



(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)



1-0033594

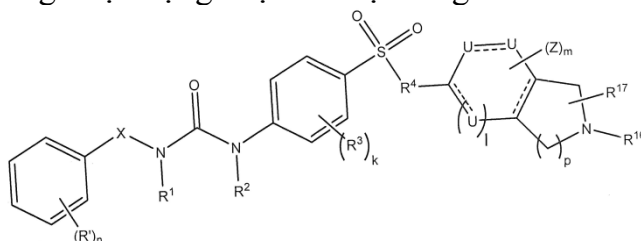
(51)⁷ C07C 311/00; C07D 239/26; C07D
209/04; C07C 317/14; C07C 317/26

(13) B

- (21) 1-2018-04511 (22) 21/02/2017
(86) PCT/EP2017/053937 21/02/2017 (87) WO 2017/162390 28/09/2017
(30) 62/311,573 22/03/2016 US
(45) 25/10/2022 415 (43) 25/02/2019 371A
(73) HELSINN HEALTHCARE SA (CH)
Via Pian Scairolo 9, 6912 Lugano/Pazzallo, Switzerland
(72) GIULIANO, Claudio (IT); DAINA, Antoine (CH); PIETRA, Claudio (IT).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT BENZENSULFONYL-URE BẤT ĐỐI

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất benzensulfonyl ure bất đối mới, tương ứng với công thức chung (IV) và muối dược dụng của chúng, cấu trúc và phân tử thể của chúng được mô tả chi tiết trong bản mô tả. Sáng chế đề xuất quá trình để tổng hợp các hợp chất này. Hợp chất tác dụng trên thụ thể ghrelin, cụ thể là chúng có hoạt tính chất chủ vận ngược; chúng hữu ích trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh bị gây ra về mặt sinh lý bệnh bởi thụ thể ghrelin, ví dụ như bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường và chứng lạm dụng chất gây nghiện. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất như được xác định trong bản mô tả này và chất mang dược dụng hoặc tá dược lỏng.



IV

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ure bất đối mới; chúng có hiệu quả trong việc điều trị bệnh được điều biến bởi thụ thể ghrelin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể kích thích tiết hormon tăng trưởng (GHS-R) điều hòa một số quá trình sinh lý, bao gồm giải phóng hormon tăng trưởng (GH), sự chuyển hóa, và sự thèm ăn. Ghrelin, hormon tuần hoàn được sản xuất chủ yếu bởi tế bào nội tiết ở dạ dày, là phối tử nội sinh của nó. Ghrelin là peptit 28 axit amin có mạch bên axyl cần thiết cho hoạt động sinh học (Kojima et al., *Nature*, 402, 656-660, 1999). Ghrelin đã được thể hiện kích thích giải phóng hormon tăng trưởng (GH) và tăng hấp thu thực phẩm khi được sử dụng cả ở trung tâm và ngoại vi (Wren et al., *Endocrinology*, 141, 4325-4328, 2000).

Các mức nội sinh của ghrelin tăng khi đói và giảm khi ăn trở lại ở người (Cummings et al., *Diabetes*, 50, 1714-1719, 2001). Ghrelin cũng có thể đóng vai trò duy trì sự cân bằng năng lượng và điều hòa sự thèm ăn trong thời gian dài. Việc sử dụng thường xuyên ghrelin ở loài gặm nhấm dẫn đến sự ăn nhiều và tăng cân mà độc lập với sự tiết hormon tăng trưởng (Tschop et al., *Nature*, 407, 908-913, 2000). Các mức ghrelin tuần hoàn giảm đáp ứng với việc ăn quá nhiều thường xuyên và tăng đáp ứng với sự cân bằng năng lượng âm thường xuyên liên quan đến chứng biếng ăn hoặc tập luyện. Người béo phì thường có các mức ghrelin huyết tương thấp (Tschop et al., *Diabetes*, 50, 707-709, 2001) theo đáp ứng sinh lý của cơ thể trong việc giảm hấp thu calo. Ghrelin sử dụng bằng đường tĩnh mạch hiệu quả trong việc kích thích sự hấp thu thực phẩm ở người. Nghiên cứu gần đây đã thể hiện việc truyền ghrelin làm tăng hấp thu thực phẩm 28% từ bữa ăn tự chọn so với đối chứng là nước muối (Wren et al., *J. Clin. Endocrinology và Metabolism*, 86, 5992, 2001).

Dựa trên bằng chứng thử nghiệm trên đây, hợp chất điều hòa hoạt động thụ thể ghrelin đã được đề xuất để ngăn ngừa và/hoặc điều trị rối loạn liên quan đến sinh lý học thụ thể ghrelin. Ví dụ, chất đối kháng ở thụ thể ghrelin có thể một ngày được phát triển để giảm sự thèm ăn, giảm hấp thu thực phẩm, gây giảm cân và điều trị bệnh béo phì mà không tác

động hoặc giảm các mức hormon tăng trưởng tuần hoàn. Mặt khác, chất chủ vận ở thụ thể ghrelin cũng có thể được phát triển để kích thích hấp thu thực phẩm và vì vậy hữu ích trong việc điều trị rối loạn ăn uống, ví dụ chứng biếng ăn tâm thần, hoặc trong việc điều trị chứng suy mòn do bệnh ung thư, AIDS hoặc bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD). Chất chủ vận ghrelin cũng có thể hữu ích để làm chất hỗ trợ nhu động mà có thể tăng cường nhu động đường tiêu hóa bằng cách tăng tần số co thắt trong ruột non hoặc khiến chúng mạnh hơn, nhưng không ngắt nhịp của chúng. Chất hỗ trợ nhu động được sử dụng để làm giảm đau triệu chứng đường tiêu hóa như khó chịu bụng, đầy hơi, táo bón, chứng ợ nóng, chứng buồn nôn, và chứng nôn, và được sử dụng để điều trị một số rối loạn đường tiêu hóa, bao gồm nhưng không giới hạn ở, hội chứng ruột dễ bị kích thích, chứng viêm dạ dày, bệnh trào ngược axit, chứng liệt nhẹ dạ dày, và rối loạn tiêu hóa chức năng. Ngoài ra, hợp chất điều hòa hoạt động thụ thể ghrelin cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến chứng lạm dụng chất gây nghiện, ví dụ, chứng lạm dụng rượu hoặc thuốc (ví dụ, amphetamin, barbiturat, benzodiazepin, cocain, metaqualon, và opioit), chỉ kiểu kém thích nghi của việc sử dụng của chất gây nghiện mà không được xem là phụ thuộc.

Thụ thể ghrelin có hoạt động cấu trúc cao một cách tự nhiên thể hiện 50% hoạt động tối đa của nó. Với vai trò mà ghrelin và thụ thể của nó trong việc hấp thu thực phẩm và kiểm soát sự thèm ăn, chất chủ vận ngược thụ thể ghrelin có thể được sử dụng làm thuốc chống bệnh béo phì. Chất chủ vận ngược sẽ giảm hoạt động của thụ thể xuống dưới mức cơ bản hoặc mức nền.

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

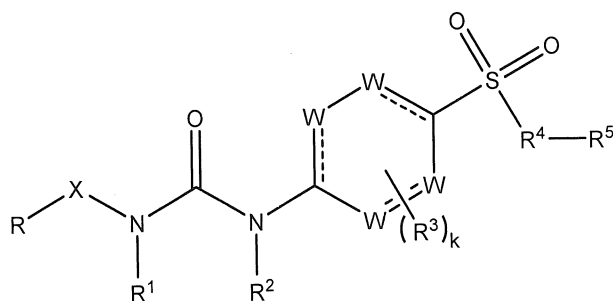
ghrelin dựa trên ure bất đối được mô tả ở US 2012/0220629, được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung. Chất điều biến thụ thể ghrelin phân tử nhỏ khác có thể được tìm thấy ở WO 2008/092681, US 2009/0253673, WO 2008/148853, WO 2008/148856, US 2007/0270473 và US 2009/0186870.

Dựa trên trên đây, có mong muốn tìm thấy hợp chất mới điều hòa hoạt động thụ thể ghrelin.

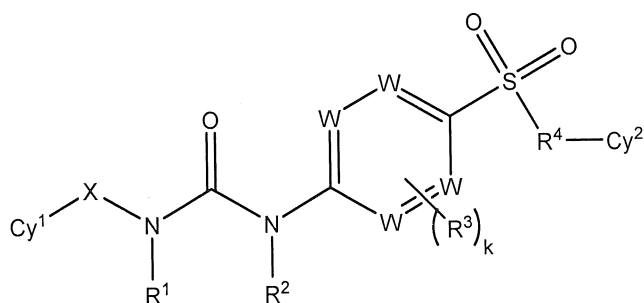
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Qua nghiên cứu và thử nghiệm chuyên sâu, các tác giả sáng chế đã bất ngờ phát hiện ra một loạt hợp chất mới có hoạt tính chất chủ vận ngược kháng thụ thể ghrelin.

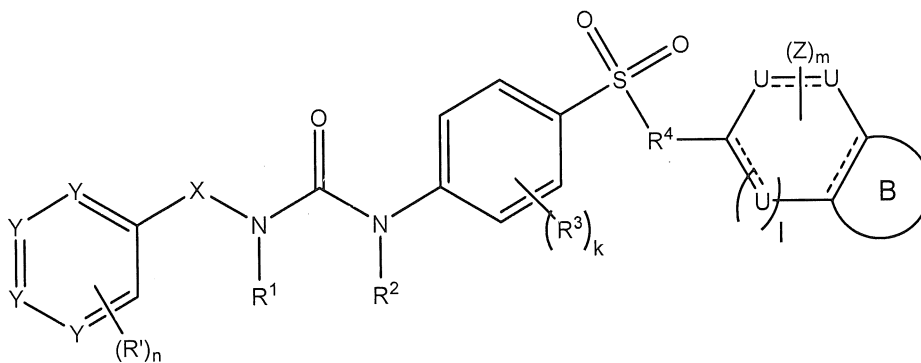
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I-IV:



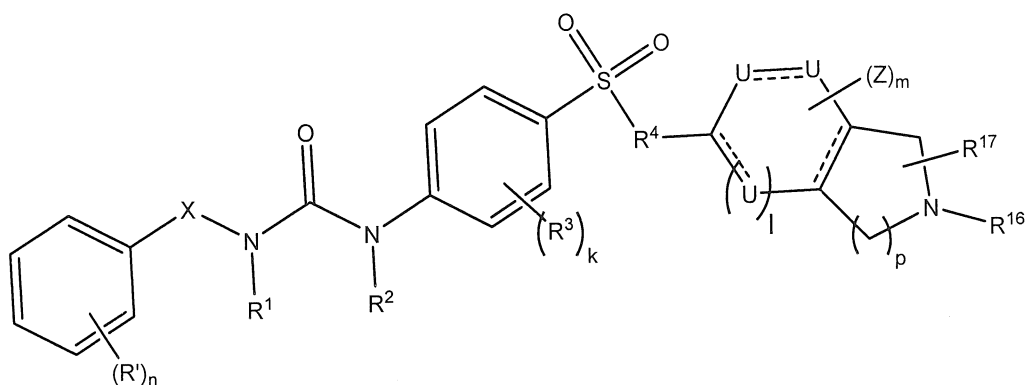
I,



II,



III,



IV,

với U, W, X, Y, Z, Cy¹, Cy², R, R', R¹-R⁵, R¹⁶, R¹⁷, k, l, m, n, và p như được xác định ở đây, và muối dược dụng của chúng.

Hợp chất có công thức I-IV, còn được gọi ở đây là sulfonyl-ure bất đối, cụ thể là hữu ích để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh mà liên quan về mặt sinh lý bệnh đến thụ thể ghrelin ở đối tượng.

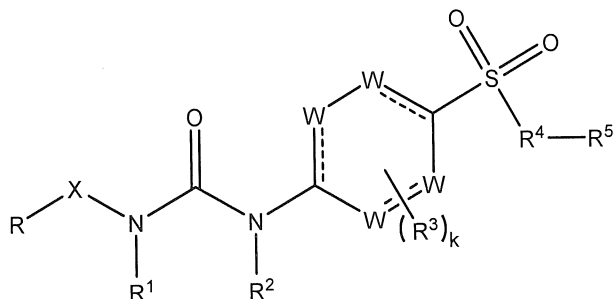
Sáng chế cũng mô tả dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh mà liên quan về mặt sinh lý bệnh đến thụ thể ghrelin ở đối tượng, bao gồm lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất có công thức I-IV, hoặc muối dược dụng của chúng, và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trước khi hợp chất, chế phẩm, vật phẩm, thiết bị theo sáng chế được bộc lộ và mô tả, được hiểu rằng chúng không bị giới hạn ở phương pháp tổng hợp cụ thể trừ khi được

quy định khác, hoặc ở chất phản ứng cụ thể trừ khi được quy định khác, vì vậy chúng có thể, dĩ nhiên, thay đổi. Cũng được hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng ở đây chỉ nhằm mục đích mô tả các phương án cụ thể và không dự định làm giới hạn.

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



I,

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

đường nét đứt thể hiện liên kết tùy ý;

W là C, N, hoặc O;

X là liên kết, CO, hoặc CR⁷R⁸;

k là 0-2;

R là C₁₋₆ alkyl hoặc Cy¹ trong đó C₁₋₆ alkyl hoặc Cy¹ này được thể tùy ý với 1-3 phần tử thể được chọn từ halo, heteroaryl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, heteroxycloalkyl, CO₂(C₁₋₆ alkyl), và CO(C₁₋₆ alkyl);

mỗi R¹ và R², độc lập, là H, C₁₋₃ alkyl, metoxy, halo, hoặc OH;

hoặc R¹ và R² được kết hợp với nguyên tử mà chúng được liên kết vào tạo thành vòng 5-6 cạnh;

hoặc R¹ và X được kết hợp với nguyên tử mà chúng được liên kết vào tạo thành vòng 5-6 cạnh;

hoặc R¹, X và R được kết hợp với nguyên tử mà chúng được liên kết vào tạo thành cấu trúc hai vòng;

R^3 là H, C_{1-3} alkyl, metoxy, halo, hoặc $-OH$, $-COOR^{12}$, $-CR^{13}R^{14}OH$, $-CONHR^{15}$, xycloalkyl, heteroaryl;

R^4 là liên kết, NR^6 hoặc CR^9R^{10} ;

hoặc R^3 và R^4 được kết hợp với nguyên tử mà chúng được liên kết vào tạo thành vòng 3-6-cạnh;

R^5 là Cy^2 , $CO(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $C_{1-6} \text{ alkyl}$, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl, trong đó Cy^2 , $CO(C_{1-6} \text{ alkyl})$, $C_{1-6} \text{ alkyl}$, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl này được thế tùy ý với 1-3 phần tử thế được chọn từ halo, $C_{1-6} \text{ alkylamin}$, COR^{11} , SO_2R^{11} , heteroxycloalkyl, CO_2R^{11} , $C_{1-6} \text{ hydroxyalkyl}$, heteroaryl, $CH_2CO_2R^{11}$, $C_{1-6} \text{ alkoxy}$, OH , CN , R^{11} , CH_2OSO_3H , benzyl, CH_2SO_3H , CH_2CN , và $NHCH_2$ xycloalkyl;

R^6 là liên kết, H, hoặc CH_3 ;

mỗi R^7 và R^8 , độc lập, là H, C_{1-3} alkyl, hoặc $CONH_2$, trong đó C_{1-3} alkyl này được thế tùy ý với halo;

mỗi R^9 và R^{10} , độc lập, là H hoặc C_{1-3} alkyl, trong đó C_{1-3} alkyl này được thế tùy ý với halo;

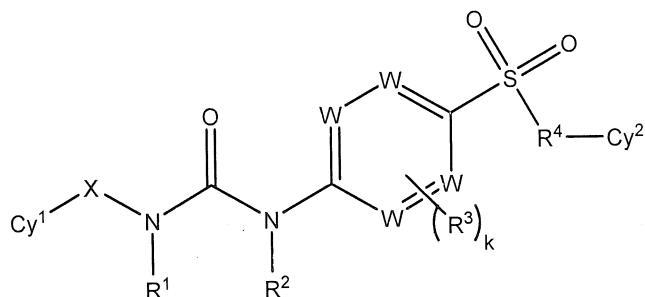
R^{11} là H, NH_2 , hoặc C_{1-6} alkyl được thế tùy ý;

R^{12} là H hoặc C_{1-3} alkyl;

mỗi R^{13} và R^{14} độc lập là H hoặc C_{1-3} alkyl; và

R^{15} là H hoặc C_{1-3} alkyl.

Theo phương án thứ hai, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức II:



II,

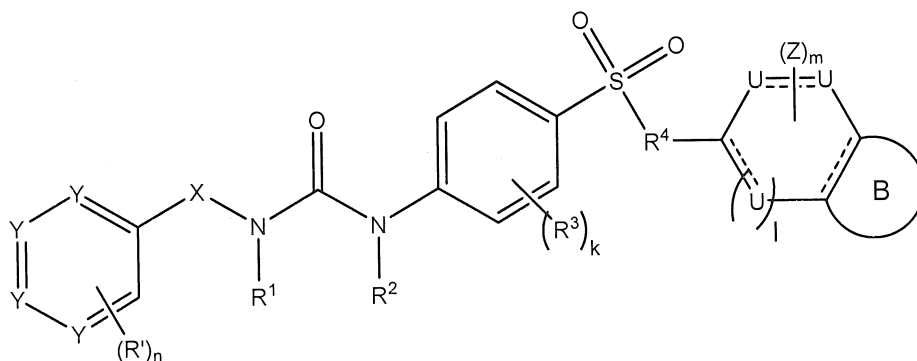
hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

X, W, $R^1 - R^4$, và k được xác định trên đây;

Cy^1 là gốc vòng được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl, trong đó gốc vòng này được thể tùy ý với 1-3 phần tử thể được chọn từ halo, heteroaryl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl, heteroxycloalkyl, $CO_2(C_{1-6}$ alkyl), và $CO(C_{1-6}$ alkyl); và

Cy^2 là gốc vòng được chọn từ nhóm bao gồm aryl, heteroaryl, xycloalkyl, và heteroxycloalkyl, trong đó gốc vòng này được thể tùy ý với 1-3 phần tử thể được chọn từ halo, C_{1-6} alkylamin, COR^{11} , SO_2R^{11} , heteroxycloalkyl, CO_2R^{11} , C_{1-6} hydroxyalkyl, heteroaryl, $CH_2CO_2R^{11}$, C_{1-6} alkoxy, OH, CN, R^{11} , CH_2OSO_3H , benzyl, CH_2SO_3H , CH_2CN , và $NHCH_2$ xycloalkyl.

Theo phương án thứ ba, hợp chất có cấu trúc có công thức III:



III,

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

X, $R^1 - R^4$, và k như được xác định trên đây;

đường nét đứt thể hiện liên kết tùy ý;

U là C, N, S, hoặc O

B là vòng 5-7-cạnh hoặc cấu trúc hai vòng, trong đó vòng 5-7-cạnh hoặc cấu trúc hai vòng này được thể tùy ý với COR^{11} , SO_2R^{11} , heteroxycloalkyl, CO_2R^{11} , C_{1-6} hydroxyalkyl, heteroaryl, $CH_2CO_2R^{11}$, C_{1-6} alkoxy, OH, CN, R^{11} , CH_2OSO_3H , benzyl, CH_2SO_3H , hoặc CH_2CN ;

mỗi Y, độc lập, là C hoặc N;

Z là halo, metoxy, hoặc C₁₋₃ alkyl được thể tùy ý với halo;

R' là halo, heteroaryl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, heteroxycloalkyl, CN xycloalkyl, CO₂(C₁₋₆ alkyl), hoặc CO(C₁₋₆ alkyl);

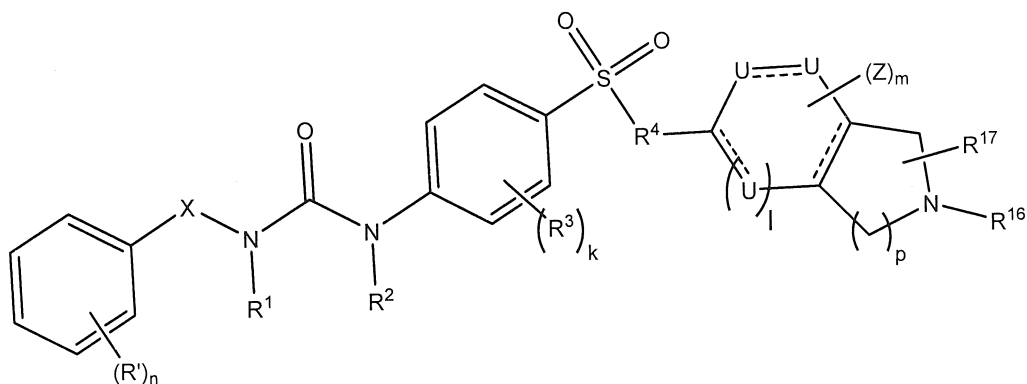
hoặc hai R' được kết hợp với nguyên tử mà chúng được liên kết vào tạo thành vòng 5-6-cạnh;

l là 0-3;

m là 0-3; và

n là 0-3.

Theo phương án thứ tư, hợp chất có cấu trúc có công thức IV:



IV,

hoặc muối được dụng của chúng, trong đó X, R¹ – R⁴, k, U, Z, R', k, l, m, và n được xác định như trên đây; R¹⁶ là H, C₁₋₃ alkyl; R¹⁷ là H, halo hoặc C₁₋₃ alkyl; và p là 1-3.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư, theo một phương án phụ, X là CO.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư, theo một phương án phụ, X là liên kết.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư, theo một phương án phụ, X là C₁₋₃ alkyl.

Theo phương án thứ nhất, cũng như các phương án thứ hai, thứ ba và thứ tư được mô tả dưới đây, theo một phương án phụ X là CHCH_3 .

Theo một số phương án, X không là CHCH_3 .

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư, theo một phương án phụ, X là CH_2 .

Theo một số phương án, X không là CH_2 .

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư, theo một phương án phụ, X là $\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư, theo một phương án phụ, X là CHCF_3 .

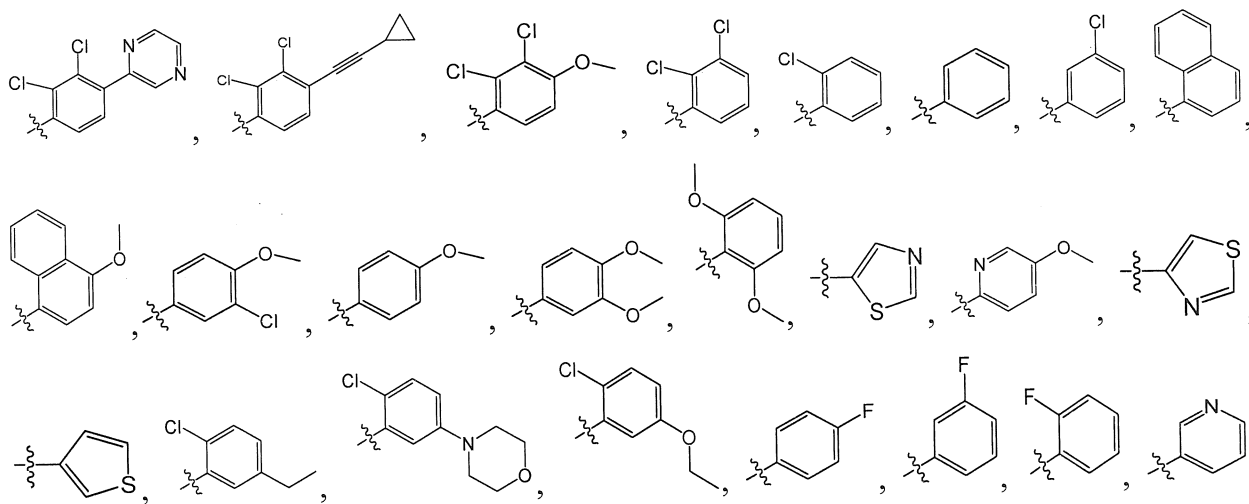
Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba và thứ tư, theo một phương án phụ, X là $\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)$.

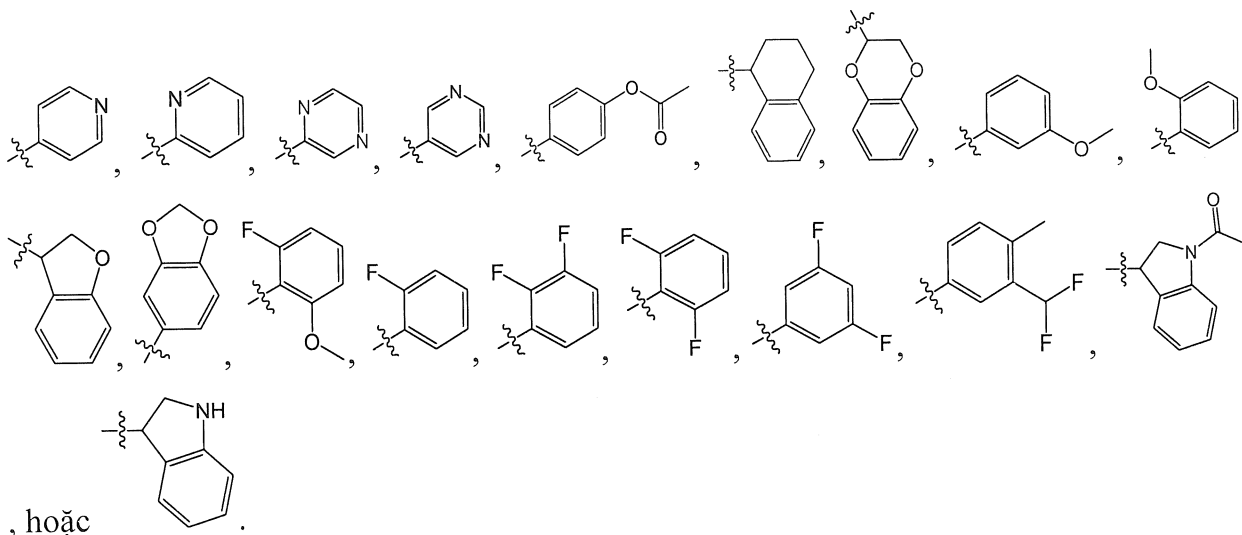
Theo phương án thứ nhất, theo một phương án phụ, R là Cy^1 .

Theo các phương án thứ nhất và thứ hai, theo một phương án phụ, Cy^1 là aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heteroxycloalkyl.

Theo các phương án thứ nhất và thứ hai, theo một phương án phụ, Cy^1 được thể và không được thể.

Theo các phương án thứ nhất và thứ hai, theo một phương án phụ, Cy^1 này là





Theo các phương án thứ nhất và thứ hai, theo một phương án phụ, Cy¹ này là phenyl.

Theo một số phương án, R không là naphtalen.

Theo phương án thứ nhất, theo một phương án phụ, R là C₁₋₆ alkyl.

Theo phương án thứ nhất, theo một phương án phụ, R là CH_3 , $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, hoặc $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Theo phương án thứ nhất, theo một phương án phụ, R là xycloalkan.

Theo phương án thứ nhất, theo một phương án phụ, R là xyclopropan.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^1 là H, OH, hoặc CH_3 .

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^1 là H.

Theo một số phương án, R^1 không là H.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^1 là OH.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^1 là CH_3 .

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R¹ và X cùng nhau tạo thành vòng 5-6 cạnh.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^1 , X và R cùng nhau tạo thành cấu trúc hai vòng.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án, R^2 là H, OH hoặc CH_3 .

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

Theo một số phương án R_2 không là H.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^2 là CH_3 .

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^2 và R^1 cùng nhau tạo thành vòng 5-6 cạnh.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là H, C_{1-3} alkyl, metoxy, halo, hoặc $-OH$, $-COOR^{12}$, $-CR^{13}R^{14}OH$, $-CONHR^{15}$, xycloalkyl, heteroaryl.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là H.

Theo một số phương án, R_3 không là H.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là halo.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là F.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là Cl.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là metoxy.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là C_{1-3} alkyl.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là metyl.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là $COOR^{12}$.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là $COOH$.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là $COOCH_3$.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là $CONHR^{15}$.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là $CONH_2$.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là xycloalkyl.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là xyclopropan.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là heteroaryl.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^3 là heteroaryl, được thể tùy ý với C_{1-3} alkyl.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^4 là liên kết.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^4 là CH_2 .

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^4 là CHCH_3 .

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^4 là $\text{C}(\text{CH}_3)_2$.

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^4 là NH .

Theo một số phương án, R^4 không là NH .

Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^4 là NCH_3 .

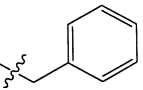
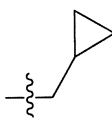
Theo các phương án thứ nhất, thứ hai, thứ ba, và thứ tư, theo một phương án phụ, R^4 và R^3 cùng nhau tạo thành vòng dị vòng 5 cạnh.

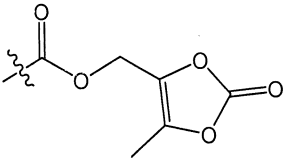
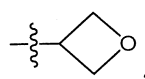
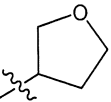
Theo phương án thứ nhất, theo một phương án phụ, R^5 là Cy^2 .

Theo các phương án thứ nhất, và thứ hai, theo một phương án phụ, Cy^2 này là aryl, heteroaryl, xycloalkyl, hoặc heterocycloalkyl.

Theo các phương án thứ nhất và thứ hai, theo một phương án phụ, Cy^2 này là isoindolin.

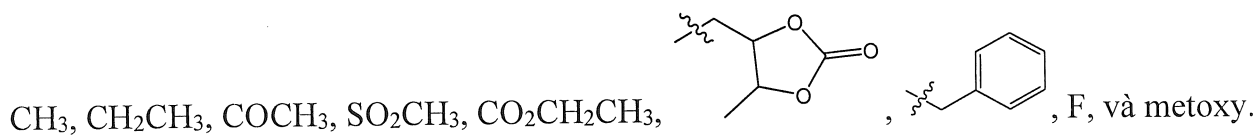
Theo các phương án thứ nhất và thứ hai, theo một phương án phụ, isoindolin này

được thể tùy ý với 1-3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm CH_3 , , ,

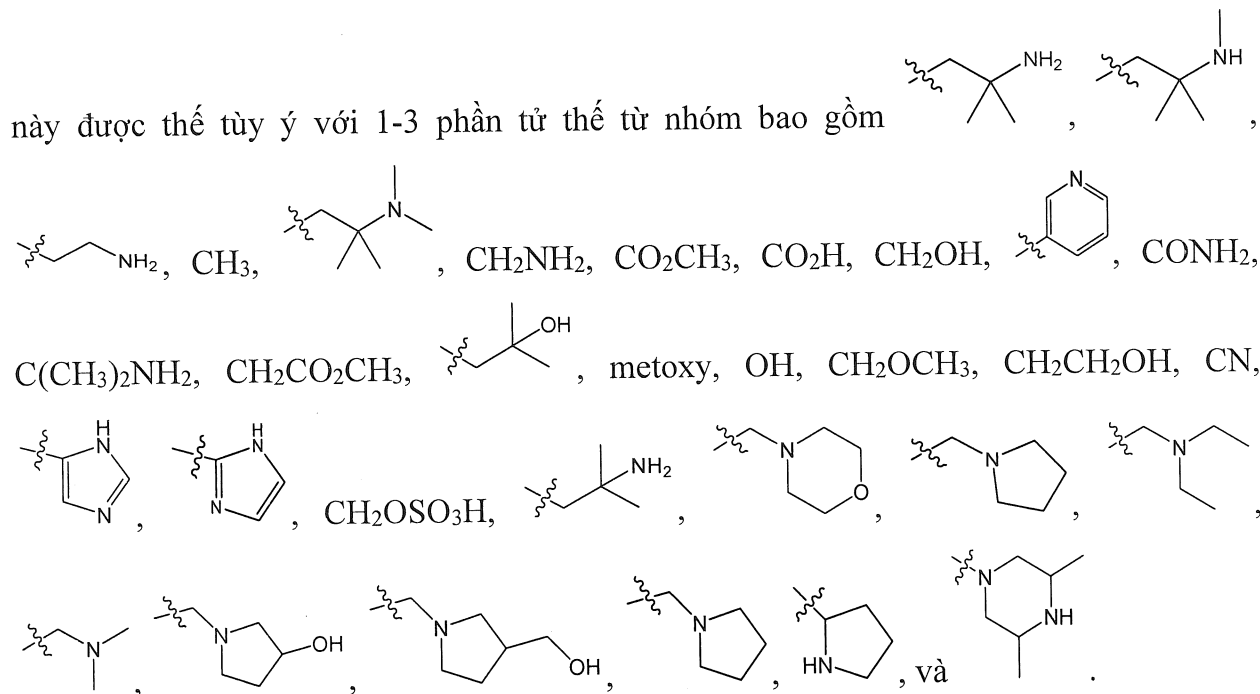
, CH_2CH_3 , , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, CH_2CN , , và flo.

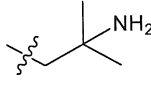
Theo các phương án thứ nhất và thứ hai, theo một phương án phụ, Cy^2 này là tetrahydroisoquinolin.

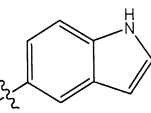
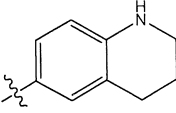
Theo các phương án thứ nhất, thứ hai và thứ ba, theo một phương án phụ, tetrahydroisoquinolin này được thể tùy ý với 1-3 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm

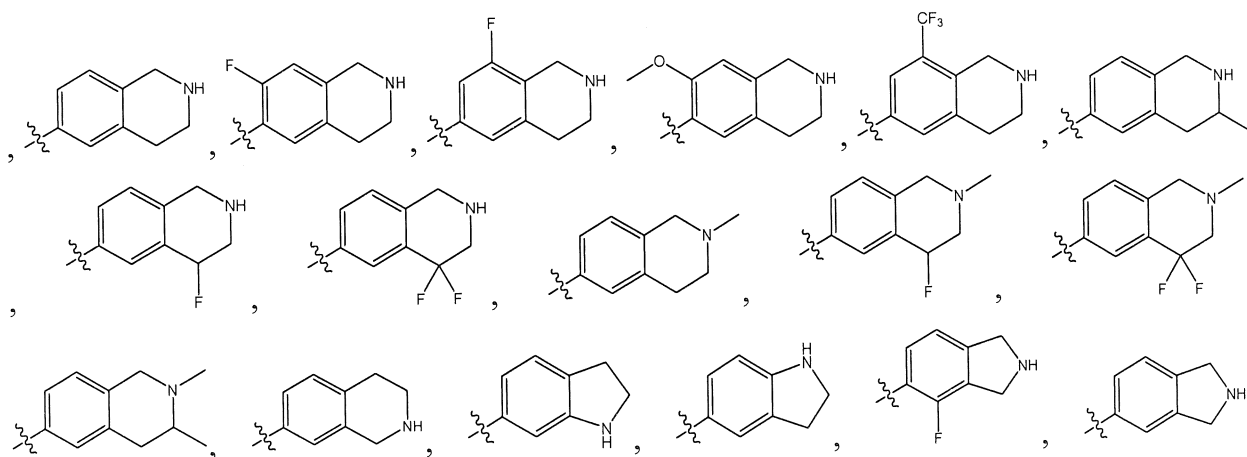


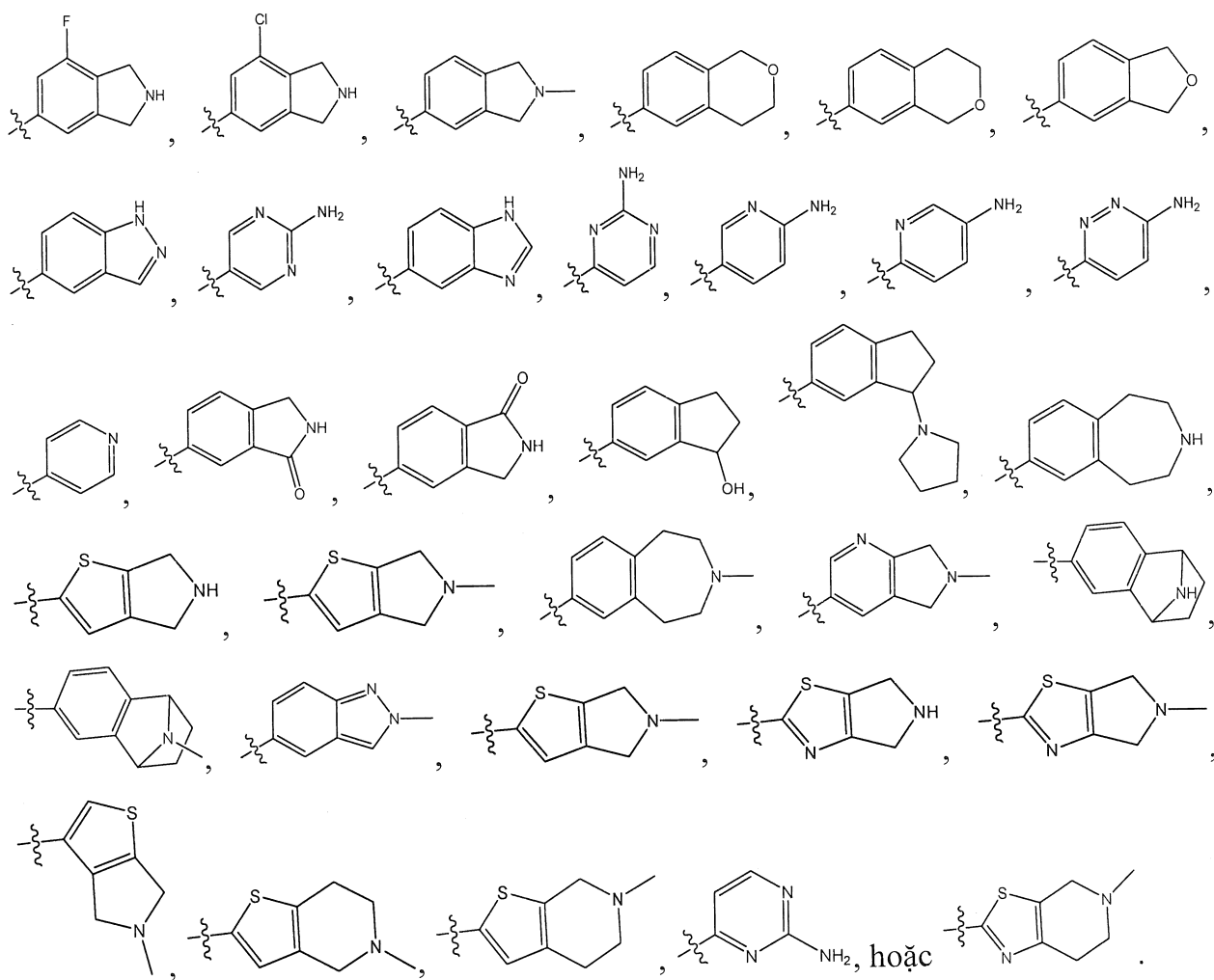
Theo phương án thứ nhất, theo một phương án phụ, R⁵ là phenyl, trong đó phenyl



Theo một số phương án, R⁵ không là phenyl được thể với .

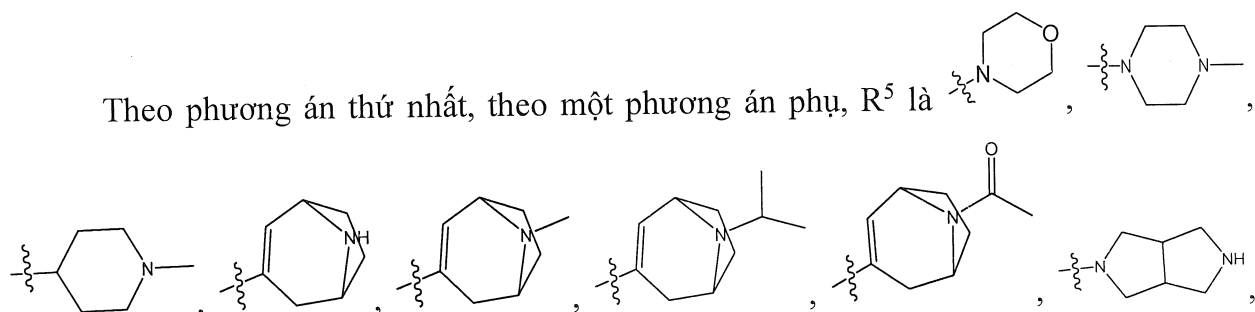
Theo phương án thứ nhất, theo một phương án phụ, R⁵ là , ,

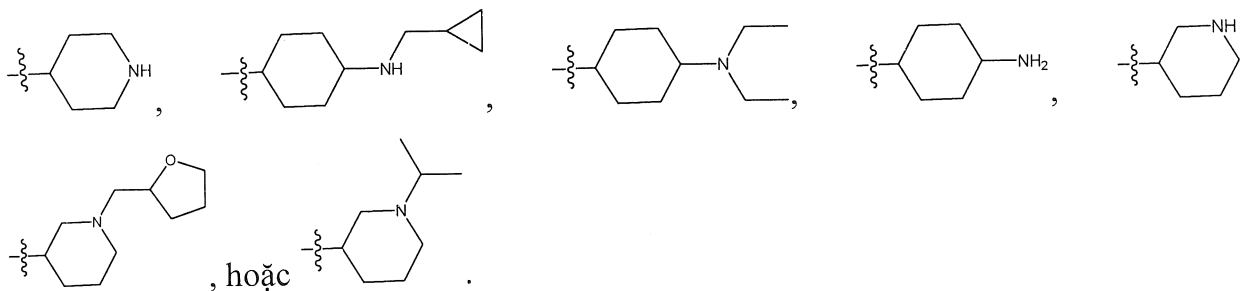




Theo phương án thứ nhất, theo một phương án phụ, R⁵ là xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl.

Theo phương án thứ nhất, theo một phương án phụ, R⁵ là xyclopropan.

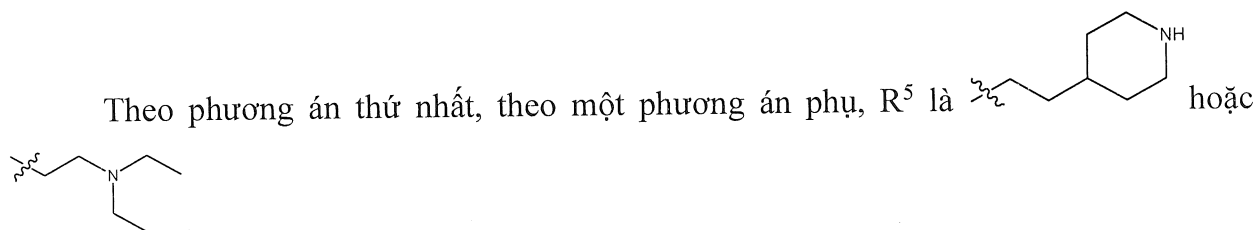




Theo phương án thứ nhất, theo một phương án phụ, R⁵ là CO(C₁₋₆ alkyl).

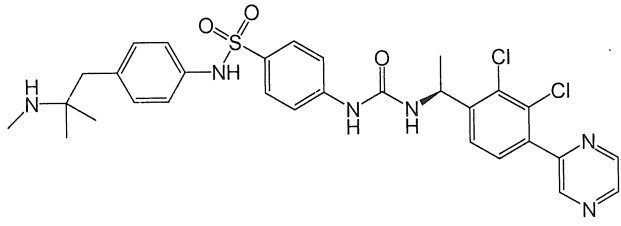
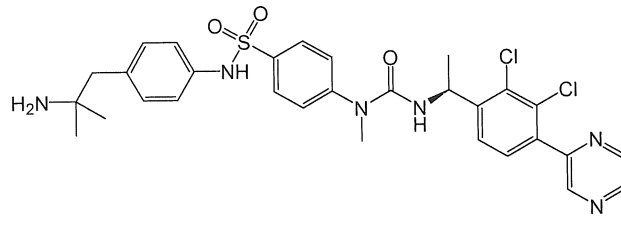
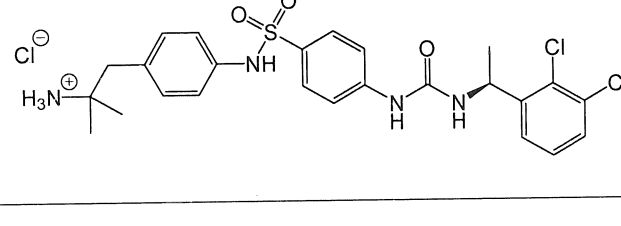
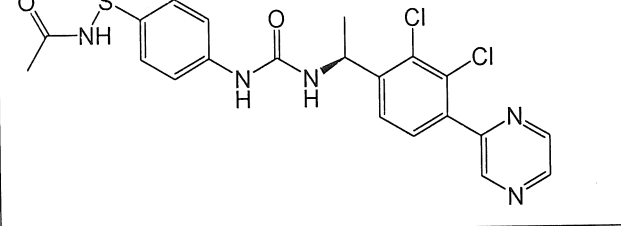
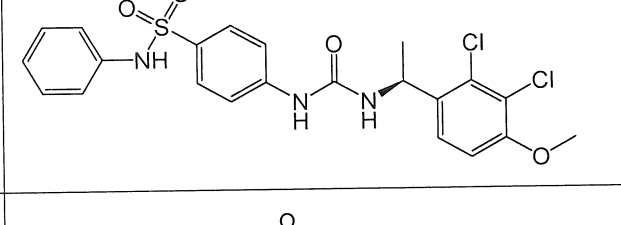
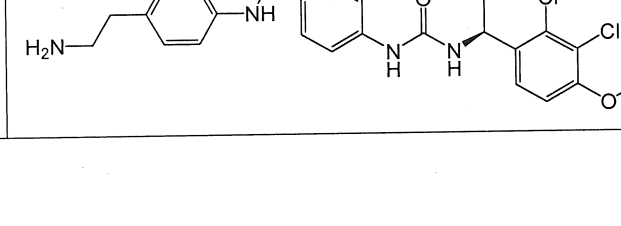
Theo phương án thứ nhất, theo một phương án phụ, R⁵ là COCH₃.

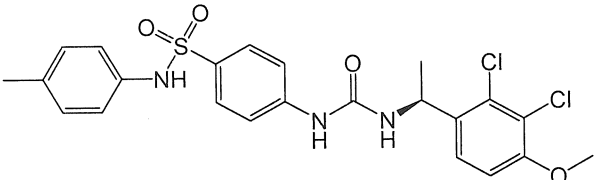
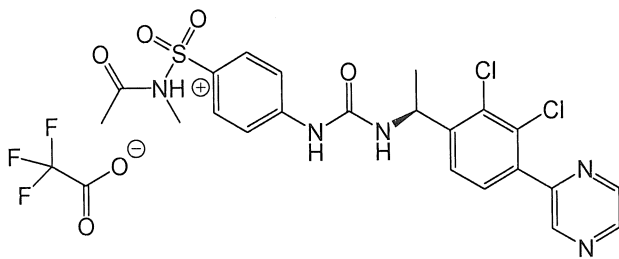
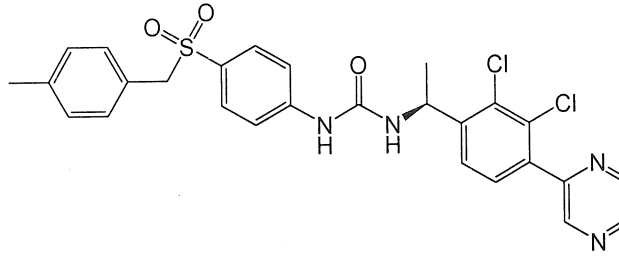
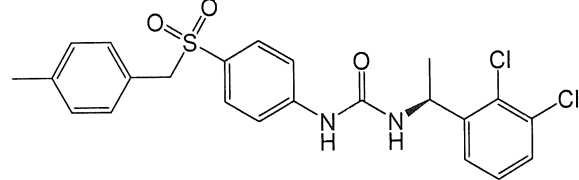
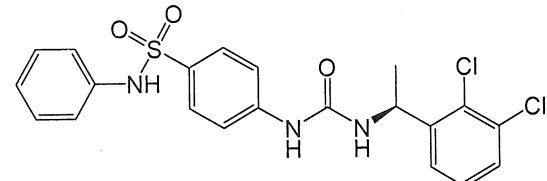
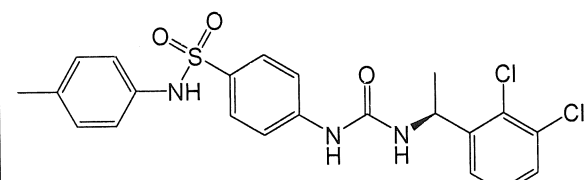
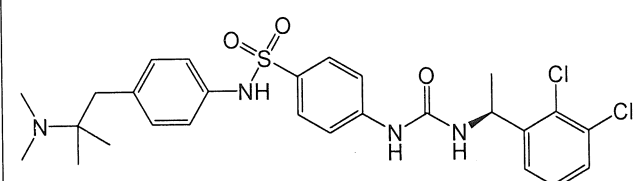
Theo phương án thứ nhất, theo một phương án phụ, R⁵ là C₁₋₆ alkyl.



Theo một số phương án, hợp chất như được mô tả theo sáng chế là hợp chất có công thức I, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó hợp chất có công thức I là hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

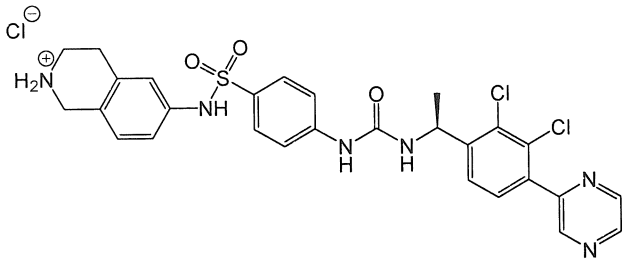
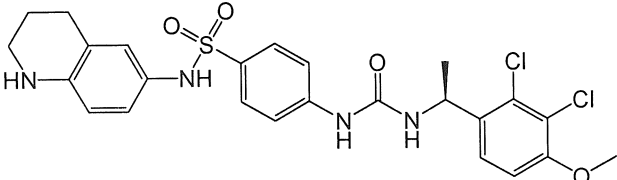
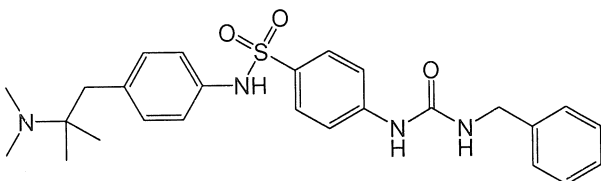
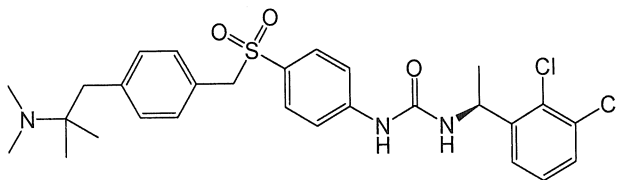
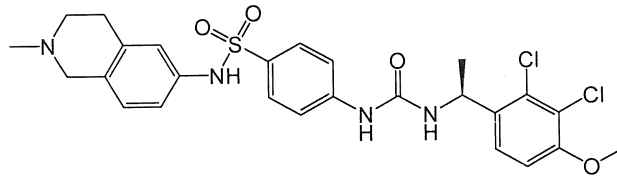
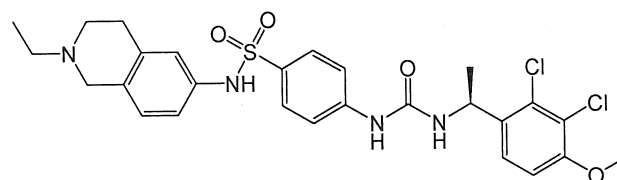
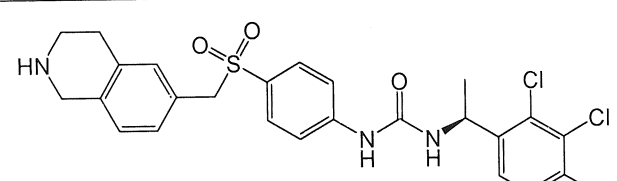
	Cấu trúc hóa học	Tên hóa học
H0906		(S)-N-(4-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)ureido)benzenesulfonamid
H0907		(S)-N-(4-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-(cyclopropylethynyl)phenyl)ethyl)ureido)benzenesulfonamid
H0937		(S)-N-(4-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-

		metoxyphenyl)ethyl)ureido)benzenesulfonamid
H0941		(S)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)ureido)-N-(4-(2-methyl-2-(methylamino)propyl)phenyl)benzenesulfonamid
H0942		(S)-N-(4-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-1-methylureido)benzenesulfonamid
H0943		(S)-N-(4-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)benzenesulfonamid
H0944		(S)-N-((4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)acetamid
H0950		(S)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)ureido)-N-phenylbenzenesulfonamid
H0951		(S)-N-(4-(2-aminoethyl)phenyl)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)ureido)benzenesulfonamid

H0953		(S)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)ureido)-N-(p-tolyl)benzenesulfonamid
H0954		(S)-N-((4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)-N-methylacetamid
H0963		(S)-1-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)-3-(4-((4-methylbenzyl)sulfonyl)phenyl)ure
H0964		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((4-methylbenzyl)sulfonyl)phenyl)ure
H0965		(S)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)-N-phenylbenzenesulfonamid
H0966		(S)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)-N-(p-tolyl)benzenesulfonamid
H0967		(S)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)-N-(4-(2-(dimethylamino)-2-methylpropyl)phenyl)benzenesulfonamid

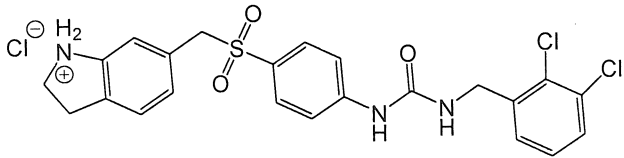
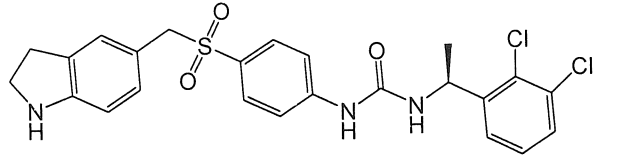
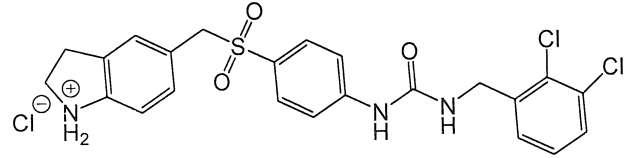
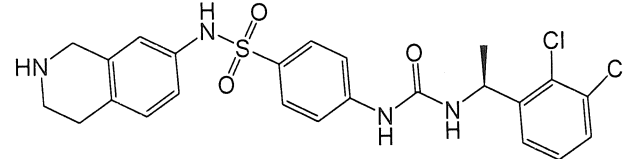
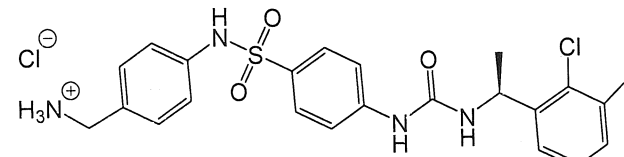
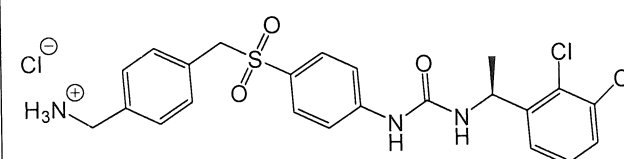
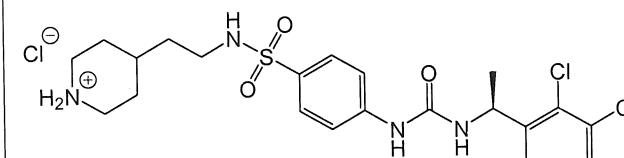
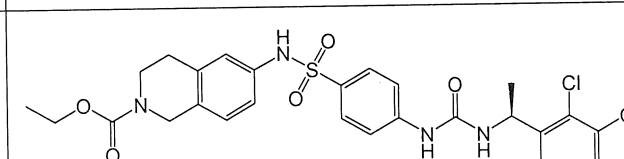
H0968		<i>N</i> -(4-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl)-4-(3-(2,3-diclobenzyl)ureido)benzensulfonamid
H0969		(<i>S</i>)-1-(4-((4-(2-amino-2-methylpropyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)ure
H0971		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl)-4-(3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -methylbenzensulfonamid
H0975		<i>N</i> -(4-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl)-4-(3-(2-(2,3-diclo-4-methoxyphenyl)propan-2-yl)ureido)benzensulfonamid
H0981		1-(2,3-diclobenzyl)-3-(4-((4-(2-(dimethylamino)-2-methylpropyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)ure
H0990		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-diclo-4-methoxyphenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-5-yl)benzensulfonamid
H0991		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-5-yl)benzensulfonamid
H0993		<i>N</i> -(4-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl)-4-(3-benzylureido)benzensulfonamid

H0994		<i>N</i> -(4-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl)-4-(3-ethylureido)benzenesulfonamid
H0995		4-(3-(2,3-diclobenzyl)ureido)- <i>N</i> -(4-(2-(dimethylamino)-2-methylpropyl)phenyl)benzenesulfonamid
H0996		1-(4-((4-(2-amino-2-methylpropyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)-3-(2,3-diclobenzyl)ure
H0997		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-diclo-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indol-5-yl)benzenesulfonamid
H1003		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)benzenesulfonamid
H1004		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzenesulfonamid
H1005		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-diclo-4-methoxyphenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzenesulfonamid

H1006		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-(pyrazin-2-yl)phenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzenesulfonamidit
H1008		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)benzenesulfonamidit
H1009		4-(3-benzylureido)- <i>N</i> -(4-(2-(dimethylamino)-2-methylpropyl)phenyl)benzenesulfonamidit
H1010		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((4-(2-(dimethylamino)-2-methylpropyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1017		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzenesulfonamidit
H1018		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(2-ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzenesulfonamidit
H1024		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure

H1025		(S)-1-(4-(((2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)urea
H1026		(S)-1-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1027		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1028		(S)-1-(1-phenylethyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1029		1-benzyl-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1033		(S)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)ureido)-N-(2-(methylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzenesulfonamide
H1034		(S)-N-(2-acetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-4-(3-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)ureido)benzenesulfonamide

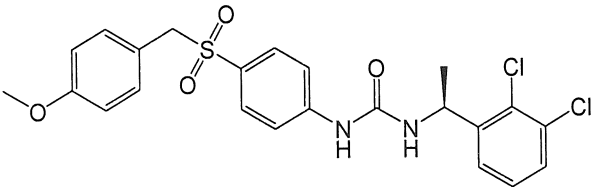
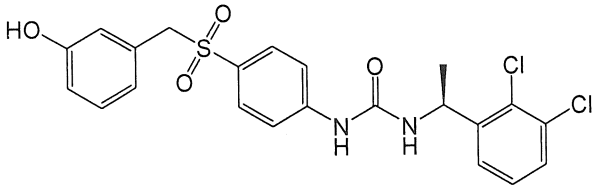
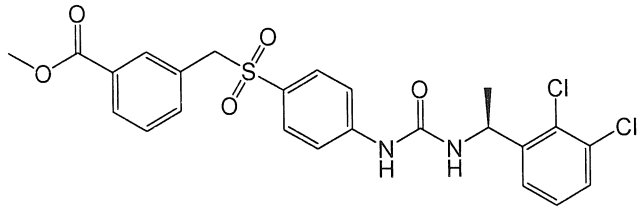
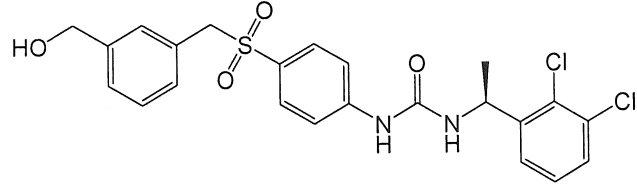
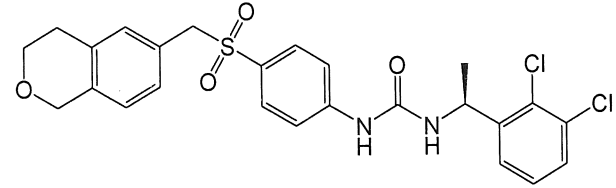
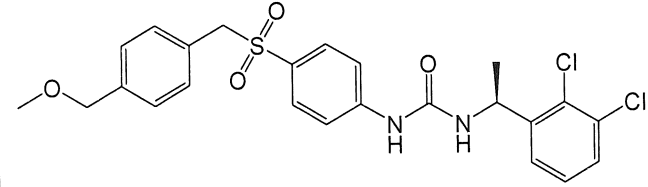
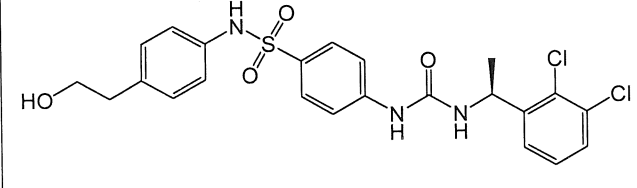
H1038		1-(3-clobenzyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1039		1-(2-clobenzyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1040		1-(2,3-diclobenzyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1041		1-(1-(2-clophenyl)etyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1042		1-(1-(3-clophenyl)etyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1043		(S)-1-(1-(2,3-diclophenyl)etyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1044		1-(2,3-diclobenzyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1045		(S)-1-(1-(2,3-diclophenyl)etyl)-3-(4-(((indolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure

H1046		1-(2,3-diclobenzyl)-3-(4-((indolin-6-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1047		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-3-(4-((indolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1048		1-(2,3-diclobenzyl)-3-(4-((indolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1049		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)benzensulfonamit
H1050		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(aminomethyl)phenyl)-4-(3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)ureido)benzensulfonamit
H1051		(<i>S</i>)-1-(4-((4-(aminomethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)ure
H1052		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(2-(piperidin-4-yl)ethyl)benzensulfonamit
H1054		ethyl (<i>S</i>)-6-((4-(3-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonamido)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1 <i>H</i>)-carboxylat

H1055		ethyl (S)-6-(((4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)methyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat
H1056		(S)-1-((4-((3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)methyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat
H1057		1-((4-((3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)methyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat
H1058		methyl (S)-4-(((4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)methyl)benzoat
H1059		(S)-4-(((4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)methyl)benzoic acid
H1060		(S)-1-((4-((3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)methyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat
H1061		methyl (S)-4-(((4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)methyl)benzoat

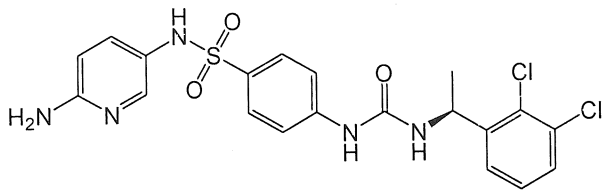
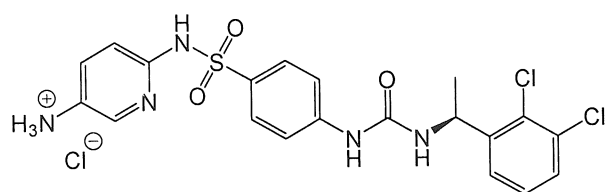
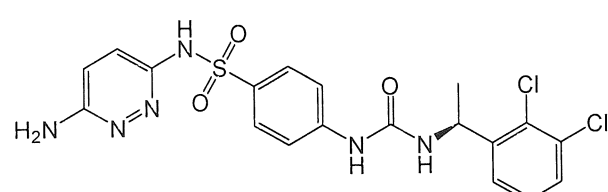
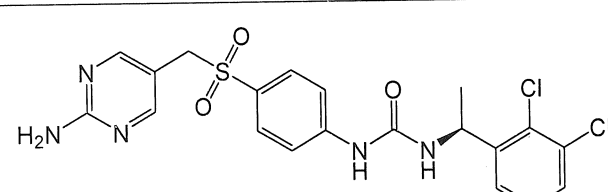
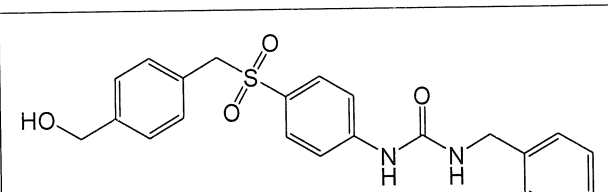
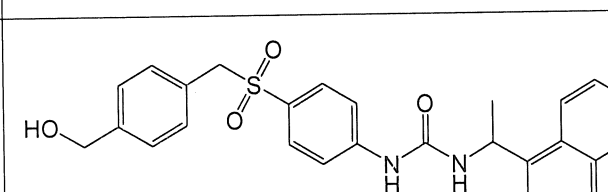
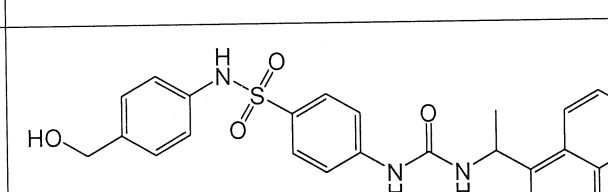
H1062		(S)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)-N-(4-(hydroxymethyl)phenyl)benzenesulfonamide
H1067		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-((5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1068		(S)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)-N-(2-(((5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzenesulfonamide
H1070		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4-(pyridin-3-yl)benzyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1071		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1072		(S)-1-(4-(((2-benzyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)urea
H1073		(S)-4-(((4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)methyl)benzamide

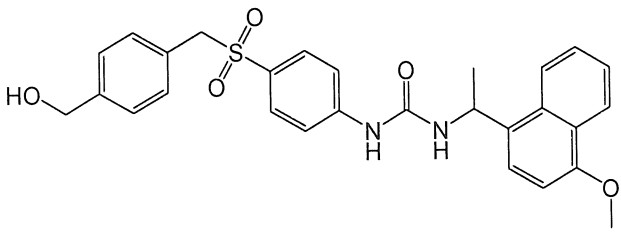
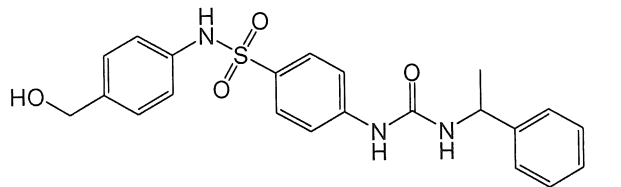
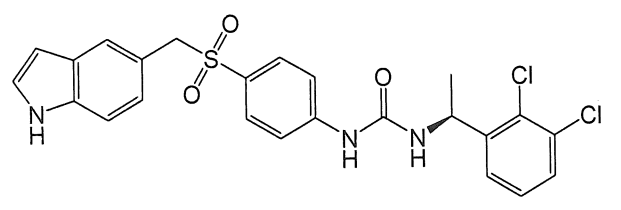
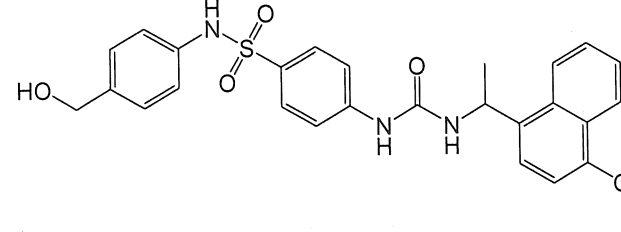
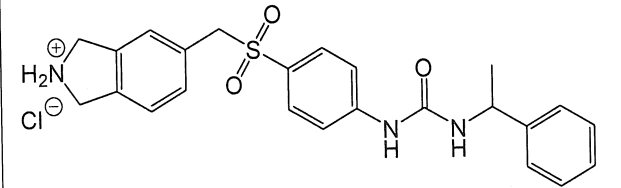
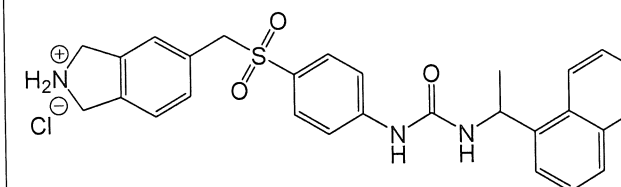
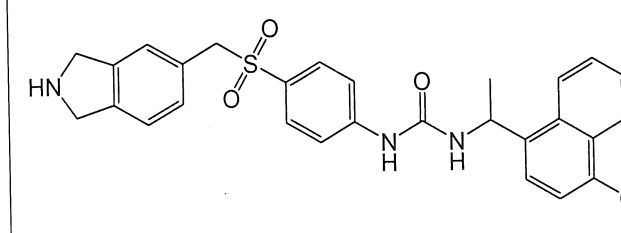
H1074		(S)-N-(4-(2-aminopropan-2-yl)phenyl)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)benzenesulfonamidit
H1075		metyl (S)-2-(4-((4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonamido)phenyl)axetat
H1076		(S)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)-N-(4-(2-hydroxy-2-methylpropyl)phenyl)benzenesulfonamidit
H1078		(S)-1-(4-((cyclopropylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)urea
H1080		1-((S)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)sulfonyl)phenyl)urea
H1081		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propan-2-yl)sulfonyl)phenyl)urea
H1082		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((3-methoxybenzyl)sulfonyl)phenyl)urea

H1083		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((4-methoxybenzyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1084		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((3-hydroxybenzyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1087		methyl (<i>S</i>)-3-(((4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)methyl)benzoate
H1088		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((3-(hydroxymethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1092		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((isocroman-6-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1093		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((4-(methoxymethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1094		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)benzenesulfonamide

H1095		(S)-4-(3-(1-(2-chlorophenyl)ethyl)ureido)-N-(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)benzenesulfonamide
H1096		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((2-morpholinoethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1097		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((isochroman-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1098		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((1,3-dihydroisobenzofuran-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1099		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((4-hydroxybenzyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1101		(S)-1-(4-((4-cyanobenzyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)urea
H1102		1-((S)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)ethyl)sulfonyl)phenyl)urea hydrochloride

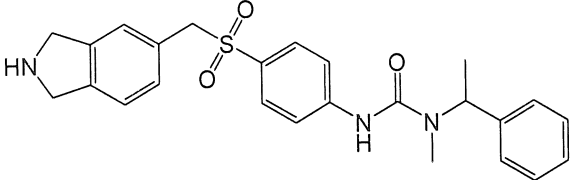
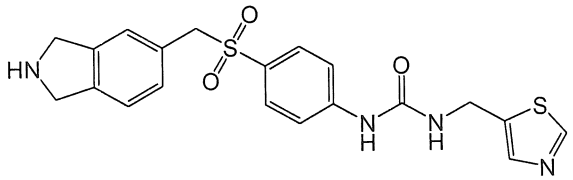
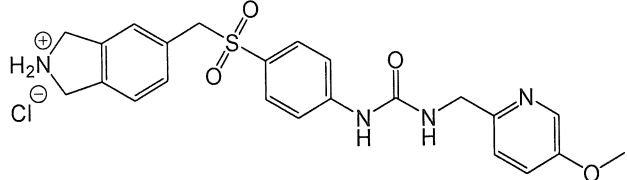
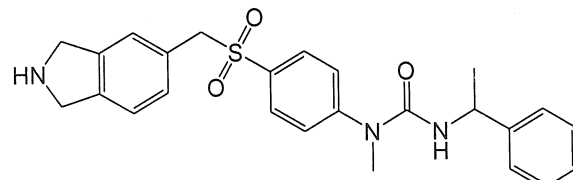
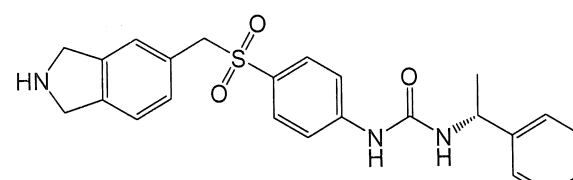
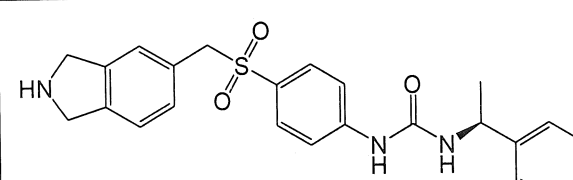
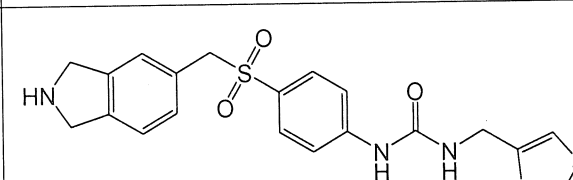
H1103		1-((<i>S</i>)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)ethyl)sulfonyl)phenyl)ure hydrochlorua
H1106		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -indazol-5-yl)benzensulfonamit
H1108		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-aminopyrimidin-5-yl)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)benzensulfonamit
H1109		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(1 <i>H</i> -imidazol-5-yl)phenyl)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)benzensulfonamit
H1110		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(1 <i>H</i> -imidazol-2-yl)phenyl)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)benzensulfonamit
H1111		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-5-yl)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)benzensulfonamit
H1125		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)benzensulfonamit

H1126		(S)-N-(6-aminopyridin-3-yl)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)benzenesulfonamid
H1127		(S)-N-(5-aminopyridin-2-yl)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)benzenesulfonamid
H1129		(S)-N-(6-aminopyridazin-3-yl)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)benzenesulfonamid
H1130		(S)-1-(4-(((2-aminopyrimidin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ure
H1131		1-benzyl-3-(4-((4-(hydroxymethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1132		1-(4-((4-(hydroxymethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)ure
H1133		N-(4-(hydroxymethyl)phenyl)-4-(3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)ureido)benzenesulfonamid

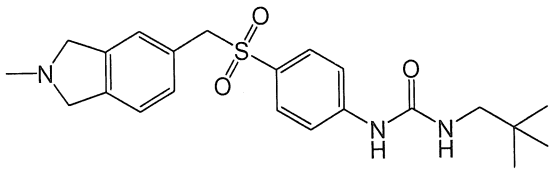
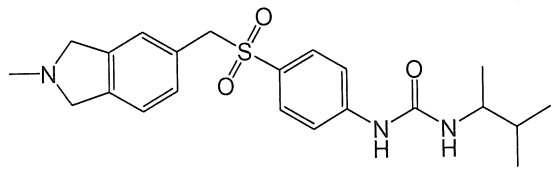
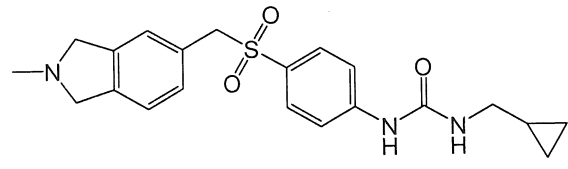
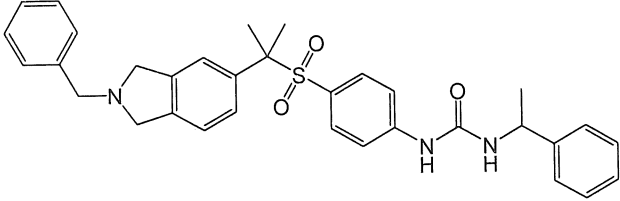
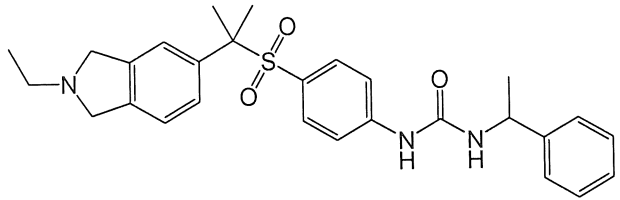
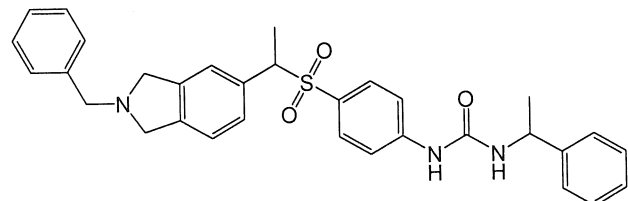
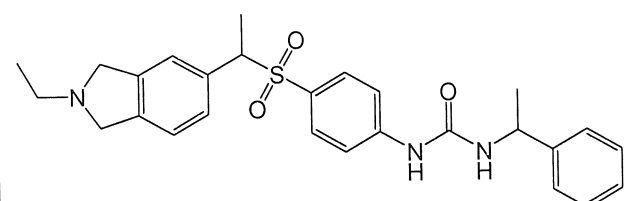
H1140		1-(4-((4-(hydroxymethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)ethyl)ure
H1141		<i>N</i> -(4-(hydroxymethyl)phenyl)-4-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzensulfonamide
H1142		(<i>S</i>)-1-(4-(((1 <i>H</i> -indol-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ure
H1145		<i>N</i> -(4-(hydroxymethyl)phenyl)-4-(3-(1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)ethyl)ureido)benzensulfonamide
H1148		1-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H1149		1-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)ure
H1154		1-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(4-metoxynaphtalen-1-yl)ethyl)ure

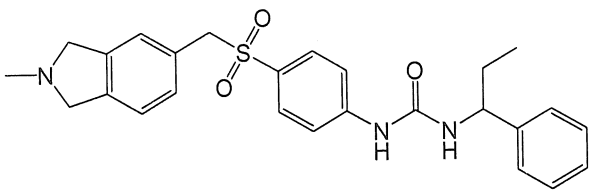
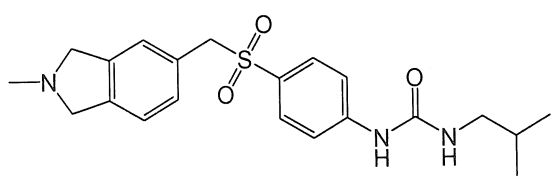
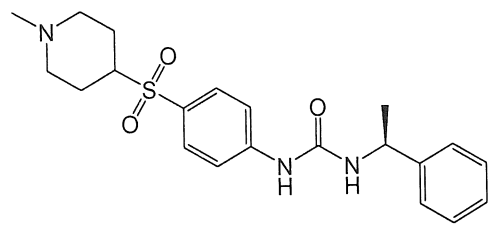
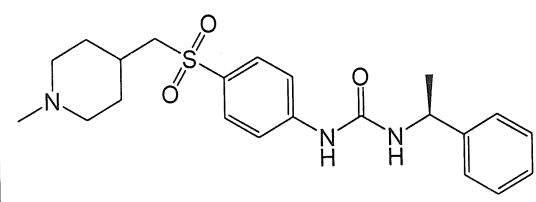
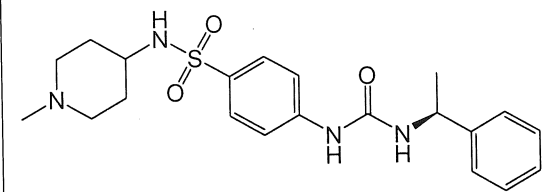
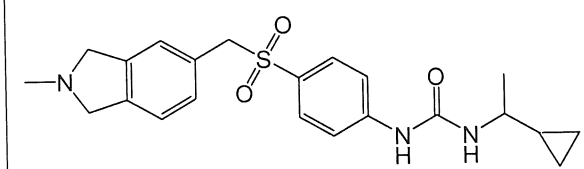
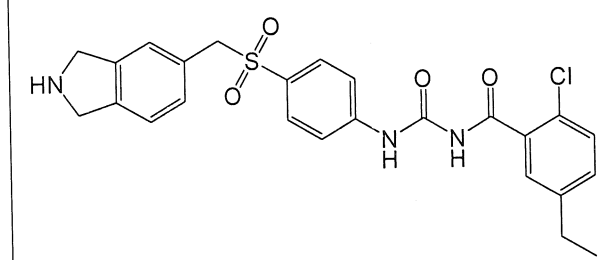
H1155		<i>N</i> -(isoindolin-5-yl)-4-(3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)ureido)benzenesulfonamid
H1156		<i>N</i> -(isoindolin-5-yl)-4-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzenesulfonamid
H1166		4-(1-hydroxy-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(isoindolin-5-yl)benzenesulfonamid
H1178		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-isopropylure
H1179		1-benzyl-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1180		1-ethyl-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1181		(<i>S</i>)-4-(((4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)methyl)benzenesulfonat
H1188		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxyureido)- <i>N</i> -(isoindolin-5-yl)benzenesulfonamid

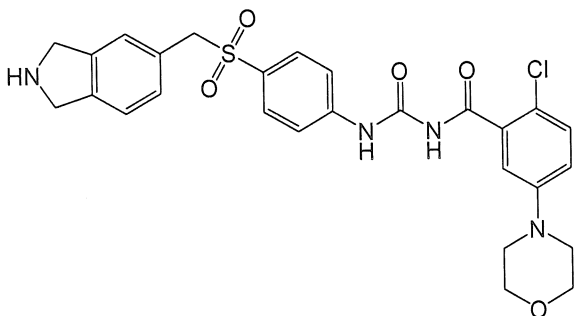
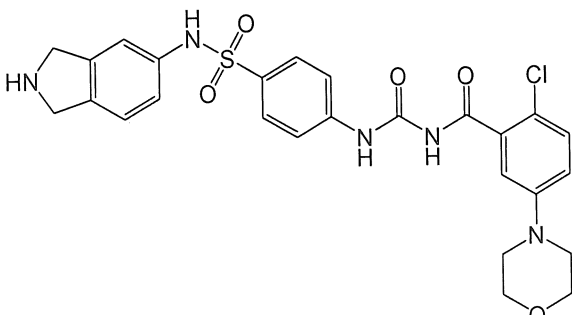
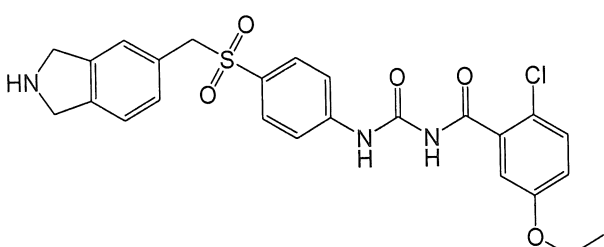
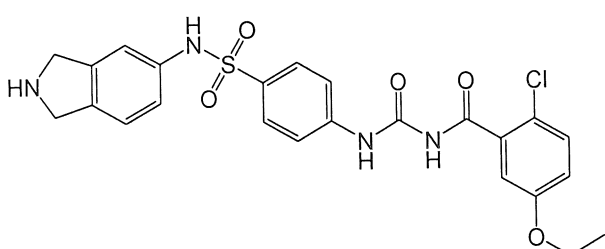
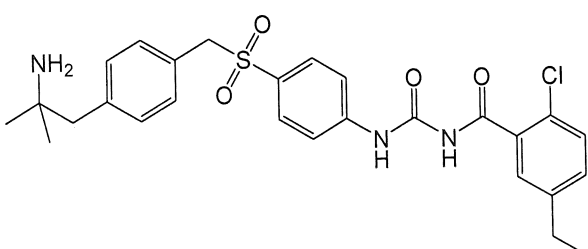
H1190		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-phenylurea
H1193		1-benzyl-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1194		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1199		4-(1-hydroxy-3-(1-phenylethyl)ureido)-N-(isoindolin-5-yl)benzenesulfonamide
H1203		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(4-methoxybenzyl)urea
H1204		1-benzyl-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-1-methylurea
H1205		1-(tert-butyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea

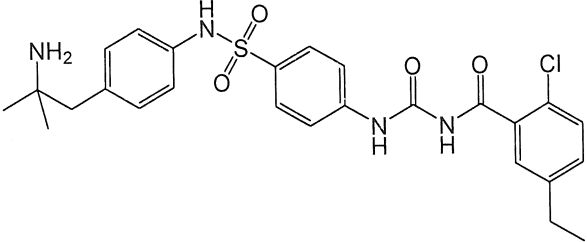
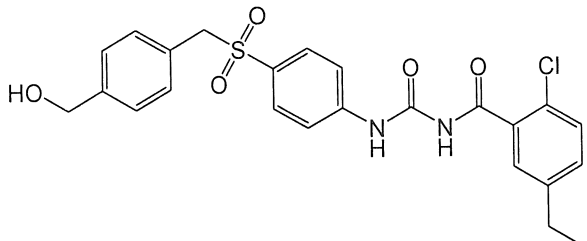
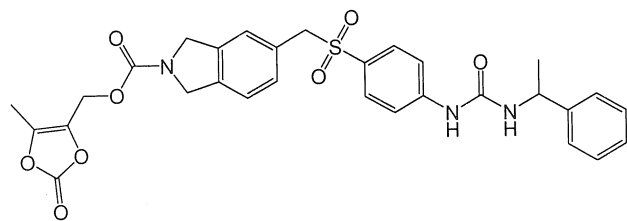
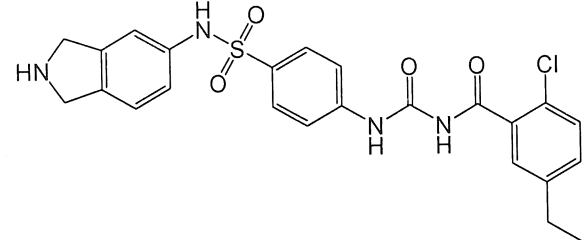
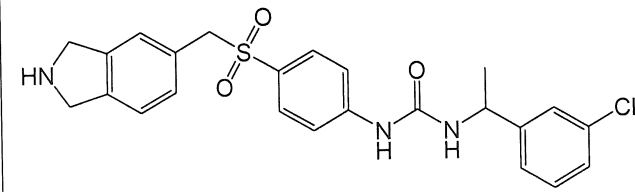
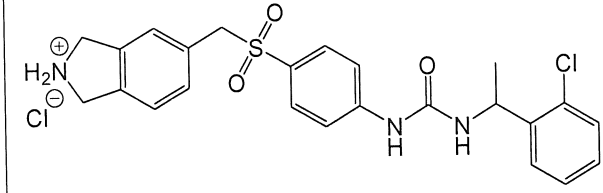
H1206		3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)urea
H1208		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(thiazol-5-ylmethyl)urea
H1212		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-((5-metoxypyridin-2-yl)methyl)urea
H1213		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-3-(1-phenylethyl)urea
H1214		(R)-1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1215		(S)-1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1216		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(thiazol-4-ylmethyl)urea

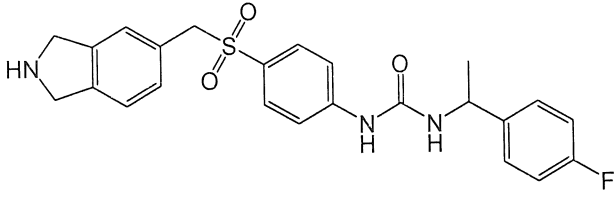
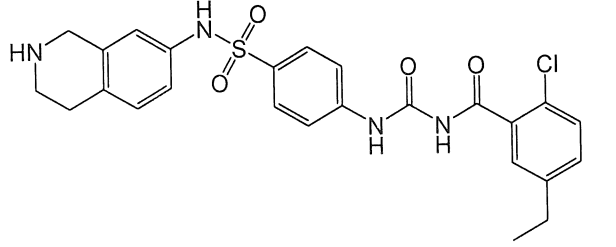
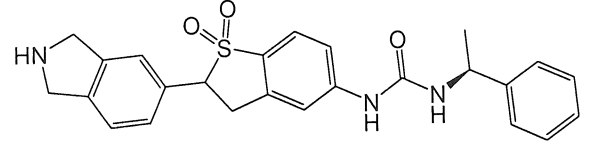
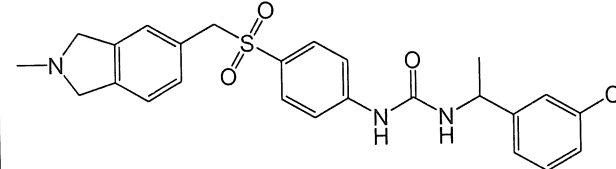
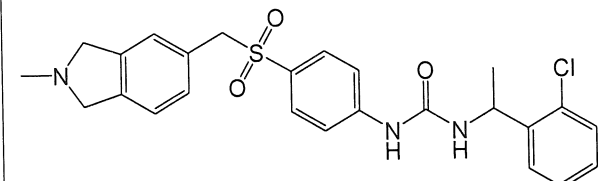
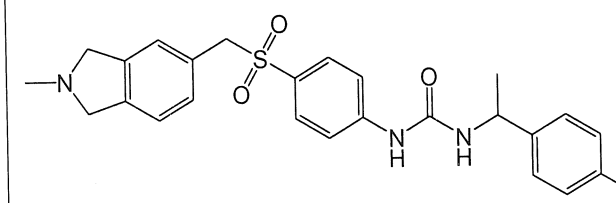
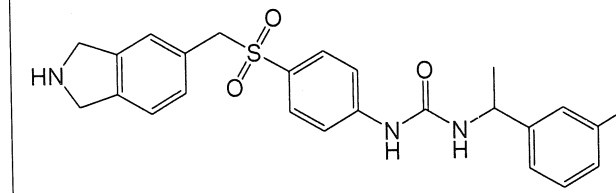
H1217		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(thiophen-3-ylmethyl)urea
H1219		1-(4-(((2-benzylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1220		1-(4-(((2-(cyclopropylmethyl)isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1221		1-(4-(((2-ethylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1222		(S)-1-(4-(((4-(hydroxymethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1225		(S)-1-(4-(((4-methylpiperazin-1-yl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1227		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)urea

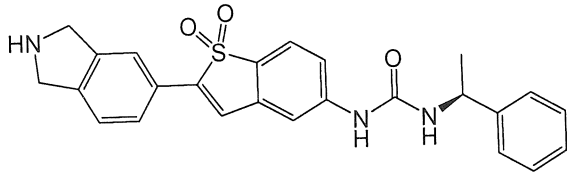
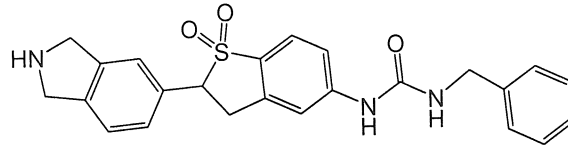
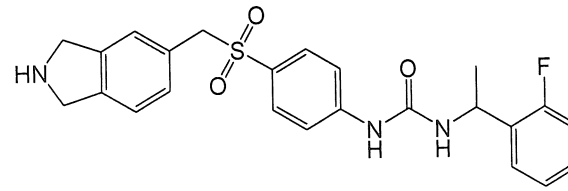
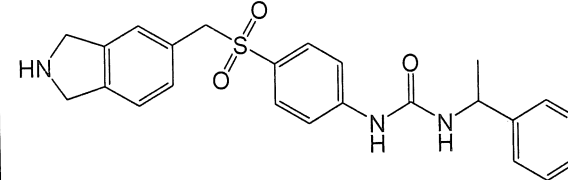
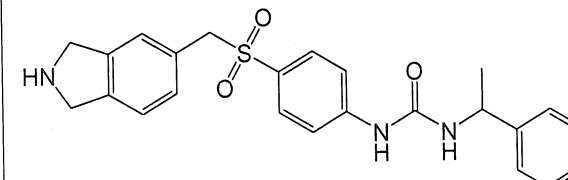
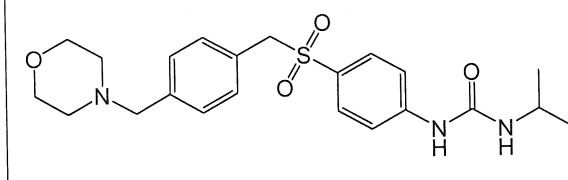
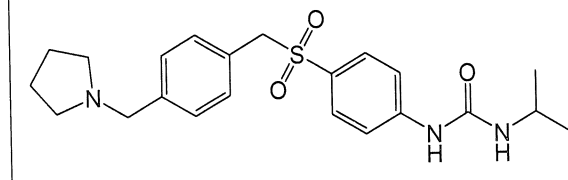
H1228		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-neopentylurea
H1229		1-(3-methylbutan-2-yl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1230		1-(cyclopropylmethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1231		1-(4-((2-(2-benzylisoindolin-5-yl)propan-2-yl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1232		1-(4-((2-(2-ethylisoindolin-5-yl)propan-2-yl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1233		1-(4-((1-(2-benzylisoindolin-5-yl)ethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1234		1-(4-((1-(2-ethylisoindolin-5-yl)ethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

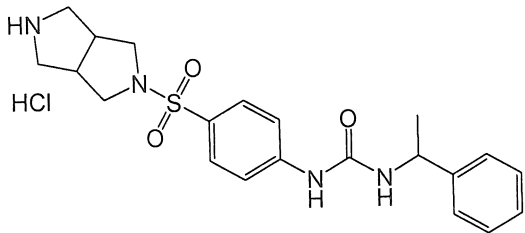
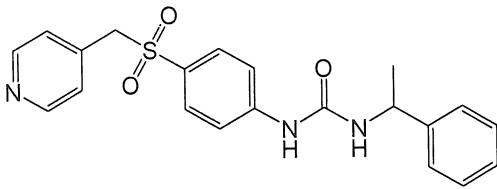
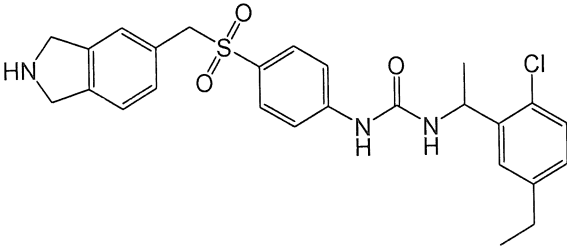
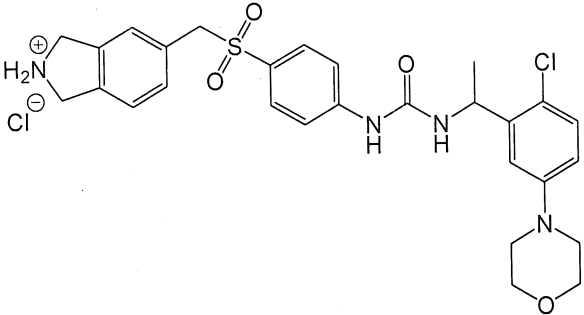
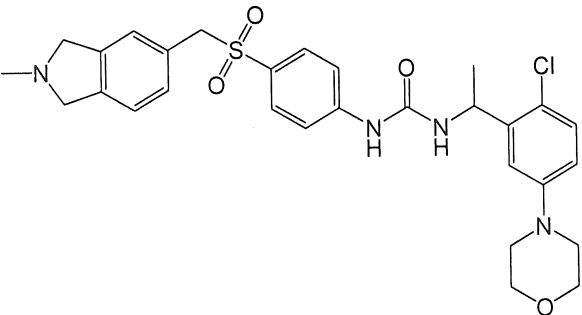
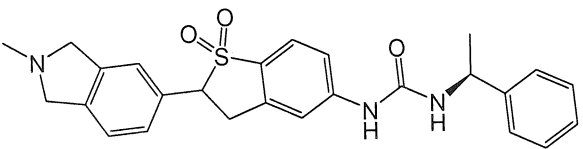
H1235		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylpropyl)ure
H1236		1-isobutyl-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1237		(<i>S</i>)-1-(4-((1-methylpiperidin-4-yl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H1238		(<i>S</i>)-1-(4-(((1-methylpiperidin-4-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H1239		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(1-methylpiperidin-4-yl)-4-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzenesulfonamide
H1244		1-(1-cyclopropylethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1248		2-chloro-5-ethyl- <i>N</i> -((4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)carbamoyl)benzamide

H1249		2-chloro- <i>N</i> -((4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)carbamoyl)-5-morpholinobenzamidit
H1250		2-chloro- <i>N</i> -((4-(<i>N</i> -(isoindolin-5-yl)sulfonyl)phenyl)carbamoyl)-5-morpholinobenzamidit
H1251		2-chloro-5-ethoxy- <i>N</i> -((4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)carbamoyl)benzamidit
H1252		2-chloro-5-ethoxy- <i>N</i> -((4-(<i>N</i> -(isoindolin-5-yl)sulfonyl)phenyl)carbamoyl)benzamidit
H1253		<i>N</i> -((4-((4-(2-amino-2-methylpropyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)carbamoyl)-2-chloro-5-ethylbenzamidit

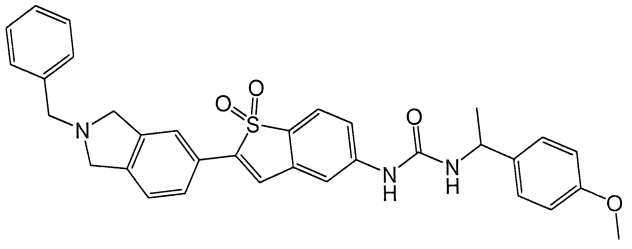
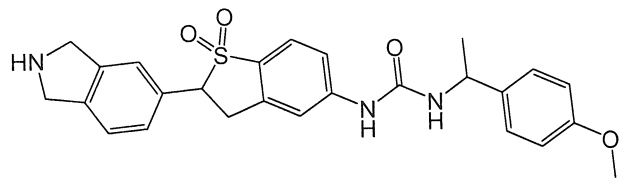
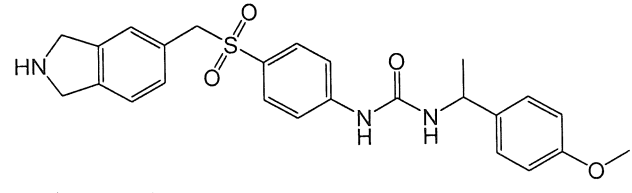
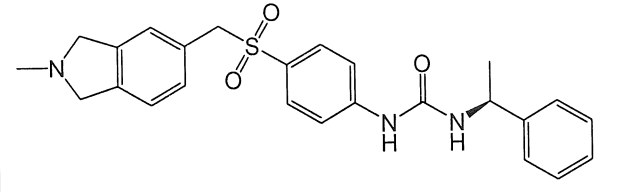
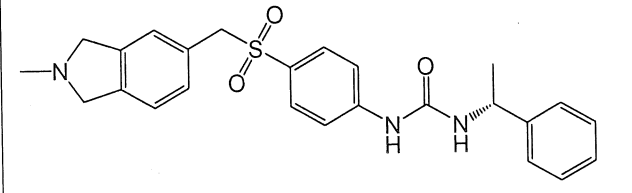
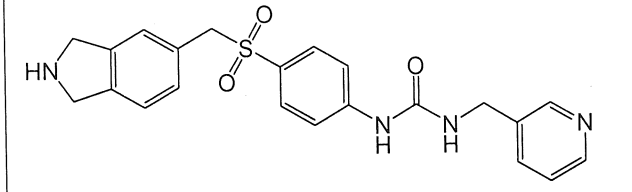
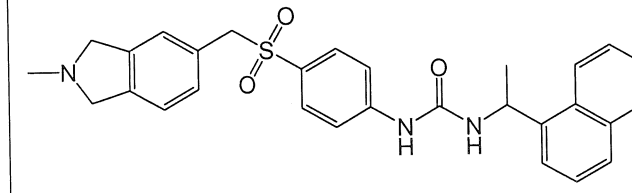
H1254		<i>N</i> -((4-(<i>N</i> -(4-(2-amino-2-methylpropyl)phenyl)sulfamoyl)phenyl)carbamoyl)-2-chloro-5-ethylbenzamidit
H1255		2-chloro-5-ethyl- <i>N</i> -(((4-((4-(hydroxymethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)carbamoyl)benzamidit
H1256		(5-methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 5-((((4-(3-(1-phenylethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)methyl)isoinindolin-2-carboxylat
H1259		2-chloro-5-ethyl- <i>N</i> -((4-(<i>N</i> -(isoinindolin-5-yl)sulfamoyl)phenyl)carbamoyl)benzamidit
H1260		1-(1-(3-chlorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoinindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1261		1-(1-(2-chlorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoinindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ure

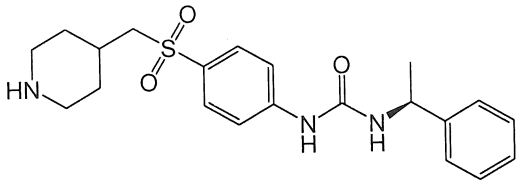
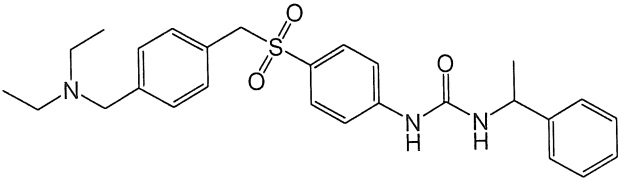
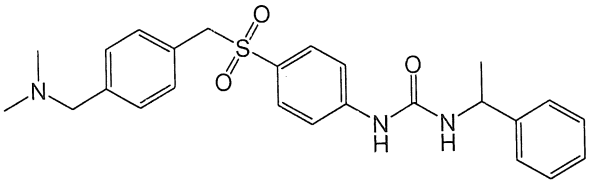
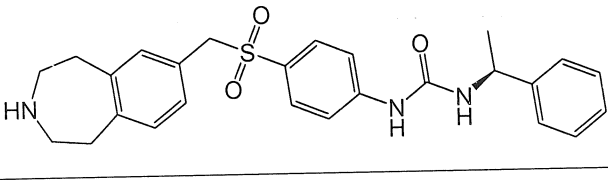
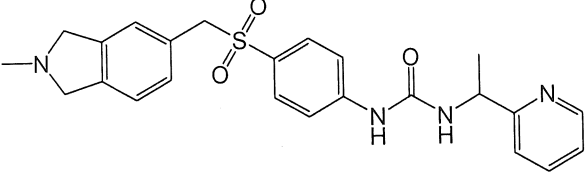
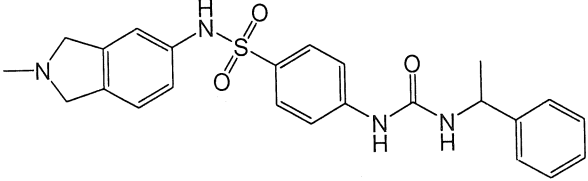
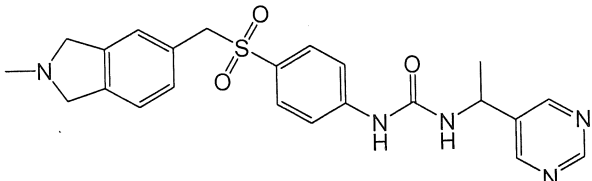
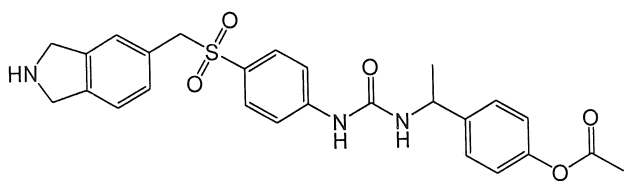
H1262		1-(1-(4-flophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1263		2-clo-5-ethyl-N-((4-(N-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)sulfamoyl)phenyl)carbamoyl)benzamid
H1264		1-(2-(isoindolin-5-yl)-1,1-dioxido-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-5-yl)-3-((S)-1-phenylethyl)urea
H1266		1-(1-(3-clophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1267		1-(1-(2-clophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1268		1-(1-(4-flophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1269		1-(1-(3-flophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea

H1270		(S)-1-(2-(isoindolin-5-yl)-1,1-dioxidobenzo[b]thiophen-5-yl)-3-(1-phenylethyl)ure
H1271		1-benzyl-3-(2-(isoindolin-5-yl)-1,1-dioxido-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-5-yl)ure
H1272		1-(1-(2-flophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1273		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(pyridin-3-yl)ethyl)ure
H1274		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(pyridin-4-yl)ethyl)ure
H1275		1-(4-((4-(morpholinomethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H1276		1-(1-phenylethyl)-3-(4-((4-(pyrolidin-1-ylmethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)ure

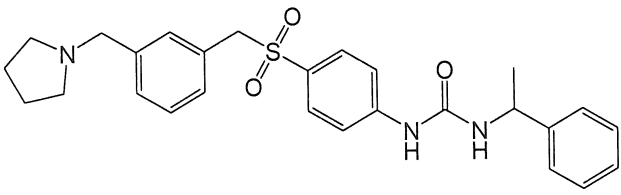
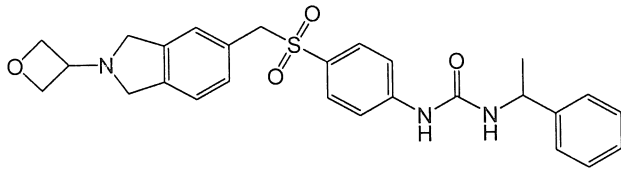
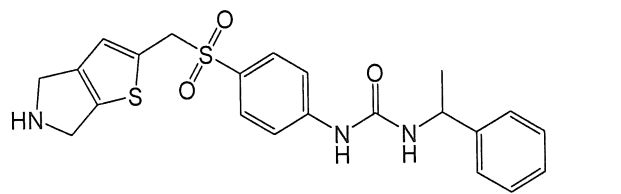
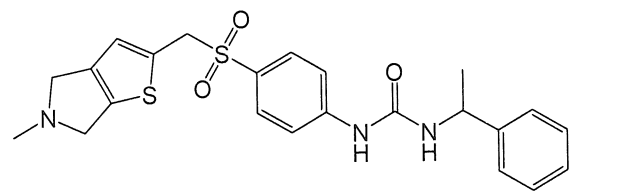
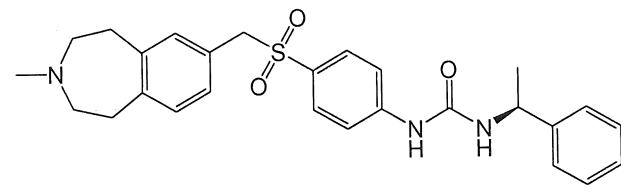
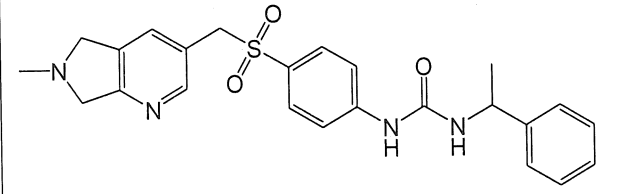
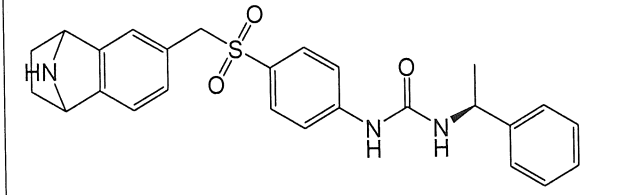
H1277		1-(4-((hexahydropyrrolo[3,4-c]pyrrol-2(1H)-yl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1280		1-(1-phenylethyl)-3-(4-((pyridin-4-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1281		1-(1-(2-chloro-5-ethylphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1283		1-(1-(2-chloro-5-morpholinophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1284		1-(1-(2-chloro-5-morpholinophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1285		1-(2-(2-methylisoindolin-5-yl)-1,1-dioxido-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-5-yl)-3-((S)-1-phenylethyl)urea

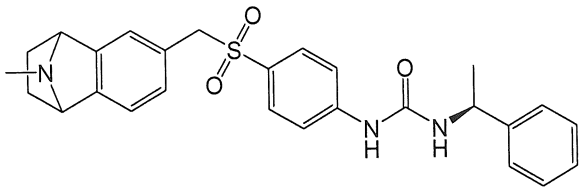
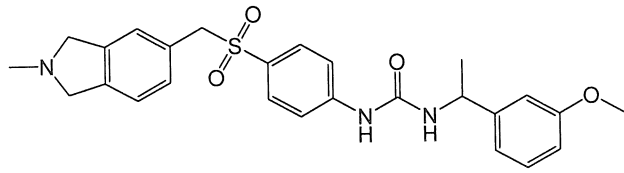
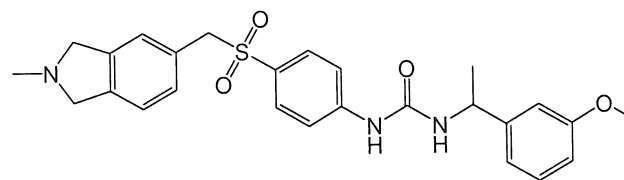
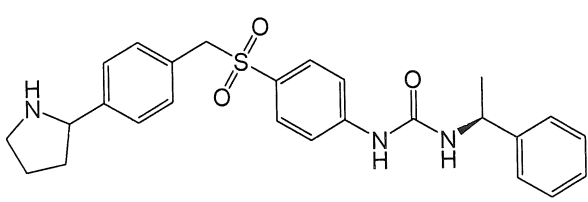
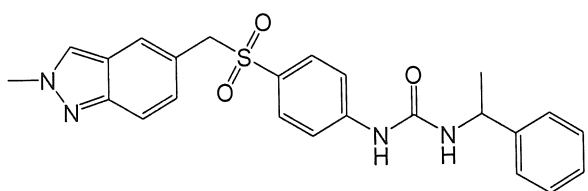
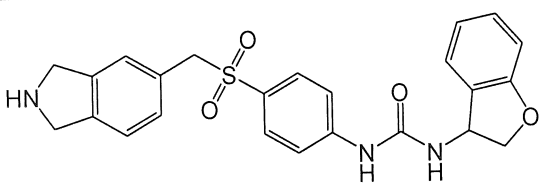
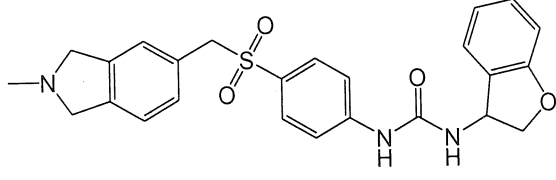
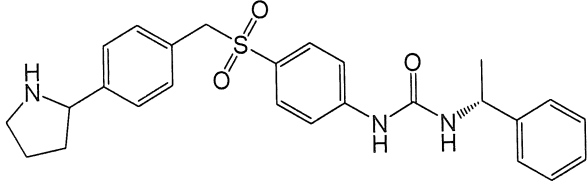
H1286		1-(1-(2-chloro-5-ethylphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1289		1-(4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(pyridin-2-yl)ethyl)urea
H1290		1-(4-(((3-aminomethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1291		1-(4-(((3-oxoisindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1292		1-(4-(((1-oxoisindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1293		1-(4-(((3-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1294		1-(1-phenylethyl)-3-(4-(((3-(pyrolidin-1-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

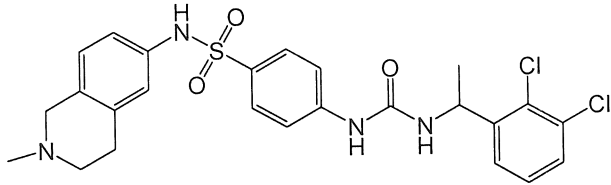
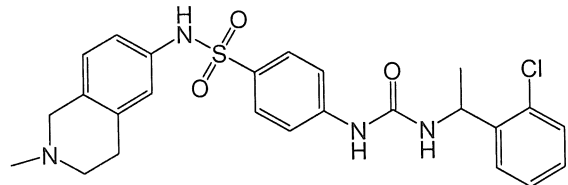
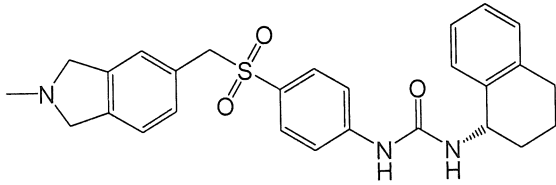
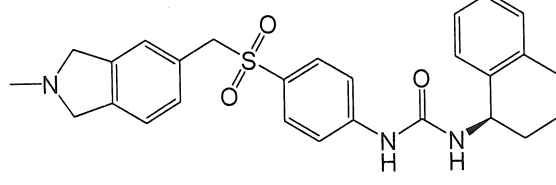
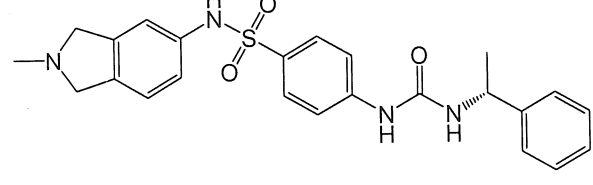
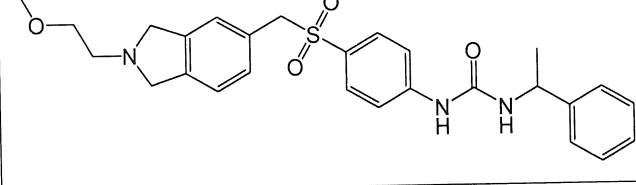
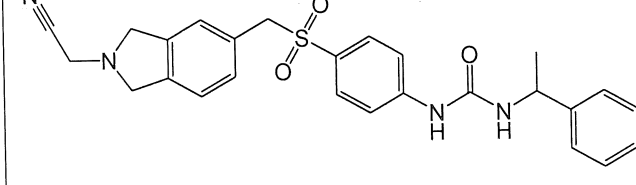
H1296		1-(2-(2-benzylisoindolin-5-yl)-1,1-dioxido-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-5-yl)-3-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)ure
H1297		1-(2-(isoindolin-5-yl)-1,1-dioxido-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-5-yl)-3-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)ure
H1298		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)ure
H1299		(<i>S</i>)-1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H1300		(<i>R</i>)-1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H1301		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(pyridin-3-ylmethyl)ure
H1302		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)ure

H1303		(S)-1-(1-phenylethyl)-3-(4-((piperidin-4-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1304		1-(4-((4-((diethylamino)methyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1305		1-(4-((4-((dimethylamino)methyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1306		(S)-1-(1-phenylethyl)-3-(4-(((2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1307		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(pyridin-2-yl)ethyl)urea
H1308		N-(2-methylisoindolin-5-yl)-4-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzenesulfonamide
H1309		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(pyrimidin-5-yl)ethyl)urea
H1310		4-(1-(3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ureido)ethyl)phenyl acetate

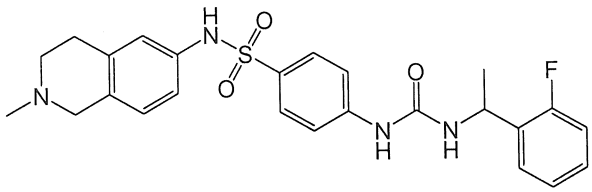
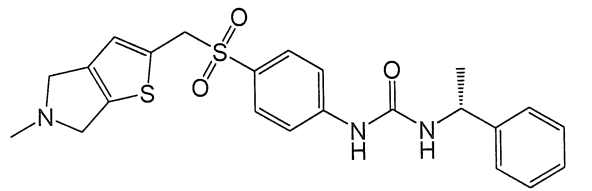
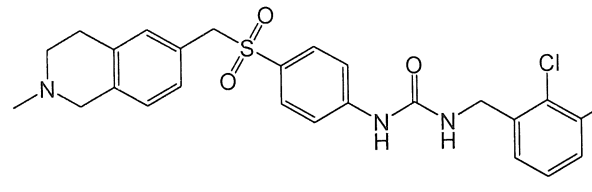
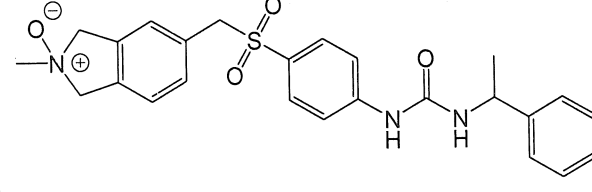
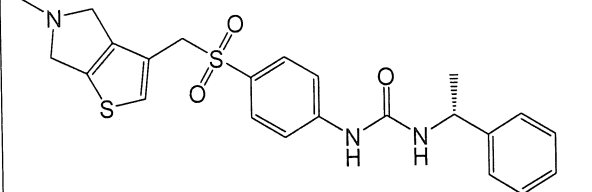
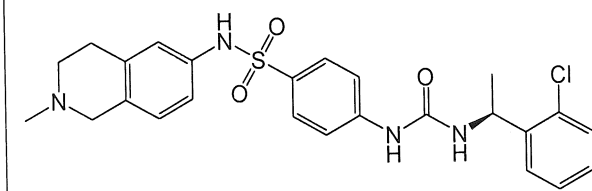
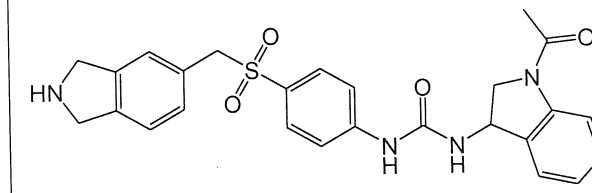
H1311		(S)-1-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1312		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)urea
H1313		1-(4-((4-((3-hydroxypyrolidin-1-yl)methyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)-3-((S)-1-phenylethyl)urea
H1314		1-(4-((4-((3-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)-3-((S)-1-phenylethyl)urea
H1315		(S)-N-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-4-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzenesulfonamide
H1316		1-(2-fluoro-4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1317		1-(2-fluoro-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

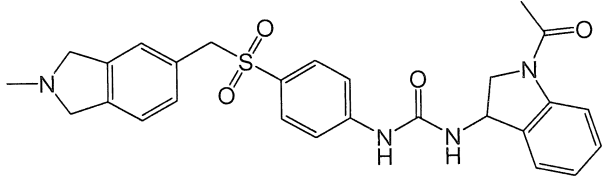
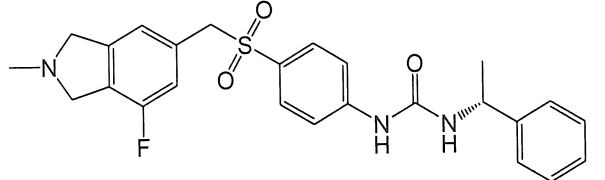
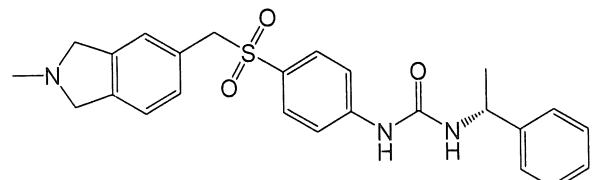
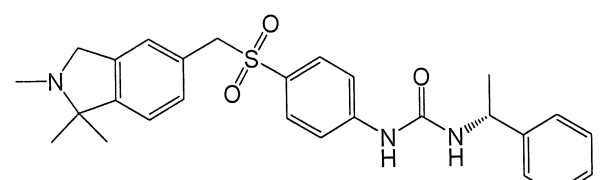
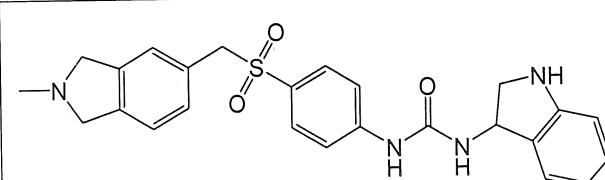
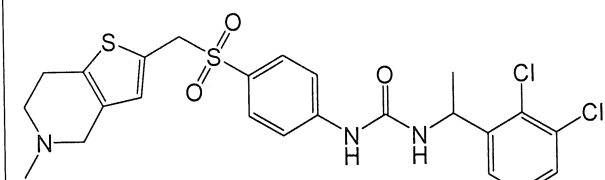
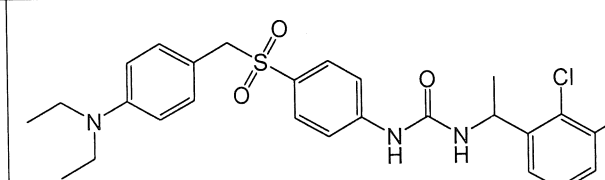
H1318		1-(1-phenylethyl)-3-(4-((3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1319		1-(4-(((2-(oxetan-3-yl)isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1320		1-(4-(((5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1321		1-(4-(((5-methyl-5,6-dihydro-4H-thieno[2,3-c]pyrrol-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1322		(S)-1-(4-(((3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1323		1-(4-(((6-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,4-b]pyridin-3-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1324		1-((S)-1-phenylethyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydro-1,4-epiminonaphthalen-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

H1325		1-(4-(((9-methyl-1,2,3,4-epiminonaphthalen-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-((S)-1-phenylethyl)urea
H1326		1-(1-(3-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1327		1-(1-(3-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1328		1-((S)-1-phenylethyl)-3-(4-(((4-(pyrolidin-2-yl)benzyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1329		1-(4-(((2-methyl-2H-indazol-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1330		1-(2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-3-(4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1331		1-(2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1332		1-((R)-1-phenylethyl)-3-(4-(((4-(pyrolidin-2-yl)benzyl)sulfonyl)phenyl)urea

H1333		4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzenesulfonamid
H1334		4-(3-(1-(2-chlorophenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzenesulfonamid
H1335		(<i>S</i>)-1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)ure
H1336		(<i>R</i>)-1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)ure
H1337		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-methylisoindolin-5-yl)-4-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzenesulfonamid
H1338		1-(4-(((2-(2-methoxyethyl)isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H1339		1-(4-(((2-(cyanomethyl)isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure

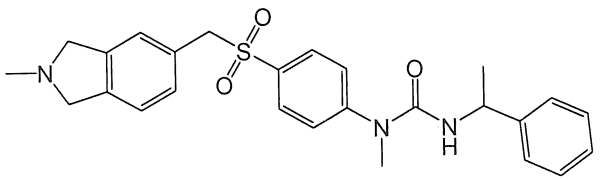
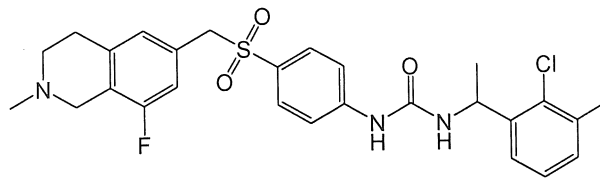
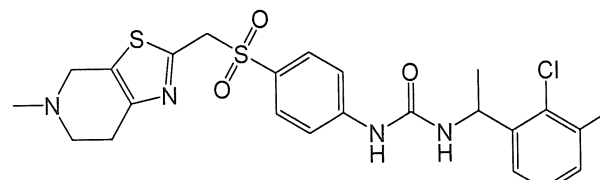
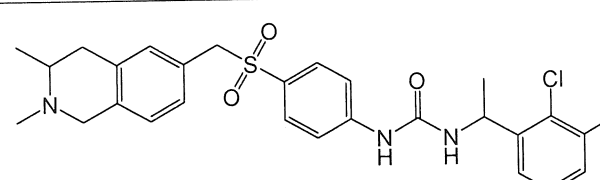
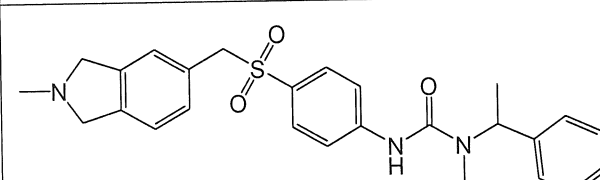
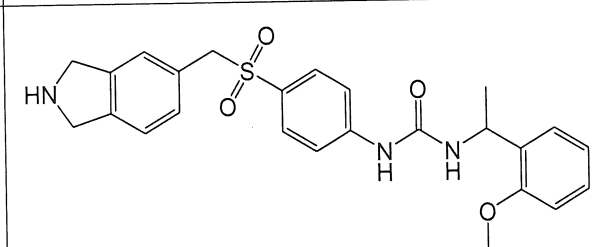
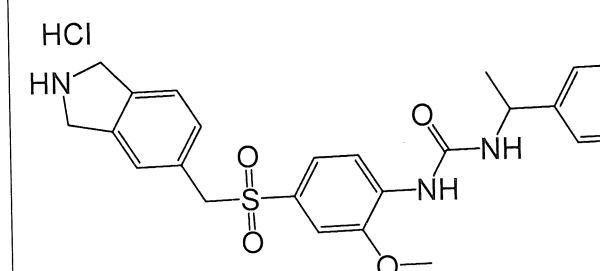
H1340		1-(1-phenylethyl)-3-(4-(((2-(trifluoromethyl)furan-3-yl)isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1341		1-(1-phenylethyl)-3-(4-(((2-(trifluoromethyl)furan-2-yl)methyl)isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1342		1-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1343		(R)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1344		1-(1-(2-chlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1345		1-(1-(2,3-difluorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1346		4-(3-(1-(2,3-difluorophenyl)ethyl)ureido)-N-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzenesulfonamide

H1347		4-(3-(1-(2-flophenyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzenesulfonamid
H1348		(<i>R</i>)-1-(4-(((5-methyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[2,3- <i>c</i>]pyrrol-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H1349		1-(2,3-diclobenzyl)-3-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1350		2-methyl-5-(((4-(3-(1-phenylethyl)ureido)phenyl)sulfonyl)methyl)isoindolin-2-oxit
H1351		(<i>R</i>)-1-(4-(((5-methyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[2,3- <i>c</i>]pyrrol-3-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H1352		(<i>S</i>)-4-(3-(1-(2,3-diclobenzyl)ethyl)ureido)- <i>N</i> -(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)benzenesulfonamid
H1353		1-(1-acetylindolin-3-yl)-3-(4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure

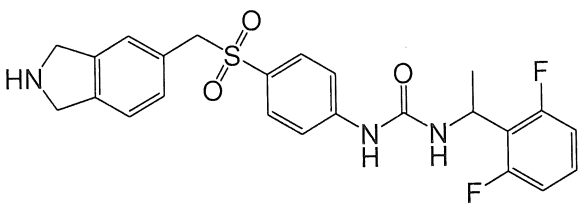
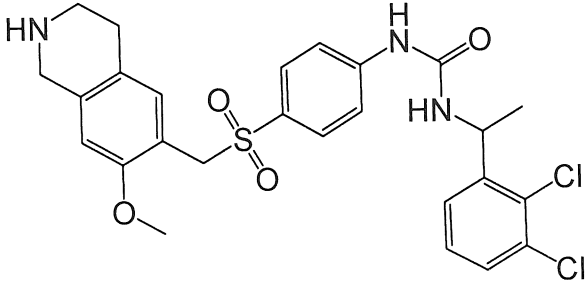
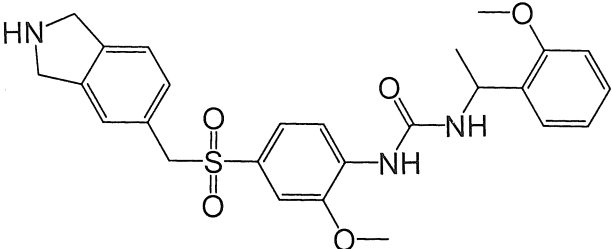
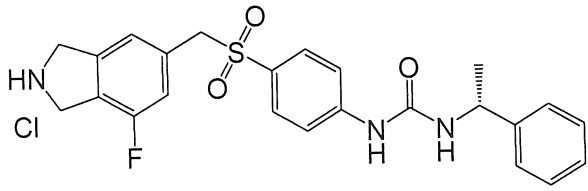
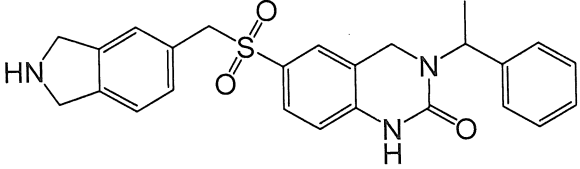
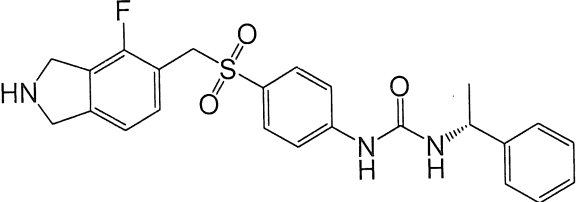
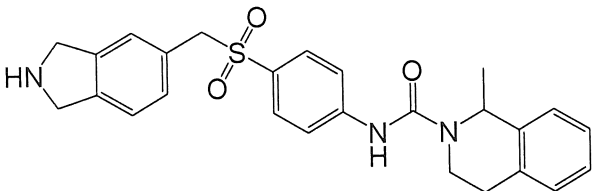
H1354		1-(1-acetylindolin-3-yl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1355		(<i>R</i>)-1-(4-(((7-fluoro-2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1356		(<i>R</i>)-1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1357		(<i>R</i>)-1-(1-phenylethyl)-3-(4-(((1,1,2-trimethylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1358		1-(indolin-3-yl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1359		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2-c]pyridin-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1360		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((4-(diethylamino)benzyl)sulfonyl)phenyl)urea

H1361		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((3-(diethylamino)propyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1362		4-(3-((<i>R</i>)-1-(2,3-dichlorophenyl)ureido)- <i>N</i> -(4-((<i>cis</i>)-3,5-dimethylpiperazin-1-yl)-2-methoxyphenyl)benzenesulfonamide
H1363		(<i>R</i>)-1-(4-(((4-fluoro-2-methylisoindol-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1364		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-aminopyrimidin-4-yl)-4-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)benzenesulfonamide
H1366		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((7-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1367		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((5-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1368		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

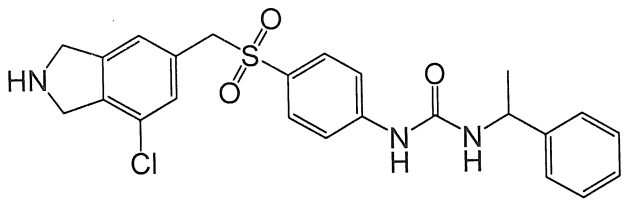
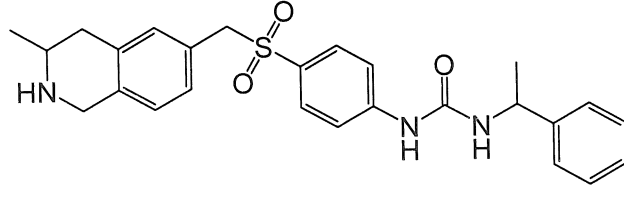
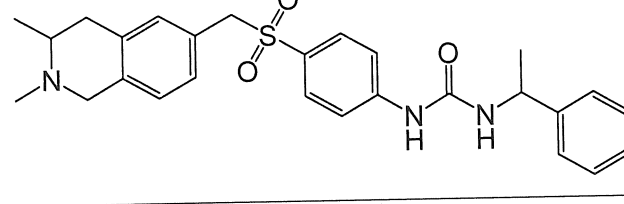
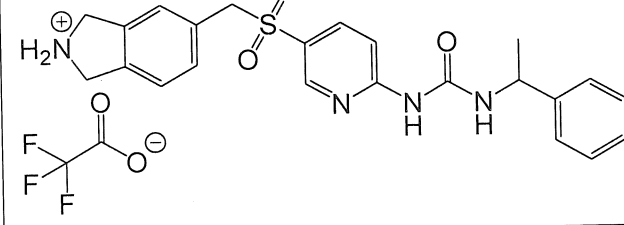
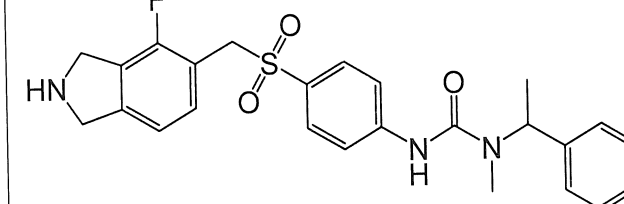
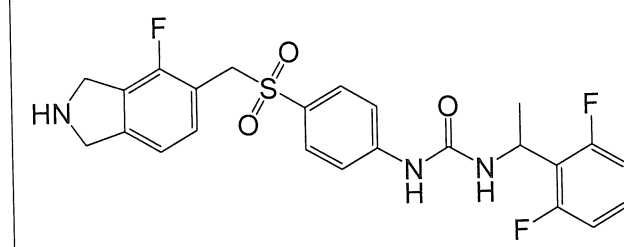
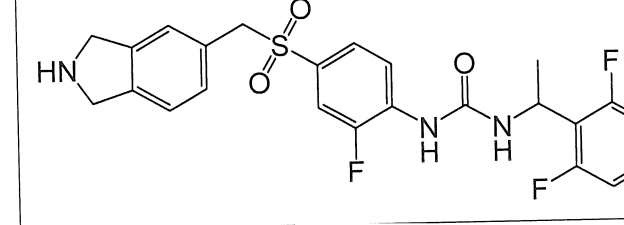
H1369		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((5-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1371		1-(4-(((4-(cyclopropylmethyl)amino)cyclohexyl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)urea
H1372		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4-(diethylamino)cyclohexyl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1373		1-(4-(((4-aminocyclohexyl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)urea
H1374		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((piperidin-3-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1375		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((1-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)piperidin-3-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1376		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((1-isopropylpiperidin-3-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

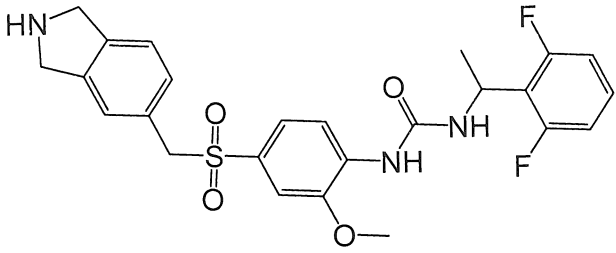
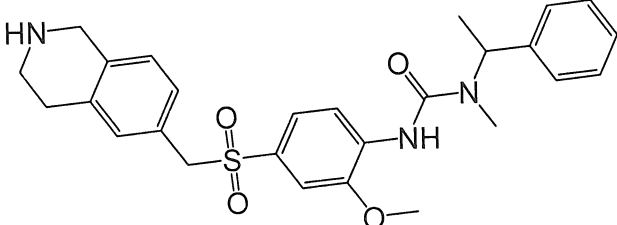
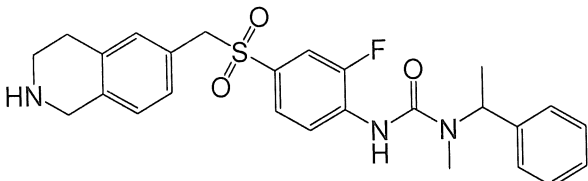
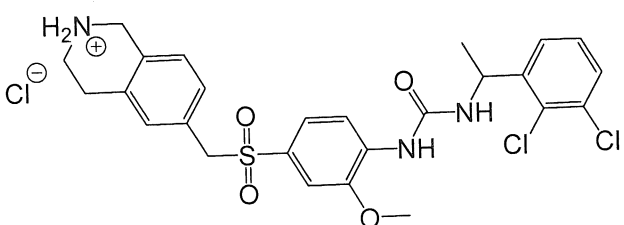
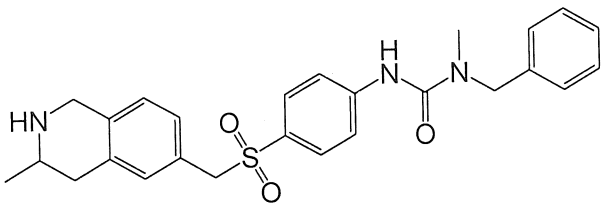
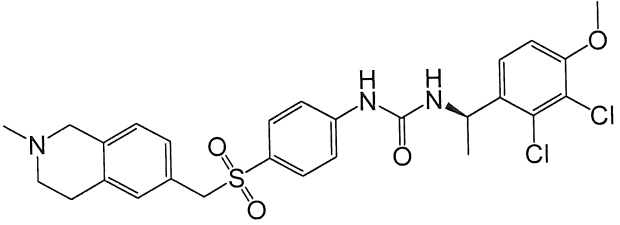
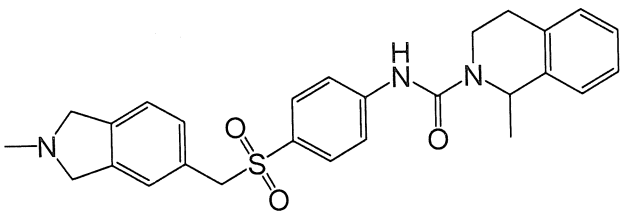
H1377		1-methyl-1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1378		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((8-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1379		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1380		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1381		1-methyl-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H1382		1-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2-methoxyphenyl)ethyl)urea
H1383		1-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

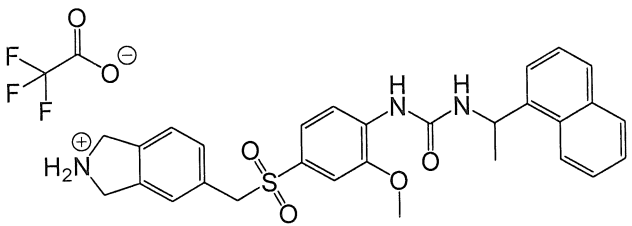
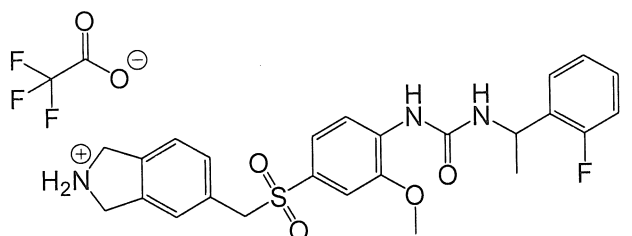
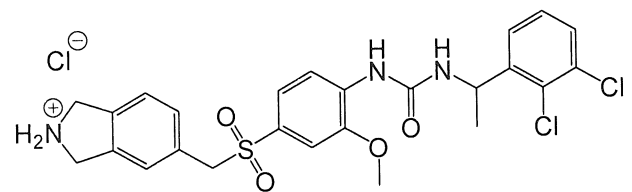
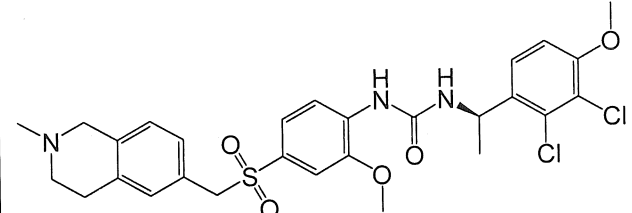
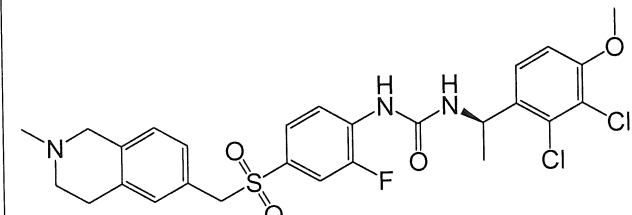
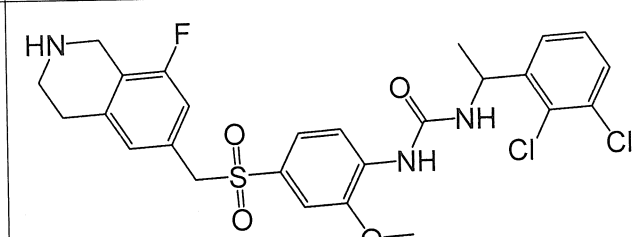
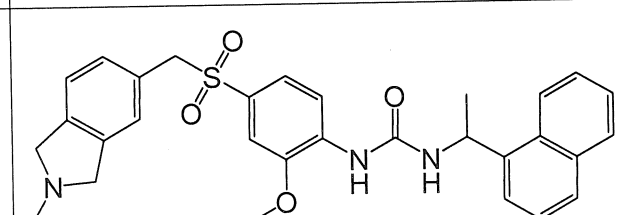
H1384		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1385		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1386		1-(2-methoxy-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1387		1-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1388		1-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1389		1-(2-fluoro-4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)urea
H1390		1-(2-fluoro-4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2-methoxyphenyl)ethyl)urea

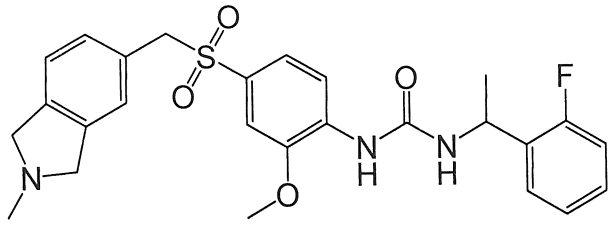
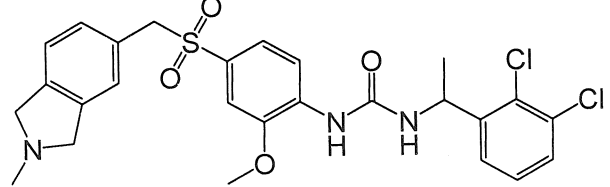
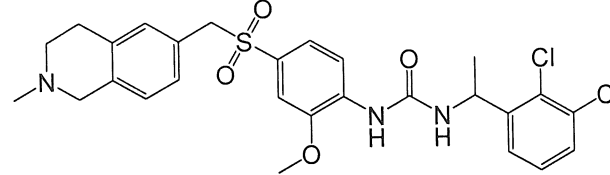
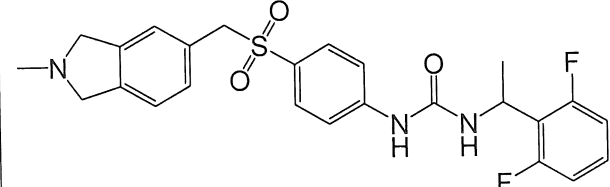
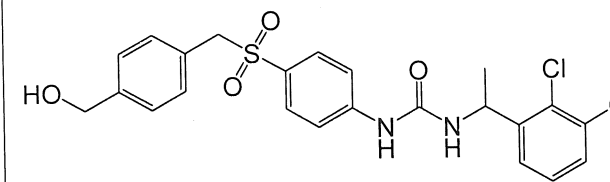
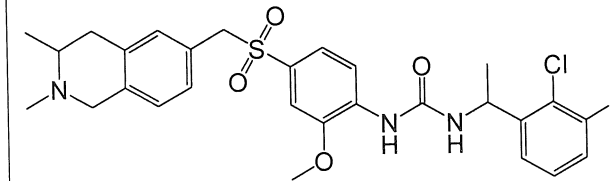
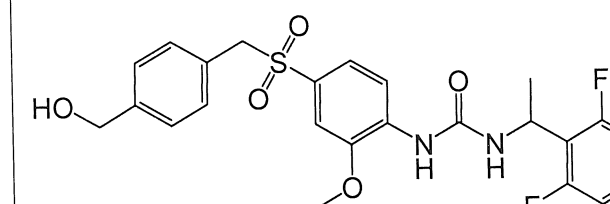
H1391		1-(1-(2,6-diflophenyl)etyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmetyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1392		1-(1-(2,3-diclophenyl)etyl)-3-(4-(((7-metoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1393		1-(4-((isoindolin-5-ylmetyl)sulfonyl)-2-metoxyphenyl)-3-(1-(2-metoxyphenyl)etyl)ure
H1394		(R)-1-(4-(((7-floisoindolin-5-yl)metyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenyletyl)ure
H1395		6-((isoindolin-5-ylmetyl)sulfonyl)-3-(1-phenyletyl)-3,4-dihydroquinazolin-2(1H)-on
H1396		(R)-1-(4-(((4-floisoindolin-5-yl)metyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenyletyl)ure
H1397		N-(4-((isoindolin-5-ylmetyl)sulfonyl)phenyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

H1398		3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)urea
H1399		3-(2-fluoro-4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)urea
H1400		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-fluoro-4-(((8-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1401		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-fluoro-4-(((3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1402		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-fluoro-4-(((3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methylurea
H1403		1-((S)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1404		1-(2,6-difluoro-4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

H1405		1-(4-(((7-chloroindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1406		1-(4-(((3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1407		1-(4-(((2,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1408		1-(5-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)pyridin-2-yl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1409		3-(4-(((4-fluoroindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)urea
H1410		1-(1-(2,6-difluorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4-fluoroindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1411		1-(1-(2,6-difluorophenyl)ethyl)-3-(2-fluoro-4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

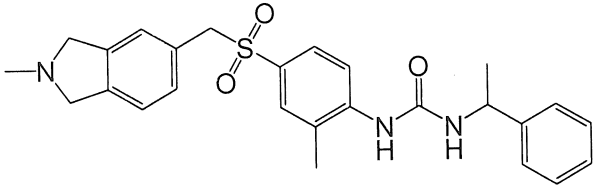
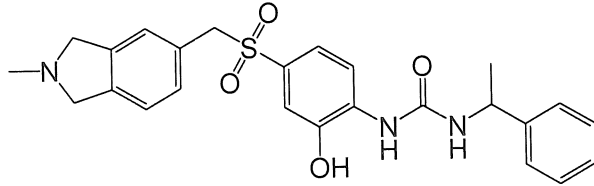
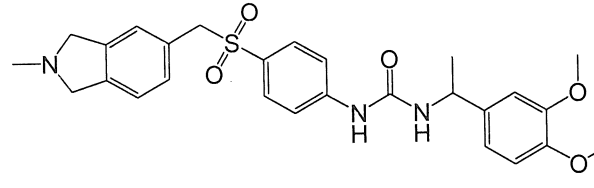
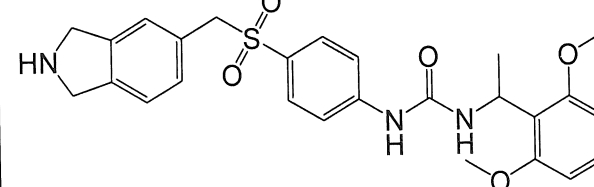
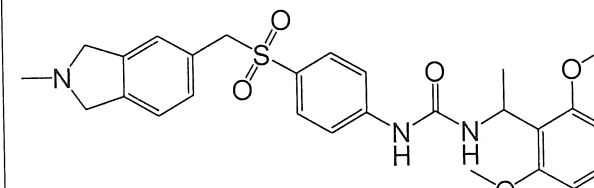
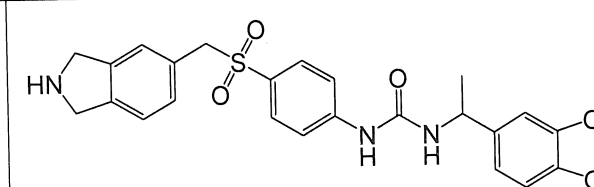
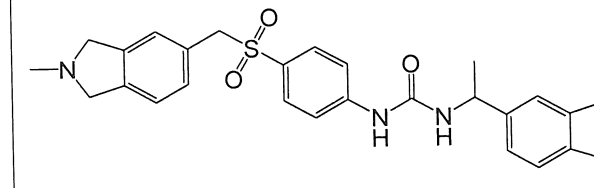
H1412		1-(1-(2,6-diflophenyl)etyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmetyl)sulfonyl)-2-metoxypheyl)ure
H1413		3-(2-metox-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)sulfonyl)pheyl)-1-metyl-1-(1-pheyletyl)ure
H1414		3-(2-flo-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)sulfonyl)pheyl)-1-metyl-1-(1-pheyletyl)ure
H1415		1-(1-(2,3-diclophenyl)etyl)-3-(2-metox-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)sulfonyl)pheyl)ure
H1416		1-benzyl-1-metyl-3-(4-(((3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)sulfonyl)pheyl)ure
H1417		(R)-1-(1-(2,3-diclo-4-metoxypheyl)etyl)-3-(4-(((2-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)metyl)sulfonyl)pheyl)ure
H1418		1-metyl-N-(4-(((2-metylisoindolin-5-yl)metyl)sulfonyl)pheyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxamit

H1419		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)ure
H1420		1-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)ure
H1421		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)ure
H1422		(R)-1-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1423		(R)-1-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(2-fluoro-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1424		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)ure
H1425		1-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)ure

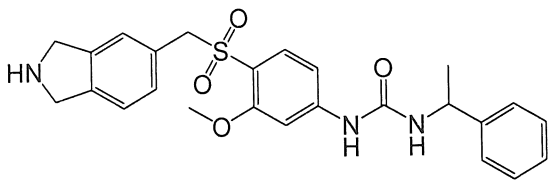
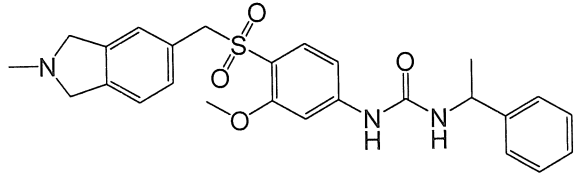
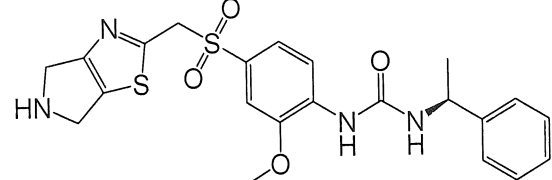
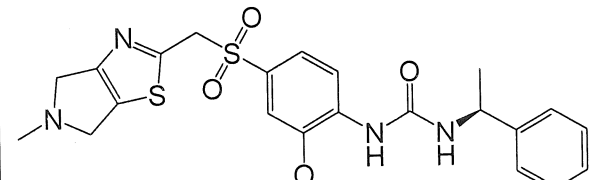
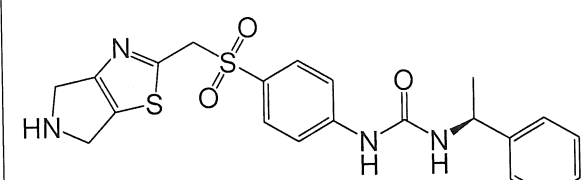
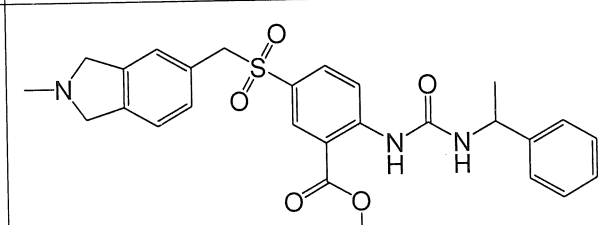
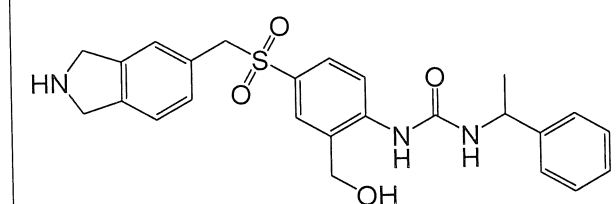
H1426		1-(1-(2-flophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1427		1-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1428		1-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1429		1-(1-(2,6-diflophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1430		1-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-3-(4-((4-(hydroxymethyl)benzyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1431		1-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-3-(4-(((2,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)urea
H1432		1-(1-(2,6-diflophenyl)ethyl)-3-(4-((4-(hydroxymethyl)benzyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)urea

H1433		1-(4-((4-(hydroxymethyl)benzyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1434		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((4-(hydroxymethyl)benzyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)urea
H1435		1-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-((4-(hydroxymethyl)benzyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)urea
H1436		1-(1-(2,6-difluorophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1437		1-(1-(2,6-difluorophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1438		1-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2-methoxyphenyl)ethyl)urea
H1439		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)urea

H1440		1-(4-(((2,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1441		1-(2-methoxy-4-(((3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1442		1-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)urea
H1443		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methylurea
H1444		1-(1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1445		1-(1-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1446		1-(1-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

H1447		1-(2-methyl-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1448		1-(2-hydroxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1449		1-(1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1450		1-(1-(2,6-dimethoxyphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1451		1-(1-(2,6-dimethoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1452		1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1453		1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

H1454		1-(1-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1455		1-(1-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1456		1-(2-chloro-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1457		2-(3-(4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ureido)-2-phenylacetamide
H1458		1-hydroxy-1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1459		methyl 5-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzoate
H1460		3-(2-hydroxy-4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)urea

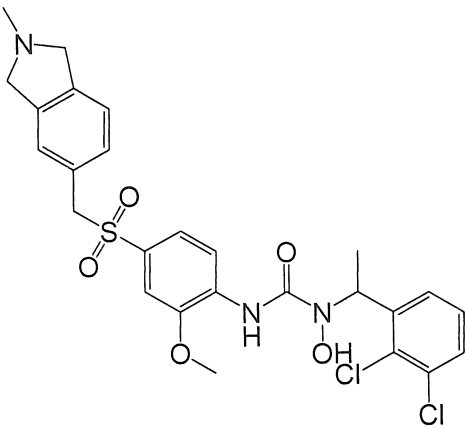
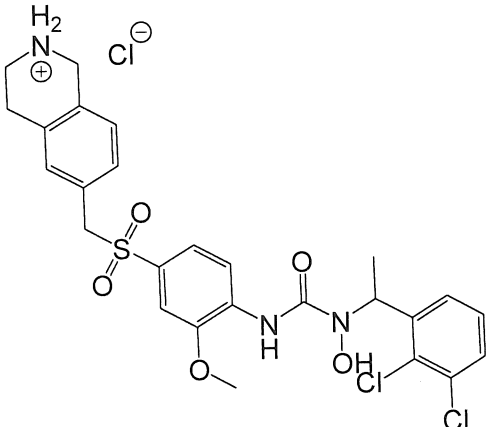
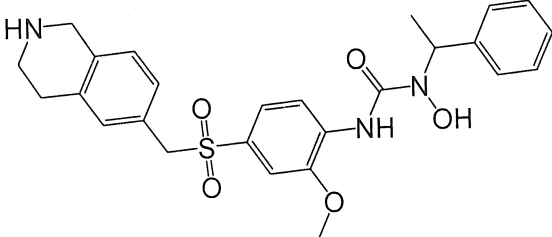
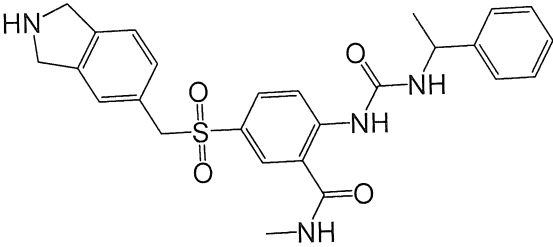
H1461		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-3-methoxyphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1462		1-(3-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1463		(S)-1-(4-(((5,6-dihydro-4H-pyrolo[3,4-d]thiazol-2-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1464		(S)-1-(2-methoxy-4-(((5-methyl-5,6-dihydro-4H-pyrolo[3,4-d]thiazol-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1465		(S)-1-(4-(((5,6-dihydro-4H-pyrolo[3,4-d]thiazol-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1466		methyl 5-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzoate
H1467		1-(2-(hydroxymethyl)-4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

H1468		1-(2-(hydroxymethyl)-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1469		6-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-3-(1-phenylethyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione
H1470		6-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-3-(1-phenylethyl)quinazolin-2,4(1H,3H)-dione
H1471		1-hydroxy-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H1472		1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H1473		1-hydroxy-1-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1474		3-(2-hydroxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)urea

H1475		1-(1-(3-chloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1476		1-(1-(3-chloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1477		1-(1-(3-chloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1478		1-(3-chloro-4-methoxybenzyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1479		N-(isoindolin-5-yl)-4-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzamide
H1480		N-(2-methylisoindolin-5-yl)-4-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzamide
H1481		(R)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

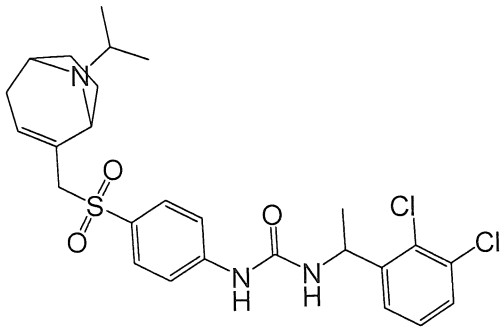
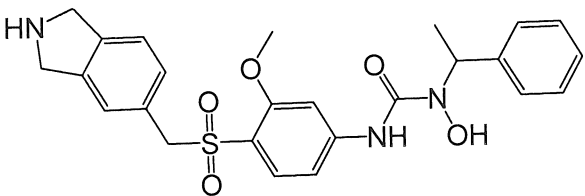
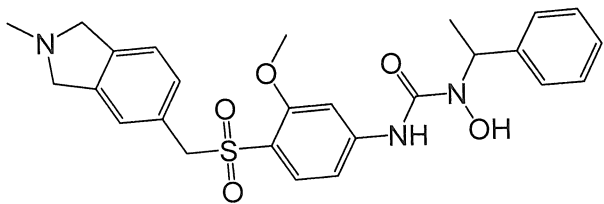
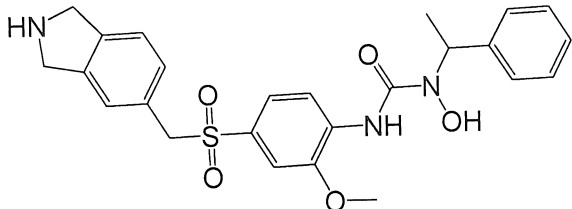
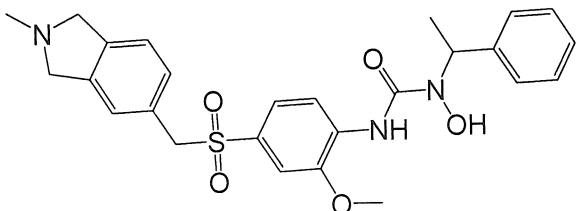
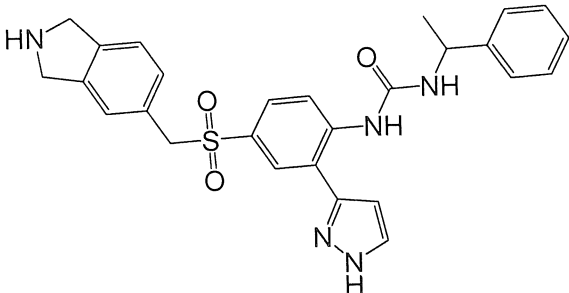
H1482		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonylphenyl)urea
H1483		1-((2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)methyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonylphenyl)urea
H1484		1-(2-cyclopropyl-4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonylphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1485		1-(2-bromo-4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonylphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1486		5-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzoic acid
H1487		1-(3-hydroxy-4-(((2-methylindolin-5-yl)methyl)sulfonylphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1488		1-(4-(((8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-yl)methyl)sulfonylphenyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)urea

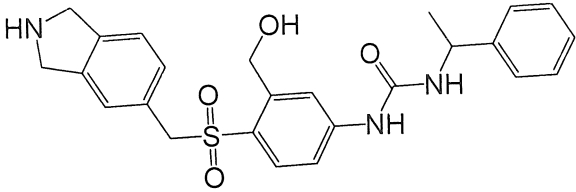
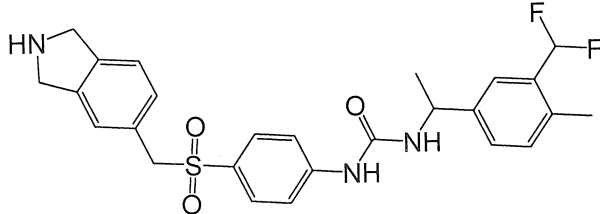
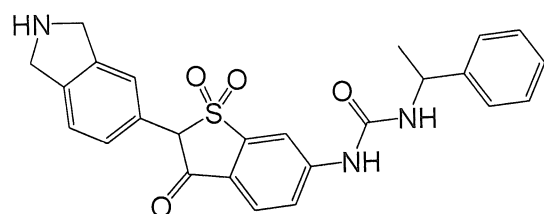
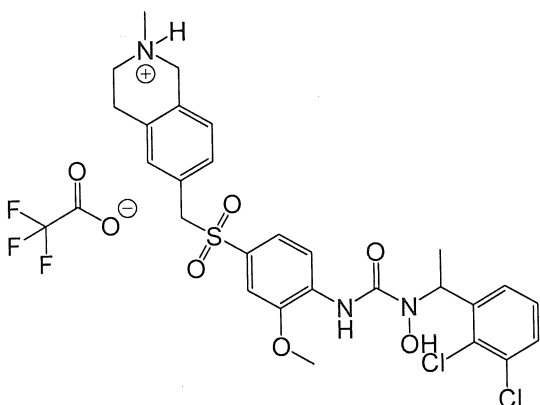
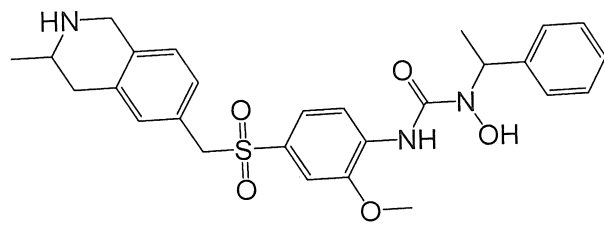
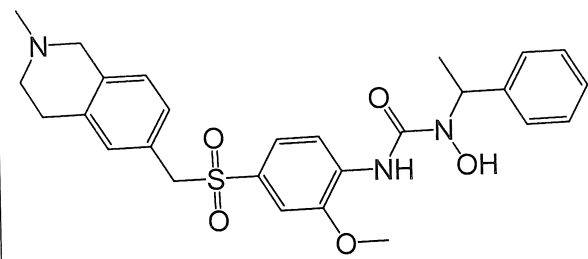
H1489		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((8-methyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-3-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1490		1-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1491		1-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1492		1-(3-fluoro-4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1493		1-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-3-methylphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1494		1-(3-chloro-4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1495		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)urea

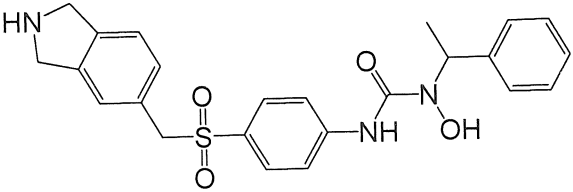
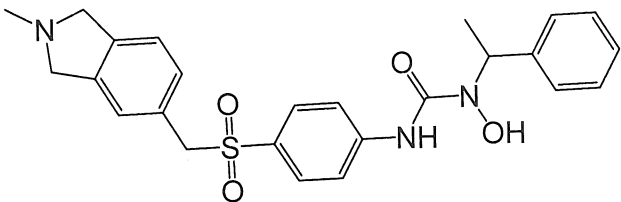
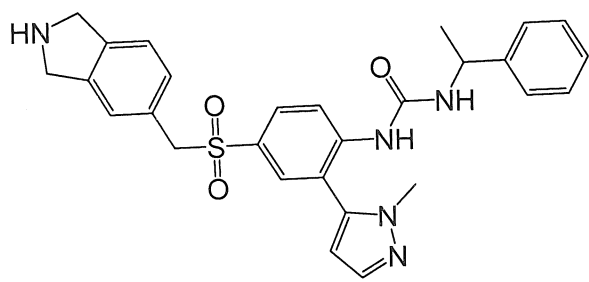
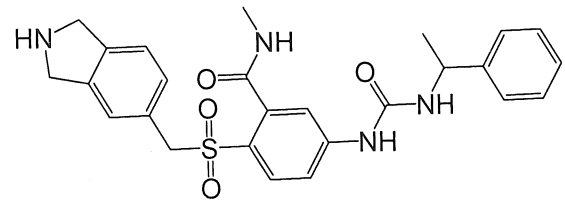
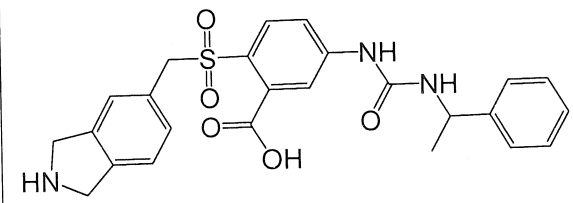
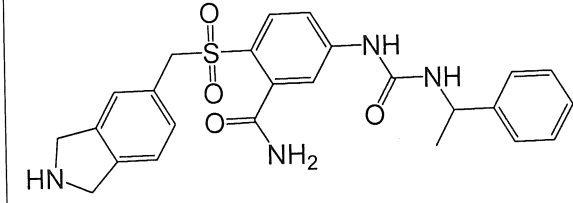
H1496		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1497		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1498		1-(1-phenylethyl)-1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)ure
H1499		5-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-N-methyl-2-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzamide

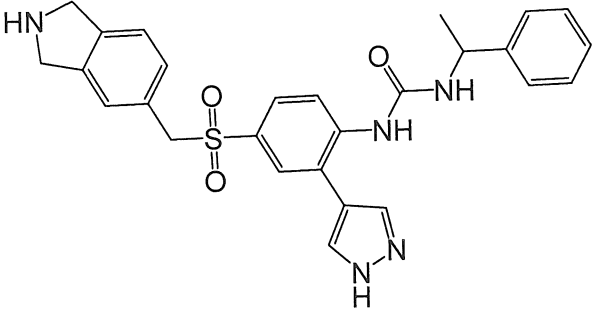
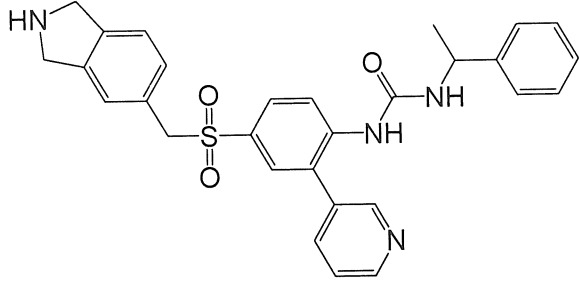
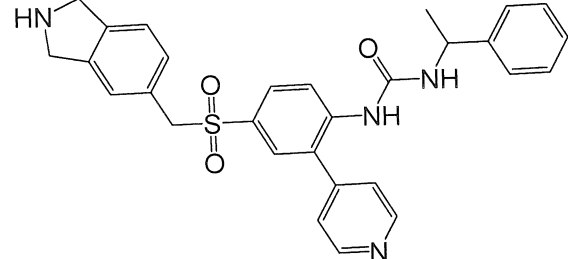
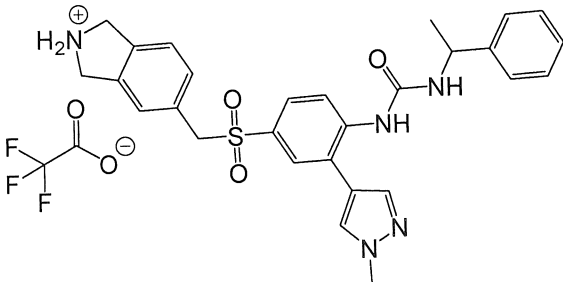
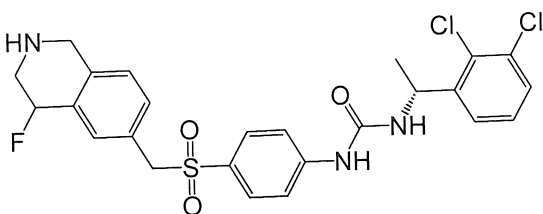
H1500		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-(oxazol-2-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1501		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-(oxazol-2-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1502		1-benzyl-1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1503		1-benzyl-1-hydroxy-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1504		1-(3-bromo-4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1505		methyl 2-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-5-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzoate
H1506		1-(3-cyclopropyl-4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

H1507		1-(4-(((isindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-3-(oxazol-2-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1508		1-(4-(((2-methylisindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-3-(oxazol-2-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1509		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(4-(((isindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1510		1-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(4-(((isindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-3-methoxyphenyl)urea
H1511		1-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(3-methoxy-4-(((2-methylisindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1512		1-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(((isindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1513		1-(4-(((8-acetyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)urea

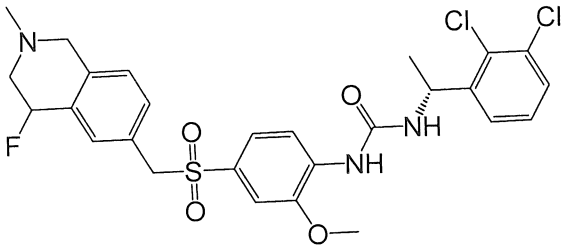
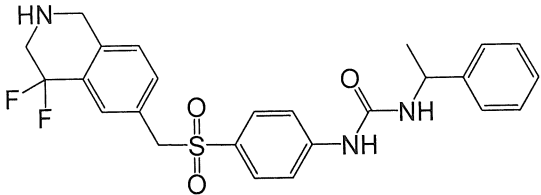
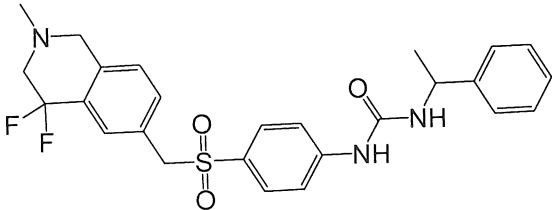
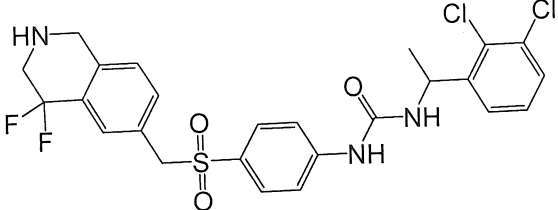
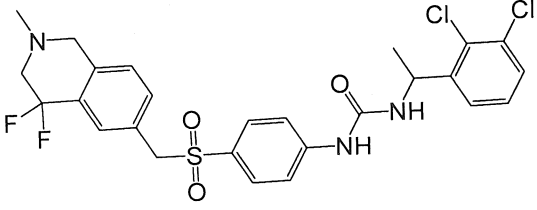
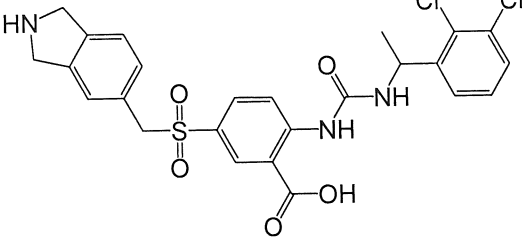
H1514		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((8-isopropyl-8-azabicyclo[3,2,1]oct-2-en-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1515		1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-3-methoxyphenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H1516		1-hydroxy-3-(3-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H1517		1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H1518		1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H1519		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

H1520		1-(3-(hydroxymethyl)-4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1521		1-(1-(3-(difluoromethyl)-4-methylphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1522		1-(2-(isoindolin-5-yl)-1,1-dioxido-3-oxo-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-6-yl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1523		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1524		1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-(((3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H1525		1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea

H1526		1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H1527		1-hydroxy-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H1528		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1529		2-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-N-methyl-5-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzamide
H1530		2-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-5-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzoic acid
H1531		2-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-5-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzamide

H1532		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1533		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-(pyridin-3-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1534		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-(pyridin-4-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1535		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H1537		1-((R)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

H1538		1-((R)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H1539		1-(4-(((4-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-((R)-1-phenylethyl)urea
H1540		1-(4-(((4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-((R)-1-phenylethyl)urea
H1541		2-(3-(1-phenylethyl)ureido)-5-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)benzoic acid
H1542		2-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)-5-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)benzoic acid
H1543		1-((R)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)urea

H1544		1-((R)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)ure
H1545		1-(4-(((4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H1546		1-(4-(((4,4-difluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H1547		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1548		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4,4-difluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H1549		2-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)-5-((isindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)benzoic acid

Ở các chỗ khác nhau trong bản mô tả, phần tử thể của hợp chất theo sáng chế được mô tả theo các nhóm hoặc khoảng. Được dự định cụ thể rằng sáng chế bao gồm mỗi và mọi tổ hợp con riêng của các thành phần của các nhóm và khoảng này. Ví dụ, thuật ngữ "C₁₋₆

alkyl" cụ thể được dự định mô tả một cách riêng rẽ methyl, ethyl, C₃ alkyl, C₄ alkyl, C₅ alkyl, và C₆ alkyl.

Đối với hợp chất theo sáng chế trong đó biến đổi xảy ra nhiều hơn một lần, mỗi biến đổi có thể là gốc khác được chọn từ nhóm Markush xác định biến đổi. Ví dụ, cấu trúc được mô tả có hai nhóm R mà đồng thời có mặt trên cùng hợp chất; hai nhóm R có thể biểu diễn các gốc khác nhau được chọn từ nhóm Markush được xác định cho R.

Còn được đánh giá cao rằng một số đặc tính nhất định của sáng chế, để làm rõ, được mô tả theo ngữ cảnh là các phương án riêng biệt, cũng có thể được đề xuất ở dạng kết hợp theo phương án đơn. Ngược lại, các đặc tính khác nhau của sáng chế mà, để ngắn gọn, được mô tả theo ngữ cảnh là phương án đơn, cũng có thể được đề xuất riêng hoặc theo tổ hợp con thích hợp bất kỳ.

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

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

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

Như được sử dụng ở đây, "haloalkyl" chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều phân tử thế halogen. Ví dụ nhóm haloalkyl bao gồm CF₃, C₂F₅, CHF₂, CCl₃, CHCl₂, C₂Cl₅, và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "hydroxylalkyl" chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều phân tử thế OH. Ví dụ nhóm hydroxyalkyl bao gồm CH₂OH, C₂H₄OH, C₃H₆OH, và tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "aryl" chỉ hydrocacbon thơm đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng dung hợp) như, ví dụ, phenyl, naphtyl, anthraxenyl, phenanthrenyl,

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

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

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

phenanthrolinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, 3,6-dihydropyridyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridyl, 1,2,5,6-tetrahydropyridyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridooxazol, pyridoimidazol, pyridothiazol, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrolinyl, 2H-pyrollyl, pyrolyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrazolyl, 6H-1,2,5-thia-diazinyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, thienyl, thienothiazolyl, thienooxazolyl, thienoimidazolyl, thiophenyl, triazinyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,2,5-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, xanthenyl, octahydro-isoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, oxazolidinyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidinyl, acridinyl, azoxinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzo-thiofuranyl, benzo-thiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, benzimidazolinyl, metylendioxyphenyl, morpholinyl, naphthyridinyl, decahydroquinolinyl, 2H,6H-1,5,2dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-*b*]tetrahydrofuran, furanyl, furazanyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, cromanyl, cromenyl, cinnolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indolinyl, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isocromanyl, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl, isothiazolyl và isoxazolyl. Các ví dụ khác của dị vòng bao gồm azetidin-1-yl, 2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl, piperidin-1-yl, piperazin-1-yl, pyrrolidin-1-yl, isoquinol-2-yl, pyridin-1-yl, 3,6-dihydropyridin-1-yl, 2,3-dihydroindol-1-yl, 1,3,4,9-tetrahydrocarbolin-2-yl, thieno[2,3-*c*]pyridin-6-yl, 3,4,10,10a-tetrahydro-1H-pyrazino[1,2-*a*]indol-2-yl, 1,2,4,4a,5,6-hexahydro-pyrazino[1,2-*a*]quinolin-3-yl, pyrazino[1,2-*a*]quinolin-3-yl, diazepan-1-yl, 1,4,5,6-tetrahydro-2H-benzo[*f*]isoquinolin-3-yl, 1,4,4a,5,6, 10b-hexahydro-2H-benzo[*f*]isoquinolin-3-yl, 3,3a,8,8a-tetrahydro-1H-2-azaxyclopenta[*a*]inden-2-yl, và 2,3,4,7-tetrahydro-1H-azepin-1-yl, azepan-1-yl.

Như được sử dụng ở đây, nhóm "heteroaryl" dùng để chỉ dị vòng thơm có ít nhất một thành phần vòng nguyên tử khác loại như sulfua, oxy, hoặc nitơ. Nhóm heteroaryl bao gồm hệ đơn vòng và đa vòng (ví dụ, có 2, 3 hoặc 4 vòng dung hợp). Ví dụ của nhóm

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Như được sử dụng ở đây "oxo" chỉ =O.

Hợp chất mô tả ở đây có thể bất đối (ví dụ, có một hoặc nhiều nguyên tử cacbon bất đối xứng). Việc mô tả hợp chất mà không ghi rõ hóa học lập thể của nó được dự định sẽ bắt giữ hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể cũng như mỗi chất đồng phân lập thể riêng được bao phủ trong loại.

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

Cụm từ "được dụng" được dùng ở đây để dùng để chỉ hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều mà, trong phạm vi của đánh giá y học âm thanh, thích hợp để sử dụng khi tiếp xúc với mô của con người và động vật mà không có độc tính, kích thích, đáp ứng dị ứng quá mức, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, xứng với tỷ lệ kích thích ích/nguy cơ có lý.

Sáng chế cũng bao gồm muối được dụng của hợp chất mô tả ở đây. Như được sử dụng ở đây, "muối được dụng" chỉ dẫn xuất của hợp chất được mô tả trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách chuyển đổi gốc axit hoặc bazơ sang dạng muối của nó. Ví dụ của muối được dụng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, muối khoáng hoặc axit hữu cơ của

phần dư bazơ như amin; muối kiềm hoặc hữu cơ của phần dư axit như axit carboxylic; và tương tự. Muối được dụng theo sáng chế bao gồm muối không độc thông thường hoặc muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc được tạo thành, ví dụ, từ axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Muối được dụng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa gốc bazơ hoặc axit bằng phương pháp hóa học thông thường. Nhìn chung, muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của hợp chất này phản ứng với lượng hệ số tỷ lệ lượng của bazơ hoặc axit phù hợp trong nước hoặc dung môi hữu cơ, hoặc hỗn hợp của hai; nhìn chung, môi trường không có nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc axetonitril được ưu tiên. Danh mục muối thích hợp được tìm thấy ở Remington's Dược Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 và Journal of Dược Science, 66, 2 (1977), mỗi tài liệu được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Tổng hợp

Hợp chất có công thức (I), (II), (III) (IV) (và các hợp chất được mô tả khác), hoặc muối được dụng hoặc sản phẩm cộng của chúng, có thể được điều chế bằng phương pháp như được minh họa bởi ví dụ được mô tả ở phần "ví dụ", cùng với phương pháp tổng hợp đã biết trong lĩnh vực hóa học hữu cơ, hoặc các biến đổi và dẫn xuất mà quen thuộc với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các phản ứng để điều chế hợp chất theo sáng chế có thể được tiến hành ở dung môi thích hợp mà có thể được chọn dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Dung môi thích hợp về cơ bản có thể không phản ứng với nguyên liệu ban đầu (chất gây phản ứng), hợp chất trung gian, hoặc sản phẩm ở nhiệt độ mà phản ứng được tiến hành ở đó, ví dụ, nhiệt độ mà có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ kết đông của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng đã nêu có thể được tiến hành theo một dung môi hoặc hỗn hợp của nhiều hơn một dung môi. Phụ thuộc vào bước phản ứng cụ thể, dung môi thích hợp cho bước phản ứng cụ thể có thể được chọn.

Việc điều chế hợp chất theo sáng chế có thể bao gồm bảo vệ và giải bảo vệ các nhóm hóa học khác nhau. Nhu cầu bảo vệ và giải bảo vệ, và lựa chọn nhóm bảo vệ phù hợp có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Hóa học của

nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy, ví dụ, ở T.W. Green and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999), được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Phản ứng có thể được theo dõi theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, việc tạo thành sản phẩm có thể được theo dõi bằng biện pháp quang phổ, như phép nghiên cứu phổ hồng ngoại phép đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^1H hoặc ^{13}C), phép phổ quang kế (ví dụ, UV nhìn thấy), hoặc phép đo phổ khối, hoặc bằng sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng.

Dược phẩm

Dược phẩm để ngăn ngừa và/hoặc điều trị đối tượng còn được đề xuất chứa lượng hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức I, hoặc muối dược dụng của chúng, và một hoặc nhiều tá dược dược dụng.

Tá dược "dược dụng" là tá dược mà được mong muốn về mặt sinh học hoặc khác, tức là, vật liệu có thể được dùng cho đối tượng mà không gây tác dụng sinh học không mong muốn bất kỳ hoặc tương tác theo cách có hại với các thành phần khác bất kỳ của dược phẩm trong đó nó được chứa. Chất mang có thể được chọn để tối thiểu hóa suy giảm bất kỳ về thành phần hoạt động và tối thiểu hóa tác dụng phụ bất kỳ ở đối tượng, như đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực. Chất mang có thể là chất rắn, lỏng, hoặc cả hai.

Hợp chất được mô tả có thể được dùng theo đường thích hợp bất kỳ, tốt hơn là ở dạng dược phẩm được làm thích ứng với đường này, và ở liều hiệu quả để điều trị hoặc ngăn ngừa được dự định. Hợp chất và chế phẩm có hoạt tính, ví dụ, có thể được sử dụng bằng đường miệng, trực tràng, ngoài đường tiêu hóa, mắt, hít, hoặc tại chỗ. Cụ thể là, việc sử dụng có thể là miếng dán trên da, dung dịch hít, thụt, theo đường kết mạc, thuốc nhỏ mắt, thuốc nhỏ tai, phế nang, mũi, trong mũi, âm đạo, trong âm đạo, qua âm đạo, mắt, trong mắt, qua mắt, sử dụng bằng đường tiêu hóa, sử dụng bằng đường miệng, trong miệng, qua miệng, đường ruột, trực tràng, trong trực tràng, qua trực tràng, tiêm, dịch truyền, sử dụng bằng đường tĩnh mạch, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong não, trong tâm thất, trong não thất, trong tim, dưới da, trong xương, trong chân bì, trong vỏ, trong màng bụng, trong bàng

quang, trong hang mũi, trong tủy sống, trong mắt, trong sọ, qua da, qua màng nhầy, qua mũi, hít, trong bể, ngoài màng cứng, quanh màng cứng, trong thể kính, v.v.

Chất mang thích hợp và chế phẩm của chúng được mô tả ở Remington: The Science and Practice of Pharmacy (19th ed.) ed. A.R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1995. Việc sử dụng bằng đường miệng dạng liều rắn có thể, ví dụ, có mặt ở đơn vị riêng biệt, như viên nang cứng hoặc mềm, viên, viên nhện, viên thuốc hình thoi, hoặc viên nén, mỗi liều chứa lượng định trước của ít nhất một hợp chất hoặc chế phẩm được bộc lộ. Theo một số phương án, việc sử dụng bằng đường miệng có thể ở dạng bột hoặc hạt. Theo một số phương án, dạng liều sử dụng bằng đường miệng là dưới lưỡi, như, ví dụ, viên thuốc hình thoi. Ở dạng liều rắn này, hợp chất có công thức I thường được kết hợp với một hoặc nhiều chất bổ trợ. Viên nang hoặc viên nén này có thể chứa chế phẩm giải phóng có kiểm soát. Đối với viên nang, viên nén, và viên, dạng liều cũng có thể chứa chất đệm hoặc có thể được bào chế với lớp bao tan trong ruột.

Theo một số phương án, việc sử dụng bằng đường miệng có thể ở dạng liều lỏng. Dạng liều lỏng để sử dụng bằng đường miệng bao gồm, ví dụ, nhũ tương, dung dịch, huyền phù, siro, và cồn ngọt được dụng chứa chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực (ví dụ, nước). Chế phẩm này cũng có thể chứa chất bổ trợ, như chất thấm ướt, nhũ hóa, tạo huyền phù, hương liệu (ví dụ, chất làm ngọt), và/hoặc làm thơm.

Theo một số phương án, chế phẩm được mô tả có thể chứa dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa. "Việc dùng ngoài đường tiêu hóa" bao gồm, ví dụ, tiêm dưới da, tiêm sử dụng bằng đường tĩnh mạch, trong màng bụng, tiêm trong cơ, tiêm trong xương ức, và dịch truyền. Chế phẩm tiêm (ví dụ, huyền phù có dầu hoặc có nước tiêm vô trùng) có thể được bào chế theo kỹ thuật đã biết sử dụng chất thấm ướt, phân tán, và/hoặc chất tạo huyền phù thích hợp. Thông thường, lượng phù hợp của chất mang được dụng được sử dụng trong chế phẩm để tạo ra đẳng trương chế phẩm. Ví dụ của chất mang được dụng bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nước muối, dung dịch Ringer và dung dịch dextroza. Các tá dược có thể chấp nhận khác bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, chất gây lắng, chất pha loãng, chất đệm, chất bảo quản, hoạt chất bề mặt và tương tự.

Theo một số phương án, chế phẩm được mô tả có thể chứa dạng liều dùng khu trú. "Việc dùng khu trú" bao gồm, ví dụ, sử dụng qua da, như qua tấm dán qua da hoặc thiết bị liệu pháp ion hóa, sử dụng trong mắt, hoặc sử dụng theo đường trong mũi hoặc xông hít. Chế phẩm cho việc dùng khu trú cũng bao gồm, ví dụ, gel, khí dung, thuốc bôi dẽo, và kem dùng khu trú. Chế phẩm dùng khu trú có thể bao gồm hợp chất mà tăng cường hấp thụ hoặc thâm nhập thành phần hoạt động qua da hoặc các khu vực bệnh khác. Khi hợp chất và chế phẩm được dùng bằng thiết bị qua da, việc sử dụng sẽ được thực hiện sử dụng tấm dán kiểu bể chứa và màng xốp hoặc loại chất nền rắn. Chế phẩm điển hình cho mục đích này bao gồm gel, hydrogel, thuốc lỏng, dung dịch, kem, thuốc bôi dẽo, bột rắc, băng, bột, màng, tấm dán da, viên nhện, viên cấy, vật liệu xốp, sợi, băng cuộn và chế phẩm dạng vi nhũ tương. Liposom cũng có thể được sử dụng. Chất mang điển hình bao gồm rượu, nước, dầu khoáng, petrolatum lỏng, petrolatum trắng, glycerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Chất tăng cường thâm nhập có thể được kết hợp--xem, ví dụ, J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, by Finnin and Morgan (October 1999).

Chế phẩm thích hợp cho việc dùng khu trú ở mắt bao gồm, ví dụ, thuốc nhỏ mắt trong đó hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất mang thích hợp. Chế phẩm điển hình thích hợp để sử dụng ở mắt hoặc tiền triệu có thể ở dạng thuốc nhỏ huyền phù micron hóa hoặc dung dịch trong nước muối đẳng trương, được điều hòa độ pH, vô trùng. Các chế phẩm khác thích hợp để sử dụng ở mắt và tiền triệu bao gồm thuốc bôi dẽo, viên cấy thoái biến sinh học (ví dụ vật liệu xốp gel hấp thụ được, collagen) và không thoái biến sinh học (ví dụ silicon), viên nhện, thủy tinh thể và hệ hạt hoặc nang, như niosom hoặc liposom. Polyme như axit polyacrylic liên kết ngang, rượu polyvinyl, axit hyaluronic, xenluloza polyme, ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hoặc metyl xenluloza, hoặc heteropolysaccarit polyme, ví dụ, gelan gum, có thể được kết hợp cùng với chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Chế phẩm này cũng có thể được cấp bằng liệu pháp ion hóa.

Các nguyên liệu chất mang khác và chế độ sử dụng đã biết trong lĩnh vực dược cũng có thể được sử dụng. Dược phẩm được mô tả có thể được điều chế bằng kỹ thuật dược học đã được biết bất kỳ, như quá trình sử dụng và bào chế hiệu quả. Các dựa trên trên đây đối

với vấn đề chế phẩm hiệu quả và quá trình sử dụng đã được biết trong lĩnh vực và được mô tả ở sách giáo khoa chuẩn. Việc bào chế thuốc được mô tả ở, ví dụ, Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975; Liberman, et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; và Kibbe, et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3^{sup}.rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Hợp chất được mô tả có hiệu quả, một mình hoặc ở dạng kết hợp với các chất điều trị bệnh khác, để điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng hoặc trạng thái bệnh khác nhau. Việc sử dụng hai hoặc nhiều hợp chất "ở dạng kết hợp" có nghĩa là hai hợp chất được dùng đủ gần ở thời gian mà sự có mặt của một hợp chất làm thay đổi tác dụng sinh học của hợp chất kia. Hai hoặc nhiều hợp chất có thể được dùng đồng thời, cùng lúc hoặc liên tục.

Sáng chế đề xuất được phẩm chứa lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của chúng; và chất mang hoặc tá dược lỏng được dụng. Các chế phẩm này có thể còn chứa chất bổ sung. Các chế phẩm này hữu ích để điều biến hoạt động của thụ thể ghrelin, vì vậy cải thiện việc ngăn ngừa và điều trị bệnh ở người liên quan đến thụ thể ghrelin như bệnh béo phì và/hoặc rối loạn chuyển hóa.

Hợp chất và chế phẩm được mô tả ở trên hữu ích để ức chế, làm giảm, ngăn ngừa, và/hoặc điều trị bệnh mà được điều biến về mặt sinh lý bệnh bằng thụ thể ghrelin.

Các bệnh được điều biến bởi thụ thể ghrelin bao gồm bệnh béo phì, bệnh đái tháo đường và chứng lạm dụng chất gây nghiện. Lượng điều trị bệnh hiệu quả của hợp chất được mô tả trong bản mô tả này có thể thay đổi lớn phụ thuộc vào phụ thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh, độ tuổi và tình trạng sức khỏe tương đối của đối tượng, hoạt lực của hợp chất được sử dụng và các yếu tố khác. Lượng cho hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức I có thể nằm trong khoảng từ 0,01 microgam trong mỗi Kg ($\mu\text{g/Kg}$) khối lượng cơ thể trong một ngày đến khoảng 100 mg/Kg khối lượng cơ thể trong một ngày.

Xác định các thuật ngữ

Trong toàn bộ bản mô tả này, nhiều công bố đơn khác nhau được dẫn chiếu. Phần mô tả của công bố đơn này được kết hợp toàn bộ vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn để

mô tả đầy đủ hơn tình trạng kỹ thuật được sáng chế đề cập. Các tài liệu viện dẫn đã nêu được kết hợp riêng rẽ và cụ thể bằng cách viện dẫn đến nội dung của các tài liệu được bàn luận.

1. A, an, the

Như được sử dụng trong bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo, dạng số ít bao gồm cả các dạng viện dẫn số nhiều trừ khi nội dung cụ thể chỉ rõ các nghĩa khác. Do đó, ví dụ, viện dẫn đến “chất mang dược lý” bao gồm hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất mang này, và các chất tương tự.

2. Ký hiệu viết tắt

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

3. Khoảng

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

4. Chứa

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

5. Chất chủ vận thụ thể ghrelin

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

6. Chất đối vận thụ thể ghrelin

Chất đối vận thụ thể ghrelin là phân tử bất kỳ liên kết và ức chế hoạt động của thụ thể ghrelin.

7. Chất chủ vận ngược thụ thể ghrelin

Chất chủ vận ngược thụ thể ghrelin là phân tử bất kỳ mà liên kết và giảm hoạt động của thụ thể ghrelin dưới mức cơ bản hoặc mức nền.

8. Được trung gian về mặt sinh lý bệnh bằng thụ thể ghrelin

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

9. Tác động chủ vận

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

10. Tác động đối kháng

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

11. Tác động chủ vận ngược

Tác động chủ vận ngược chỉ tác dụng liên kết của phân tử với thụ thể mà dẫn đến giảm hoạt động cơ bản của thụ thể.

12. Điều biến

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

13. Tùy ý

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

14. Hoặc

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

15. Công bố đơn

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

16. Đối tượng

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

vật lưỡng cư, cá, và con vật bất kỳ khác. Đối tượng có thể là động vật có vú như động vật linh trưởng hoặc người. Đối tượng này cũng có thể không phải là người.

17. Điều trị

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" nghĩa là quản lý tình trạng sức khỏe của bệnh nhân với ý định cứu chữa, cải thiện, ổn định, hoặc ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn. Các thuật ngữ này bao gồm điều trị tích cực, tức là, việc điều trị được định hướng cụ thể để cải thiện bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn, và còn bao gồm việc điều trị nguyên nhân gây bệnh, tức là, việc điều trị định hướng để loại bỏ tác nhân gây bệnh của bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn liên quan. Các thuật ngữ này có thể có nghĩa là các triệu chứng của các bệnh đang mắc phải được làm giảm, và/hoặc một hoặc nhiều nguyên nhân hoặc cơ chế trong tế bào, sinh lý, hoặc sinh hóa gây ra các triệu chứng này được làm giảm. Nên hiểu rằng, việc làm giảm, như được sử dụng trong ngữ cảnh này, có nghĩa là giảm so với trạng thái bệnh, bao gồm cả trạng thái bệnh ở cấp độ phân tử, không chỉ là trạng thái sinh lý của bệnh. Trong một số trường hợp, việc điều trị có thể gây hại một cách vô ý. Ngoài ra, các thuật ngữ này bao gồm việc điều trị giảm nhẹ, tức là, việc điều trị được thiết kế để làm giảm các triệu chứng thay vì chữa trị bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn; việc điều trị ngăn ngừa, tức là, điều trị được định hướng để giảm thiểu hoặc ức chế một phần hoặc ức chế toàn bộ quá trình phát triển của bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn liên quan; và điều trị hỗ trợ, tức là, sử dụng việc điều trị này để hỗ trợ cho một liệu pháp cụ thể khác được định hướng để cải thiện bệnh, tình trạng bệnh lý, hoặc rối loạn liên quan. Các thuật ngữ này bao gồm cả việc điều trị nhằm mục đích cứu chữa hoặc làm dịu bớt và việc điều trị nhằm mục đích ngăn ngừa. Việc điều trị này có thể được thực hiện cấp tính hoặc lâu dài. Nên hiểu rằng, việc điều trị có thể làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng hoặc đặc tính ít nhất là 5% 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 99%, 99,9%, 99,99%, 100%, so với đối chứng. Trong ngữ cảnh mô tả các thuật ngữ này, việc chỉ ngăn chặn khả năng của hợp chất hoặc chế phẩm (như hợp chất và chế phẩm được bộc lộ) trong việc ngăn ngừa bệnh được nhận biết ở đây ở bệnh nhân được chẩn đoán là có bệnh hoặc người có nguy cơ phát triển bệnh này. Trong ngữ cảnh này, việc ngăn ngừa bao gồm việc trì hoãn sự khởi phát của bệnh so với đối chứng. Các thuật ngữ này không yêu cầu

rằng, việc điều trị thực tế phải có hiệu quả để tạo ra kết quả bất kỳ được dự định. Các kết quả được dự định này là đủ.

18. Cho hiệu quả điều trị bệnh

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

19. Độc tính

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

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

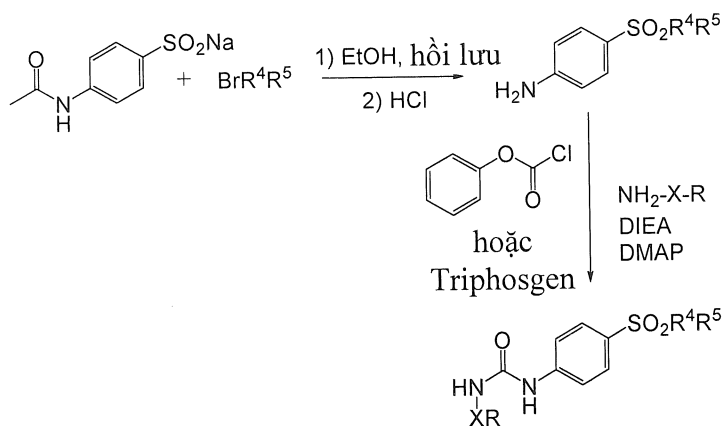
Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây là các ví dụ về việc điều chế hợp chất có công thức (I), (II), (III) và (IV). Các ví dụ này được dự định chỉ làm ví dụ và không được dự định giới hạn sáng chế.

Sơ đồ tổng hợp chung

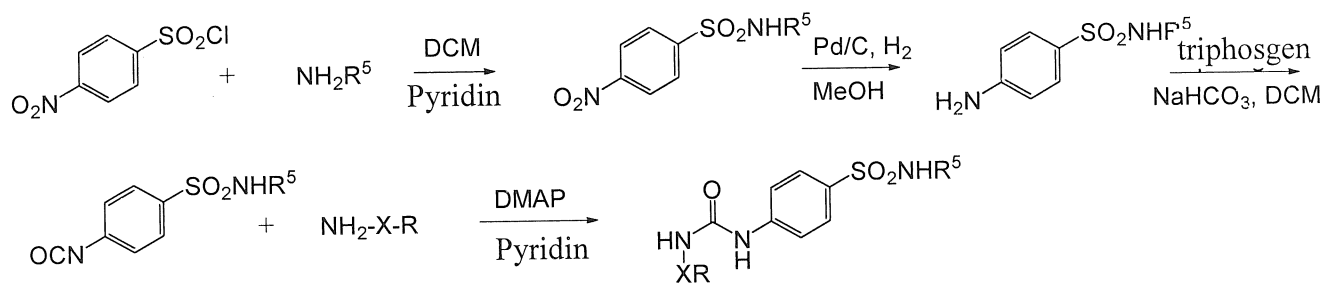
Sơ đồ A

Sơ đồ A tạo thành sơ đồ đại diện để tổng hợp hợp chất theo sáng chế (trong đó R, R⁴ và R⁵ được xác định ở đây và trong đó R⁴ là CH₂) từ trung gian natri 4-axetamidobenzenesulfinat.



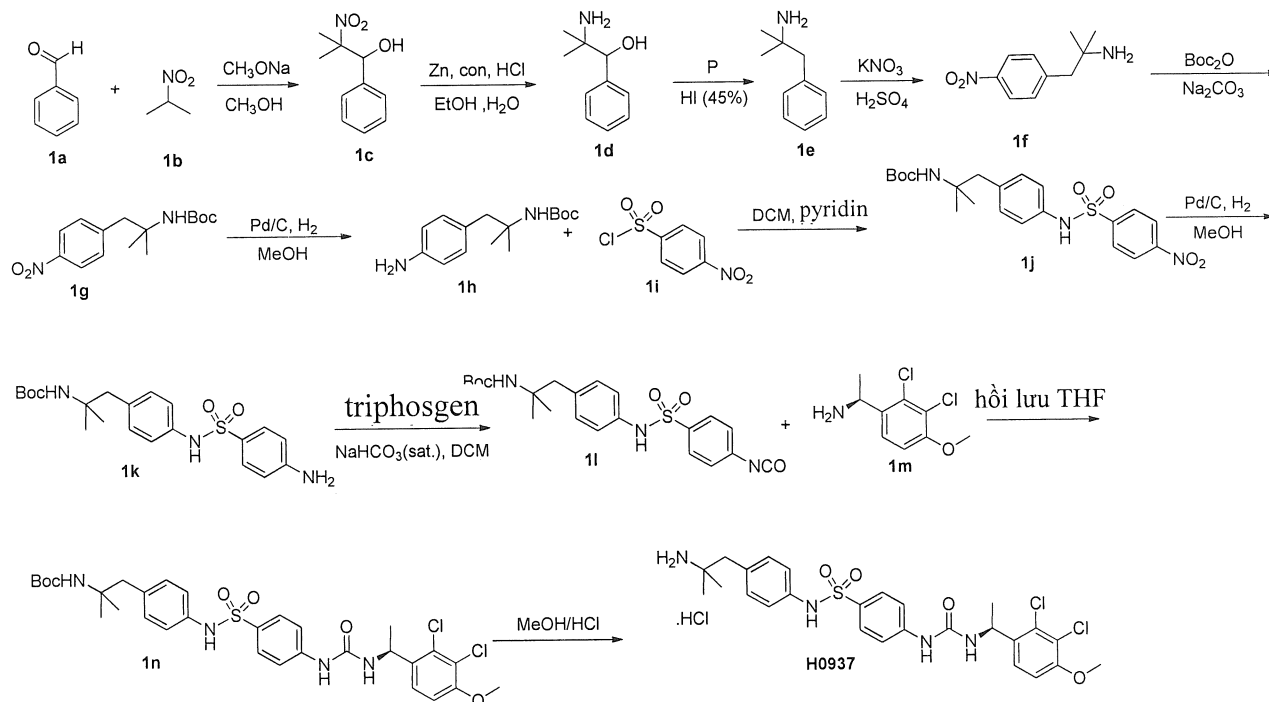
Sơ đồ B

Sơ đồ B tạo thành sơ đồ đại diện để tổng hợp hợp chất theo sáng chế (trong đó R, R⁴ và R⁵ được xác định ở đây và trong đó R⁴ là NH) từ trung gian 4-nitrobenzenesulfonyl clorua.



Ví dụ 1:

Tổng hợp H0937



Tổng hợp 1c: Bổ sung vào dung dịch natri metanolat (2,16 g, 40 mmol) trong MeOH (70 mL) 2-nitropropan (1b) (18,7 g, 210 mmol) và benzaldehyt (1a) (21,2 g, 200 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung môi sau đó được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được hòa tan trong hỗn hợp nước và ete (100 mL/100 mL). Lớp ete được tách riêng và rửa bằng dung dịch natri hydro sulphit có nước (100 mL x 4), và sau đó được sấy khô qua Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (etyl axetat: petroleum ete=1:5, thể tích:thể tích) để tạo ra hợp chất 1c (14,95 g, hiệu suất 38%).

Tổng hợp 1d: Bổ sung vào dung dịch 1c (2,0 g, 10,25 mmol) trong hỗn hợp EtOH (170 mL) và nước (85 mL) 17 mL HCl con. ở nhiệt độ phòng, sau đó là bột kẽm (4,02 g, 61,15 mmol) từng phần nhỏ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 70°C trong 4 giờ, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được lọc. Dịch lọc được làm bay hơi và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (DCM:MeOH=20:1, thể tích:thể tích) để tạo ra 1d (880 mg, hiệu suất 52%).

Tổng hợp 1e: P (677 mg, 22 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch 1d (1,5 g, 9,1 mmol) trong HI (22mL 45% trong nước) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 135°C qua đêm, và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Nước (100 mL) được bổ sung

vào hỗn hợp trên đây, được lọc. Dung dịch $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ có nước no (100 mL) được bổ sung vào dịch lọc và được tạo bazơ bằng NaOH 40% (20 mL). Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Lớp etyl axetat đã kết hợp được rửa bằng nước và được sấy khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (DCM : MeOH =30:1, thể tích:thể tích) để tạo ra 1e (0,55 g, hiệu suất 41%).

Tổng hợp 1f: 1e (7,0 g, 47 mmol) được bổ sung vào H_2SO_4 con. (70 mL) và hỗn hợp được làm nguội xuống -5°C . KNO_3 (4,7 g, 47mmol) được bổ sung từng phần nhỏ vào hỗn hợp trên đây và được khuấy trong 1 giờ ở -5°C . Hỗn hợp sau đó được rót vào nước đá và được điều hòa đến độ pH=10 bằng dung dịch NaOH có nước 40%. Hỗn hợp thu được được chiết bằng etyl axetat (150 mL x 3). Lớp etyl axetat đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi để tạo ra 1f (6,5 g, hiệu suất 71%).

Tổng hợp 1g: Bổ sung vào dung dịch 1f (6,4 g, 33 mmol) trong THF (150 mL) dung dịch Na_2CO_3 aq. (60 mL) và Boc_2O (10,7 g, 49,5 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm, và sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ phòng. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được phân bổ vào etyl axetat và nước (150 mL/150 mL). Lớp hữu cơ được tách, được sấy khô qua Na_2SO_4 khan và được làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (etyl axetat:petroleum ete=1:20, thể tích:thể tích) để tạo ra 1g (9,5 g, hiệu suất 98%).

Tổng hợp 1h: Hỗn hợp 1g (2,0 g, 6,8 mmol) và Pd/C 10% (100 mg) trong metanol (60 mL) được khuấy trong điều kiện khí quyển hydro 1 atm ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó được lọc. Dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (etyl axetat:petroleum ete=1:10, thể tích:thể tích) để tạo ra 1h (1,0 g, hiệu suất 57%).

Tổng hợp 1j: Bổ sung vào dung dịch 1h (250 mg, 0,95 mmol) trong DCM (10mL) pyridin (0,2 mL) và 1i (230 mg, 1,04 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit (etyl axetat:petroleum ete=1:5, thể tích:thể tích) để tạo ra 1j (320 mg, hiệu suất 75%).

Tổng hợp 1k: Hỗn hợp 1j (320 mg, 0,71 mmol) và 10% Pd/C (50 mg) trong metanol (20 mL) được khuấy trong điều kiện khí quyển hydro 1 atm ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó được lọc. Dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để tạo ra 1k thô (298 mg, hiệu suất ca.100%).

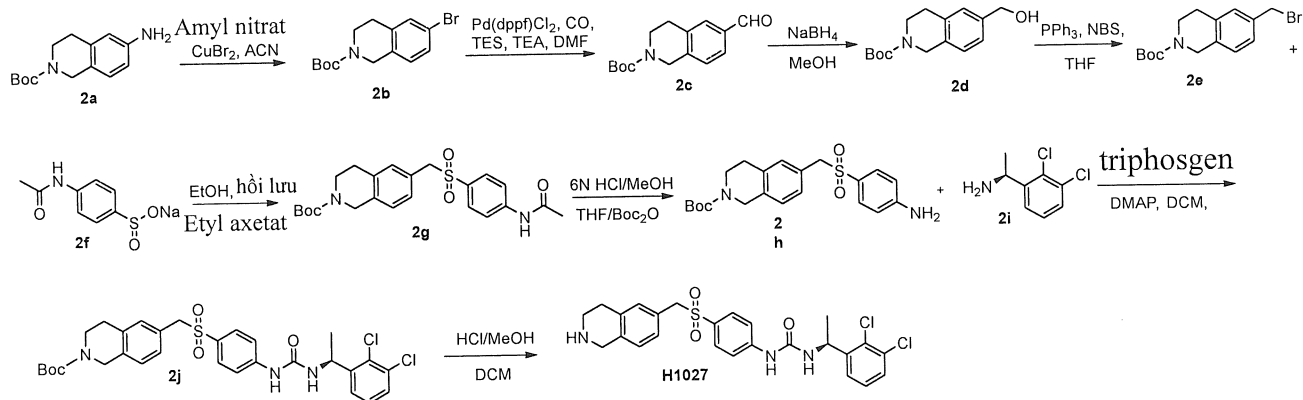
Tổng hợp 1l: Bổ sung vào dung dịch 1k (82 mg, 0,2 mmol) trong DCM (10mL) dung dịch NaHCO₃ có nước no (5 mL) ở nhiệt độ phòng. Triphosgen (58 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong DCM (1 mL) được bổ sung vào hỗn hợp trên đây. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 2 giờ. DCM (20 ml) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Hai lớp được tách riêng và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô qua Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1l thô (90 mg, hiệu suất ca.100%).

Tổng hợp 1n: Bổ sung vào dung dịch 1l trong THF (10 mL) 1m (36 mg, 0,16 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 70°C qua đêm, sau đó được làm nguội và được làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng Prep-TLC (DCM:MeOH= 10:1, thể tích:thể tích) để tạo ra 1n (38 mg, hiệu suất 35%). LC-MS: 667,2 [M+1]⁺

Tổng hợp H0937: Bổ sung vào dung dịch 1n (38 mg, 0,06 mmol) trong MeOH (1 mL) dung dịch HCl/metanol (4 N, 1 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, sau đó được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được H0937 (25 mg, hiệu suất 74%). ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): 7,52 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 6,99-7,01 (m, 4H), 6,94 (d, 1H), 5,10-5,12 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,56 (t, 1H), 3,21 (s, 6H), 2,71 (s, 2H), 1,33 (d, 3H). LC-MS: 567,2[M+1]⁺.

Ví dụ 2:

Tổng hợp H1027 & H1071



Tổng hợp 2b: 2a (1,42 g, 5,7 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp amyl nitrat (1,42 g, 12,1 mmol) và CuBr₂ (2,16 g, 9,67 mmol) trong CH₃CN (20 mL). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ, sau đó được làm nguội và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (PE:EA=10:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 2b (1,96 g, hiệu suất 78%) dưới dạng dầu màu vàng. LC-MS: 312 [M+1]⁺.

Tổng hợp 2c: Bổ sung vào dung dịch 2b (1,96 g, 6,3 mmol) trong DMF khô (40 mL) Pd(dppf)Cl₂ (1,03g, 1,26 mmol), TEA (3,18g, 31,5 mmol) và TES (2,92g, 25,2 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C qua đêm trong điều kiện khí quyển CO, sau đó được làm nguội và bổ sung etyl axetat (100 mL). Hỗn hợp được lọc và dịch lọc được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô qua Na₂SO₄khan, và sau đó được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (PE:EA=10:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 2c (1,1 g, hiệu suất 70%). LC-MS: 262 [M+1]⁺.

Tổng hợp 2d: Bổ sung vào dung dịch 2c (1,14 g, 4,4 mmol) trong MeOH (20 mL) NaBH₄ (332 mg, 8,74 mmol) từng phần ở 0°C. Sau khi việc bổ sung hoàn thành, hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Etyl axetat (20 mL) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô qua Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi để tạo ra 2d thô (1,1 g, hiệu suất 96%). LC-MS: 264 [M+1]⁺.

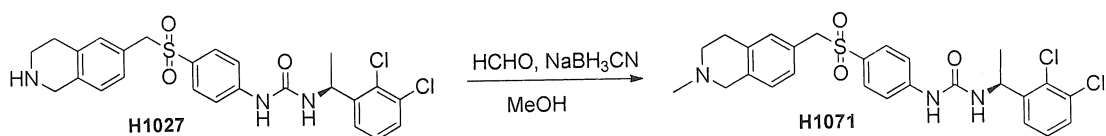
Tổng hợp 2e: NBS (2,98 g, 16,7 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch 2d (1,1 g, 4,18 mmol) và PPh₃ (3,3 g, 12,6 mmol) trong THF (20 mL) được làm nguội xuống 0°C. Sau khi việc bổ sung hoàn thành, hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, và etyl axetat (30 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô qua Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm.

Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (PE:EA =10:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 2e (1,1 g, hiệu suất 83%). LC-MS: 326 [M+1]⁺.

Tổng hợp 2g: Bổ sung vào dung dịch 2e (1,1 g, 3,48 mmol) trong EtOH (20 mL) 2f (1,0 g, 4,52 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ, được làm nguội và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Ethyl axetat (30 mL) được bổ sung vào phần còn lại. Hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô qua Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (PE:EA =10:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 2g (1,5 g, hiệu suất 98%). LC-MS: 445 [M+1]⁺.

Tổng hợp 2h: Dung dịch 2g (1,51 g, 3,4 mmol) trong hỗn hợp 6 N HCl (30 mL) và MeOH (30 mL) được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ, được làm nguội và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được điều hòa đến độ pH=7 bằng dung dịch Na₂CO₃ no. THF (30 mL) được bổ sung, sau đó là Boc₂O (1,3 g, 4,1 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Ethyl axetat (30 mL) và nước (30 mL) được bổ sung. Pha hữu cơ được tách riêng và rửa bằng nước và nước muối và được sấy khô qua Na₂SO₄khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM:MeOH =20:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 2h (1,1 g, 80,3% hiệu suất). LC-MS: 403 [M+1]⁺.

Tổng hợp 2j: Bổ sung vào dung dịch của hợp chất 2h (100 mg, 0,25 mmol) trong hỗn hợp NaHCO₃ sat. (2,5 ml) và DCM (10 mL) dung dịch Triphosgen (74 mg, 0,25 mmol) trong DCM (2 mL) ở 0°C. Sau khi việc bổ sung hoàn thành, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó DCM (20 mL) được bổ sung vào hỗn hợp. Pha DCM được tách riêng và rửa bằng nước và nước muối và được sấy khô qua Na₂SO₄khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại sau đó được hòa tan lại trong THF khô (5 ml). 2i (39,2 mg, 0,21 mmol) và DMAP (5 mg) được bổ sung vào hỗn hợp trên đây và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ nữa. Dung dịch được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM:MeOH =20:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 2j (60 mg, hiệu suất 39%). LC-MS: 618 [M+1]⁺.

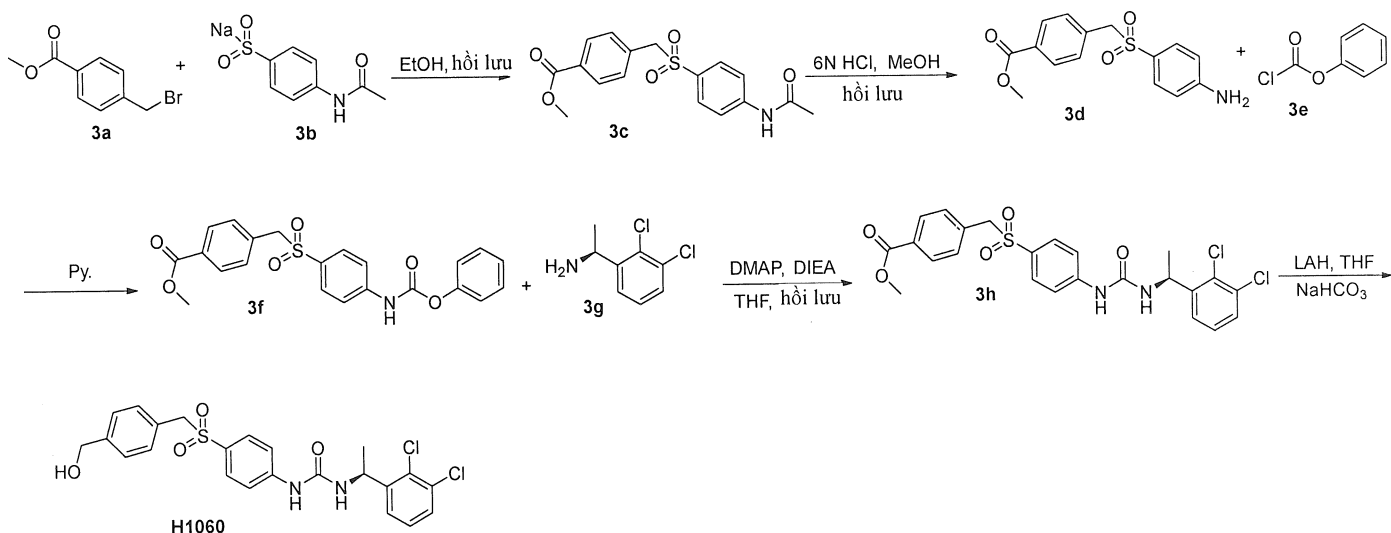


Tổng hợp H1027: Bổ sung vào dung dịch 2j (60 mg, 0,1 mmol) trong DCM (2 mL) HCl/MeOH (4 N, 5 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ và sau đó được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng Pre-HPLC để tạo ra H1027 (28,4 mg, hiệu suất 57%). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7,39-7,41 (m, 2H), 7,27-7,31 (m, 4H), 7,07-7,11 (m, 1H), 6,79-6,95 (m, 1H), 6,72-6,81 (m, 1H), 5,59 (m, 1H), 5,22-5,26 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,67 (s, 1H), 2,92-3,00 (m, 2H), 2,52-2,62 (m, 2H), 1,41 (d, J =6,8Hz, 3H). LC-MS: 518 $[\text{M}+1]^+$.

Tổng hợp H1071: Bổ sung vào dung dịch H1027 (25 mg, 0,05 mmol) trong MeOH (5 mL) dung dịch formaldehyt có nước (40%, 0,1 mL), axit axetic (0,1 mL) và natri axetat (20 mg), sau đó là NaBH_3CN (7 mg, 0,1 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó được làm bay hơi. Phần còn lại được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 có nước và hỗn hợp được chiết bằng CH_2Cl_2 (25 mL x 3). Pha hữu cơ đã kết hợp được sấy khô qua Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng pre-HPLC để tạo ra H1071 (20 mg, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 300 MHz): δ = 7,41-7,59 (m, 6H), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,17-7,20 (m, 1H), 6,98-7,09 (m, 2H), 5,30-5,33 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,59 (s, 1H), 3,02-3,08 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,48 (d, J =7,2Hz, 3H) LC-MS: 532 $[\text{M}+1]^+$.

Ví dụ 3:

Tổng hợp H1060



Tổng hợp 3c: Bỏ sung vào dung dịch 3a (1,5 g, 6,6 mmol) trong EtOH (50 mL) 3b (1,74g, 7,9 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ, được làm nguội và lọc để tạo ra 3c thô (1,8 g, hiệu suất 81%) mà được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo. LC-MS: 348[M+1]⁺.

Tổng hợp 3d: Bỏ sung vào huyền phù của 3c (1,8 g, 5,18 mmol) trong MeOH (15 mL) HCl (6 N, 15mL). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 16 giờ, sau đó được làm nguội và lọc để tạo ra 3d (1,2 g, hiệu suất 73%). LC-MS: 306 [M+1]⁺.

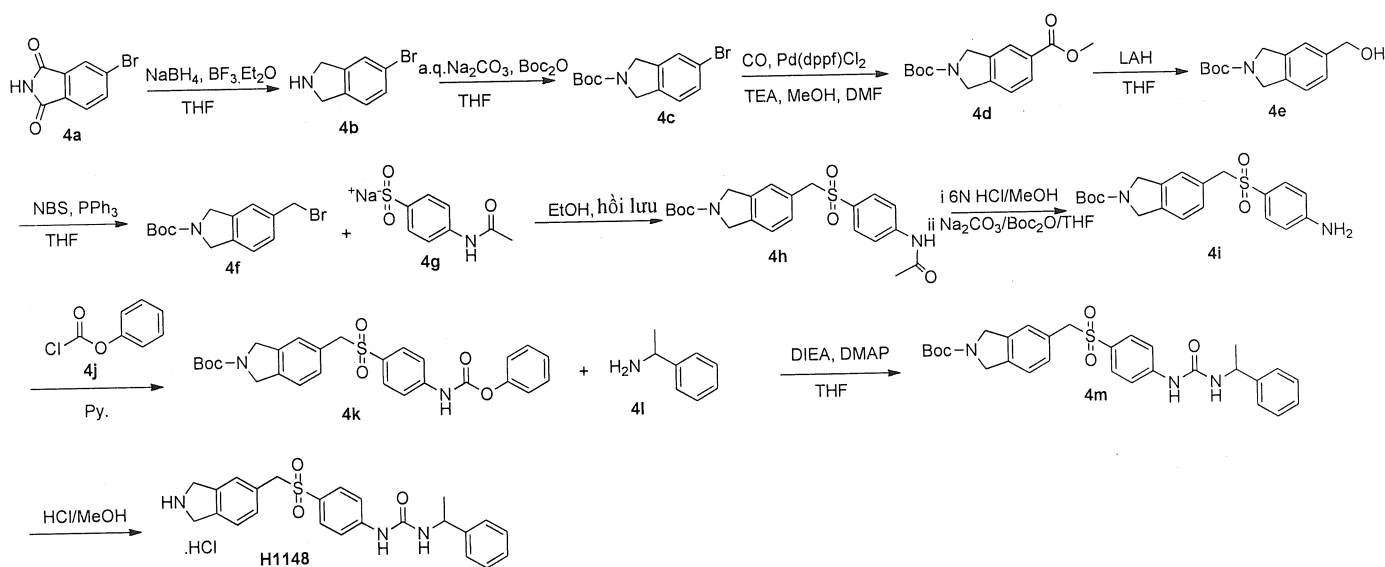
Tổng hợp 3f: Bỏ sung vào dung dịch 3d (1,2 g, 3,71 mmol) trong pyridin (15 mL) 3e (868 mg, 5,56 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 3 giờ và sau đó được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được phân bổ vào etyl axetat và nước muối (50 mL/50mL). Pha hữu cơ được tách, được sấy khô bằng Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit để tạo ra 3f (1,1 g, hiệu suất 70%). LC-MS: 426 [M+1]⁺.

Tổng hợp 3h: Bỏ sung vào dung dịch 3f (500 mg, 1,2 mmol) và 3g (265 mg, 1,4 mmol) trong THF khô (15 mL) DMAP (15 mg, 0,12 mmol) và DIEA (301 mg, 2,3 mmol). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong 16 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ phòng và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được phân bổ vào etyl axetat và nước muối (50 mL/50 mL). Pha hữu cơ được tách, được sấy khô bằng Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit để tạo ra 3h (414 mg, hiệu suất 68%). LC-MS: 521 [M+1]⁺.

Tổng hợp H1060: Bỏ sung vào dung dịch 3h (414 mg, 0,80 mmol) trong THF khô (15 mL) LAH (46 mg, 1,20 mmol) từng phần ở 0°C. Sau khi việc bỏ sung hoàn thành, hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ và sau đó làm dừng bằng dung dịch NaHCO₃ có nước (15 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (15 mL x 3). Lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô qua Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silic oxit để tạo ra H1060 (278 mg, hiệu suất 71%). ¹H-NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ= 7,39-7,47 (m, 6H), 7,29-7,31 (m, 1H), 7,24 (d, *J*=8 Hz, 2H), 7,08 (d, *J*=8 Hz, 2H), 5,29 (q, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 1,46 (d, *J*=6,8Hz, 3H). LC-MS: 493[M+1]⁺.

Ví dụ 4:

Tổng hợp H1148 & H1194



Tổng hợp 4b: Bỏ sung vào dung dịch 4a (10 g, 44,4 mmol) trong THF (200 mL) NaBH₄ (17,6 g, 464,8 mmol), sau đó là BF₃.Et₂O (170 ml, 519,2 mmol) từng giọt ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp sau đó được gia nhiệt ở 80°C qua đêm, được làm nguội xuống 0°C và được điều hòa đến độ pH 13 bằng dung dịch NaOH có nước. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (100 mL x 3). Pha hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước, nước muối và được sấy khô qua Na₂SO₄ khan. Dung môi được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM:MeOH =10:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 4b (7,3 g, hiệu suất 83%). LC-MS: 198 [M+1]⁺.

Tổng hợp 4c: Bổ sung vào dung dịch 4b (6 g, 30 mmol) trong THF (100 mL) dung dịch Na_2CO_3 no (25 mL), sau đó là Boc_2O (33 g, 151 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được chiết bằng etyl axetat (50 mL x 3). Pha hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được sấy khô qua Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (PE:EA = 10:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 4c (9 g, hiệu suất ca. 100%). LC-MS: 298 $[\text{M}+1]^+$.

Tổng hợp 4d: Bổ sung vào dung dịch 4c (9 g, 30,3 mmol) trong hỗn hợp MeOH (30 mL) và DMF (30 mL) $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,6 g, 2 mmol) và TEA (6,12 g, 60,6 mmol). Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C qua đêm trong điều kiện khí quyển CO, được làm nguội và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (PE:EA = 10:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 4d (5,8 g, hiệu suất 69%). LC-MS: 278 $[\text{M}+1]^+$.

Tổng hợp 4e: Bổ sung từ từ vào dung dịch 4d (5,8 g, 21 mmol) trong THF (100 mL) LAH (1,6 g, 42 mmol) ở 0°C . Sau khi việc bổ sung hoàn thành, hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Nước (1,6 mL) và NaOH có nước (10%, 1,6 mL) được bổ sung từ từ, và hỗn hợp được lọc. Dịch lọc được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (PE:EA = 3:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 4e (3,23 g, hiệu suất 62%). LC-MS: 250 $[\text{M}+1]^+$.

Tổng hợp 4f: NBS (4,6 g, 26 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch 4e (3,23 g, 130 mmol) và PPh_3 (6,8 g, 26 mmol) trong THF (150 mL) được làm nguội xuống 0°C . Sau khi việc bổ sung hoàn thành, hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (PE:EA = 3:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 4f (2 g, hiệu suất 50%). LC-MS: 312 $[\text{M}+1]^+$.

Tổng hợp 4h: Bổ sung vào dung dịch 4f (2 g, 6,4 mmol) trong EtOH (50 mL) 4g (2,8 g, 12,7 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C qua đêm, được làm nguội và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat (50 mL), rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô qua Na_2SO_4 khan, và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel

(PE:EA = 1:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 4h (1,9 g, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LC-MS: 431 $[M+1]^+$.

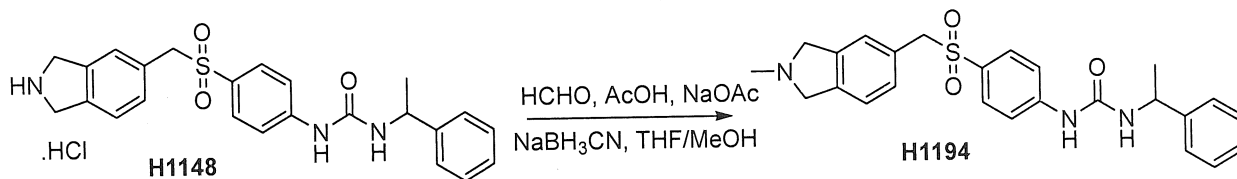
Tổng hợp 4i: Dung dịch 4h (1,9 g, 4,5 mmol) trong HCl 6 N (20 mL) và MeOH (40 mL) được gia nhiệt ở 80°C qua đêm, được làm nguội và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong hỗn hợp Na₂CO₃ no (20 ml) và THF (40 mL), và Boc₂O (1,45 g, 5,0 mmol) sau đó được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Etyl axetat (40 mL) và nước (40 mL) được bổ sung vào hỗn hợp trên đây. Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước và nước muối, được sấy khô qua Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (PE:EA = 1:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 4i (1,36 g, hiệu suất 70%). LC-MS: 389 $[M+1]^+$.

Tổng hợp 4k: Bổ sung vào dung dịch 4i (1,36 g, 3,50 mmol) trong pyridin (20 mL) 4j (821 mg, 5,25 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ và sau đó được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được phân bổ vào etyl axetat (20 mL) và nước muối (20 mL). Pha hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối, được sấy khô bằng Na₂SO₄ khan và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (PE:EA = 1:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 4k (1,24 g, hiệu suất 70%). LC-MS: 509 $[M+1]^+$.

Tổng hợp 4m: Bổ sung vào dung dịch 4k (6,0 g, 11,8 mmol) và 4l (1,57 g, 13,0 mmol) trong THF khô (150 mL) DMAP (100 mg, 0,008 mmol) và DIEA (10 mL, 60 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 80°C qua đêm và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được phân bổ vào etyl axetat (200 mL) và nước muối (200 mL). Pha hữu cơ được tách, được sấy khô bằng Na₂SO₄ khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM:HCl = 20:1, *thể tích:thể tích*) để tạo ra 4m (4,0 g, hiệu suất 63,3%). LC-MS: 536 $[M+1]^+$.

Tổng hợp H1148: Bổ sung vào dung dịch 4m (4,0 g, 7,5 mmol) trong DCM (10 mL) HCl/MeOH (4 N, 50 mL) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch được khuấy trong 2 giờ và sau đó được lọc để tạo ra H1148 (3,34 g, hiệu suất 94,4%). ¹H NMR (CD₃OD, 400 MHz): δ=

7,41 (s, 3H), 7,23-7,25 (m, 5H), 7,15 (s, 1H), 7,05 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 4,81 (q, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 1,38 (d, $J=6,8$ Hz, 3H). LC-MS: 436 $[M+1]^+$.



Tổng hợp H1194: Bổ sung vào dung dịch H1148 (3,34 g, 7,1 mmol) trong hỗn hợp THF (47 mL) và MeOH (47 mL) dung dịch formaldehyt có nước (40%, 9,5 mL), AcOH (1,0 mL) và NaOAc (1,0 g), sau đó là NaBH_3CN (895 mg, 14,2 mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Dung dịch Na_2CO_3 có nước (100 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM (100 mL x 3). Pha hữu cơ đã kết hợp được sấy khô bằng Na_2SO_4 khan và làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (DCM:HCl = 20:1, thể tích: thể tích) để tạo ra H1194 (2,3 g, hiệu suất 75%). $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): δ = 7,38-7,39 (m, 4H), 7,20-7,25 (m, 3H), 7,09-7,14 (m, 1H), 6,94-6,97 (m, 1H), 4,80 (q, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 1,37 (d, $J=7,2$ Hz, 3H). LC-MS: 450 $[M+1]^+$.

Đánh giá chất chủ vận ngược trên thử nghiệm hấp thu thực phẩm ở chuột:

Chuột C57BL/6J đực, thể trọng 18-22 g, được bỏ đói qua đêm (16 h trước khi sử dụng hợp chất) và được đặt trong chu kỳ sáng tối đều đặn (6:00-18:00 sáng/18:00-6:00 tối). Sau 1 wk thích nghi khí hậu, động vật được phân loại thành hai nhóm ($n=6$ mỗi nhóm, 2 mỗi chuồng) dựa trên thể trọng. Động vật ở nhóm một được xử lý bằng tá dược lỏng và động vật ở nhóm 2 được xử lý bằng chất thử nghiệm ($n=6$ cho mỗi nhóm). Hấp thu thực phẩm tích lũy được đánh giá ở 1, 2, 4, 8 và 24 hrs sau khi xử lý thuốc hoặc tá dược lỏng. Hấp thu thực phẩm được đo bằng cách lấy lượng thực phẩm đã xác định trước ban đầu trừ đi lượng thực phẩm chưa ăn.

Bảng sau đây thể hiện các hợp chất đại diện có công thức I với dữ liệu sinh học bao gồm hoạt tính chất đối kháng/chất chủ vận ghrelin in vitro (ví dụ A) và kết quả hấp thu thực phẩm ở chuột (ví dụ B). Dữ liệu rõ ràng chứng minh rằng hợp chất có công thức I là chất

điều biến thụ thể ghrelin và hữu ích trong việc ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến thụ thể ghrelin, ví dụ, bệnh béo phì.

Đánh giá khả năng chất chủ vận ngược ghrelin (EC_{50}) bằng phương pháp IP-1:

Tế bào HEK293 biểu hiện ổn định thụ thể ghrelin tái tổ hợp ở người (HEK293/GRLN) được sử dụng ở phương pháp IP-Một HTRF. Một ngày trước thử nghiệm, tế bào được gieo ở mật độ $1,5 \times 10^4$ /lỗ ở tấm 384 lỗ phủ Matrigel® với 30 μ L môi trường Eagle được biến đổi Dulbecco hoàn toàn và được ủ ở 37°C trong CO_2 5% trong 18–22 giờ. Ở ngày thử nghiệm, môi trường được loại bỏ bằng cách ly tâm ở 600 rpm trong 30 giây, và 20 μ L chất đệm kích thích chứa 1x hợp chất thử nghiệm được bổ sung với Bravo (kỹ thuật Agilent). Tấm sau đó được ủ ở 37°C CO_2 5% trong 1 giờ. Sau khi ủ, 5 μ L IP1-d2 và 5 μ L Tb-Cryp được bổ sung vào tất cả các lỗ sử dụng Combi(Thermo) đa điểm. Sau khi ủ thêm ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tấm được đọc trên Envision với 620 và 665(Perkin Elmer).

Đánh giá chất chủ vận ghrelin (EC_{50}) và khả năng chất đối kháng (IC_{50}) bằng phương pháp canxi FLIPR:

Phương pháp canxi nội bào được tiến hành ở FLIPRTM định dạng 384 lỗ (thiết bị phân tử) cho dòng tế bào HEK293/GHSR1a. Tế bào được gieo 24 hr trước khi thí nghiệm ở mật độ tối ưu với mỗi lỗ. Việc ủ trước với thuốc nhuộm canxi đã chọn kéo dài trong 30–60 min ở nhiệt độ phòng hoặc 37°C . Hợp chất thử nghiệm, đã hòa tan trong DMSO, được bổ sung ở thời gian phù hợp và được ủ trong 15 min sau đó là bổ sung ghrelin bằng FlexStation hoặc FLIPR. Sự phát huỳnh quang tương đối được theo dõi bởi thiết bị phân tử FLIPRTM. Giá trị EC_{50} và IC_{50} được đánh giá từ dữ liệu đáp ứng liều sử dụng phần mềm GraphPad Prism. Để kiểm tra chủ vận GHSR-1a, hợp chất được bổ sung ở $t = 20$ sec. và đáp ứng canxi được quan sát trong 2 phút. Để kiểm tra đối kháng GHSR-1a, hợp chất và Ghrelin (10 nM) được bổ sung vào tế bào ở $t = 20$ sec. và đáp ứng canxi được đo trong 2 phút. Khả năng của chất đối kháng được tính toán bằng khả năng của nó để giảm đáp ứng ghrelin. Đường cong đáp ứng liều được tạo cho chất đối kháng thích hợp.

Nghiên cứu độ ổn định chuyển hóa

Độ ổn định chuyển hóa của hợp chất ở tiểu thể gan của người, chó, chuột cống và chuột nhắt được thực hiện theo điều kiện thử nghiệm được báo cáo dưới đây:

Nền (μM)	Protein (mg/ml)	Sao chép mẫu	NADPH (mM)
1	0,5	N=2	1,3

a) Chuẩn bị 5 dung dịch gốc sau đây:

1. Dung dịch gốc hợp chất thử nghiệm: pha loãng 10 mM dung dịch dextromethorphan (Dtr) trong DMSO, 10 mM dung dịch diphenhydramin (DPA) trong DMSO, 10 mM dung dịch omeprazol (Ome) trong DMSO, 10 mM dung dịch verapamil (Ver) trong DMSO, và 10 mM hợp chất chất chủ vận ngược trong DMSO đến 0,25 mM dung dịch mỗi với axetonitril/nước (70/30).

2. Chất đệm: 100 mM chất đệm kali phosphat (PBS) ở độ pH 7,4

3. Tiểu thể gan (20 mg/ml): Làm tan giá nhanh ở trong bể nước 37°C

4. 2000 μL hệ tái tạo NADPH (1,3 mM). Đặt hệ này trên đá trước khi sử dụng:

330 μl 100mM G6P

1300 μl 10mM NADP

5 μl 1200 U/ml G6PD

365 μl chất đệm PBS

5. Dung dịch làm dừng: axetonitril với IS để phân tích LC-MS/MS

b) Pha loãng 20 mg/mL tiểu thể gan gốc đến 0,628 mg/mL protein với 100 mM PBS.

c) Phân phân ước 398 μL của hỗn hợp protein tiểu thể (0,628 mg/mL) vào tấm ủ và đặt tấm này trên đá.

d) Pha 2 μL dung dịch gốc nền vào các lỗ ủ được điền đầy với 398 μL hỗn hợp protein để thu được nồng độ hợp chất thử nghiệm 1,25 μM ở mỗi lỗ.

e) Lấy bằng pipet 80 μL hỗn hợp hợp chất thử nghiệm và protein tiểu thể vào các lỗ của tấm chặn được điền đầy trước với 300 μL dung dịch làm dừng lạnh và 20 μL hệ tái tạo

NADPH. Nồng độ hợp chất thử nghiệm ở các lỗ, được đo bằng LC-MS/MS, thể hiện nồng độ ở thời gian = 0.

- f) Để xác định nồng độ hợp chất thử nghiệm khi $t \neq 0$, ủ trước hệ tái tạo NADPH và tấm ủ chứa 320 μL còn lại của hỗn hợp ủ (protein tiêu thể và hợp chất thử nghiệm) trong 5 phút ở 37°C .
- g) Bắt đầu phản ứng ủ bằng cách bổ sung 80 μL hệ tái tạo NADPH vào mỗi lỗ chứa 320 μL hỗn hợp ủ còn lại.
- h) Sau 10 min., 30 min., và 90 min. ủ ở 37°C , chuyển 100 μL hỗn hợp ủ (protein tiêu thể, hợp chất thử nghiệm, và NADPH) vào các lỗ của tấm chặn được điền đầy trước với 300 μL dung dịch làm dừng lạnh. Lắc kỹ.
- i) Đặt vào máy ly tâm tấm chặn ở $5000 \times g$ trong 10 phút. Thu gom và pha loãng dịch nổi 3 lần với nước cất. Lấy mẫu và phân tích nồng độ hợp chất thử nghiệm với tất cả các lỗ bằng LC-MS/MS.

Các nghiên cứu PK ở động vật qua việc sử dụng i.v. (sử dụng bằng đường tĩnh mạch), p.o. (sử dụng bằng đường miệng) và s.c. (dưới da)

Tất cả các động vật đã xử lý nhận liều đơn của hợp chất thử nghiệm (qua việc sử dụng i.v., p.o., hoặc s.c.) theo chế độ được thể hiện ở bảng sau đây:

Đường dùng	Số động vật	Mức dùng (mg/kg)	Thể tích dùng (mL/kg)
i.v., s.c.	3 con đực	5	5
p.o.	3 con đực	10	10

Với nhóm sử dụng bằng đường miệng, lượng phù hợp của hợp chất thử nghiệm được điều chế ở chất mang bào chế sau đây: DMSO 1% (tăng đến 5% tối đa nếu cần) và

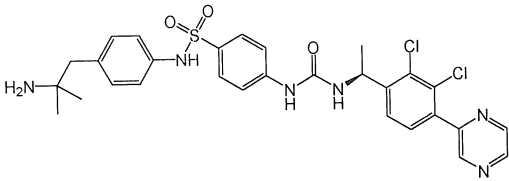
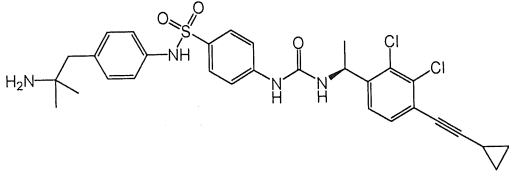
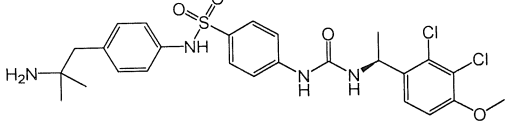
metyxenluloza 0,5%. Mỗi con chuột nhắt hoặc chuột cống được nhận bằng cách nuôi qua ống theo đường miệng 10 mL/kg hỗn hợp chế phẩm.

Với các nhóm dùng i.v. và s.c, lượng phù hợp của hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO 1% (tăng đến 5% tối đa nếu cần), 99% của HP- β -cyclodextron 20% (w/v). Độ pH được điều hòa theo đó. Mỗi con chuột nhắt hoặc chuột cống nhận 5mL/kg hỗn hợp chế phẩm. Liều i.v. được dùng bằng cách tiêm qua tĩnh mạch đuôi. Việc tiêm dưới da được dùng qua vai, vào da rồi qua cổ. Tại thời điểm chỉ định (ví dụ, i.v. và s.c.: 0,083, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 và 24 hrs; p.o.: 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8 và 24 hrs), mẫu máu toàn thân (50 μ L ở chuột nhắt hoặc 500 μ L ở chuột cống) được thu gom bằng cách đâm (tĩnh mạch dưới hàm dưới ở chuột nhắt hoặc tĩnh mạch cổ ở chuột cống) vào ống lấy mẫu chứa EDTA-K2 làm chất chống đông. Máu được ly tâm ở 6000 rpm trong 8 min ở 4°C để thu được huyết tương. Tất cả các mẫu huyết tương được bảo quản ở -20°C. Tất cả các mẫu huyết tương được bổ sung vào axetonitril để kết tủa protein và được phân tích định lượng bằng LC-MS/MS.

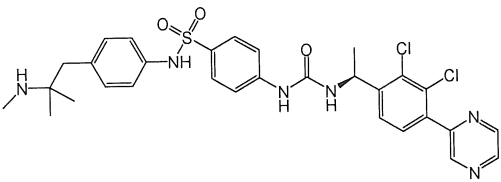
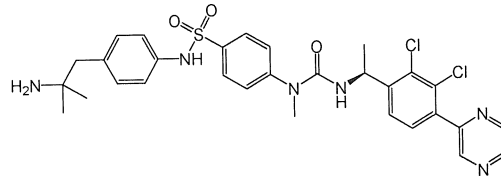
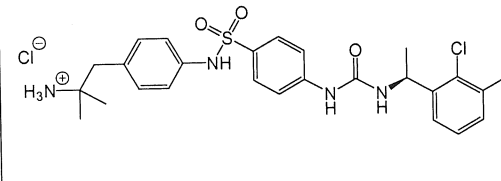
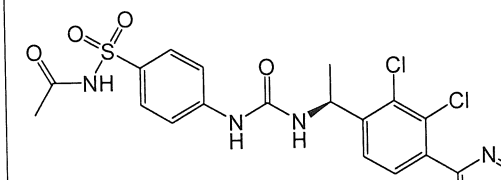
Nghiên cứu hấp thu thực phẩm - Đánh giá chất chủ vận ngược GHSR1a trên thử nghiệm hấp thu thực phẩm ở chuột:

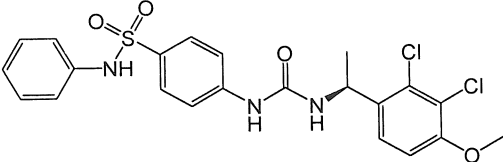
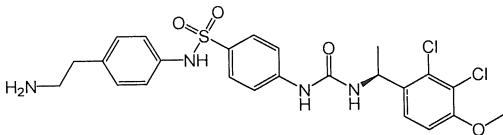
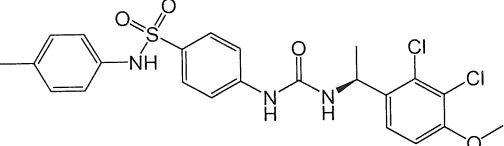
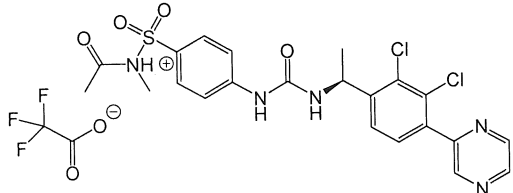
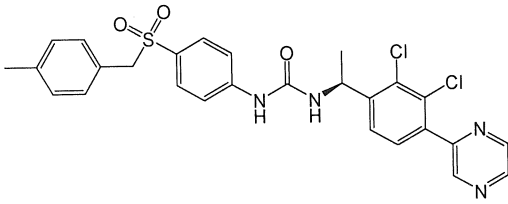
Mười hai con chuột C57BL/6J đực, khối lượng mỗi con 18-22 g, được bỏ đói qua đêm (16 h trước khi sử dụng hợp chất) và được đặt trong chu kỳ sáng tối đều đặn (6:00-18:00 sáng/18:00-6:00 tối). Sau 1 tuần thích nghi khí hậu, động vật được phân loại thành hai nhóm (mỗi nhóm n=6, 2 con mỗi chuồng) dựa trên thể trọng. Động vật ở nhóm một được xử lý bằng chất mang trừ hợp chất thử nghiệm (nhóm đối chứng) và động vật ở nhóm 2 được xử lý bằng chất mang với hợp chất thử nghiệm (nhóm thử nghiệm). Hấp thu thực phẩm tích lũy được đánh giá ở 1, 2, 4, 8 và 24 hrs sau khi xử lý thử nghiệm hoặc đối chứng. Hấp thu thực phẩm được đo bằng cách lấy lượng thực phẩm đã xác định trước ban đầu trừ đi lượng thực phẩm chưa ăn.

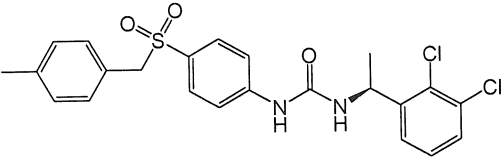
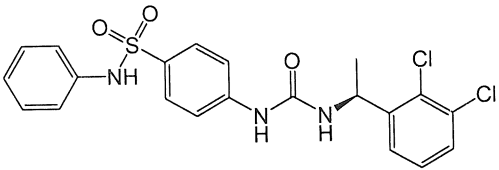
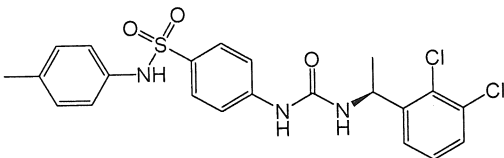
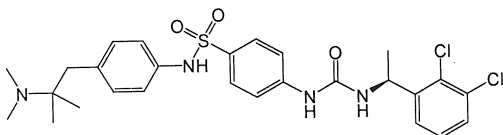
Bảng 1

Hợp chất số	Cấu trúc hóa học	Hoạt tính (μM)	Nghiên cứu độ ổn định chuyển hóa (H = ở người; M = chuột nhắt; R = chuột cống; D = chó) [$\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$]	PK ¹ CL (L/h/kg) Vd (L/Kg) $t_{1/2}$ (h) F (%)	Nghiên cứu hấp thu thực phẩm
H0906		$\text{IC}_{50} = 0,0189$ $\text{EC}_{50}/\text{E}_{\text{Ma}} = 30$ $\text{EC}_{50} = 0,0068$ $\text{PPB} = 99,84(\text{H})$ $\text{PPB} = 99,96(\text{M})$	$\text{H} = 19,9$ $\text{M} = 24,4$ $\text{R} = 13,6$ $\text{D} = 4904$	$\text{CL}_{\text{iv}} = 0,18$ $\text{CL}_{\text{po}} = 239,47$ $\text{Vd}_{\text{iv}} = 0,27$ $\text{Vd}_{\text{po}} = 479,77$ $t_{1/2 \text{ iv}} = 1,03$ $t_{1/2 \text{ po}} = 1,39$ $\text{F} = 0,1$	Không được tiến hành
H0907		$\text{IC}_{50} = 0,0235$ $\text{EC}_{50}/\text{E}_{\text{Ma}} = 30$ $\text{EC}_{50} = 1,61$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H0937		$\text{IC}_{50} = 0,084$ $\text{EC}_{50}/\text{E}_{\text{Ma}} = 30$	$\text{H} < 10$ $\text{M} < 10$ $\text{R} < 10$	Không được tiến hành	Không được tiến hành

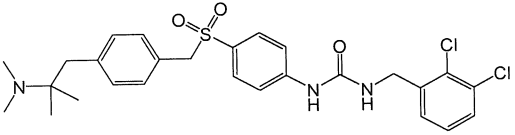
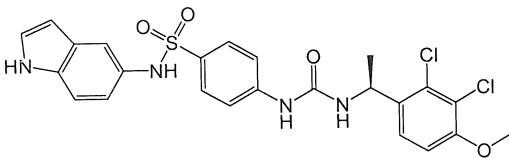
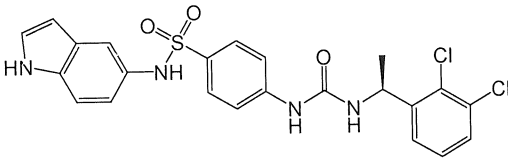
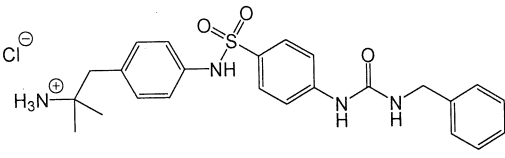
¹ Trừ khi được định nghĩa khác, giá trị PK được báo cáo ở bảng này là PK với chuột nhắt. Nếu được định nghĩa, (R) = chuột cống; (M) = chuột nhắt; và (D) = chó.

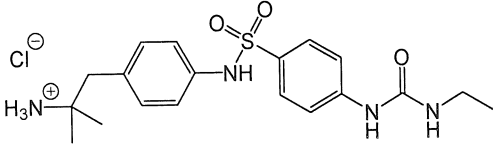
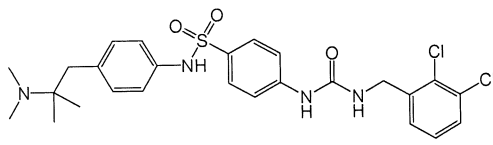
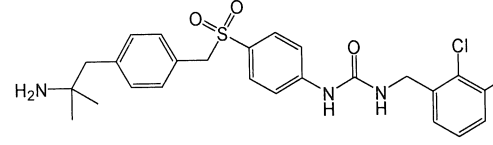
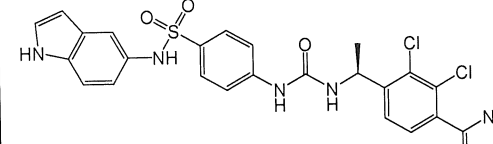
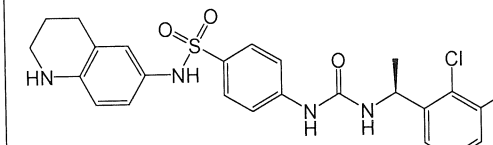
		EC ₅₀ = 0,0127	D = <10		
H094 1		IC ₅₀ = 0,0077 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 30 EC ₅₀ = 0,0028 PPB = 99,98(H) PPB = 99,95(M)	H = 47,7 M = 66,2 R = 36,2 D = 48,2	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H094 2		IC ₅₀ = 2,04 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H094 3		IC ₅₀ = 0,0078 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 30 EC ₅₀ = 0,0025	H = 10,6 M = <10 R = 11,7 D = <10	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H094 4		IC ₅₀ = 30 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

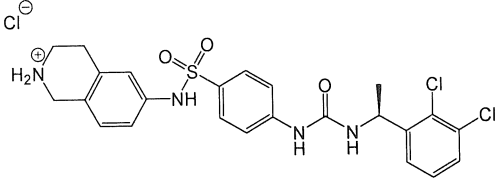
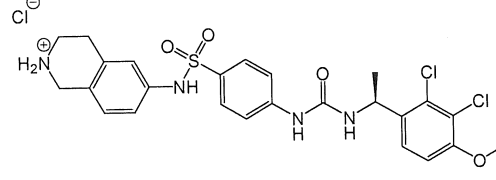
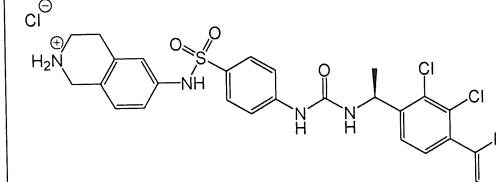
H095 0		IC ₅₀ = 20,8 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = 30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H095 1		IC ₅₀ = 0,0838 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0327	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H095 3		IC ₅₀ = >30 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H095 4		IC ₅₀ = >30 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H096 3		IC ₅₀ = >30 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = không	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

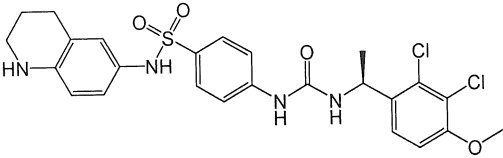
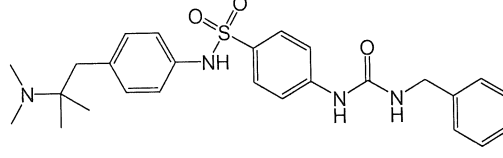
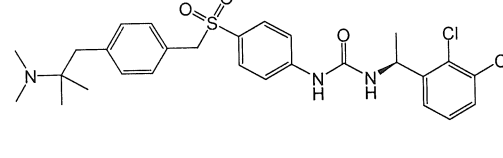
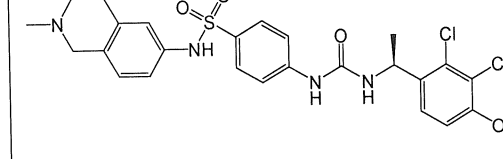
		được báo cáo			
H096 4		$IC_{50} = 4,17$ $EC_{50}/E_{Ma} = 13,05/1346$ $EC_{50} = 2,477$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H096 5		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ EC_{50} = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H096 6		$IC_{50} = 6,58$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ EC_{50} = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H096 7		$IC_{50} = 0,016$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0047$	$H = 38,2$ $M = 58$ R = không được báo cáo D = không được báo cáo	$CL_{iv} = 2,34$ $CL_{po} = 697,4$ $Vd_{iv} = 8,62$ $Vd_{po} = 2326,2$ $t_{1/2iv} = 2,56$	$30mg/kg$ po được bỏ đối - inh $5mg/kg$ sc được bỏ đối - inh

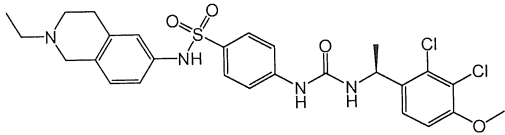
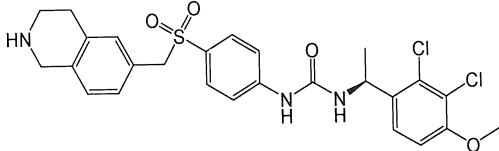
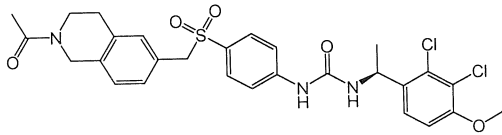
				$t_{1/2po}$ = 2,31 F = 0,2	
H096 8		IC_{50} = 0,044 EC_{50}/E_{Ma} $x > 30$ EC_{50} = 0,0057	$H = 32,5$ $M = 27,4$ R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	30mg/k g po được bỏ đôi - inh
H096 9		IC_{50} = 0,053 EC_{50}/E_{Ma} $x > 30$ EC_{50} = 0,0189	$H = 19,5$ $M = 74,4$ R = không được báo cáo D = không được báo cáo	CL_{iv} = 0,46 CL_{po} = 27,01 Vd_{iv} = 1,97 Vd_{po} = 168,2 $t_{1/2iv}$ = 2,96 $t_{1/2po}$ = 4,32 F = 1,3	30mg/k g po được bỏ đôi = inh
H097 1		IC_{50} = 0,417 EC_{50}/E_{Ma} $x > 30$ EC_{50} = 0,135	$H = 31,9$ $M = 24,8$ R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H097 5		IC_{50} = 0,0095	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

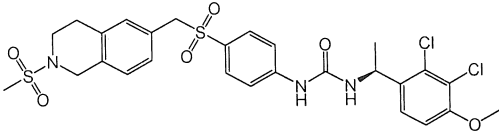
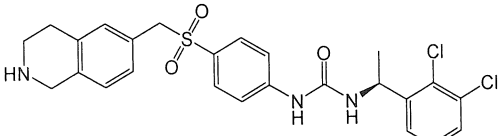
		EC_{50}/E_{Ma} $x = 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo			
H098 1		$IC_{50} =$ 0,0095 EC_{50}/E_{Ma} $x = 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H099 0		$IC_{50} =$ 0,823 EC_{50}/E_{Ma} $x = 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H099 1		$IC_{50} =$ 0,1455 EC_{50}/E_{Ma} $x = 30$ $EC_{50} =$ 0,06677	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H099 3		$IC_{50} =$ 0,2878 EC_{50}/E_{Ma} $x = 30$ $EC_{50} =$ 0,021	$H = 18,5$ $M = 14,3$ $R = 15,1$ $D < 10$	$CL_{iv} =$ 2,15 $CL_{po} =$ 438,1 $Vd_{iv} =$ 4,31 $Vd_{po} =$ 2550	Không được tiến hành

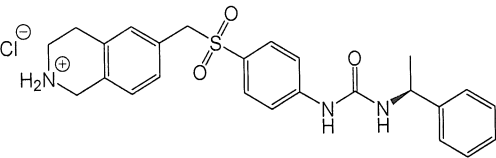
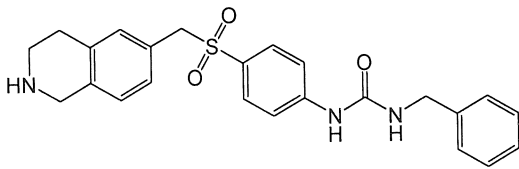
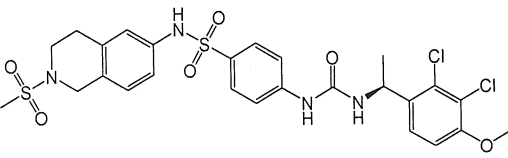
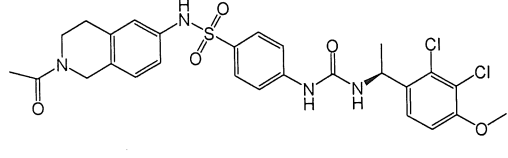
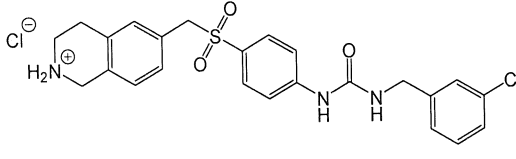
				$t_{1/2iv} = 1,39$ $t_{1/2po} = 4,03$ $F = 0,4$	
H099 4		$IC_{50} = 30$ EC_{50}/E_{Ma} $x = 30$ $EC_{50} = 1,434$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H099 5		$IC_{50} = 0,0321$ EC_{50}/E_{Ma} $x = 30$ $EC_{50} = 0,00252$	$H = 54,5$ $M = 194,6$ $R = 92,4$ $D = 52,7$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H099 6		$IC_{50} = 0,461$ EC_{50}/E_{Ma} $x = 30$ $EC_{50} = 0,064$	$H = 27,5$ $M = 125,4$ $R = 77,8$ $D < 10$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H099 7		$IC_{50} = 30$ EC_{50}/E_{Ma} $x = 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H100 3		$IC_{50} = 2,02$ EC_{50}/E_{Ma} $x = 14,36/22$ 28	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

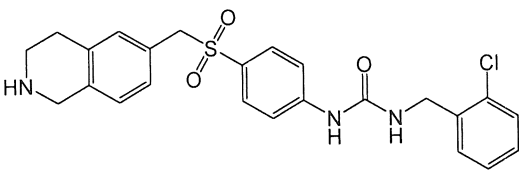
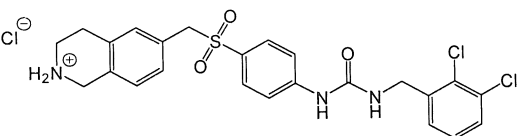
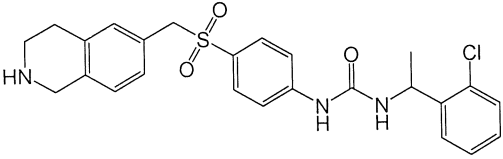
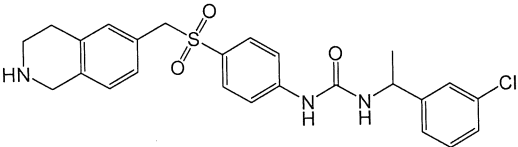
		EC ₅₀ = không được báo cáo			
H100 4		IC ₅₀ = 0,0037 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,00397	Không được tiến hành	CL _{iv} = 35,5 CL _{po} = 223,9 Vd _{iv} = 37,7 Vd _{po} = 479,2 t _{1/2iv} = 0,74 t _{1/2po} = 1,48 F = 13	Không được tiến hành
H100 5		IC ₅₀ = 0,0198 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,00888	Không được tiến hành	CL _{iv} = 0,44 CL _{po} = 33,33 Vd _{iv} = 1,46 Vd _{po} = 112,3 t _{1/2iv} = 2,3 t _{1/2po} = 2,33 F = 1,3	Không được tiến hành
H100 6		IC ₅₀ = 0,072 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,0369	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

H100 8		$IC_{50} = 6,38$ $EC_{50}/E_{Ma} = 12,68/20$ $21EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H100 9		$IC_{50} = 0,252$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} = 0,0328$	$H = 13,2$ $M = 33,8$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H101 0		$IC_{50} = 0,042$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$ $EC_{50} = 0,015$	$H = 40,5$ $M = 40,5$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	$CL_{iv} = 3,34$ $CL_{po} = 108,2$ $Vd_{iv} = 1,39$ $Vd_{po} = 169$ $t_{1/2iv} = 1,39$ $t_{1/2po} = 1,08$ $F = 3,09$	Không được tiến hành
H101 7		$IC_{50} = 0,072$ $EC_{50}/E_{Ma} = 30$	$H = 11,5$ $M = 30,5$ $R =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành

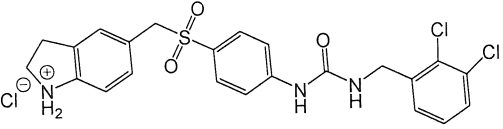
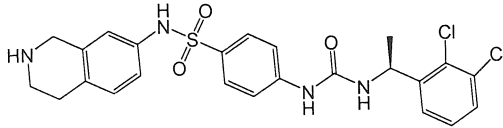
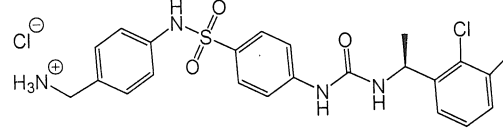
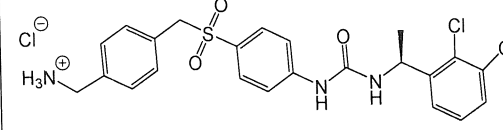
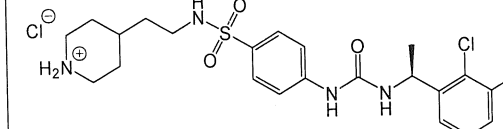
		$EC_{50} = 0,0098$ $PPB(H) = 99,9$ $PPB(M) = 99,97$	D = không được báo cáo		
H101 8		$IC_{50} = 0,0998$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = 30$ $EC_{50} = 0,01367$	$H = <10$ $M = 46,3$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H102 4		$IC_{50} = 0,0347$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0257$	$H = <10$ $M = <10$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	$CL_{iv} = 11,17$ $CL_{po} = 132,3$ $Vd_{iv} = 16,35$ $Vd_{po} = 349,6$ $t_{1/2iv} = 1,01$ $t_{1/2po} = 1,83$ $F = 7,91$	Không được tiến hành
H102 5		$IC_{50} = 21,45$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	$H = 92,4$ $M = 159,5$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	$CL_{iv} = 1,84$ $CL_{po} = 30,89$ $Vd_{iv} = 2,86$ $Vd_{po} = 94,83$	Không được tiến hành

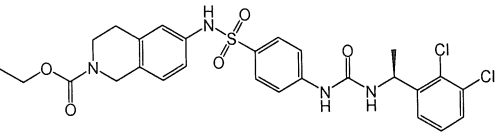
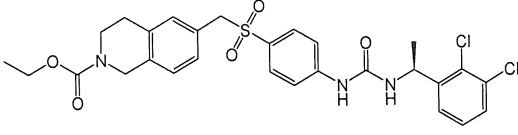
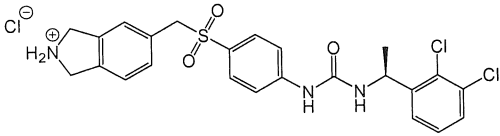
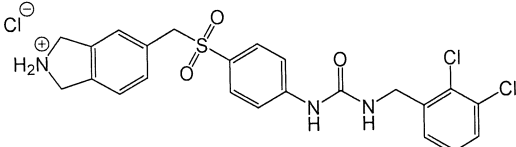
				$t_{1/2iv} = 1,08$ $t_{1/2po} = 1,45$ $F = 5,92$	
H102 6		$IC_{50} = 14,9$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H102 7		$IC_{50} = 0,0025$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,001616$	$H = <10$ $M = <10$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	$CL_{iv} = 0,71(M); 12,34(R)$ $CL_{po} = 85,67(M); 24,98(R)$ $V_{div} = 1,64(M); 168,2(R)$ $V_{dpo} = 345(M); 80,4(R)$ $t_{1/2iv} = 1,61(M); 10,2(R)$ $t_{1/2po} = 2,79(M); 2,21(R)$ $F = 0,72(M); 57,14(R)$	Không được tiến hành

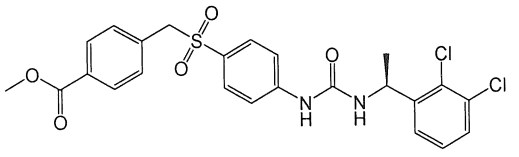
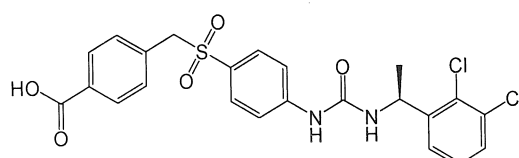
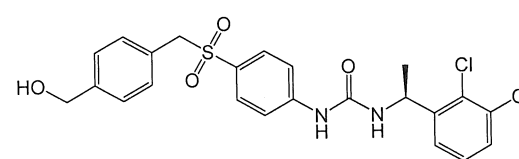
H102 8		IC ₅₀ = 0,414 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,2335	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H102 9		IC ₅₀ = 0,3323 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,1878	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H103 3		IC ₅₀ = 3,02 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H103 4		IC ₅₀ = 1,258 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 1,606	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H103 8		IC ₅₀ = 0,3761 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

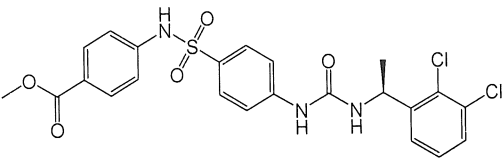
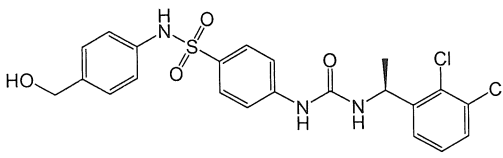
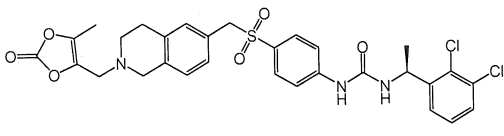
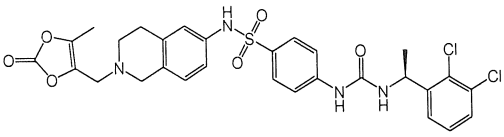
		$EC_{50} = 0,1234$			
H103 9		$IC_{50} = 0,1129$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0333$	$H = <10$ $M = 13,5$ $R = \text{không được báo cáo}$ $D = \text{không được báo cáo}$	$CL_{iv} = 2,55$ $CL_{po} = 334,4$ $Vd_{iv} = 11,7$ $Vd_{po} = 898$ $t_{1/2iv} = 3,18$ $t_{1/2po} = 1,86$ $F = 0,6$	Không được tiến hành
H104 0		$IC_{50} = 0,0318$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,1639$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H104 1		$IC_{50} = 0,0174$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0555$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H104 2		$IC_{50} = 0,0366$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,1222$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

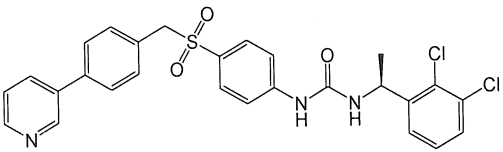
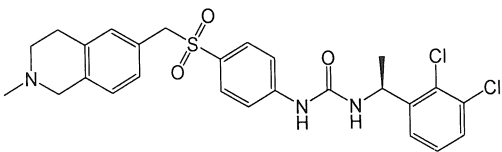
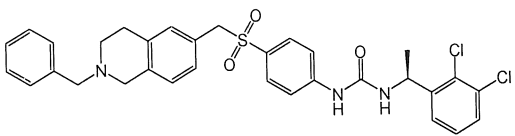
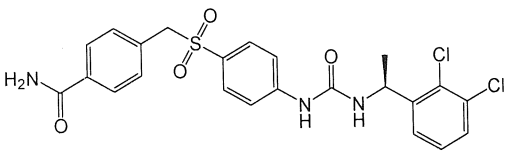
H104 3		IC ₅₀ = 0,0041 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,0184	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H104 4		IC ₅₀ = 0,0531 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,1434	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H104 5		IC ₅₀ = 2,743 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H104 6		IC ₅₀ = 1,993 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H104 7		IC ₅₀ = 0,865 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 1,165	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

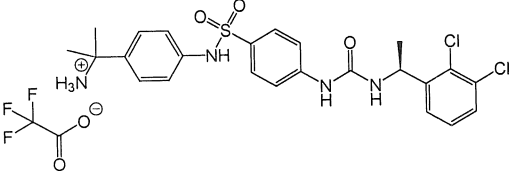
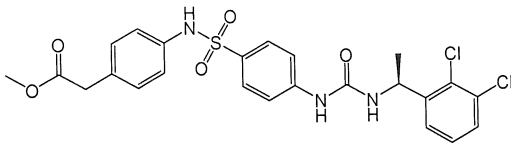
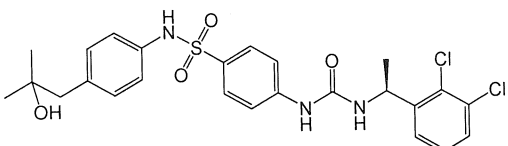
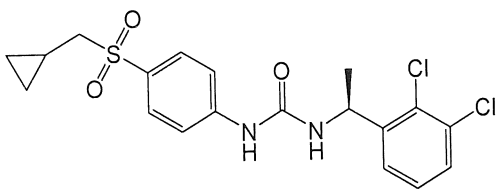
H104 8		IC ₅₀ = 16,765 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H104 9		IC ₅₀ = 0,0163 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0296	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H105 0		IC ₅₀ = 0,0574 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,1086	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H105 1		IC ₅₀ = 0,0537 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,116	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H105 2		IC ₅₀ = 0,4675 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

H105 4		$IC_{50} = 10,09$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	$CL_{iv} = 1,62$ $CL_{po} = 53,9$ $Vd_{iv} = 4,32$ $Vd_{po} = 96,2$ $t_{1/2iv} = 1,85$ $t_{1/2po} = 1,24$ $F = 3,0$	Không được tiến hành
H105 5		$IC_{50} = 4,47$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,516$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H105 6		$IC_{50} = 0,0058$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0026$	$H = 16,4$ $M = 13,5$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H105 7		$IC_{50} = 0,0193$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0069$ $PPB = 99,5(H)$	$H = 12,6$ $M = 10,8$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	$CL_{iv} = 1,57$ $CL_{po} = 82,24$ $Vd_{iv} = 2,18$ $Vd_{po} = 368,9$	Không được tiến hành

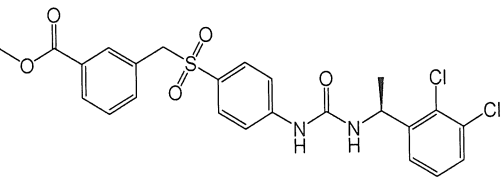
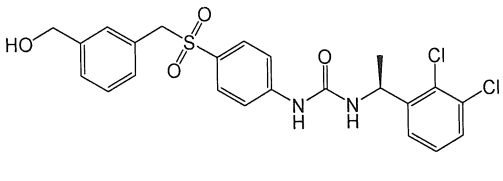
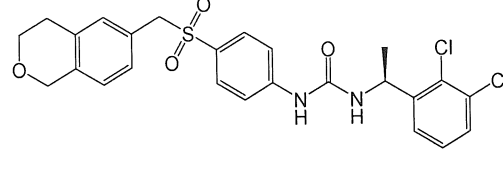
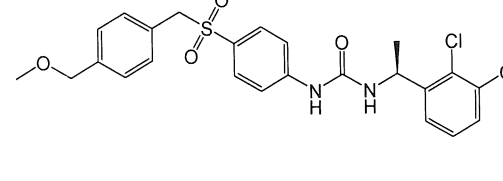
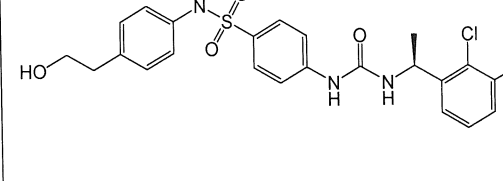
		PPB = 99,5(M)		$t_{1/2iv}$ = 0,96 $t_{1/2po}$ = 3,11 F = 1,6	
H105 8		IC ₅₀ = 20 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H105 9		IC ₅₀ = >30 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H106 0		IC ₅₀ = 0,28 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,0408 PPB = 99,87(H) PPB = 99,81(M) PPB = 99,82(R) PPB = 99,88(D)	H = 40 M = 108,7 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	CL _{iv} = 4,13 CL _{po} = 22,1 Vd _{iv} = 8,25 Vd _{po} = 22,4 $t_{1/2iv}$ = 1,37 $t_{1/2po}$ = 0,7 F = 18,8	Không được tiến hành

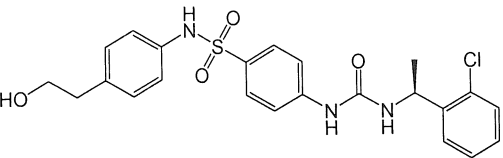
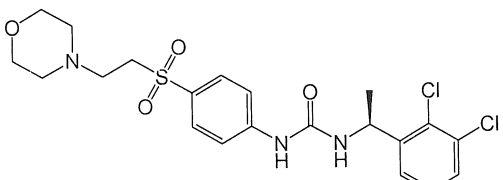
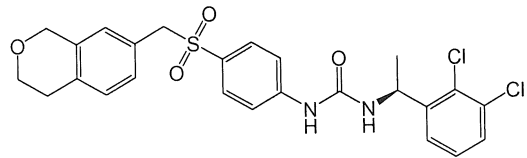
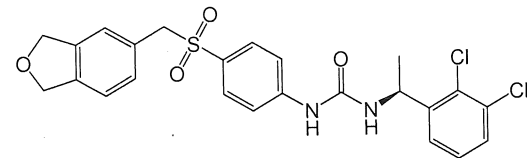
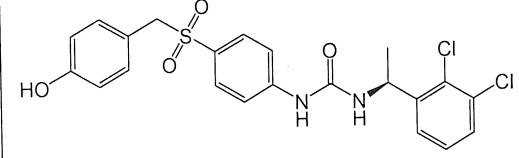
H106 1		$IC_{50} = 2,87$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H106 2		$IC_{50} = 0,2225$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,058$ $PPB = 99,88(H)$ $PPB = 99,81(M)$ $PPB = 99,88(R)$ $PPB = 99,83(D)$	$H = 32,4$ $M = 67,2$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H106 7		$IC_{50} = 0,014$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0045$	$H = 326,2$ $M = 289$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H106 8		$IC_{50} = 0,0263$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$	$H = 199,7$ $M = 196,4$ $R =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành

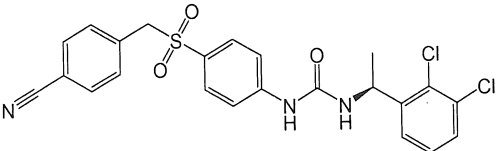
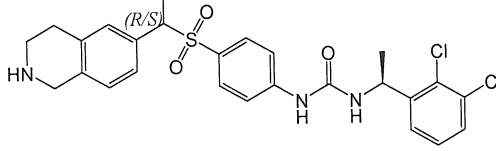
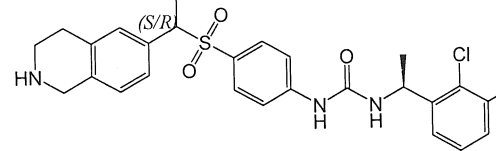
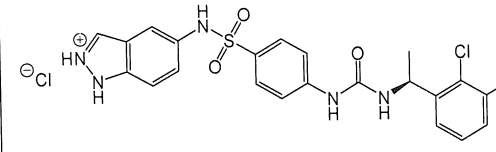
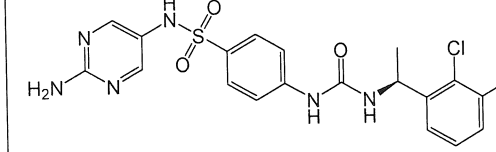
		EC ₅₀ = 0,0084	D = không được báo cáo		
H107 0		IC ₅₀ = 5,29 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 7,27 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H107 1		IC ₅₀ = 0,005 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,0017 PPB = 99,11(H) PPB = 99,02(M) PPB = 99,13(R) PPB = 99,18(D)	H = 49,9/100,3 M = 80,7/152,5 R = 274/188 D = 172,6/160, 7	CL _{iv} = 1,71 CL _{po} = 8,28 Vd _{iv} = 2,83 Vd _{po} = 21,1 t _{1/2iv} = 1,15 t _{1/2po} = 1,77 F = 19,9	Không được tiến hành
H107 2		IC ₅₀ = 0,1225 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,0219	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H107 3		IC ₅₀ = >30 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 7,27	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

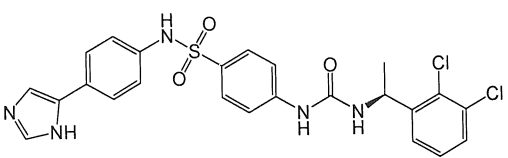
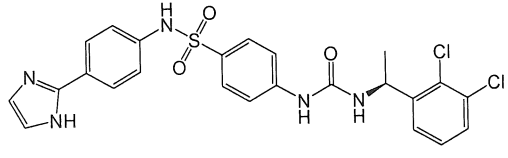
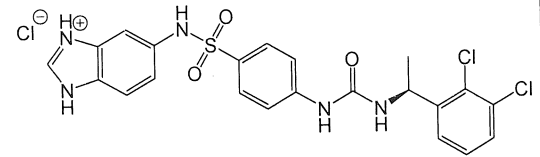
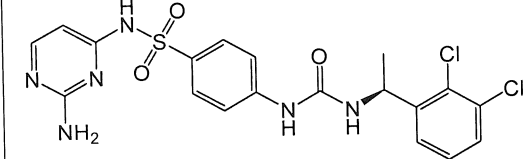
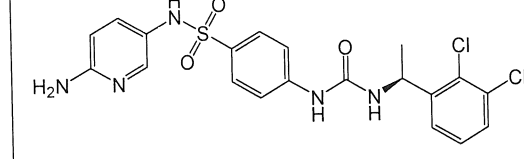
		EC ₅₀ = không được báo cáo			
H107 4		IC ₅₀ = 3,25 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,6568	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H107 5		IC ₅₀ = 3,018 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H107 6		IC ₅₀ = 0,515 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,0577	H = 91,4 M = 73,9 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H107 8		IC ₅₀ = 3,576 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

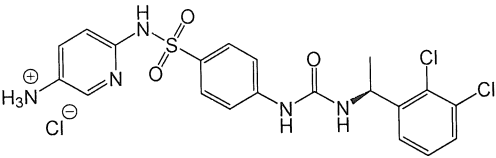
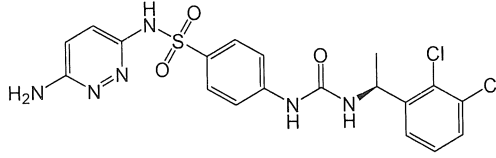
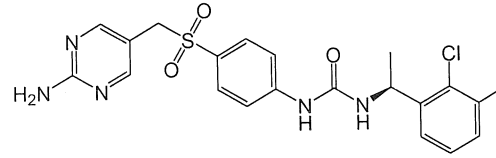
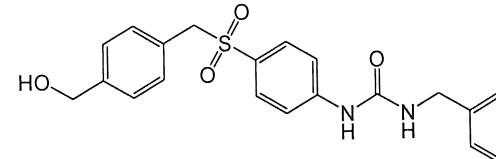
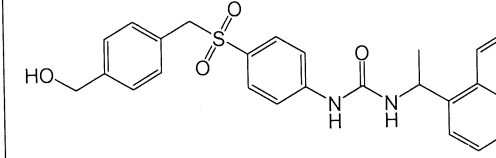
H108 0		$IC_{50} = 0,0226$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0111/0,0412$ $hERG$ inh = 3,57	$H < 10$ $M < 10$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H108 1		$IC_{50} = 1,238$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H108 2		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H108 3		$IC_{50} = 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 1,18$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H108 4		$IC_{50} = 3,5$ $EC_{50}/E_{Ma} = 10,8$ $EC_{50} =$ không	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

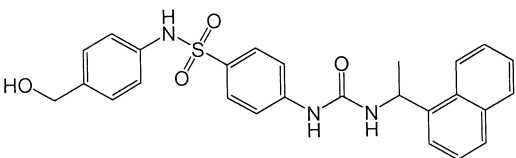
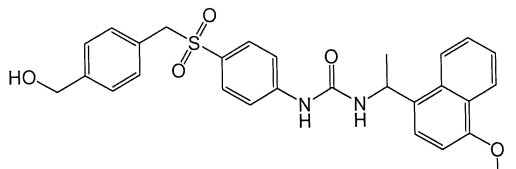
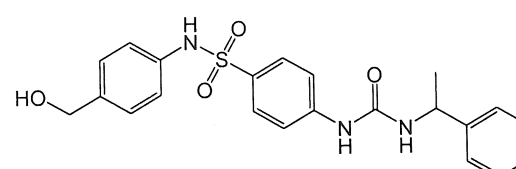
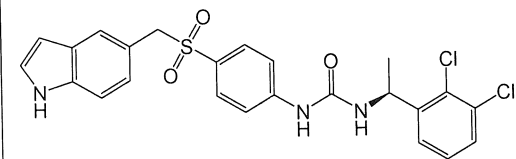
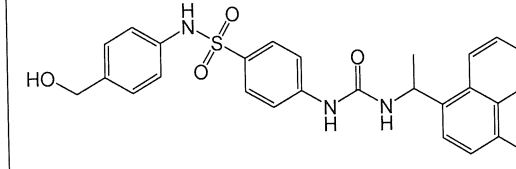
		được báo cáo			
H108 7		$IC_{50} = 8,18$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H108 8		$IC_{50} = 7,97$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,367$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H109 2		$IC_{50} = 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,578$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H109 3		$IC_{50} = 2,382$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,327$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H109 4		$IC_{50} = 0,488$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,118$	$H = 55,1$ $M = 100,8$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành

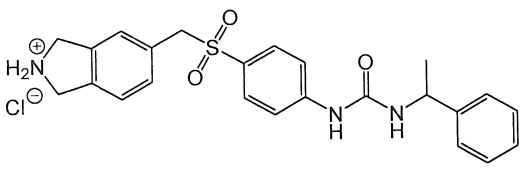
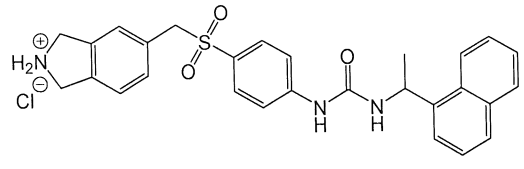
H109 5		IC ₅₀ = 1,43 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H109 6		IC ₅₀ = 30 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H109 7		IC ₅₀ = 1,969 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,363	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H109 8		IC ₅₀ = 12,06 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,649	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H109 9		IC ₅₀ = 8,673 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 1,139	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

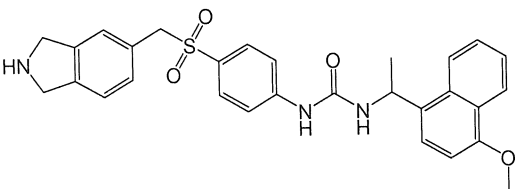
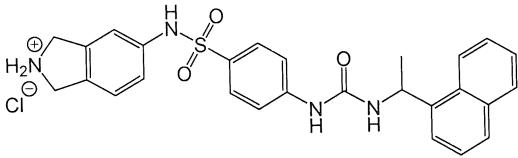
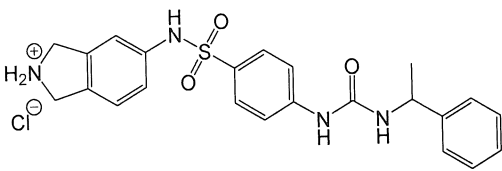
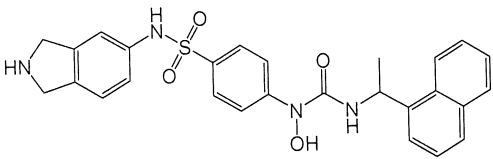
H110 1		IC ₅₀ = 30 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H110 2		IC ₅₀ = 0,0739 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0583/0, 036/0,02 16	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H110 3		IC ₅₀ = 0,487 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,066/0,0 5572	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H110 6		IC ₅₀ = 1,426 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,862	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H110 8		IC ₅₀ = 0,422 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,1166	H = 38,7 M = 47,5 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành

H110 9		IC ₅₀ = 0,427 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,136	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
1110		IC ₅₀ = 0,95 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H111 1		IC ₅₀ = 2,251 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 1,233	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H112 5		IC ₅₀ = 0,893 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,0933	H = 10,7 M = 14,9 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H112 6		IC ₅₀ = 0,183 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

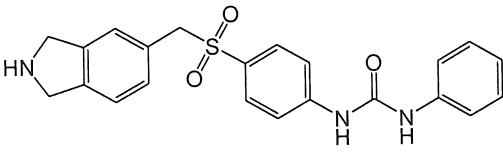
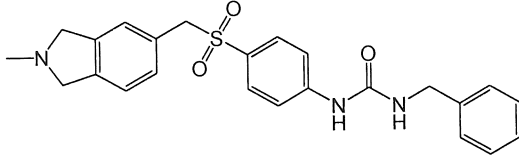
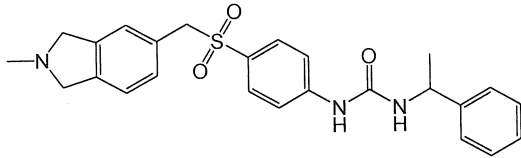
H112 7		$IC_{50} = 0,861$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0947$	$H = 41$ $M = 59,5$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H112 9		$IC_{50} = 3,33$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 2,461$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H113 0		$IC_{50} = 3,38$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 1,28$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H113 1		$IC_{50} = 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H113 2		$IC_{50} = 0,574$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,219$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

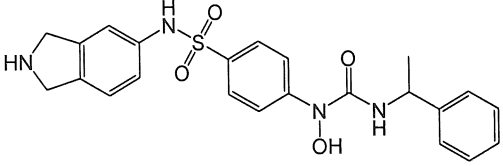
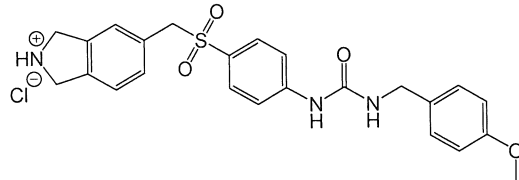
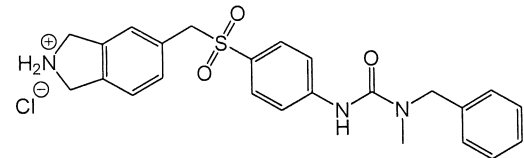
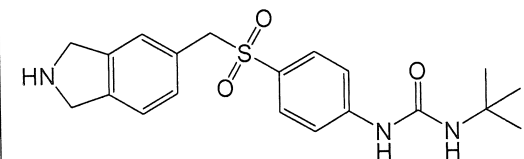
H113 3		$IC_{50} = 0,419$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,17$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H114 0		$IC_{50} = 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ EC_{50} = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H114 1		$IC_{50} = 2,61$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,562$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H114 2		$IC_{50} = 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,44$	$H = 114,9$ $M = 151,4$ $R = 209,6$ D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H114 5		$IC_{50} = 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ EC_{50} = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

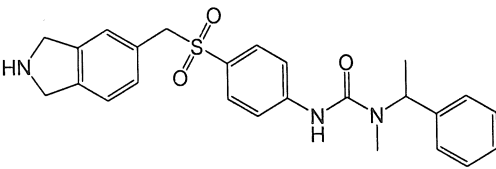
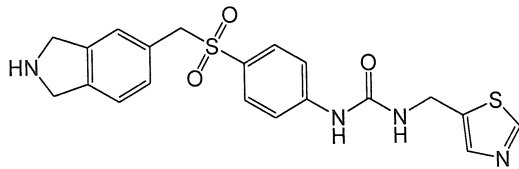
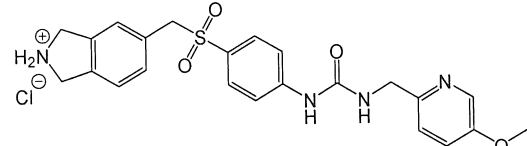
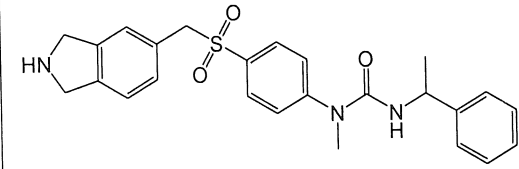
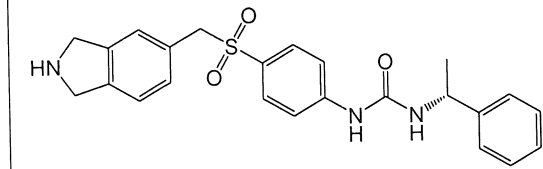
H114 8		$IC_{50} = 0,01$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0029 \text{ \& } 0,00313$ $PPB = 91,2(H)$ $PPB = 94,5(R)$ $PPB = 92,3(M)$ $hERG \text{ inh} = 12,52$	$H = 22,2$ $M = 21,1$ $R = \text{không được báo cáo}$ $D = \text{không được báo cáo}$	$CL_{iv} = 1,23/61,9(M); 145,3(R); 0,7(D)$ $CL_{po} = 96,7/164,5(M); 4,82(D)$ $Vd_{iv} = 2,43/190,5(M); 104,5(R); 2,35(D)$ $Vd_{po} = 176,8/617,4(M); 14,74(D)$ $t_{1/2iv} = 1,37/2,13(M); 0,51(R); 2,32(D)$ $t_{1/2po} = 1,27/2,6(M); 2,34(D)$ $F = 1,3/36,23(M); 15,7(D)$	Không được tiến hành
H114 9		$IC_{50} = 0,0048$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,00169 \text{ \& } 0,00241$	$H = 21,1$ $M = 24,3$ $R = \text{không được báo cáo}$ $D = \text{không được báo cáo}$	$CL_{iv} = 0,98$ $CL_{po} = 107,5$ $Vd_{iv} = 1,22$ $Vd_{po} = 272$	Không được tiến hành

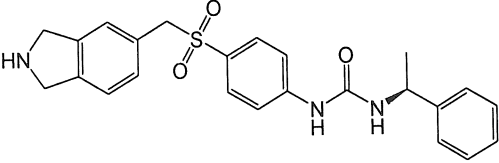
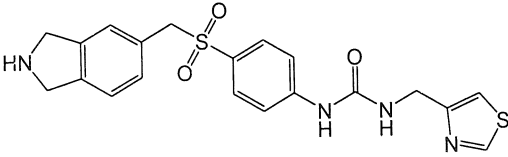
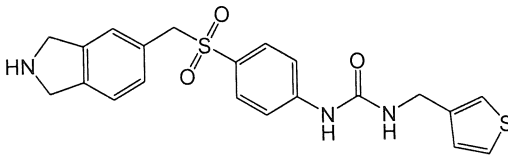
				$t_{1/2iv} = 0,87$ $t_{1/2po} = 1,75$ $F = 0,86$	
H115 4		$IC_{50} = 0,12648$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0298 \text{ \& } 0,02677$	$H = 19,2$ $M = 22,9$ $R = \text{không được báo cáo}$ $D = \text{không được báo cáo}$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
1155		$IC_{50} = 0,0043$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,00503$ (một phần)	Không được tiến hành Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H115 6		$IC_{50} = 0,0103$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,00426$	$H = 18,1$ $M = 12,9$ $R = \text{không được báo cáo}$ $D = \text{không được báo cáo}$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H116 6		$IC_{50} = 0,009$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0071$	$H = 19,9$ $M = 14,5$ $R = \text{không được báo cáo}$	Không được tiến hành	Không được tiến hành

			D = không được báo cáo		
H117 8		IC ₅₀ = 4,89 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 1,017	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H117 9		IC ₅₀ = 0,143 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,03743	H = 14,9 M <10 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H118 0		IC ₅₀ = 14,66 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,315	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H118 1		IC ₅₀ = 3,31 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,957	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H118 8		IC ₅₀ = 0,539 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = không	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

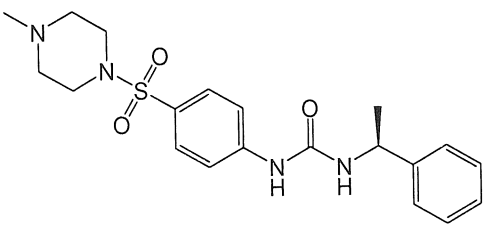
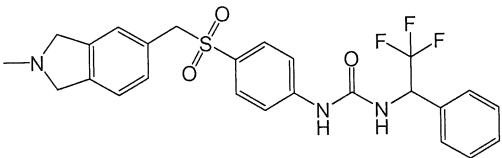
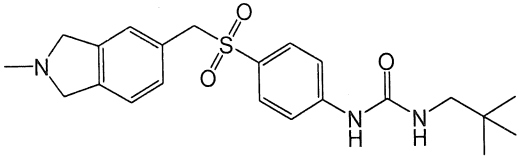
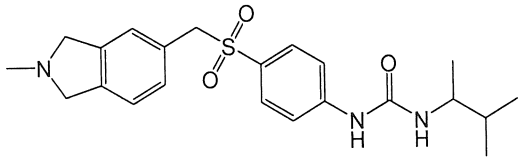
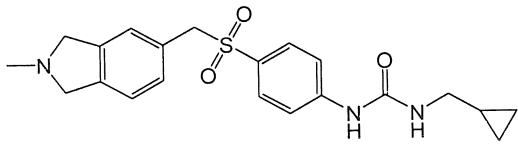
		được báo cáo			
H1190		$IC_{50} = 0,264$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,317$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H1193		$IC_{50} = 0,324$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,064$	$H = 49,8$ $M = 43,7$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H1194		$IC_{50} = 0,0383$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0168$ $PPB = 92,4(H)$ $PPB = 94(M)$ $hERG_{inh} = 22,6$	$H = 111,6$ $M = 64,2$ $R = 56$ $D = 14$	$CL_{iv} = 3,61(M); 5,68(R); 1,00(D)$ $CL_{po} = 22,8(M); 50,9(R); 1,84(D)$ $Vd_{iv} = 6,33(M); 8,86(R); 2,11(D)$ $Vd_{po} = 53,3(M); 232,2(R); 4,05(D)$ $t_{1/2iv} = 1,21(M); 1,08(R); 1,44(D)$ $t_{1/2po} = 1,62(M);$	Không được tiến hành

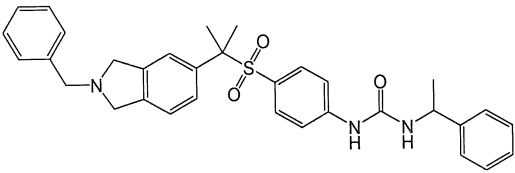
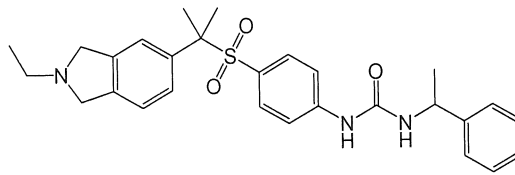
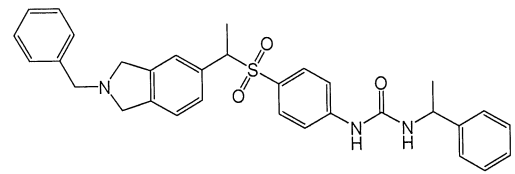
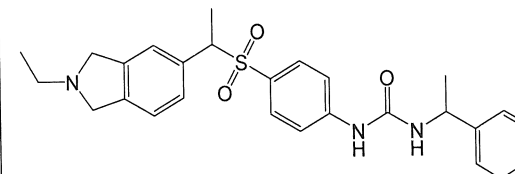
				4,54(R); 1,5(D) F = 15,56(M); 11,9(R); 54,07(D)	
H119 9		IC ₅₀ = 0,0757 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H120 3		IC ₅₀ = 0,447 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,161	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H120 4		IC ₅₀ = 0,692 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,624	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H120 5		IC ₅₀ = 9,87 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 5,335	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

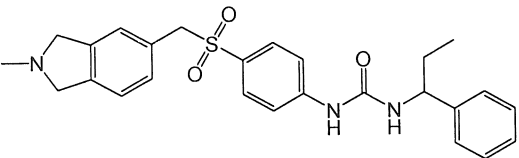
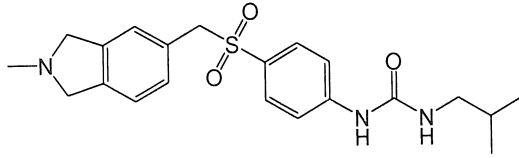
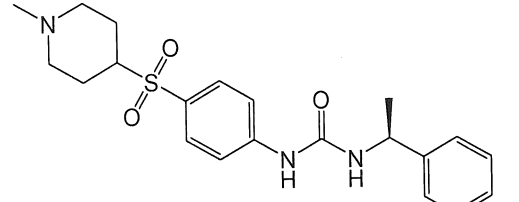
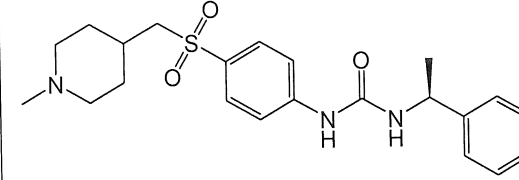
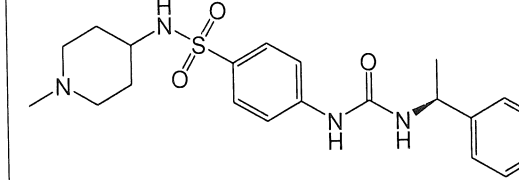
H120 6		$IC_{50} = 0,262$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,252$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H120 8		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ EC_{50} = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H121 2		$IC_{50} = 3,099$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 1,775$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H121 3		$IC_{50} = 4,35$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ EC_{50} = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H121 4		$IC_{50} = 0,278$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$	$H = 16,6$ $M = 21,4$ $R = 18$	Không được tiến hành	Không được tiến hành

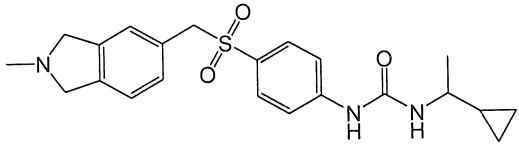
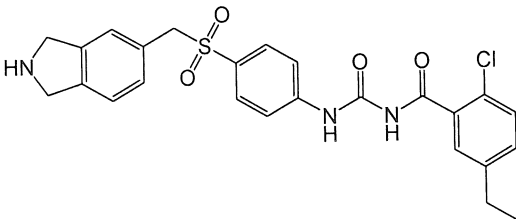
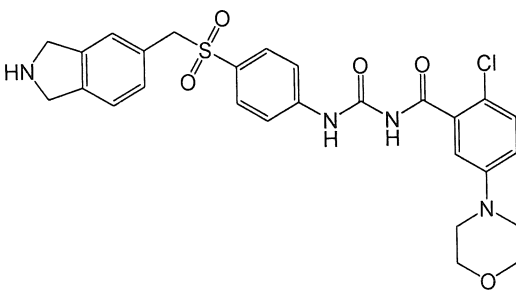
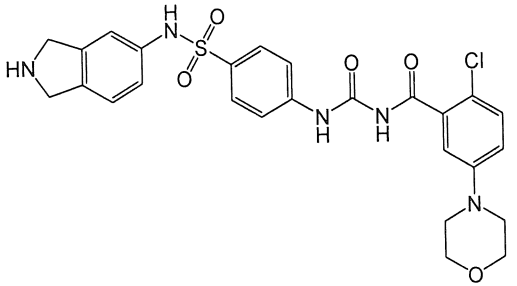
		EC ₅₀ = 0,147	D <10		
H121 5		IC ₅₀ = 0,0124 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0046 PPB = 90,3(H) PPB = 90,7(M) PPB = 93,5(R)	H = 21 M = 13,7 R = 18,5 D = 16,6	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H121 6		IC ₅₀ = 8,447 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H121 7		IC ₅₀ = 1,4475 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 1,147	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

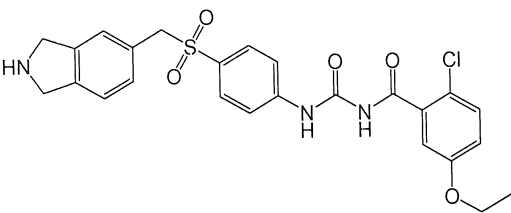
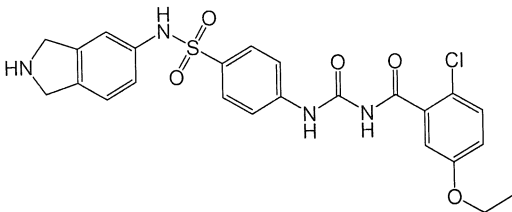
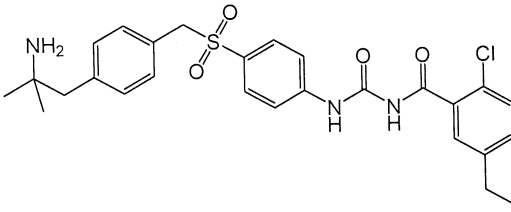
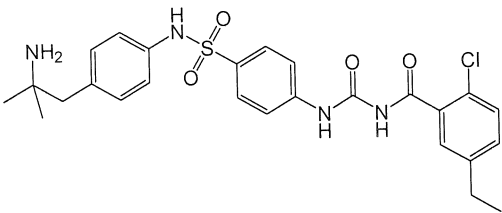
H121 9		$IC_{50} = 0,00777$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,163$	$H > 500$ $M > 500$ $R = \text{không được báo cáo}$ $D = \text{không được báo cáo}$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H122 0		$IC_{50} = 0,00361$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0304$	$H = 183,8$ $M = 248$ $R = \text{không được báo cáo}$ $D = \text{không được báo cáo}$	$CL_{iv} = 3,05$ $CL_{po} = 61,6$ $Vd_{iv} = 3,08$ $Vd_{po} = 78,7$ $t_{1/2iv} = 0,7$ $t_{1/2po} = 0,89$ $F = 4,71$	Không được tiến hành
H122 1		$IC_{50} = 0,0081$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0387$	$H = 111,2$ $M = 107,7$ $R = \text{không được báo cáo}$ $D = \text{không được báo cáo}$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H122 2		$IC_{50} = 3,16$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = \text{không được báo cáo}$	$\text{Không được tiến hành}$	Không được tiến hành	Không được tiến hành

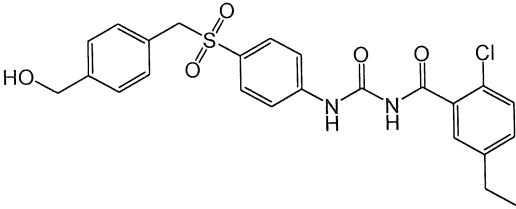
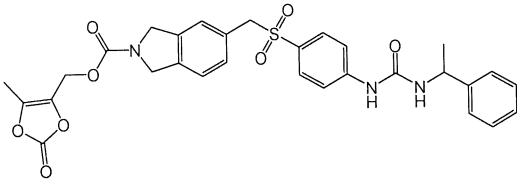
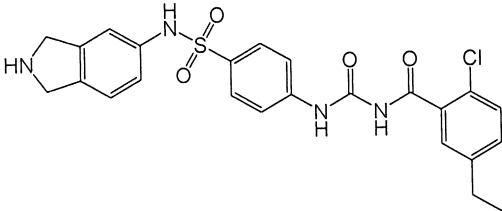
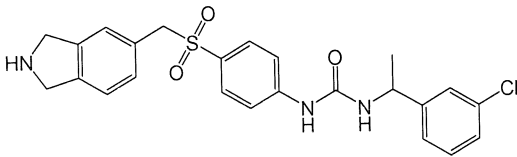
H122 5		IC ₅₀ = 5,9 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H122 7		IC ₅₀ = 0,0384 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,175	H = 99,4 M = 79,9 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H122 8		IC ₅₀ = 0,766 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 1,263	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H122 9		IC ₅₀ = 0,291 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,369	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H123 0		IC ₅₀ = 6,4 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

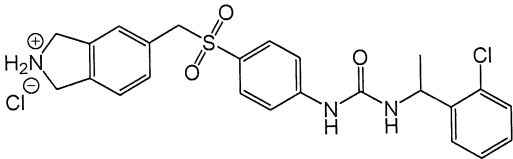
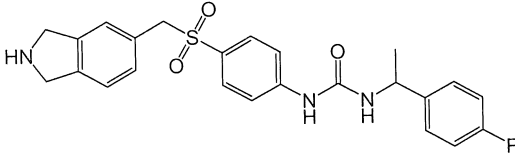
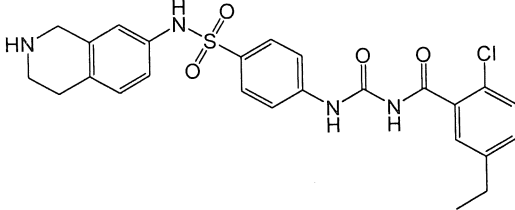
		EC ₅₀ = không được báo cáo			
H123 1		IC ₅₀ > 30 EC ₅₀ /E _{Ma} x > 30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H123 2		IC ₅₀ > 30 EC ₅₀ /E _{Ma} x > 30 EC ₅₀ = 0,3095	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H123 3		IC ₅₀ = 0,2246 EC ₅₀ /E _{Ma} x > 30 EC ₅₀ = 0,1702	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H123 4		IC ₅₀ = 0,0426 EC ₅₀ /E _{Ma} x > 30 EC ₅₀ = 0,0154	H = 149,8 M = 122,7 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành

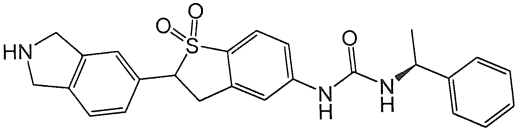
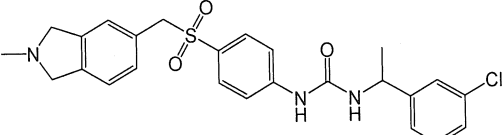
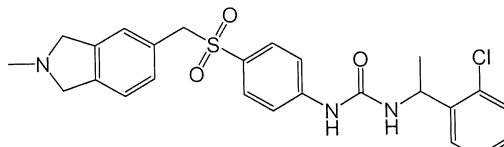
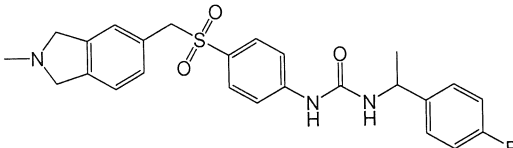
H123 5		$IC_{50} = 0,032$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0061$	$H = 102,4$ $M = 87,1$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H123 6		$IC_{50} = 1,641$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,5066$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H123 7		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H123 8		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H123 9		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

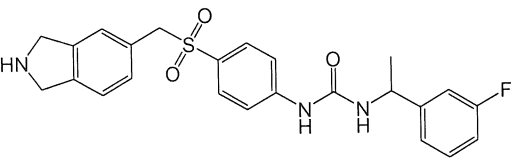
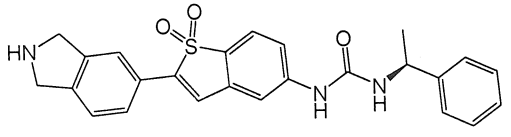
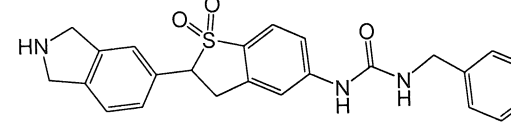
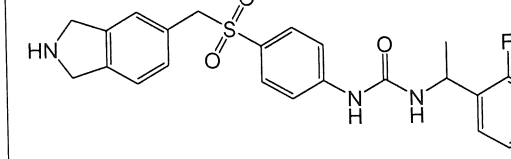
		EC ₅₀ = không được báo cáo			
H124 4		IC ₅₀ = 1,285 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,356	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H124 8		IC ₅₀ = 0,283 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H124 9		IC ₅₀ = 3,29 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 1,63	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H125 0		IC ₅₀ = 1,373 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

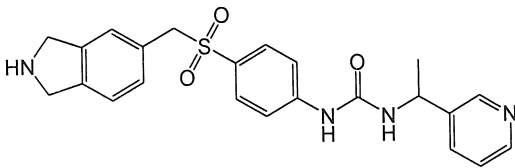
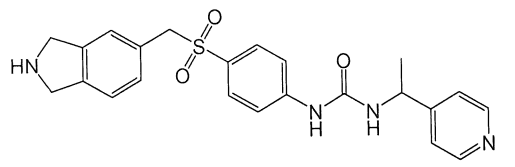
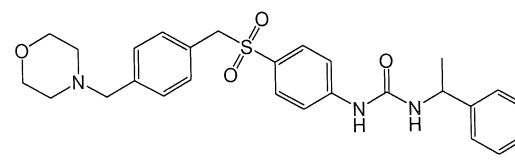
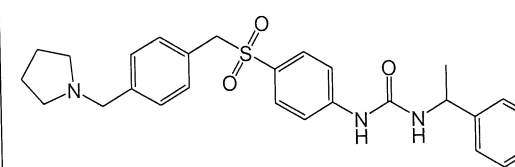
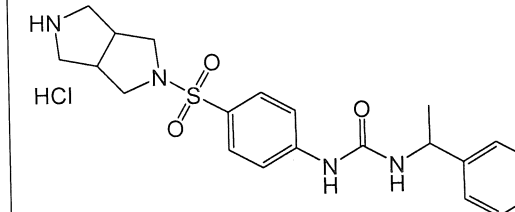
H125 1		IC ₅₀ = 0,0896 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H125 2		IC ₅₀ = 0,44 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H125 3		IC ₅₀ = 0,0868 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 0,036/1485 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H125 4		IC ₅₀ = 0,0172 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 0,01754/3141	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

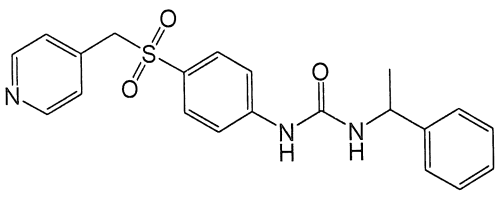
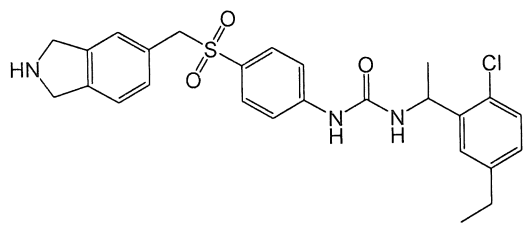
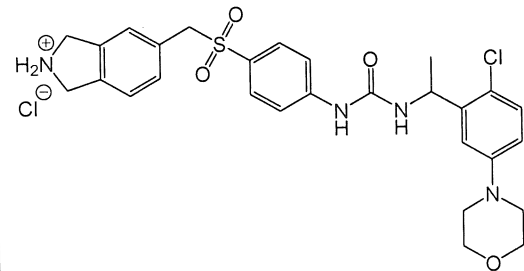
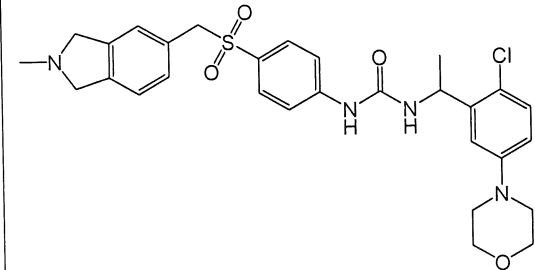
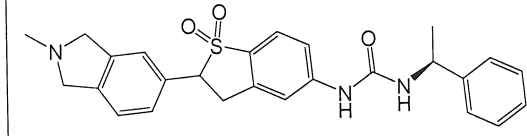
		EC ₅₀ = không được báo cáo			
H125 5		IC ₅₀ = 2,33 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H125 6		IC ₅₀ = 0,09 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,1237	H = 268,4 M = 272,6	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H125 9		IC ₅₀ = 0,272 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H126 0		IC ₅₀ = 0,0037 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0044	H = 38,9 M = 24,7	Không được tiến hành	Không được tiến hành

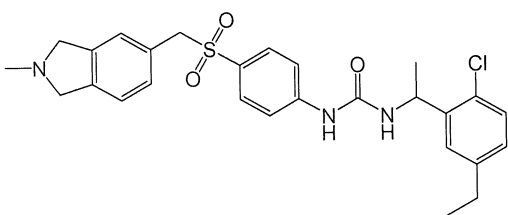
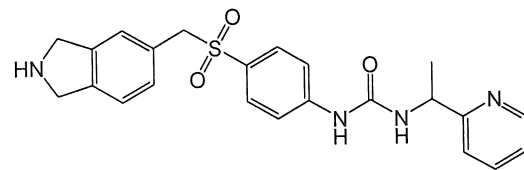
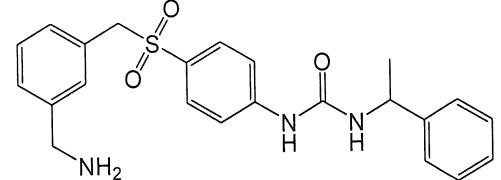
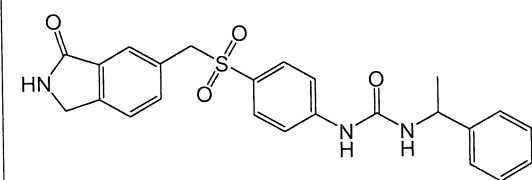
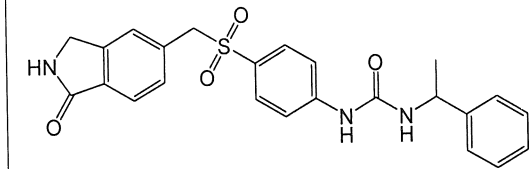
H126 1		$IC_{50} = 0,00157$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0022$ $PPB = 95,5(H)$ $PPB = 98,1(M)$	$H = 48,8$ $M = 23$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H126 2		$IC_{50} = 0,0106$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0075$ $PPB = 90,1(H)$ $PPB = 95,0(M)$	$H = 18,2$ $M = 11,2$ $R = \text{không được báo cáo}$ $D = \text{không được báo cáo}$	$CL_{iv} = 1,31$ $CL_{po} = 110,8$ $Vd_{iv} = 1,69$ $Vd_{po} = 307$ $t_{1/2iv} = 0,89$ $t_{1/2po} = 1,92$ $F = 1,13$	Không được tiến hành
H126 3		$IC_{50} = 0,246$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = 0,329/1540$ $EC_{50} = \text{không được báo cáo}$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

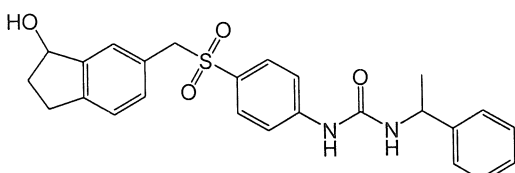
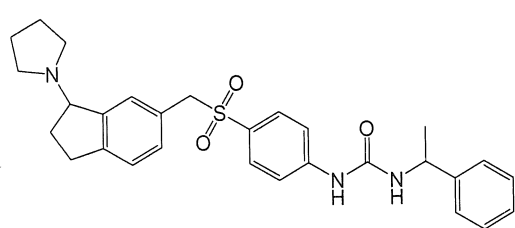
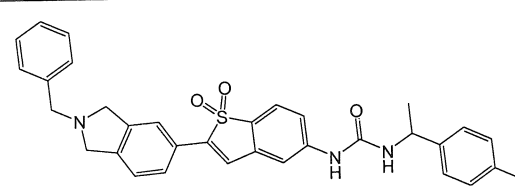
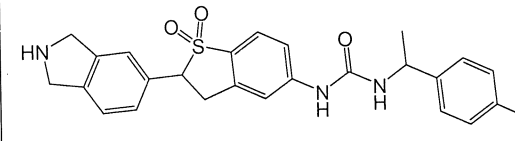
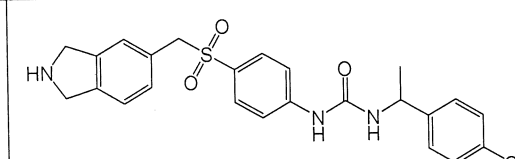
H126 4		$IC_{50} = 0,0044$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,0047/4728$ EC_{50} = không được báo cáo $PPB = 77,9(H)$ $PPB = 81,5(M)$	$H < 10$ $M < 10$ R = không được báo cáo D = không được báo cáo	$CL_{iv} = 2,89$ $CL_{po} = 682,6$ $Vd_{iv} = 4,83$ $Vd_{po} = 627,9$ $t_{1/2iv} = 1,16$ $t_{1/2po} = 0,64$ $F = 0,36$	Không được tiến hành
H126 6		$IC_{50} = 0,0242$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0191$	$H = 169,4$ $M = 106,1$ R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H126 7		$IC_{50} = 0,0092$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0047$	$H = 109,8$ $M = 147,8$ R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H126 8		$IC_{50} = 0,0832$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$	$H = 108,7$ $M = 60,5$ R = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành

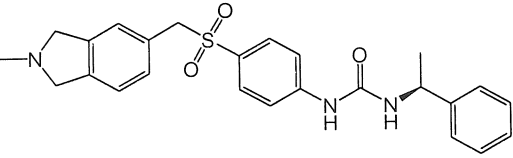
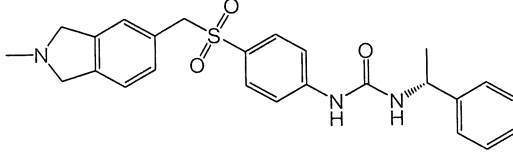
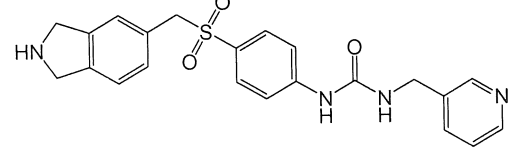
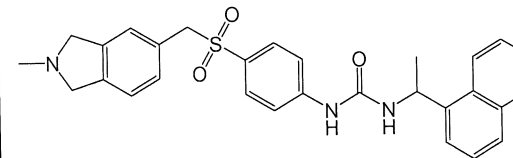
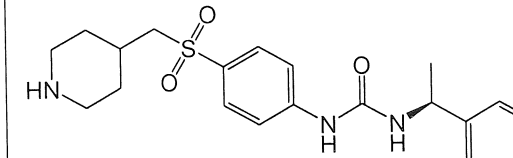
		EC ₅₀ = 0,0299	D = không được báo cáo		
H126 9		IC ₅₀ = 0,024 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0088	H = 25,7 M = 23,6 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H127 0		IC ₅₀ = 0,0251 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 0,0341/5 442 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H127 1		IC ₅₀ = 0,005 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 0,0096/5 006 EC ₅₀ = không được báo cáo	H <10 M <10 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H127 2		IC ₅₀ = 0,0235 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0053	H = 18,4 M = 18,6 R = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành

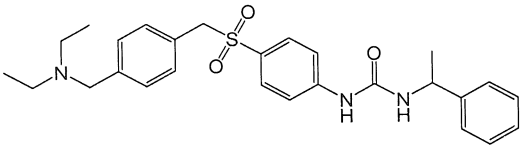
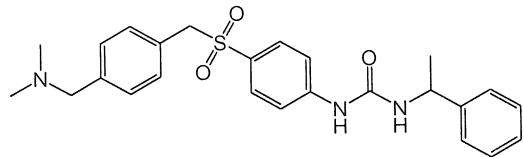
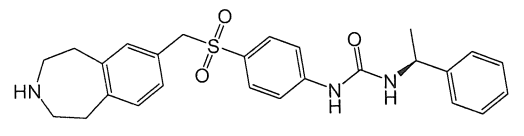
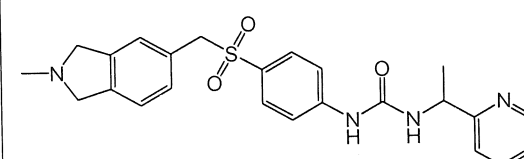
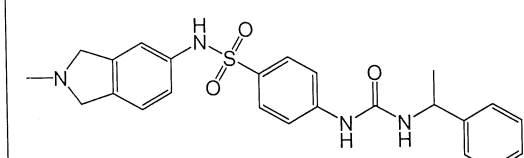
			D = không được báo cáo		
H127 3		$IC_{50} = 1,03$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,192$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H127 4		$IC_{50} = 1,582$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,685$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H127 5		$IC_{50} = 1,02$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,31$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H127 6		$IC_{50} = 0,076$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0234$	$H = 109,7$ $M = 247$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H127 7		$IC_{50} = 8,76$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ không	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

		được báo cáo			
H128 0		$IC_{50} = 0,905$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H128 1		$IC_{50} = 0,039$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0153$	$H = 63,8$ $M = 47,8$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H128 3		$IC_{50} = 0,379$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,201$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H128 4		$IC_{50} = 1,896$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,371$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H128 5		$IC_{50} = 0,065$ $EC_{50}/E_{Ma} = 0,147$ $EC_{50} =$ không	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

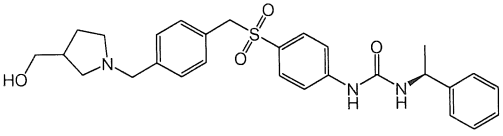
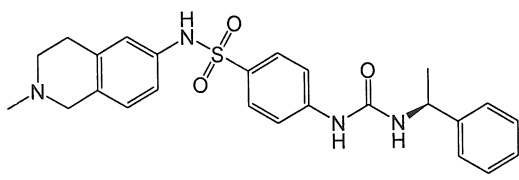
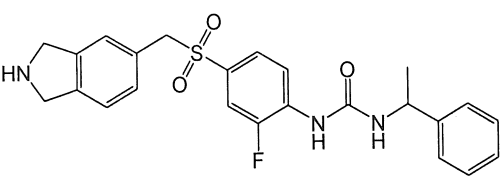
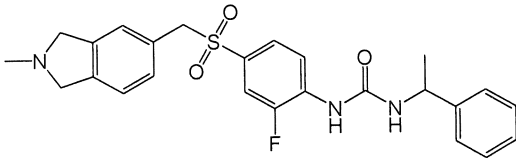
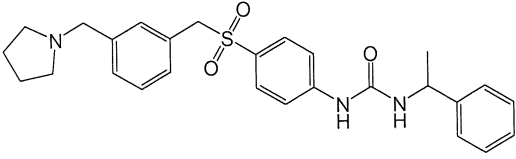
		được báo cáo			
H128 6		$IC_{50} = 0,0395$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0243$	$H = 251,8$ $M = 162,4$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H128 9		$IC_{50} = 0,542$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = 0,147$ $EC_{50} = 0,161$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H129 0		$IC_{50} = 3,41$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,722$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H129 1		$IC_{50} = 1,2$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,468$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H129 2		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

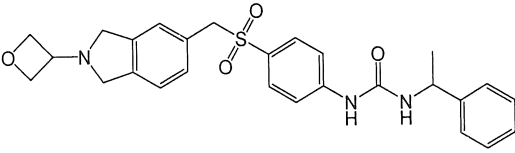
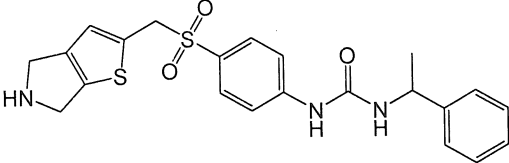
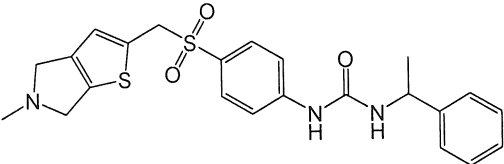
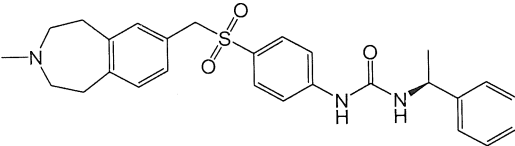
H129 3		IC ₅₀ = 5,68 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,93	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H129 4		IC ₅₀ = 3,32 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = 12,87 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H129 6		IC ₅₀ >30 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = 13,24 EC ₅₀ = 4,92	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H129 7		IC ₅₀ = 0,0231 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = 0,0158/4 623 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H129 8		IC ₅₀ = 0,506 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,1152	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

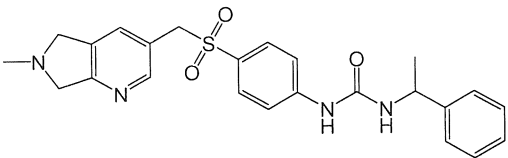
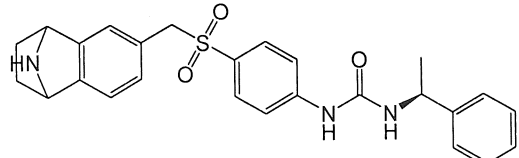
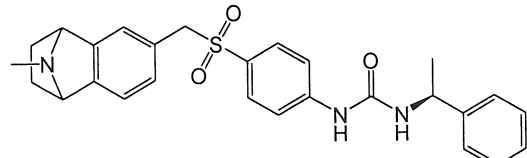
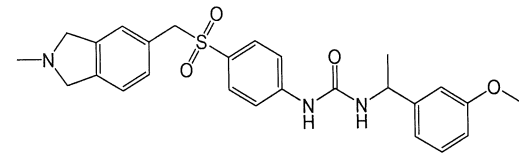
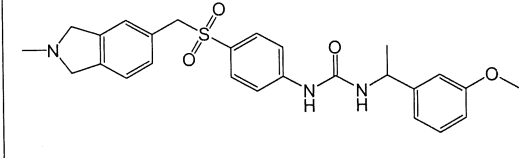
H129 9		IC ₅₀ = 0,1925 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,102	H = 71,5 M = 50,9 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H130 0		IC ₅₀ = 0,0083 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,0047	H = 124,3 M = 42,1 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H130 1		IC ₅₀ = 4,45 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 1,14	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H130 2		IC ₅₀ = 0,0057 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,0047	H = 201,7 M = 164,1 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H130 3		IC ₅₀ >30 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ >30	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

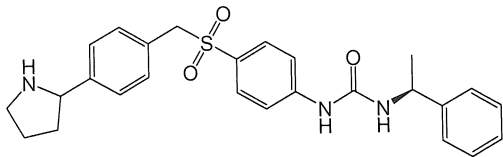
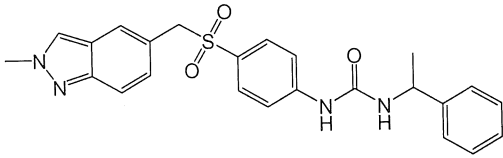
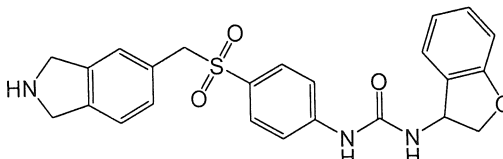
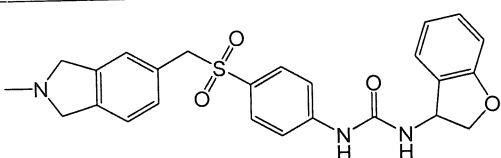
H130 4		$IC_{50} = 0,145$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,1823$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H130 5		$IC_{50} = 0,298$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,282$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H130 6		$IC_{50} = 0,062$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0746$	$H = 31,2$ $M = 19,6$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H130 7		$IC_{50} = 2,299$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,935$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H130 8		$IC_{50} = 0,0235$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0312$	$H = 49,4$ $M = 38,5$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành

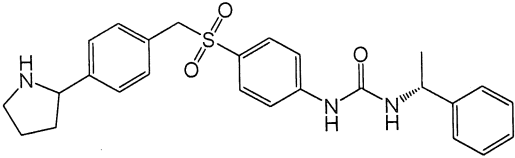
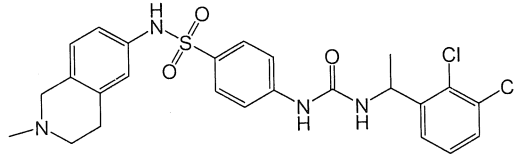
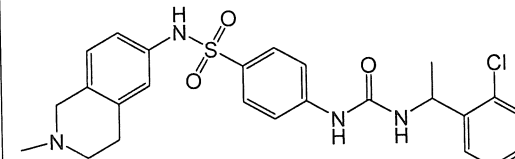
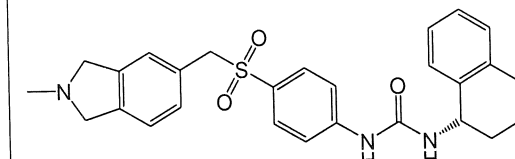
H130 9		IC ₅₀ = 4,497 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 1,845	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H131 0		IC ₅₀ = 0,262 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,184	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H131 1		IC ₅₀ = 0,108 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,08464	H = 95,9 M = 123,8 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H131 2		IC ₅₀ = 0,069 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,0858	H = 93,5 M = 117,5 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H131 3		IC ₅₀ = 1,459 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

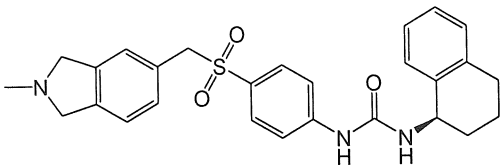
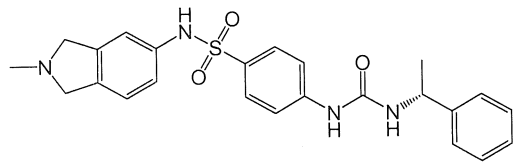
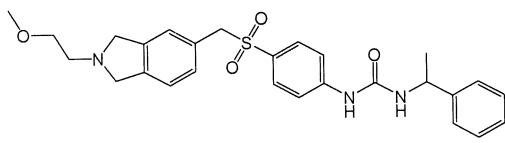
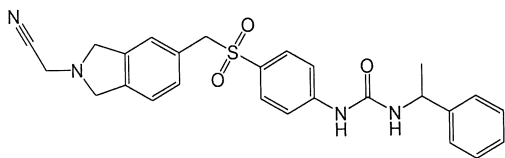
H131 4		IC ₅₀ = 3,1 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H131 5		IC ₅₀ = 0,301 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H131 6		IC ₅₀ = 0,0309 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,0116	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H131 7		IC ₅₀ = 0,0484 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,0182	H = 96,7 M = 102,8 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H131 8		IC ₅₀ = 5,31 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = không	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

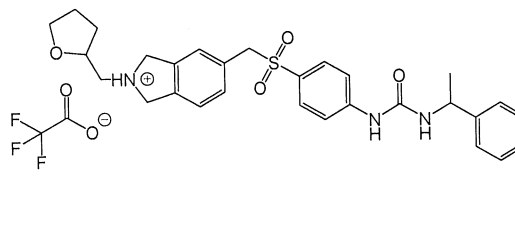
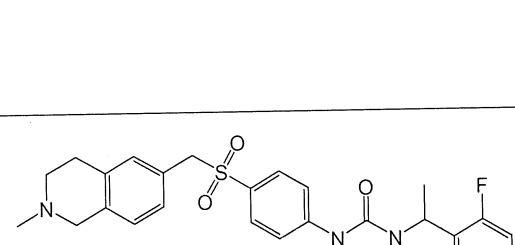
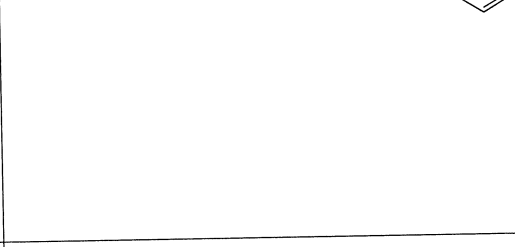
		được báo cáo			
H131 9		$IC_{50} = 0,041$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0125$	$H = 195,6$ $M > 500$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H132 0		$IC_{50} = 0,0584$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0433$	$H =$ không được tiến hành $M =$ không được tiến hành $R =$ không được tiến hành $D =$ không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H132 1		$IC_{50} = 0,0475$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0232$	$H = 85,3$ $M = 81,9$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H132 2		$IC_{50} = 0,1117$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0815$	$H = 129$ $M = 171,1$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành

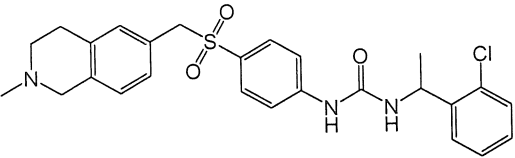
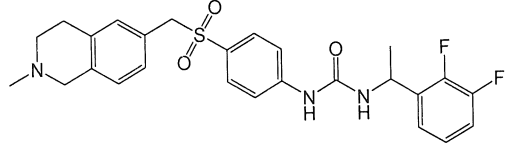
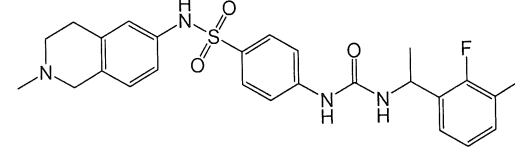
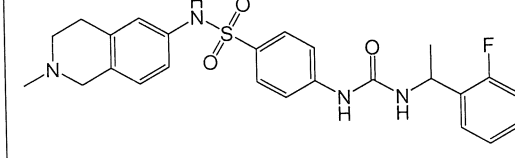
H132 3		$IC_{50} = 0,2432$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,102$	$H = 84,1$ $M = 58,5$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H132 4		$IC_{50} = 10,5$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H132 5		$IC_{50} = 3,83$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H132 6		$IC_{50} = 0,0098$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0069$	$H = 129,5$ $M = 60,5$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H132 7		$IC_{50} = 0,0056$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$	$H = 165,3$ $M = 144,8$	Không được tiến hành	Không được tiến hành

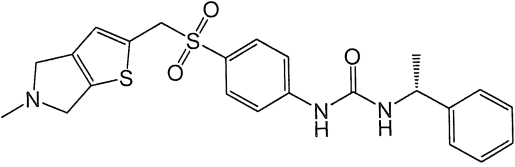
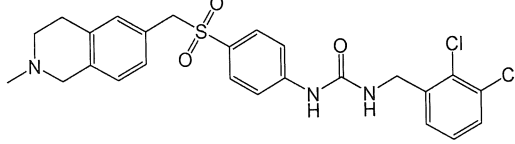
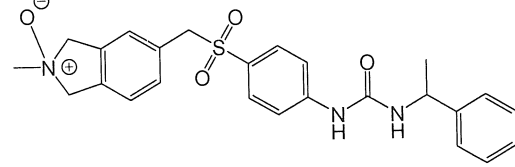
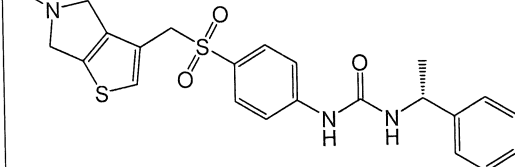
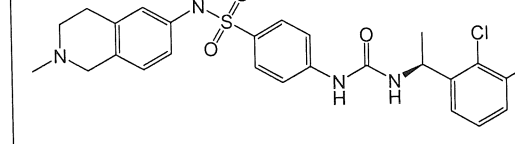
		EC ₅₀ = 0,0055	R = không được báo cáo D = không được báo cáo		
H132 8		IC ₅₀ = 0,546 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H132 9		IC ₅₀ >30 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H133 0		IC ₅₀ = 0,147 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,142	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H133 1		IC ₅₀ = 0,213 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,13	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

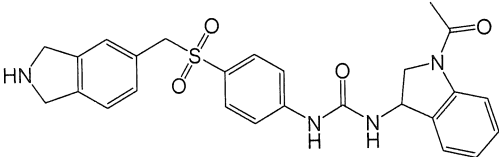
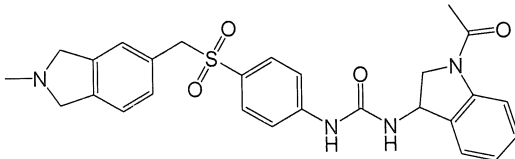
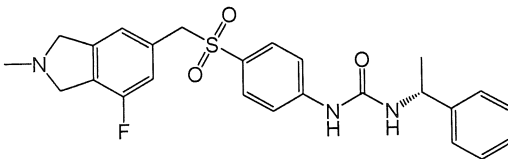
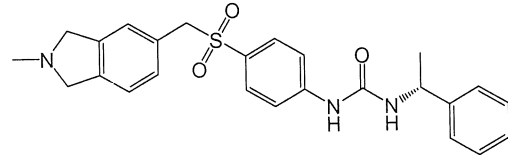
H133 2		$IC_{50} = 0,0732$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0421$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H133 3		$IC_{50} = 0,00224$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0013$ PPB = 99,89(H) PPB = 99,94(M) PPB = 99,9(R) PPB = 99,85(D)	$H = 47,2$ $M = 54$ R = không được báo cáo D = không được báo cáo	$CL_{iv} = 1,78$ $CL_{po} = 84,3$ $Vd_{iv} = 3,26$ $Vd_{po} = 170$ $t_{1/2iv} = 1,27$ $t_{1/2po} = 1,4$ $F = 2,08$	
H133 4		$IC_{50} = 0,00918$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0082$	$H = 109,8$ $M = 97,9$ R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H133 5		$IC_{50} = 0,133$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

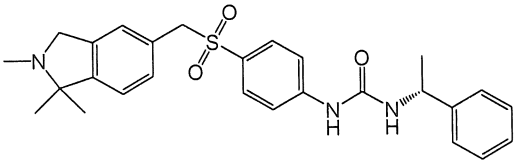
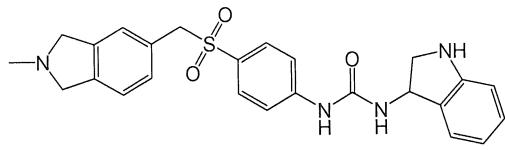
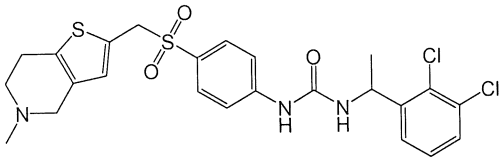
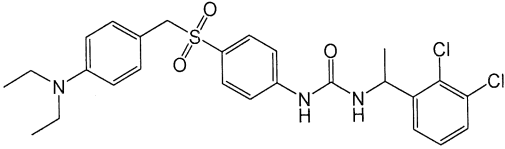
		EC ₅₀ = 0,0699			
H133 6		IC ₅₀ = 0,381 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,2626	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H133 7		IC ₅₀ = 0,0241 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0105	H = 58,6 M = 39,2 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H133 8		IC ₅₀ = 0,0076 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,0065	H = 106,9 M = 242,1 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H133 9		IC ₅₀ = 0,309 EC ₅₀ /E _{Ma} x >30 EC ₅₀ = 0,176	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

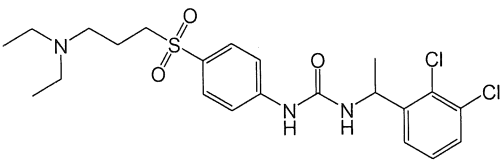
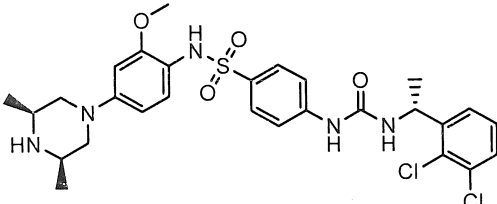
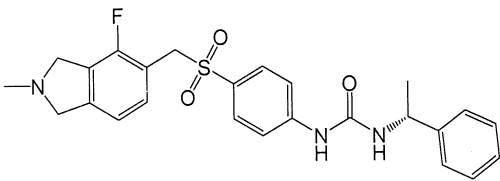
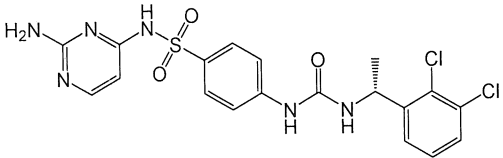
H134 0		IC ₅₀ = 0,0047 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,0033	H = 282,4 M >500 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H134 1		IC ₅₀ = 0,0697 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,0209	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H134 2		IC ₅₀ = 0,0174 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,0079	H = 80,1 M = 118,4 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H134 3		IC ₅₀ = 0,0052 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,0021	H = 71,9 M = 252,4 R = không được báo cáo D = không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành

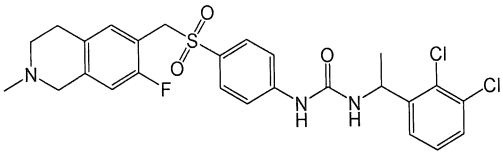
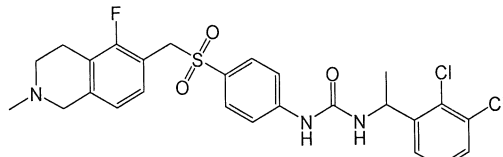
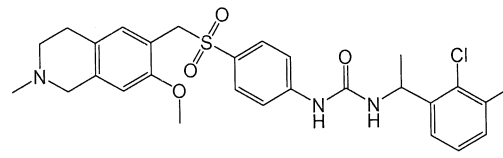
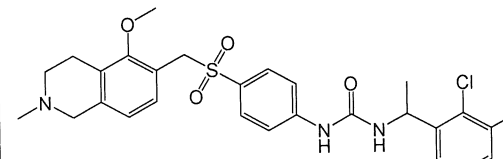
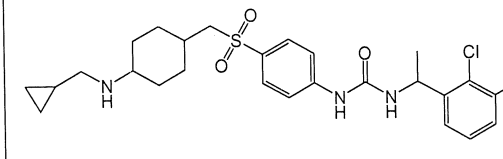
H134 4		$IC_{50} = 0,0044$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0041$	$H = 53,5$ $M = 115,7$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H134 5		$IC_{50} = 0,0052$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0042$	$H = 86,5$ $M = 166,2$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H134 6		$IC_{50} = 0,0191$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,00698$	$H = 72,9$ $M = 69,3$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H134 7		$IC_{50} = 0,0262$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,00795$	$H = 59,9$ $M = 58,1$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành

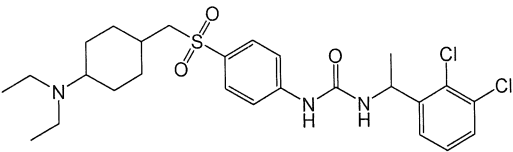
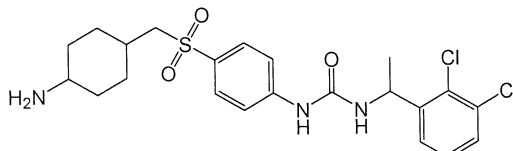
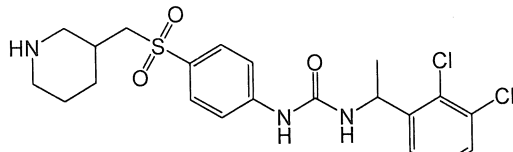
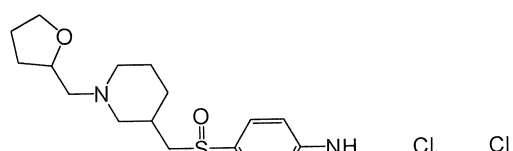
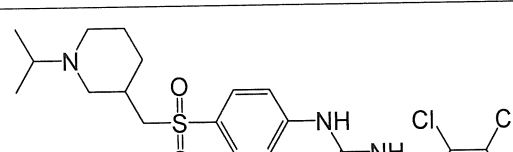
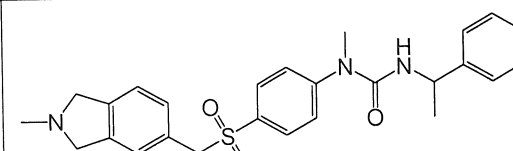
H134 8		IC ₅₀ = 0,0650 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,0199	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H134 9		IC ₅₀ = 0,0153 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 0,029	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H135 0		IC ₅₀ = 18,2 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 7,46	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H135 1		IC ₅₀ = 3,45 EC ₅₀ /E _{Ma} _x >30 EC ₅₀ = 6,96	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H135 2		IC ₅₀ = 0,0046	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

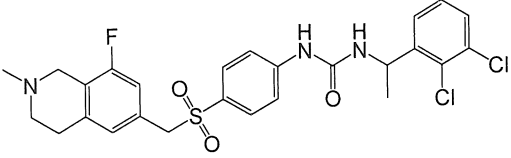
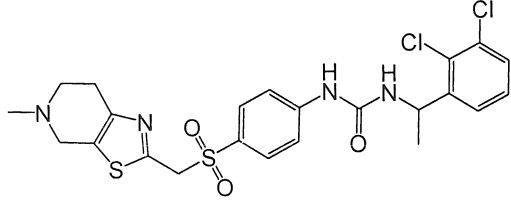
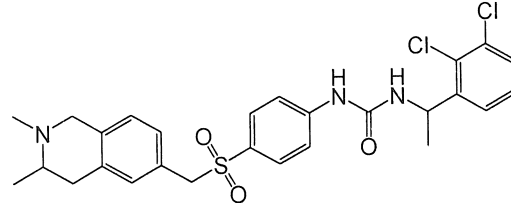
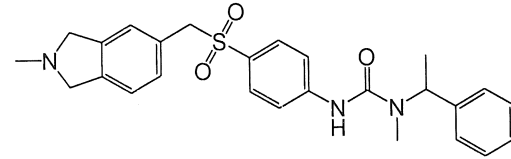
		EC_{50}/E_{Ma} $x > 30$ $EC_{50} = 0,0077$			
H135 3		$IC_{50} = 5,1$ EC_{50}/E_{Ma} $x > 30$ $EC_{50} = 8,23$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H135 4		$IC_{50} = 8,899$ EC_{50}/E_{Ma} $x > 30$ $EC_{50} = 8,61$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H135 5		$IC_{50} = 0,041$ EC_{50}/E_{Ma} $x > 30$ $EC_{50} = 0,0129$	$H = 153,5$ $M = 304,3$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H135 6		$IC_{50} = 0,0739$ EC_{50}/E_{Ma} $x > 30$ $EC_{50} = 0,029$	$H = 382,5$ $M = 126$ $R =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành

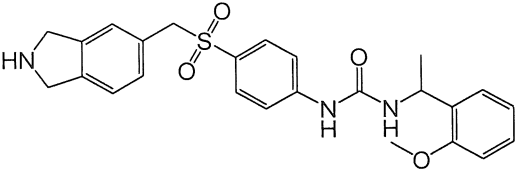
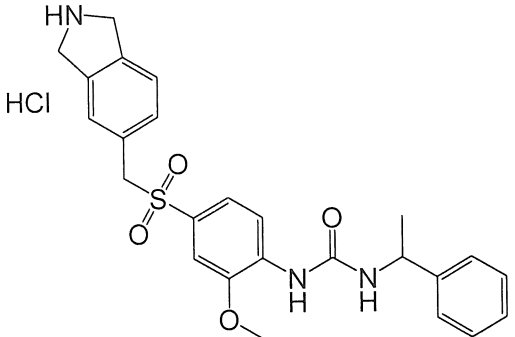
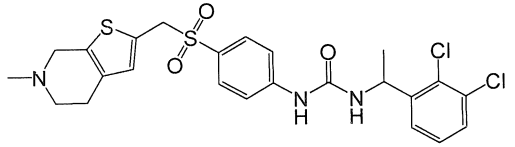
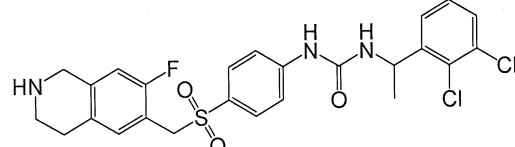
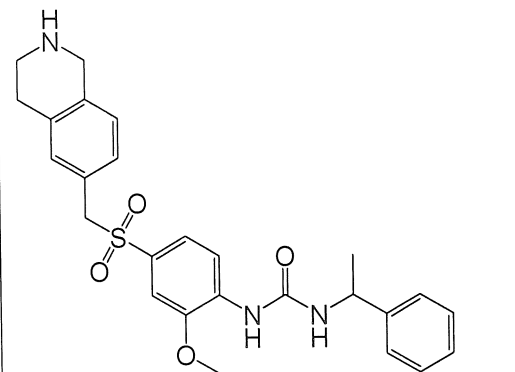
			D = không được báo cáo		
H1357		$IC_{50} = 0,057$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,036$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H1358		$IC_{50} = 1,876$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 1,821$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H1359		$IC_{50} = 0,0015$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,004$	$H = 108,6$ $M = 108,6$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H1360		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

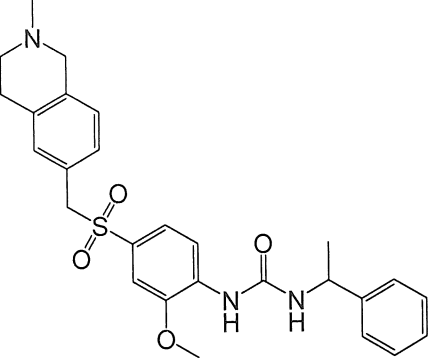
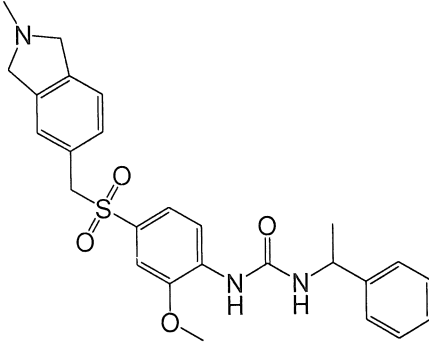
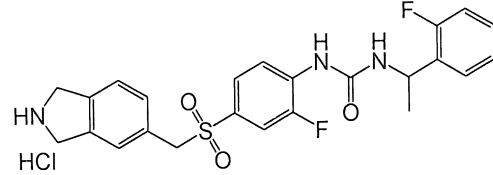
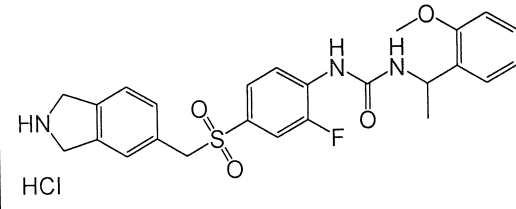
H136 1		$IC_{50} = 1,614$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H136 2		$IC_{50} = 1,553$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H136 3		$IC_{50} = 0,0084$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,00315$	$H = 140,1$ $M = 335,3$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H136 4		$IC_{50} = 0,0296$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,13$	$H < 10$ $M = 36$ $R =$ không được báo cáo $D =$ không được báo cáo	Không được tiến hành	Không được tiến hành

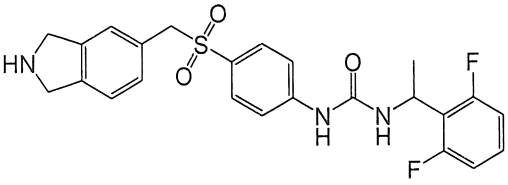
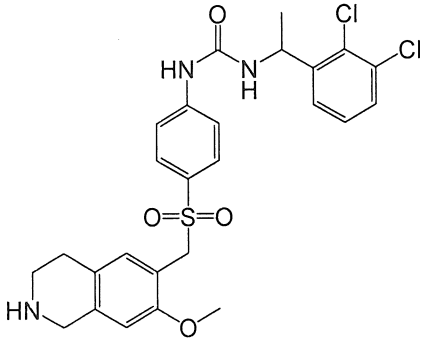
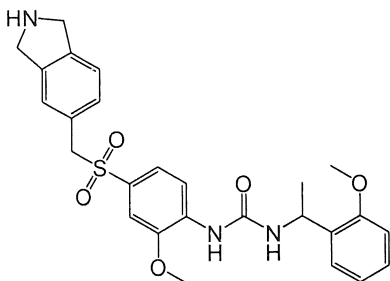
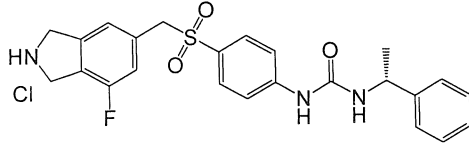
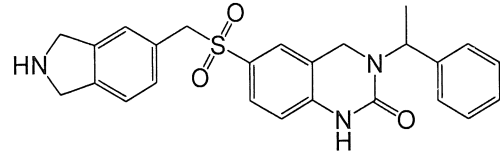
H136 6		$IC_{50} = 0,0215$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0025$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H136 7		$IC_{50} = 0,0212$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0033$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H136 8		$IC_{50} = 0,0203$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0028$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H136 9		$IC_{50} = 0,00366$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,0011$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H137 1		$IC_{50} = 2,44$ $EC_{50}/E_{Ma} > 30$ $EC_{50} = 0,231$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

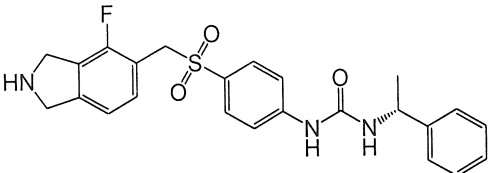
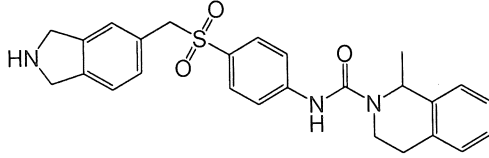
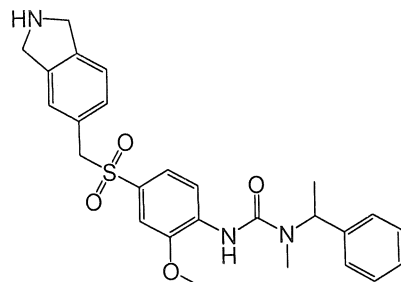
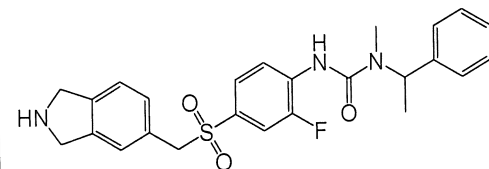
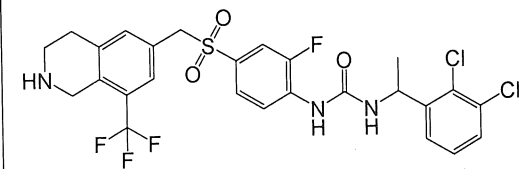
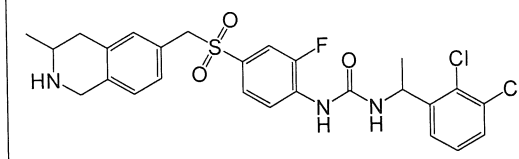
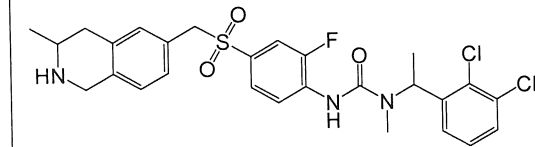
H137 2		IC ₅₀ = 18,2 EC ₅₀ /E _{Ma} _x > 30 EC ₅₀ = 0,936	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H137 3		Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H137 4		Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H137 5		IC ₅₀ > 30 EC ₅₀ /E _{Ma} _x > 30	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H137 6		IC ₅₀ = 6,89 EC ₅₀ /E _{Ma} _x > 30 EC ₅₀ = 0,631	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H137 7		IC ₅₀ = 5,52 EC ₅₀ /E _{Ma} _x > 30 EC ₅₀ = 0,384	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

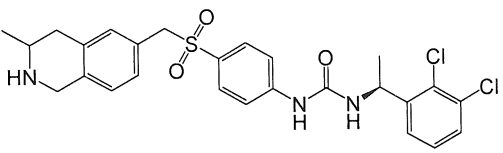
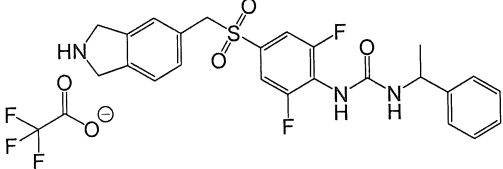
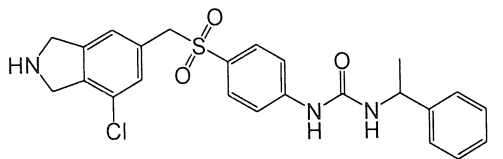
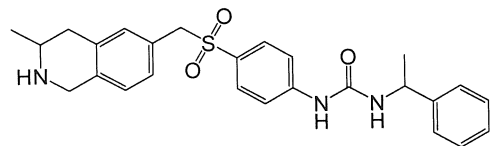
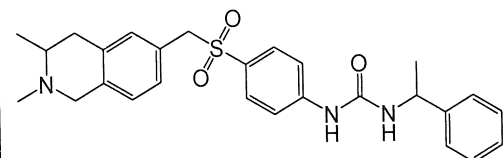
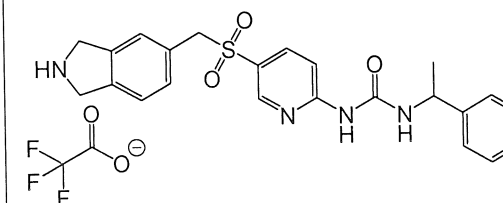
H137 8		$IC_{50} = 0,019$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,0013$	$H = 151,7$ $M = 245,9$ $D = 227,9$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H137 9		$IC_{50} = 0,0443$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,00143$	$H = 261,6$ $M = >500$ $D = >500$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H138 0		$IC_{50} = 0,0023$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,000367$	$H = 137$ $M = 66,5$ $D = 169,9$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H138 1		$IC_{50} = 0,48/0,257$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,0221/0,0331$ $PPB = 90,94 (H)$ $PPB = 91,46 (M)$	$H = 60$ $M = 68,1$ $D = 88,7$	$CL_{i.v.} = 3,83$ $CL_{p.o.} = 17,7$ $Vd_{i.v.} = 3,1$ $Vd_{p.o.} = 42,87$ $T_{1/2 i.v.} = 0/56$ $T_{1/2 p.o.} = 1,68$ $F(\%) = 20,64$	Không được tiến hành

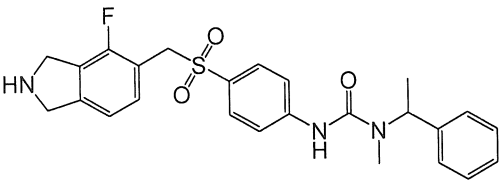
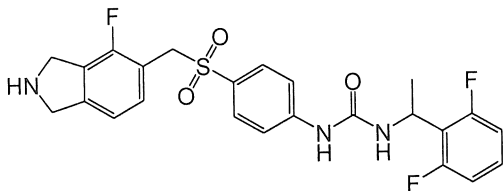
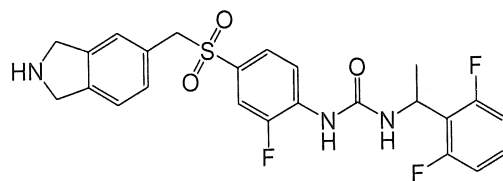
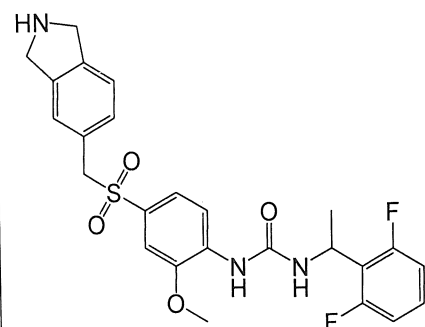
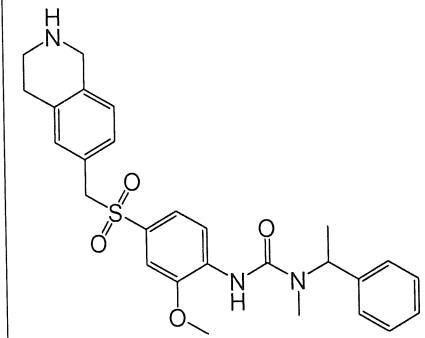
H138 2		$IC_{50} = 0,0343$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,00268$	$H = 42,4$ $M = 43,4$ $D = 41,9$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H138 3		$IC_{50} = 0,0119$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,00201$	$H = 21$ $M = 91,9$ $R = 48,2$ $D = 27,8$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H138 4		$IC_{50} = 0,00595$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0024$	$H = 95,1$ $M = 165,1$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H138 5		$IC_{50} = 0,00398$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0065$	$H < 10$ $M < 10$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H138 6		$IC_{50} = 0,0212$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0117$	$H < 10$ $M = 11$	Không được tiến hành	Không được tiến hành

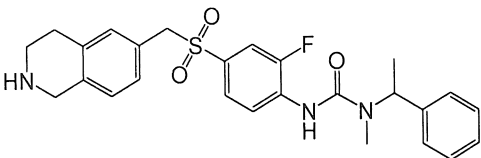
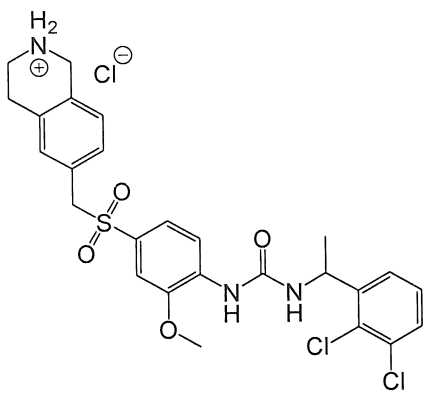
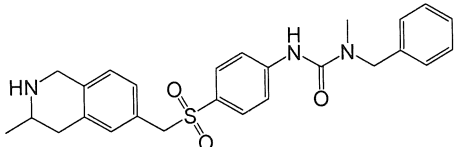
H138 7		$IC_{50} = 0,0074$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0037$	$H = 86,7$ $M = 167,5$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H138 8		$IC_{50} = 0,0102$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0046$ $PPB = 96,9 (H)$ $PPB = 92,1 (M)$	$H = 58,1$ $M = 42,4$	$CL_{i.v.} = 4,66$ $CL_{p.o.} = 40,5$ $Vd_{i.v.} = 6,3$ $Vd_{p.o.} = 86,8$ $T_{1/2 i.v.} = 0,93$ $T_{1/2 p.o.} = 1,49$ $F(\%) = 11,3$	Không được tiến hành
H138 9		$IC_{50} = 0,0276$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0151$	$H = 21,3$ $M = 21,2$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H139 0		$IC_{50} = 0,0364$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0107$	$H = 34,6$ $M = 55,9$	Không được tiến hành	Không được tiến hành

H139 1		IC ₅₀ = 0,0105 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0072	H = 14,8 M = 11,8	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H139 2		IC ₅₀ = 0,0988 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0526	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H139 3		IC ₅₀ = 0,0092 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,00373	H = 55,5 M = 55,1	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H139 4		IC ₅₀ = 0,0519 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0078	H = 67,4 M = 182,5	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H139 5		IC ₅₀ = 0,0689 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = 0,0461/1904	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

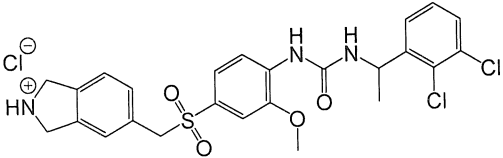
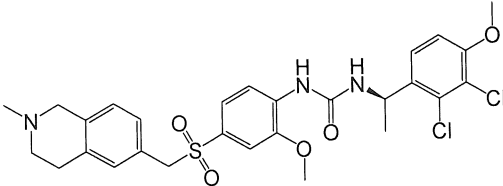
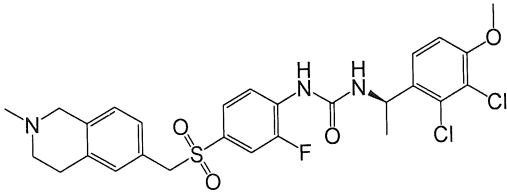
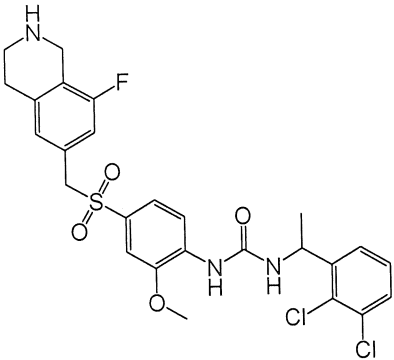
H139 6		IC ₅₀ = 0,0108 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0013	H = 62,5 M = 330,4	không được tiến hành	Không được tiến hành
H139 7		IC ₅₀ = 1,1 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0678	H = 35,1 M = 32	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H139 8		IC ₅₀ = 0,629 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0626	H = 52,9 M = 80,5	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H139 9		IC ₅₀ = 2,06 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H140 0		IC ₅₀ = 0,0705 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0154	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H140 1		IC ₅₀ = 0,0034 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H140 2		IC ₅₀ = 0,075	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được

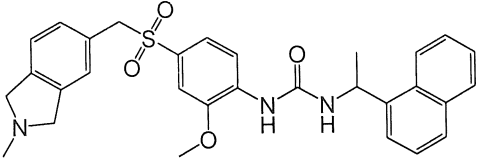
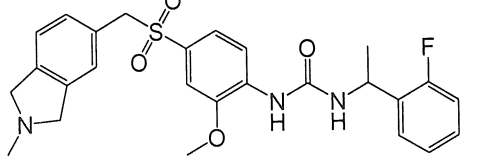
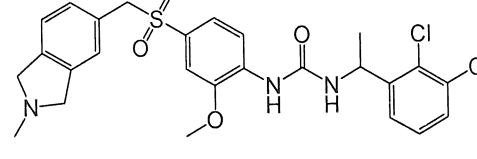
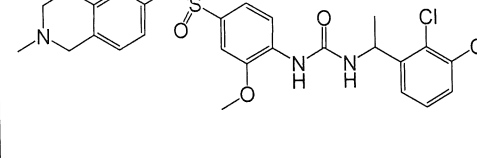
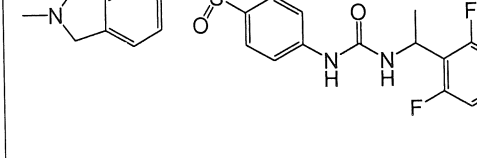
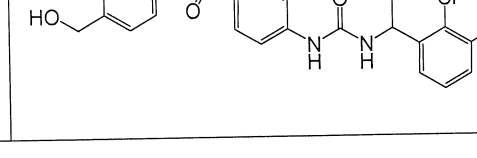
		EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$			tiền hành
H140 3		$IC_{50} = 0,0015$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H140 4		$IC_{50} = 1,62$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$	H = 10 M = 19	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H140 5		$IC_{50} = 1,86$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} = 0,09$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H140 6		$IC_{50} = 0,0855$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} = 0,00792$	H = 15 M = 22,2	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H140 7		$IC_{50} = 0,0127$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} = 0,00145$	H = 144,4 M = 84,1	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H140 8		$IC_{50} = 0,162$ EC_{50}/E_{Ma} $x = >30$ $EC_{50} = 0,036$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

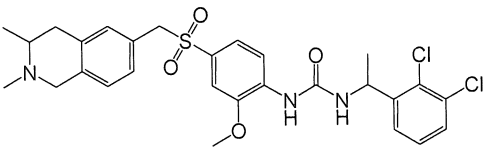
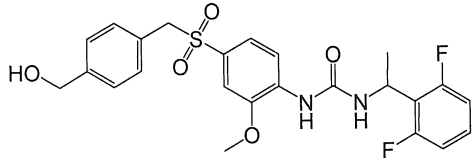
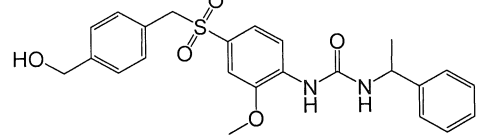
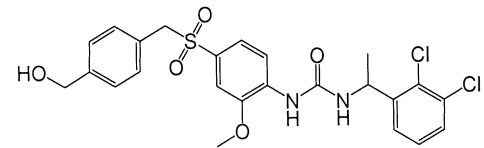
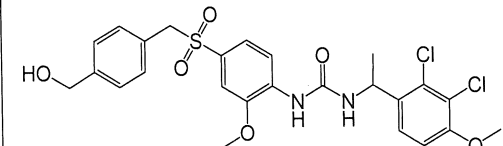
H140 9		$IC_{50} = 0,282$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0745$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H141 0		$IC_{50} = 0,032$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0132$	H = 73,3 M = 358,6	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H141 1		$IC_{50} = 0,124$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0178$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H141 2		$IC_{50} = 0,0157$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0043$	H = 22,5 M = 122,4	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H141 3		$IC_{50} = 0,681$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,2254$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

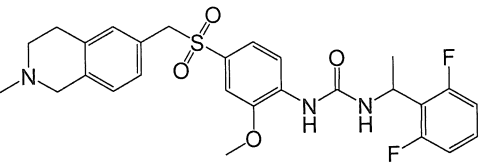
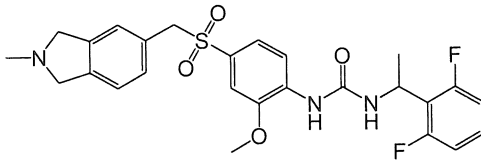
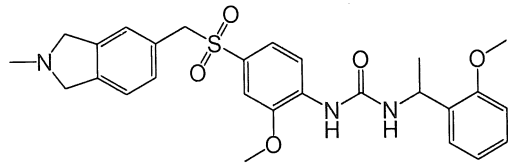
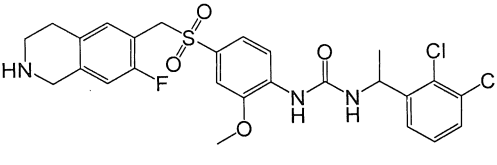
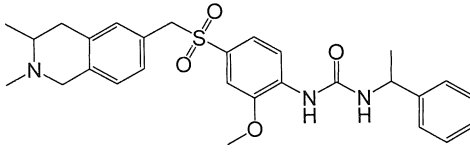
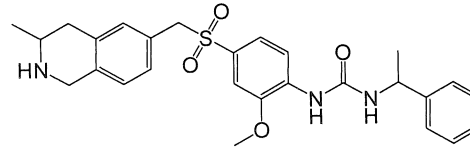
H141 4		$IC_{50} = 2,09$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,589$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H141 5		$IC_{50} = 0,0011$ $(0,01593)$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,000573$ 3 $(0,0004)$ $PPB = 99,85$ (H) $PPB = 99,77$ (R) $PPB = 99,93$ (M)	$H = <10$ $M = 12,8$ $R = 28,3$ $D = 10,5$	$CL_{i.v.} = 1,03(M); 2,12(R)$ $CL_{p.o.} = 74,5(M)$ $CL_{i.p.} = 2,76(R)$ $Vd_{i.v.} = 1,72(M); 39,67(R)$ $Vd_{p.o.} = 326,9(M)$ $Vd_{i.p.} = 61,91(R)$ $T_{1/2 i.v.} = 1,16(M); 12,96(R)$ $T_{1/2 p.o.} = 3,04(M)$ $T_{1/2 i.p.} = 17/23(R)$ $F(\%) = 1,12(M); 8,9(R)$	Không được tiến hành
H141 6		$IC_{50} = 1,037$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0266$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

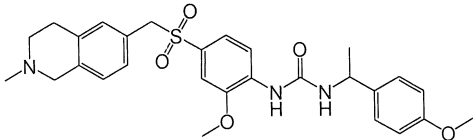
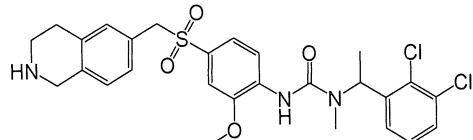
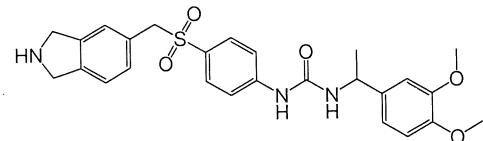
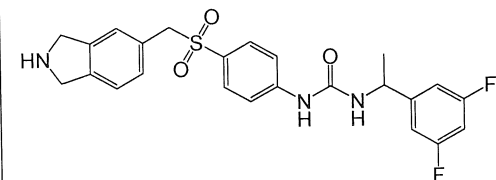
H141 7		$IC_{50} = 0,045$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,00973$ $PPB = 99,85 (H)$ $PPB = 99,88 (M)$	$H = 48,9$ $M = 53,4$	$CL_{i.v.} = 1,57$ $CL_{p.o.} = 13,61$ $Vd_{i.v.} = 4,74$ $Vd_{p.o.} = 24,97$ $T_{1/2 i.v.} = 2,09$ $T_{1/2 p.o.} = 1,27$ $F(\%) = 11,80$	Không được tiến hành
H141 8		$IC_{50} = 2,7$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,0695$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H141 9		$IC_{50} = 0,0044$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,0005$ $PPB = 99,59(H)$ $PPB = 99,69(M)$	$H = 33,1$ $M = 45,1$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H142 0		$IC_{50} = 0,022$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,001$	$H = 17,4$ $M = 50,6$	Không được tiến hành	Không được tiến hành

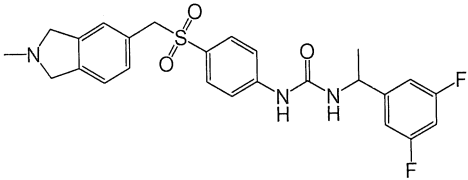
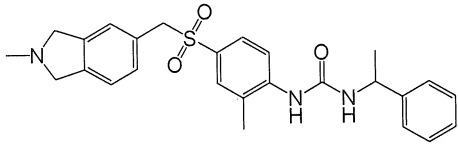
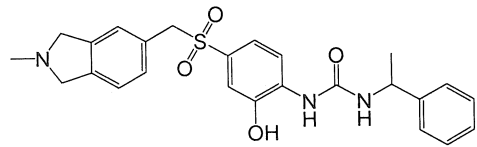
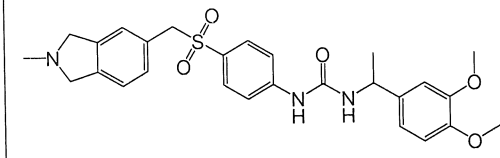
		PPB = 97,2(H) PPB = 95,39(M)			
H142 1		IC ₅₀ = 0,0018 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >50 EC ₅₀ = 0,0004 PPB = 99,63(H) PPB = 99,66(M)	H = 13,2 M = 38,8	CL _{i.p.} = 1,96 (R) Vd _{i.p.} = 54,56 (R) T _{1/2 i.p.} = 19,01 (R)	Không được tiến hành
H142 2		IC ₅₀ = 0,0294 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0007	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H142 3		IC ₅₀ = 0,1144 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,00377	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H142 4		IC ₅₀ = 0,0154 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0089	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

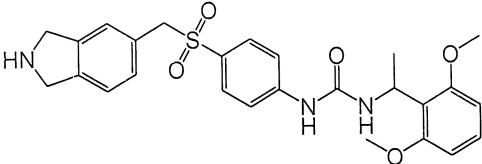
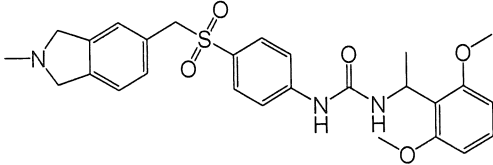
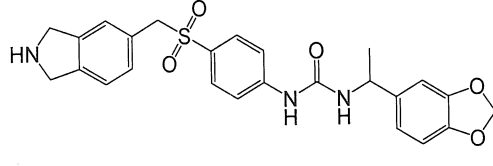
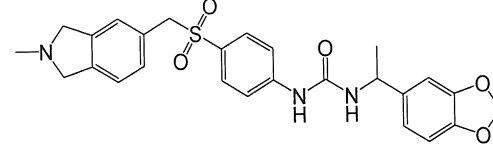
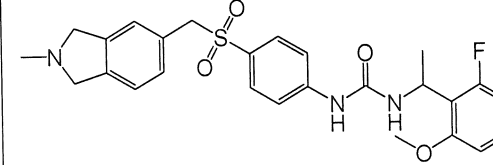
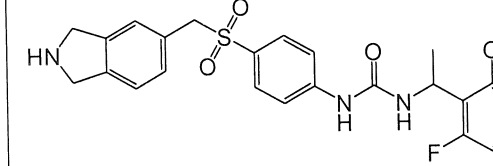
H142 5		$IC_{50} = 0,0081$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0018$	$H = 310,0$ $M = 141,5$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H142 6		$IC_{50} = 0,0529$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0034$	$H = 77,3$ $M = 80,6$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H142 7		$IC_{50} = 0,0038$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0007$	$H = 58,8$ $M = 82,1$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H142 8		$IC_{50} = 0,0033$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0005$	$H = 69,3$ $M = 194,8$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H142 9		$IC_{50} = 0,16$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,00731$	$H = 65,2$ $M = 63,6$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H143 0		$IC_{50} = 2,473$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

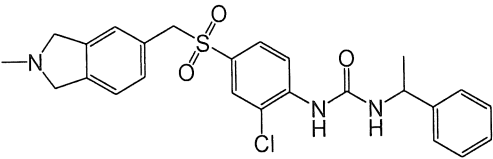
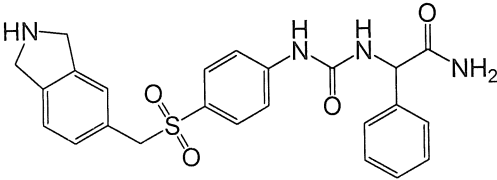
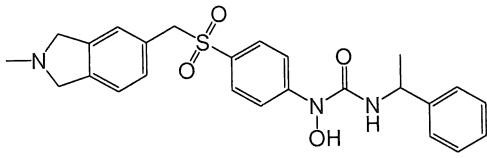
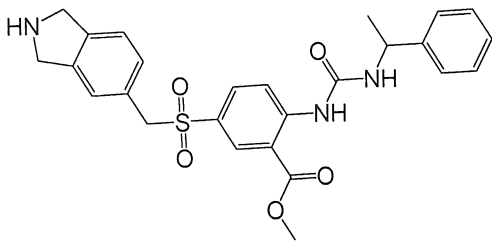
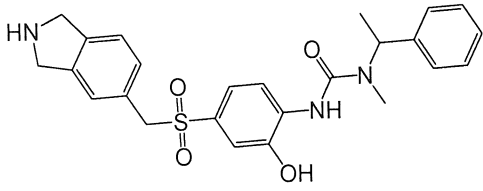
		$EC_{50} = 0,0564$			
H143 1		$IC_{50} = 0,00454$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,000657$	H = 99,7 M = 135,7	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H143 2		$IC_{50} = 5,5$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,367$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H143 3		$IC_{50} = 3,1225$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,4729$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H143 4		$IC_{50} = 0,8567$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0612$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H143 5		$IC_{50} > 30$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} > 10$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

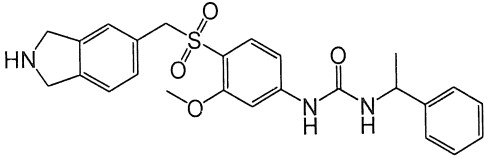
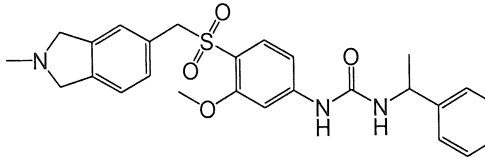
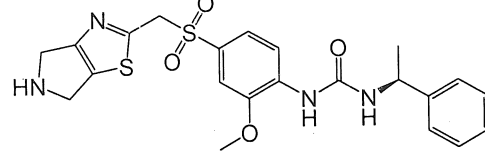
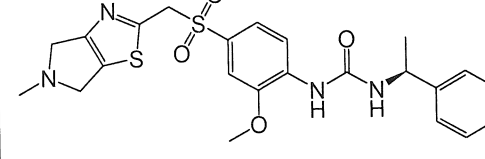
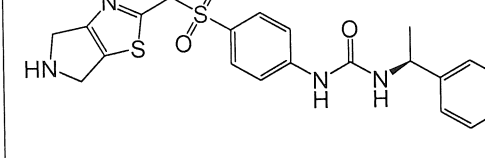
H143 6		$IC_{50} = 0,01954$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0043$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H143 7		$IC_{50} = 0,02427$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,01$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H143 8		$IC_{50} = 0,01261$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,002758$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H143 9		$IC_{50} = 0,01245$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0141$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H144 0		$IC_{50} = 0,004401$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0029$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H144 1		$IC_{50} = 0,01494$ $(0,04043)$	H = 17,3 M = 16,4	Không được tiến hành	Không được tiến hành

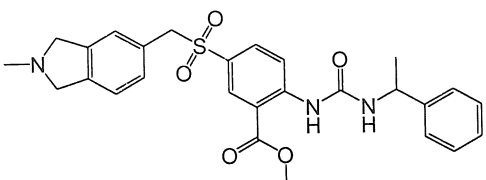
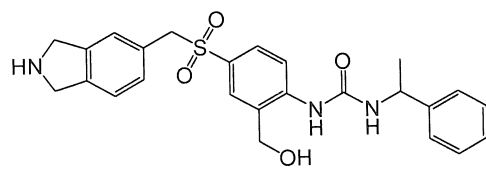
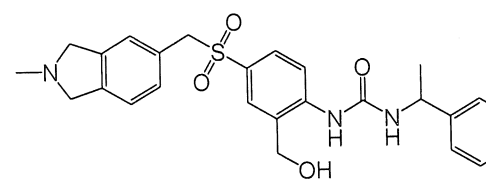
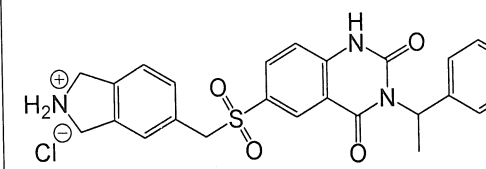
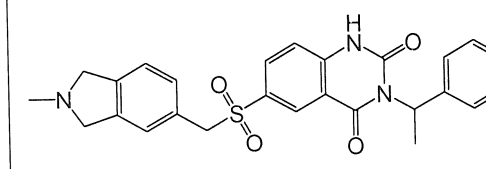
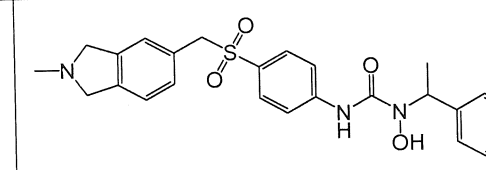
		$EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0043$ $(0,0033)$ $PPB = 97,55(H)$ $PPB = 95,5(M)$			
H144 2		$IC_{50} = 0,05809$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0164$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H144 3		$IC_{50} = 0,068$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0858$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H144 4		$IC_{50} = 2,8605$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,185$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H144 5		$IC_{50} = 0,02383$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0039$	H = 19,4 M = 17,3	Không được tiến hành	Không được tiến hành

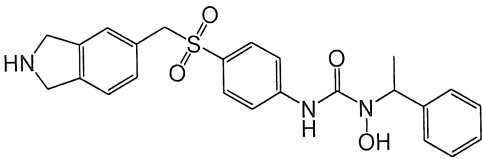
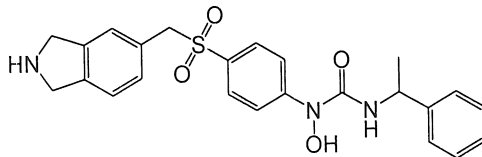
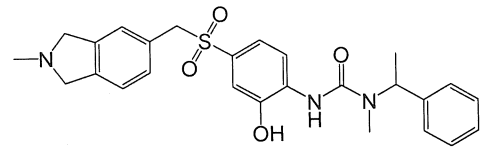
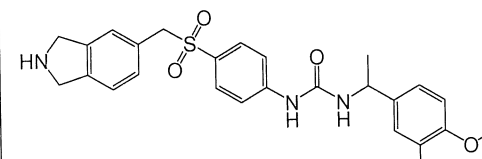
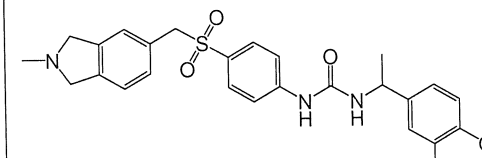
H144 6		$IC_{50} = 0,09655$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,009$	$H = 177,6$ $M = 58,5$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H144 7		$IC_{50} = 0,10002$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0065$	$H = 72,5$ $M = 42,6$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H144 8		$IC_{50} = 0,03029$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0033$	$H = 28$ $M = 20,8$	$CL_{i.v.} = 4,83$ $CL_{p.o.} = 254,6$ $Vd_{i.v.} = 9,26$ $Vd_{p.o.} = 242,2$ $T_{1/2 i.v.} = 1,33$ $T_{1/2 p.o.} = 0,66$ $F(\%) = 1,90$	Không được tiến hành
H144 9		$IC_{50} = 4,1695$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,9276$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

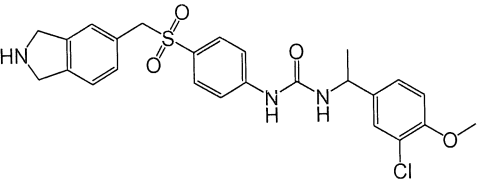
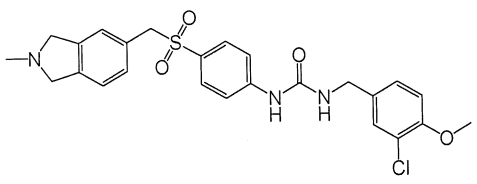
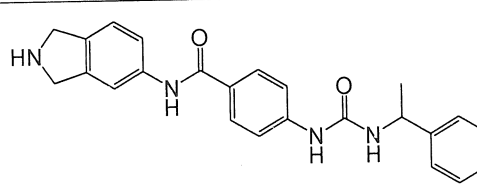
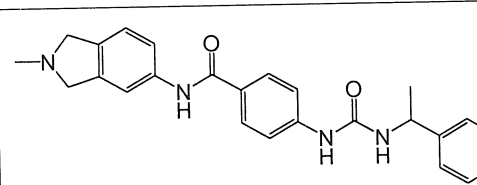
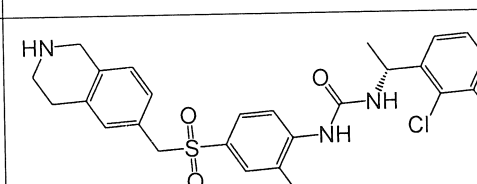
H145 0		$IC_{50} = 0,2896$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,1823$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H145 1		$IC_{50} = 0,06852$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,03329$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H145 2		$IC_{50} = 0,08695$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,03475$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H145 3		$IC_{50} = 0,1088$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,04684$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H145 4		$IC_{50} = 0,03184$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0061$	H = 259,9 M = 193,3	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H145 5		$IC_{50} = 0,04255$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$	H = 55,5 M = 56,9	Không được tiến hành	Không được tiến hành

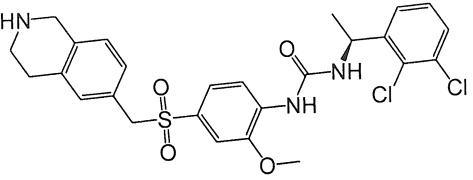
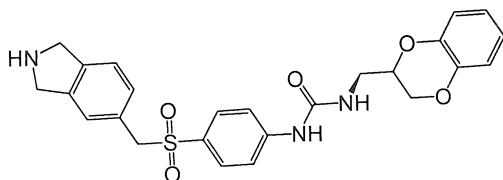
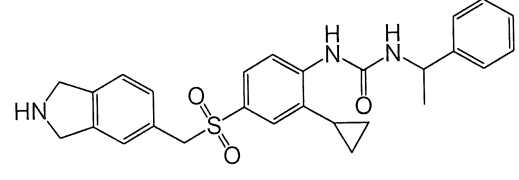
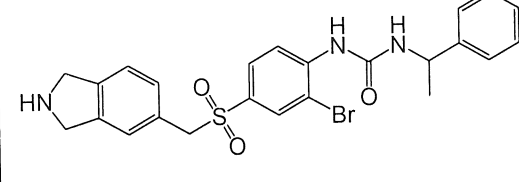
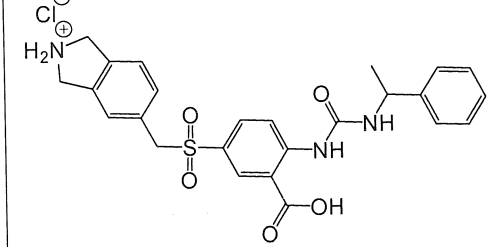
		$EC_{50} = 0,0052$			
H145 6		$IC_{50} = 0,10898$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0062$	H = 160,6 M = 137,8	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H145 7		$IC_{50} = 16,6185$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,1225$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H145 8		$IC_{50} = 1,1681$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,2879$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H145 9		$IC_{50} = 0,011537$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0084$	H = 53,7 M = 49,3	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H146 0		$IC_{50} = 0,536$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,1635$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

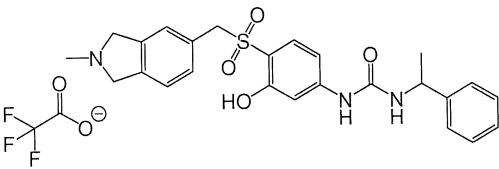
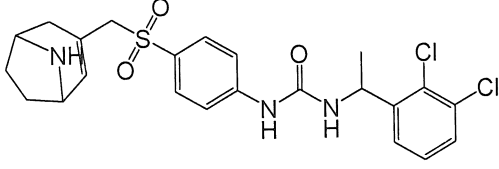
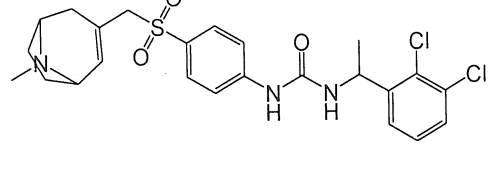
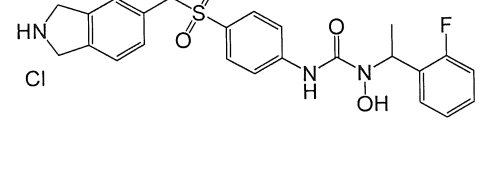
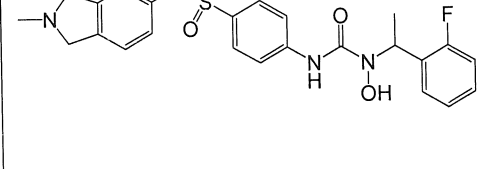
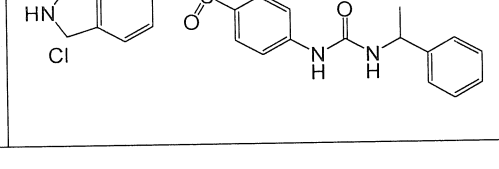
H146 1		$IC_{50} = 0,007899$ $5 (1,721)$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0035$ $(0,003)$	$H = 22,0$ $M = <10$	$CL_{i.p.} 2,30 (R)$ $Vd_{i.p.} 8,64 (R)$ $T_{1/2_{i.p.}} 2,61 (R)$	Không được tiến hành
H146 2		$IC_{50} = 0,0138$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,006238$	$H = 76,1$ $M = 15,8$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H146 3		$IC_{50} = 1,1475$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,2894$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H146 4		$IC_{50} = 2,959$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,2904$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H146 5		$IC_{50} = 5,2895$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,6776$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

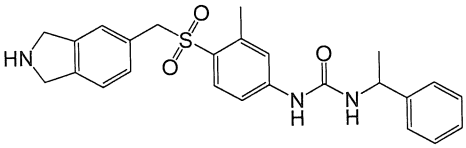
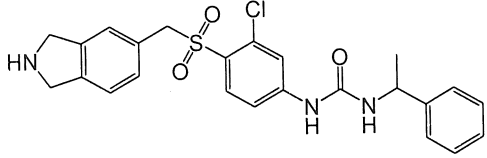
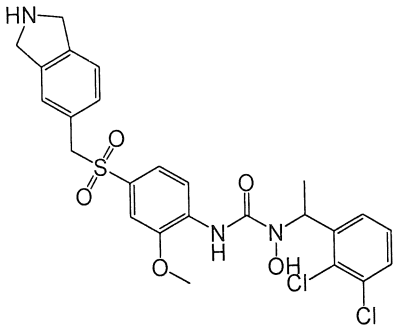
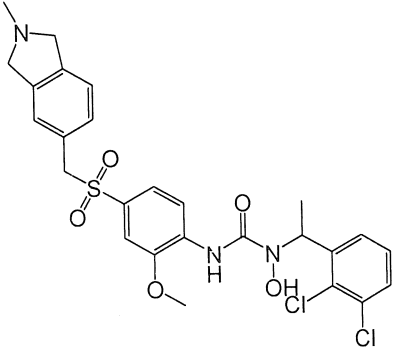
H146 6		IC ₅₀ = 0,07241 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,0168	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H146 7		IC ₅₀ = 0,12124 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,0197	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H146 8		IC ₅₀ = 0,0806 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30 EC ₅₀ = 0,01817	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H146 9		IC ₅₀ = 0,1104 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 01101 EC ₅₀ = 0,026	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H147 0		IC ₅₀ = 0,4833 EC ₅₀ /E _{Ma} x = 02273 EC ₅₀ = 0,02234	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H147 1		IC ₅₀ = 0,0118 EC ₅₀ /E _{Ma} x = >30	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

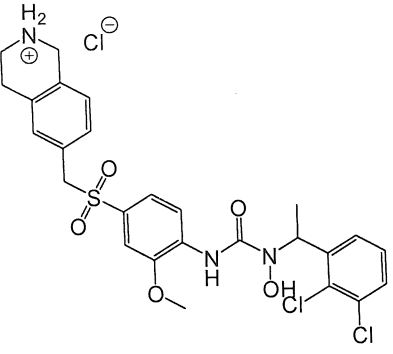
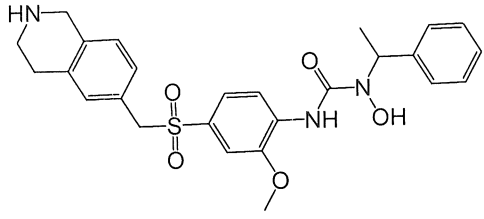
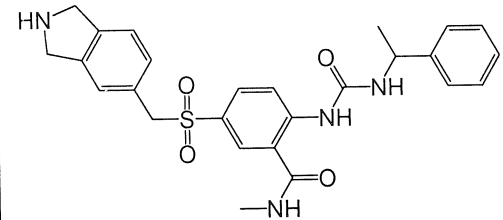
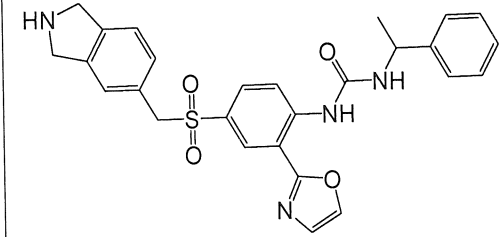
		$EC_{50} = 0,003887$			
H147 2		$IC_{50} = 0,006$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,003252$	CL i.p. = 2,19 (R) Vd i.p. = 7,71 (R) T1/2 i.p. = 2,43 (R)	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H147 3		$IC_{50} = 2,2385$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,5146$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H147 4		$IC_{50} = 0,7001$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,1332$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H147 5		$IC_{50} = 0,03223$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0189$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H147 6		$IC_{50} = 0,0426$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0241$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

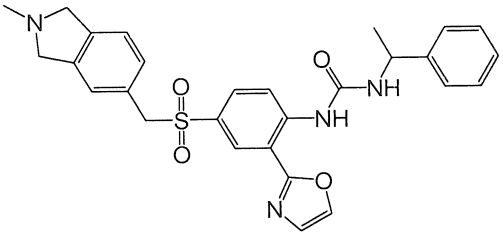
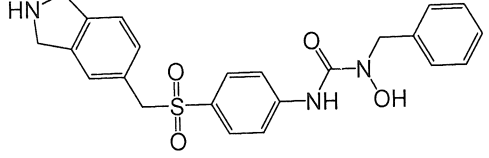
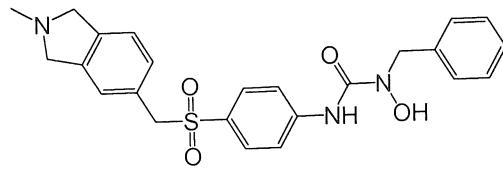
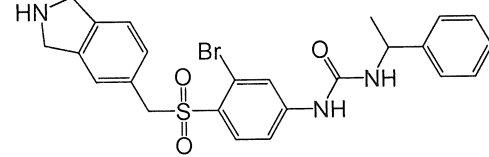
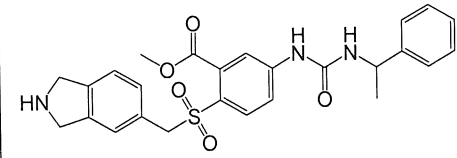
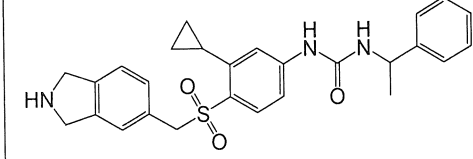
H147 7		$IC_{50} = 0,03689$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0174$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H147 8		$IC_{50} = 0,04028$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0196$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H147 9		$IC_{50} = 2,501$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 1,955$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H148 0		$IC_{50} = 24,15$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} > 10$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H148 1		$IC_{50} = < 0,0003$ $(1,0765)$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0002$ $(0,0004)$	$H = < 10$ $M = 13,2$	Không được tiến hành	Không được tiến hành

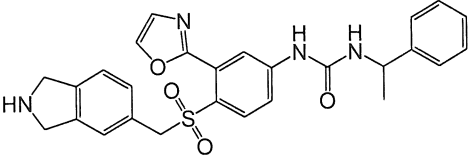
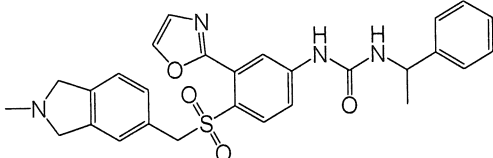
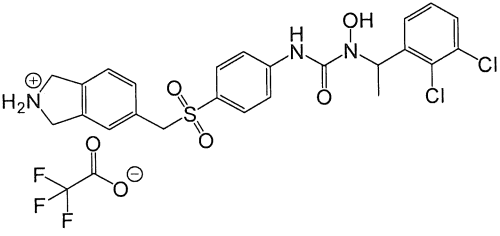
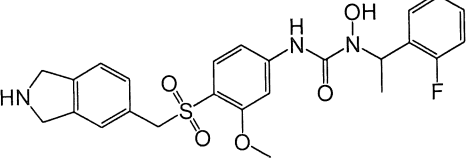
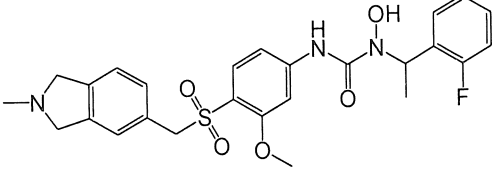
H148 2		$IC_{50} = 0,00028195$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,0004$	$H = <10$ $M = 12,5$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H148 3		$IC_{50} = 0,05382$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,0241$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H148 4		$IC_{50} = 0,02165$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,0071$	$H = 116,7$ $M = 149,3$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H148 5		$IC_{50} = 0,01906$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,0102$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H148 6		$IC_{50} = 0,009212$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,0049$ $PPB = 94,81(H)$ $PPB = 97,35(R)$	$H = <10$ $M = <10$	Không được tiến hành	Không được tiến hành

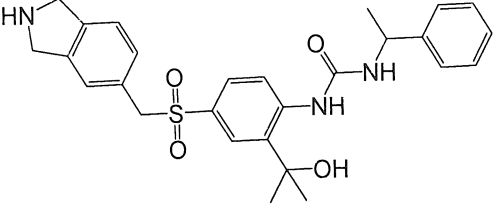
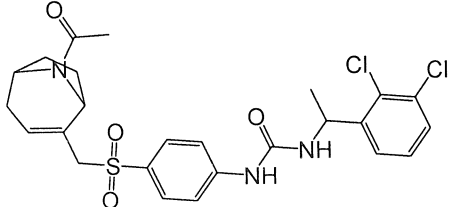
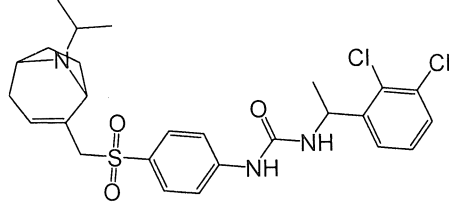
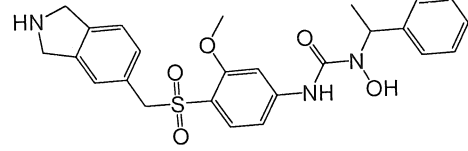
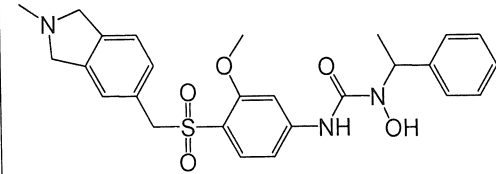
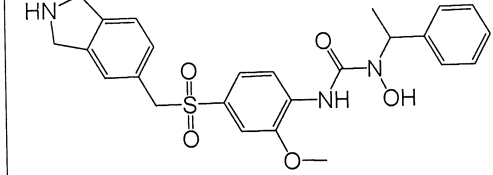
H148 7		$IC_{50} = 0,018745$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0057$	H = 26,1 M = 16,9	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H148 8		$IC_{50} = 2,0525$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,6682$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H148 9		$IC_{50} = 7,4695$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 1,4110$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H149 0		$IC_{50} = 0,005427$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0036$	H = 12,8	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H149 1		$IC_{50} = 0,029695$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0046$	H = 79,5	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H149 2		$IC_{50} = 0,03627$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$	H = 24,4	Không được tiến hành	Không được tiến hành

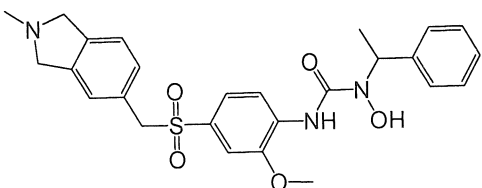
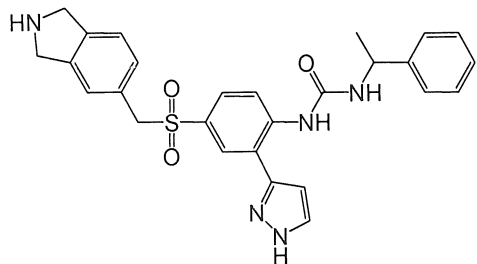
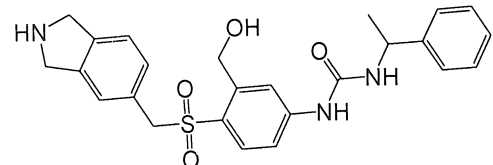
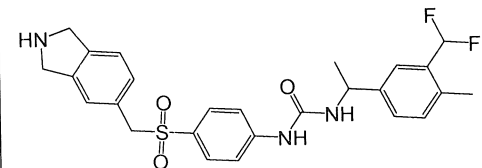
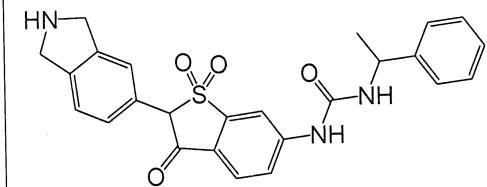
		$EC_{50} = 0,0051$			
H149 3		$IC_{50} = 0,01528$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,0042$	$H = 21,5$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H149 4		$IC_{50} = 0,01061$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,0040$	$H = 19,1$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H149 5		$IC_{50} = 0,002159$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,0012$	$H = 21,1$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H149 6		$IC_{50} = 0,005906$ $EC_{50}/E_{Max} = >30$ $EC_{50} = 0,0025$	$H = 178,3$	Không được tiến hành	Không được tiến hành

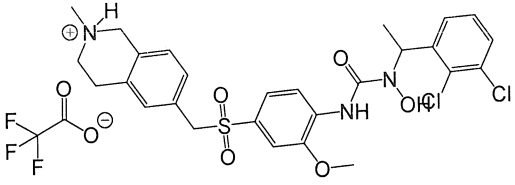
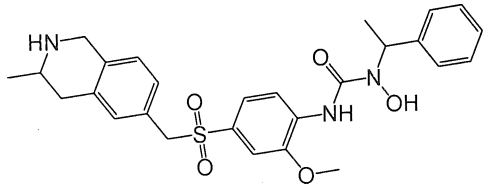
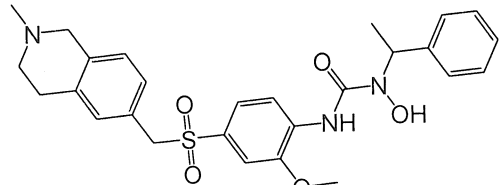
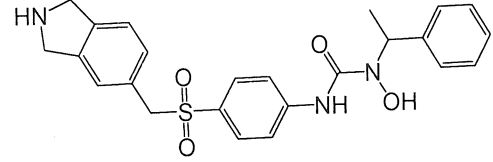
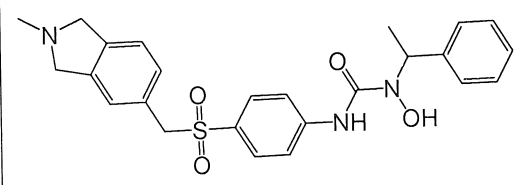
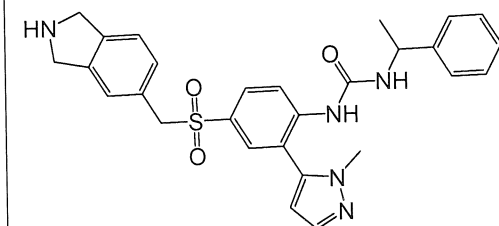
H149 7		$IC_{50} = 0,002814$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0033$ $PPB = 99,84(H)$ $PPB = 99,8(R)$	$H = <10$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H149 8		$IC_{50} = 0,02476$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0072$ $PPB = 98,77(H)$ $PPB = 97,06(R)$	$H = 9,9$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H149 9		$IC_{50} = 0,03798$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0071$	$H = 27,1$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H150 0		$IC_{50} = 0,01637$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0062$	$H = 61,4$	Không được tiến hành	Không được tiến hành

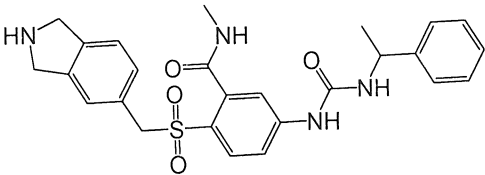
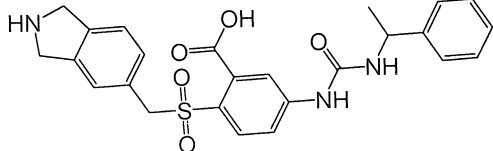
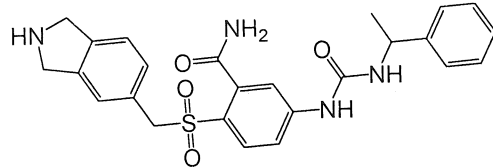
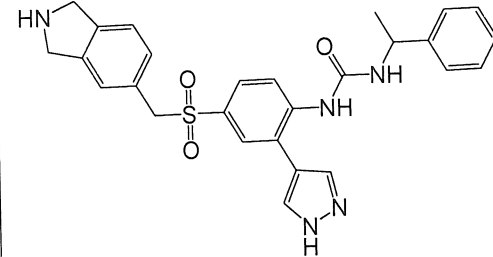
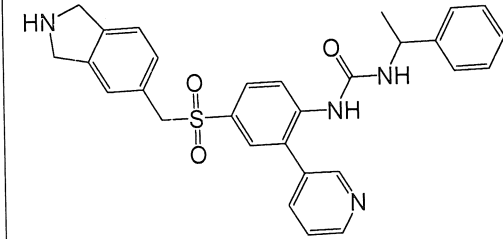
H150 1		$IC_{50} = 0,1188$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0181$	H = 319,6	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H150 2		$IC_{50} = 0,1642$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,03508$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H150 3		$IC_{50} = 0,5117$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,101$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H150 4		$IC_{50} = 0,006473$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,005554$	H = 19,3	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H150 5		$IC_{50} = 0,008279$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$ $EC_{50} = 0,0117$	H = 37,3 M = 135,5	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H150 6		$IC_{50} = 0,002277$ $EC_{50}/E_{Ma_x} > 30$	H = 49,2 M = 132,5	Không được tiến hành	Không được tiến hành

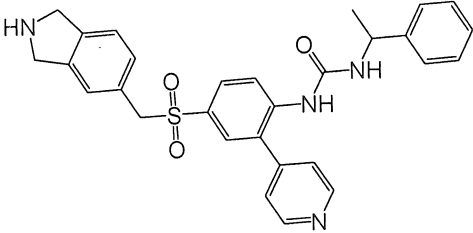
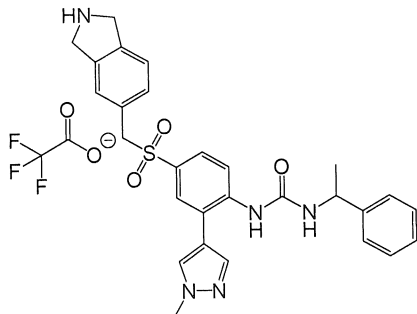
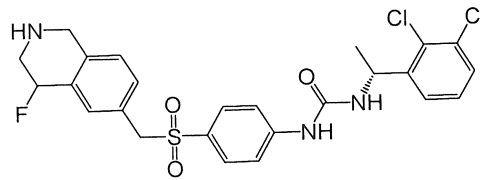
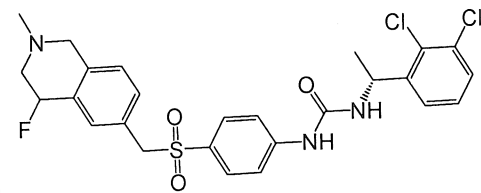
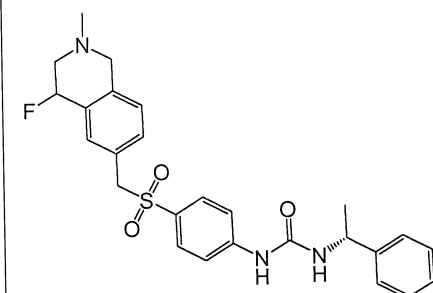
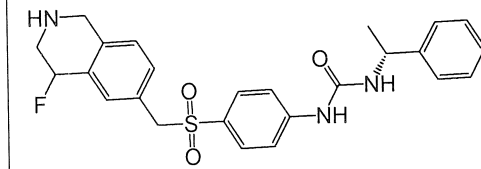
		$EC_{50} = 0,0042$			
H1507		$IC_{50} = 0,01285$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0197$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H1508		$IC_{50} = 0,06176$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,03$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H1509		$IC_{50} = 0,000336$ (0,4564) $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,001$ (0,0008)	H = 15,9 M = 16,0	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H1510		$IC_{50} = 0,005363$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0035$	H = 23,8 M = 18,4	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H1511		$IC_{50} = 0,006043$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0052$	H = 94,2 M = 44,5	Không được tiến hành	Không được tiến hành

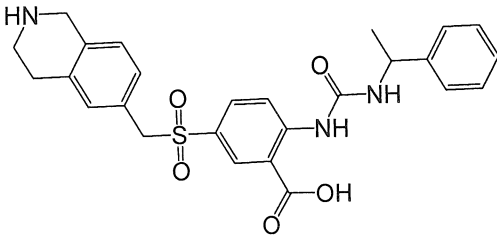
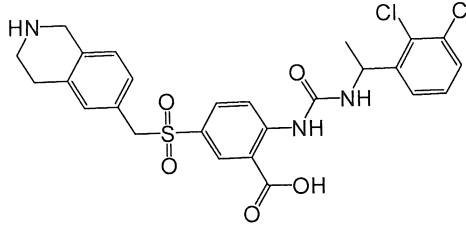
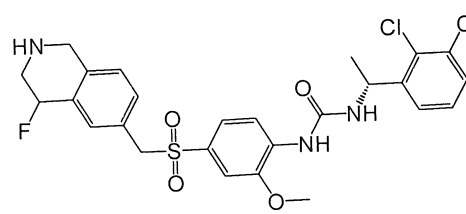
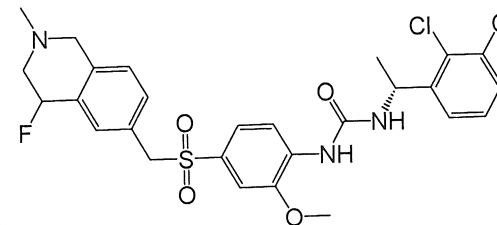
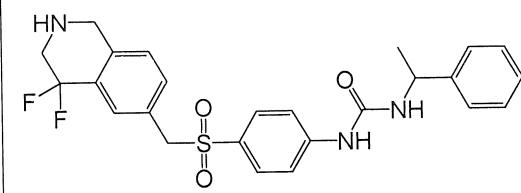
H151 2		$IC_{50} = 0,5824$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,2727$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H151 3		$IC_{50} = 14,579$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,7073$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H151 4		$IC_{50} = 16,175$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0176$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H151 5		$IC_{50} = 0,01571$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0096$	H = 15,2 M = 18,4	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H151 6		$IC_{50} = 0,03352$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0113$	H = 65,2 M = 35,1	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H151 7		$IC_{50} = 0,01052$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$	H = 25,6 M = 56,6	Không được tiến hành	Không được tiến hành

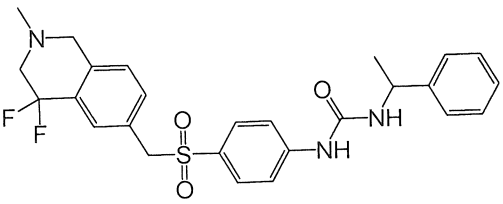
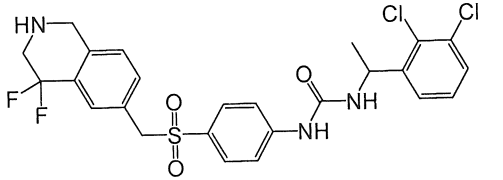
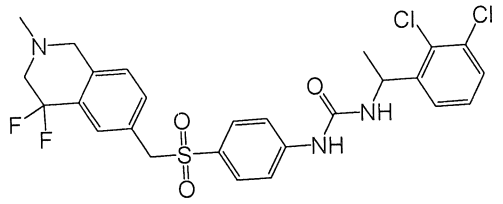
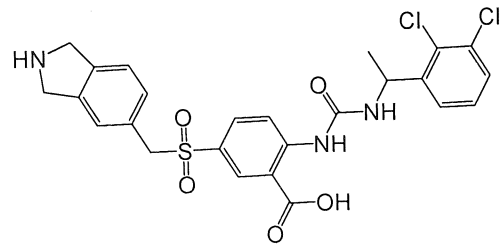
		$EC_{50} = 0,0067$			
H1518		$IC_{50} = 0,02739$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0078$	H = 151,1 M = 154,7	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H1519		$IC_{50} = 0,01214$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0046$	H = 47,3 M = 169,8	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H1520		$IC_{50} = 0,02617$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0127$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H1521		$IC_{50} = 0,0523$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0178$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H1522		$IC_{50} = 3,849$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 1,889$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

H152 3		IC ₅₀ = 0,004917 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0021	H = 100,9 M = 155,5	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H152 4		IC ₅₀ = 0,009768 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0126	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H152 5		IC ₅₀ = 0,03744 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,02554	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H152 6		IC ₅₀ = 0,03186 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,02191	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H152 7		IC ₅₀ = 0,1298 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,03403	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H152 8		IC ₅₀ = 0,5814 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

		$EC_{50} = 0,08328$			
H152 9		$IC_{50} = 0,04738$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,02781$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H153 0		$IC_{50} = 0,6142$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,7839$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H153 1		$IC_{50} = 0,4179$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,4444$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H153 2		$IC_{50} = 1,6595$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0695$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H153 3		$IC_{50} = 1,6955$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0762$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

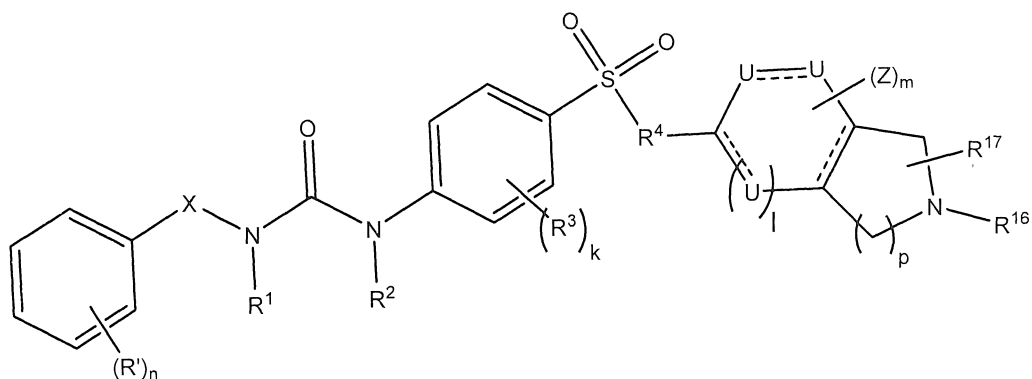
H153 4		IC ₅₀ = 1,6635 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0895	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H153 5		IC ₅₀ = 0,4926 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0214	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H153 7		IC ₅₀ = 0,06895 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0184	H = 43,2 M = 135,3	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H153 8		IC ₅₀ = 0,1718 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,0086	H = 237,3 M = 354	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H153 9		IC ₅₀ = 8.0495 EC ₅₀ /E _{Ma} _x = >30 EC ₅₀ = 0,2627	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H154 0		IC ₅₀ = 7,4405	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

		$EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,2063$			
H154 1		$IC_{50} = 0,07227$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0097$	$H = <10$ $R = <10$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H154 2		$IC_{50} = 0,001685$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0019$	$H = <10$ $R = 13,3$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H154 3		$IC_{50} = 0,01593$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0126$	$H = 46,8$ $R = 204,6$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H154 4		$IC_{50} = 0,04043$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,0097$	$H = 323,3$ $R = 427,2$	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H154 5		$IC_{50} = 1,721$ $EC_{50}/E_{Ma_x} = >30$ $EC_{50} = 0,01912$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

H154 6		$IC_{50} = 1,0765$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,1265$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H154 7		$IC_{50} = 0,4564$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,035$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H154 8		$IC_{50} = 0,6553$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,1324$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành
H154 9		$IC_{50} = 0,001685$ $EC_{50}/E_{Ma} = >30$ $EC_{50} = 0,0012$	Không được tiến hành	Không được tiến hành	Không được tiến hành

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức IV:



IV,

hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

đường nét đứt thể hiện liên kết tùy ý;

X là liên kết, CO, hoặc CR^7R^8 ;

k là 0-2;

Z là halo, metoxy hoặc C_{1-3} alkyl tùy ý được thế bằng halo;

mỗi R^1 và R^2 độc lập là, H, C_{1-3} alkyl, metoxy, halo hoặc OH;

hoặc R^1 và R^2 được kết hợp với nguyên tử mà chúng được liên kết vào tạo thành vòng 5-6 cạnh;

hoặc R^1 và X được kết hợp với nguyên tử mà chúng được liên kết vào tạo thành vòng 5-6 cạnh;

R^3 là H, C_{1-3} alkyl, metoxy, halo, OH, $COOR^{12}$, $CR^{13}R^{14}OH$, $COHNR^{15}$, xycloalkyl, hoặc heteroaryl;

R^4 là liên kết hoặc CR^9R^{10} ;

U là C, N, S, hoặc O;

R' là halo, heteroaryl, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl, heteroxycloalkyl, CN xycloalkyl, CO₂(C₁₋₆ alkyl), hoặc CO(C₁₋₆ alkyl);

hoặc hai R' được kết hợp với nguyên tử mà chúng được liên kết vào tạo thành vòng 5-6 cạnh;

mỗi R⁷ và R⁸, độc lập, là H hoặc C₁₋₃ alkyl, hoặc CONH₂, trong đó C₁₋₃ alkyl này tùy ý được thế bằng halo;

mỗi R⁹ và R¹⁰, độc lập, là H hoặc C₁₋₃ alkyl, trong đó C₁₋₃ alkyl này tùy ý được thế bằng halo;

mỗi R¹², R¹³, R¹⁴ và R¹⁵ độc lập là H hoặc C₁₋₃ alkyl.

R¹⁶ là H hoặc C₁₋₃ alkyl;

R¹⁷ là H, halo, hoặc C₁₋₃ alkyl;

l là 0-3;

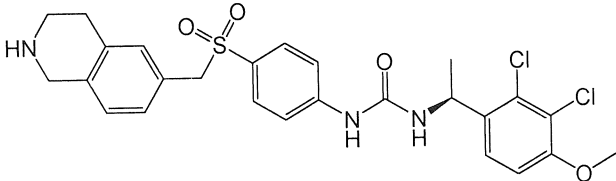
m là 0-3;

n là 0-3 và

p là 1-3.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó p là 1 hoặc 2.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dựng của nó, được chọn từ nhóm bao gồm:

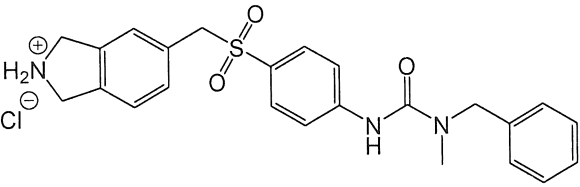
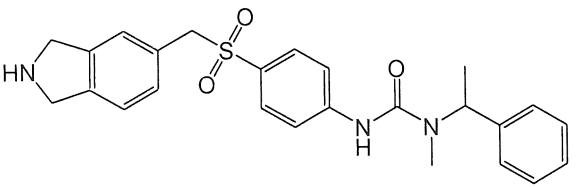
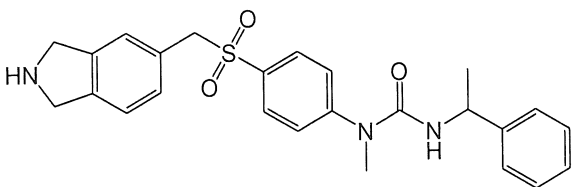
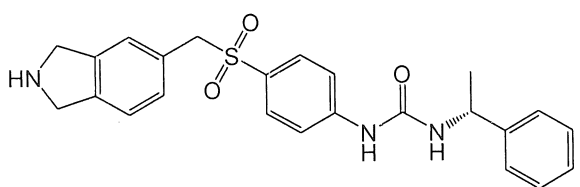
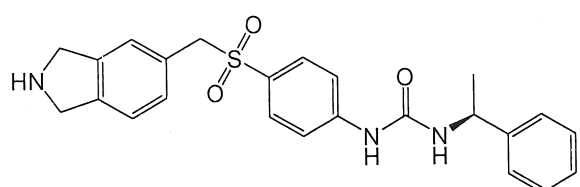
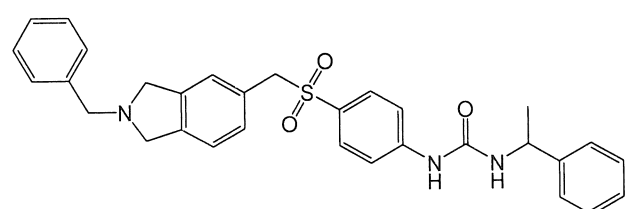
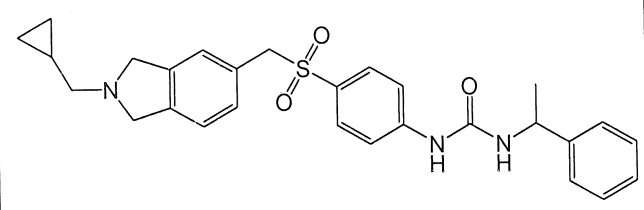
Hợp chất số	Cấu trúc hóa học	Tên hóa học
H102 4		(S)-1-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure

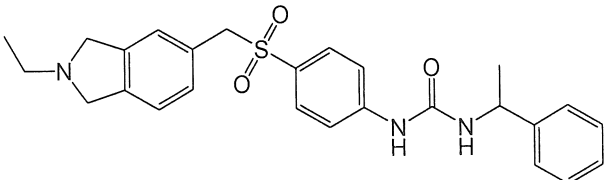
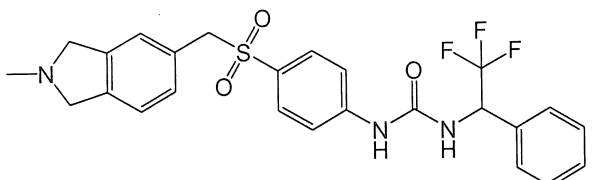
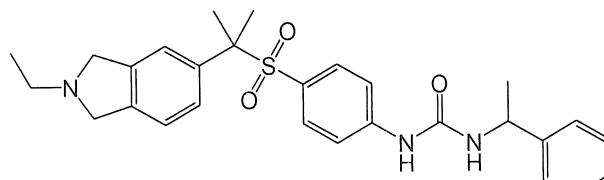
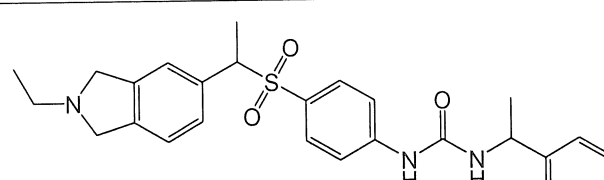
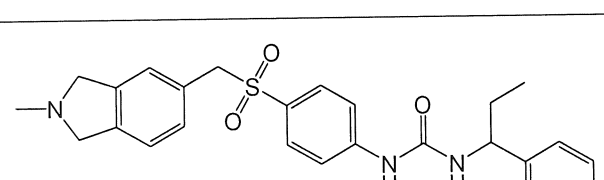
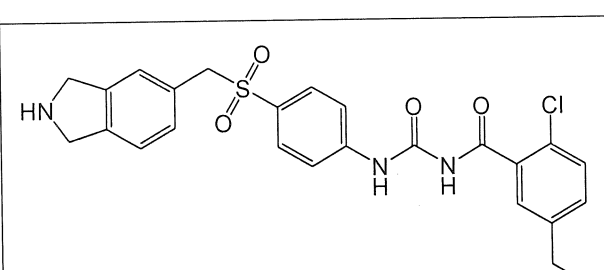
H102 7		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H102 8		(S)-1-(1-phenylethyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H102 9		1-benzyl-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H103 8		1-(3-chlorobenzyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H103 9		1-(2-chlorobenzyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H104 0		1-(2,3-dichlorobenzyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H104 1		1-(1-(2-chlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

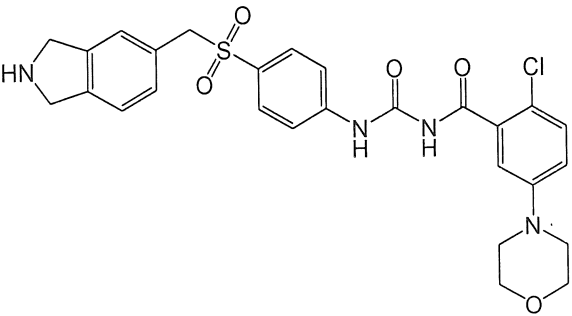
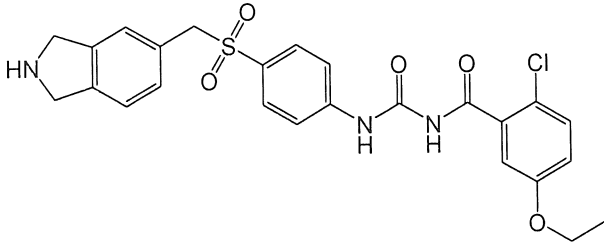
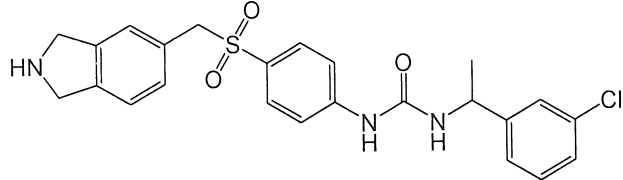
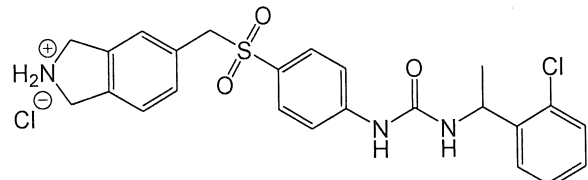
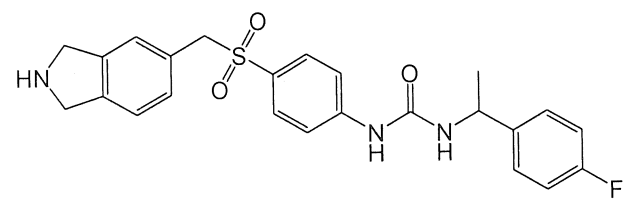
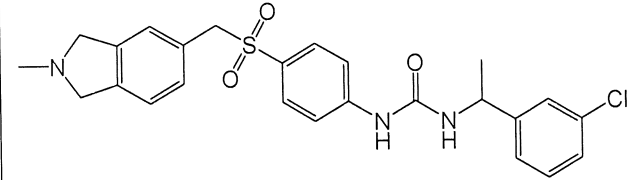
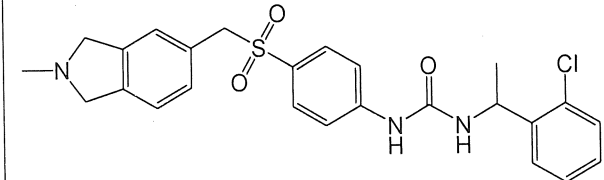
H104 2		1-(1-(3-chlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H104 3		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H104 4		1-(2,3-dichlorobenzyl)-3-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H104 5		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((indolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H104 6		1-(2,3-dichlorobenzyl)-3-(4-((indolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H104 7		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((indolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H104 8		1-(2,3-dichlorobenzyl)-3-(4-((indolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H105 6		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

H105 7		1-(2,3-diclobenzyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ure
H107 1		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H108 0		1-((<i>S</i>)-1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-3-(4-((1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)ethyl)sulfonyl)phenyl)ure
H108 1		(<i>S</i>)-1-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-3-(4-((2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)propan-2-yl)sulfonyl)phenyl)ure
H110 2		1-((<i>S</i>)-1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-3-(4-((1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)ethyl)sulfonyl)phenyl)ure hydrochlorua
H110 3		1-((<i>S</i>)-1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-3-(4-((1-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)ethyl)sulfonyl)phenyl)ure hydrochlorua
H114 8		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure

H114 9		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea
H115 4		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(4-methoxynaphthalen-1-yl)ethyl)urea
H117 9		1-benzyl-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H119 0		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-phenylurea
H119 3		1-benzyl-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H119 4		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H120 3		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(4-methoxybenzyl)urea

H120 4		1-benzyl-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-1-methylurea
H120 6		3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)urea
H121 3		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-3-(1-phenylethyl)urea
H121 4		(<i>R</i>)-1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H121 5		(<i>S</i>)-1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H121 9		1-(4-(((2-benzylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H122 0		1-(4-(((2-(cyclopropylmethyl)isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

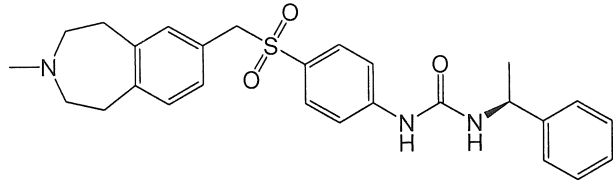
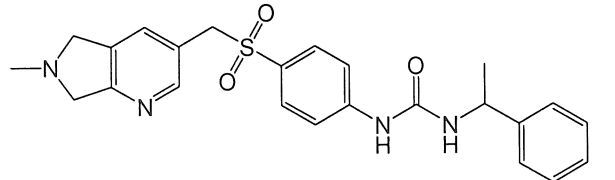
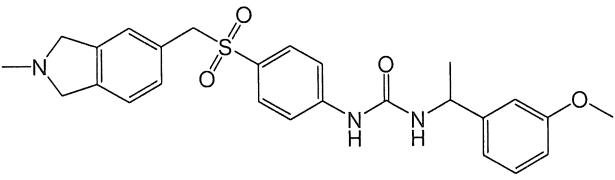
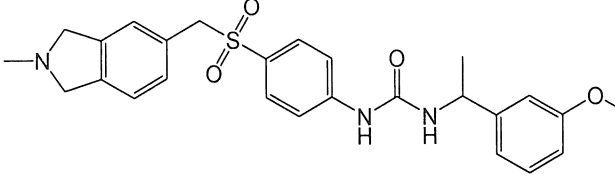
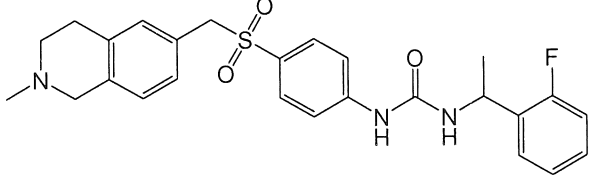
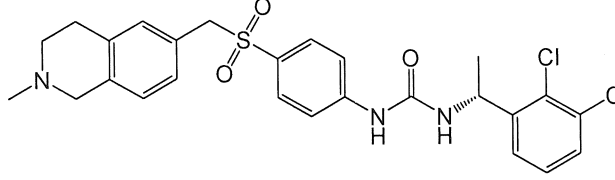
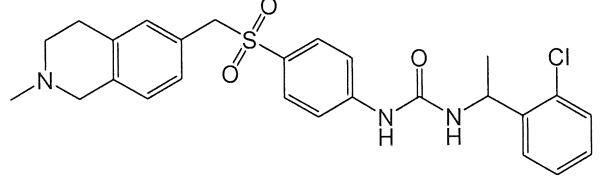
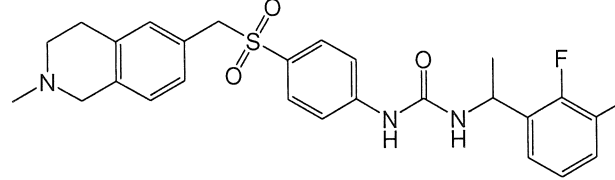
H122 1		1-(4-(((2-ethylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H122 7		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl)urea
H123 2		1-(4-(((2-(2-ethylisoindolin-5-yl)propan-2-yl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H123 4		1-(4-(((1-(2-ethylisoindolin-5-yl)ethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H123 5		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylpropyl)urea
H124 8		2-chloro-5-ethyl-N-((4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)carbamoyl)benzamide

H124 9		2-chloro- <i>N</i> -((4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)carbamoyl)-5-morpholinobenzamide
H125 1		2-chloro-5-ethoxy- <i>N</i> -((4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)carbamoyl)benzamide
H126 0		1-(1-(3-chlorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H126 1		1-(1-(2-chlorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H126 2		1-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H126 6		1-(1-(3-chlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H126 7		1-(1-(2-chlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

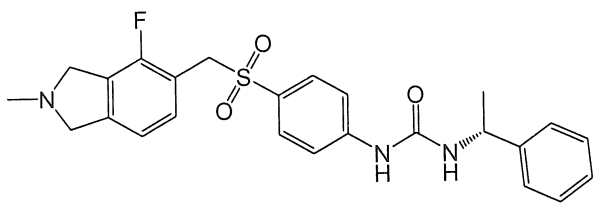
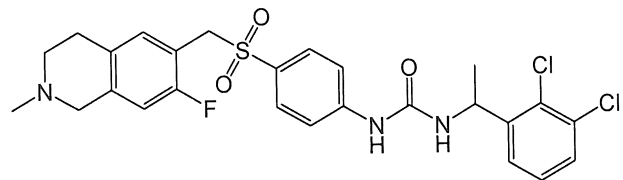
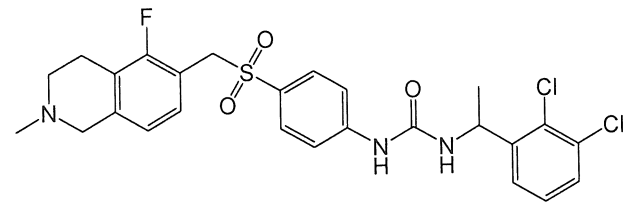
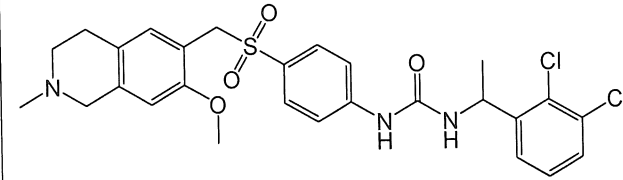
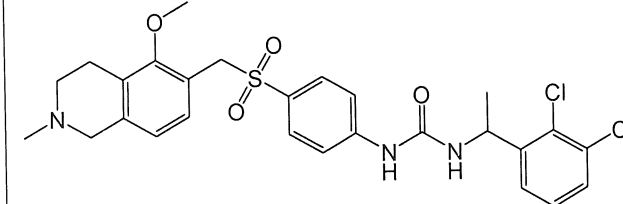
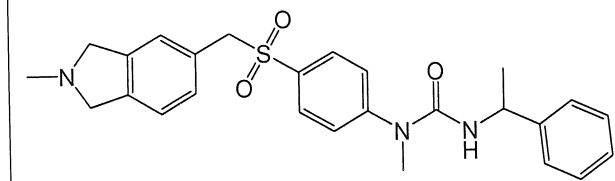
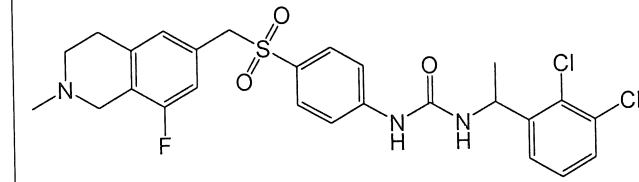
H126 8		1-(1-(4-flophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H126 9		1-(1-(3-flophenyl)ethyl)-3-(4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H127 2		1-(1-(2-flophenyl)ethyl)-3-(4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H128 1		1-(1-(2-clo-5-ethylphenyl)ethyl)-3-(4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H128 3		1-(1-(2-clo-5-morpholinophenyl)ethyl)-3-(4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H128 4		1-(1-(2-clo-5-morpholinophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

H128 6		1-(1-(2-chloro-5-ethylphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H129 7		1-(2-(isoindolin-5-yl)-1,1-dioxido-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-5-yl)-3-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)urea
H129 8		1-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)urea
H129 9		(S)-1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H130 0		(R)-1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H130 2		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea
H130 6		(S)-1-(1-phenylethyl)-3-(4-(((2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

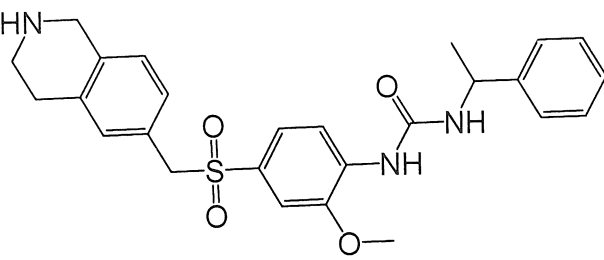
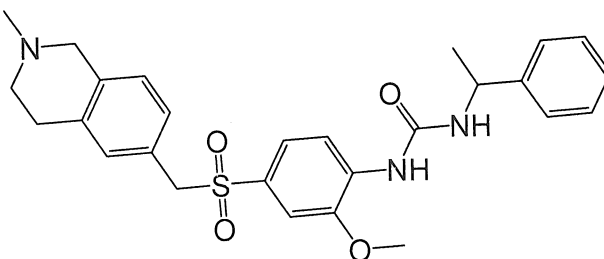
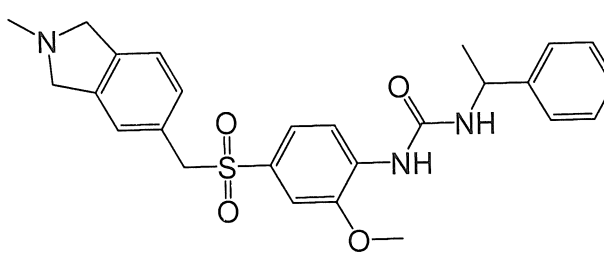
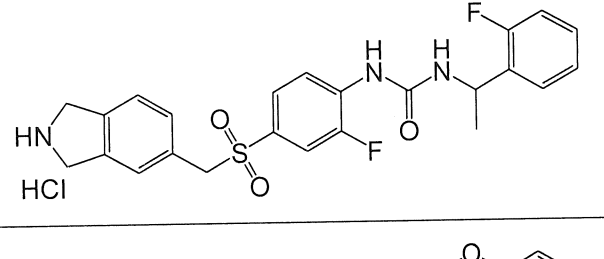
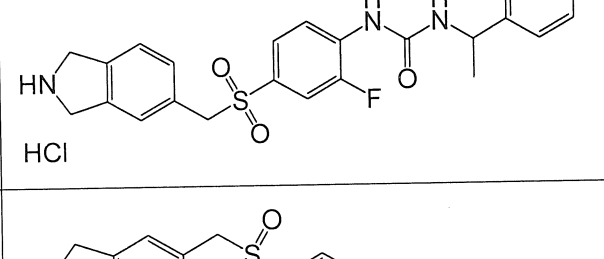
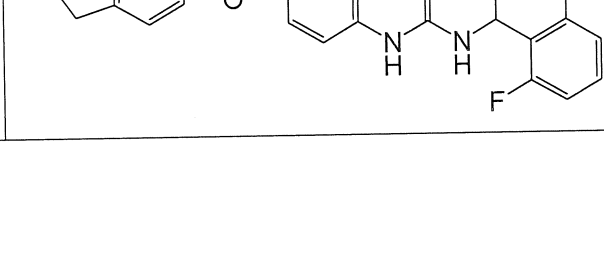
H131 0		4-(1-(3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ureido)ethyl)phenyl acetate
H131 1		(<i>S</i>)-1-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H131 2		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)urea
H131 6		1-(2-fluoro-4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H131 7		1-(2-fluoro-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H132 0		1-(4-(((5,6-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[2,3- <i>c</i>]pyrrol-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H132 1		1-(4-(((5-methyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[2,3- <i>c</i>]pyrrol-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

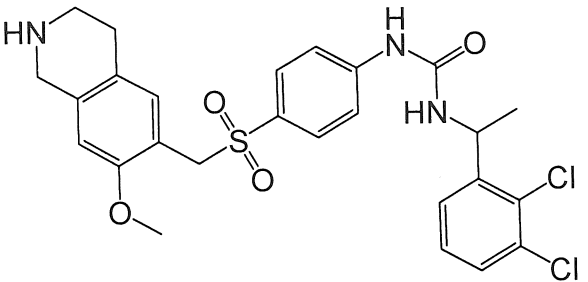
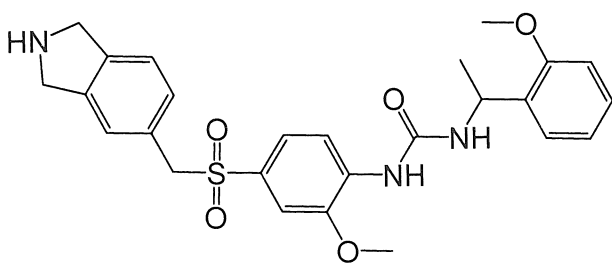
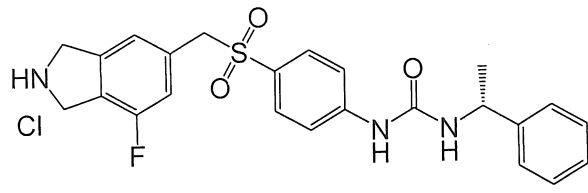
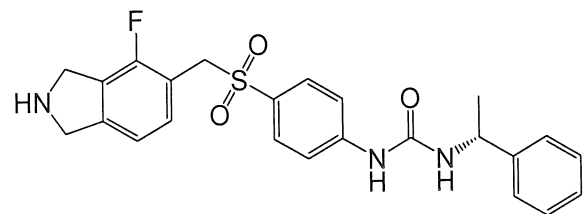
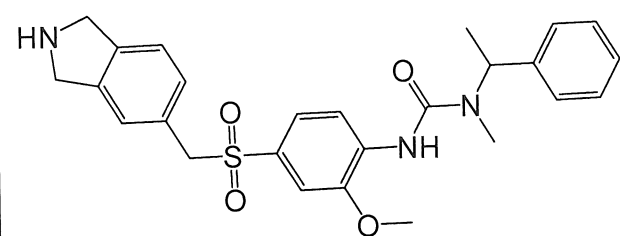
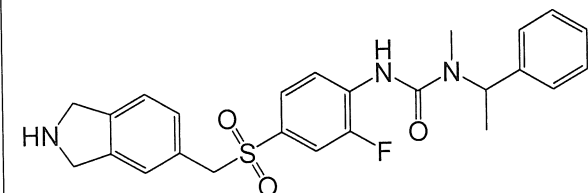
H132 2		(<i>S</i>)-1-(4-(((3-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]azepin-7-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H132 3		1-(4-(((6-methyl-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -pyrolo[3,4- <i>b</i>]pyridin-3-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H132 6		1-(1-(3-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H132 7		1-(1-(3-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H134 2		1-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H134 3		(<i>R</i>)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H134 4		1-(1-(2-chlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H134 5		1-(1-(2,3-difluorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

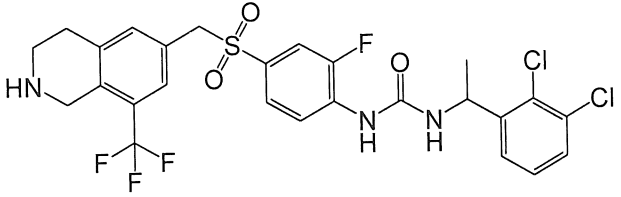
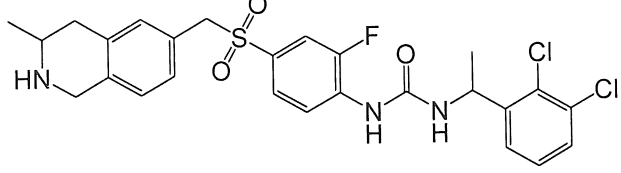
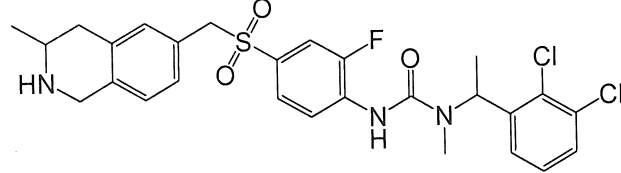
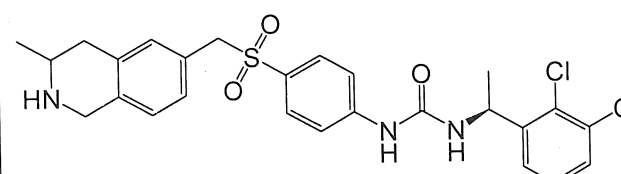
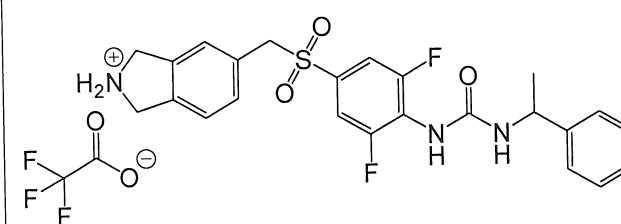
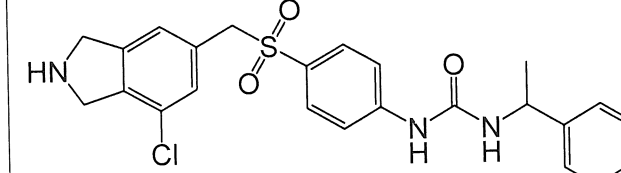
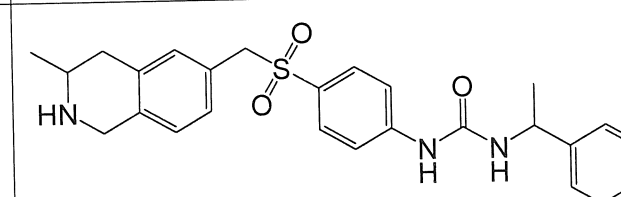
H134 8		(<i>R</i>)-1-(4-(((5-methyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[2,3- <i>c</i>]pyrrol-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H134 9		1-(2,3-dichlorobenzyl)-3-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H135 1		(<i>R</i>)-1-(4-(((5-methyl-5,6-dihydro-4 <i>H</i> -thieno[2,3- <i>c</i>]pyrrol-3-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H135 5		(<i>R</i>)-1-(4-(((7-fluoro-2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H135 6		(<i>R</i>)-1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H135 7		(<i>R</i>)-1-(1-phenylethyl)-3-(4-(((1,1,2-trimethylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H135 9		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[3,2- <i>c</i>]pyridin-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

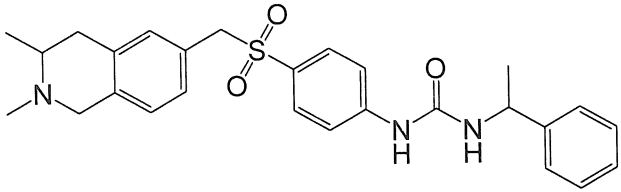
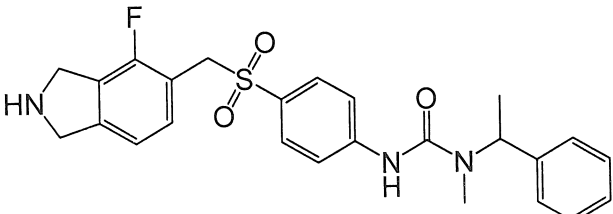
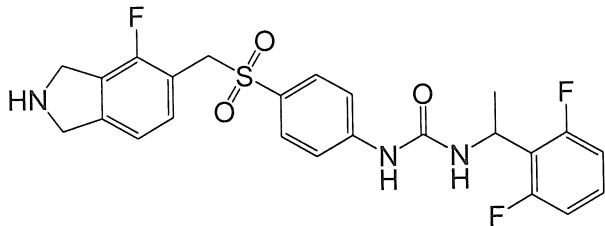
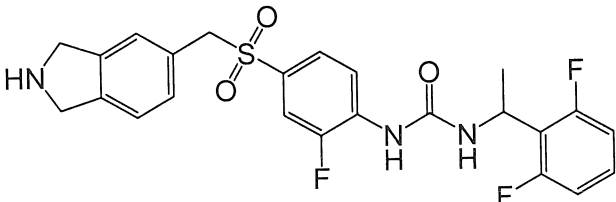
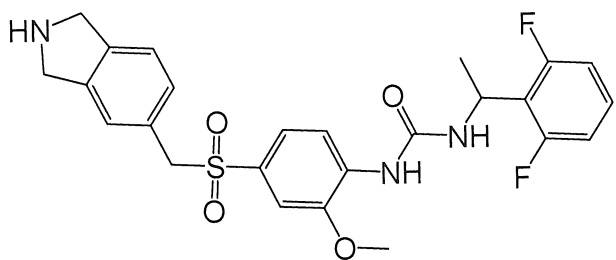
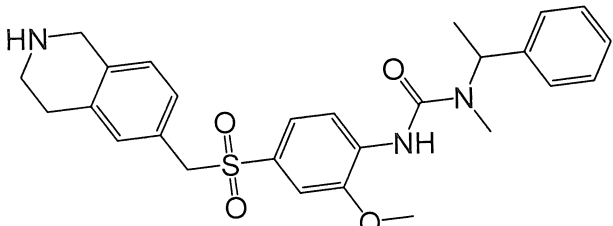
H136 3		(<i>R</i>)-1-(4-(((4-fluoro-2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H136 6		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((7-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H136 7		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((5-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H136 8		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((7-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H136 9		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((5-methoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H137 7		1-methyl-1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H137 8		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((8-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

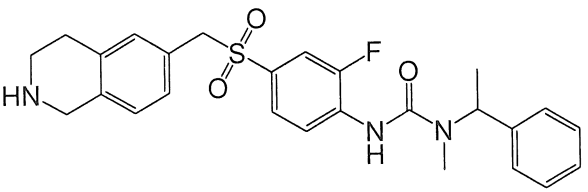
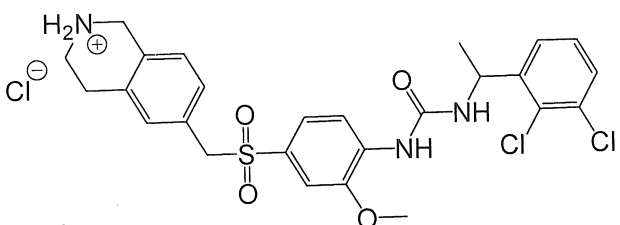
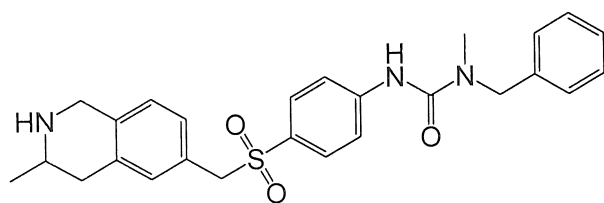
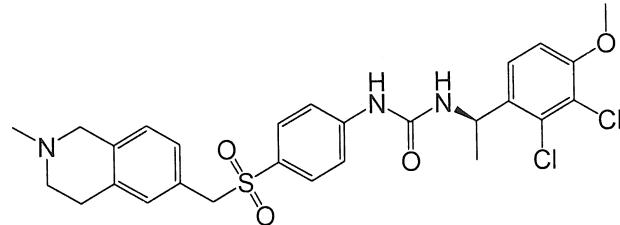
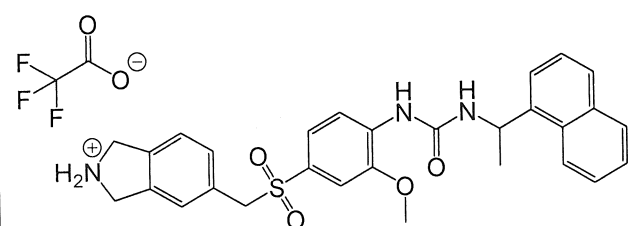
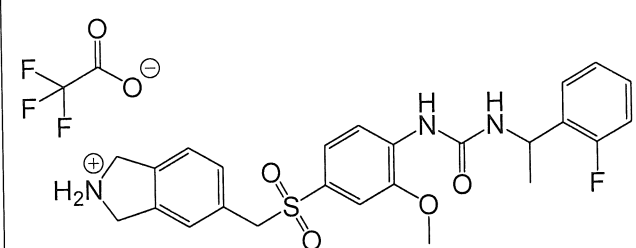
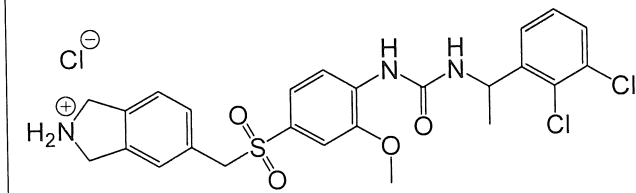
H137 9		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridin-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H138 0		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H138 1		1-methyl-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)ure
H138 2		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2-methoxyphenyl)ethyl)ure
H138 3		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H138 4		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((6-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothieno[2,3-c]pyridin-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H138 5		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure

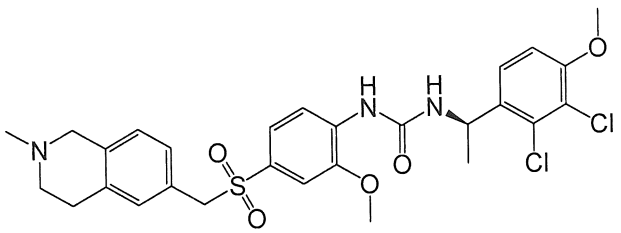
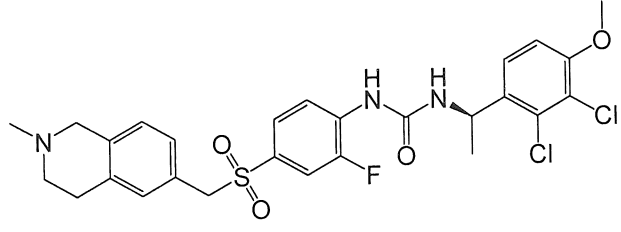
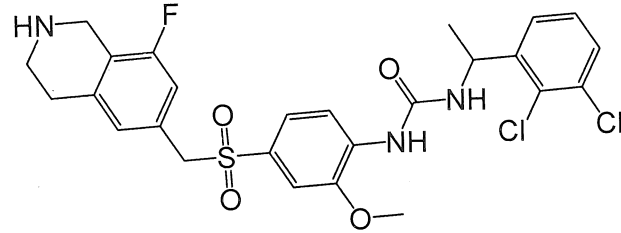
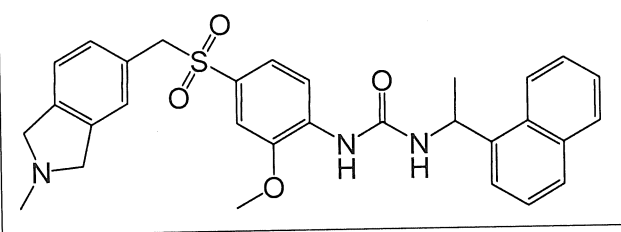
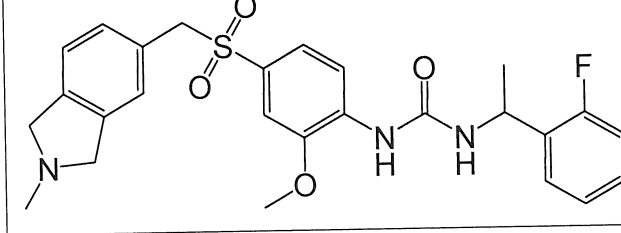
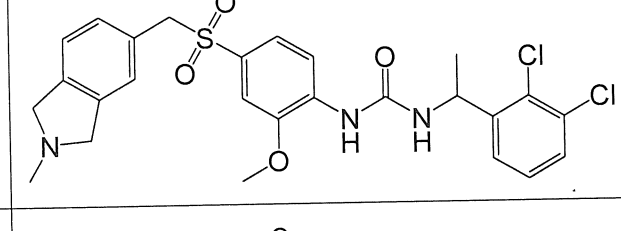
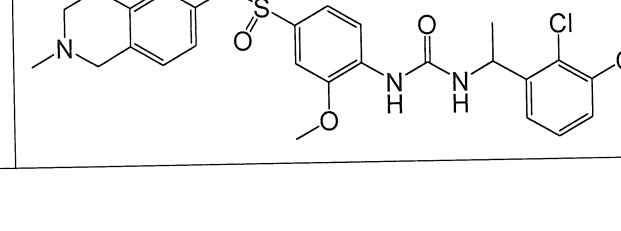
H138 6		1-(2-methoxy-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H138 7		1-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H138 8		1-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H138 9		1-(2-fluoro-4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)urea
H139 0		1-(2-fluoro-4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2-methoxyphenyl)ethyl)urea
H139 1		1-(1-(2,6-difluorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

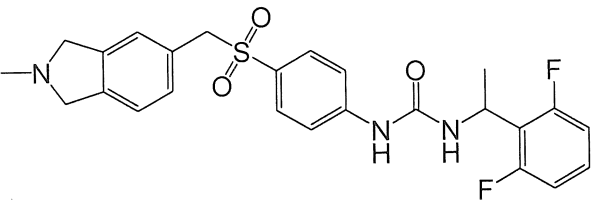
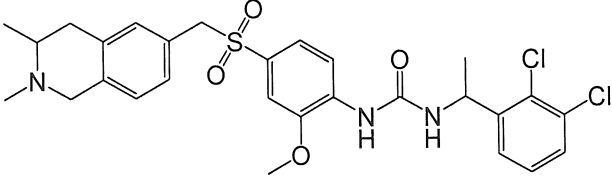
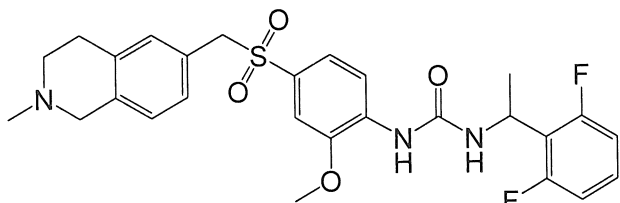
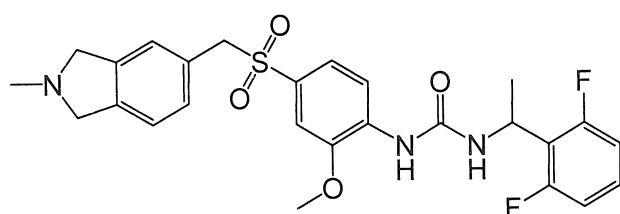
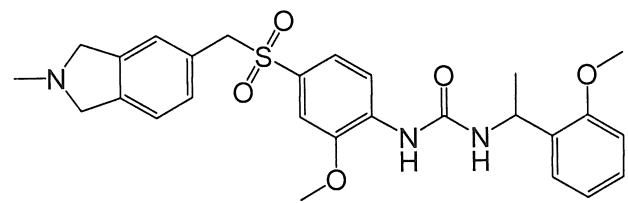
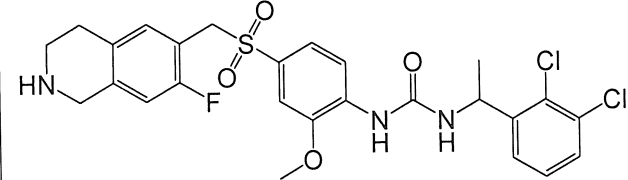
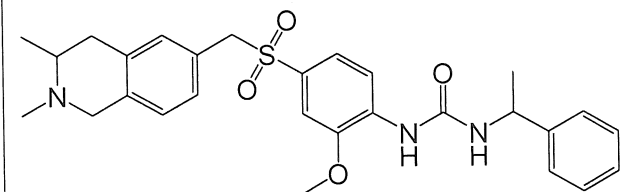
H139 2		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H139 3		1-(4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-3-(1-(2-methoxyphenyl)ethyl)ure
H139 4		(R)-1-(4-(((7-fluoroisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H139 6		(R)-1-(4-(((4-fluoroisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H139 8		3-(4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)ure
H139 9		3-(2-fluoro-4-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)ure

H140 0		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-fluoro-4-(((8-(trifluoromethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H140 1		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-fluoro-4-(((3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H140 2		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-fluoro-4-(((3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methylure
H140 3		1-((S)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H140 4		1-(2,6-difluoro-4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H140 5		1-(4-(((7-chloroisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H140 6		1-(4-(((3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure

H140 7		1-(4-(((2,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H140 9		3-(4-(((4-fluoroindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)urea
H141 0		1-(1-(2,6-difluorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4-fluoroindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H141 1		1-(1-(2,6-difluorophenyl)ethyl)-3-(2-fluoro-4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H141 2		1-(1-(2,6-difluorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)urea
H141 3		3-(2-methoxy-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)urea

H141 4		3-(2-(4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)ure
H141 5		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H141 6		1-benzyl-1-methyl-3-(4-(((3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H141 7		(R)-1-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H141 9		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)ure
H142 0		1-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)ure
H142 1		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)ure

H142 2		(R)-1-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H142 3		(R)-1-(1-(2,3-dichloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(2-fluoro-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H142 4		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((8-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)urea
H142 5		1-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(naphthalen-1-yl)ethyl)urea
H142 6		1-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H142 7		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H142 8		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

H142 9		1-(1-(2,6-diflophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H143 1		1-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-3-(4-(((2,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)ure
H143 6		1-(1-(2,6-diflophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H143 7		1-(1-(2,6-diflophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H143 8		1-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(2-methoxyphenyl)ethyl)ure
H143 9		1-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-3-(4-(((7-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)ure
H144 0		1-(4-(((2,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-3-(1-phenylethyl)ure

H144 1		1-(2-methoxy-4-(((3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H144 2		1-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)urea
H144 3		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methylurea
H144 4		1-(1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H144 5		1-(1-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H144 6		1-(1-(3,5-difluorophenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H144 7		1-(2-methyl-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

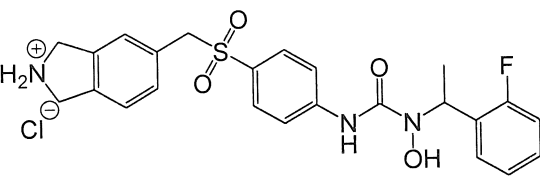
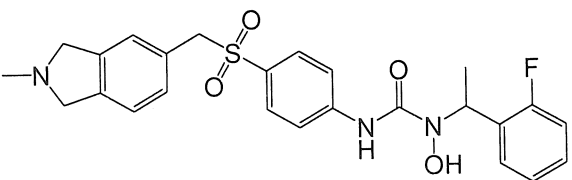
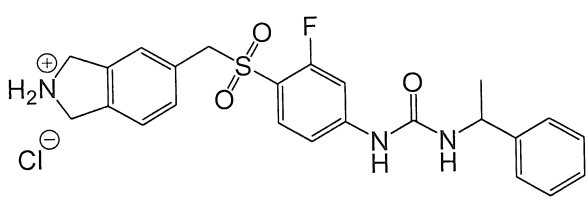
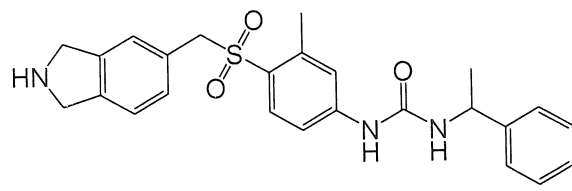
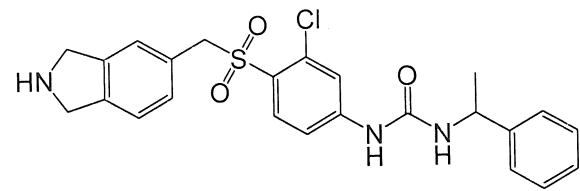
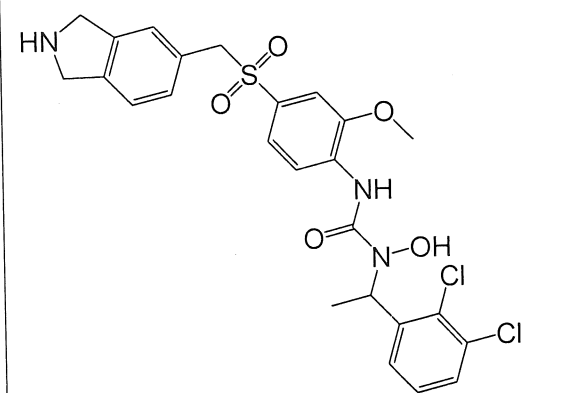
H144 8		1-(2-hydroxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H144 9		1-(1-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H145 0		1-(1-(2,6-dimethoxyphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H145 1		1-(1-(2,6-dimethoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H145 2		1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H145 3		1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H145 4		1-(1-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

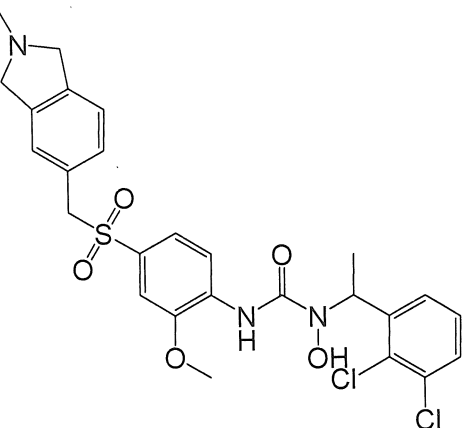
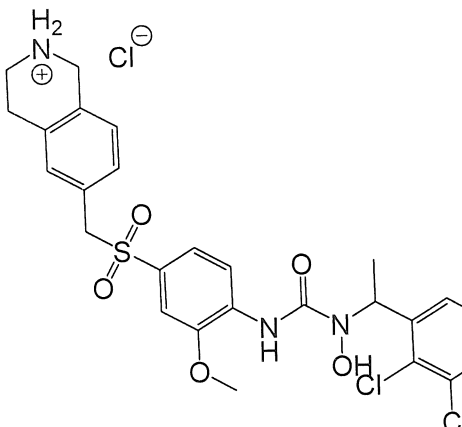
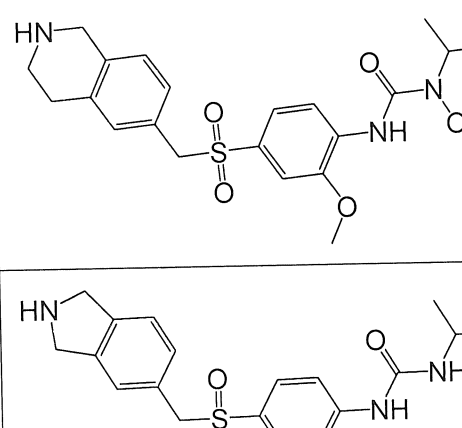
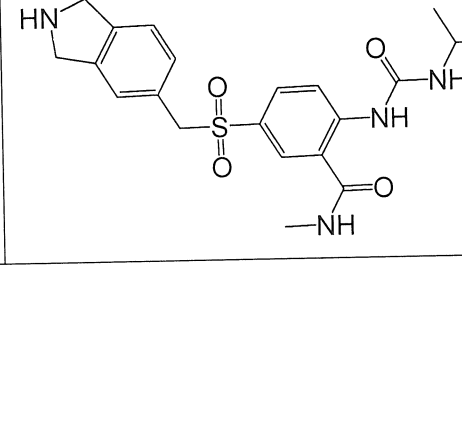
H145 5		1-(1-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)urea
H145 6		1-(2-chloro-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H145 7		2-(3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ureido)-2-phenylacetamide
H145 8		1-hydroxy-1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H145 9		methyl 5-(((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzoate
H146 0		3-(2-hydroxy-4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)urea
H146 1		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-3-methoxyphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

H146 2		1-(3-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H146 3		(S)-1-(4-(((5,6-dihydro-4H-pyrido[3,4-d]thiazol-2-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H146 4		(S)-1-(2-methoxy-4-(((5-methyl-5,6-dihydro-4H-pyrido[3,4-d]thiazol-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H146 5		(S)-1-(4-(((5,6-dihydro-4H-pyrido[3,4-d]thiazol-2-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H146 6		methyl 5-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzoate
H146 7		1-(2-(hydroxymethyl)-4-(((isindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H146 8		1-(2-(hydroxymethyl)-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

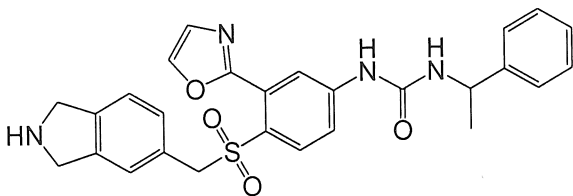
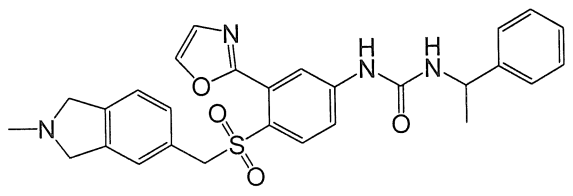
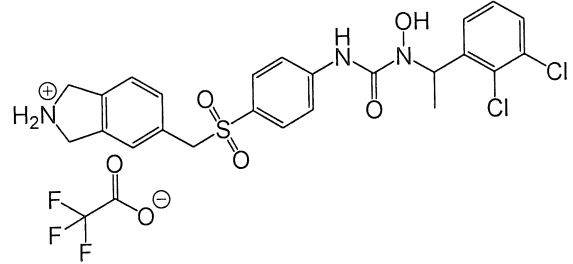
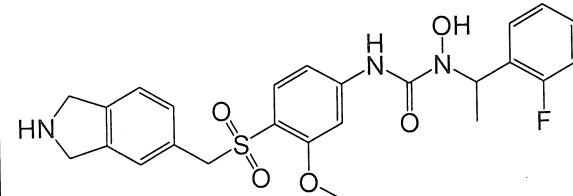
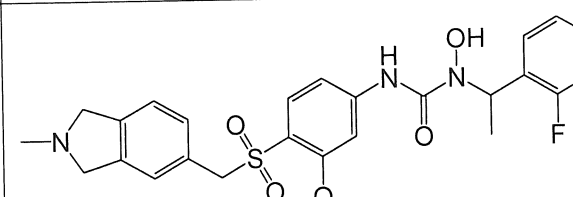
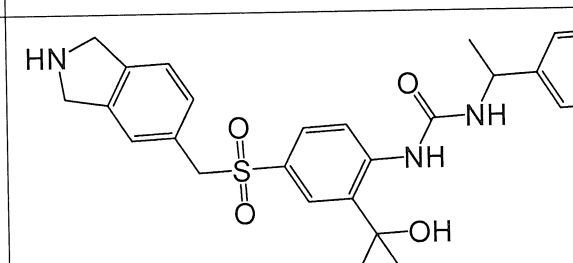
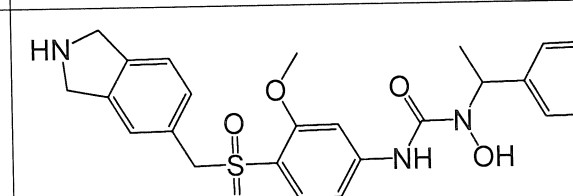
H147 1		1-hydroxy-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H147 2		1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H147 3		1-hydroxy-1-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H147 4		3-(2-hydroxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-methyl-1-(1-phenylethyl)urea
H147 5		1-(1-(3-chloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H147 6		1-(1-(3-chloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H147 7		1-(1-(3-chloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

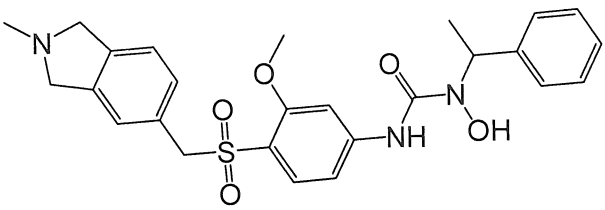
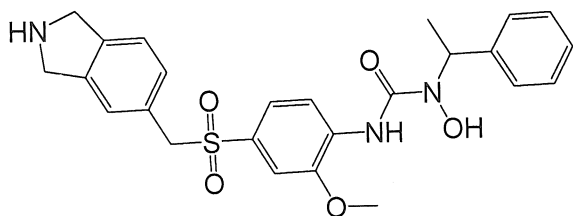
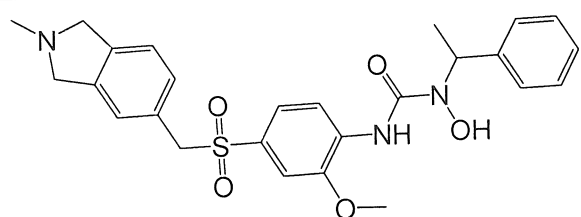
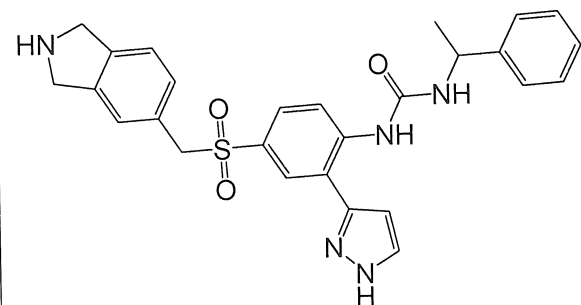
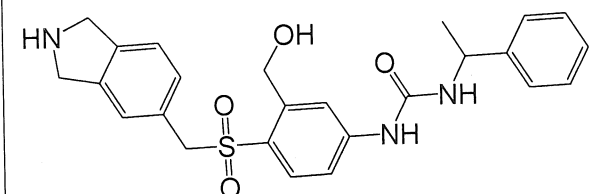
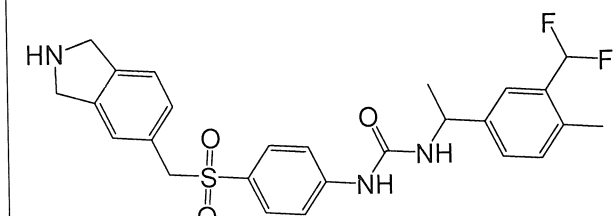
H147 8		1-(3-chloro-4-methoxybenzyl)-3-((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonylphenyl)urea
H148 1		(R)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonylphenyl)urea
H148 2		(S)-1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(2-methoxy-4-((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonylphenyl)urea
H148 4		1-(2-cyclopropyl-4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonylphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H148 5		1-(2-bromo-4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonylphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H148 6		5-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzoic acid
H148 7		1-(3-hydroxy-4-((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonylphenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

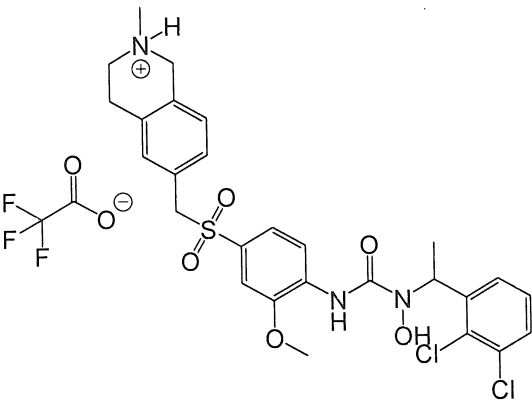
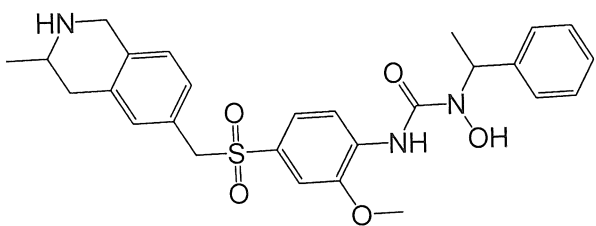
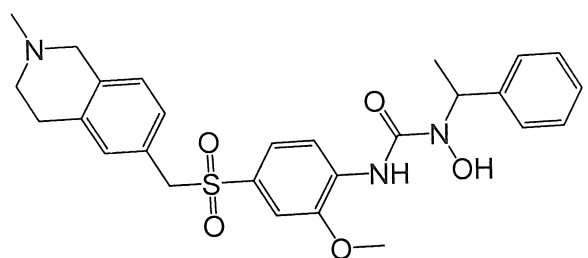
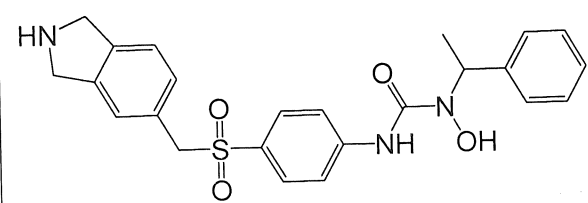
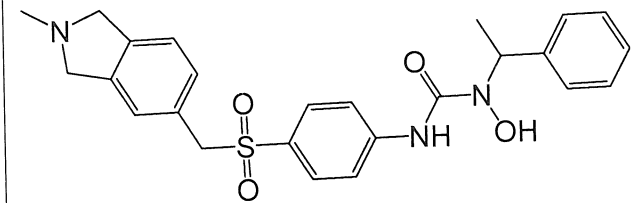
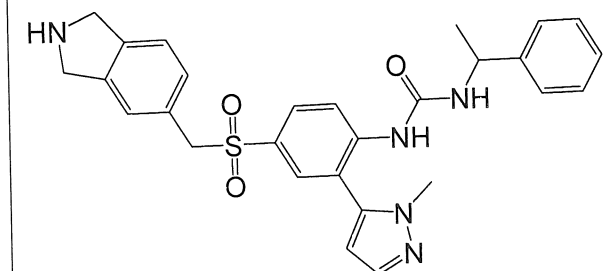
H149 0		1-(1-(2-flophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ure
H149 1		1-(1-(2-flophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H149 2		1-(3-flo-4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H149 3		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-3-methylphenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H149 4		1-(3-clo-4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H149 5		1-(1-(2,3-diclophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-metoxyphenyl)ure

H149 6		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-((1-methyl-1H-indol-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H149 7		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H149 8		1-(1-(1-phenylethyl)-1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H149 9		5-((1-methyl-1H-indol-5-yl)methyl)sulfonyl)-N-methyl-2-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzamide

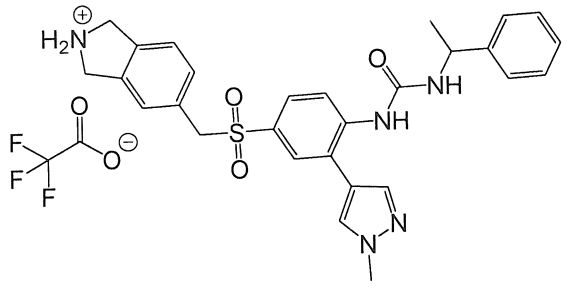
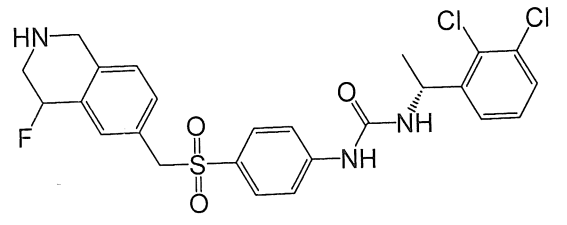
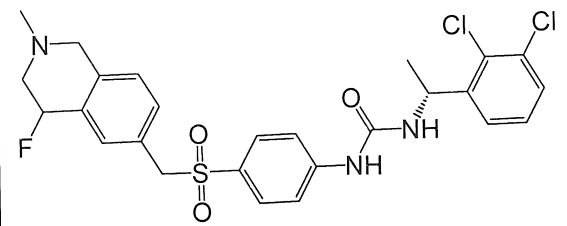
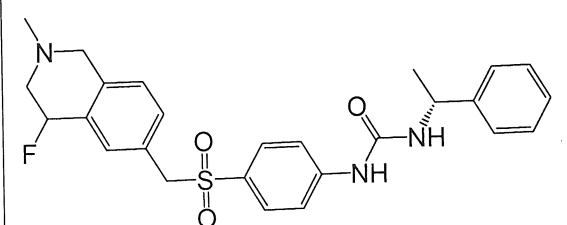
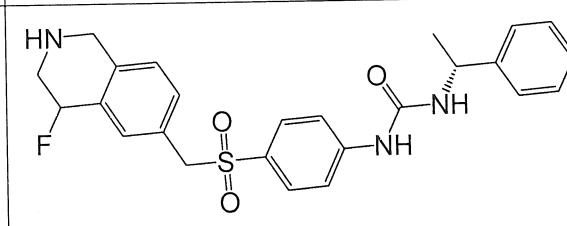
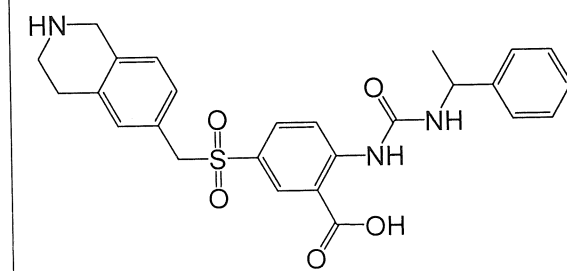
H150 0		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-(oxazol-2-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H150 1		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-(oxazol-2-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H150 2		1-benzyl-1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ure
H150 3		1-benzyl-1-hydroxy-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H150 4		1-(3-bromo-4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H150 5		methyl 2-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-5-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzoat
H150 6		1-(3-cyclopropyl-4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure

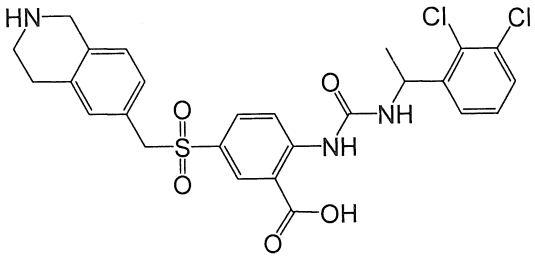
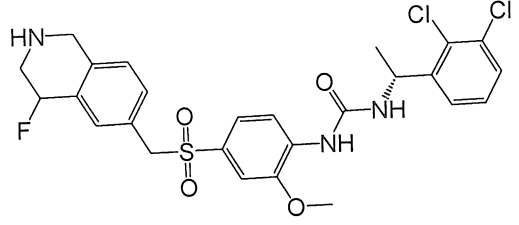
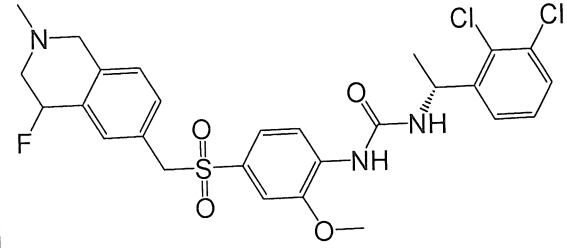
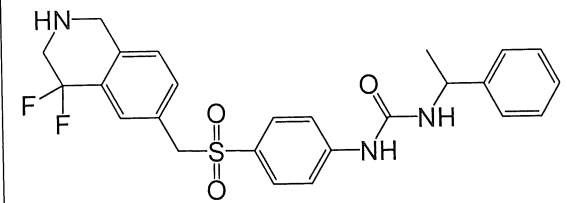
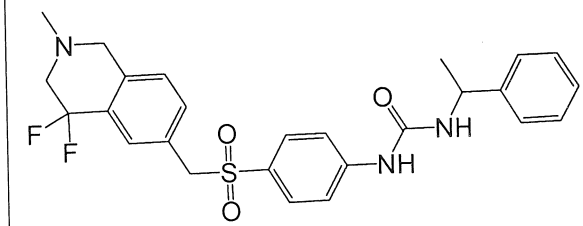
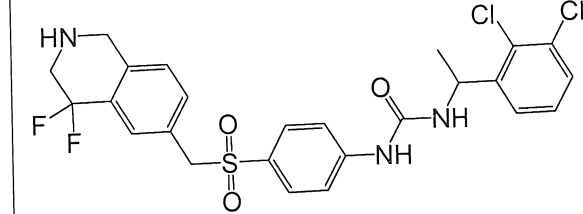
H150 7		1-(4-(((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-3-(oxazol-2-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H150 8		1-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-3-(oxazol-2-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H150 9		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(4-(((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)ure
H151 0		1-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(4-(((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-3-methoxyphenyl)ure
H151 1		1-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(3-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H151 2		1-(2-(2-hydroxypropan-2-yl)-4-(((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H151 5		1-hydroxy-3-(4-(((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-3-methoxyphenyl)-1-(1-phenylethyl)ure

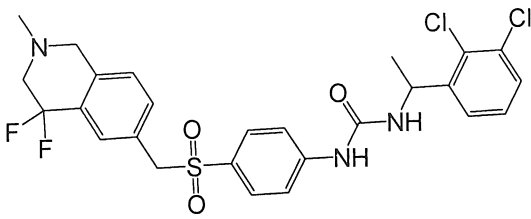
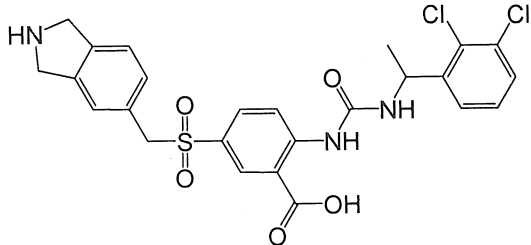
H151 6		1-hydroxy-3-(3-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)ure
H151 7		1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)-1-(1-phenylethyl)ure
H151 8		1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)ure
H151 9		1-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H152 0		1-(3-(hydroxymethyl)-4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H152 1		1-(1-(3-(difluoromethyl)-4-methylphenyl)ethyl)-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure

H152 3		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H152 4		1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-(((3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H152 5		1-hydroxy-3-(2-methoxy-4-(((2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H152 6		1-hydroxy-3-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H152 7		1-hydroxy-3-(4-(((2-methylisoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-1-(1-phenylethyl)urea
H152 8		1-(4-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea

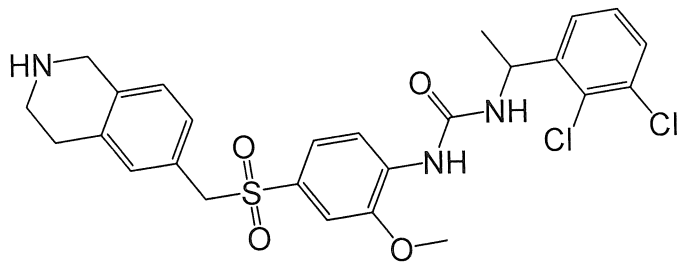
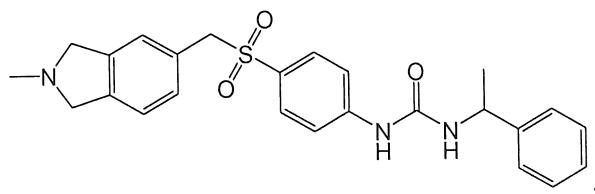
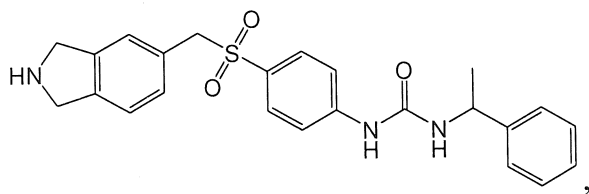
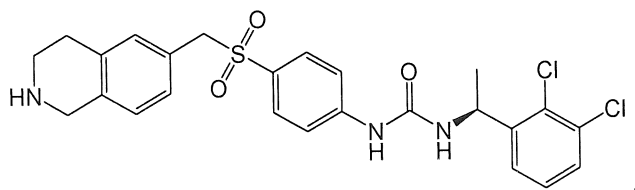
H152 9		2-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-N-methyl-5-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzamidit
H153 0		2-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-5-(3-(1-phenylethyl)ureido)axit benzoic
H153 1		2-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-5-(3-(1-phenylethyl)ureido)benzamidit
H153 2		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H153 3		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-(pyridin-3-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H153 4		1-(4-((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-(pyridin-4-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure

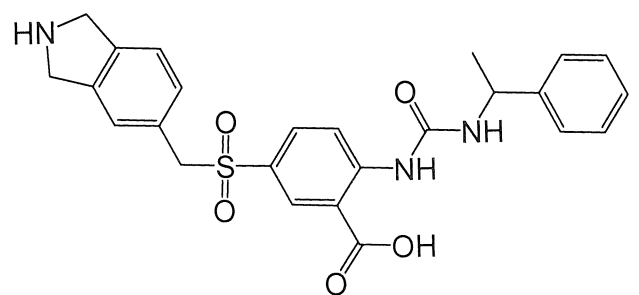
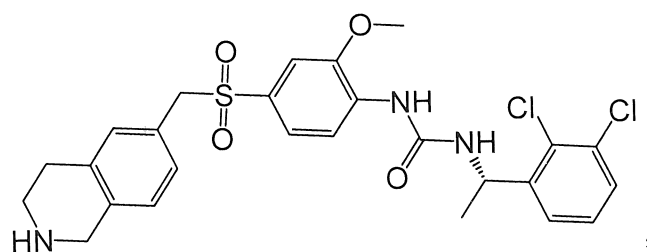
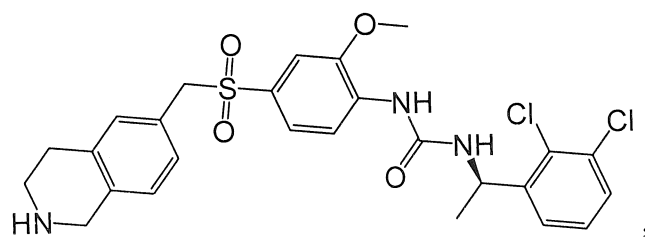
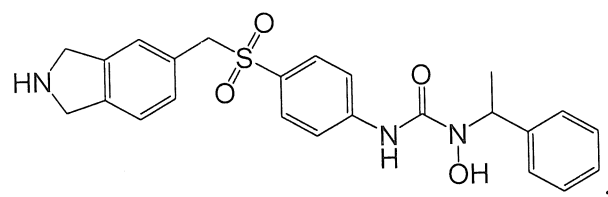
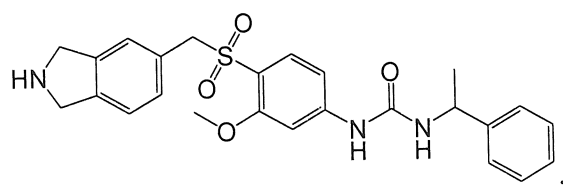
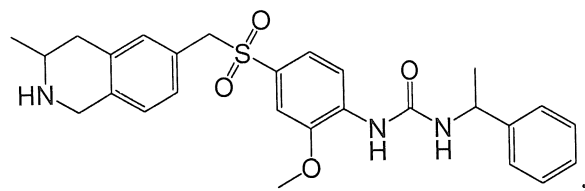
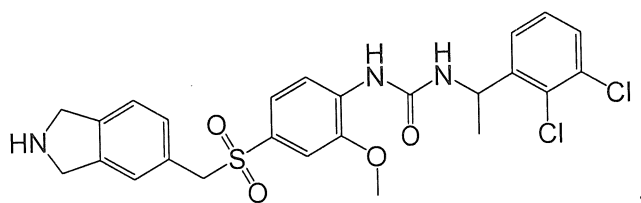
H153 5		1-(4-(((isoindolin-5-ylmethyl)sulfonyl)-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)ure
H153 7		1-((R)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H153 8		1-((R)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)ure
H153 9		1-(4-(((4-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-((R)-1-phenylethyl)ure
H154 0		1-(4-(((4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-((R)-1-phenylethyl)ure
H154 1		2-(3-(1-phenylethyl)ureido)-5-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)axit benzoic

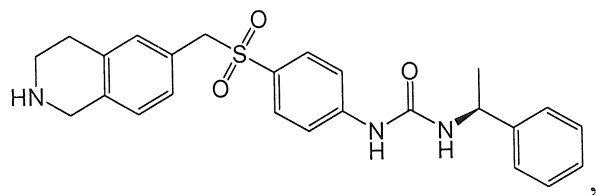
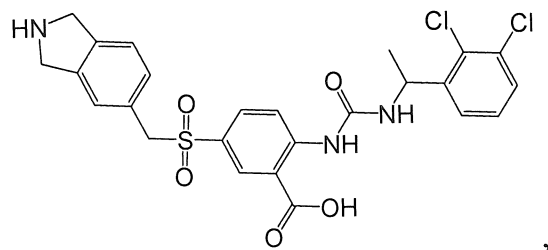
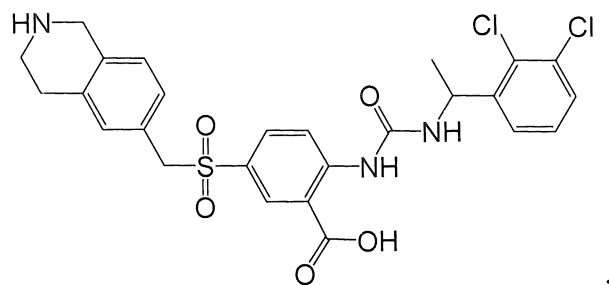
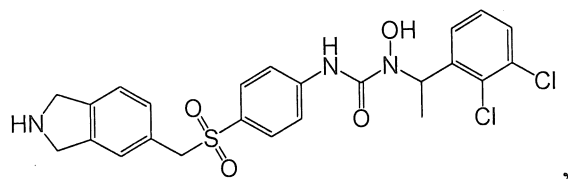
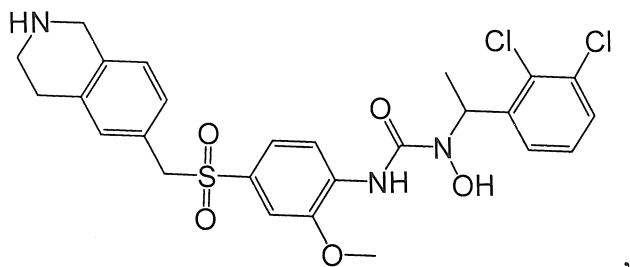
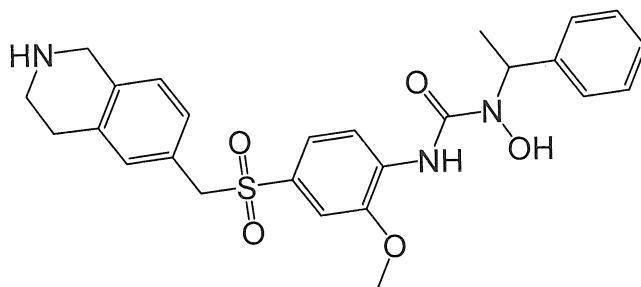
H154 2		2-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)-5-(((1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)benzoic acid
H154 3		1-((R)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4-fluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)urea
H154 4		1-((R)-1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)-2-methoxyphenyl)urea
H154 5		1-(4-(((4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H154 6		1-(4-(((4,4-difluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)-3-(1-phenylethyl)urea
H154 7		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(4-(((4,4-difluoro-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea

H154 8		1-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)-3-(((4,4-difluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)methyl)sulfonyl)phenyl)urea
H154 9		2-(3-(1-(2,3-dichlorophenyl)ethyl)ureido)-5-((isoindolin-5-yl)methyl)sulfonyl)benzoic acid

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

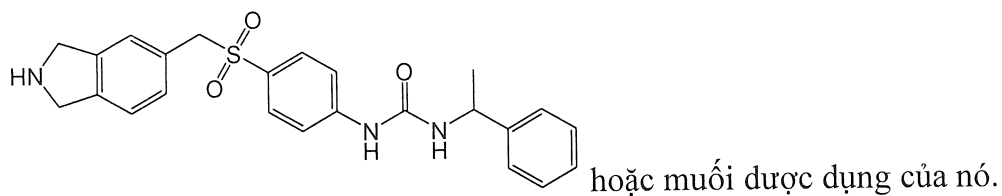




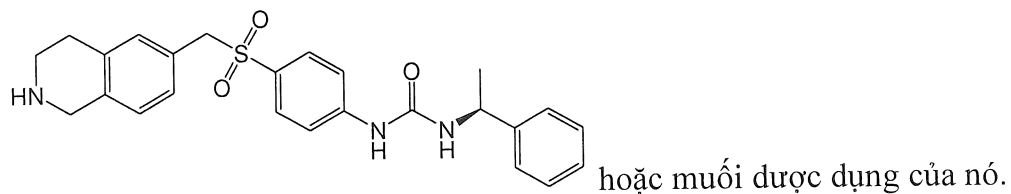


hoặc muối dược dụng của chúng.

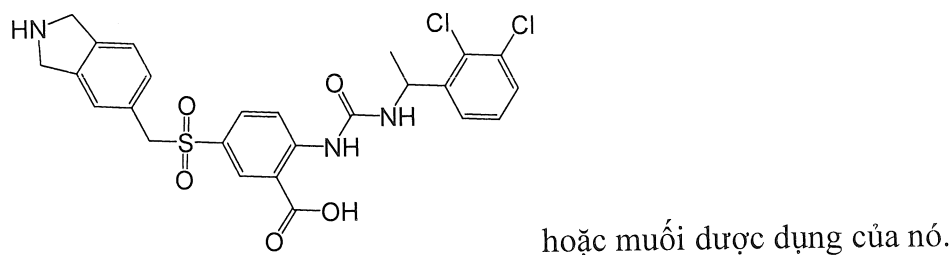
5. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



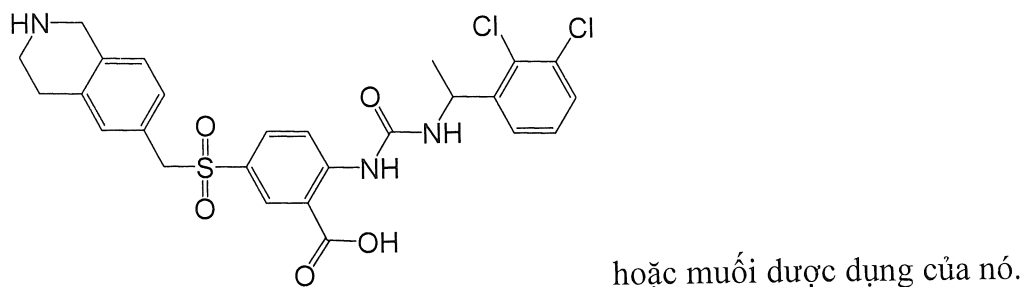
6. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



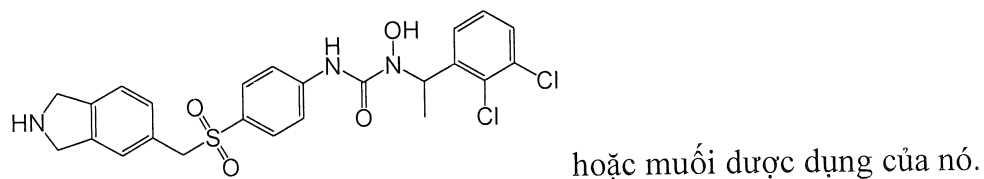
7. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



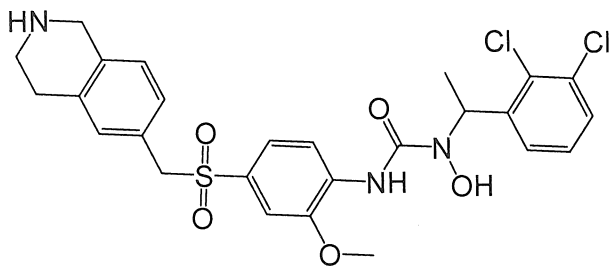
8. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



9. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:

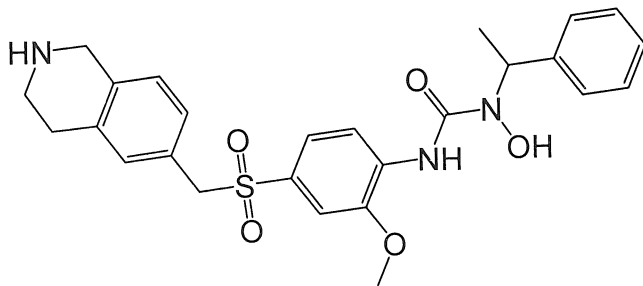


10. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



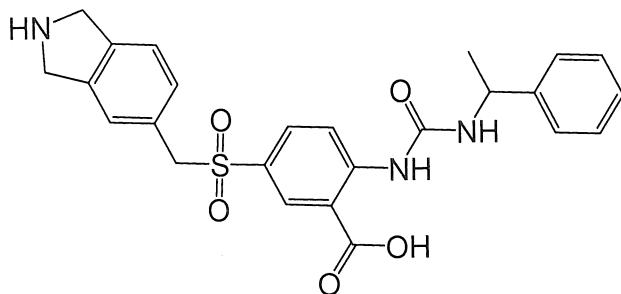
hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



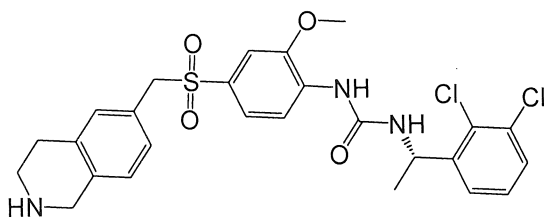
hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



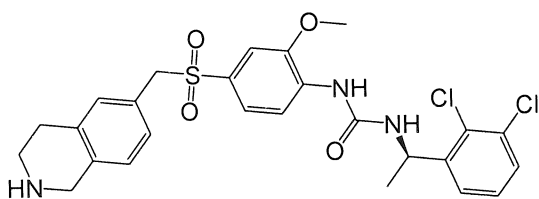
hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



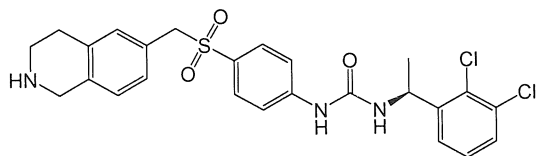
hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



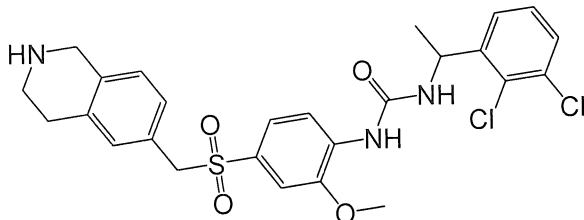
hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



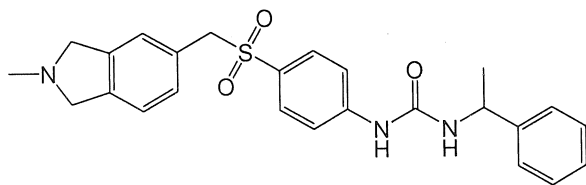
hoặc muối được dụng của nó.

16. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



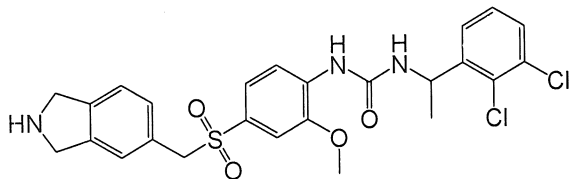
hoặc muối được dụng của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



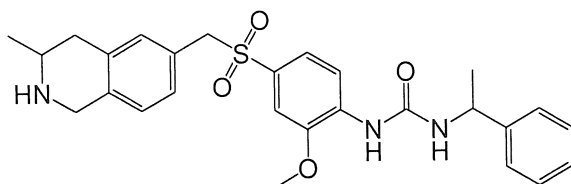
hoặc muối được dụng của nó.

18. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



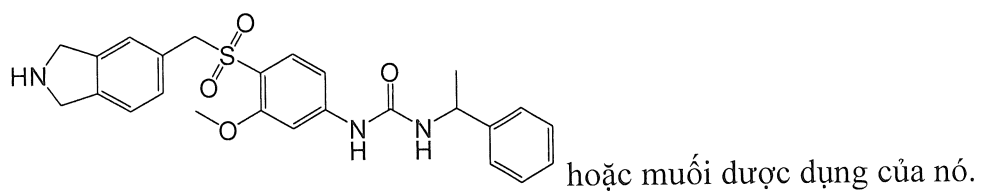
hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



hoặc muối được dụng của nó.

20. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:



21. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc:

