2,33	2-clo-4-flotoluen	223	N.A.
288		tert-butyl este của axit 2-metyl-4-oxo-pentanoic	C1 bước ii + bước iii	benzyl este của axit 3-oxo-butyric	186	N.A.
289	 trans	tert-butyl este của axit 2-metyl-3-(4-metyl-2,5-dioxo-imida zolidin-4-yl)-propionic	F	Int 288	256	N.A.
290		tert-butyl este của axit 4-xyclo propyl-4-oxo-butyric	2,34	1-xyclopropyl etanon	198	N.A.
291		1-[4-(3,5-diclophenyl)pipe razin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H3	axit 4-oxo-4-pyridin-2ylbutyric + 1-(3,5-diclophenyl) piperazin	392	392-394
292		1-[4-(3,5-diclophenyl)pipe razin-1-yl]-2-metyl-pentan-1,4-dion	D2b	Int 001 + Axetaldehyt	343	343-345
293		5-benzyloxy-1-[4-(3,5-diclophenyl)pipe razin-1-yl]-2-metyl-pentan-1,4-dion	D2b	Int 001 + BenzyloxyA xetaldehyt	449	449-451

Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
294		2-(benzyloxymethyl)-1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]pentan-1,4-dion	H2	Int 138 + 1-(3,5-diclophenyl) piperazin	449	449-451
295		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-(metoxymetyl)pentan-1,4-dion	E	Int 121 + Bromo-metoxy-metan	373	373-375
296		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-isopropyl-pentan-1,4-dion	E	Int 121 + 2-clo-propan	371	371-373
297		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metoxy-4-metyl-pent-4-en-1-on	H3	Int 154 + 1-(3,5-diclophenyl) piperazin	357	357-359
298		1-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metoxy-pentan-1,4-dion	D4	Int 297	359	359-361
299	 Trans	5-[2-(benzyloxymethyl)-3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion	H2	Int 135 + Int 198	517	N.A.
300		1-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(6-metyl-2-pyridyl)butan-1,4-dion	D2a	Int 006 + 6-metyl-pyridin-2-carbaldehyt	404	404-406

Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
301		1-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]pentan-1,4-dion	H2	axit levulinic + Int 198	327	
302		1-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-(metoxymetyl)pentan-1,4-dion	E	Int 301 + Bromo-metoxy-metan	371	371-373
303		1-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metoxy-4-metyl-pent-4-en-1-on	H3	Int 154 + Int 198	355	355-357
304		1-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metoxy-pentan-1,4-dion	D4	Int 303	357	N.A.
305		1-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]pentan-1,4-dion	H2	axit levulinic + Int 206	327	327-329
306		1-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-(metoxymetyl)pentan-1,4-dion	E	Int 305 + Bromo-metoxy-metan	371	371-373
307		1-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H3	axit 4-oxo-4-pyridin-2ylbutyric + Int 198	390	390-392
308		1-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-(2-pyridyl)butan-1,4-dion	H3	axit 4-oxo-4-pyridin-2ylbutyric + Int 197	406	406-408

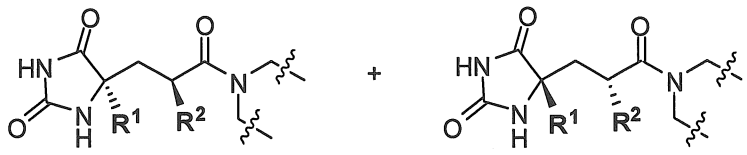
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
309		1-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4-oxazol-4-yl-butan-1,4-dion	D2a	Int 008 + Oxazol-4-carbaldehyt	396	396-398
310		(2S)-1-(4-clo-3-isopropyl-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3-isopropyl-4-clobenzen	253	253
311		(2S)-1-(4-clo-3-metyl-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 5-bromo-2-clo toluen	225	225-227
312		(2S)-1-(4-clo-3-etyl-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3-etyl-4-clo benzen	239	239
313		tert-butyl 6-[(3S)-4-(4-clo-3-etyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3,6-dioxo-hexanoat	H2	Int 129 + Int 312	437	437-439
314		(2S)-1-[4-clo-3-(triflometyl)phenyl]-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 4-bromo-1-clo-2-triflometyl benzen	279	279

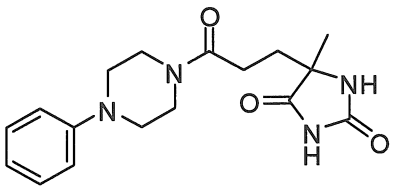
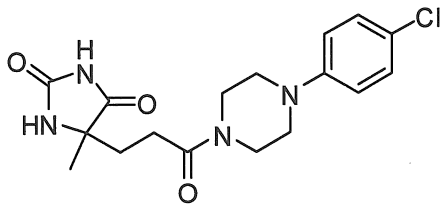
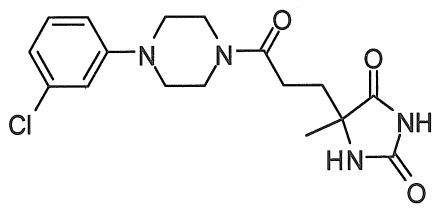
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
315		tert-butyl 2-[4-[3-[(3S)-4-(4-clo-3-etyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]axetat	F	Int 313	507	507-509
316		(2S)-1-[4-clo-3-(diflometyl)phenyl]-2-metyl-piperazin	A2a + A5a	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 4-bromo-1-clo-2-(diflometyl) benzen (CAS 627527-07-5)	261	261-263
317		tert-butyl 7-[(3S)-4-(4-clo-3-etyl-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-4,7-dioxo-heptanoat	2,36	1,6-dioxaspiro[4.4]nonan-2,7-dion + Int 313	451	451-453
318		4-bromo-1-clo-2-(flometyl)benzen	2,37	5-bromo-2-clo-benzaldehyt	223	N.A
319		(2S)-1-[4-clo-3-(flometyl)phenyl]-2-metyl-piperazin	A2A + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 4-bromo-1-clo-2-(flometyl)benzen Int 318	243	243

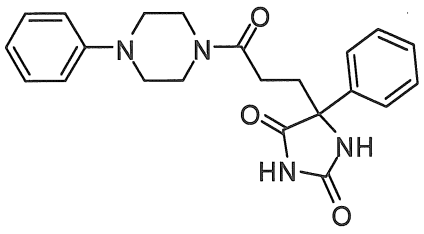
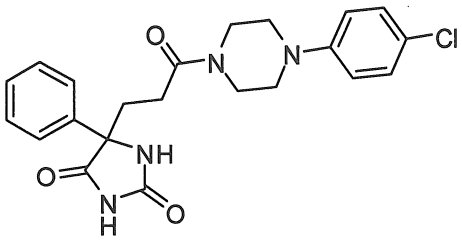
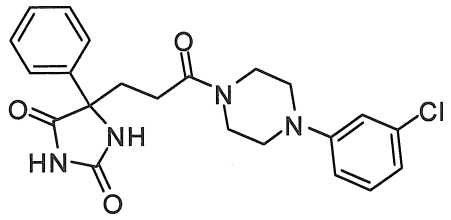
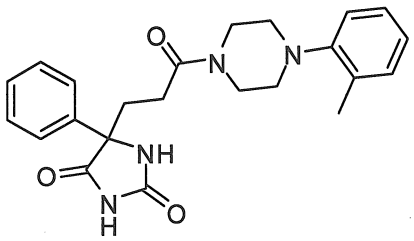
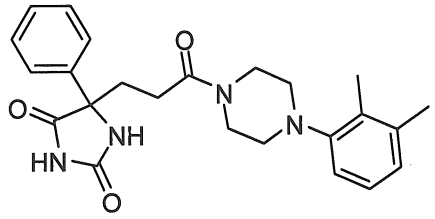
Int	Công thức cấu tạo	Tên	Mtd	SM	MW	Ms'd
320		(2S)-1-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-2-metyl-piperazin	A2A + A5b	tert-butyl este của axit (S)-3-metyl-piperazin-1-carboxylic + 1-bromo-3,5-diflo-4-clobenzen	247	N.A.

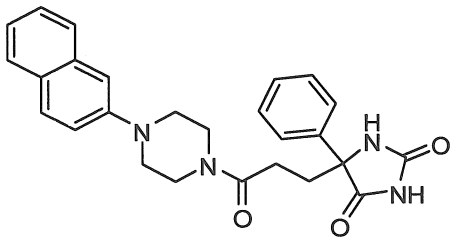
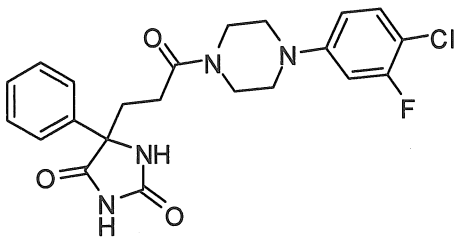
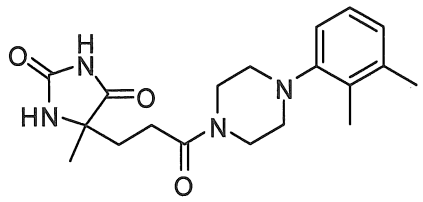
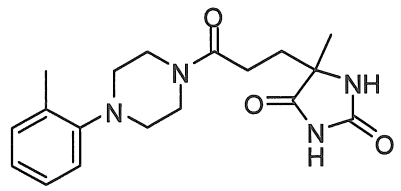
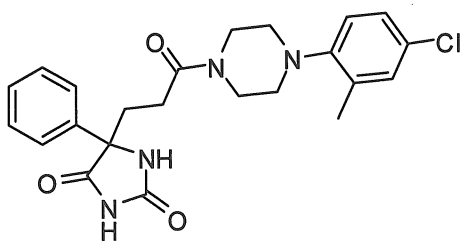
Bảng III. Các hợp chất minh họa theo sáng chế

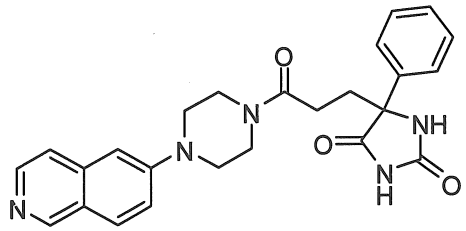
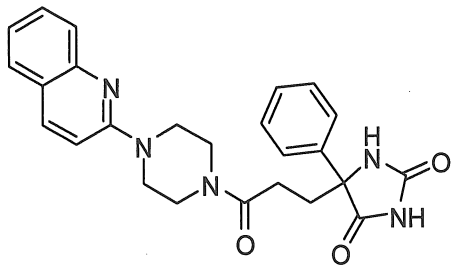
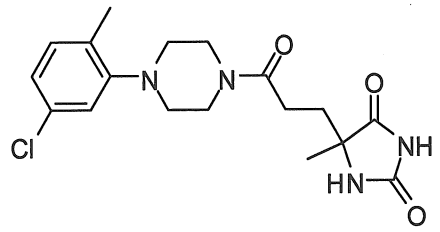
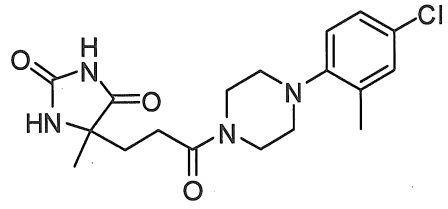
trans:

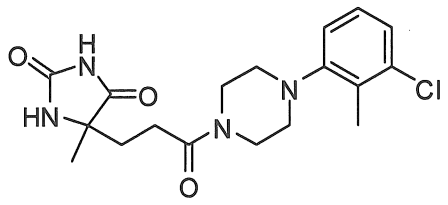
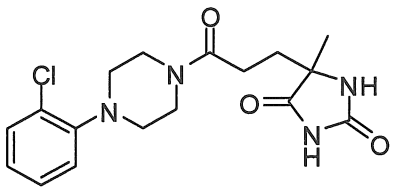
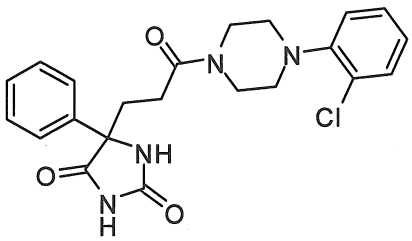
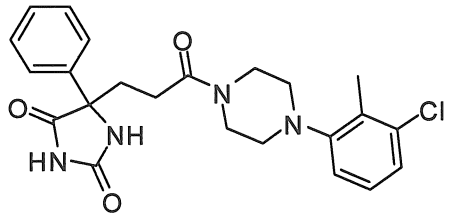
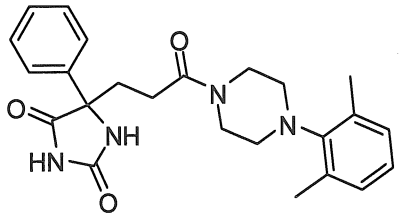


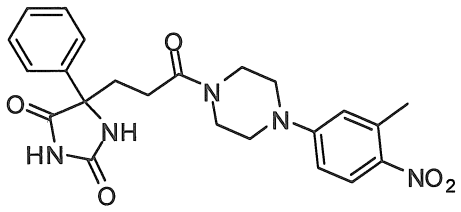
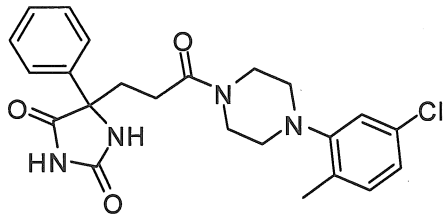
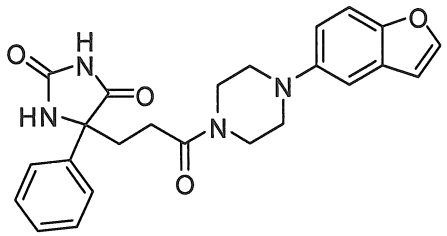
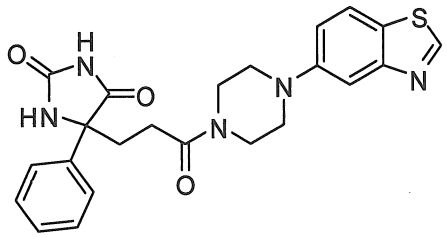
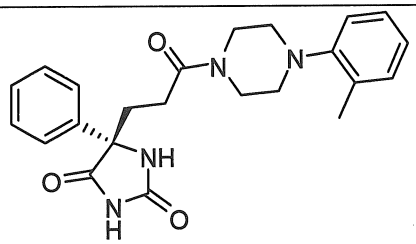
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
001		330	331	H5	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-phenyl-piperazin
002		365	365	H5	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(4-clo-phenyl)-piperazin
003		365	365 - 367	H5	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(3-clophenyl) piperazin

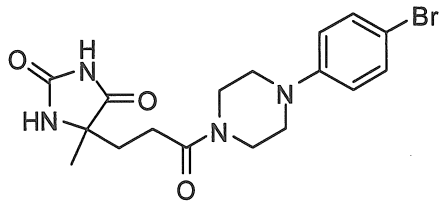
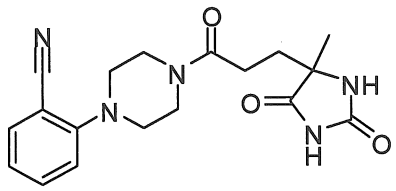
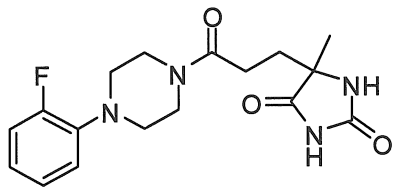
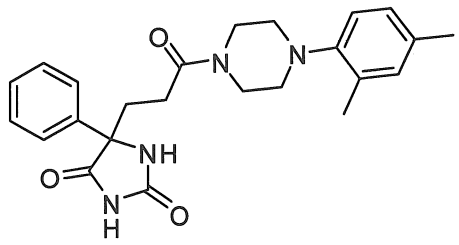
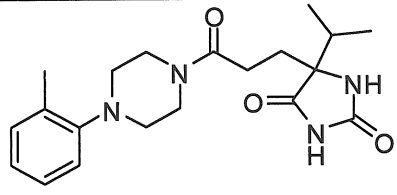
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
004		392	393	H5	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-phenyl-piperazin
005		427	427 - 429	H5	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(4-clo-phenyl)-piperazin
006		427	427 - 429	H3	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(3-clophenyl) piperazin
007		406	407	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(o-tolyl)piperazin dihydroclorua
008		421	421	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(2,3-dimetylphenyl) piperazin

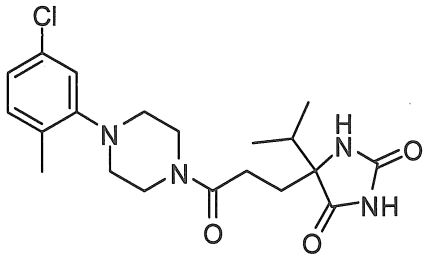
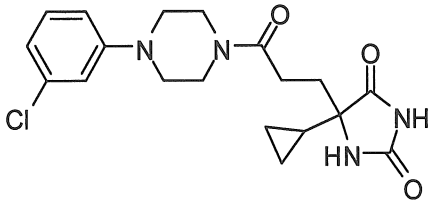
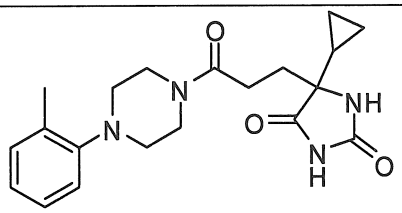
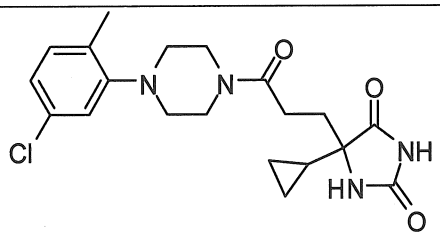
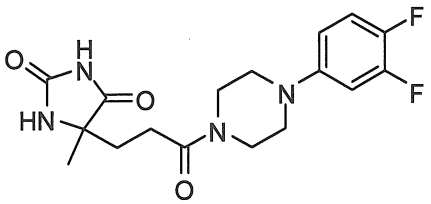
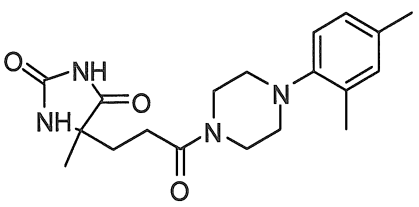
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
009		443	443	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(2-naphtyl) piperazin dihydroclorua
010		445	445	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(4-clo-3-flophenyl) piperazin
011		358	359	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(2,3-dimetyl phenyl)piperazin
012		344	345	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(o-tolyl)piperazin dihydroclorua
013		441	441 - 443	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(4-clo-2-metylphenyl)piperazin hydroclorua

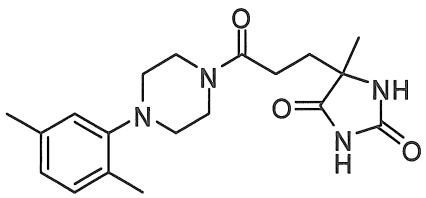
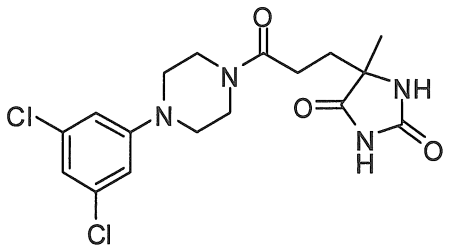
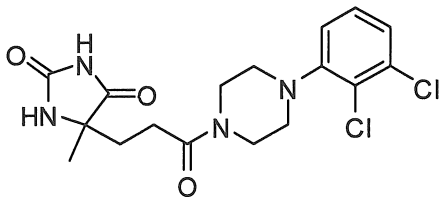
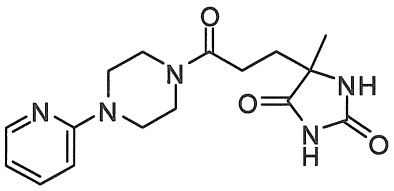
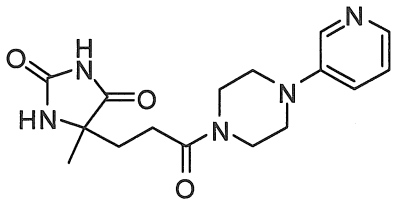
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
014		444	444	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 6-(1-piperazinyl)-isoquinolin hydroclorua
015		444	444	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 2-piperazin-1-yl-quinolin
016		379	379 - 381	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(5-clo-2-metyl-phenyl) piperazin
017		379	379 - 381	H2	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(4-clo-2-metyl phenyl)piperazin hydroclorua

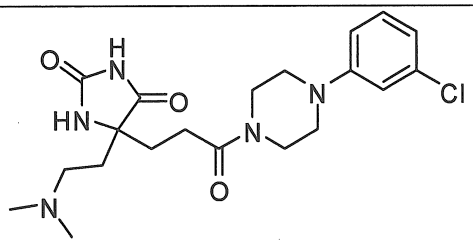
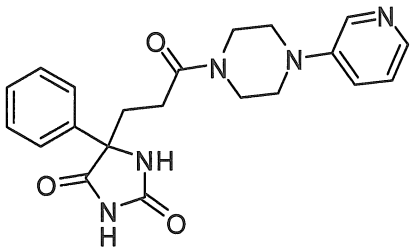
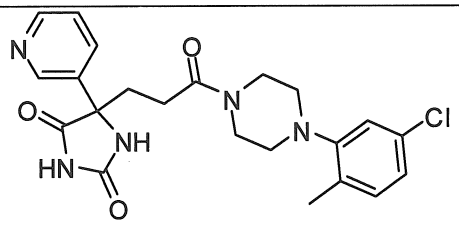
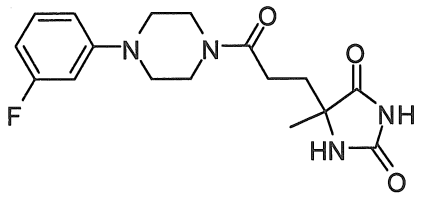
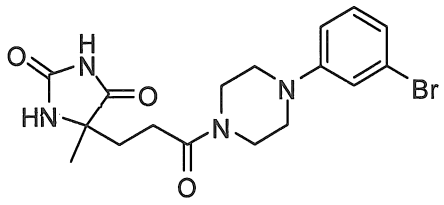
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
018		379	379 - 381	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(3-clo-2-metylphenyl)-piperazin
019		365	365	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(2-clophenyl) piperazin hydroclorua
020		427	427	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(2-clophenyl) piperazin hydroclorua
021		441	441 - 443	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 196
022		421	421	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(2,6-dimetyl phenyl)piperazin

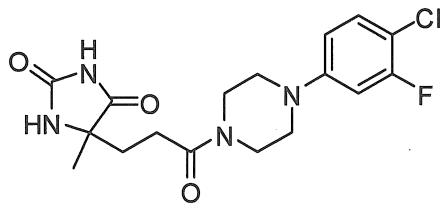
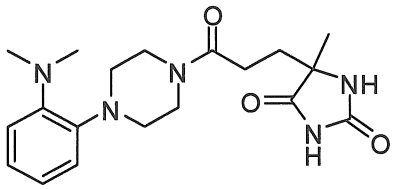
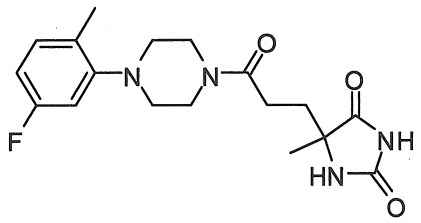
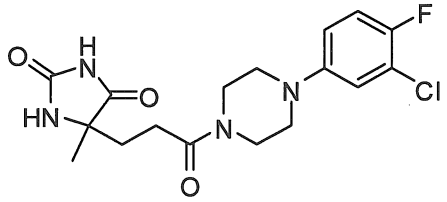
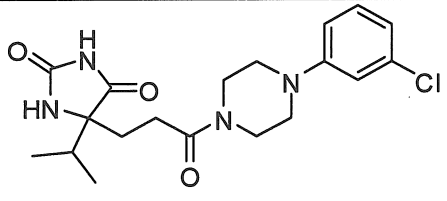
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
023		451	452	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(3-metyl-4-nitro phenyl)piperazin
024		441	441 - 443	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(5-clo-2-metyl phenyl)-piperazin
025		432	433	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 246
026		450	450	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 247
027		406	407	2.9	Hợp chất 007

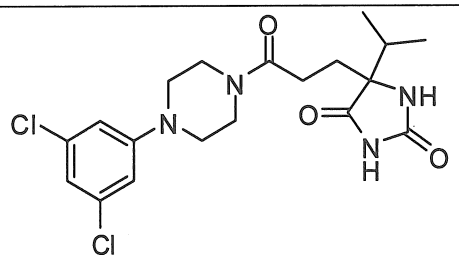
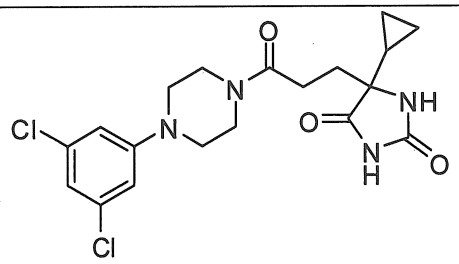
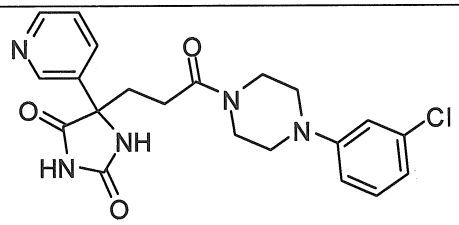
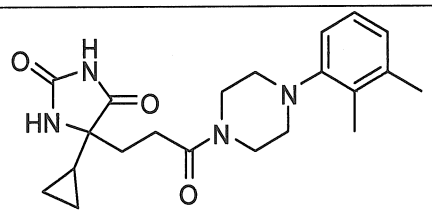
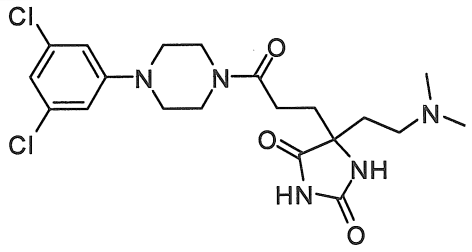
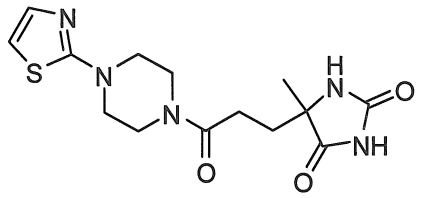
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
028		409	409 - 411	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(4-bromophenyl) piperazin
029		355	356	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(2-xyanophenyl) piperazin
030		348	349	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(2-flophenyl) piperazin
031		421	421	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(2,4-dimetylphenyl) piperazin
032		372	373	F	Int 029

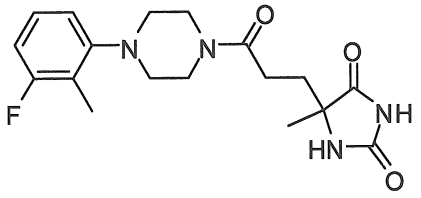
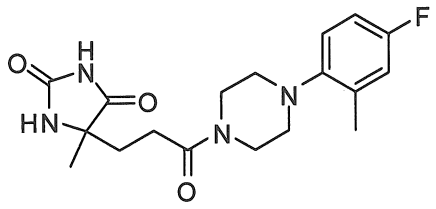
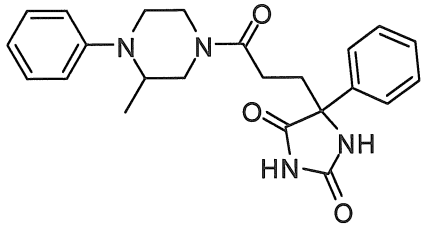
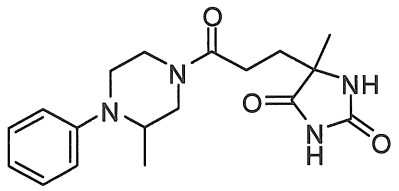
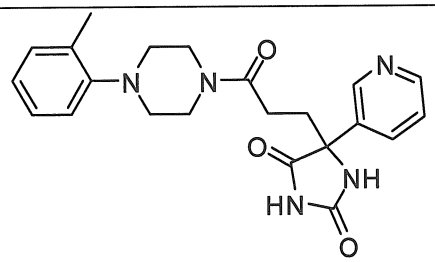
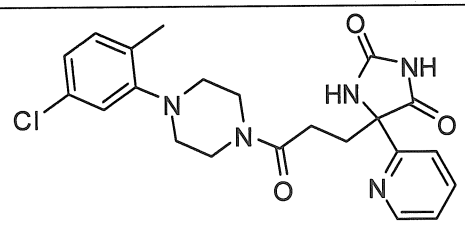
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
033		407	407 - 409	F	Int 030
034		391	391 - 393	F	Int 031
035		370	371	F	Int 032
036		405	405 - 407	F	Int 033
037		366	367	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(3,4-diflophenyl) piperazin
038		358	359	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(2,4-dimetyl phenyl)piperazin

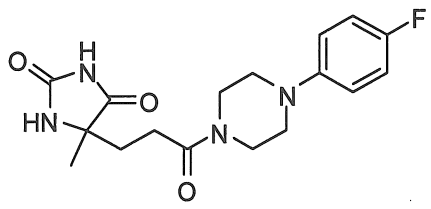
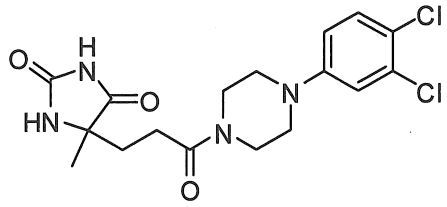
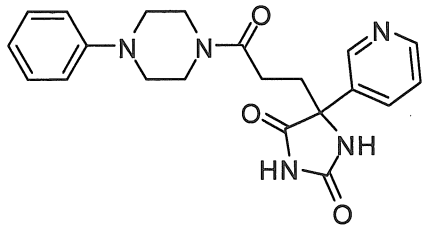
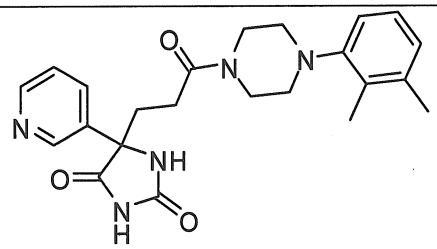
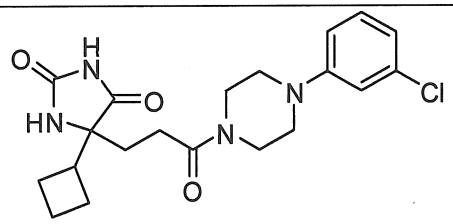
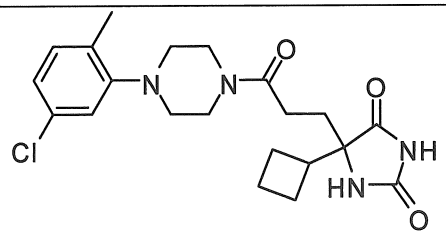
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
039		358	359	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(2,5-dimetyl phenyl)piperazin
040		399	399 - 401	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(3,5-diclo phenyl)piperazin
041		399	399 - 401	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(2,3-diclo phenyl)-piperazin
042		331	332	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(2-pyridyl) piperazin
043		331	332	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-pyridin-3-yl-piperazin

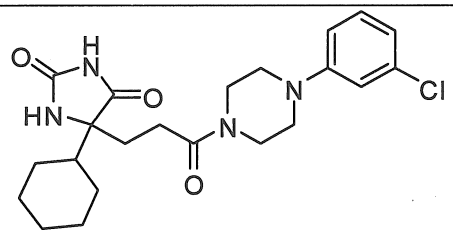
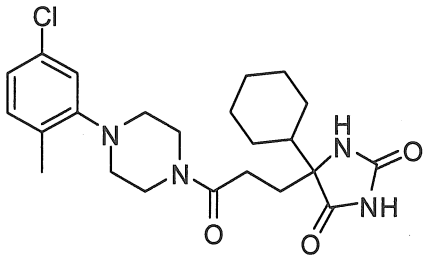
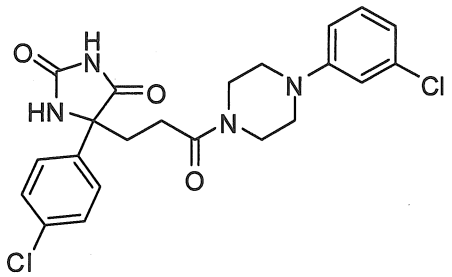
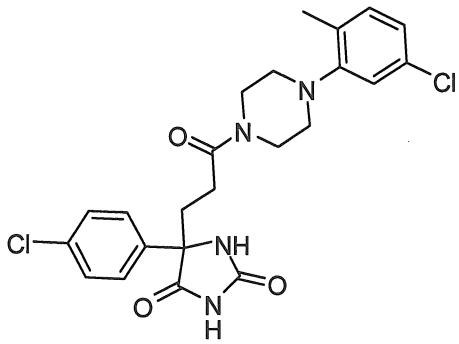
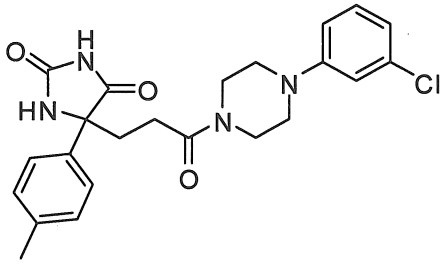
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
044		422	422 - 424	F	Int 109
045		393	394	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-pyridin-3-yl-piperazin
046		442	442 - 44	F	Int 025
047		348	349	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(3-flophenyl) piperazin
048		409	409 - 411	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(3-bromophenyl) piperazin

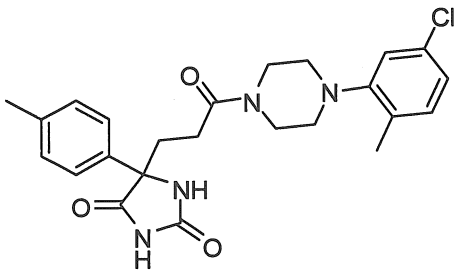
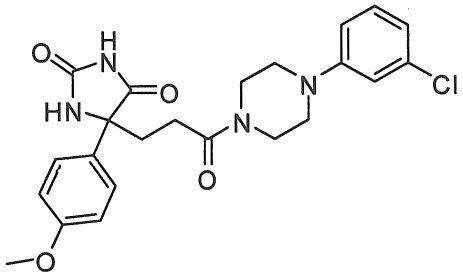
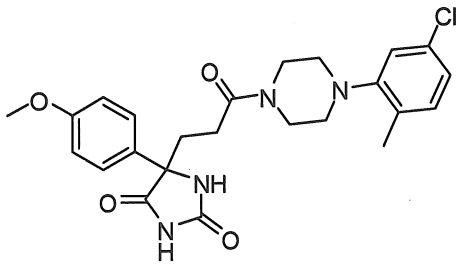
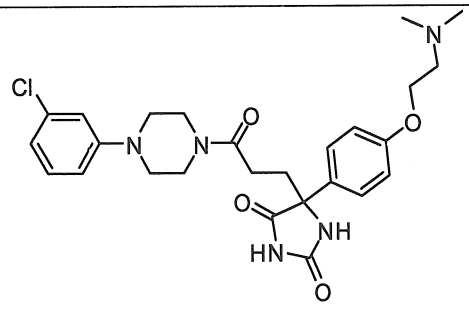
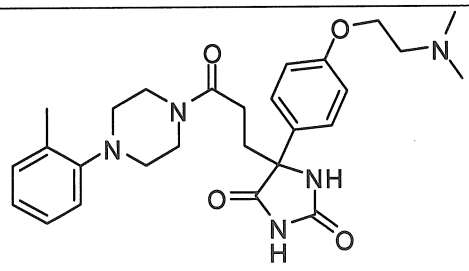
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
049		383	383 - 385	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(4-clo-3-flophenyl) piperazin
050		373	375	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 265
051		362	363	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 204
052		383	383 - 385	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(3-clo-4-flo phenyl)piperazin dihydroclorua
053		393	393 - 395	F	Int 074

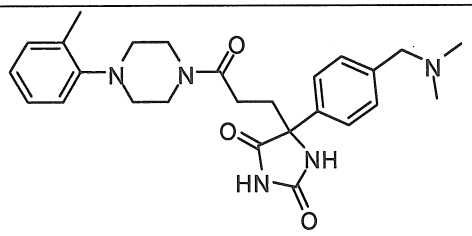
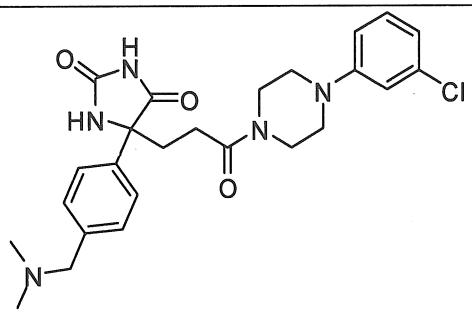
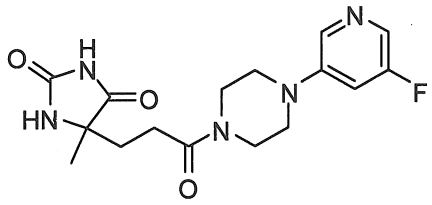
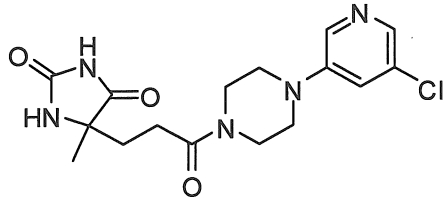
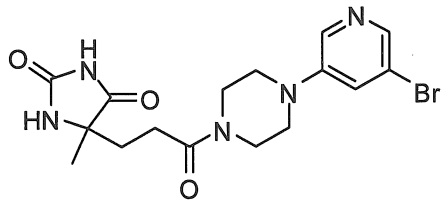
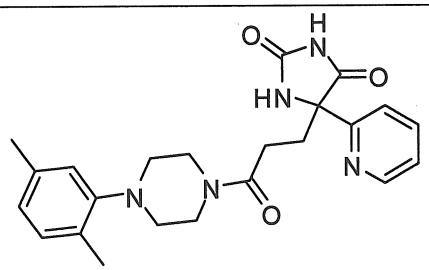
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
054		427	427 - 429	F	Int 075
055		425	425 - 427	F	Int 045
056		428	428 - 430	F	Int 026
057		384	385	F	Int 082
058		456	456 - 458	F	Int 086
059		337	338	H3	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-Thiazol-2-yl-piperazin

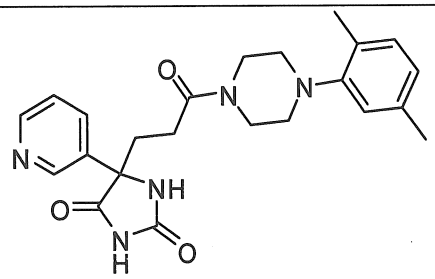
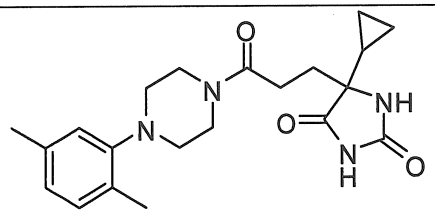
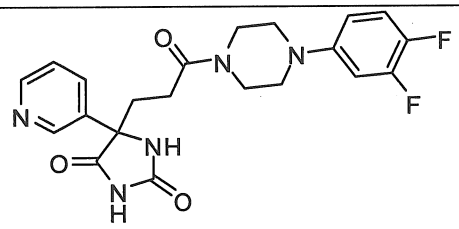
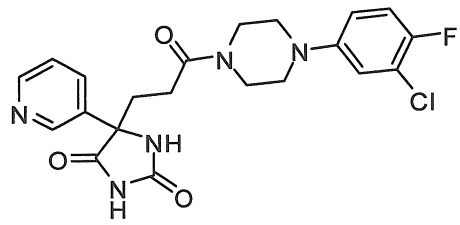
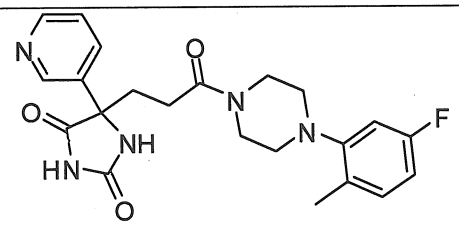
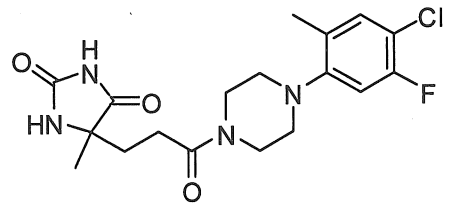
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
060		362	363	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 266
061		362	363	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 267
062		406	407	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 2-metyl-1-phenyl piperazin
063		344	345	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 2-metyl-1-phenyl piperazin
064		407	408	F	Int 027
065		442	442 - 444	F	Int 028

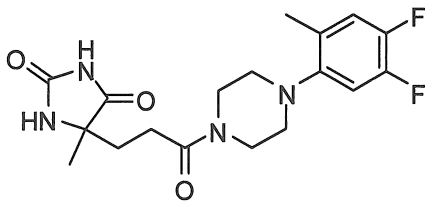
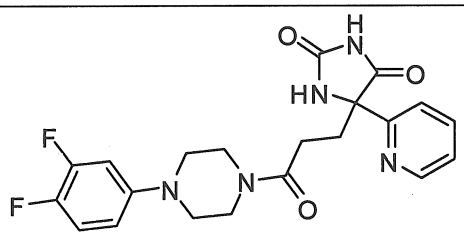
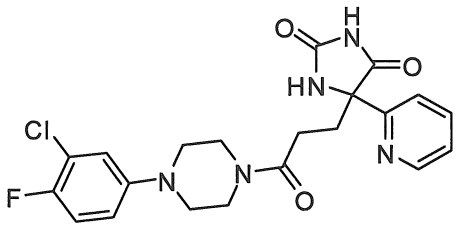
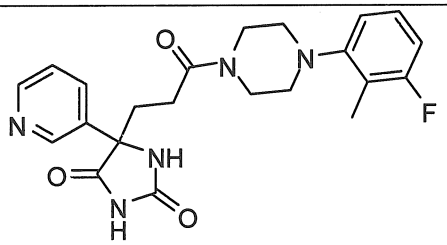
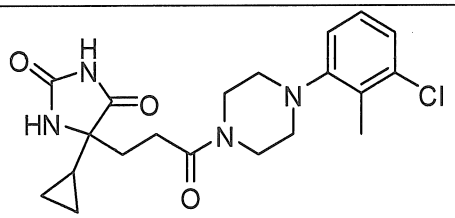
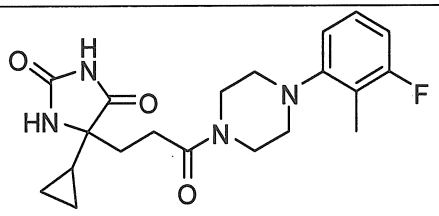
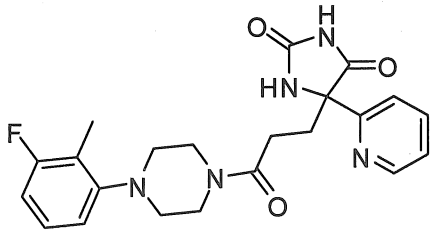
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
066		348	349	H3	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(4-flophenyl) piperazin
067		399	399 - 401	H3	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(3,4-diclo phenyl)piperazin hydroclorua
068		393	394	H1	Int 132 + 1-phenyl-piperazin
069		422	422	H1	Int 132 + 1-(2,3-dimetyl-phenyl)-piperazin
070		405	405 - 407	F	Int 034
071		419	419 - 421	F	Int 035

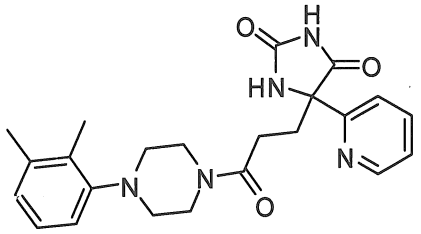
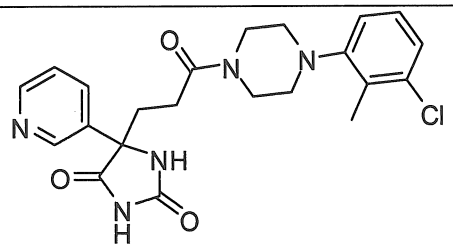
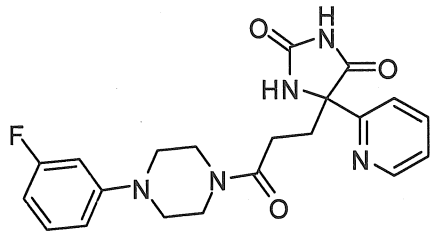
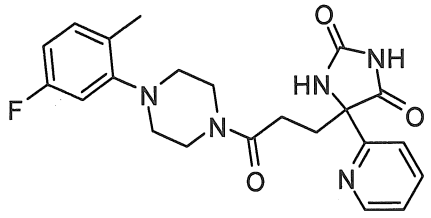
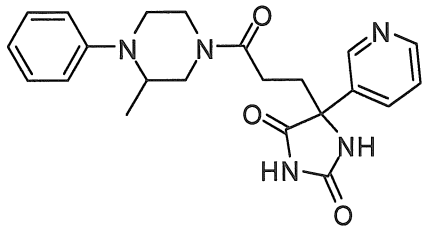
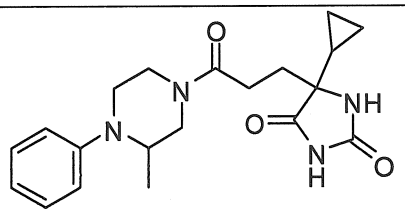
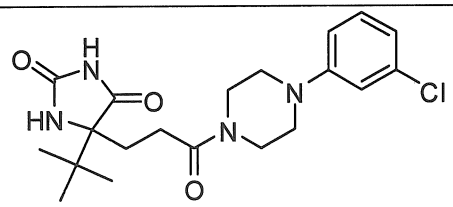
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
072		433	433 - 435	F	Int 111
073		447	393	F	Int 080
074		461	461 - 463	H1	Axit 3-[4-(4-clo-phenyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl] propionic + 1-(3-clophenyl) piperazin
075		475	475 - 477	H1	Axit 3-[4-(4-clo-phenyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-propionic + 1-(5-clo-2-metylphenyl)-piperazin
076		441	441 - 443	H1	Axit 3-(2,5-dioxo-4-p-tolyl-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(3-clo phenyl)piperazin

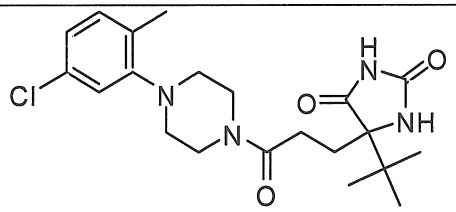
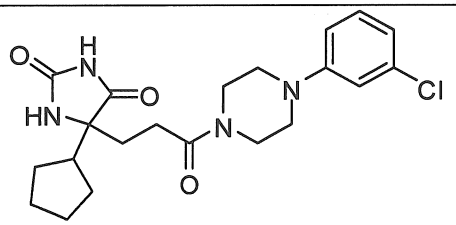
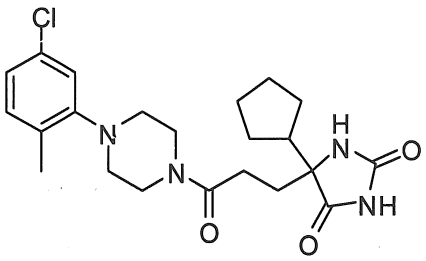
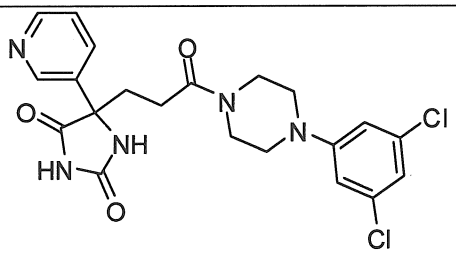
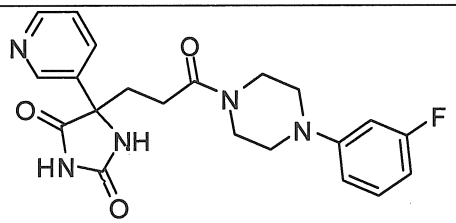
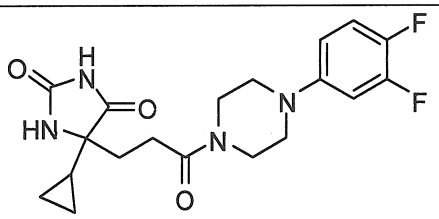
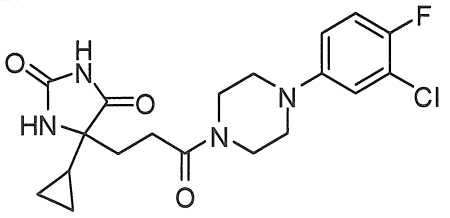
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
077		455	455	H1	Axit 3-(2,5-dioxo-4-p-tolyl-imidazolidin-4-yl)-propionic + 1-(5-clo-2-metylphenyl)-piperazin
078		457	457	H1	Axit 3-[4-(4-Metoxy-phenyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-propionic + 1-(3-clophenyl) piperazin
079		471	471 - 473	H1	Axit 3-[4-(4-Metoxy-phenyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-propionic + 1-(5-clo-2-metylphenyl)-piperazin
080		514	514	F	Int 088
081		494	494	F	Int 089

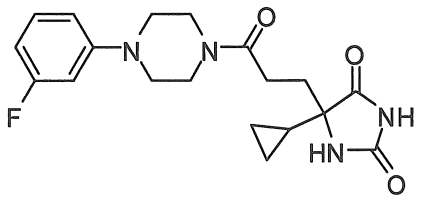
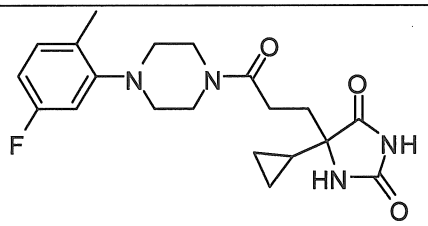
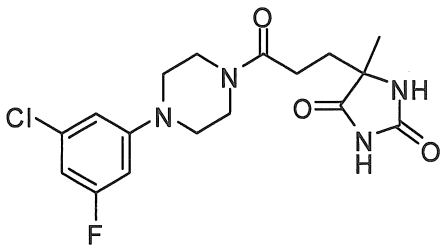
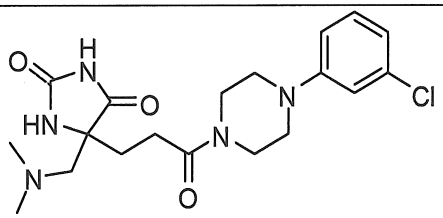
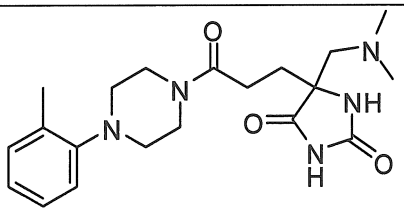
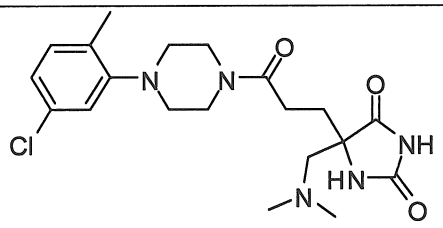
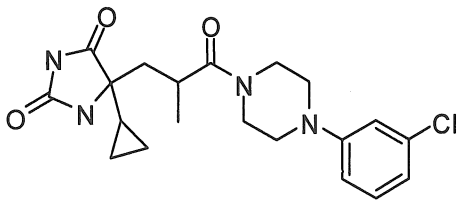
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
082		464	464	F	Int 087
083		484	484	F	Int 090
084		349	350	H3	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 268
085		366	366 - 368	H3	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 269
086		410	410 - 412	H3	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 270
087		422	422	F	Int 076

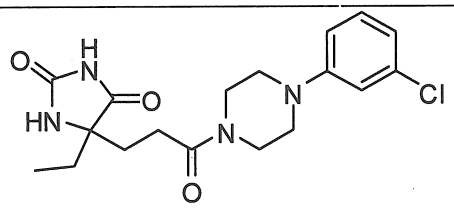
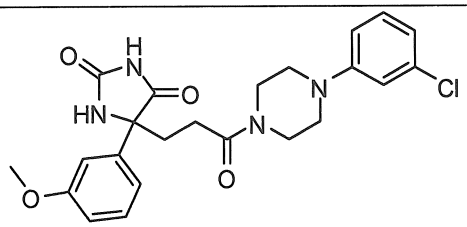
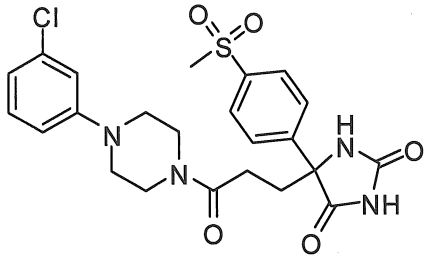
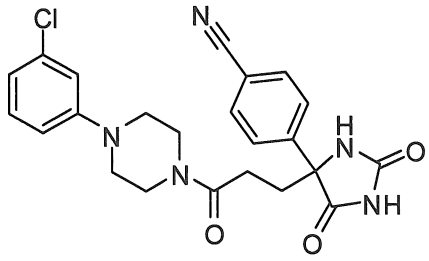
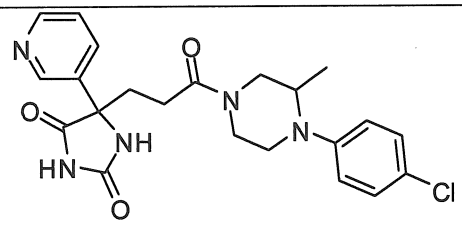
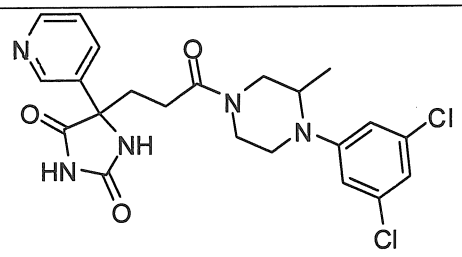
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
088		422	422	H3	Int 132 + 1-(2,5-dimetylphenyl) piperazin
089		384	386	F	Int 077
090		429	430	H1	Int 132 + 1-(3,4-diflo phenyl)piperazin
091		446	446 - 448	H1	Int 132 + 1-(3-clo-4-flophenyl)piperazin dihydroclorua
092		425	426	H1	Int 132 + Int 204
093		397	397	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 272

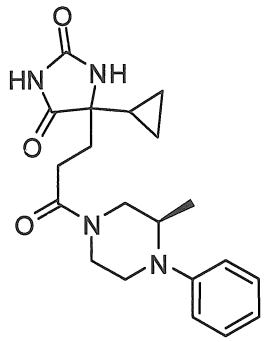
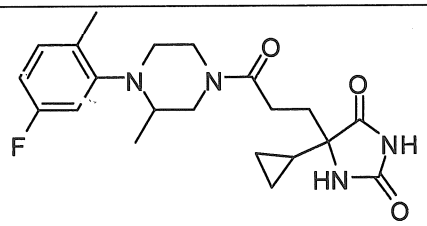
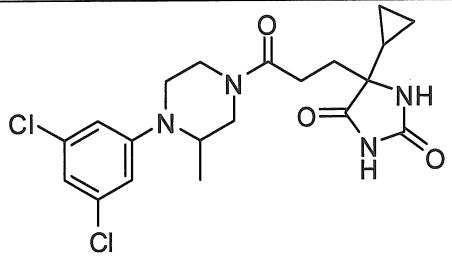
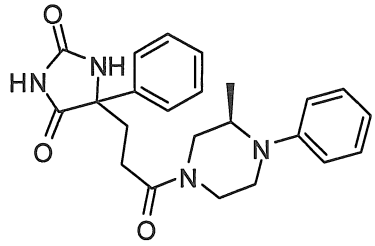
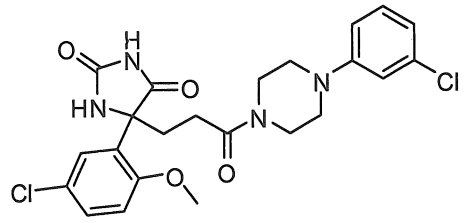
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
094		380	381	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 273
095		429	430	F	Int 083
096		446	446 - 448	F	Int 084
097		425	426	H3	Int 132 + 1-(3-flo-2-metylphenyl)-piperazin
098		405	405 - 407	F	Int 036
099		388	389	F	Int 037
100		425	426	F	Int 038

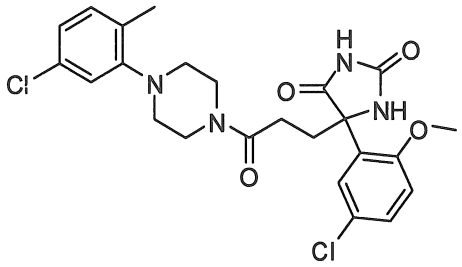
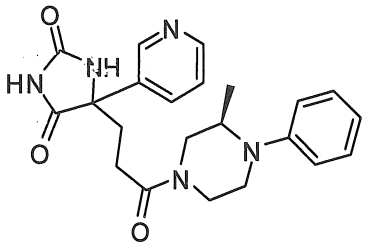
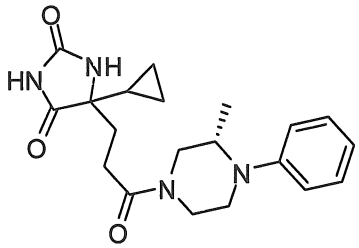
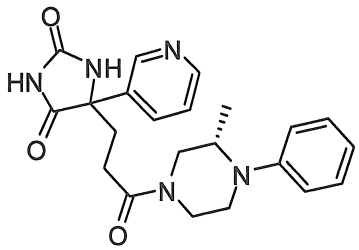
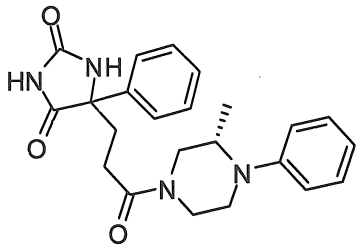
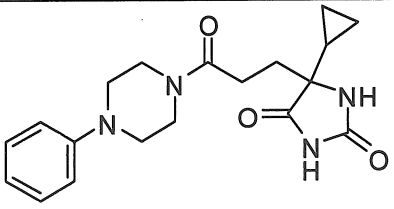
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
101		422	422	F	Int 039
102		442	442 - 444	H3	Int 132 + 1-(3-clo-2-metylphenyl)-piperazin
103		411	412	F	Int 112
104		425	426	F	Int 113
105		407	408	H3	Int 132 + 2-metyl-1-phenyl piperazin
106		370	371	H1	Int 162 + 2-metyl-1-phenylpiperazin
107		407	407	F	Int 091

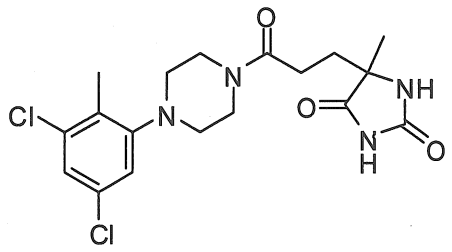
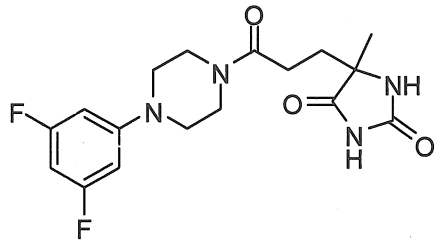
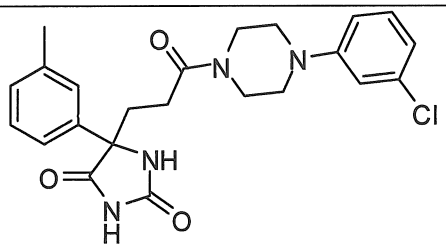
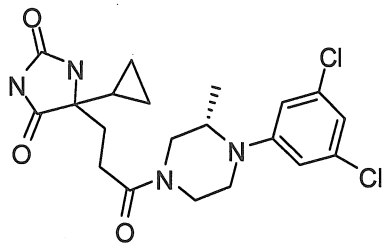
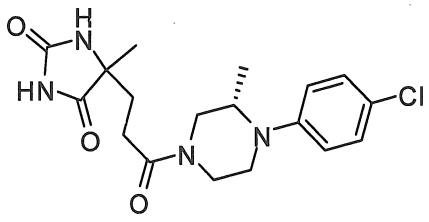
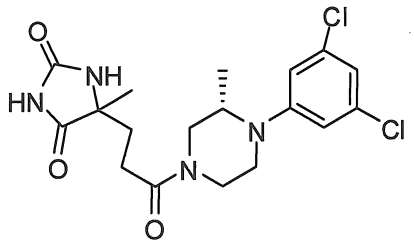
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
108		421	421	F	Int 092
109		419	419	F	Int 093
110		433	433	F	Int 094
111		462	462 - 464	H1	Int 132 + 1-(3,5-diclo phenyl)piperazin
112		411	412	H1	Int 132 + 1-(3-flo phenyl)piperazin
113		392	393	H1	Int 162 + 1-(3,4-diflo phenyl)piperazin
114		409	409 - 411	H1	Int 162 + 1-(3-clo-4-flophenyl) piperazin dihydroclorua

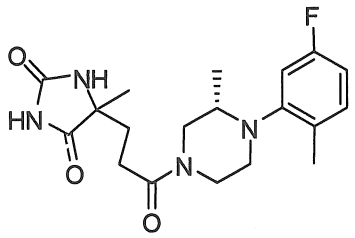
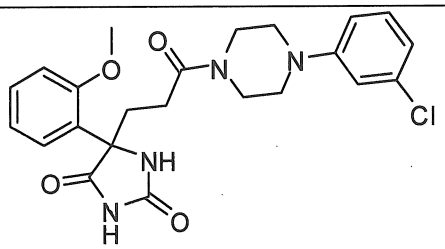
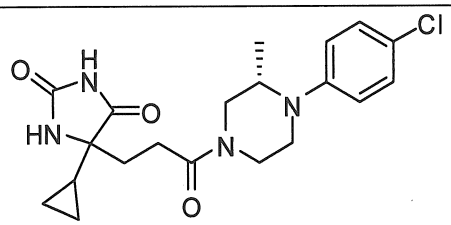
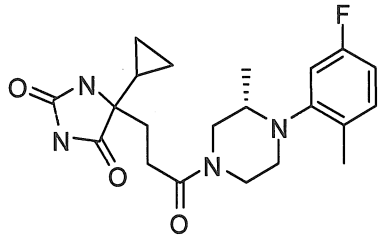
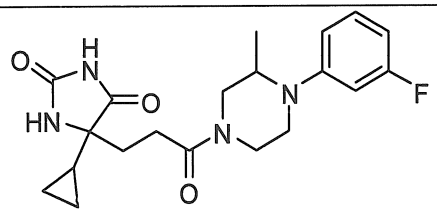
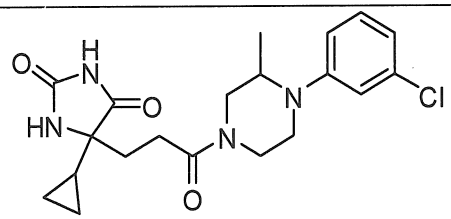
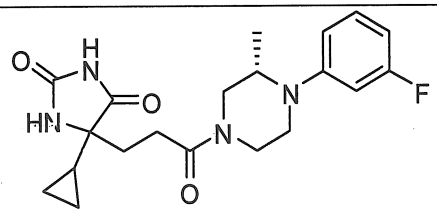
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
115		374	375	H1	Int 162 + 1-(3-flophenyl) piperazin
116		388	389	H1	Int 162 + Int 204
117		383	383 - 385	H3	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 271
118		408	408	F	Int 013
119		387	388	F	Int 015
120		422	422 - 424	F	Int 014
121	 trans	405	405 - 407	F	Int 040

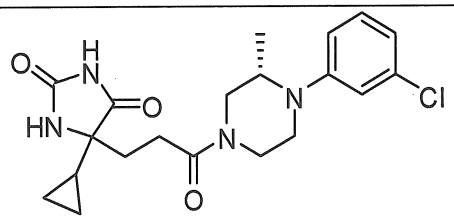
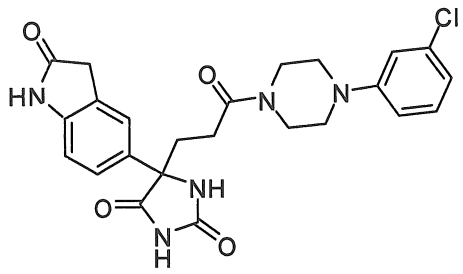
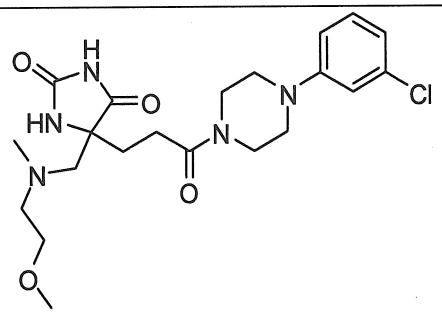
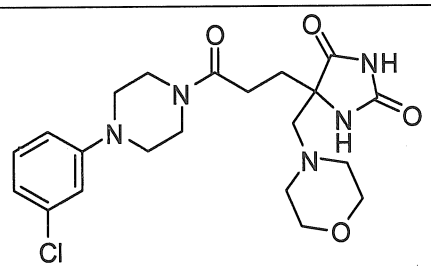
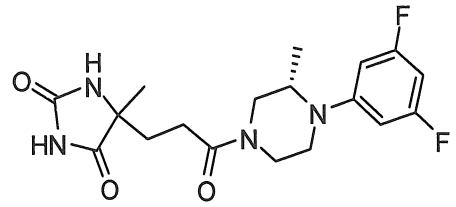
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
122		379	379 - 381	F	Int 041
123		457	457 - 459	F	Int 042
124		505	505 - 507	F	Int 043
125		452	452 - 454	F	Int 044
126		442	442 - 444	H1	Int 132 + Int 220
127		476	476 - 478	H1	Int 132 + Int 218

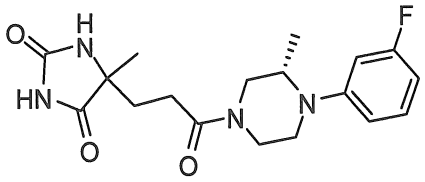
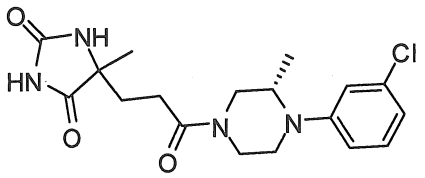
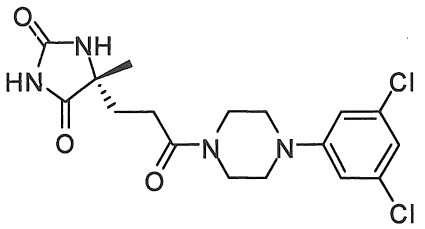
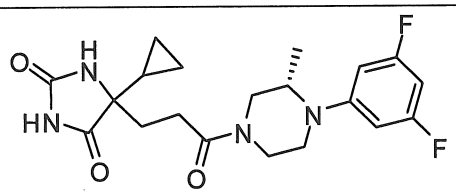
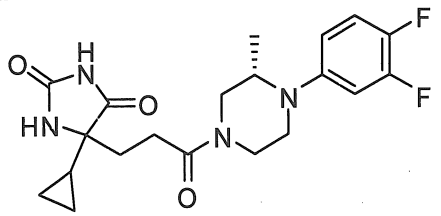
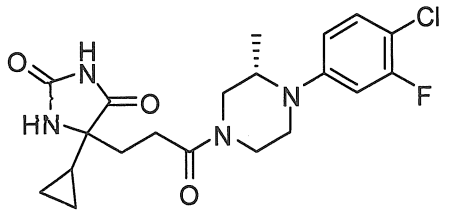
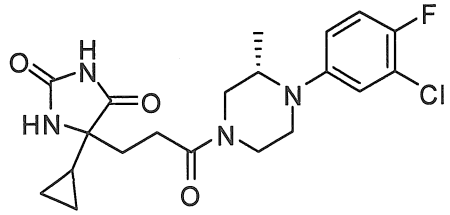
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
128		370	371	H1	Int 162 + Int 219
129		402	403	H1	Int 162 + Int 217
130		439	439 - 441	H1	Int 162 + Int 218
131		406	407	H1	Axit 3-(2,5-dioxo-4-phenylimidazolidin-4-yl)propanoic + Int 219
132		491	491 - 493	H1	Axit 3-[4-(5-clo-2-metoxy-phenyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-propionic + 1-(3-clophenyl)piperazin

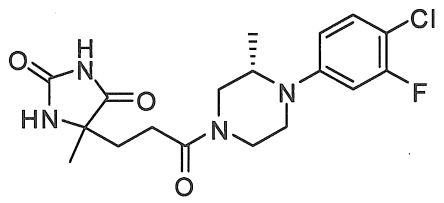
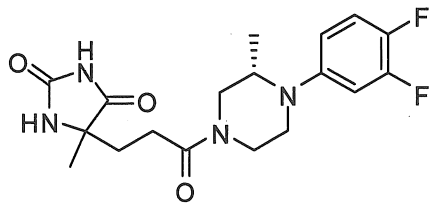
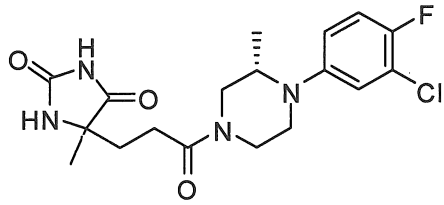
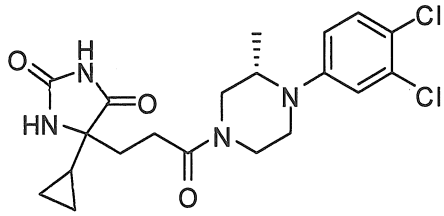
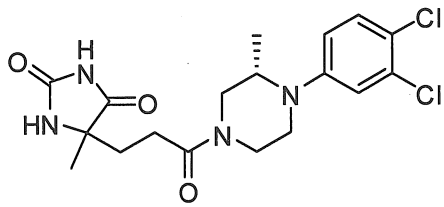
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
133		505	505 - 507	H1	Axit 3-[4-(5-clo-2-metoxy-phenyl)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]-propionic + 1-(5-clo-2-metylphenyl)-piperazin
134		407	408	H1	Int 132 + Int 219
135		370	371	H1	Int 162 + Int 212
136		407	408	H1	Int 132 + Int 212
137		406	407	H1	axit 3-(2,5-dioxo-4-phenyl-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 212
138		356	357	H1	Int 162 + 1-phenyl-piperazin

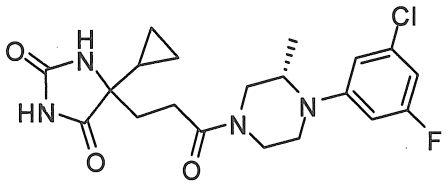
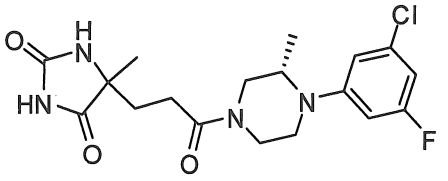
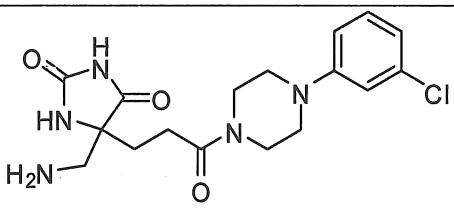
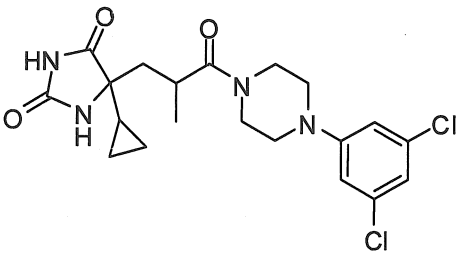
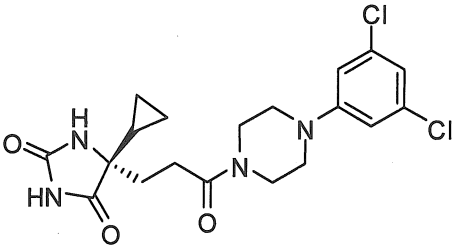
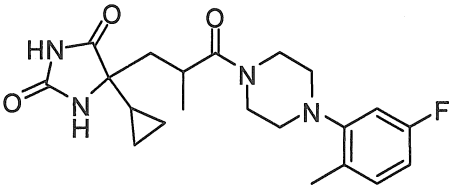
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
139		413	413 - 415	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 242
140		366	367	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 236
141		441	441	F	Int 095
142		439	439 - 441	H1	Int 162 + Int 197
143		379	379 - 381	H1	Axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin- 4-yl)propionic + Int 205
144		413	413 - 415	H1	Axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin- 4-yl)propionic + Int 197

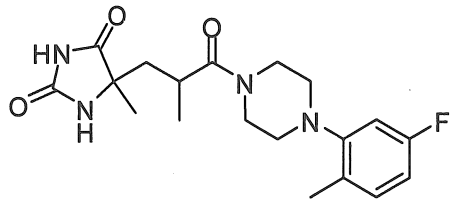
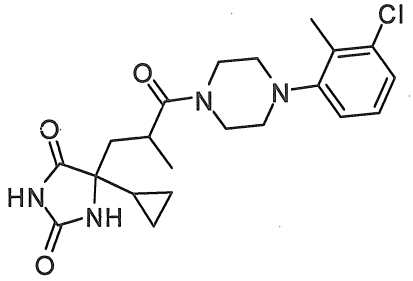
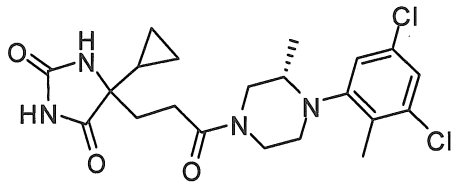
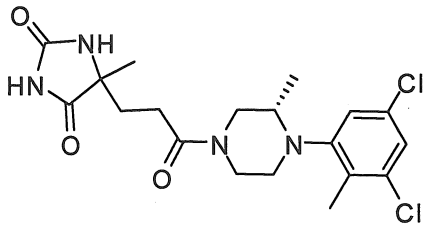
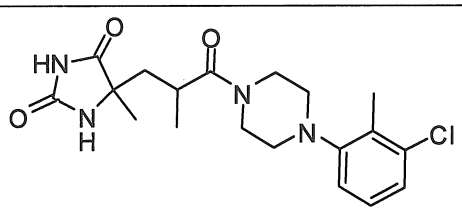
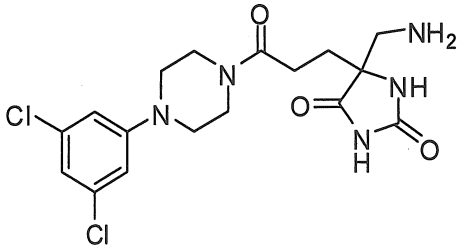
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
145		376	377	H1	Axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin- 4-yl)propionic + Int 208
146		457	457 - 459	F	Int 078
147		405	405 - 407	H1	Int 162 + Int 205
148		402	403	H1	Int 162 + Int 208
149		388	389	H1	Int 162 + Int 240
150		405	405 - 407	H1	Int 162 + Int 241
151		388	389	H1	Int 162 + Int 202

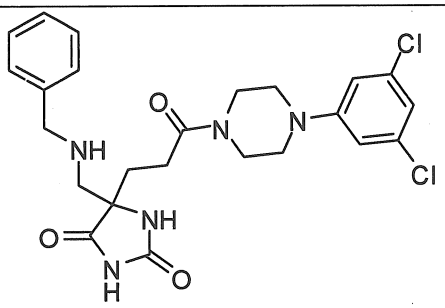
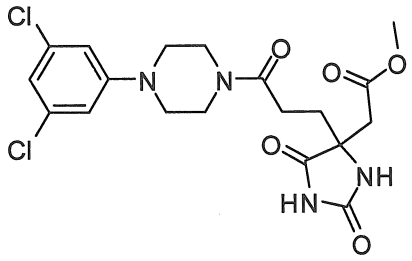
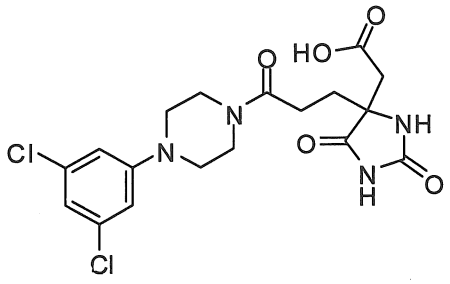
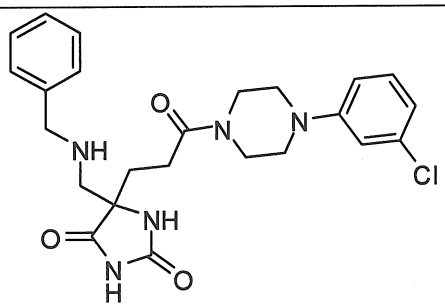
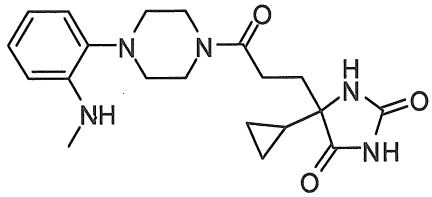
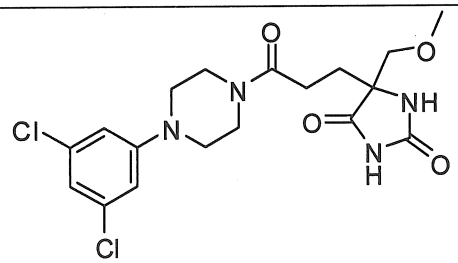
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
152		405	405 - 407	H1	Int 162 + Int 200
153		482	482	H1	Axit 3-[2,5-dioxo-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-imidazolidin-4-yl]-propionic + 1-(3-clophenyl)piperazin
154		452	452	F	Int 016
155		450	450	F	Int 017
156		380	381	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 207

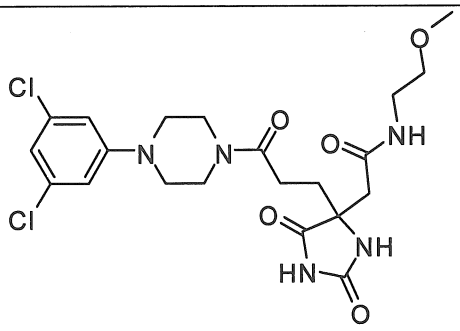
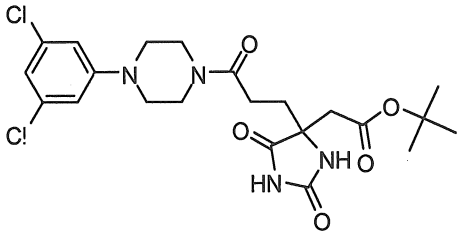
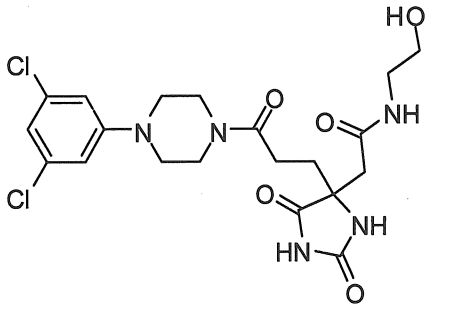
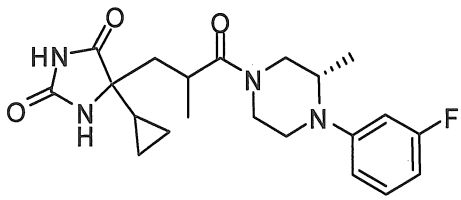
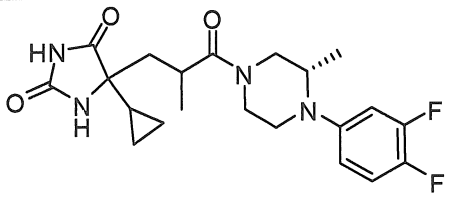
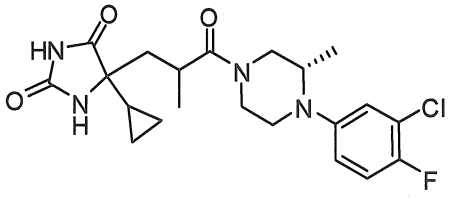
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	M:d	SM
157		362	363	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 202
158		379	379 - 381	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 200
159		399	399 - 401	H1	Int 172 + 1-(3,5-diclophenyl)piperazin
160		406	407	H1	Int 162 + Int 207
161		406	407	H1	Int 162 + Int 199
162		423	423 - 425	H1	Int 162 + Int 213
163		423	423 - 425	H1	Int 162 + Int 198

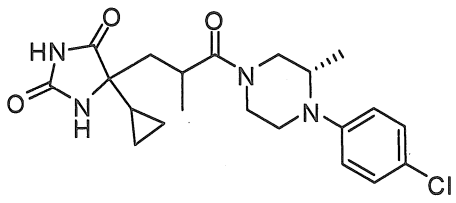
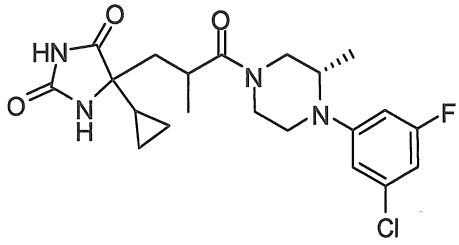
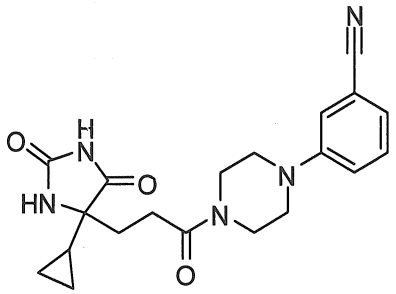
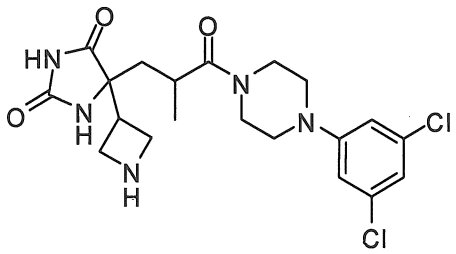
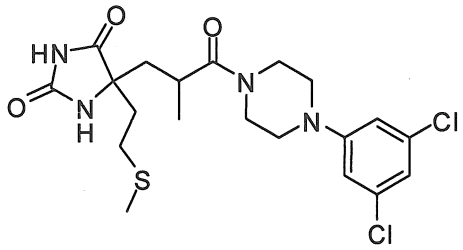
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
164		397	397	H1	Axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin- 4-yl) propionic + Int 213
165		380	381	H1	Axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin- 4-yl) propionic + Int 199
166		397	397	H1	Axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin- 4-yl) propionic + Int 198
167		439	439 - 441	H1	Int 162 + Int 201
168		413	413 - 415	H1	Axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl) propionic + Int 201

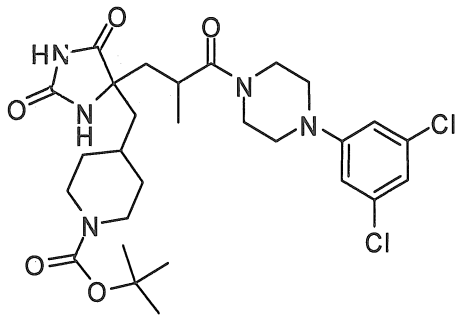
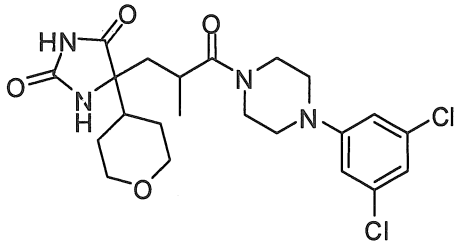
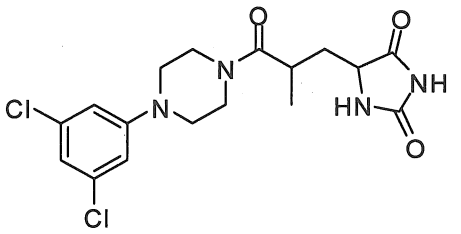
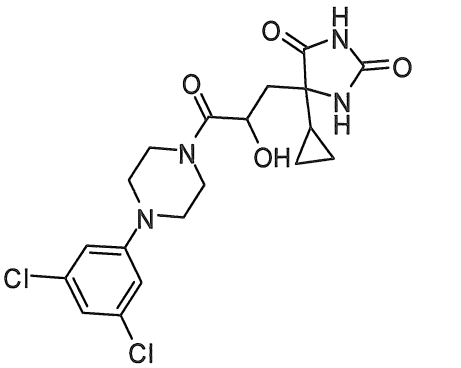
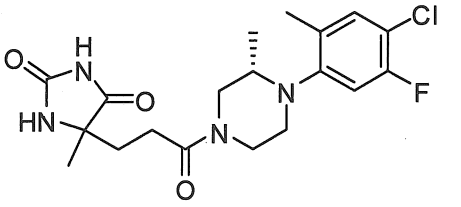
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
169		423	423 - 425	H1	Int 162 + Int 206
170		397	397 - 399	H1	Axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)-propionic + Int 206
171		380	380	I2	Int 018
172	 trans	439	439 - 441	F	Int 046
173		425	425 - 427	H1	Int 163 + 1-(3,5-diclophenyl) piperazin
174	 trans	402	403 - 404	F	Int 047

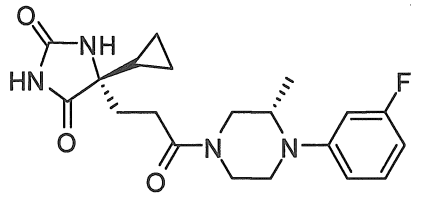
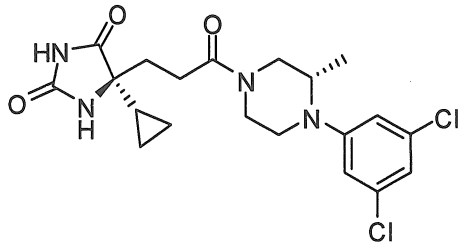
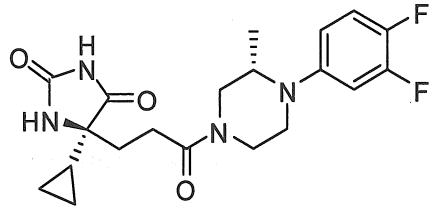
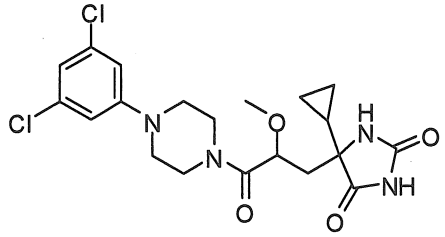
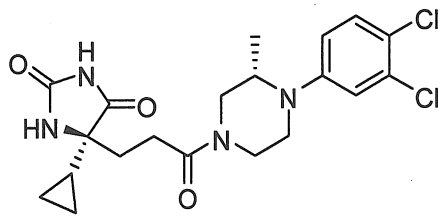
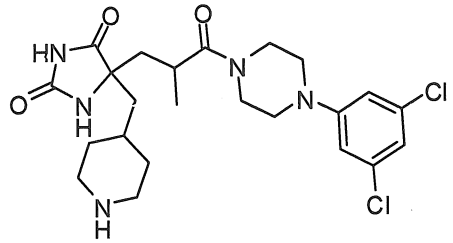
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
175	 trans	376	377	F	Int 048
176	 trans	419	419 - 421	F	Int 101
177		453	453 - 455	H1	Int 162 + Int 211
178		427	427 - 429	H1	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 211
179	 trans	393	393 - 395	F	Int 102
180		414	414 - 416	I2	Int 019

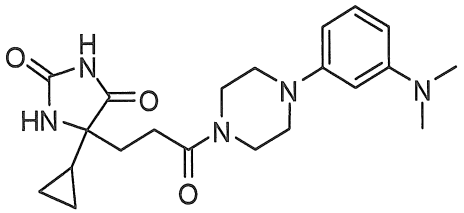
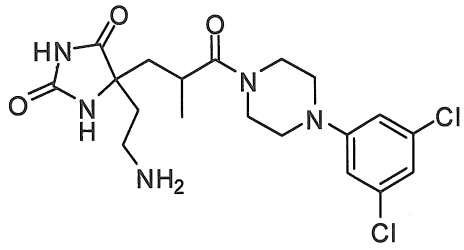
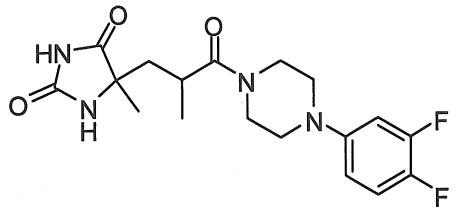
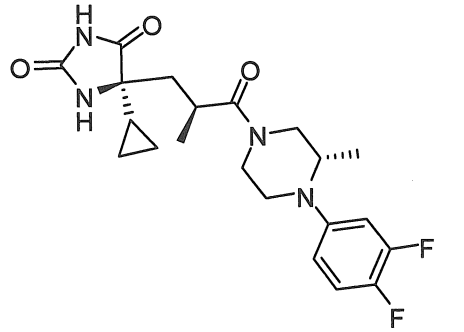
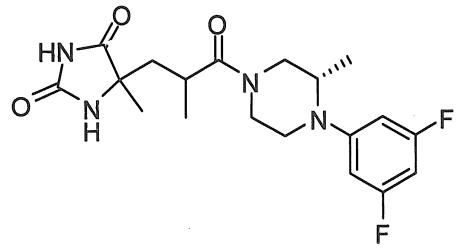
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
181		504	504 - 506	I3	Hợp chất 180
182		457	457 - 459	2.1	Hợp chất 188
183		443	443 - 445	2.1	Hợp chất 188
184		470	470	I3	Hợp chất 171
185		385	386	H1	Int 162 + N-metyl-2-piperazin-1-ylanilin
186		429	429 - 431	F	Int 020

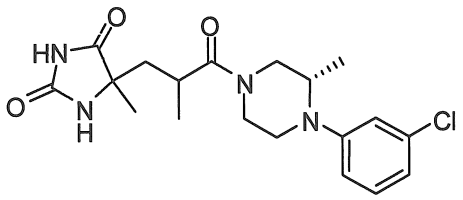
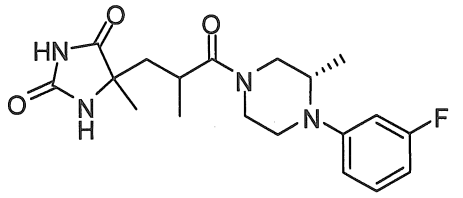
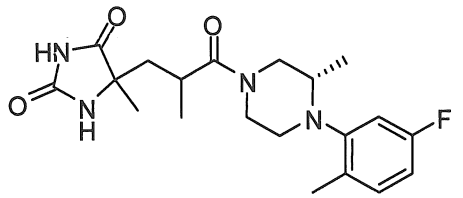
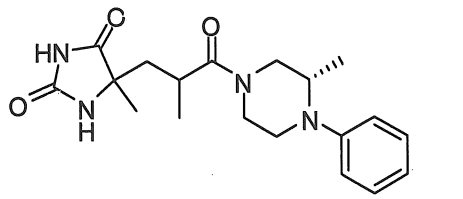
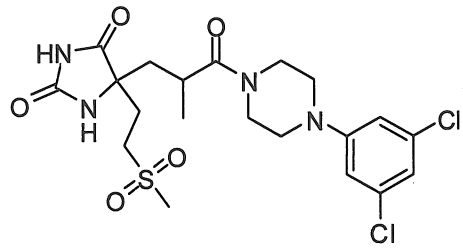
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
187		500	500 - 502	H1	Hợp chất 183 + 2-Metoxy-etylamin
188		499	499 - 501	2.2	anhydrit sucxininc + 1-(3,5-diclo phenyl)piperazin
189		486	486 - 488	2.3	Hợp chất 182 + 2-Amino-etanol
190	 trans	402	403	F	Int 049
191	 trans	420	421	H2	Int 164 + Int 199
192	 trans	437	437 - 439	F	Int 050

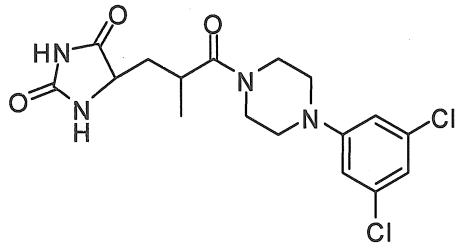
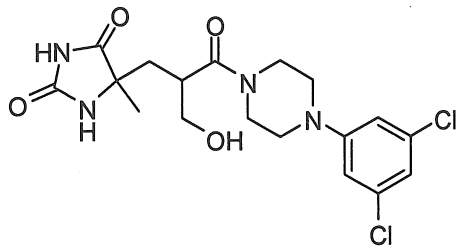
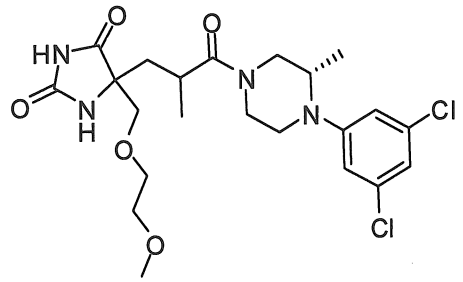
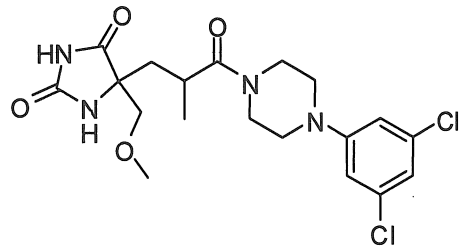
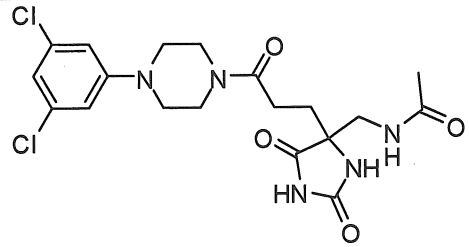
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
193	 trans	419	419 - 421	F	Int 051
194	 trans	437	437 - 439	F	Int 052
195		381	382	H1	Int 162 + Int 274
196	 trans	454	454 - 456	I2	Int 096
197	 trans	473	473 - 475	F	Int 098

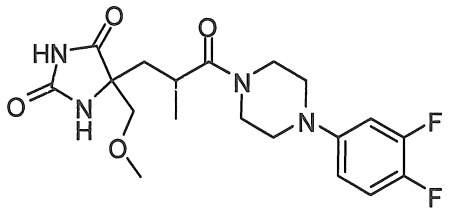
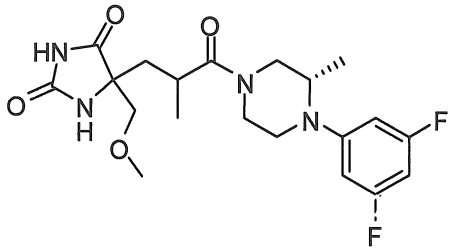
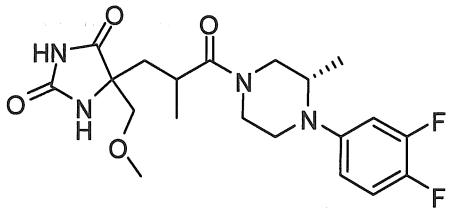
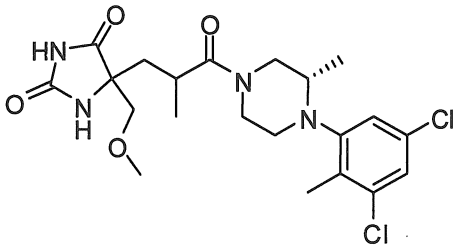
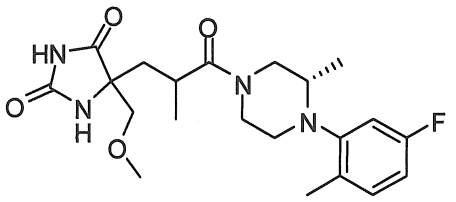
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
198	 trans	597	596 - 598	F	Int 099
199	 trans	483	483 - 485	F	Int 097
200		399	399 - 401	F	Int 055
201		441	441 - 443	F	Int 053
202		411	411	H2	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 275

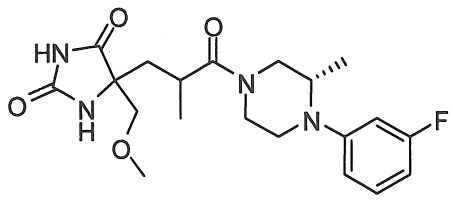
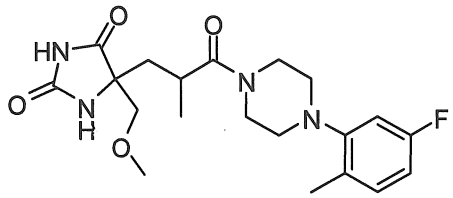
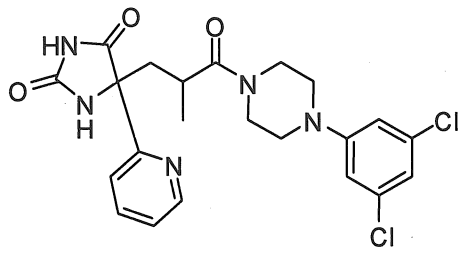
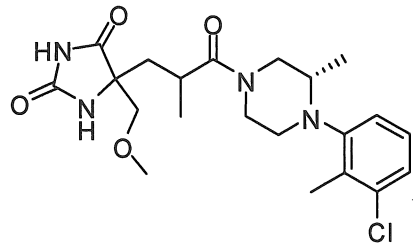
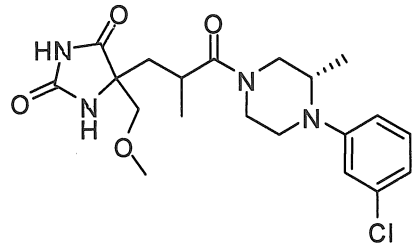
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
203		388	389	H2	Int 163 + Int 202
204		439	439 - 441	H3	Int 163 + Int 197
205		406	407	H2	Int 163 + Int 199
206		455	455 - 457	F	Int 056
207		439	439 - 441	H2	Int 163 + (S)-1-(3,4-diclo-phenyl)-2-metyl-piperazin
208	 trans	496	796 - 798	I2	Hợp chất 198

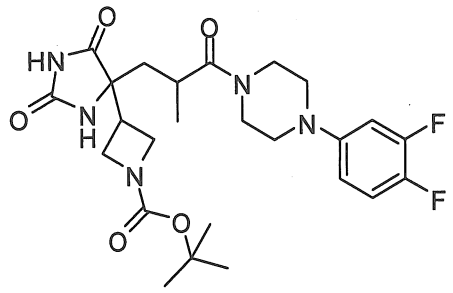
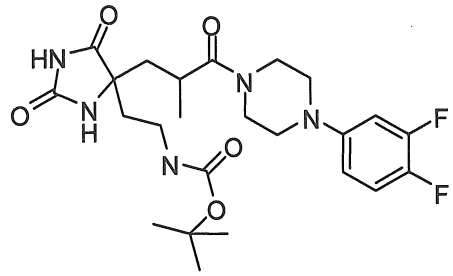
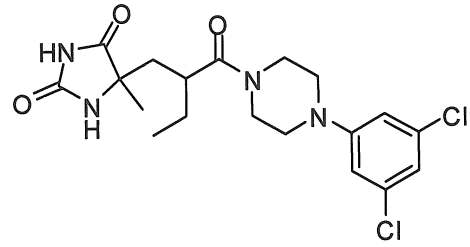
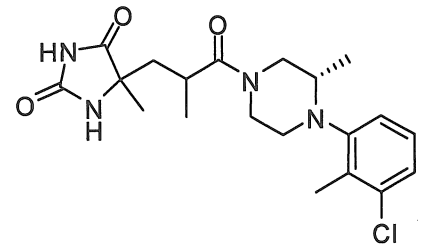
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
209		399	400	H1	Int 162 + N,N-dimetyl-3-piperazin-1-yl anilin trihydroclorua
210	 trans	442	442 - 444	I2	Int 100
211	 trans	380	381	H2	Int 165 + 1-(3,4-diflo phenyl)piperazin
212		420	421	2.10	Hợp chất 191
213	 trans	394	395	H2	Int 165 + Int 207

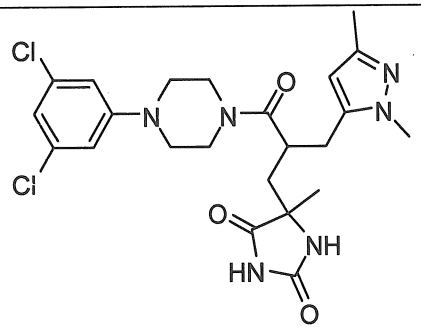
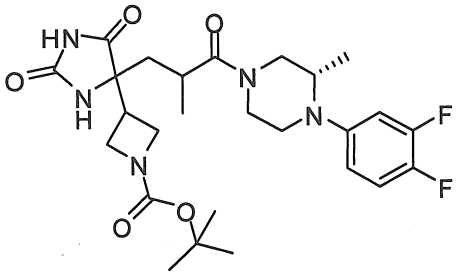
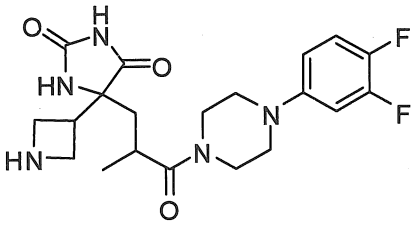
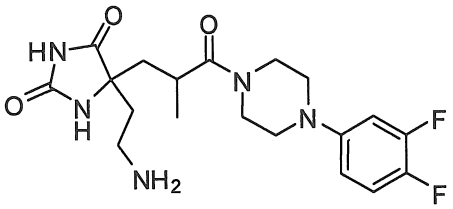
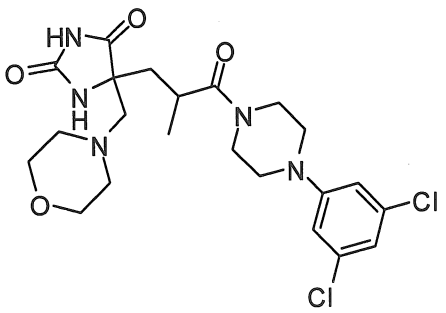
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
214	 trans	393	393 - 395	H2	Int 165 + Int 200
215	 trans	376	377	H2	Int 165 + Int 202
216	 trans	390	391	H2	Int 165 + Int 208
217	 trans	358	359	H2	Int 165 + Int 212
218	 trans	505	505 - 507	2.4	Hợp chất 197

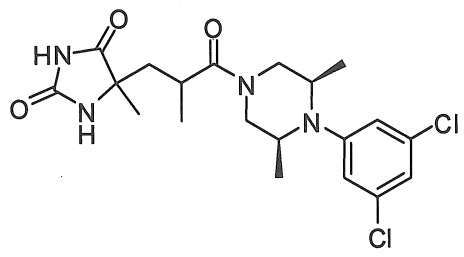
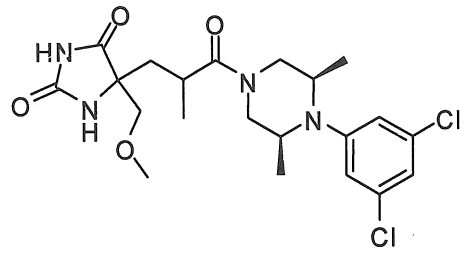
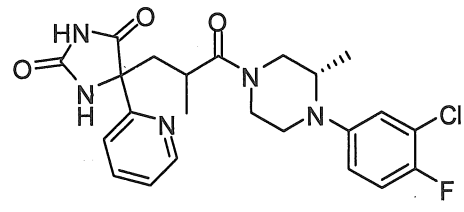
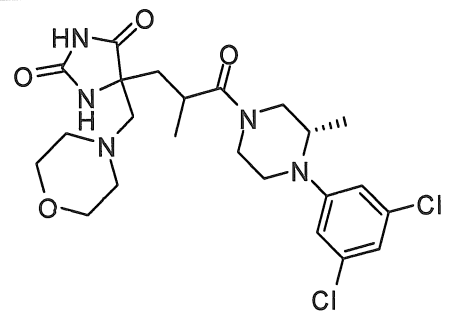
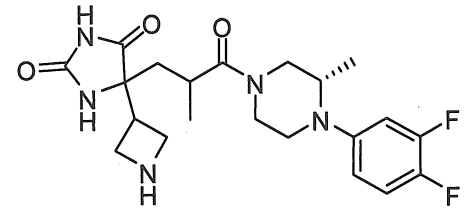
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
219	 trans	399	399 - 401	H2	Int 151 + 1-(3,5-diclo phenyl)piperazin
220	 trans	429	429 - 431	H2 + F + I4	Int 138 + 1-(3,5-diclo phenyl)piperazin
221	 trans	501	501 - 503	F	Int 063
222	 trans	443	443 - 445	H2	Int 156 + 1-(3,5-diclophenyl)piperazin
223		456	456 - 458	I1	Hợp chất 180

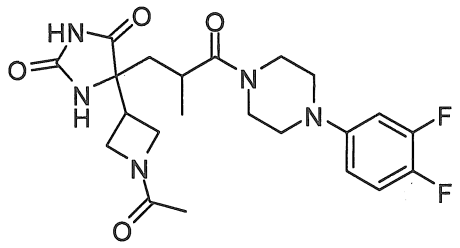
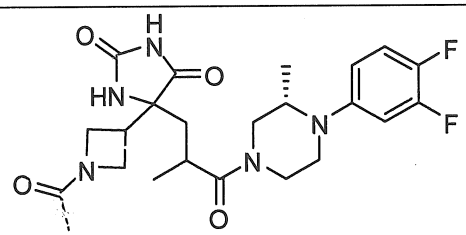
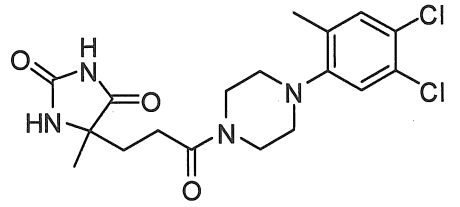
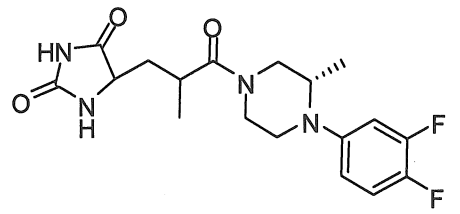
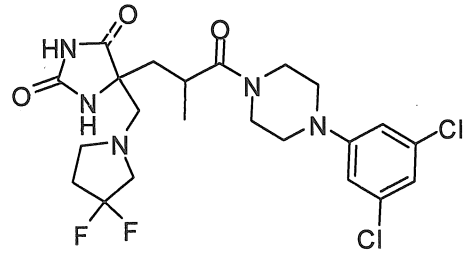
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
224	 trans	410	411	H2	Int 156 + 1-(3,4-diflo phenyl)piperazin
225	 trans	424	425	H2	Int 156 + Int 207
226	 trans	424	425	H2	Int 156 + Int 199
227	 trans	471	471	H2	Int 156 + Int 211
228	 trans	420	421	H2	Int 156 + Int 208

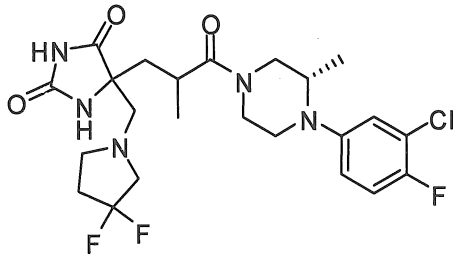
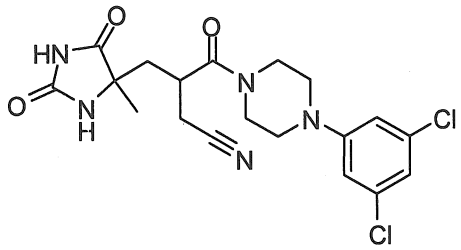
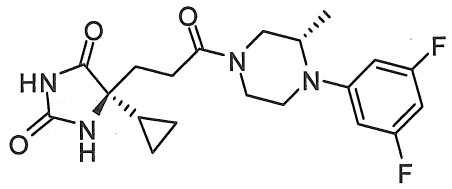
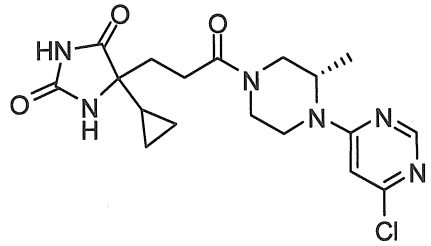
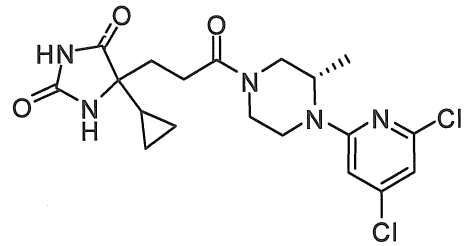
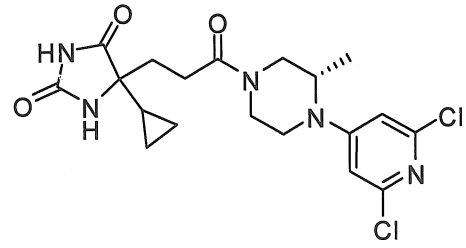
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
229	 trans	406	407	H2	Int 156 + Int 202
230	 trans	406	407	H2	Int 156 + Int 204
231	 trans	476	476 - 478	H2	Int 159 + 1-(3,5-diclo phenyl)piperazin
232	 trans	437	437 - 439	H2	Int 156 + Int 216
233	 trans	423	423 - 425	H2	Int 156 + Int 200

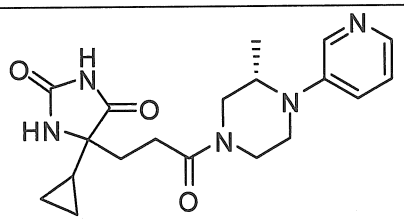
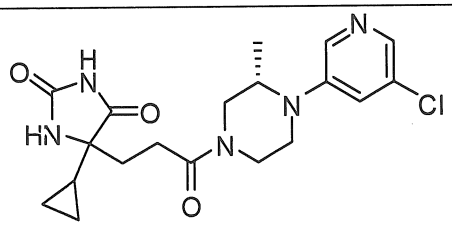
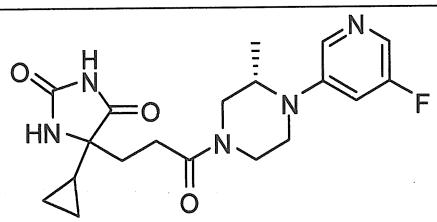
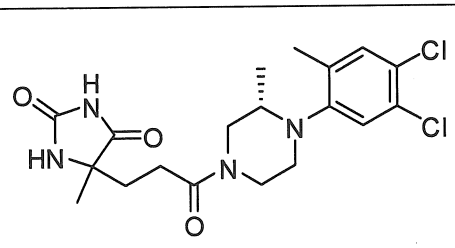
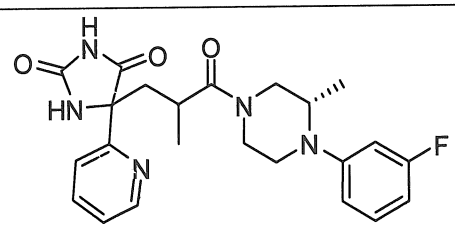
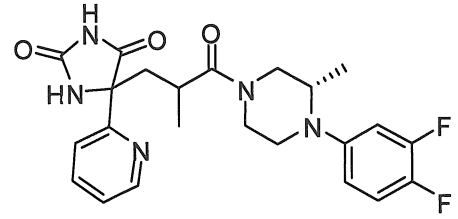
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
234	 trans	522	522	F	Int 067
235	 trans	510	510	F	Int 069
236	 trans	427	427 - 429	F	Int 061
237	 trans	407	407 - 409	H2	Int 165 + Int 216

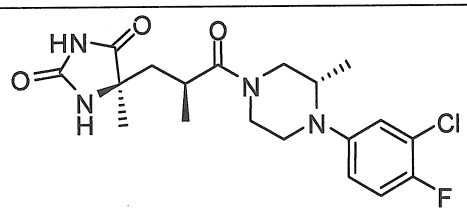
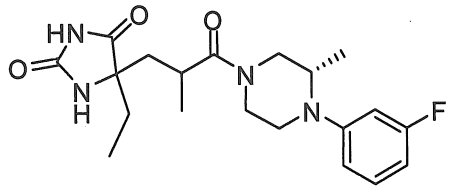
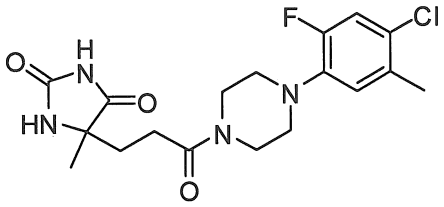
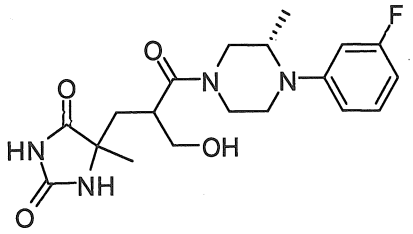
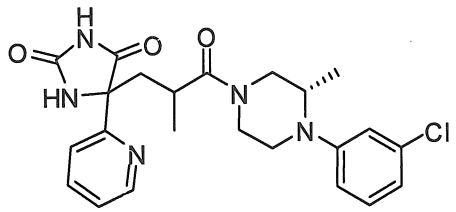
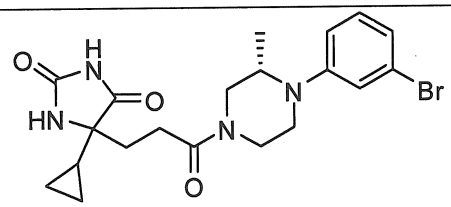
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
238	 trans	507	507 - 509	F	Int 064
239	 trans	536	536	F	Int 068
240	 trans	421	422	I2	Hợp chất 234
241	 trans	409	410	I2	Hợp chất 235
242	 trans	498	498 - 500	H2	Int 186 + 1-(3,5-diclo phenyl)piperazin

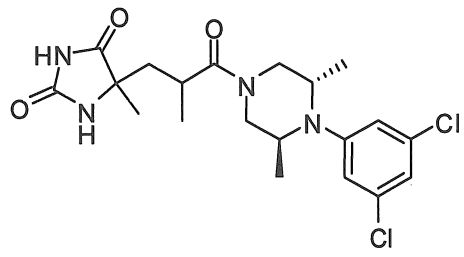
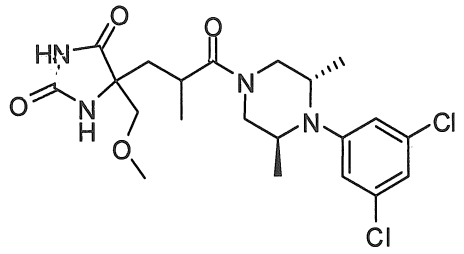
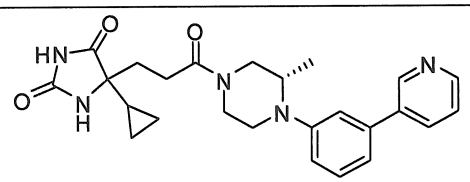
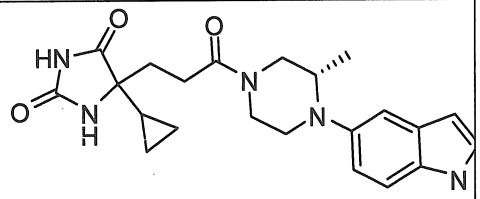
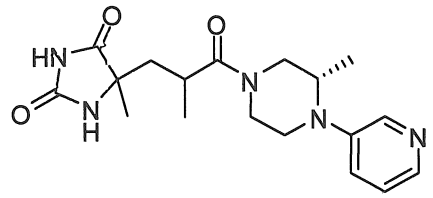
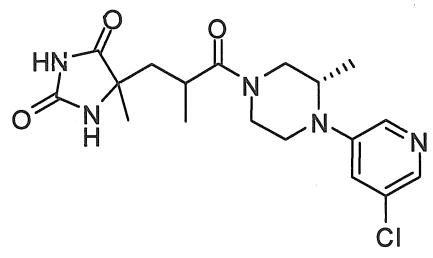
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
243	 trans	441	441	H2	Int 165 + Int 243
244	 trans	471	471	H2	Int 156 + Int 243
245	 trans	474	474	H2	Int 159 + Int 198
246	 trans	512	512 - 514	H2	Int 186 + Int 197
247	 trans	435	436	I2	Hợp chất 239

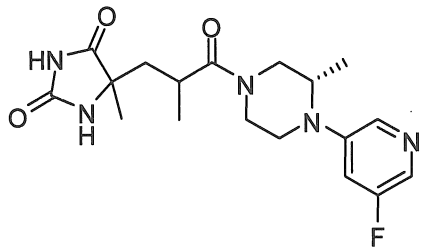
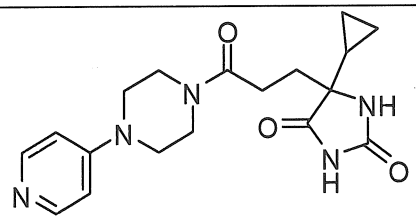
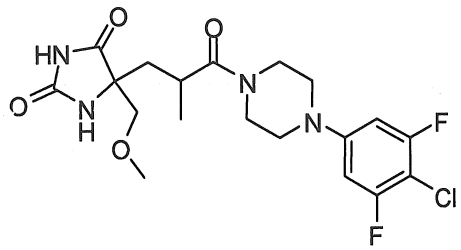
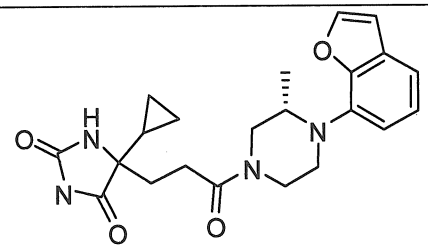
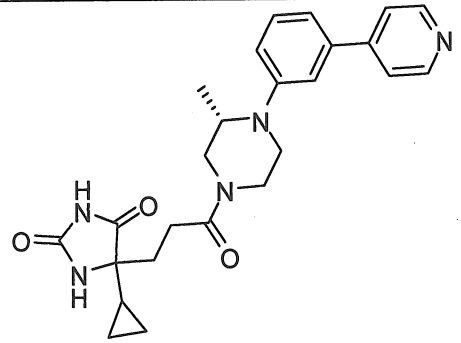
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
248	 trans	463	464	I1	Hợp chất 240
249	 trans	478	478	I1	Hợp chất 247
250		413	412 - 414 - 416	H2	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 279
251	 trans	380	381	H2	Int 151 + Int 199
252	 trans	518	518 - 520	H2	Int 145 + 1-(3,5-diclo phenyl) piperazin

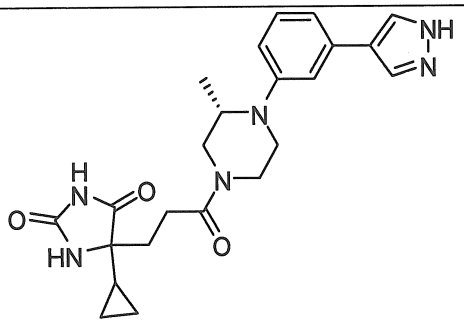
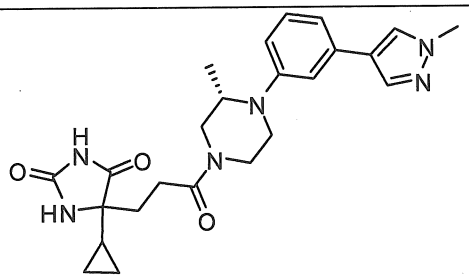
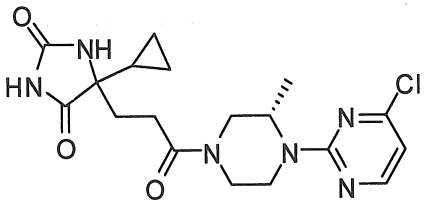
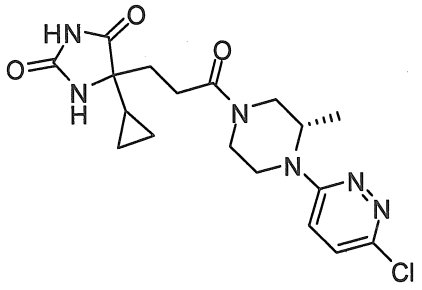
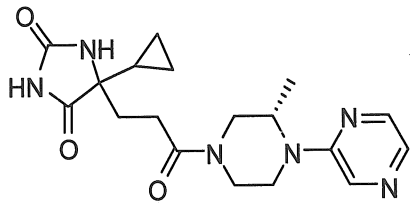
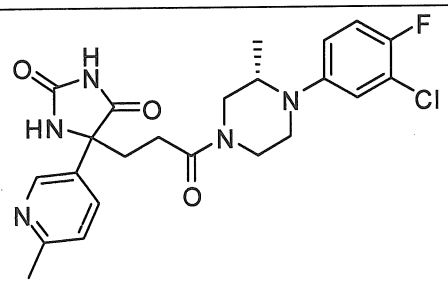
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
253	 trans	516	516 - 518	H2	Int 145 + Int 198
254	 trans	438	438 - 440	F	Int 065
255		406	407	2.5	Int 163 + Int 207
256		407	407 - 409	H2	Int 162 + Int 260
257		440	440 - 442	H2	Int 162 + Int 261
258		440	440 - 442	H2	Int 162 + Int 262

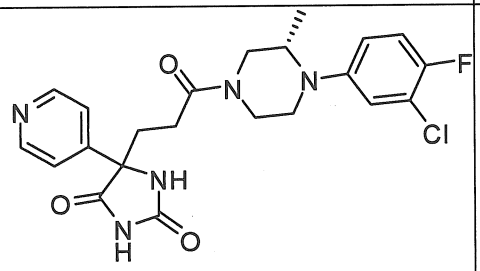
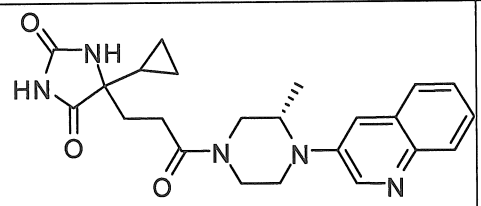
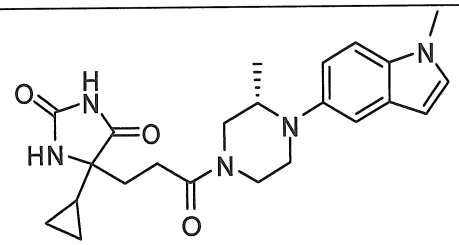
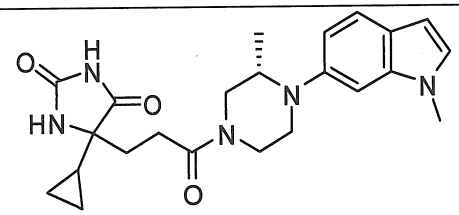
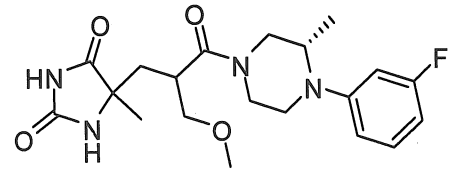
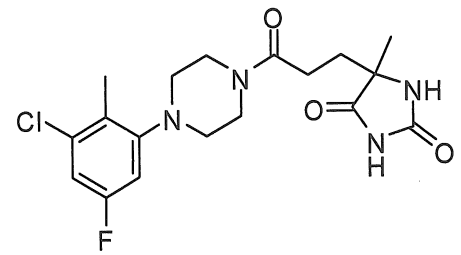
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
259		371	372	H2	Int 162 + Int 221
260		406	406 - 408	H2	Int 162 + Int 215
261		389	390	H2	Int 162 + Int 214
262		427	426 - 428 - 430	H2	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 281
263	 trans	439	440	H2	Int 159 + Int 202
264	 trans	457	458	H2	Int 159 + Int 199

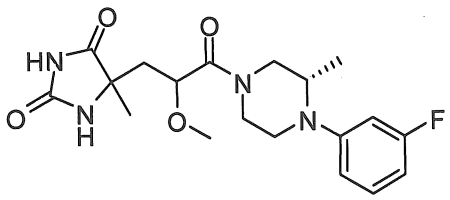
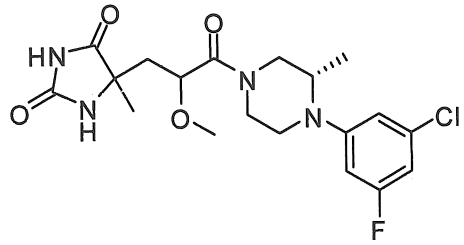
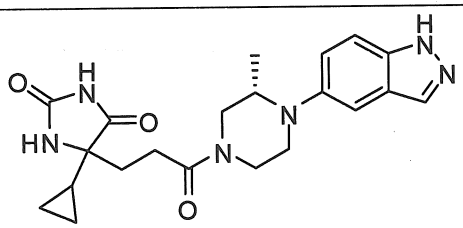
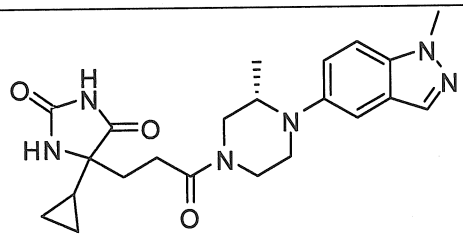
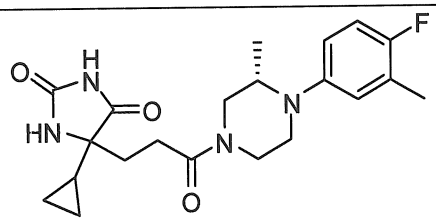
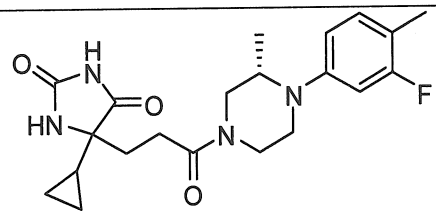
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
265		411	411 - 413	2.11	Hợp chất 405
266	 trans	390	391	H2	Int 169 + Int 202
267		397	397 - 399	H2	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 282
268	 trans	392	393	I4	Int 062
269	 trans	456	456 - 458	H2	Int 159 + Int 200
270		449	449 - 451	H2	Int 162 + Int 244

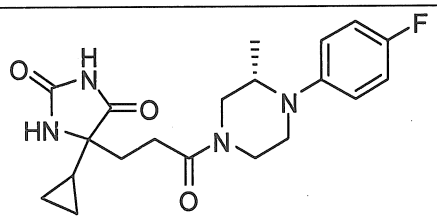
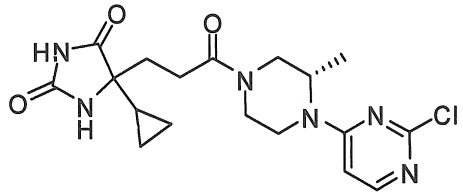
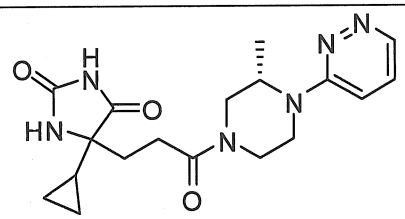
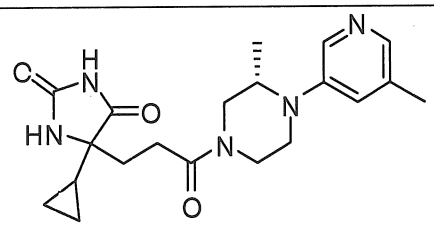
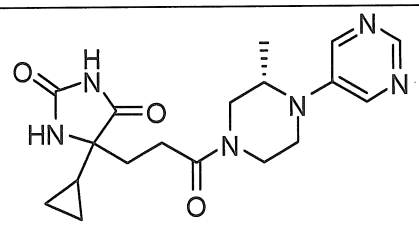
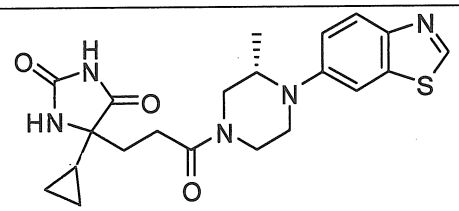
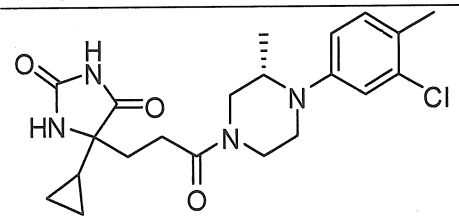
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
271	 trans	441	441	H2	Int 165 + Int 245
272	 trans	471	471	H2	Int 156 + Int 245
273		448	449	I6	Hợp chất 270 + Axit pyridin-3-boronic
274		409	410	H2	Int 162 + Int 257
275	 trans	359	360	H2	Int 165 + Int 221
276	 trans	394	394 - 936	H2	Int 165 + Int 215

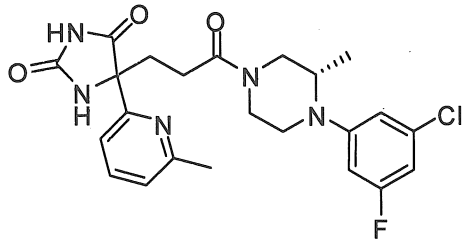
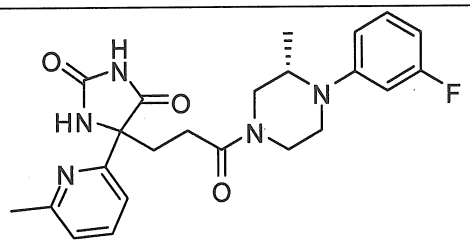
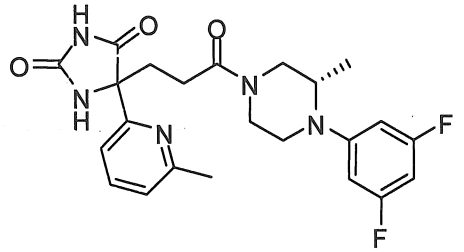
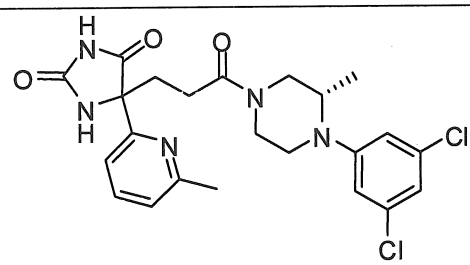
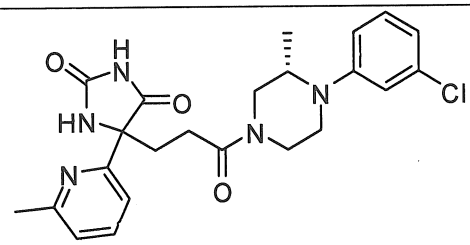
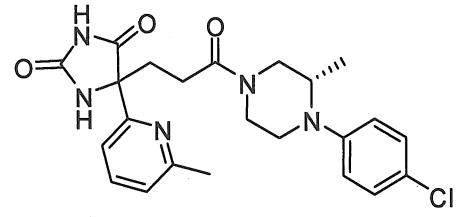
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
277	 trans	377	378	H2	Int 165 + Int 214
278		357	358	H2	Int 162 + 1-(4-pyridyl) piperazin
279	 trans	445	445 - 447	H2	Int 156 + Int 203
280		410	411	H1	Int 162 + Int 249
281		448	449	I6	Hợp chất 270 + Axit pyridin-4-boronic

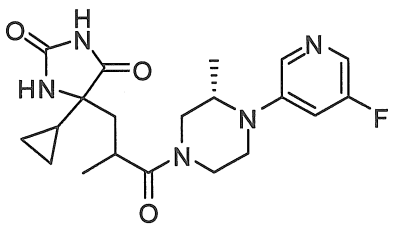
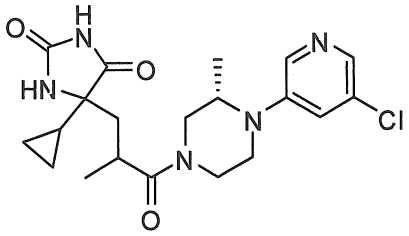
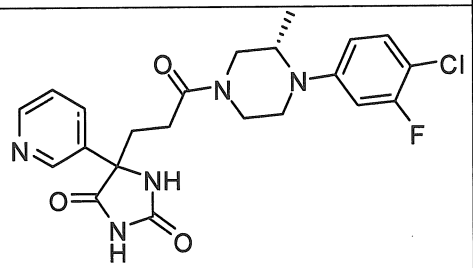
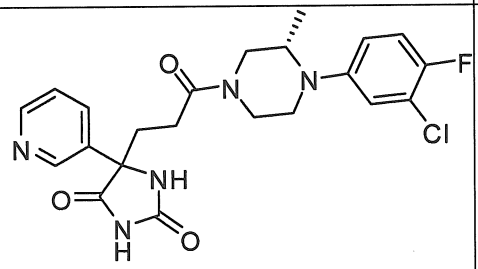
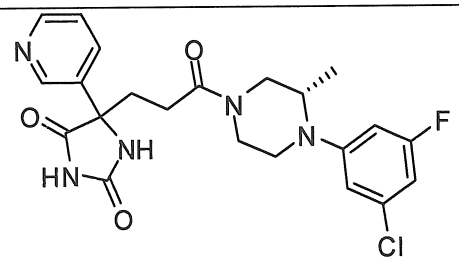
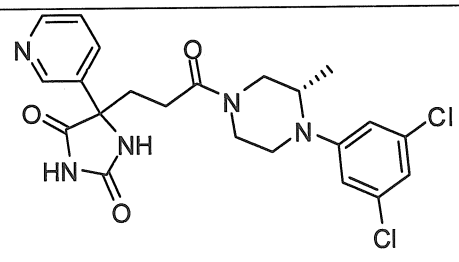
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
282		437	437	I6	Hợp chất 270 + Axit pyrazol-4-boronic
283		451	451	I6	Hợp chất 270 + 1-metyl-1H-axit pyrazol-4-boronic
284		407	407 - 409	H1	Int 162 + Int 226
285		407	407 - 409	H1	Int 162 + Int 227
286		372	373	H1	Int 162 + Int 228
287		474	474 - 476	F	Int 059

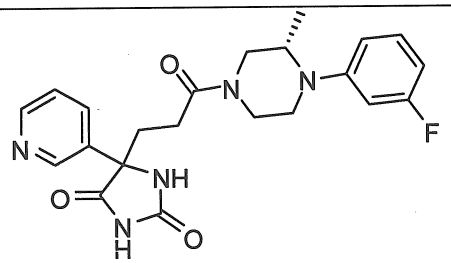
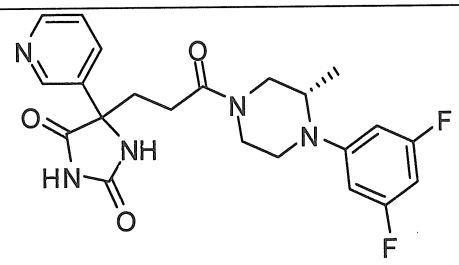
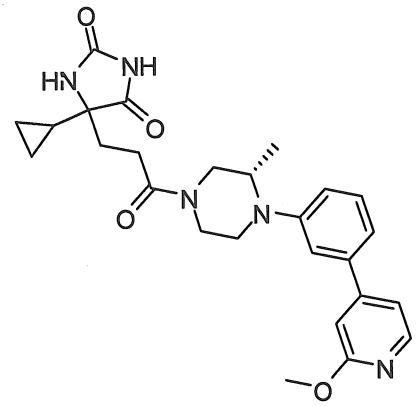
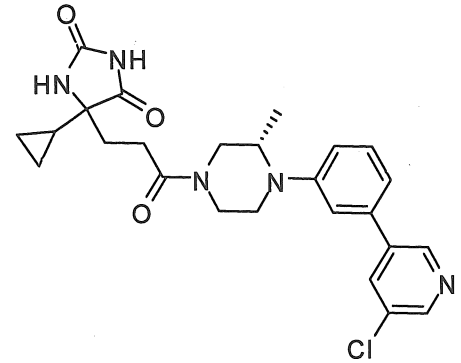
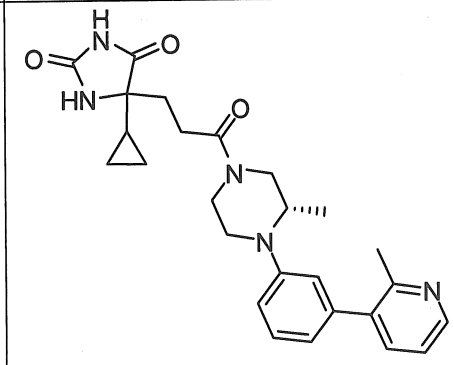
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
288		460	460 - 462	F	Int 060
289		422	422	H1	Int 162 + Int 250
290		424	425	H1	Int 162 + Int 251
291		424	425	H1	Int 162 + Int 252
292	 trans	406	407	F	Int 066
293		397	397 - 399	H4	axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 283

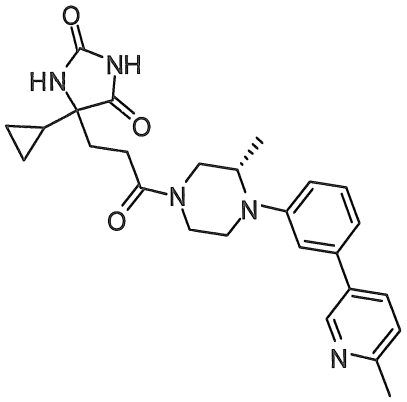
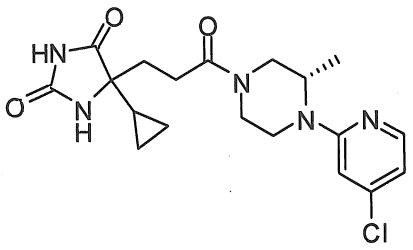
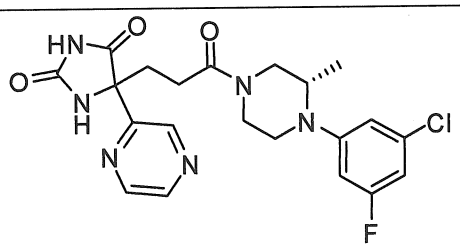
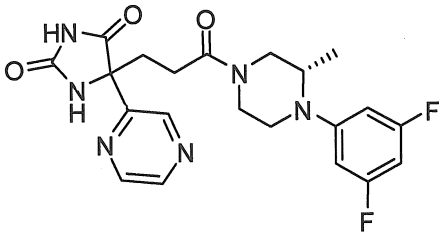
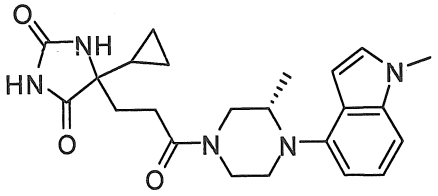
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
294	 trans	392	393	F	Int 057
295	 trans	427	427 - 429	F	Int 058
296		410	411	H2	Int 162 + Int 258
297		425	425	H2	Int 162 + Int 259
298		402	403	H2	Int 162 + Int 210
299		402	403	H2	Int 162 + Int 224

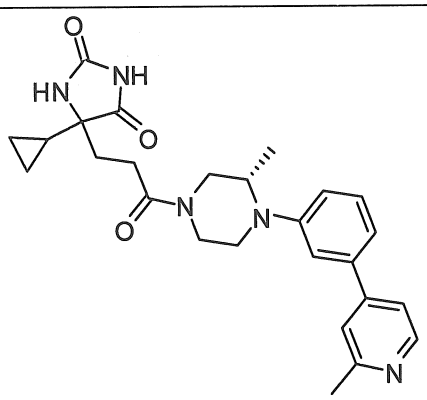
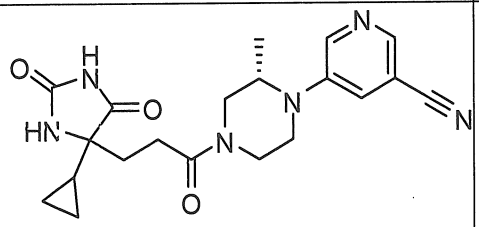
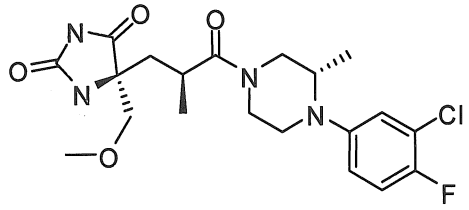
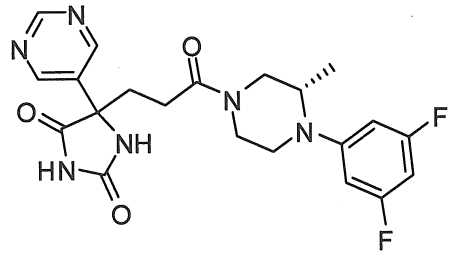
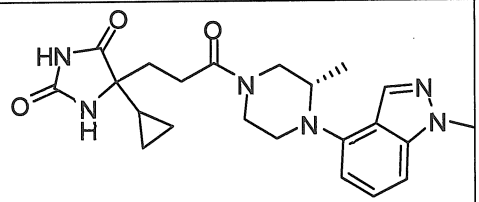
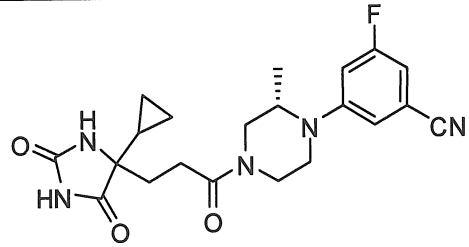
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
300		388	389	H2	Int 162 + Int 209
301		407	407 - 409	H2	Int 162 + Int 264
302		372	373	2.35	Hợp chất 285
303		385	386	H2	Int 162 + Int 222
304		372	373	H2	Int 162 + Int 248
305		428	428	H1	Int 162 + Int 253
306		419	419 - 421	H2	Int 162 + Int 225

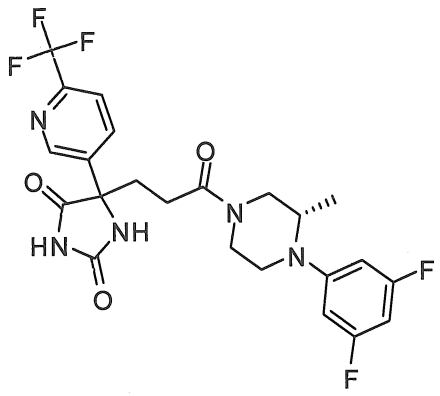
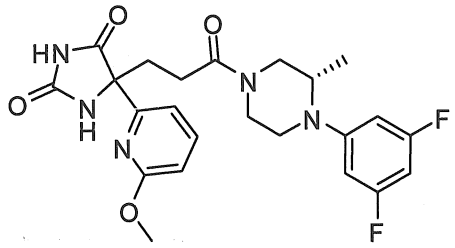
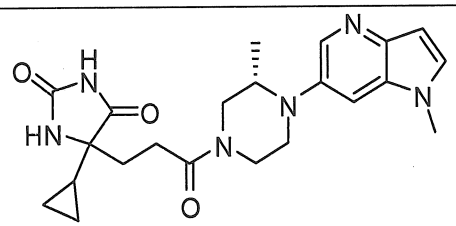
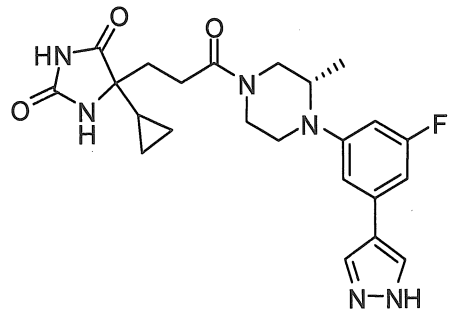
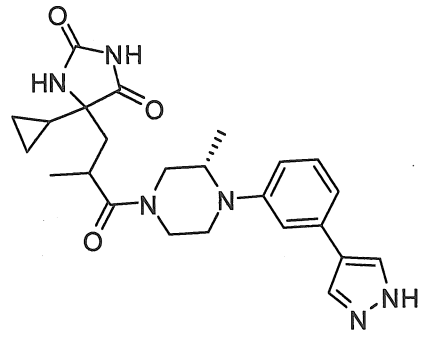
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
307		474	474 - 476	H1	Int 166 + Int 206
308		439	440	H1	Int 166 + Int 202
309		457	458	H1	Int 166 + Int 207
310		490	490 - 492	H1	Int 166 + Int 197
311		456	456 - 458	H1	Int 166 + Int 200
312		456	456 - 458	H1	Int 166 + Int 205

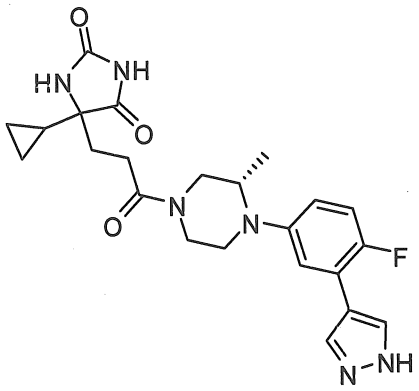
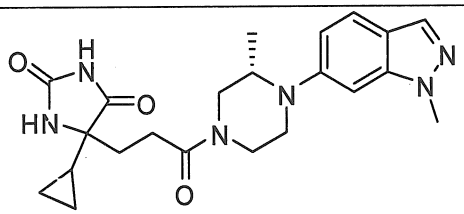
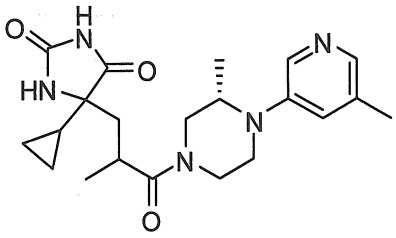
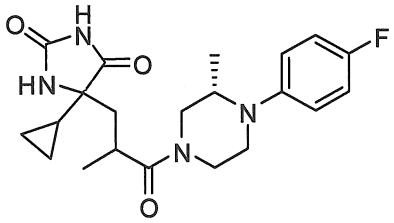
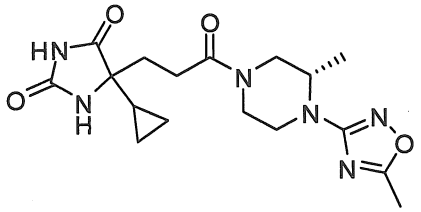
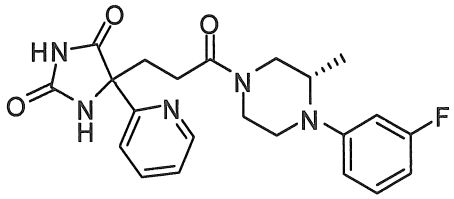
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
313	 trans	403	404	H2	Int 164 + Int 214
314	 trans	420	420 - 422	H2	Int 164 + Int 215
315		460	460 - 462	H2	Int 132 + Int 213
316		460	460 - 462	H2	Int 132 + Int 198
317		460	460 - 462	H2	Int 132 + Int 206
318		476	476 - 478	H2	Int 132 + Int 197

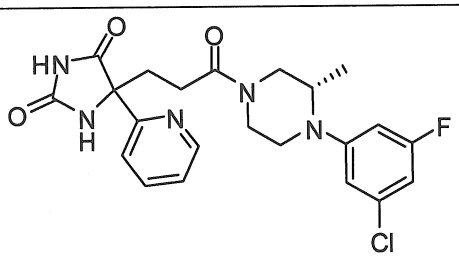
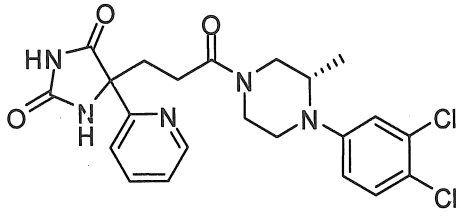
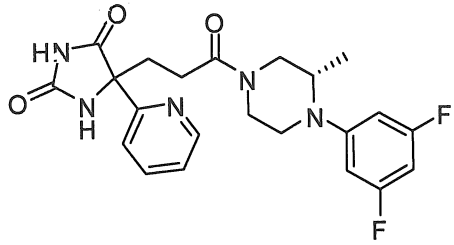
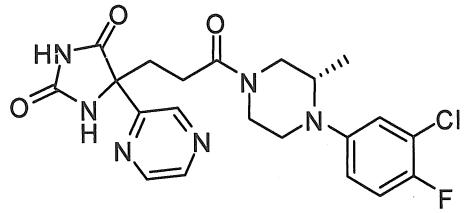
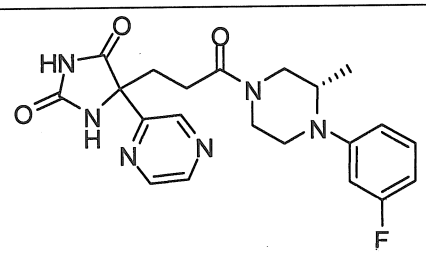
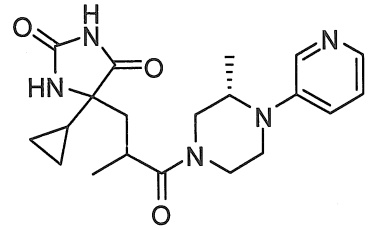
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
319		425	426	H2	Int 132 + Int 202
320		443	444	H2	Int 132 + Int 207
321		478	479	I6	Hợp chất 270 + 2-Metoxyaxit pyridin-4-boronic
322		482	482 - 484	I6	Hợp chất 270 + 5-cloaxit pyridin-3-boronic
323		462	462	I6	Hợp chất 270 + 2-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin

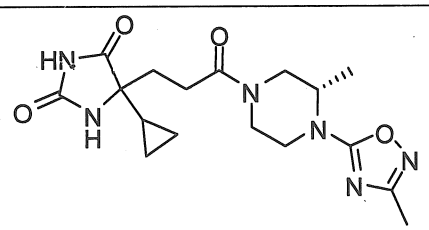
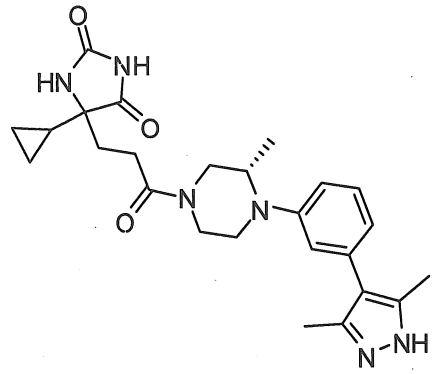
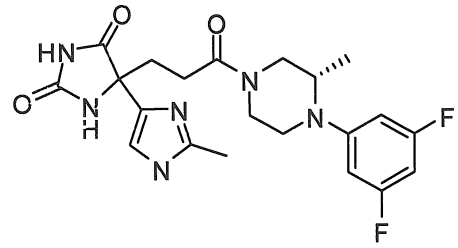
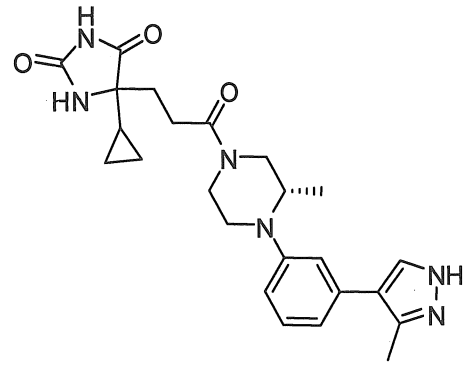
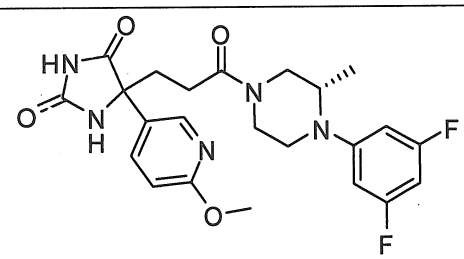
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
324		462	462	I6	Hợp chất 270 + axit 2-metyl-5-pyridinylboronic
325		406	406 - 408	H2	Int 162 + Int 229
326		461	461 - 463	H2	Int 142 + Int 206
327		444	445	H2	Int 142 + Int 207
328		424	424	H1	Int 162 + Int 254

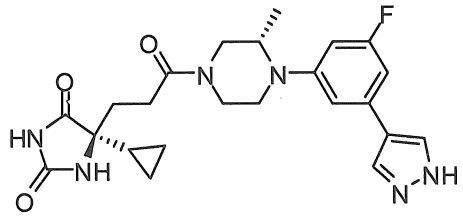
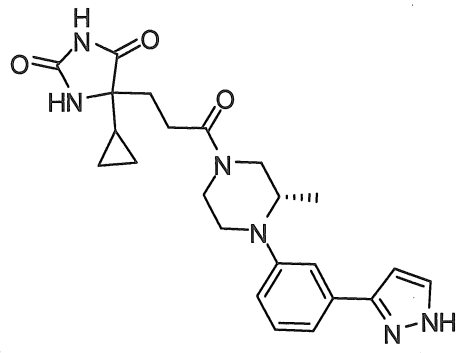
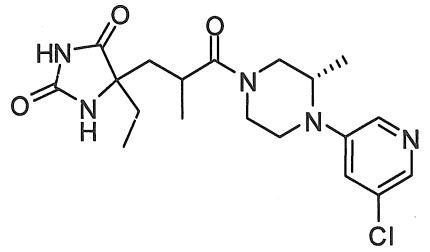
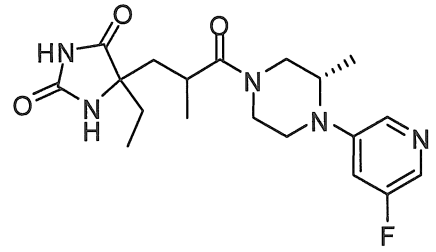
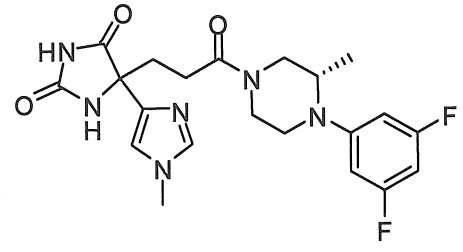
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
329		462	462	I6	Hợp chất 270 + 2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-pyridin
330		396	397	H2	Int 162 + Int 223
331		441	441 - 443	2.12	Hợp chất 406
332		444	445	H2	Int 182 + Int 207
333		425	425	H2	Int 162 + Int 230
334		413	414	H1	Int 162 + Int 255

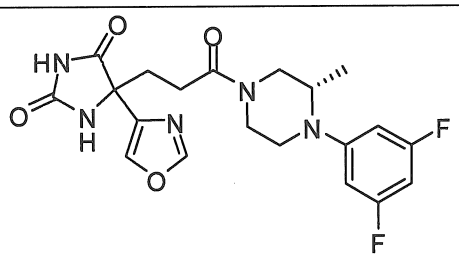
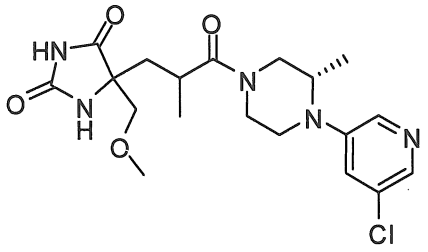
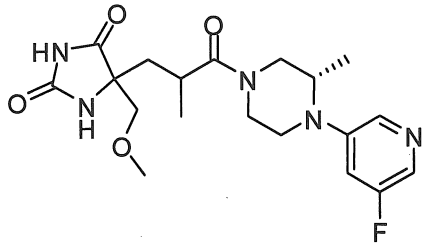
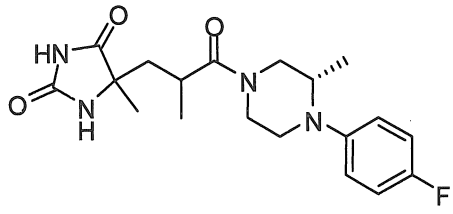
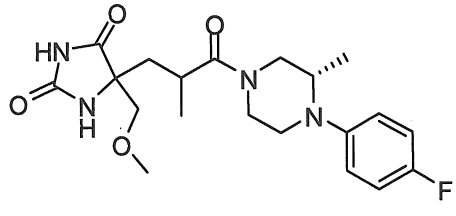
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
335		511	512	F	Int 072
336		473	474	F	Int 070
337		425	425	H2	Int 162 + Int 231
338		455	455	H2	Int 162 + Int 232
339	 trans	451	451	H2	Int 164 + Int 233

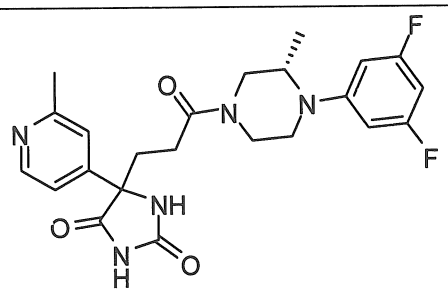
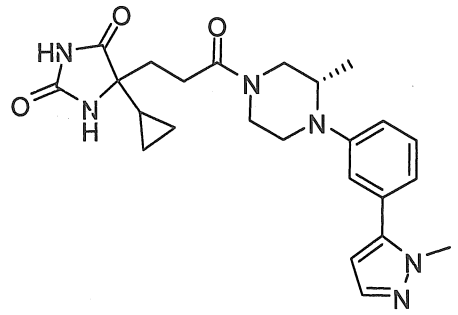
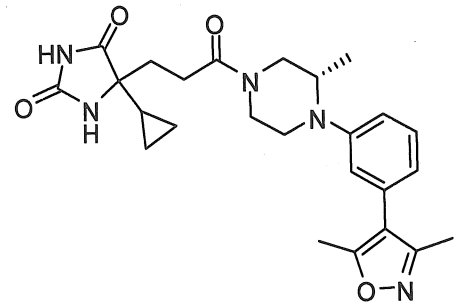
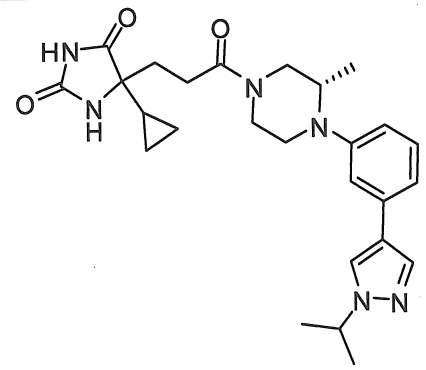
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
340		455	455	H2	Int 162 + Int 234
341		425	425	H2	Int 162 + Int 239
342	 trans	399	400	H2	Int 164 + Int 222
343	 trans	402	403	H2	Int 164 + Int 209
344		376	377	H2	Int 162 + Int 237
345		425	426	F	Int 103

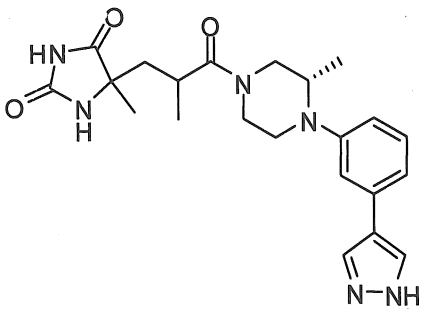
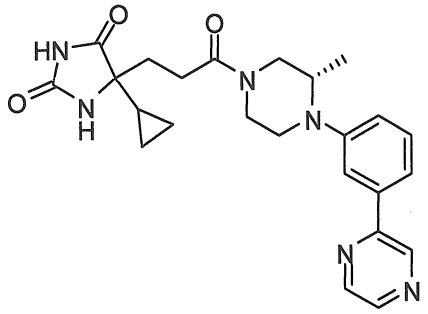
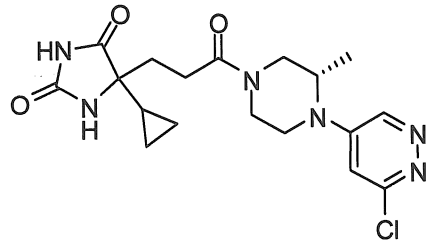
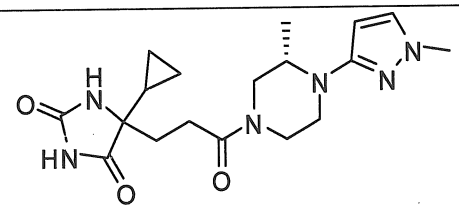
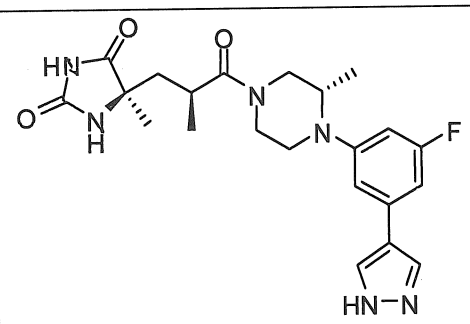
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
346		460	460 - 462	F	Int 104
347		476	476 - 478	F	Int 105
348		443	444	F	Int 106
349		461	461 - 463	H2	Int 142 + Int 198
350		426	427	H2	Int 142 + Int 202
351	 trans	385	386	H2	Int 164 + Int 221

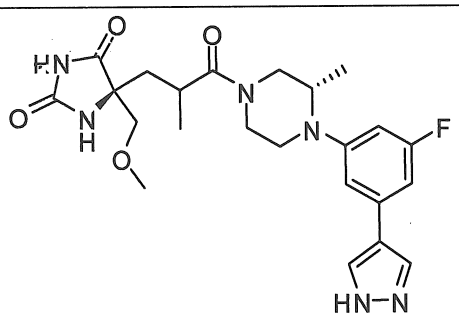
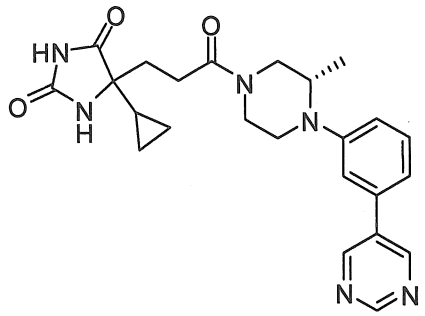
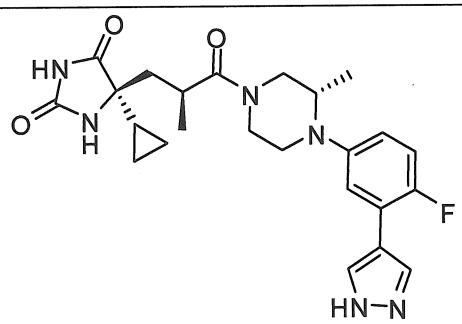
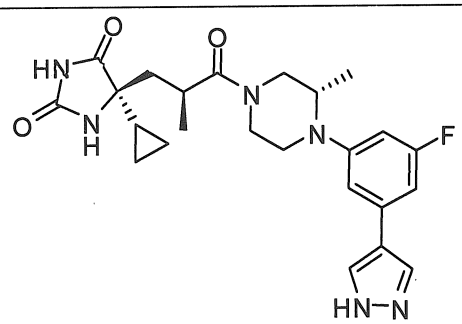
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
352		376	377	H2	Int 162 + Int 238
353		465	466	I6	Hợp chất 270 + pinacol este của axit 3,5-dimetylpyrazol-4-boronic
354		446	447	F	Int 012
355		451	452	I6	Hợp chất 270 + pinacol este của axit 3-metyl-1H-pyrazol-4-boronic
356		473	474	F	Int 024

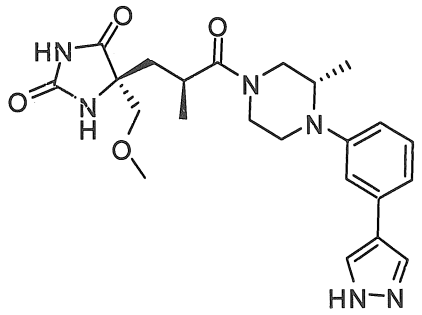
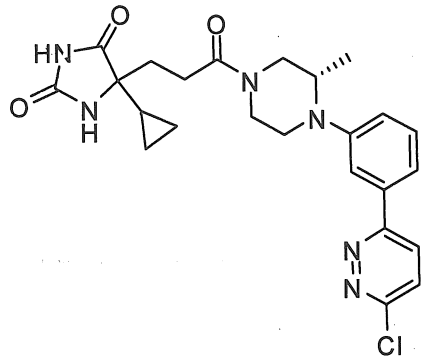
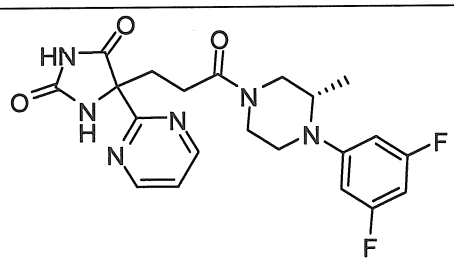
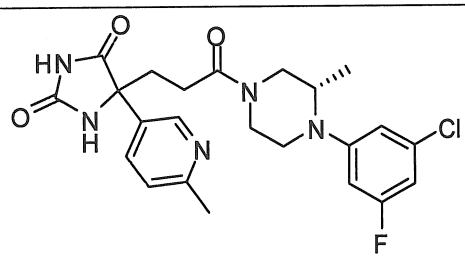
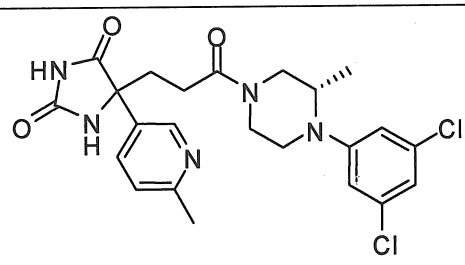
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
357		455	455	H2	Int 163 + Int 232
358		437	438	I6	Hợp chất 270 + axit 1H-pyrazol-3-boronic
359	 trans	408	408	H2	Int 169 + Int 215
360	 trans	391	392	H2	Int 169 + Int 214
361		446	447	F	Int 108

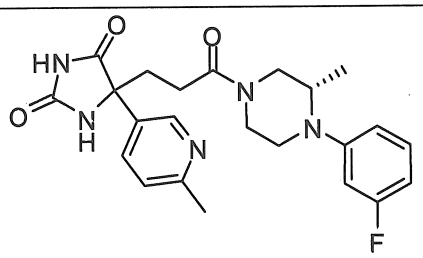
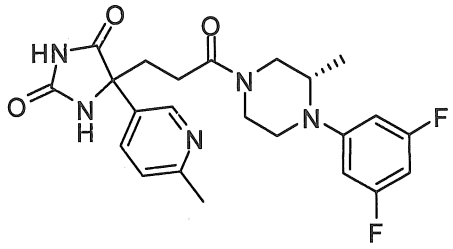
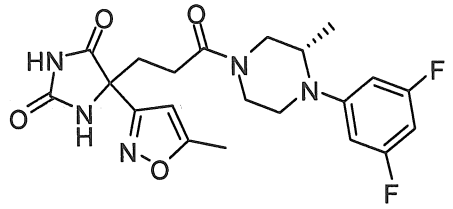
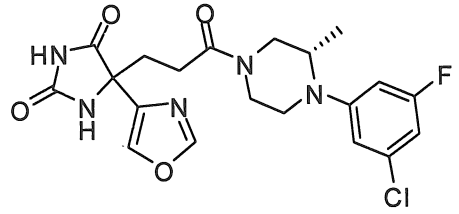
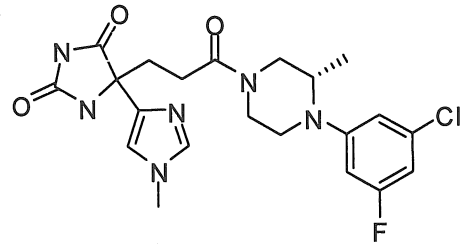
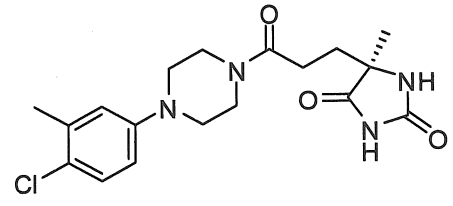
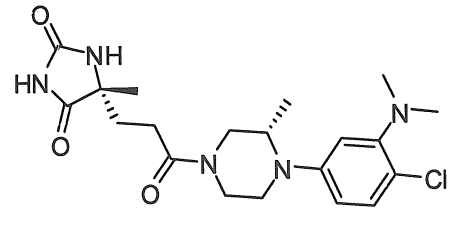
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
362		433	434	F	Int 107
363	 trans	424	424	H2	Int 156 + Int 215
364	 trans	407	408	H2	Int 156 + Int 214
365	 trans	376	377	H2	Int 165 + Int 209
366	 trans	406	407	H2	Int 156 + Int 209

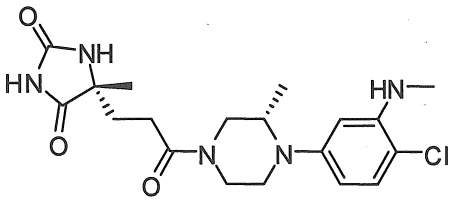
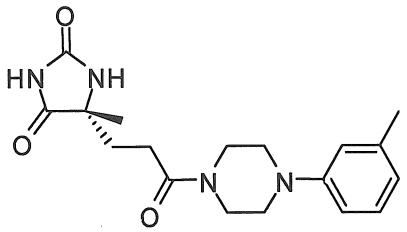
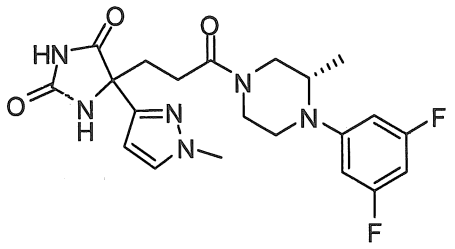
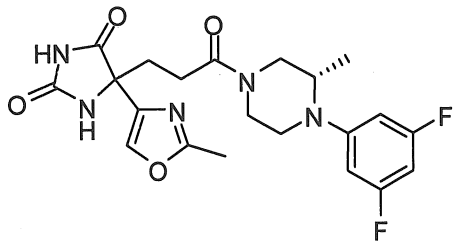
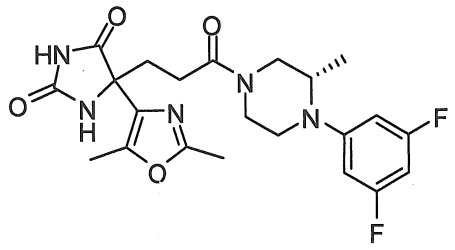
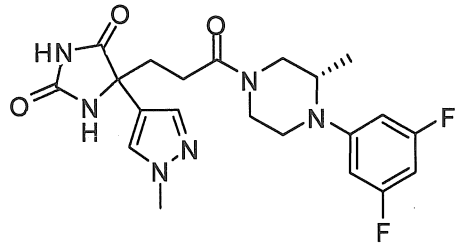
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
367		457	458	F	Int 073
368		451	451	I6	Hợp chất 270 + 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol
369		466	466	I6	Hợp chất 270 + 3,5-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-isoxazol
370		479	479	I6	Hợp chất 270 + 1-Isopropyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol

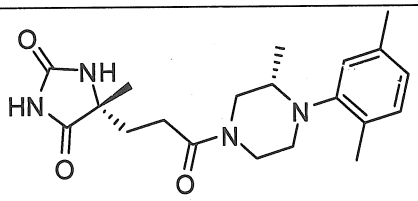
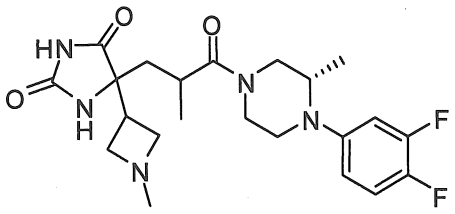
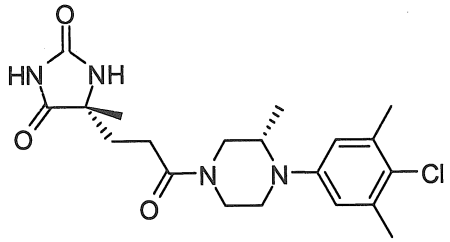
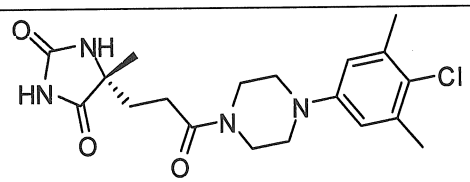
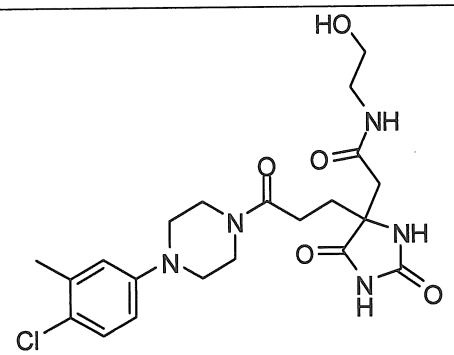
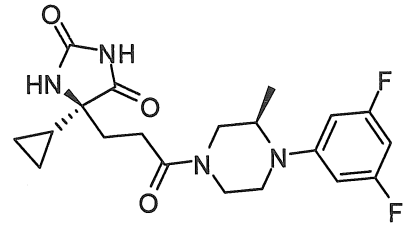
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
371	 trans	425	425	H2	Int 165 + Int 233
372		449	449	I5	Hợp chất 270 + 2-Iodo-pyrazin
373		407	407 - 409	H2	Int 162 + Int 263
374		374	375	H1	Int 162 + Int 256
375	 trans	442	443	H4	Int 165 + Int 232

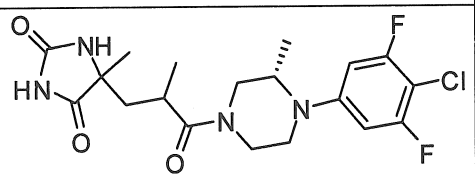
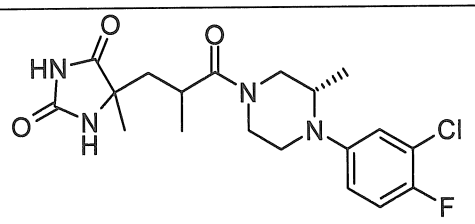
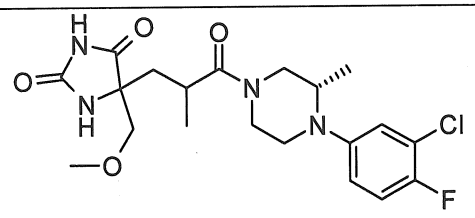
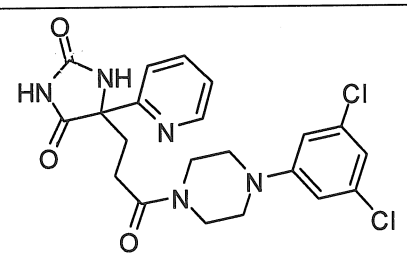
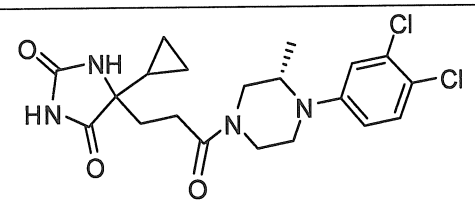
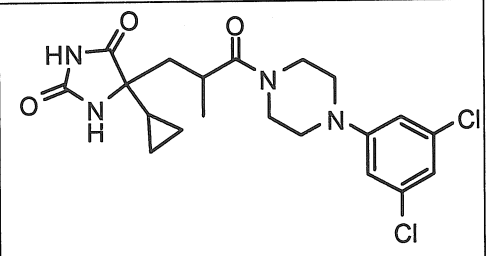
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
376	 trans	473	473	H4	Int 156 + Int 232
377		449	449	I5	Hợp chất 270 + 5-bromo-pyrimidin
378	 trans	469	469	H4	Int 164 + Int 234
379	 trans	469	469	H4	Int 164 + Int 232

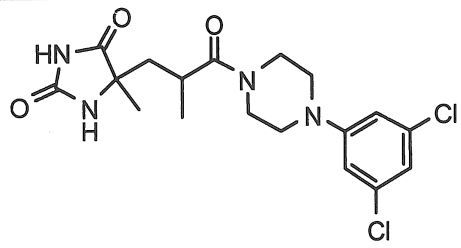
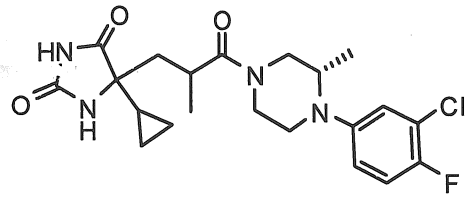
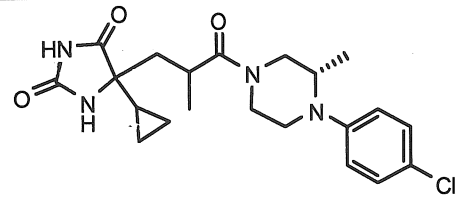
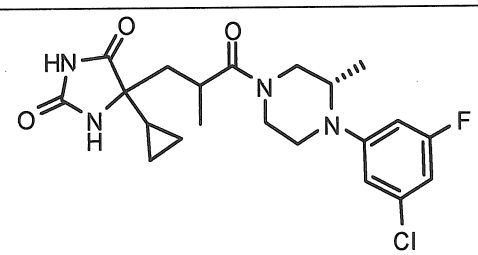
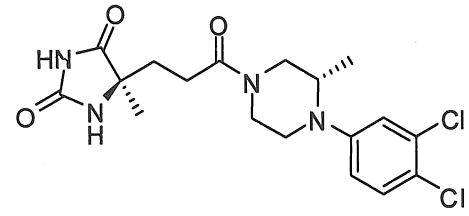
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
380	 trans	455	455	H4	Int 156 + Int 233
381		483	483	I5	Hợp chất 270 + 3-clo-6-iodo-pyridazin
382		444	445	H2	Int 139 + Int 207
383		474	474	H2	Int 174 + Int 206
384		490	490 - 492	H2	Int 174 + Int 197

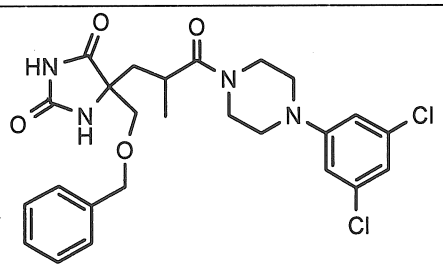
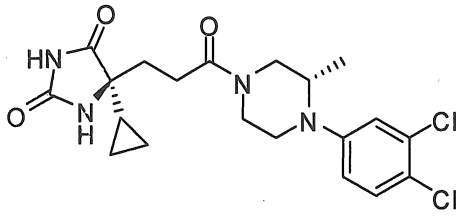
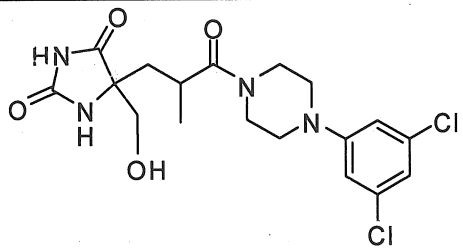
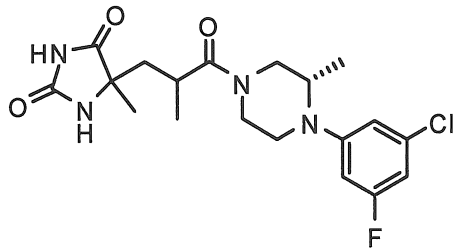
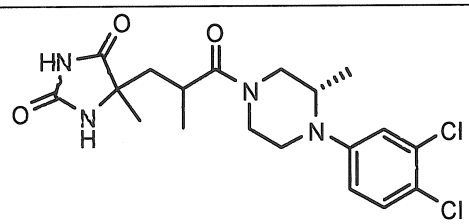
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
385		439	440	H2	Int 174 + Int 202
386		457	458	H2	Int 174 + Int 207
387		447	448	F	Int 079
388		450	450 - 452	F	Int 085
389		463	463 - 465	H1	Int 179 + Int 206
390		379	379 - 381	H2	Int 172 + Int 284
391		422	422 - 424	H2	Int 172 + Int 192

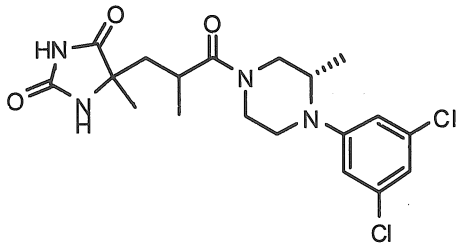
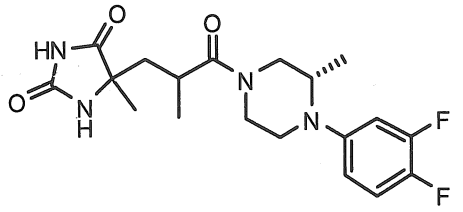
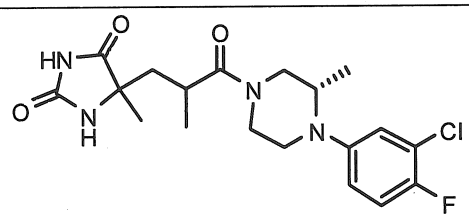
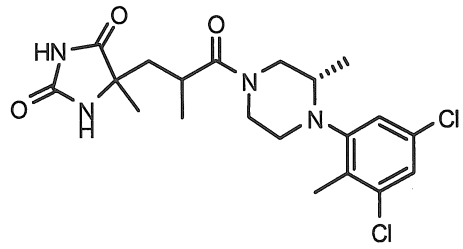
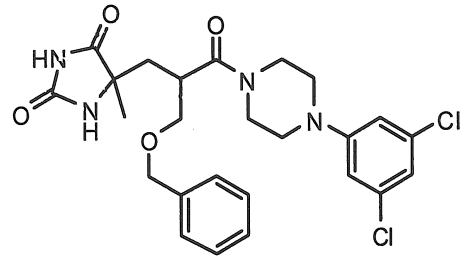
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
392		408	408 - 410	H2	Int 172 + Int 193
393		344	345	H2	Int 172 + Int 194
394		446	447	F	Int 022
395		447	448	F	Int 023
396		461	462	F	Int 115
397		446	447	F	Int 114

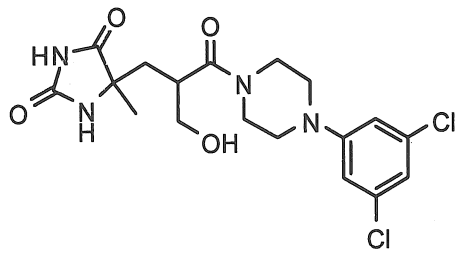
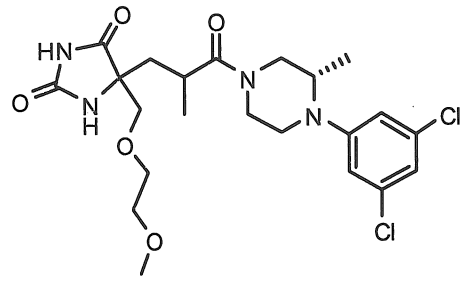
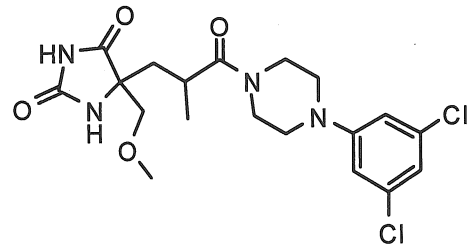
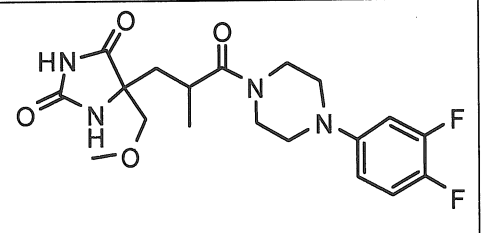
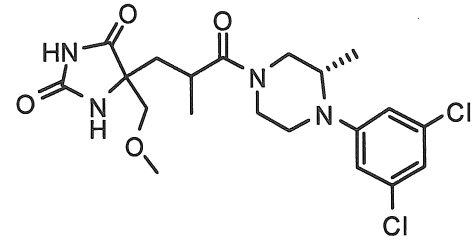
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
398		372	373	H2	Int 172 + Int 195
399	 trans	450	450	2.7	Hợp chất 247
400		407	407 - 409	H2	Int 172 + Int 280
401		393	393 - 395	H2	Int 172 + Int 278
402		466	466 - 468	2.8	Int 116
403		406	407	H1	Int 163 + Int 276

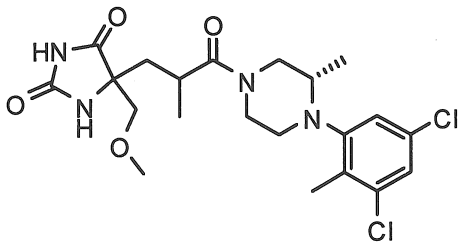
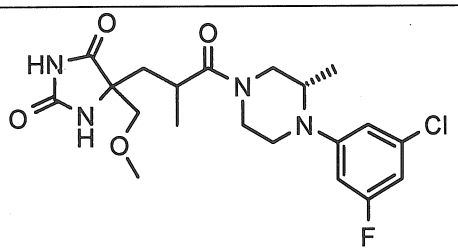
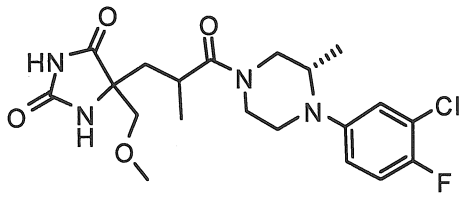
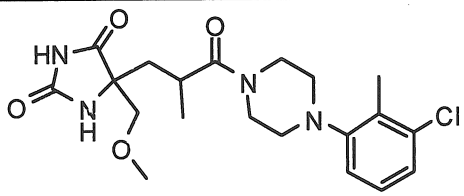
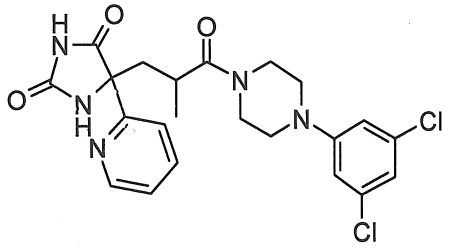
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
404	 trans	429	429	H2	Int 165 + Int 277
405	 trans	410	411	H2	Int 165 + Int 229
406	 trans	441	441 - 443	H2	Int 156 + Int 229
407		462	462-464	F	Int 291
408		439	439-441	H1	Int 162 + Int 201
409	 trans	439	439,38-441,37	F	Int 046

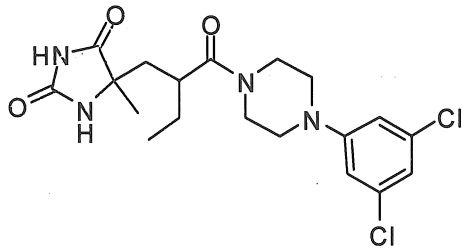
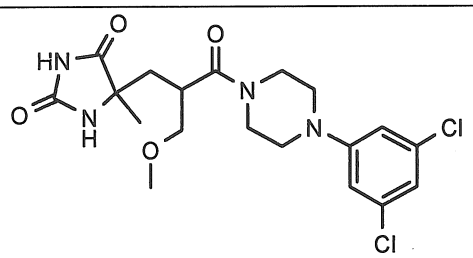
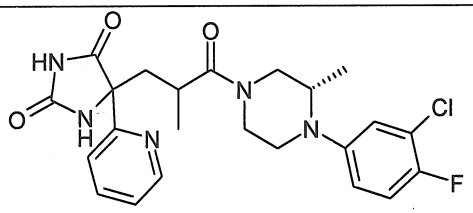
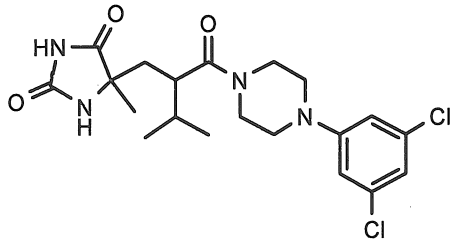
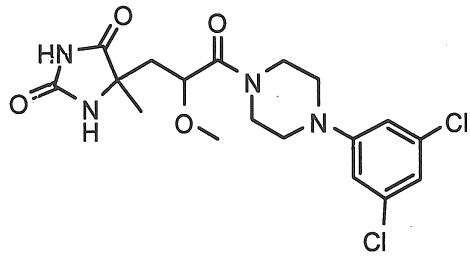
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
410	 trans	413	413,36-415,36	F	Int 292
411	 trans	437	437-439	F	Int 050
412	 trans	419	419,45-421,42	F	Int 051
413	 trans	437	437-439	F	Int052
414		413	413-415	H1	Int 172 + Int 201

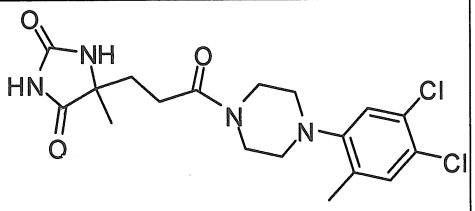
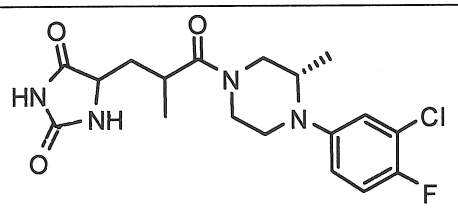
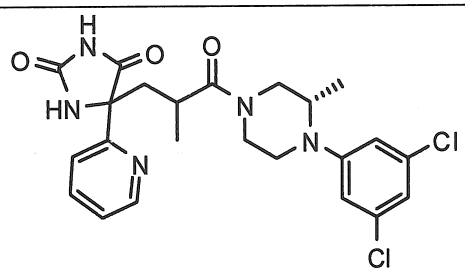
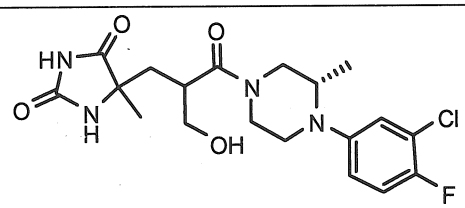
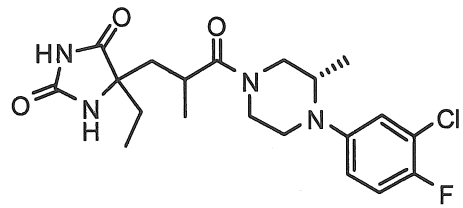
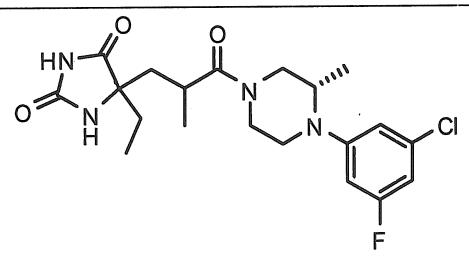
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
415	 trans	519	519-521	F	Int 293
416		439	439-441	H2	Int 163 + Int 201
417	 trans	429	429-431	I4	Hợp chất 415
418	 trans	411	411-413	H2	Int 165 + Int 206
419	 trans	427	427-429	H2	Int 165 + Int 201

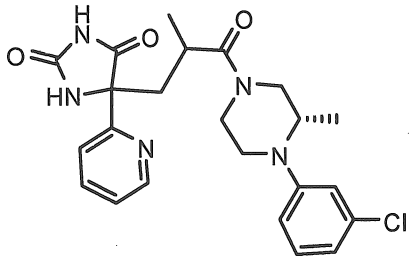
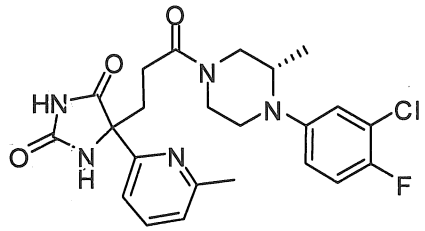
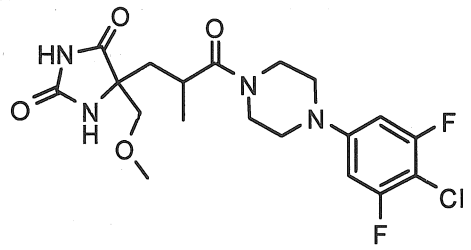
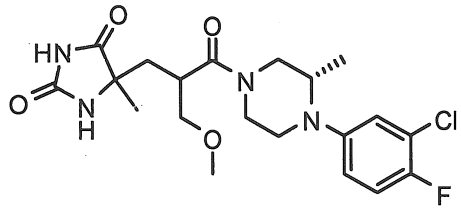
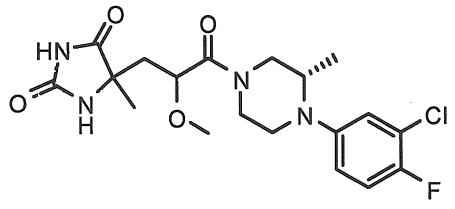
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
420	 trans	427	427-429	H2	Int 165 + Int 197
421	 trans	394	395	H2	Int 165 + Int 199
422	 trans	411	411-413	H2	Int 165 + Int 198
423	 trans	441	441-443	H2	Int 165 + Int 211
424	 trans	519	519-521	F	Int 294

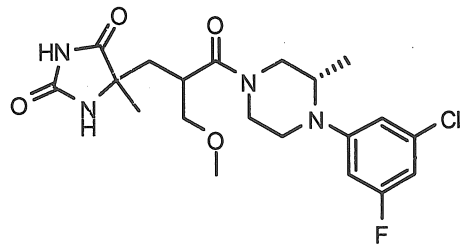
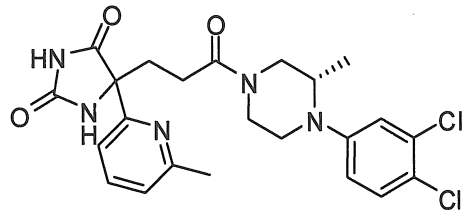
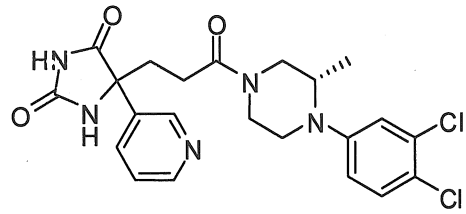
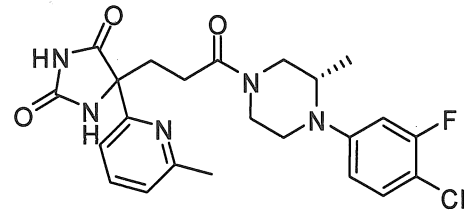
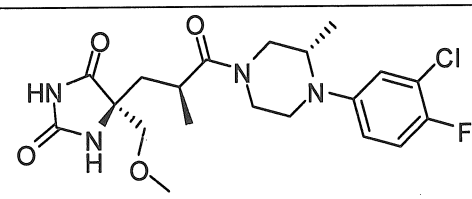
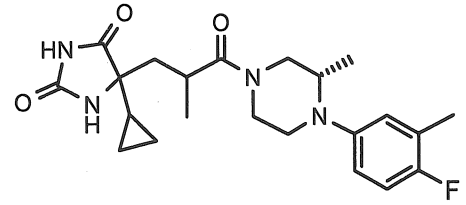
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
425	 trans	429	429-431	I4	Hợp chất 424
426	 trans	501	501-503	F	Int 063
427	 trans	443	443-445	H2	Int 156 + 1-(3,5-diclophenyl)piperazin
428	 trans	410	411	H2	Int 156 + 1-(3,4-diflophenyl)piperazin
429	 trans	457	457-459	H2	Int 156 + Int 197

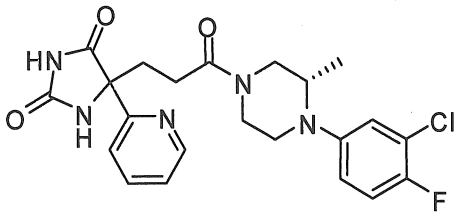
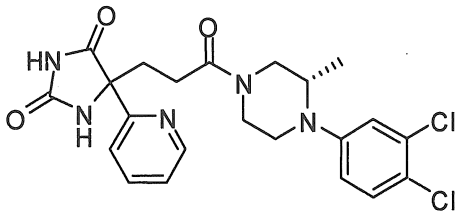
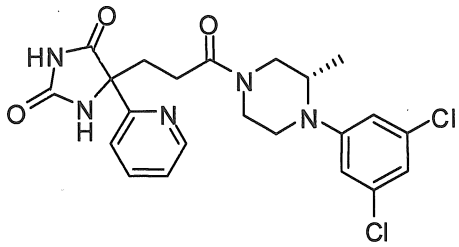
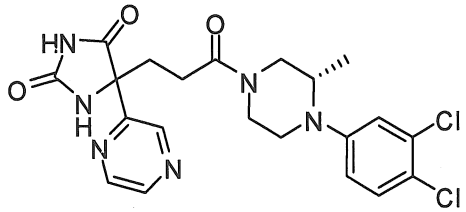
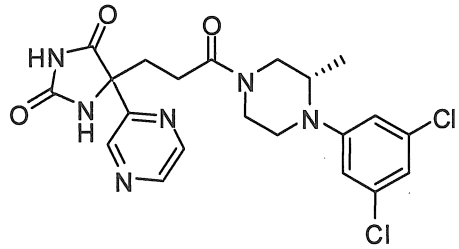
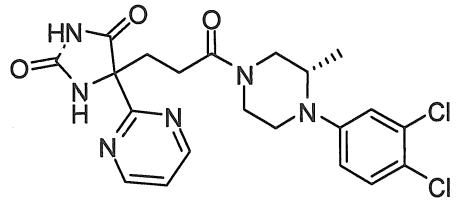
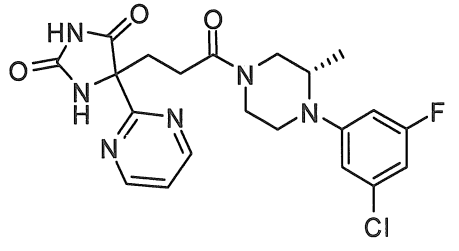
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
430	 trans	471	471	H2	Int 156 + Int 211
431	 trans	441	441-443	H2	Int 156 + Int 206
432	 trans	441	441-443	H2	Int 156 + Int 198
433	 trans	423	423-425	H2	Int 156 + Int 196
434	 trans	476	476-478	H2	Int 159 + 1-(3,5-diclophenyl)piperazin

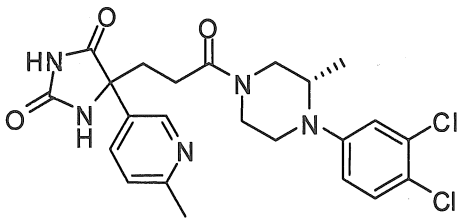
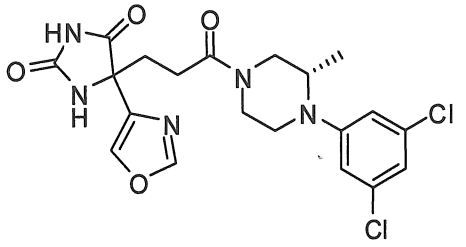
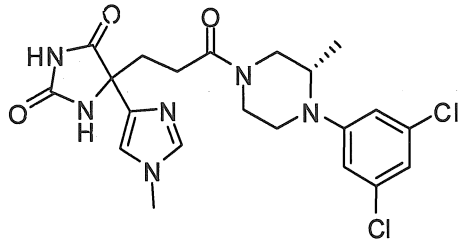
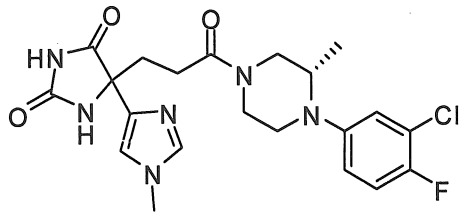
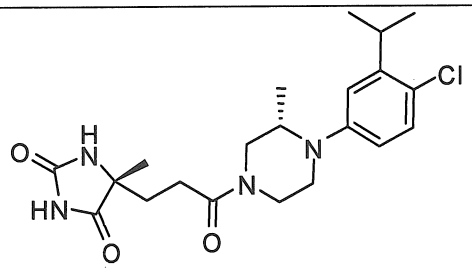
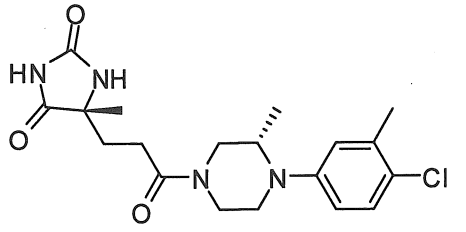
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
435	 trans	427	427-429	F	Int 061
436	 trans	443	443-445	F	Int 295
437	 trans	474	474	H2	Int 159 + Int 198
438		441	441-443	F	Int 296
439	 trans	429	429-431	F	Int 298

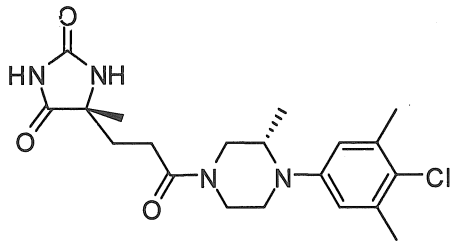
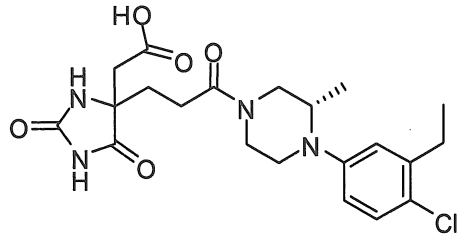
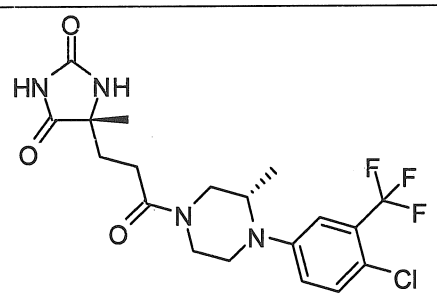
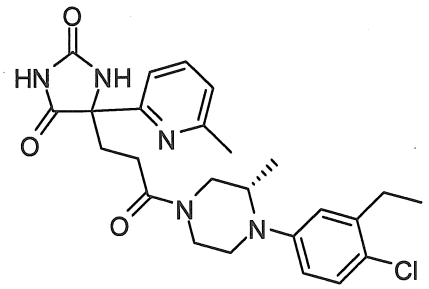
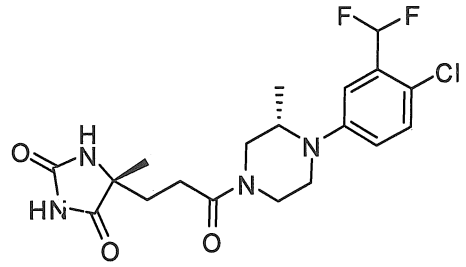
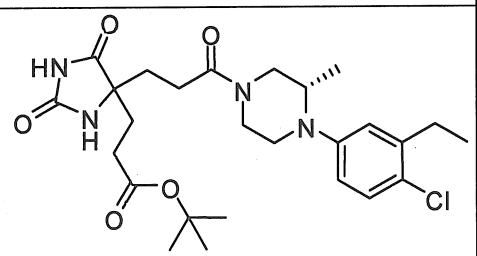
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
440		413	412-414-416	H2	Axit 3-(4-metyl-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl) propionic + Int 279
441	 trans	397	397-399	H2	Int 151 + Int 198
442	 trans	490	490-492	H2	Int 159 + Int 197
443	 trans	427	427-429	I4	Int 299
444	 trans	425	425-427	H2	Int 169 + Int 198
445	 trans	425	425-427	H2	Int 169 + Int 206

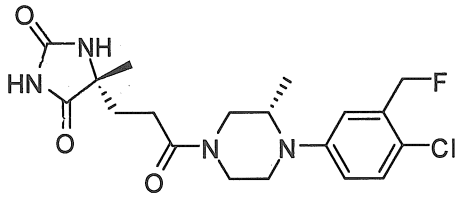
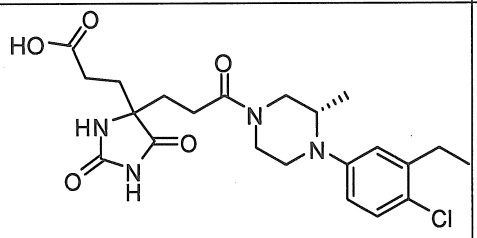
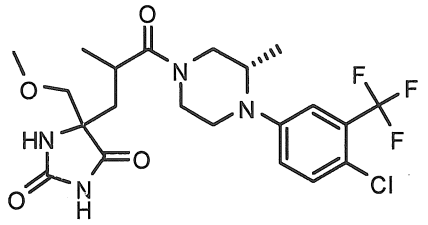
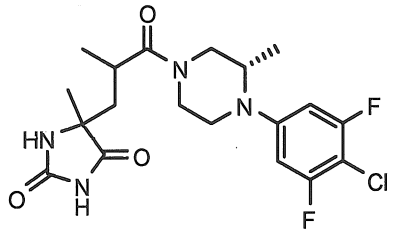
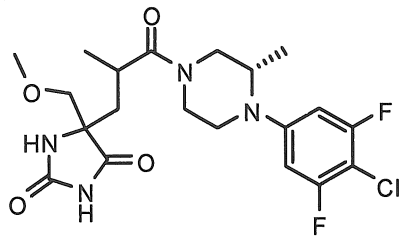
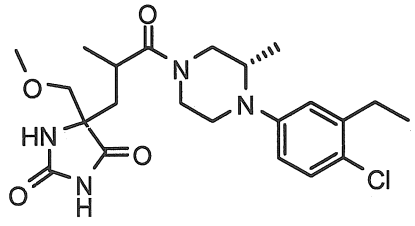
Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
446	 trans	456	456-458	H2	Int 159 + Int 200
447		474	474-476	F	Int 300
448	 trans	445	445-447	H2	Int 156 + Int 203
449	 trans	441	441-443	F	Int 302
450	 trans	427	427-429	F	Int 304

Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
451	 trans	441	441-443	F	Int 306
452		490	490-492	H1	Int 166 + Int 201
453		476	476-478	H2	Int 132 + Int 201
454		474	474-476	H1	Int 166 + Int 213
455		441	441-443	2.40	Hợp chất 432
456	 trans	417	417	H2	Int 164 + Int 210

Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
457		460	460-462	F	Int 307
458		476	476-478	F	Int 105
459		476	476-478	F	Int 308
460		477	477-479	H2	Int 142 + Int 201
461		477	477	H2	Int 142 + Int 197
462		477	477-479	H2	Int 139 + Int 201
463		461	461-463	H2	Int 139 + Int 206

Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
464		490	490-492	H2	Int 174 + Int 201
465		466	466-468	F	Int 309
466		479	479-481	H1	Int 179 + Int 197
467		463	463-465	H1	Int 179 + Int 198
468		421	421-423	H2	Int 172 + Int 310
469		393	393-395	H2	Int 172 + Int 311

Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
470		407	407-409	H2	Int 172 + Int 280
471		451	451-453	2.38	Int 315
472		447	447-449	H2	Int 172 + Int 314
473		484	484-486	H2	Int 166 + Int 312
474		429	429-431	H2	Int 172 + Int 316
475		521	521-523	F	Int 317

Hợp chất	Công thức cấu tạo	MW	Ms'd	Mtd	SM
476		411	411	H2	Int 172 + Int 319
477		465	465-467	2.39	Hợp chất 475
478	 trans	491	491	H2	Int 156 + Int 314
479	 trans	429	429	H2	Int 165 + Int 320
480	 trans	459	459	H2	Int 156 + Int 320
481	 trans	451	451	H2	Int 156 + Int 312

Bảng IV. NMR của các hợp chất minh họa theo sáng chế

Hợp chất	NMR
003	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,61 (1H, s), 7,91 (1H, m), 7,22 (1H, t), 6,97-6,94 (1H, m), 6,90 (1H, dd), 6,80 (1H, dd), 3,60-3,49 (4H, m), 3,24-3,10 (4H, m), 2,42-2,31 (1H, m), 2,27-2,16 (1H, m), 1,82 (2H, t), 1,27 (3H, s)
006	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,81 (1H, s), 8,69 (1H, s), 7,53-7,48 (2H, m), 7,44-7,38 (2H, m), 7,36-7,31 (1H, m), 7,22 (1H, t), 6,96-6,93 -1H, m), 6,89 (1H, dd), 6,80 (1H, dd), 3,58-3,40 (4H, m), 3,21-3,08 (4H, m), 2,40-2,11 (4H, m)
034	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,60 (1H, s), 7,70 (1H, m), 7,22 (1H, t), 6,98-6,94 (1H, m), 6,90 (1H, dd), 6,80 (1H, dd), 3,60-3,49 (4H, m), 3,25-3,10 (4H, m), 2,47-2,36 (1H, m), 2,33-2,21 (1H, m), 2,00-1,89 (2H, m), 1,14-1,05 (1H, m), 0,50-0,41 (1H, m), 0,41-0,27 (2H, m), 0,15-0,06 (1H, m)
049	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,61 (1H, s), 7,91 (1H, m), 7,35 (1H, t), 6,97 (1H, dd), 6,79 (1H, dd), 3,59-3,47 (4H, m), 3,27-3,10 (4H, m), 2,42-2,31 (1H, m), 2,27-2,15 (1H, m), 1,81 (2H, t), 1,27 (3H, s)
052	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,40 (1H, s), 7,04 (1H, t), 6,92 (1H, dd), 6,79-6,74 (1H,m), 6,15 (1H, s), 3,82-3,68 (2H, m), 3,64-3,54 (2H, m), 3,12-3,03 (4H, m), 2,41-2,35 (2H, m), 2,25-2,08 (2H, m), 1,48 (3H, s)
054	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,63 (1H, s), 7,85 (1H, s), 6,94 (2H, d), 6,87 (1H, t), 3,58-3,46 (4H, m), 3,30-3,16 (4H, m), 2,36-2,25 (1H, m), 2,20-2,09 (1H, m), 1,96-1,75 (3H, m), 0,89 (3H, d), 0,81 (3H, d)
059	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,56 (1H, s), 7,22 (1H, d), 6,62 (1H, d), 6,30 (1H, s), 3,83-3,75 (1H, m), 3,75-3,67 (1H, m), 3,63-3,50 (4H, m), 3,48-3,42 (2H, m), 2,39 (2H, t), 2,25-2,08 (2H, m), 1,48 (3H, s)

Hợp chất	NMR
067	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,61 (1H, s), 7,91 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,14 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 3,62-3,46 (4H, m), 3,26-3,10 (4H, m), 2,43-2,30 (1H, m), 2,26-2,15 (1H, m), 1,81 (2H, t), 1,27 (3H, s)
088	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,0 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,71 (1H, d), 8,57 (1H, dd), 7,94-7,89 (1H, m), 7,56 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 6,82-6,76 (2H, m), 3,60-3,43 (4H, m), 2,84-2,68 (4H, m), 2,42-2,16 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,20 (3H, s)
113	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,60 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,26 (1H, q), 7,02 (1H, ddd), 6,79-6,69 (1H, m), 3,62-3,47 (4H, m), 3,19-3,01 (4H, m), 2,48-2,34 (1H, m), 2,34-2,19 (1H, m), 2,00-1,87 (2H, m), 1,15-1,03 (1H, m), 0,51-0,25 (3H, m), 0,15-0,03 (1H, m)
181	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,59 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,39-7,12 (5H, m), 6,94 (2H, s), 6,88 (1H, s), 3,74-3,62 (2H, m), 3,59-3,42 (4H, m), 3,29-3,12 (4H, m), 2,75-2,67 (2H, m), 2,40-2,27 (1H, m), 2,25-2,20 (2H, m), 1,88-1,69 (2H, m)
188	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,66 (1H, s), 7,92 (1H, s), 6,95 (2H, d), 6,88 (1H, t), 3,59-3,45 (4H, m), 3,30-3,15 (4H, m), 2,77 (1H, d), 2,48 (1H, d), 2,44-2,32 (1H, m), 2,28-2,16 (1H, m), 1,88-1,72 (2H, m), 1,36 (9H, s)
212	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 10,61 (1H, s), 7,60 (0,4H, s), 7,56 (0,6H, s), 7,25 (1H, q), 7,02-6,91 (1H, m), 6,74-6,65 (1H, m), 4,24-4,16 (0,6H, m), 4,04-3,97 (0,4H, m), 3,97-3,82 (1,4H, m), 3,75-3,67 (0,6H, m), 3,47-3,38 (0,6H, m), 3,37-3,21 (1,4H, m), 3,16-3,08 (0,4H, m), 3,00-2,73 (2,6H, m), 2,42-2,25 (1H, m), 1,70 (1H, dd), 1,10-0,94 (4H, m), 0,90 (3H, dd), 0,47-0,21 (3H, m), 0,12-(-0,03) (1H, m) Tỷ lệ đồng phân quay : 6:4

Hợp chất	NMR
218	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 8,71 (1H, s), 6,83 (1H, t), 6,74 (2H, d), 6,20 (1H, br,s), 3,90-3,77 (1H, m), 3,70-3,49 (3H, m), 3,26-3,08 (5H, m), 3,07-2,94 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,73-2,49 (2H, m), 2,35-2,13 (2H, m), 1,85 (1H, d), 1,13 (3H, d)
223	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,66 (1H, s), 7,91 (1H, t), 7,67 (1H, m), 6,95 (2H, s), 6,88 (1H, s), 3,60-3,42 (4H, m), 3,42-3,10 (6H, m), 2,44-2,28 (1H, m), 2,26-2,12 (1H, m), 1,88-1,74 (5H, m)
241	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,9-7,4 (1H, br, s), 7,26 (1H, q), 7,00 (1H, ddd), 6,77-6,70 (1H, m), 3,72-3,41 (4H, m), 3,20-3,00 (4H, m), 2,72-2,61 (1H, m), 2,55-2,45 (1H, m), 2,43-2,34 (1H, m), 2,23 (1H, dd), 1,70-1,50 (3H, m), 0,96 (3H, d)
255	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ (ppm) 0,06-0,14 (m, 1H), 0,28-0,40 (m, 2H), 0,42-0,49 (m, 1H), 0,91 (d, 1,5H), 0,97 (d, 1,5H), 1,04-1,14 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 2H), 2,20-2,33 (m, 1H), 2,37-2,52 (m, 1H), 2,81-3,05 (m, 2H), 3,21-3,29 (m, 0,5H), 3,40-3,49 (m, 1,5H), 3,65 (d, 0,5H), 3,80 (d, 0,5H), 4,10 (br. s., 1H), 4,17 (d, 0,5H), 4,29 (d, 0,5H), 6,44 (t, 1H), 6,50-6,60 (m, 2H), 7,70 (s, 0,5H), 7,74 (s, 0,5H), 10,61 (br. s., 1H)
281	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,62 (1H, br, s), 8,62 (2H,s), 7,78-7,64 (3H, m), 7,36 (1H, t), 7,24 (1H, s), 7,17 (1H, d), 7,05-6,98 (1H, m), 4,32-4,23 (0,5H, m), 4,20-4,10 (1,5H, m), 3,87-3,78 (0,5H, m), 3,68-3,60 (0,5H, m), 3,54-3,41 (1,5H, m), 3,37-3,30 (0,5H, m), 3,14-2,90 (2H, m), 2,48-2,18 (2H, m), 2,02-1,92 (2H, m), 1,16-1,06 (1H, m), 0,96 (1,5H, d), 0,89 (1,5H, d), 0,50-0,41 (1H, m), 0,41-0,27 (2H, m), 0,15-0,05 (1H, m)
293	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,62 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,11 (1H, dd), 6,89 (1H, dd), 3,63-3,53 (4H, m), 2,88-2,76 (4H, m), 2,42-2,34 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,26-2,16 (1H, m), 1,82 (2H, t), 1,27 (3H, s)

Hợp chất	NMR
302	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,62 (1H, s), 8,56-8,54 (1H, m), 7,78-7,71 (1H, m), 7,39 (1H, dd), 7,20 (1H, d), 4,66-4,52 (1H, m), 4,37-4,28 (0,5H, m), 4,23 (0,5H, d), 4,18-4,05 (1H, m), 3,90-3,83 (0,5H, m), 3,75-3,67 (0,5H, m), 3,45 (0,5H, dd), 3,32-3,13 (1H, m), 3,12-2,95 (1H, m), 2,91-2,80 (0,5H, m), 2,49-2,21 (2H, m), 2,05-1,88 (2H, m), 1,15-1,05 (1H, m), 1,08 (1,5H, d), 1,00 (1,5H, d), 0,50-0,40 (1H, m), 0,40-0,26 (2H, m), 0,14-0,05 (1H, m)
372	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,62 (1H, s), 9,25 (1H, d), 8,71-8,69 (1H, m), 8,60 (1H, d), 7,76-7,70 (1H, t), 7,65-7,61 (1H, m), 7,53 (1H, d), 7,39 (1H, t), 7,09-7,03 (1H, m), 4,33-4,26 (0,5H, m), 4,20-4,11 (1,5H, m), 3,88-3,80 (0,5H, m), 3,70-3,60 (0,5H, m), 3,55-3,36 (2H, m), 3,14-2,90 (2H, m), 2,48-2,20 (2H, m), 2,05-1,91 (2H, m), 1,17-1,03 (1H, m), 0,97 (1,5H, d), 0,90 (1,5H, d), 0,51-0,41 (1H, m), 0,41-0,27 (2H, m), 0,16-0,05 (1H, m)

CÁC VÍ DỤ SINH HỌC

Ví dụ 3. Các thử nghiệm in vitro

3.1. hADAMTS-1

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt của cơ chất 5(6)-Fluoresxein-NH-AELQGRPISIAK-5(6)-TAMRA (SEQ ID N°1) bởi ADAMTS1 ở người

Đối với sự đáp ứng liều lượng (10 điểm), trong một loạt các lần pha loãng 4 µL hợp chất (nồng độ cao nhất 2 mM, pha loãng 1/5 lần trong DMSO được pha loãng thêm 1 trong 10 trong nước tương ứng với nồng độ cao nhất cuối cùng của 20 µM), được chuyển vào đĩa Fluotrac 200 có 384 lỗ (Greiner, cat# 781076) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút bằng 26 µL dung dịch đệm (50mM MOPS độ pH=7; NaCl 50mM; $CaCl_2$ 5mM; CHAPS 0,05%; $ZnCl_2$ 5µM) chứa hADAMTS1 (0,38 ng/µL, R&D SYSTEMS INC., Cat# 2197-AD)) (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ của enzym).

Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung vào đĩa thử nghiệm 5(6)-Fluoresxein-NH-AELQGRPISIAK-5(6)-TAMRA (SEQ ID N°1) (10 µL, 7µM, Anaspec) trong cùng một dung dịch đệm.

Cuối cùng, sự phát huỳnh quang được đọc trên Envision (Perkin Elmer) sau khi ủ trong thời gian 120 phút ở nhiệt độ 37°C (Sự kích thích 485 nm, Sự phát xạ 535).

3.2. hADAMTS-4

3.2.1. Phương pháp chuẩn 1

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt của cơ chất TBIS-1 (5-FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH_2) (SEQ ID N°2) bởi ADAMTS4 ở người

Đối với sự đáp ứng liều lượng (10 điểm), một loạt các lần pha loãng 4 µL hợp chất (nồng độ cao nhất 2 mM, pha loãng 1/5 lần trong DMSO được pha loãng thêm 1 trong 10 trong nước tương ứng với nồng độ cao nhất cuối cùng bằng 20 µM), được chuyển vào đĩa Fluotrac 200 có 384 lỗ (Greiner, cat# 781076) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút với 26 µL dung dịch đệm (Hepes 50mM độ pH=7,5, NaCl 100mM, $CaCl_2$ 5mM, CHAPS 0,1%, glyxerol 5%) chứa hADAMTS4 (0,325 ng/µL) (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym).

Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung vào đĩa thử nghiệm TBIS-1 (10 µL, 4,5µM, Anaspec) trong cùng một dung dịch đệm.

Cuối cùng, sự phát huỳnh quang được đọc trên Envision (Perkin Elmer) sau khi ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng (Sự kích thích 485 nm, sự phát xạ 535).

Phương pháp chuẩn 2

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt cơ chất TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH_2) (SEQ ID N°2) bởi ADAMTS4 ở người

Đối với sự đáp ứng liều lượng (10 điểm), một loạt các lần pha loãng 4 µL hợp chất (nồng độ cao nhất 2 mM, pha loãng 1/5 lần trong DMSO được pha loãng thêm 1 trong 10 trong nước tương ứng với nồng độ cao nhất cuối cùng bằng 20 µM), được chuyển vào đĩa Fluotrac 200 có 384 lỗ (Greiner, cat# 781076) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút với 26 µL dung dịch đệm (Hepes 50mM độ pH=7,5, NaCl

100mM, $CaCl_2$ 5mM, CHAPS 0,1%) chứa hADAMTS4 (0,38 ng/µL) (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym).

Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung vào đĩa thử nghiệm TBIS-1 (10 µL, 4,5µM, Anaspec) trong cùng một dung dịch đệm.

Cuối cùng, sự phát huỳnh quang được đọc trên Envision (Perkin Elmer) sau khi ủ trong thời gian 180 phút ở nhiệt độ 37°C (Sự kích thích 485 nm, sự phát xạ 535).

ADAMTS-5 ở chuột

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt của cơ chất TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH_2) (SEQ ID N°2) bằng rnADAMTS-5 (1-564-6H).

Đối với sự đáp ứng liều lượng (10 điểm), một loạt các lần pha loãng 4 µL hợp chất (nồng độ cao nhất 2 mM, pha loãng 1/5 lần trong DMSO được pha loãng thêm 1 trong 10 trong nước, tương ứng với nồng độ cao nhất cuối cùng bằng 20 µM), được chuyển vào đĩa Fluotrac 200 có 384 lỗ (Greiner, cat# 781076) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút với 26 µL dung dịch đệm (TRIS 50mM, độ pH=7,5, NaCl 100mM, $CaCl_2$ 5mM, CHAPS 0,1%) chứa rnADAMTS-5 (0,5 ng/µL) (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym).

Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung vào đĩa thử nghiệm TBIS-1 (10 µL, 4,5µM, Anaspec) trong cùng một dung dịch đệm.

Cuối cùng, sự phát huỳnh quang được đọc trên Envision (Perkin Elmer) sau khi ủ trong thời gian 120 phút ở nhiệt độ 37°C (Sự kích thích 485 nm, sự phát xạ 535).

IC_{50} được đo đối với các hợp chất minh họa theo sáng chế được báo cáo trong bảng V dưới đây.

Bảng V. Tính hiệu quả ADAMTS-5 ở chuột của các hợp chất minh họa theo sáng chế

Hợp chất	IC_{50} (nM)
1	730
2	361
3	323
4	66

Hợp chất	IC_{50} (nM)
5	101
6	107
7	272
8	157

Hợp chất	IC_{50} (nM)
9	331
10	41
11	1170
12	1160
13	966
14	784
15	>4000
16	329
17	>3940
18	930
19	>4000
20	1270
21	162
22	3900
23	158
24	132
27	124
33	178
34	41
35	103
36	29
40	234
46	42
47	236
49	141
51	508
53	179
54	91
55	37
56	72
57	117
64	165
65	65
66	1370
68	200
69	185
70	205
71	198
72	282
73	489
74	106
75	141
76	102

Hợp chất	IC_{50} (nM)
77	169
78	96
79	53
80	429
81	827
82	2090
83	436
84	637
85	1110
86	1790
87	113
88	119
89	72
90	70
91	69
92	64
93	>4000
94	3020
95	40
96	57
97	148
98	82
99	116
100	163
101	165
102	94
103	24
104	41
105	162
106	222
107	147
108	410
109	182
110	299
111	46
112	39
113	91
114	62
115	38
116	29
121	24
124	37
135	125

Hợp chất	IC_{50} (nM)
136	242
137	249
138	107
142	54
143	314
144	271
145	563
146	133
147	99
148	97
151	83
152	62
153	114
154	507
156	128
157	284
158	389
159	127
160	36
161	37
162	45
163	45
167	10
168	129
169	27
170	244
172	11
173	21
174	17
175	22
176	7
177	40
178	344
179	34
180	241
181	127
182	87
183	266
184	280
186	136
187	396

Hợp chất	IC_{50} (nM)
188	54
189	254
190	15
191	11
192	6
193	7
194	5
195	262
196	104
197	21
198	38
199	48
200	135
203	26
204	11
205	27
206	40
207	6
208	79
209	565
210	105
211	23
212	5
213	21
214	30
215	18
216	250
217	49
218	17
219	29
233	20
242	57
249	34
255	23
265	22
294	128
295	71
314	34
388	74
405	18
406	20

3.3. hADAMTS-5

3.3.1. Phương pháp chuẩn 1

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt của cơ chất TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH_2) (SEQ ID N°2) bởi ADAMTS-5 ở người.

Đối với sự đáp ứng liều lượng (10 điểm), một loạt các lần pha loãng 4 µL hợp chất (nồng độ cao nhất 2 mM, pha loãng 1/5 lần trong DMSO được pha loãng thêm 1 trong 10 trong nước, tương ứng với nồng độ cao nhất cuối cùng bằng 20 µM), được chuyển vào đĩa Fluotrac 200 có 384 lỗ (Greiner, cat# 781076) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút với 26 µL dung dịch đệm (Hepes 50mM độ pH=7,5, NaCl 100mM, $CaCl_2$ 5mM, CHAPS 0,1%, glyxerol 5%) chứa hADAMTS-5 (0,5 ng/µL) (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym).

Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung vào đĩa thử nghiệm TBIS-1 (10 µL, 4,5µM, Anaspec) trong cùng một dung dịch đệm.

Cuối cùng, sự phát huỳnh quang được đọc trên Envision (Perkin Elmer) sau khi ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng (Sự kích thích 485 nm, sự phát xạ 530).

Phương pháp chuẩn 2

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt của cơ chất TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH_2) (SEQ ID N°2) bởi ADAMTS-5 ở người.

Đối với sự đáp ứng liều lượng (10 điểm), một loạt các lần pha loãng 4 µL hợp chất (nồng độ cao nhất 2 mM, pha loãng 1/5 lần trong DMSO được pha loãng thêm 1 trong 10 trong nước, tương ứng với nồng độ cao nhất cuối cùng bằng 20 µM), được chuyển vào đĩa Fluotrac 200 có 384 lỗ (Greiner, cat# 781076) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút với 26 µL dung dịch đệm (Hepes 50mM độ pH=7,5, NaCl 100mM, $CaCl_2$ 5mM, CHAPS 1 0,1%) chứa hADAMTS-5 (1 ng/µL, ái lực được tinh chế, sau đó thủy phân qua đêm 6His tag bằng thrombin và thẩm tách) (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym).

Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung vào đĩa thử nghiệm TBIS-1 (10 µL, 4,5µM, Anaspec) trong cùng một dung dịch đệm.

Cuối cùng, sự phát huỳnh quang được đọc trên Envision (Perkin Elmer) sau khi ủ trong thời gian 45 phút ở nhiệt độ 37°C (Sự kích thích 485 nm, sự phát xạ 530).

IC_{50} được đo đối với các hợp chất minh họa theo sáng chế được báo cáo trong Bảng VI dưới đây.

Bảng VI. Tính hiệu quả hADAMTS-5 của các hợp chất minh họa theo sáng chế

Hợp chất	IC_{50} (nM)
1	694
2	274
3	233
4	114
5	78
6	79
7	272
8	142
9	316
10	56
11	988
12	1300
13	836
14	897
15	>4000
16	301
17	2840
18	675
19	>4000
20	1280
21	166
22	>3790
23	157
24	93
25	138
26	706
27	90
28	209

Hợp chất	IC_{50} (nM)
29	>12000
30	>4000
31	1060
32	385
33	134
34	39
35	99
36	34
37	229
38	>4000
39	570
40	186
41	2660
42	>3980
43	1530
44	553
45	204
46	35
47	186
48	391
49	127
50	>4000
51	282
52	281
53	118
54	61
55	36
56	38

Hợp chất	IC_{50} (nM)
57	93
58	>20000
59	>20000
60	1160
61	2940
62	293
63	1240
64	125
65	50
66	1310
67	152
68	169
69	178
70	253
71	200
72	264
73	382
74	89
75	73
76	91
77	107
78	79
79	53
80	257
81	681
82	1740
83	423
84	815
85	1270
86	1700
87	137
88	119
89	94
90	85
91	95
92	63
93	>4080

Hợp chất	IC_{50} (nM)
94	2130
95	48
96	49
97	168
98	73
99	160
100	185
101	154
102	104
103	28
104	43
105	226
106	233
107	172
108	320
109	261
110	297
111	42
112	40
113	104
114	67
115	36
116	30
117	211
118	563
119	1740
120	690
121	15
122	341
123	95
124	48
125	53
126	106
127	96
128	1170
129	150
130	126

Hợp chất	IC_{50} (nM)
131	1260
132	37
133	108
134	1870
135	167
136	187
137	240
138	101
139	231
140	149
141	119
142	39
143	259
144	227
145	505

Hợp chất	IC_{50} (nM)
146	89
147	62
148	63
149	79
150	95
151	68
152	48
153	84
154	430
156	130
157	275
158	351
159	104
160	29
407	33.5

3.3.2. Phương pháp chuẩn 3

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt của cơ chất TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH_2) (SEQ ID N°2) bởi ADAMTS-5 ở người.

Đối với sự đáp ứng liều lượng (10 điểm), một loạt các lần pha loãng 4 µL hợp chất (nồng độ cao nhất 2 mM, pha loãng 1/5 lần trong DMSO được pha loãng thêm 1 trong 10 trong nước, tương ứng với nồng độ cao nhất cuối cùng bằng 20 µM), được chuyển vào đĩa Fluotrac 200 có 384 lỗ (Greiner, cat# 781076) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút với 26 µL dung dịch đệm (Hepes 50mM độ pH=7,5, NaCl 100mM, $CaCl_2$ 5mM, CHAPS 0,1%) chứa hADAMTS-5 (0,63 ng/µL) (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym).

Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung vào đĩa thử nghiệm TBIS-1 (10 µL, 4,5µM, Anaspec) trong cùng một dung dịch đệm.

Cuối cùng, sự phát huỳnh quang được đọc trên Envision (Perkin Elmer) sau khi ủ trong thời gian 90 phút ở nhiệt độ 37°C (Sự kích thích 485 nm, sự phát xạ 530).

IC_{50} được đo đối với các hợp chất minh họa theo sáng chế được báo cáo trong bảng VII dưới đây.

Bảng VII. Tính hiệu quả hADAMTS-5 của các hợp chất minh họa theo sáng chế

Hợp chất	IC_{50} (nM)
1	1440
3	486
6	86
12	1554
19	>4000
29	>4000
30	>4000
34	73
40	243
50	>4000
51	920
53	148
55	69
75	61
98	127
99	534
102	184
112	58
115	106
116	51
118	711
120	1120
121	15
122	590
124	35
127	85
135	233
136	286
140	240
142	25
143	443

Hợp chất	IC_{50} (nM)
144	154
145	838
146	70
147	47
148	76
151	32
152	63
153	63
154	742
155	1250
156	188
157	241
158	364
159	126
160	32
161	54
162	39
163	40
164	236
165	207
166	264
167	19
168	76
169	30
170	170
171	305
172	17
173	22
174	21
175	25
176	16

Hợp chất	IC_{50} (nM)
177	78
178	577
179	94
180	177
181	97
182	104
183	235
184	272
185	>4000
186	110
187	456
188	53
189	256
190	22
191	20
192	11
193	23
194	11
195	318
196	102
197	26
198	52
199	62
200	109
201	307
202	724
203	46
204	16
205	26
206	60
207	12
208	126
209	836
210	108
211	48
212	12
213	30

Hợp chất	IC_{50} (nM)
214	61
215	37
216	305
217	59
218	20
219	41
220	18
221	110
222	20
223	70
224	14
225	28
226	22
227	105
228	109
229	31
230	24
231	20
232	47
233	27
234	28
235	16
236	15
237	106
238	141
239	46
240	194
241	232
242	66
243	>3890
244	2310
245	17
246	114
247	95
248	49
249	36
250	2150

Hợp chất	IC_{50} (nM)
251	94
252	67
253	35
254	71
255	20
256	1410
257	1570
258	1530
259	224
260	126
261	165
262	>4000
263	19
264	19
265	18
266	28
267	3080
268	62
269	19
270	76
271	1300
272	623
273	322
274	>4000
275	266
276	115
277	152
278	>20000
279	19
280	275
281	189
282	110
283	1080
284	>12000
285	892
286	>4000
287	52

Hợp chất	IC_{50} (nM)
288	72
289	97
290	2850
291	453
292	48
293	294
294	134
295	115
296	>4000
297	>3620
298	192
299	114
300	140
301	>20000
302	776
303	266
304	>4000
305	674
306	67
307	44
308	59
309	31
310	50
311	57
312	40
313	34
314	24
315	42
316	61
317	52
318	59
319	94
320	48
321	199
322	237
323	1240
324	407

Hợp chất	IC_{50} (nM)
325	796
326	52
327	45
328	>4000
329	134
330	>4000
331	14
332	61
333	3120
334	430
335	78
336	74
337	764
338	60
339	33
340	155
341	264
342	39
343	22
344	>20000
345	50
346	37
347	21
348	34
349	62
350	62
351	35
352	>20000
353	1640
354	>20000
355	200
356	40
357	25
358	953
359	83
360	119
361	51

Hợp chất	IC_{50} (nM)
362	50
363	76
364	92
365	72
366	36
367	44
368	257
369	1080
370	532
371	42
372	2390
373	1530
374	3080
375	30
376	52
377	700
378	22
379	18
380	47
381	1970
382	39
383	43
384	60
385	71
386	48
387	37
388	57
389	40
391	>4000
392	567
394	49
395	39
396	53
397	37
399	163
400	383
401	1120

Hợp chất	IC_{50} (nM)
402	732
403	168
404	19
405	22
406	26
407	25
408	19
409	17
410	22
411	11
412	13
413	11
414	40
415	28
416	12
417	22
418	33
419	23
420	32
421	38
422	21
423	58
424	53
425	18
426	110
427	20
428	14
429	53
430	105
431	30
432	26
433	21
434	20
435	15
436	22
437	17
438	56

Hợp chất	IC_{50} (nM)
439	43
440	2150
441	59
442	24
443	32
444	25
445	29
446	19
447	56
448	19
449	40
450	58
451	48
452	23
453	36
454	35
455	14
456	27
457	47
458	21
459	46
460	30
461	39
462	22
463	46
464	26
465	62
466	55
467	42
468	>4000
469	215
470	383
471	852
472	899
474	626
475	307
476	175

Hợp chất	IC_{50} (nM)
477	239
478	61
479	19

Hợp chất	IC_{50} (nM)
480	31
481	29

3.4. hTACE

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt của cơ chất 5FAM-LAQAVRSSSRK-5TAMRA (SEQ ID N°3) (Anaspec, custom 34891) bởi TACE ở người (R&D SYSTEMS INC., Cat#930-ADB).

Đối với sự đáp ứng liều lượng (10 điểm), một loạt các lần pha loãng 4 µL hợp chất (nồng độ cao nhất 2 mM, pha loãng 1/5 lần trong DMSO được pha loãng thêm 1 trong 10 trong nước, tương ứng với nồng độ cao nhất cuối cùng bằng 20 µM), được chuyển vào đĩa Fluotrac 200 có 384 lỗ (Greiner, cat# 781076) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút với 26 µL dung dịch đệm (25mM Tris độ pH=8,0, $ZnCl_2$ 2,5µM, CHAPS 0,01%) chứa TACE (0,05 ng/µL) (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym).

Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung vào đĩa thử nghiệm 5FAM-LAQAVRSSSRK-5TAMRA (5 µL, 5µM, Anaspec) trong cùng một dung dịch đệm.

Cuối cùng, sự phát huỳnh quang được đọc trên Envision (Perkin Elmer) sau khi ủ trong thời gian 75 phút ở nhiệt độ trong phòng (Sự kích thích 485 nm, Sự phát xạ 530).

IC_{50} được đo đối với các hợp chất minh họa theo sáng chế được báo cáo trong Bảng VIII dưới đây.

Bảng VIII. Tính hiệu quả TACE của các hợp chất minh họa theo sáng chế

Hợp chất	IC_{50} (nM)
1	>20000
2	>17500
3	>5500
4	>5500
5	>3330
6	2360
7	>2930

Hợp chất	IC_{50} (nM)
8	>3220
9	2500
10	>2790
11	>20000
12	>4000
13	1170
14	>4000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
16	457
17	>4000
18	>4000
20	>4000
21	2060
24	298
25	>2000
26	>10000
27	>2000
28	>20000
32	>4000
33	429
34	>4000
35	>4000
36	670
37	>20000
39	588
40	2720
43	>20000
44	>20000
45	>20000
46	137
47	>20000
49	>20000
51	>3660
52	>20000
53	>4000
54	2270
55	>3310
56	3190
57	>12000
60	>20000
62	>20000
63	>20000
64	3140
65	56
66	>20000
67	>4000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
70	>20000
74	1360
75	550
76	1780
78	2660
79	277
80	>20000
83	2490
85	>4000
86	>4000
87	120
88	211
89	984
90	>4000
91	>4000
92	1050
93	>3530
94	>4000
95	>4000
96	3590
97	>4000
98	>4000
99	>14700
100	>4000
102	3400
103	4100
104	461
105	>20000
106	>20000
107	>4000
109	5260
111	963
112	>4000
113	>20000
114	>20000
115	>20000
116	>4640
117	>4000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
118	>4000
120	>4000
121	1100
122	>4000
123	1640
124	880
125	1800
126	>4000
127	>4000
128	>20000
129	>4000
130	>4000
132	348
133	195
134	>20000
135	>20000
136	>20000
137	>20000
138	>20000
139	1320
140	>20000
142	>4000
143	>20000
144	>4000
145	>4000
146	1580
147	>4000
148	>4000
151	>20000
152	>20000
153	2270
154	>20000
155	>20000
156	>20000
157	>20000
158	>20000
159	1870
160	>20000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
161	>20000
162	>20000
163	>20000
164	>20000
165	>20000
166	>20000
167	>4000
168	>20000
169	>20000
170	n/a
171	>20000
172	311
173	3140
174	321
175	251
176	1230
177	1990
179	785
180	>4000
181	2860
182	>4000
183	>20000
186	4070
187	>20000
188	>4000
189	>4000
190	>20000
191	>20000
192	>4000
193	>20000
194	>4000
196	>3930
197	134
198	817
199	1050
200	1060
201	>20000
203	>20000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
204	3870
205	>20000
206	>4000
207	>4000
208	>4000
209	>4000
210	1440
211	3740
212	>4000
213	>20000
214	>4000
215	>12000
216	>4000
217	>4000
218	272
219	441
220	245
221	3200
222	337
223	>4000
224	>4000
225	>20000
226	>4000
227	>3510
228	>4000
229	>4000
230	207
231	106
232	>4000
233	>4000
234	>4000
235	1320
236	225
237	>4000
238	3160
239	>4000
240	>20000
241	>12000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
242	2520
243	>19500
244	>19500
245	2130
246	>19500
247	>19600
248	>3780
249	>19600
250	417
251	>12000
252	2690
253	>20000
254	1000
255	>20000
256	>20000
257	>4000
258	>20000
259	>20000
260	>20000
261	>20000
262	>4000
263	2620
264	>4000
265	>4000
266	>4000
267	>4000
268	>4000
269	840
270	>4000
271	>20000
272	>4000
273	>20000
274	>20000
275	>20000
276	>4000
277	>4000
278	>20000
279	2990

Hợp chất	IC_{50} (nM)
280	>20000
281	>20000
282	>20000
283	>20000
284	>20000
285	>4000
286	>20000
287	>4000
288	>4000
289	>4000
290	>20000
291	>20000
292	>4000
294	>20000
295	>20000
296	>20000
297	>20000
298	>20000
299	>20000
300	>20000
301	>20000
302	>20000
303	>20000
304	>20000
305	>20000
306	>4000
307	3590
308	>4000
309	>4000
310	1320
311	3070
312	3680
313	>20000
314	>4000
315	>4000
316	>4000
317	>4000
318	2190

Hợp chất	IC_{50} (nM)
319	>4000
320	>4000
321	>4000
322	>4000
323	>4000
324	>4000
325	>20000
326	>4000
327	>4000
328	>20000
329	>20000
330	>20000
331	>4000
332	>20000
333	>20000
334	>20000
335	>4000
336	>4000
337	>20000
338	>4000
339	>4000
340	>4000
341	885
342	>4000
343	>20000
344	>20000
345	>4000
346	>4000
347	2380
348	>4000
349	>4000
350	>20000
351	>20000
352	>20000
353	>20000
354	>20000
355	>20000
356	>4000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
357	>4000
358	>20000
359	>12000
360	>20000
361	>20000
362	>20000
363	>12000
364	>20000
365	>9330
366	>4000
367	>4000
368	>20000
369	>20000
370	>20000
371	>3730
372	>20000
373	>20000
374	>20000
375	1130
376	2430
377	>20000
378	>4000
379	1490
380	>4000
381	>20000
382	>20000
383	>4000
384	2230
385	>4000
386	>4000
387	>4000
388	>4000
389	>4000
391	>4000
392	>20000
394	>20000
395	>20000
396	>4000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
397	>4000
400	2930
404	>4000
405	>4000
406	>4000
407	479
408	>4000
409	311
410	170
411	>4000
412	>20000
413	>4000
414	>4000
415	396
416	>4000
417	479
418	>4000
419	>4000
420	2980
421	>4000
422	>4000
423	1470
424	>10800
425	245
426	3200
427	337
428	>4000
429	>3980
430	>3510
431	>4000
432	>4000
433	1250
434	106
435	225
436	368
437	2130
438	1280
439	787

Hợp chất	IC_{50} (nM)
440	417
441	>20000
442	789
443	>4000
444	>4000
445	>4000
446	840
447	3620
448	2990
449	>20000
450	>20000
451	>12000
452	1780
453	3180
454	2980
455	>4000
456	>4000
457	>4000
458	2380
459	1740

Hợp chất	IC_{50} (nM)
460	>4000
461	2543
462	>4000
463	>4000
464	>4000
465	3500
466	2640
467	>4000
468	>4000
469	>4000
470	2930
472	>4000
474	>4000
475	2650
476	>4000
477	>20000
478	>4000
479	>4000
480	>20000
481	3950

3.5. hMMP1

Việc ức chế proteaza MMP1 ở người được xác định tại REACTION BIOLOGY (Reaction Biology Corp. 1 Great Valley Parkway, Suite 2 Malvern, PA 19355, USA) trong các thử nghiệm sinh hóa trên cơ sở sự phát huỳnh quang. Các hoạt tính proteaza được đánh giá là phép đo khoảng thời gian sự tăng tín hiệu phát huỳnh quang từ các cơ chất peptit được đánh dấu huỳnh quang, và phần khởi đầu tuyến tính có độ nghiêng (tín hiệu/phút) được phân tích.

Để xác định IC_{50}, hợp chất được thử nghiệm bắt đầu từ 100 nM (độ pha loãng lớn nhất) với độ pha loãng 1/3 lần.

IC_{50} được đo đối với các hợp chất minh họa theo sáng chế được báo cáo trong Bảng IX dưới đây.

Bảng IX. Tính hiệu quả hMMP-1 của các hợp chất minh họa theo sáng chế

Hợp chất	IC_{50} (nM)
27	30000
36	30000
40	>30000
55	>30000
255	>30000

3.6. hMMP2

3.6.1. Phương pháp chuẩn 1

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt của cơ chất 520 MMP fret XV (Anaspec, Catalog #: AS-60582-01) bởi MMP2 ở người (R&D SYSTEMS INC. Systems Inc., Cat# 902-MP).

Đối với sự đáp ứng liều lượng (10 điểm), một loạt các lần pha loãng 4 µL hợp chất (nồng độ cao nhất 2 mM, pha loãng 1/5 lần trong DMSO được pha loãng thêm 1 trong 10 trong nước, tương ứng với nồng độ cao nhất cuối cùng bằng 20 µM), được chuyển vào đĩa Fluotrac 200 có 384 lỗ (Greiner, cat# 781076) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút với 26 µL dung dịch đệm (Tris 50 mM độ pH=7,5, $CaCl_2$ 10mM, NaCl 150 mM, Brij35 0,05%) chứa MMP2 được hoạt hóa trước (0,0125 ng/µL) (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym). MMP2 ở người được hoạt hóa trước bằng cách ủ ủ enzym trong cùng một dung dịch đệm có bổ sung p-aminophenylmercuric axetat (AMPA) 1 mM được điều chế mới trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 37°C.

Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung vào đĩa thử nghiệm cơ chất 520 MMP fret XV (10 µL, 4µM, Anaspec) trong cùng một dung dịch đệm.

Cuối cùng, sự phát huỳnh quang được đọc trên Envision (Perkin Elmer) sau khi ủ trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng (Sự kích thích 485 nm, Sự phát xạ 530).

IC_{50} được đo đối với các hợp chất minh họa theo sáng chế được báo cáo trong Bảng X dưới đây.

Bảng X. Tính hiệu quả hMMP-2 của các hợp chất minh họa theo sáng chế

Hợp chất	IC_{50} (nM)
1	1570
2	250
3	1480
4	259
5	44
6	379
7	>16700
8	>16700
9	271
10	26
11	>20000
12	>20000
13	>20000
14	38
16	>16700
18	>20000
20	>20000
21	>20000
24	>20000
25	101
26	111
27	>10000
32	>20000
33	>20000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
34	220
35	>20000
36	>20000
37	914
39	>20000
40	>4000
44	2950
45	>4000
46	>20000
47	550
49	83
51	n/a
52	2910
53	3930
54	n/a
55	>20000
56	140
57	n/a
60	>20000
62	>20000
63	>20000
64	>20000
65	>20000

3.6.2. Phương pháp chuẩn 2

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt của cơ chất 390 MMP FRET I (Anaspec, Catalog n#: AS-27076) bằng MMP2 ở người (R&D SYSTEMS INC., Cat#902-MP).

Đối với sự đáp ứng liều lượng (10 điểm), một loạt các lần pha loãng 4 µL hợp chất (nồng độ cao nhất 2 mM, pha loãng 1/5 lần trong DMSO được pha loãng thêm 1 trong 10 trong nước, tương ứng với nồng độ cao nhất cuối cùng bằng 20 µM), được chuyển vào đĩa Fluotrac 200 có 384 lỗ (Greiner, cat# 781076) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút với 26 µL dung dịch đệm (Tris 45 mM độ pH=7,5, $CaCl_2$ 9mM, NaCl 135mM, Brij35 0,045%) chứa MMP2 (0,03 ng/µL) (điều này sẽ được đánh giá

cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym).

Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung vào đĩa thử nghiệm cơ chất 390 MMP FRET I (10 µL, 2,5µM, Anaspec) trong cùng một dung dịch đệm.

Cuối cùng, sự phát huỳnh quang được đọc trên Envision (Perkin Elmer) sau khi ủ trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ trong phòng (Sự kích thích 485 nm, Sự phát xạ 530).

IC_{50} được đo đối với các hợp chất minh họa theo sáng chế được báo cáo trong Bảng XI dưới đây.

Bảng XI. Tính hiệu quả hMMP-2 của các hợp chất minh họa theo sáng chế

Hợp chất	IC_{50} (nM)
3	2560
5	212
17	>20000
28	192
34	489
35	>20000
36	>20000
40	>20000
43	>20000
46	>20000
47	1410
51	>20000
53	>4000
54	>20000
55	>20000
57	>20000
60	>20000
64	>20000
65	>20000
66	>4000
67	794
70	1950
74	1410
75	>20000
76	674

Hợp chất	IC_{50} (nM)
78	711
79	>20000
80	452
83	407
85	>20000
86	>20000
87	>20000
88	>20000
89	>20000
90	219
91	745
92	>20000
93	>20000
94	>20000
95	381
96	639
97	>20000
98	>20000
99	>20000
100	>20000
102	>20000
103	123
104	2560
105	212
106	>20000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
107	192
109	489
111	>20000
112	>20000
113	>20000
114	>20000
115	>20000
116	1410
117	>20000
118	>4000
120	>20000
121	>20000
122	>20000
123	>20000
124	>20000
125	>20000
126	>4000
127	794
128	1950
129	1410
130	>20000
132	674
133	711
134	>20000
135	452
136	407
137	>20000
138	>20000
139	>20000
140	>20000
142	>20000
143	219
144	745
145	>20000
146	>20000
147	>20000
148	381

Hợp chất	IC_{50} (nM)
151	639
152	>20000
153	>20000
154	>20000
155	>20000
156	>20000
157	123
158	2560
159	212
160	>20000
161	192
162	489
163	>20000
164	>20000
165	>20000
166	>20000
167	>20000
168	1410
169	>20000
170	>4000
171	>20000
172	>20000
173	>20000
174	>20000
175	>20000
176	>20000
177	>4000
179	794
180	1950
181	1410
182	>20000
183	674
186	711
187	>20000
188	452
189	407
190	>20000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
191	>20000
192	>20000
193	>20000
194	219
196	745
197	>20000
198	>20000
199	>20000
200	381
201	639
203	>20000
204	>20000
205	>20000
206	>20000
207	>20000
208	123
209	2560
210	212
211	>20000
212	192
213	489
214	>20000
215	>20000
216	>20000
217	>20000
218	>20000
219	1410
220	>20000
221	>4000
222	>20000
223	>20000
224	>20000
225	>20000
226	>20000
227	>20000
228	>4000
229	794

Hợp chất	IC_{50} (nM)
230	1950
231	1410
232	>20000
233	674
234	711
235	>20000
236	452
237	407
238	>20000
239	>20000
240	>20000
241	>20000
242	>20000
243	219
244	745
245	>20000
246	>20000
247	>20000
248	381
249	639
250	>20000
251	>20000
252	>20000
253	>20000
254	>20000
255	123
256	2560
257	212
258	>20000
259	192
260	489
261	>20000
262	>20000
263	>20000
264	>20000
265	>20000
266	1410

Hợp chất	IC_{50} (nM)
267	>20000
268	>4000
269	>20000
270	>20000
271	>20000
272	>20000
273	>20000
274	>20000
275	>4000
276	794
277	1950
278	1410
279	>20000
280	674
281	711
282	>20000
283	452
284	407
285	>20000
286	>20000
287	>20000
288	>20000
289	>20000
290	219
291	745
292	>20000
294	>20000
295	>20000
296	381
297	639
298	>20000
299	>20000
300	>20000
301	>20000
302	>20000
303	123
304	2560

Hợp chất	IC_{50} (nM)
305	212
306	>20000
307	192
308	489
309	>20000
310	>20000
311	>20000
312	>20000
313	>20000
314	1410
315	>20000
316	>4000
317	>20000
318	>20000
319	>20000
320	>20000
321	>20000
322	>20000
323	>4000
324	794
325	1950
326	1410
327	>20000
328	674
329	711
330	>20000
331	452
332	407
333	>20000
334	>20000
335	>20000
336	>20000
337	>20000
338	219
339	745
340	>20000
341	>20000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
342	>20000
343	381
344	639
345	>20000
346	>20000
347	>20000
348	>20000
349	>20000
350	123
351	2560
352	212
353	>20000
354	192
355	489
356	>20000
357	>20000
358	>20000
359	>20000
360	>20000
361	1410
362	>20000
363	>4000
364	>20000
365	>20000
366	>20000
367	>20000
368	>20000
369	>20000
370	>4000
371	794
372	1950
373	1410
374	>20000
375	674
376	711
377	>20000
378	452

Hợp chất	IC_{50} (nM)
379	407
380	>20000
381	>20000
382	>20000
383	>20000
384	>20000
385	219
386	745
387	>20000
388	>20000
389	>20000
391	381
392	639
394	>20000
395	>20000
396	>20000
397	>20000
400	>20000
404	123
405	909
406	581
407	>20000
408	1370
409	3020
410	>4000
411	547
412	63
413	411
414	2053
415	1390
416	990
417	1070
418	740
419	219
420	>14700
421	701
422	879

Hợp chất	IC_{50} (nM)
423	>20000
424	>20000
425	2820
426	>4000
427	>4000
428	38
429	>12000
430	>20000
431	501
432	581
433	>4000
434	1620
435	2590
436	>4000
437	225
438	3420
439	>3890
440	>20000
441	1530
442	>4000
443	1330
444	1440
445	945
446	119
447	>4000
448	2
449	1380
450	>3710
451	1100

Hợp chất	IC_{50} (nM)
452	1860
453	1540
454	449
455	209
456	279
457	3110
458	846
459	>20000
460	1040
461	>20000
462	946
463	2430
464	848
465	>20000
466	>20000
467	1860
468	>20000
469	520
470	>4000
472	>4000
474	3260
475	>4000
476	387
477	>20000
478	1020
479	31
480	53
481	3050

3.7. hMMP8

Việc ức chế MMP8 proteaza ở người được xác định tại REACTION BIOLOGY (Reaction Biology Corp. 1 Great Valley Parkway, Suite 2 Malvern, PA 19355, USA; cat# MMP8) trong các thử nghiệm sinh hóa trên cơ sở sự phát huỳnh quang. Hoạt tính proteaza được đánh giá là phép đo khoảng thời gian của sự tăng tín hiệu phát huỳnh

quang từ các cơ chất peptit được đánh dấu huỳnh quang, và độ nghiêng (tín hiệu/phút) của phần tuyến tính ban đầu được đo.

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt của cơ chất 520 MMP FRET XIV (Anaspec, cat# AS-60581) bởi MMP8 ở người (Enzo®, cat# SE-255) trong dung dịch đệm (HEPES 50 mM độ pH=7,5, $CaCl_2$ 10 mM, Brij-35 0,01%, BSA 0,1 mg/mL).

Các lần pha loãng dung dịch DMSO 100% của hợp chất thử nghiệm (10 nồng độ cuối cùng bắt đầu từ nồng độ cao nhất 30 µM, với các lần pha loãng 1/3) được bổ sung vào MMP8 trong dung dịch đệm và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 5 đến 15 phút (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym). Phản ứng sau đó được khởi đầu bằng cách bổ sung cơ chất 520 MMP FRET XIV (nồng độ cuối cùng 5 µM) trong cùng một dung dịch đệm.

Sự phát huỳnh quang được đọc tại các khoảng thời gian 5 phút trong 2 giờ bằng Envision (Perkin Elmer) ở nhiệt độ trong phòng (Sự kích thích 485 nm, Sự phát xạ 520 nm). Độ nghiêng của phần tuyến tính ban đầu của sự phát huỳnh quang đường cong tín hiệu sau đó được tính bằng cách sử dụng Excel. Hoạt tính proteaza theo phần trăm được tính toán so với đối chứng không có chất ức chế DMSO được xác định dưới dạng 100% hoạt tính. Sự phù hợp đường cong IC_{50} được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm Prism.

3.8. hMMP12

Việc ức chế MMP12 proteaza ở người được xác định tại REACTION BIOLOGY (Reaction Biology Corp. 1 Great Valley Parkway, Suite 2 Malvern, PA 19355, USA; cat# MMP12) trong các thử nghiệm sinh hóa trên cơ sở sự phát huỳnh quang. Hoạt tính proteaza được đánh giá là phép đo khoảng thời gian của sự tăng tín hiệu phát huỳnh quang từ các cơ chất peptit được đánh dấu huỳnh quang, và độ nghiêng (tín hiệu/phút) của phần tuyến tính ban đầu được đo.

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt của cơ chất 520 MMP FRET XIV (Anaspec, cat# AS 60581) bởi MMP12 ở người (Enzo®, cat# SE-138) trong dung dịch đệm (HEPES 50 mM độ pH=7,5, $CaCl_2$ 10 mM, Brij-35 0,01%, BSA 0,1 mg/mL).

Các lần pha loãng DMSO 100% của hợp chất thử nghiệm (10 nồng độ cuối cùng bắt đầu từ nồng độ cao nhất 30 µM, với các lần pha loãng 1/3) được bổ sung vào MMP12 trong dung dịch đệm và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 5 đến 15 phút (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym). Phản ứng sau đó được khởi đầu bằng cách bổ sung cơ chất 520 MMP FRET XIV (nồng độ cuối cùng 5 µM) trong cùng một dung dịch đệm.

Sự phát huỳnh quang được đọc ở các khoảng thời gian 5 phút trong 2 giờ bằng Envision (Perkin Elmer) ở nhiệt độ trong phòng (Sự kích thích 485 nm, Sự phát xạ 520 nm). Độ nghiêng của phần tuyến tính ban đầu của sự phát huỳnh quang đường cong tín hiệu sau đó được tính bằng cách sử dụng Excel. Hoạt tính proteaza theo phần trăm được tính toán so với đối chứng không có chất ức chế DMSO được xác định dưới dạng 100% hoạt tính. Sự phù hợp đường cong IC_{50} được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm Prism.

3.10. hMMP13

3.10.1. Phương pháp chuẩn 1

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt cơ chất 390 MMP FRET I (Anaspec Cat# AS-27076) bởi MMP13 ở người (Chemicon, Cat#CC068).

Đối với sự đáp ứng liều lượng (10 điểm), một loạt các lần pha loãng 4 µL hợp chất (nồng độ cao nhất 20 µM, pha loãng 1/5 lần trong nước), được chuyển vào đĩa Fluotrac 200 có 384 lỗ (Greiner, cat# 781076) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút với 26 µL dung dịch đệm (TRIS 50mM, độ pH=7,5, NaCl 150mM, $CaCl_2$ 10mM, CHAPS 0,05%, $ZnCl_2$ 5µM) chứa MMP13 (0,01 ng/µL) (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym). MMP13 ở người được hoạt hóa trước bằng cách ủ enzym trong cùng một dung dịch đệm được thực hiện bằng p-aminophenylmercuric axetat (AMPA) 1 mM được điều chế mới trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 37°C.

Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung vào đĩa thử nghiệm cơ chất 390 MMP FRET I (10 µL, 2,5 µM) trong cùng một dung dịch đệm.

Cuối cùng, sự phát huỳnh quang được đọc trên Envision (Perkin Elmer) sau khi ủ 45 phút ở nhiệt độ trong phòng (Sự kích thích 485 nm, Sự phát xạ 530).

IC_{50} được đo đối với các hợp chất minh họa theo sáng chế được báo cáo trong Bảng XII đưới đây.

Bảng XII. Tính hiệu quả hMMP-13 của các hợp chất minh họa theo sáng chế

Hợp chất#	IC_{50} (nM)
3	>4000
5	794
17	>20000
27	>20000
28	2370
34	3210
35	>20000
36	>20000
40	>20000
43	>20000
46	n/a
47	>4000
53	>20000
54	>20000
55	>20000
57	n/a
60	>20000
64	>20000
65	>20000
66	>20000
67	>3500
70	>4000
74	2660
75	>20000
76	2060
78	2100
79	>20000
80	3790
83	>4000
85	>20000
86	>20000
87	>20000
88	>20000
89	>20000

Hợp chất#	IC_{50} (nM)
90	1210
91	1680
92	>20000
93	>20000
94	>20000
95	2200
96	1060
97	>20000
98	>20000
99	>20000
100	>20000
102	>20000
103	2000
104	>20000
105	>20000
106	>20000
107	>20000
109	>4000
111	>20000
112	1880
113	3620
114	2580
115	>4000
116	>20000
117	>4000
118	>20000
120	>20000
121	70.6
122	>20000
123	919
124	1280
125	2120
126	>4000
127	>20000

Hợp chất#	IC_{50} (nM)
128	>20000
129	>20000
130	>20000
132	3290
133	>20000
134	>20000
135	>20000
136	>20000
137	>20000
138	>4000
139	>20000
140	>4000
142	>20000
143	>20000
144	>20000
145	>20000
146	3880
147	>4000
148	>20000
151	>20000
152	>20000
153	>4000
154	>4000
155	>20000
156	>20000
157	>20000
158	>20000
159	>20000
160	>20000
161	>20000
162	>4000
163	>20000
164	>20000
165	>20000
166	>20000
167	>4000
168	>20000
169	>20000

Hợp chất#	IC_{50} (nM)
170	>20000
171	>4000
172	2740
173	>20000
174	>20000
175	>20000
176	>20000
177	>20000
179	>20000
180	>20000
181	>20000
182	>20000
183	>20000
186	>20000
187	2610
188	2670
189	>20000
190	3060
191	1880
192	865
193	433
194	952
196	>20000
197	>4000
198	1940
199	>20000
200	>20000
201	>20000
203	>20000
204	>12000
205	>20000
206	>4000
207	2880
208	>20000
209	>20000
210	>14700
211	377
212	1040

Hợp chất#	IC_{50} (nM)
213	>4000
214	>3510
215	>4000
216	>20000
217	>4000
218	2220
219	>4000
220	>4000
221	>4000
222	>4000
223	>20000
224	152
225	3940
226	3270
227	>20000
228	>4000
229	3850
230	>20000
231	766
232	>20000
233	1710
234	5,6
235	21,2
236	1220
242	>20000
247	>20000
249	>4000
250	>20000
255	>20000
262	>20000
405	2333
406	2042
407	>20000

Hợp chất#	IC_{50} (nM)
408	>4000
409	2740
410	>4000
411	865
412	433
413	952
414	>4000
415	1300
416	2880
417	3130
418	>4000
419	663
420	>14000
421	>4000
422	2330
423	>20000
424	>20000
425	>4000
426	>4000
427	>4000
428	152
429	>20000
430	>20000
431	3280
432	2040
433	>20000
434	766
435	1220
436	>4000
438	1850
439	>4000
440	>20000

3.10.2. Phương pháp chuẩn 2

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt của cơ chất 520 MMP-fret XV (Anaspec, Catalog #: AS-60582-01) bởi MMP13 ở người (Chemicon, Cat# CC068).

Đối với sự đáp ứng liều lượng (10 điểm), một loạt các lần pha loãng 4 µL hợp chất (nồng độ cao nhất 2 mM, pha loãng 1/5 lần trong DMSO được pha loãng thêm 1 trong 10 trong nước, tương ứng với nồng độ cao nhất cuối cùng bằng 20 µM), được chuyển vào đĩa Fluotrac 200 có 384 lỗ (Greiner, cat# 781076) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút với 26 µL dung dịch đệm (TRIS 50mM, độ pH=7,5, NaCl 150mM, $CaCl_2$ 10mM, CHAPS 0,05%, $ZnCl_2$ 5µM) chứa MMP13 (6,25 10^{-6} µg/µL) (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym).

Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung vào đĩa thử nghiệm cơ chất 520 MMP-fret XV (10 µL, 4µM) trong cùng một dung dịch đệm.

Cuối cùng, sự phát huỳnh quang được đọc trên Envision (Perkin Elmer) sau khi ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng (Sự kích thích 485 nm, Sự phát xạ 530).

IC_{50} được đo đối với các hợp chất minh họa theo sáng chế được báo cáo trong Bảng XIII dưới đây.

Bảng XIII. Tính hiệu quả hMMP-13 của các hợp chất minh họa theo sáng chế

Hợp chất	IC_{50} (nM)
1	>20000
2	2370
3	>4000
4	2520
5	76,4
6	2150
7	>20000
8	>20000
9	1480

Hợp chất	IC_{50} (nM)
10	285
11	>20000
12	>20000
13	>20000
14	366
16	>20000
18	>20000
20	>20000
21	>20000

3.11. hMMP14

Cơ sở cho thử nghiệm này là sự phân cắt của cơ chất 390 MMP FRET I (Anaspec Cat# AS-27075) bởi MMP14 ở người (Biomol, Cat#SE-259).

Đối với sự đáp ứng liều lượng (10 điểm), một loạt các lần pha loãng 4 µL hợp chất nồng độ cao nhất 2 mM, pha loãng 1/5 lần trong DMSO được pha loãng thêm 1 trong

10 trong nước, tương ứng với nồng độ cao nhất cuối cùng bằng 20 µM), được chuyển vào đĩa Fluotrac 200 có 384 lỗ (Greiner, cat# 781076) và được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút với 26 µL dung dịch đệm (MOPS 50mM độ pH=7, $CaCl_2$ 5mM, $ZnCl_2$ 1µM, Brij-35 0,1%) chứa MMP14 (0,05 ng/µL) (điều này sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình rằng tính hiệu quả đọc được là độc lập với nồng độ enzym).

Phản ứng được khởi đầu bằng cách bổ sung vào đĩa thử nghiệm cơ chất 390 MMP FRET I (10 µL, 2,5 µM) trong cùng một dung dịch đệm.

Cuối cùng, sự phát huỳnh quang được đọc trên Envision (Perkin Elmer) sau khi ủ trong thời gian 60 phút ở nhiệt độ trong phòng (Sự kích thích 485 nm, Sự phát xạ 530).

IC_{50} được đo đối với các hợp chất minh họa theo sáng chế được báo cáo trong Bảng XIV dưới đây.

Bảng XIV. Tính hiệu quả hMMP-14 của các hợp chất minh họa theo sáng chế

Hợp chất	IC_{50} (nM)
27	>20000
36	>20000
40	>20000
51	>20000
55	>20000
173	>20000
192	823
203	>4000
204	>20000
205	>4000
207	>4000
210	>20000
212	378
214	1230
215	2600
217	>4000
218	1310
220	3840
223	>20000
226	978
227	>20000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
228	>20000
229	682
230	>20000
231	549
232	>20000
233	384
234	7
235	26
236	1220
242	>20000
247	>4000
249	1230
251	>4000
255	3230
259	>20000
260	>20000
261	>20000
265	2295
266	3640
270	>4000
276	>20000
277	>20000
282	>20000
287	>4000
288	>4000
295	3460
307	>20000
308	>20000
309	>20000
313	>20000
314	>20000
316	>20000
317	823
319	>4000
320	>20000
326	>4000
327	>4000
331	>20000

Hợp chất	IC_{50} (nM)
332	378
339	1230
342	2600
346	>4000
350	1310
351	3840
357	>20000
359	978
365	>20000
367	>20000
371	682
375	>20000
388	549
389	>20000
391	384
396	7
397	26
400	1220
404	>20000
405	3817
406	1345
411	547
414	2053
416	990
418	740
420	>14700
421	701
422	879
423	>20000
424	>20000
425	2820
429	>12000
430	>20000
431	501
432	581
433	>4000
434	1620
435	2590

Hợp chất	IC_{50} (nM)
436	>4000
438	3420
439	>3890
441	1530
443	1330
444	1440
445	945
447	>4000
449	1380
450	>3710
451	1100
453	1540
455	209
457	3110
459	>20000
464	848
465	>20000
466	>20000
467	1860
468	>20000
469	520
470	>4000
472	>4000
474	3260
475	>4000
476	387
477	>20000
478	1020
479	31
480	53
481	3060

Ví dụ 4. Các thử nghiệm tế bào

4.1.1. Thử nghiệm mô cấy ở chuột

Trong thử nghiệm này, việc định lượng glycosaminoglycan (GAG) dưới dạng các mảnh agrecan được giải phóng khỏi sụn trong môi trường nuôi cấy được sử dụng để xác định tính hiệu quả của hợp chất thử nghiệm để ngăn chặn sự dị hóa sụn.

Phương pháp chuẩn của các mô cấy sụn ở chuột được mô tả bằng Stanton (Stanton et al., 2011). Sau khi cho chết nhẹ nhàng, sụn chỏm xương đùi từ chân trái và chân phải của chuột đực C57Bl6 ba ngày tuổi (Janvier, từ 7 đến 10g), được đặt trong đĩa nuôi cấy 48-lỗ. Môi trường nuôi cấy tế bào (400µL) chứa IL1α ở người (1ng/mL) và hợp chất thử nghiệm (3µM) được bổ sung vào sụn chỏm xương đùi.

Sau 3 ngày ủ, phần dịch nổi bề mặt được thu và được bảo quản ở nhiệt độ -20°C cho đến khi phân tích và sụn được tiêu hóa bằng dung dịch papaïn ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 24 giờ. Sử dụng đường cong chuẩn được thực hiện với khoảng liều lượng của chondroitin sulfat, nồng độ của GAG được xác định trong phần dịch nổi bề mặt và trên dịch tan bằng cách sử dụng dung dịch dimetylmetylen xanh (đọc ở bước sóng bằng 590nm).

Tỷ lệ phần trăm của sự giải phóng GAG được tính như sau:

$$GAG\% = \frac{[GAG]_{\text{dịch nổi bề mặt}}}{[GAG]_{\text{dịch nổi bề mặt}} + [GAG]_{\text{dịch tan}}}$$

Hợp chất thử nghiệm được biểu hiện dưới dạng tỷ lệ phần trăm của hợp chất (PIN) sử dụng công thức sau đây:

$$PIN = \frac{\%\ \text{trung bình}\ [GAG]_{\text{chất dẫn thuốc + IL1α}} - \%\ \text{trung bình}\ [GAG]_{\text{hợp chất + IL1α}}}{\%\ \text{trung bình}\ [GAG]_{\text{chất dẫn thuốc + IL1α}} - \%\ \text{trung bình}\ [GAG]_{\text{hợp chất}}} * 100$$

Thử nghiệm mô cấy ở người

Trong thử nghiệm này, các hợp chất được thử nghiệm trong các mô cấy sụn khớp ở người để đánh giá hoạt tính của chúng đối với sự phân hủy agrecan do IL1β gây ra. AGNx1 là epitop để phân hủy agrecan được trung gian bởi agrecanaza; nói cách khác, AGNx2 là epitop để phân hủy agrecan được trung gian bởi MMP. Do đó, việc định lượng AGNx1 và AGNx2 có thể được sử dụng để đánh giá hoạt tính của hợp chất thử nghiệm.

Các nghiên cứu được tiến hành trong Nordic Bioscience (Herlev Hovedgade 207, DK-2730 Herlev, Denmark).

Các mô cấy sụn khớp ở người được thu từ 3 bệnh viện gần đây theo đơn của ủy ban đạo đức hiện tại.

Các mô cấy sụn có độ sâu đầy đủ từ sụn OA từ những bệnh nhân khác nhau được nuôi cấy trong thời gian 21 ngày trong môi trường nuôi cấy (DMEM/F12 với FCS 0,5%, PS 1%) chứa (đối chứng dương, không được điều trị, và hợp chất thử nghiệm ở 0,1, 1 và 10 μM) khác nhau.

Các mô cấy từ mỗi bệnh nhân được nuôi cấy trong đĩa nuôi cấy 96 lỗ riêng rẽ với PBS 200μL/lỗ, và 6 lần lặp trong mỗi lần điều trị được phân bố trong mô hình chẩn đoán trên đĩa. Ở mỗi điểm thời gian thử nghiệm (5, 12 và 19 ngày), phần dịch nổi bề mặt được thu từ môi trường nuôi mô cấy, và các môi trường xử lý mới được bổ sung vào. Phần dịch nổi bề mặt được bảo quản ở nhiệt độ -20°C để phân tích chỉ thị sinh học sau đó. IL1β ở người (Sigma-Aldrich SRP3083) được sử dụng ở nồng độ bằng 10 ng/mL.

4.3. Các kết quả

Nồng độ của AGNx1 và AGNx2 được xác định đối với đường cong chuẩn. Giá trị trung bình và SEM được vẽ đồ thị bằng cách sử dụng phần mềm excel. Phương pháp phân tích phương sai một yếu tố (One-way ANOVA) cộng với kiểm định post-hoc nhiều phép so sánh của Dunnett được sử dụng cho phép phân tích thống kê (Phần mềm Prism 3.03).

Ví dụ 5. Thử nghiệm in vivo

5.1. Mô hình chuột được cắt bỏ sụn chêm in vivo (MNX)

5.1.1. Hiệu quả in vivo trong mô hình MNX ở chuột

Hiệu quả *in vivo* được nghiên cứu trong mô hình chuột được cắt bỏ sụn chêm Lewis cái (MNX). Mô hình chuột MNX là mô hình bệnh được phê chuẩn tốt của bệnh viêm khớp xương mạn tính (Bendele, 2001; Janusz et al., 2002; Pritzker et al., 2006).

5.1.2. Các quy trình thử nghiệm

5.1.2.1. Phẫu thuật và liều sử dụng

Bệnh viêm khớp xương mạn tính được gây ra do thủ thuật cắt bỏ sụn chêm vào ngày 0 (D0) trong chân phải của mỗi con chuột bằng sự cắt ngang của dây chằng khớp gối trung tâm và 4 mm dây chằng được loại bỏ. Phần nội bộ của sụn chêm được cắt ngang thẳng đứng thành hai vạt ghép được đẩy vào phía trước và phía sau của khoang hoạt dịch. Các con vật giả mạo chỉ được gây mê, vết rạch da và cơ sau đường khâu. Vào ngày 1, các con chuột được chỉ định ngẫu nhiên vào nhóm điều trị (n=20 mỗi nhóm) theo cân nặng của chúng, để có sự phân bố đồng nhất. Từ ngày 2 đến ngày 21, các con chuột được cho sử dụng theo liều trên mỗi os (po) một lần một ngày (qd) hoặc hai lần một ngày (bid) với các hợp chất được bào chế trong metylxenluloza (MC) 0,.5% hoặc trong HPβCD 10% độ pH=3,0.

5.1.2.2. Phương pháp PK trạng thái ổn định (ssPK)

Sau ít nhất 7 ngày điều trị, máu được lấy mẫu tại 4 điểm thời gian sau khi sử dụng: 0, 1, 3 và 6 giờ (và giả thuyết 24 giờ bằng với mẫu liều trước), để xác định sự phơi nhiễm huyết tương trạng thái ổn định.

5.1.2.3. Nghiên cứu mô học

Khi chết trợ tử, xương chày bên phải của mỗi con chuột được thu và được xử lý cho phép phân tích mô. Sau thời gian 48 giờ cố định trong formaldehyt 4%, xương chày được loại bỏ canxi trong Osteosoft trong thời gian 7 ngày, và cắt thành hai phần nửa trước khi gắn mặt vào mặt trong parafin. Năm loại của các phần được cắt ở các khoảng 200 µm, bao phủ khoảng 1,5 mm của phần trung tâm của xương. Một loạt các mặt cắt được nhuộm bằng Safranin O và màu xanh sáng để đánh giá hình thái học và cho điểm OARSI. Các loạt mặt cắt khác được gắn bằng DAPI cho phép đo tỷ trọng của tế bào sụn.

Mức độ tổn thương sụn phản ánh bệnh viêm khớp xương mạn tính trong mâm xương chày được đánh giá và cho điểm bằng cách sử dụng phương pháp OARSI dựa trên sự phân loại và sắp xếp tổn thương sụn (Pritzker *et al*, 2006). Việc cho điểm OARSI

được đánh giá theo cách che giấu bởi hai người đọc khác nhau. Đối với mỗi xương chày, một điểm được cho là trung bình của điểm OARSI của 5 phần.

Đối với phương pháp phân tích thống kê, số trung bình của các nhóm được so sánh với thử nghiệm được phân tầng Kruskal-Wallis sau kiểm định post hoc đa so sánh Dunnett.

Các mức có ý nghĩa: ns: không có ý nghĩa thống kê; *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 đối với chất mang MNX. Các phép phân tích thống kê được tiến hành trên tất cả các nhóm nghiên cứu.

CÁC NHẬN XÉT CUỐI CÙNG

Nên được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực liên quan rằng các phần mô tả trước đó được nêu làm ví dụ và về bản chất là giải thích, và được dùng để minh họa sáng chế và các phương án được ưu tiên của nó. Thông qua thử nghiệm thông thường, một người có hiểu biết trung bình sẽ nhận ra rõ ràng các cải biến và biến thể có thể được tạo thành mà không tách rời khỏi phạm vi của sáng chế. Tất cả các cải biến này đều nằm trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo được dự định là bao gồm trong sáng chế. Do đó, sáng chế được dùng để xác định không chỉ bởi phần mô tả nêu trên, mà còn bởi các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây và các phương án tương đương của chúng.

Tất cả các công bố đơn, gồm nhưng không giới hạn ở các patent và đơn xin cấp patent, được trích dẫn trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn như thể là mỗi công bố đơn riêng lẻ được chỉ ra một cách cụ thể và riêng lẻ được đưa vào đây bằng cách viện dẫn dường như được đưa ra một cách đầy đủ.

Nên được hiểu rằng các yếu tố như khả năng thấm vào tế bào khác nhau của các hợp chất khác nhau có thể góp phần vào sự khác nhau giữa hoạt tính của các hợp chất trong các thử nghiệm tế bào và thử nghiệm sinh hóa *in vitro*.

Ít nhất một số trong số các tên hóa học của hợp chất theo sáng chế được nêu và được đưa ra trong sáng chế, có thể được tạo ra trên cơ sở tự động bằng cách sử dụng chương trình phần mềm gọi tên hóa học có bán trên thị trường, và không được kiểm chứng một cách độc lập. Các chương trình đại diện thực hiện chức năng này bao gồm công cụ gọi tên Lexichem được bán bởi công ty Open Eye Software, Inc. và công cụ

phần mềm Autonom được bán bởi công ty MDL, Inc. Trong trường hợp trong đó khác nhau về tên hóa học được chỉ ra và công thức cấu tạo được mô tả, thì công thức cấu tạo được mô tả sẽ quy định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Ref 1): Abbaszade, I., Liu, R.-Q., Yang, F., Rosenfeld, S.A., Ross, O.H., Link, J.R., Ellis, D.M., Tortorella, M.D., Pratta, M.A., Hollis, J.M., Wynn, R., Duke, J.L., George, H.J., Hillman, M.C., Murphy, K., Wiswall, B.H., Copeland, R.A., Decicco, C.P., Bruckner, R., Nagase, H., Itoh, Y., Newton, R.C., Magolda, R.L., Trzaskos, J.M., Hollis, G.F., Arner, E.C., Burn, T.C., 1999. Cloning and Characterization of ADAMTS11, an Aggrecanase from the ADAMTS Family. J. Biol. Chem. 274, 23443–23450.

Ref 2): Bendele, A., 2001. Animal models of rheumatoid arthritis. J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 1, 377–385.

Ref 3): Botter, S.M., Glasson, S.S., Hopkins, B., Clockaerts, S., Weinans, H., van Leeuwen, J.P.T.M., van Osch, G.J.V.M., 2009. ADAMTS5−/− mice have less subchondral bone changes after induction of osteoarthritis through surgical instability: implications for a link between cartilage and subchondral bone changes. Osteoarthritis Cartilage 17, 636–645. doi:10.1016/j.joca.2008.09.018

Ref 4): Bundgaard, H., 1985. Design of prodrugs. Elsevier.

Ref 5): Chiusaroli, R., Visintin, M., Caselli, G., Rovati, L.C., 2013. Anti-Adamts-5 Antibody, Derivatives and Uses Thereof. WO2013153189 (A1).

Ref 6): Chockalingam, P.S., Sun, W., Rivera-Bermudez, M.A., Zeng, W., Dufield, D.R., Larsson, S., Lohmander, L.S., Flannery, C.R., Glasson, S.S., Georgiadis, K.E., Morris, E.A., 2011. Elevated aggrecanase activity in a rat model of joint injury is attenuated by an aggrecanase specific inhibitor. Osteoarthritis Cartilage 19, 315–323. doi:10.1016/j.joca.2010.12.004

Ref 7): Clegg, D.O., Reda, D.J., Harris, C.L., Klein, M.A., O'Dell, J.R., Hooper, M.M., Bradley, J.D., Bingham, C.O., Weisman, M.H., Jackson, C.G., Lane, N.E., Cush, J.J., Moreland, L.W., Schumacher, H.R., Oddis, C.V., Wolfe, F., Molitor, J.A., Yocum, D.E., Schnitzer, T.J., Furst, D.E., Sawitzke, A.D., Shi, H., Brandt,

K.D., Moskowitz, R.W., Williams, H.J., 2006. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. N. Engl. J. Med. 354, 795–808. doi:10.1056/NEJMoa052771

Ref 8): Dufour, A., Overall, C.M., 2013. Missing the target: matrix metalloproteinase antitargets in inflammation and cancer. Trends Pharmacol. Sci. 34, 233–242. doi:10.1016/j.tips.2013.02.004

Ref 9): Georgiadis, D., Yiotakis, A., 2008. Specific targeting of metzincin family members with small-molecule inhibitors: Progress toward a multifarious challenge. Bioorg. Med. Chem. 16, 8781–8794. doi:10.1016/j.bmc.2008.08.058

Ref 10): Glasson, S.S., Askew, R., Sheppard, B., Carito, B., Blanchet, T., Ma, H.-L., Flannery, C.R., Peluso, D., Kanki, K., Yang, Z., Majumdar, M.K., Morris, E.A., 2005. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. Nature 434, 644–648. doi:10.1038/nature03369

Ref 11): Janusz, M.J., Bendele, A.M., Brown, K.K., Taiwo, Y.O., Hsieh, L., Heitmeyer, S.A., 2002. Induction of osteoarthritis in the rat by surgical tear of the meniscus: Inhibition of joint damage by a matrix metalloproteinase inhibitor. Osteoarthritis Cartilage 10, 785–791. doi:10.1053/joca.2002.0823

Ref 12): Kato, I., Higashimoto, M., Tamura, O., Ishibashi, H., 2003. Total Synthesis of Mappicine Ketone (Nothapodytine B) by Means of Sulfur-Directed 5-exo-Selective Aryl Radical Cyclization onto Enamides. J. Org. Chem. 68, 7983–7989. doi:10.1021/jo030177m

Ref 13): Larsson, S., Lohmander, L.S., Struglics, A., 2014. An ARGS-aggrecan assay for analysis in blood and synovial fluid. Osteoarthritis Cartilage 22, 242–249. doi:10.1016/j.joca.2013.12.010

Ref 14): Little, C.B., Meeker, C.T., Golub, S.B., Lawlor, K.E., Farmer, P.J., Smith, S.M., Fosang, A.J., 2007. Blocking aggrecanase cleavage in the aggrecan interglobular domain abrogates cartilage erosion and promotes cartilage repair. J. Clin. Invest. 117, 1627–1636. doi:10.1172/JCI30765

Ref 15): Malfait, A.M., Ritchie, J., Gil, A.S., Austin, J.-S., Hartke, J., Qin, W., Tortorella, M.D., Mogil, J.S., 2010. ADAMTS-5 deficient mice do not

develop mechanical allodynia associated with osteoarthritis following medial meniscal destabilization. Osteoarthritis Cartilage 18, 572–580. doi:10.1016/j.joca.2009.11.013

Ref 16): Mobasheri, A., 2013. The Future of Osteoarthritis Therapeutics: Targeted Pharmacological Therapy. Curr. Rheumatol. Rep. 15. doi:10.1007/s11926-013-0364-9

Ref 17): Pond, M.J., Nuki, G., 1973. Experimentally-induced osteoarthritis in the dog. Ann. Rheum. Dis. 32, 387–388.

Ref 18): Pritzker, K.P.H., Gay, S., Jimenez, S.A., Ostergaard, K., Pelletier, J.-P., Revell, P.A., Salter, D., van den Berg, W.B., 2006. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. Osteoarthritis Cartilage 14, 13–29. doi:10.1016/j.joca.2005.07.014

Ref 19): Shiomi, T., Lemaitre, V., D'Armiento, J., Okada, Y., 2010. Matrix metalloproteinases, a disintegrin and metalloproteinases, and a disintegrin and metalloproteinases with thrombospondin motifs in non-neoplastic diseases. Pathol. Int. 60, 477–496. doi:10.1111/j.1440-1827.2010.02547.x

Ref 20): Stanton, H., Golub, S.B., Rogerson, F.M., Last, K., Little, C.B., Fosang, A.J., 2011. Investigating ADAMTS-mediated aggrecanolysis in mouse cartilage. Nat. Protoc. 6, 388–404. doi:10.1038/nprot.2010.179

Ref 21): Stanton, H., Rogerson, F.M., East, C.J., Golub, S.B., Lawlor, K.E., Meeker, C.T., Little, C.B., Last, K., Farmer, P.J., Campbell, I.K., Fourie, A.M., Fosang, A.J., 2005. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro. Nature 434, 648–652. doi:10.1038/nature03417

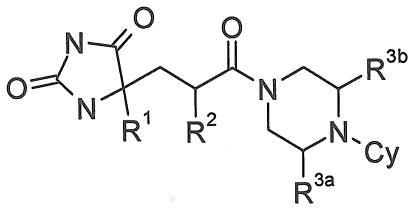
Ref 22): Tortorella, M.D., Malfait, A.M., 2008. Will the real aggrecanase(s) step up: evaluating the criteria that define aggrecanase activity in osteoarthritis. Curr. Pharm. Biotechnol. 9, 16–23.

Ref 23): Wieland, H.A., Michaelis, M., Kirschbaum, B.J., Rudolphi, K.A., 2005. Osteoarthritis - an untreatable disease? Nat. Rev. Drug Discov. 4, 331–344. doi:10.1038/nrd1693

Ref 24): Wuts, P.G.M., Greene, T.W., 2012. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4 edition. ed. Wiley-Interscience.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

R^1 là:

- H,
- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^4 được chọn độc lập,
- C_{3-7} xycloalkyl đơn vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^4 được chọn độc lập,
- heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm C_{1-4} alkyl, $–C(=O)C_{1-4}$ alkyl, hoặc $–C(=O)OC_{1-4}$ alkyl được chọn độc lập,
- phenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^5 được chọn độc lập,
- phenyl được ngưng tụ với heteroxycloalkyl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, heteroxycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều =O,
- heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^5 được chọn độc lập;

R^2 được chọn độc lập từ:

- H,
- OH,
- C_{1-4} alkoxy, và
- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một nhóm:
  - OH,
  - -CN,
  - C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng một nhóm phenyl, và
  - heteroaryl đơn vòng có 5 đến 6 cạnh chứa 1 hoặc 2 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều C_{1-4} alkyl được chọn độc lập;

mỗi R^{3a} và R^{3b} được chọn độc lập từ:

- H, và
- C_{1-4} alkyl;

Cy là:

- aryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 6 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 được chọn độc lập,
- heteroaryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 được chọn độc lập;

R^4 là:

- halo,
- OH,
- -CN,
- C_{1-4} alkyl,
- C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng C_{1-4} alkoxy, hoặc phenyl,
- C_{1-4} thioalkoxy,
- heteroxycloalkyl đơn vòng có 4 đến 7 cạnh chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, S và O, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều halo, hoặc $-C(=O)OC_{1-4}$ alkyl,
- phenyl,
- $-S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl
- $-C(=O)OR^{7a}$
- $-C(=O)NR^{7b}R^{7c}$
- $-NHC(=O)OR^{7d}$
- $-NHC(=O)R^{7e}$
- $-NR^{8a}R^{8b}$;

mỗi R^5 là:

- halo,
- OH,
- -CN,
- C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, $-NR^{9a}R^{9b}$, hoặc $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ được chọn độc lập,
- C_{1-4} alkoxy tùy ý được thế bằng $-NR^{9e}R^{9f}$, hoặc

– $–S(=O)_2C_{1-4}$ alkyl;

mỗi R^6 là:

– halo,

– -CN,

– $-NO_2$,

– $-CH_3$,

– heteroaryl hai vòng ngưng tụ hoặc đơn vòng có 5 đến 10 cạnh chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại được chọn độc lập từ N, O và S, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, C_{1-4} alkyl, hoặc C_{1-4} alkoxy được chọn độc lập, hoặc

– $-NR^{9g}R^{9h}$;

mỗi R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{7d}, hoặc R^{7e}, là:

– H, hoặc

– C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng OH, hoặc C_{1-4} alkoxy;

mỗi R^{8a} hoặc R^{8b} được chọn độc lập từ:

– H, và

– C_{1-4} alkyl tùy ý được thế bằng OH, C_{1-4} alkoxy, hoặc phenyl;

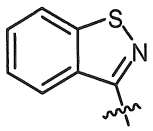
mỗi R^{9a}, R^{9b}, R^{9c}, R^{9d}, R^{9e}, R^{9f}, R^{9g} và R^{9h} được chọn độc lập từ H, và C_{1-4} alkyl;

hoặc muối dược dụng, hoặc solvat, hoặc muối dược dụng của solvat của chúng;

với điều kiện là:

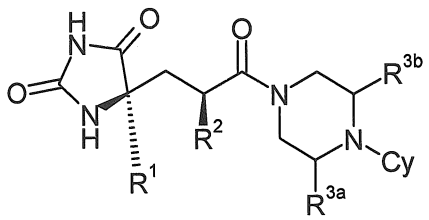
– R^1 và R^2 không đồng thời là H, và

– khi R^1 là Me, và R^2 là H, thì Cy không phải là:



hoặc muối dược dụng, hoặc solvat, hoặc muối của solvat của nó.

2. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức II:



II

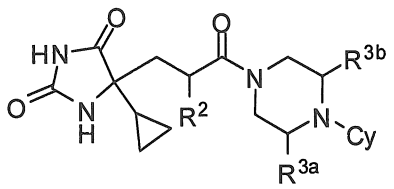
trong đó R^1, R^2, R^{3a}, R^{3b} và Cy là như được nêu ở trên.

3. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^1 là H.

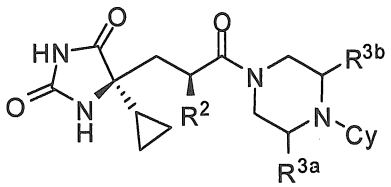
4. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^1 là C_{1-4} alkyl.

5. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^1 là C_{3-7} xycloalkyl đơn vòng.

6. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IIIa hoặc IIIb:



IIIa hoặc

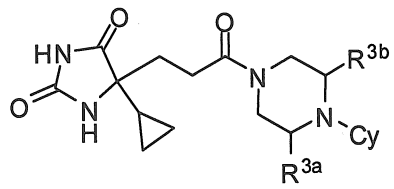


IIIb

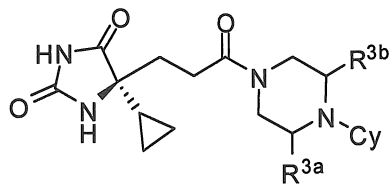
trong đó R^2, R^{3a}, R^{3b} và Cy là như được nêu trong điểm 1.

7. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó R^2 là C_{1-4} alkyl.

8. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức IVa hoặc IVb:



IVa hoặc



IVb

trong đó R^{3a}, R^{3b} và Cy là như được nêu trong điểm 1.

9. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó mỗi R^{3a} và R^{3b} được chọn độc lập từ H, và CH_3.

10. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó Cy là aryl có 6 đến 10 cạnh, được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 được chọn độc lập.

11. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó Cy là phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^6 được chọn độc lập.

12. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó, theo điểm 10 hoặc 11, trong đó mỗi R^6 là F, Cl, CN, $-CH_3$, hoặc NO_2.

13. Hợp chất hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:
5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[(3S)-4-(3-clo-5-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,
(5S)-5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
(5S)-5-xyclopropyl-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[(3S)-4-(4-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,
5-[2-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-cacbonyl]butyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,
(S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-clo-4-flophenyl)-3-metylpiperazin-1-yl)-2-metyl-3-oxopropyl)-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[4-(3-clo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-xyclopropyl-imidazolidin-2,4-dion,
tert-butyl N-[2-[4-[3-[4-(3,4-diflophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl]etyl]carbamat,
(5S)-5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,
5-xyclopropyl-5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,

(5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-clo-4-flo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,
5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-[3-flo-5-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl]-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-(hydroxymetyl)-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[(3S)-4-(3,4-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[(3S)-4-(3-clophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[(3S)-4-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-metyl-imidazolidin-2,4-dion,
5-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-metylsulfonyletyl)imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,
(5S)-xyclopropyl-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diflophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[(3S)-4-(3-flophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[4-(4-clo-3,5-diflo-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion,
5-xyclopropyl-5-[3-[4-(5-flo-2-metyl-phenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]imidazolidin-2,4-dion,
5-[3-[4-(3,5-diclophenyl)piperazin-1-yl]-2-metyl-3-oxo-propyl]-5-(metoxymetyl)imidazolidin-2,4-dion, và
5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclophenyl)-3-metyl-piperazin-1-yl]-3-oxo-propyl]-5-(2-pyridyl)imidazolidin-2,4-dion.

14. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13 ở lượng cho tác dụng điều trị bệnh.

15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này chứa chất trị liệu khác, được chọn trong số các chất để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tình trạng bệnh lý viêm, và/hoặc các bệnh liên quan đến sự thoái hóa sụn và/hoặc sự phá vỡ cân bằng nội mô sụn.

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Galapagos NV

<120> HỢP CHẤT 5-[(PIPERAZIN-1-YL)-3-OXO-PROPYL]-IMIDAZOLIDIN-2,4-DION LÀM CHẤT ỨC CHẾ HỌ ENZYM PROTEAZA NGOẠI BÀO ĐA MIỀN ADAMTS ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH VIÊM XƯƠNG KHỚP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

<130> GAL-223-WO-PCT

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 12
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 5(6)-Fluoresxein-NH

SỰ AMIT HÓA

<220>
<221> MOD_RES
<222> (12)..(12)
<223> 5(6)-TAMRA

SỰ AMIT HÓA

<400> 1

Ala Glu Leu Gln Gly Arg Pro Ile Ser Ile Ala Lys
1 5 10

<210> 2
<211> 14
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit

<220>

<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 5FAM

<220>
<221> MOD_RES
<222> (13)..(13)
<223> (5TAMRA)

<400> 2

Thr Glu Gly Glu Ala Arg Gly Ser Val Ile Leu Leu Lys Lys
1 5 10

<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> Trình tự nhân tạo

<220>
<223> polypeptit

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> 5 FAM

SỰ AMIT HÓA

<220>
<221> MOD_RES
<222> (11)..(11)
<223> 5 TAMRA

SỰ AMIT HÓA

<400> 3

Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser Ser Arg Lys
1 5 10