



MD/EP 3237406 T2 2019.05.31

## REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat  
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3237406 (13) T2

(51) Int. Cl.: C07D 403/06 (2006.01.01)  
A61K 31/496 (2006.01.01)  
A61P 19/02 (2006.01.01)  
A61P 19/04 (2006.01.01)

## (12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(21) Numărul de depozit: e 2017 0225</p> <p>(22) Data de depozit: 2015.12.18</p> <p>(96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european: 15813831.3, 2015.12.18</p> <p>(97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european: 3237406, 2019.02.06</p> <p>(31) Numărul cererii prioritare: 14307129</p> <p>(32) Data de depozit a cererii prioritare: 2014.12.22</p> <p>(33) Țara cererii prioritare: EP</p>                                              | <p>(49) Data publicării traducerii fascicului de brevet european validat: BOPI nr. 05/2019, 2019.05.31</p> <p>(80) Data publicării mențiunii eliberării de către OEB: EPB nr. 06/2019, 2019.02.06</p> <p>(82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 01/2018, 2018.01.31</p> |
| <p>(71) Solicitanți: Galapagos NV, BE; Les Laboratoires Servier, FR</p> <p>(72) Inventatori: BREBION Franck Laurent, FR; ALVEY Luke Jonathan, FR; AMANTINI David, FR; DEPREZ Pierre Marc Marie Joseph, FR; GOSMINI Romain Luc Marie, FR; JARY Helene Marie, FR; PEIXOTO Christophe, FR; VARIN Marie Laurence Claire, FR; DE CEUNINCK Frederic Andre, FR; POP-BOTEZ Iuliana Ecaterina, FR</p> <p>(73) Titulari: Galapagos NV, BE; Les Laboratoires Servier, FR</p> <p>(74) Mandatar autorizat: MARGINE Ion</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

(54) Derivați ai 5-[(piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-imidazolidin-2,4-dionei în calitate de inhibitori ai ADAMTS pentru tratamentul osteoartritei

(57) Rezumat:

1

Prezenta invenție descrie compușii conform Formulei (I), în care R, R<sup>2</sup>, R<sup>3a</sup>, R<sup>3b</sup> și Cy sunt definiți ca în descriere. Prezenta invenție descrie compușii care inhibă ADAMTS, metodele de producere a acestora, compozițiile farmaceutice în care se conțin, metode pentru profilaxia și/sau tratamentul stărilor

2

inflamatorii și/sau a bolilor care implică degradarea cartilajului și/sau întreruperea homeostazei cartilajului.

Secvențe: 3

Revendicări: 18

MD/EP 3237406 T2 2019.05.31

**(54) 5-[(Piperazin-1-yl)-3-oxo-propyl]-imidazolidine-2,4-dione derivatives as ADAMTS inhibitors for the treatment of osteoarthritis**

**(57) Abstract:**

1

The present invention discloses compounds according to Formula (I), wherein R, R<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, and Cy are as defined herein. The present invention discloses compounds inhibiting ADAMTS, methods for their production, pharmaceutical compositions comprising the

2

same and methods for the prophylaxis and/or treatment of inflammatory conditions and/or diseases involving degradation of cartilage and/or disruption of cartilage homeostasis.

Sequences: 3

Claims: 18

**Descriere:****(Descrierea se publică în redacția solicitantului)**

## Domeniul invenției

5

Prezenta invenție se referă la compuși hidantoină și utilizările lor în profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/ sau bolilor care implică degradarea cartilajelor și/sau dereglarea homeostazei cartilajului. Într-un aspect particular, compușii prezenți sunt inhibitori ADAMTS și, mai în particular, ai ADAMTS-5. Prezenta invenție mai furnizează metode pentru obținerea unui compus din invenție, compoziții farmaceutice cuprinzând un compus din invenție și un compus din invenție pentru utilizare în profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/sau bolilor care implică degradarea cartilajelor și/sau dereglarea homeostazei cartilajului.

10

## STADIUL TEHNICII

15

Cartilajul este un țesut nevascularizat ale cărui condrocite sunt componentul celular principal. Unul dintre rolurile funcționale ale cartilajului în încheietură este să permită oaselor să se articuleze ușor unul față de altul. De aceea, pierderea cartilajului articular, provoacă frecarea oaselor unul față de altul, ceea ce conduce la durere și la pierderea mobilității și este semnalul pentru diverse boli, printre care artrita reumatoidă și osteoartrita sunt cele mai proeminente.

20

Condrocitele din cartilajul articular normal ocupă aproximativ 5% din volumul țesutului, în timp ce matricea extra-celulară reprezintă restul de 95% din țesut. Condrocitele secretă componentele matricei, în principal proteoglicani (inclusiv aggrecan) și colageni, care în schimb furnizează condrocitelor un mediu adecvat pentru supraviețuirea lor în stres mecanic. Colagenul de tip II, împreună cu colagenul de tip IX, este aranjat în structuri solide de similare fibrilelor și oferă cartilajului proprietăți de înaltă rezistență mecanică, având în vedere că aggrecanul și alți proteoglicani pot absorbi apă și furnizează proprietăți de elasticitate și de absorbție a șocurilor cartilajului.

25

În condiții fiziologice, homeostaza cartilajului este menținută printr-un echilibru între producere (anabolism) și degradare (catabolism) a aggrecanului și colagenului. Totuși, în osteoartrită și alte tulburări asociate, acest echilibru deviază către catabolism. Pierderea de aggrecan apare devreme, la inițierea distrugerii cartilajului, inițial la suprafața încheieturii, apoi întinzându-se mai în adâncime, în stadiile mai avansate (Pond și Nuki, 1973).

30

Osteoartrita (denumită și OA sau artrită poartă-și-rupe) este cea mai comună formă de artrită și este caracterizată prin pierderea cartilajului articular, adesea asociată cu remodelarea osului subcondral și durere. Boala afectează mai ales mâinile, coloana vertebrală și încheieturile care poartă greutate, cum ar fi genunchii și șoldurile. În timpul bolii, cartilajul se deteriorează progresiv, ceea ce poate avea loc gradat. În stadiile mai avansate, sunt afectate straturile mai profunde ale cartilajului, conducând la calcifiere și expunere a osului subcondral (Wieland și colab., 2005).

35

Manifestările clinice ale evoluției stării de osteoartrită includ: volum crescut al încheieturii, durere, crepitație și dizabilitate funcțională care conduce la durere și reduce mobilitatea încheieturilor. Când boala mai evoluează, apare durerea în repaos. Dacă starea persistă fără corecție și/sau terapie, încheietura este distrusă conducând la dizabilitate.

40

Osteoartrita este dificil de tratat. În prezent, nu este disponibil nici un tratament de vindecare și tratamentul se concentrează pe diminuarea durerii și prevenirea deformării încheieturii afectate. Tratamentele comune sunt în prezent limitate la medicamente anti-inflamatorii steroidiene și nesteroidiene (NSAIDs), care oferă ameliorare simptomatică pentru durere și inflamație, dar nu stopează sau încetinește evoluția bolii (Mobasheri, 2013).

45

Au fost dezvoltate metode terapeutice pentru corectarea leziunilor cartilajului articular care apar în timpul bolii osteoartrite, dar până acum niciuna dintre ele nu a putut încetini evoluția bolii sau favoriza regenerarea cartilajului articular in situ și in vivo.

50

Deși unele suplimente alimentare precum condroitina și sulfatul de glucozamină au fost promovate ca opțiuni sigure și eficiente pentru tratamentul osteoartritei, un studiu clinic a dezvăluit că ambele tratamente nu reduc durere asociată cu osteoartrita (Clegg și colab., 2006).

În cazurile severe, poate fi necesară înlocuirea încheieturii. Acest lucru este valabil mai ales pentru șolduri și genunchi. Dacă o încheietură este extrem de dureroasă și nu poate fi înlocuită, aceasta poate fi condensată. Această procedură stopează durerea, dar conduce la pierderea permanentă a funcției încheieturii, făcând mersul și îndoitul dificil.

55

Un alt posibil tratament este transplantul de condrocite autologe de cultură. Aici, materialul celular condral este luat de la pacient, este trimis la un laborator unde este expandat. Materialul este apoi implantat în țesuturile deteriorate pentru a acoperi defectele țesutului.

60

Un încă alt tratament include instilarea intra-articulară de Hylan G-F 20 (Synvisc, Hyalgan, Artz etc.), o substanță care îmbunătățește temporar reologia fluidului sinovial, producând aproape imediat o senzație de mișcare liberă și o diminuare marcată a durerii.

5 Alte metode includ aplicarea de implanturi tendinoase, periostale, faciale, musculare sau pericondral; implantarea de fibrin sau condrocite de cultură; implantarea de matrici sintetice, cum ar fi de collagen, fibră de carbon; și administrarea de câmpuri electromagnetice. Toate acestea au demonstrat efecte minime și incomplete, conducând la țesut de calitate slabă care nu poate susține nici greutatea încărcăturii și nici nu permite restaurarea funcției articulare cu un grad de mobilitate normal.

10 Familia ADAMTS de zinc metaloproteinaze secretate include 19 membri care sunt cunoscuți că leagă și dezintegrează componentele extramatricei cartilajului (ECM) (Shiomi și colab., 2010). Mai mulți membri ai familiei ADAMTS au fost găsiți că scindează aggrecanul, principalul component proteoglican al cartilajului: ADAMTS-1, -4, -5, -8, -9, -15, -16 și -18. Deoarece exprimarea și/sau activitatea de degradare a aggrecanazei a ADAMTS-1, -8, -9, -15, -16 și -18 sunt destul de scăzute, ADAMTS-4 (aggrecanaza-1) și ADAMTS-5 (aggrecanaza-2) se crede că sunt cele două aggrecanaze funcțional major (Tortorella și Malfait, 2008).

15 ADAMTS-5 a fost identificată în 1999 (Abbaszade și colab., 1999). În 2005 două grupuri independente au identificat ADAMTS-5 drept aggrecanaze principale în cartilajul șoarecelui (Glasson și colab., 2005; Stanton și colab., 2005). Proteoliza aggrecanului prin ADAMTS-5 apare în puncte diferite: totuși, scindarea legăturii Glu373-Ala374 (aggrecan IGD) este probabil mai importantă în patogeneza osteoartritei și artritei inflamatorii deoarece o pierdere a integrității acestei legături conduce la pierderea unei întregi molecule de aggrecan, care este în detrimentul integrității și funcției cartilajului (Little și colab., 2007).

25 Studiile de inginerie genetică pe modele de șoareci (GeMM) au demonstrat că ablațiunea ADAMTS-5 protejează împotriva deteriorării cartilajului și a pierderii de aggrecan după inducerea osteoartritei prin instabilitate chirurgicală a meniscului medial (DMM) (Glasson și colab., 2005). Mai mult, modelul DMM de șoareci cu ADAMTS-5 extras a prezentat modificări reduse a osului subcondral (Botter și colab., 2009) și nu a dezvoltat alodinie mecanică asociată cu osteoartrita (Malfait și colab., 2010). În afară de evidența preclinică, evidența clinică a mai indicat importanța și interesul pentru 30 ADAMTS-5 ca țintă pentru osteoartrită. Recent, au fost raportate studii cu un anticorp vizând ADAMTS-5 (Chiusaroli și colab., 2013). A fost dezvoltat ELISA, permițând măsurarea nivelurilor de neo-epitopi din cartilaj derivați din aggrecanază în fluidul sinovial, ca și în sângele de la rozătoare până la om. Această metodă a dezvăluit niveluri crescute de ADAMTS-5 derivat din nivelurile de neo-epitopi din incheieturile de șoareci în care degradarea cartilajului a fost indusă prin rupere a meniscului, ca și în 35 incheieturile pacienților cu osteoartrită, astfel furnizând dovadă translațională suplimentară pentru importanța acestei proteaze în dezvoltarea osteoartritei (Chockalingam și colab., 2011; Larsson și colab., 2014).

Aceste descoperiri furnizează o dovadă puternică pentru rolul central al ADAMTS-5 în patologia osteoartritei, drept țintă principală și pentru un inhibitor al ADAMTS-5 capabil să ajungă în 40 cartilajul incheieturii, fiind de așteptat ca la niveluri suficiente să exercite un efect de protejare a cartilajului la pacienți osteoartrită.

Metaloproteinazele matriceale (MMP) constituie o altă familie de 23 metaloproteinaze cu zinc cu multe elemente structurale în comun cu membri familiei ADAMTS (Georgiadis și Yiotakis, 2008). Studii clinice pe un spectru larg de inhibitori MMP din oncologie au arătat că inhibarea unor MMP 45 particulare a fost asociată cu prognoză slabă și efecte secundare nedorite. În particular, MMP8 și MMP12 au fost caracterizate ca antiținte pe baza studiilor in vivo pe animale (Dufour și Overall, 2013). De aceea, este nevoie de ADAMTS selectivi și, în particular, de inhibitori ADAMTS-5 fără să afecteze activitatea MMP similare structural și, mai în particular, a MMP-8 și -12.

De aceea, identificarea de noi inhibitori ai ADAMTS, în particular ai ADAMTS-5, ar putea 50 oferi unelte dorite pentru profilaxia și/sau tratamentul bolilor care implică degradarea cartilajului, în particular, osteoartrita și/sau artrita reumatoidă.

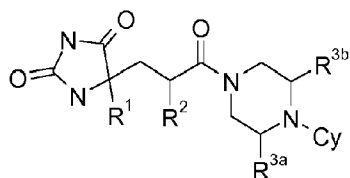
De aceea, un obiectiv al prezentei invenții este să furnizeze compuși pentru utilizare în profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/sau bolilor care implică degradarea cartilajelor și/sau 55 dereglarea homeostazei cartilajului. În particular compușii din prezenta invenție sunt inhibitori ai ADAMTS și, mai în particular, ai ADAMTS-5.

Cererea de brevet internațional WO2014/066151 dezvăluie derivați N-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-ilmetil)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionamidă ca inhibitori ai ADAMTS-4/5 pentru tratamentul osteoartritei și eroziunii cartilajului.

60 SUMAR AL INVENȚIEI

Prezenta invenție este bazată pe identificarea de noi compuși hidantoină care pot fi utili pentru profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/sau bolilor care implică degradarea cartilajelor și/sau dereglarea homeostazei cartilajului. Într-un aspect particular, compușii din invenție sunt inhibitori ai ADAMTS-5. Prezenta invenție mai furnizează metode pentru obținerea acestor compuși, compoziții farmaceutice cuprinzând acești compuși și compuși din invenție pentru utilizare în profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/sau bolilor care implică degradarea cartilajelor și/sau dereglarea homeostazei cartilajului.

În consecință, într-un prim aspect din invenție, un compus din invenție este furnizat ca având o Formulă (I):



I

in care

R1 este:

H,

alchil C1-4 opțional substituit cu una sau mai multe grupări R4 selectate în mod independent,

cicloalchil monociclic C3-7 opțional substituit cu una sau mai multe grupări R4 selectate în mod independent,

heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzând 1 până la 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări alchil C1-4, -C(=O)alchil C1-4, sau -C(=O)O alchil C1-4 selectate în mod independent,

fenil opțional substituit cu una sau mai multe grupări R5 selectate în mod independent,

fenil condensat cu un heterocicloalchil monociclic cu 5-6 membri cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, care heterocicloalchil este opțional substituit cu una sau mai multe grupări =O, sau

heteroaril monociclic cu 5-6 membri cuprinzând 1 sau 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări R5 selectate în mod independent;

R2 este selectate în mod independent dintre:

H,

OH,

alcoxi C1-4 și

alchil C1-4 opțional substituit cu un

□OH,

□CN,

□alcoxi C1-4 opțional substituit cu un fenil, sau

□heteroaril monociclic cu 5-6 membri cuprinzând 1 sau 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări alchil C1-4 selectate în mod independent;

fiecare R3a și R3b este selectat în mod independent dintre:

H și

alchil C1-4;

Cy este

aril monociclic cu 6-10 membri sau biciclic condensat opțional substituit cu una sau mai multe grupări R6 selectate în mod independent,

heteroaril monociclic cu 5-10 membri sau biciclic condensat cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări R6 selectate în mod independent;

R4 este

halo,

OH,

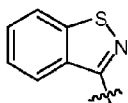
CN,

alchil C1-4,

alcoxi C1-4 opțional substituit cu un alcoxi C1-4 sau fenil,

tioalcoxi C1-4,

- heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzand unu sau mai mulți heteroatomi selectați în mod independent dintre N, S și O, opțional substituit cu una sau mai multe grupări halo sau -C(=O)O alchil C1-4 selectate în mod independent,
- fenil,
- 5 -S(=O)<sub>2</sub>alchil C1-4,  
-C(=O)OR<sub>7a</sub>,  
-C(=O)NR<sub>7b</sub>R<sub>7c</sub>,  
-NHC(=O)OR<sub>7d</sub>,  
-NHC(=O)R<sub>7e</sub> sau
- 10 -NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>;  
fiecare R<sub>5</sub> este  
halo,  
OH,  
CN,
- 15 alchil C1-4 opțional substituit cu una sau mai multe grupări halo, -NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub> sau -C(=O)NR<sub>9c</sub>R<sub>9d</sub> selectate în mod independent,  
alcoxi C1-4 opțional substituit cu un -NR<sub>9e</sub>R<sub>9f</sub> sau  
-S(=O)<sub>2</sub>alchil C1-4;  
fiecare R<sub>6</sub> este
- 20 halo,  
-CN,  
-NO<sub>2</sub>,  
-CH<sub>3</sub>,
- 25 heteroaril monociclic cu 5-10 membri sau biciclic condensat cuprinzand 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări halo, alchil C1-4 sau alcoxi C1-4 selectate în mod independent sau  
-NR<sub>9g</sub>R<sub>9h</sub>;  
fiecare R<sub>7a</sub>, R<sub>7b</sub>, R<sub>7c</sub>, R<sub>7d</sub> sau R<sub>7e</sub> este  
H sau
- 30 alchil C1-4 opțional substituit cu un OH, alcoxi C1-4;  
fiecare R<sub>8a</sub> sau R<sub>8b</sub> este selectat în mod independent dintre  
H și  
alchil C1-4 opțional substituit cu una sau mai multe grupări OH, alcoxi C1-4 sau fenil selectate în mod independent;
- 35 fiecare R<sub>9a</sub>, R<sub>9b</sub>, R<sub>9c</sub>, R<sub>9d</sub>, R<sub>9e</sub>, R<sub>9f</sub>, R<sub>9g</sub> și R<sub>9h</sub> este selectat în mod independent dintre H și alchil C1-4;  
sau o sare sau un solvat acceptabile din punct de vedere farmaceutic sau o sare a unui solvat acceptabilă din punct de vedere farmaceutic al acestora;  
cu condiția ca:
- 40 R<sub>1</sub> și R<sub>2</sub> să nu fie simultan H și  
cand R<sub>1</sub> este Me, atunci Cy nu este



- 45 Intr-un aspect particular, compușii din invenție pot prezenta selectivitate față de familia de proteaze ADAMTS, în particular față de ADAMTS-5. Intr-un alt aspect particular, compușii din invenție pot prezenta activitate scăzută față de membri familiei MMP, în particular față de MMP8 și/sau MMP12. Astfel de selectivitate poate avea ca efect o siguranță a medicamentului îmbunătățită și/sau riscuri asociate pe lângă țintă reduse. Într-o altă realizare mai particulară, compușii din invenție manifestă, în mod surprinzător, activitate împotriva ADAMTS-5 comparativ cu cea pentru analogii apropiați din punct de vedere structural.
- 50 Intr-un aspect suplimentar, prezenta invenție furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând un compus din invenție și un purtător, excipient sau diluant farmaceutic. Într-un aspect particular, compoziția farmaceutică poate cuprinde suplimentar și alte ingrediente adecvate active din punct de vedere terapeutic pentru utilizare în combinație cu compușii din invenție. Intr-un aspect mai particular,
- 55 ingredientul activ din punct de vedere terapeutic suplimentar este un agent pentru profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/sau bolilor care implică degradarea cartilajelor și/sau dereglarea homeostazei cartilajului.

Mai mult, compușii din invenție, utili în compozițiile farmaceutice și metodele de tratament dezvăluite aici, sunt acceptabili din punct de vedere farmaceutic așa cum sunt preparați și folosiți.

Prezenta invenție mai furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând un compus din invenție și un purtător, excipient sau diluant farmaceutic adecvat pentru utilizare în medicină. Într-un aspect particular, compoziția farmaceutică este pentru utilizare în profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/sau bolilor care implică degradarea cartilajelor și/sau dereglarea homeostazei cartilajului.

Într-un aspect particular, compușii din invenție sunt furnizați pentru utilizare în profilaxia și/sau tratamentul osteoartritei.

În aspecte suplimentare, această invenție furnizează metode pentru sintetizarea compușilor din invenție, cu protocoalele de sinteză și căile respective dezvăluite ulterior aici.

Alte obiective și avantaje vor deveni evidente celor cu experiență în domeniu din descrierea detaliată a invenției.

Se va aprecia că compușii din invenție pot fi metabolizați pentru a rezulta metaboliți activi din punct de vedere biologic.

## DESCRIERE DETALIATĂ A INVENȚIEI

### Definiții

Următorii termeni au semnificațiile prezentate aici, mai jos, și sunt utili în înțelegerea descrierii și scopului propus din prezenta invenție.

Când este descrisă invenția, care poate include compuși și compoziții farmaceutice conținând astfel de compuși, următorii termeni, dacă sunt prezenți, au următoarele semnificații dacă nu este altfel menționat. De asemenea, se va înțelege că atunci când aici va fi descris oricare radical definit mai jos, acesta poate fi substituit cu diverși substituenți și respectivele definiții includ astfel de radicali substituiți în cadrul scopului lor, așa cum este stabilit mai jos. Dacă nu este altfel menționat, termenul "substituit" este definit așa cum este indicat mai jos. Mai trebuie înțeles că termenele "grupări" și "radicali" pot fi considerate interschimbabile când sunt folosite aici.

Articolele "o" și "un" pot fi folosite aici pentru a face referire la un (o) sau la mai mult de un(o) (adică la cel puțin un(o)) obiecte gramaticale ale articolului. Spre exemplu, "un analog" înseamnă un analog sau mai mult de un analog.

'Alchil' înseamnă hidrocarbură alifatică liniară sau ramificată cu numărul de atomi de carbon specificat. Grupări alchil particulare au 1 până la 8 atomi de carbon. Mai particular este alchilul inferior care are 1 până la 6 atomi de carbon. O grupare mai particulară are 1 până la 4 atomi de carbon. Exemplele de grupări cu catenă liniară includ metil, etil n-propil și n-butil. Ramificat înseamnă că una sau mai multe grupări de alchil inferior, cum ar fi metil, etil, propil sau butil, sunt atașate la o catenă liniară de alchil, exemplele de grupări cu catenă ramificată includ izopropil, izo-butil, t-butil și izoamil.

'Alcoxi' se referă la gruparea -OR<sub>20</sub>, unde R<sub>20</sub> este alchil cu numărul de atomi de carbon specificat. Grupări alcoxi particulare sunt metoxi, etoxi, n-propoxi, izopropoxi, n-butoxi, tert-butoxi, sec-butoxi, n-pentoxi, n-hexoxi și 1,2-dimetilbutoxi. Grupări alcoxi particulare sunt alcoxi inferior, adică cu între 1 și 6 atomi de carbon. Grupări alcoxi și mai particulare au între 1 și 4 atomi de carbon.

'Alchilenă' se referă la grupări radical alchenă bivalente având numărul de atomi de carbon specificat, în particular având 1 până la 6 atomi de carbon și, mai particular, 1 până la 4 atomi de carbon care pot fi cu catenă liniară sau ramificată. Acest termen este exemplificat prin grupări, cum ar fi metilenă (-CH<sub>2</sub>-), etilenă (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) sau -CH(CH<sub>3</sub>)- și similar.

'Alchenil' se referă la grupări de hidrocarbură monovalente olefinice (nesaturate) cu numărul de atomi de carbon specificat. Un alchenil particular are 2 până la 8 atomi de carbon și, mai în particular, de la 2 până la 6 atomi de carbon, care poate fi cu catenă liniară sau ramificată și având cel puțin 1 și, în mod particular, de la 1 până la 2 poziții de nesaturație olefinică. Grupările alchenil particulare includ etenil (-CH=CH<sub>2</sub>), n-propenil (-CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>), izopropenil (-C(CH<sub>3</sub>)=CH<sub>2</sub>) și similar.

'Amino' se referă la radicalul -NH<sub>2</sub>.

'Aril' se referă la o grupare de hidrocarbură aromatică monovalentă derivată prin îndepărtarea unui atom de hidrogen de la un singur atom de carbon al unui sistem ciclic aromatic de bază. În particular, aril se referă la o structură ciclică aromatică, monociclică sau policiclică, cu numărul de atomi în ciclu specificat. Mai exact, termenul include grupări care includ de la 6 până la 10 membri în ciclu. Când gruparea aril este un sistem ciclic monociclic, aceasta conține, de preferință, 6 atomi de carbon. Grupări aril particulare includ fenil și naftil.

'Cicloalchil' se referă la o structură ciclică hidrocarburi nearomatică, monociclică sau policiclică, cu numărul de atomi în ciclu specificat. Un cicloalchil poate avea de la 3 la 10 atomi de carbon și, în

particular, de la 3 până la 7 atomi de carbon. Astfel de grupări cicloalchil includ, de exemplu, structuri ciclice singulare, cum ar fi ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclohexil și cicloheptil.

'Ciano' se referă la radicalul -CN.

'Halo' sau 'halogen' se referă la fluor (F), clor (Cl), brom (Br) și iod (I). Grupări halo particulare sunt fluorul sau clorul.

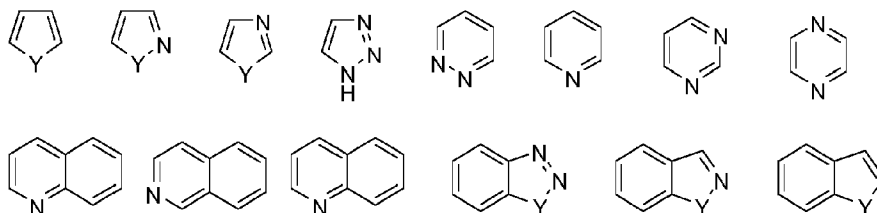
'Hetero', când este folosit pentru a descrie un compus sau o grupare prezintă într-un compus, înseamnă că una sau mai multe grupări cu atomi de carbon din compus sau grupare au fost înlocuite cu un heteroatom de azot, oxigen sau sulf. Hetero poate fi aplicat oricăror grupări hidrocarburi descrise mai sus, cum ar fi alchil, de exemplu, heteroalchil, cicloalchil, de exemplu heterocicloalchil, aril, de exemplu heteroaril și similar având de la 1 până la 4 și, în mod particular, de la 1, 2 sau 3 heteroatomi, mai obișnuit, 1 sau 2 heteroatomi, de exemplu, un singur heteroatom.

'Heteroaril' înseamnă o structură ciclică, monociclică sau a policiclică condensată aromatică, care include unu sau mai mulți heteroatomi selectați în mod independent dintre O, N și S și numărul de atomi în ciclu specificat. În particular, structura ciclică aromatică poate avea de la 5 până la 9 membri în ciclu. Gruparea heteroaril poate fi, de exemplu, o structură ciclică monociclică cu cinci sau șase membri în ciclu sau un biciclu condensat format din cicluri condensate cu cinci și șase membri în cicluri sau două cicluri condensate cu șase membri în cicluri sau, de exemplu, două cicluri condensate cu cinci membri în ciclu. Fiecare ciclu poate conține până la patru heteroatomi selectați de obicei dintre azot, sulf și oxigen. De obicei, ciclul heteroaril va conține până la 4 heteroatomi, mai obișnuit, până la 3 heteroatomi, și mai obișnuit, până la 2, și de exemplu, un singur heteroatom. Într-o realizare, ciclul heteroaril conține cel puțin un atom de azot în ciclu. Atomi de azot din ciclurile heteroaril pot fi bazici, ca în cazul unui imidazol sau a unei piridine, sau practic non-bazici, ca în cazul unui azot indol sau pirol. În general, numărul de atomi de azot bazici prezenți în gruparea heteroaril, inclusiv în oricare substituenți grupare amino de pe ciclu, vor fi mai puțin de cinci.

Exemplele de grupări heteroaril monociclice cu cinci membri în ciclu includ, dar nu sunt limitate la, grupări pirolil, furanil, tiofenil, imidazolil, furazanil, oxazolil, oxadiazolil, oxatriazolil, izoxazolil, tiazolil, izotiazolil, pirazolil, triazolil și tetrazolil.

Exemplele de grupări heteroaril monociclice cu șase membri în ciclu includ, dar nu sunt limitate la, piridinil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil și triazinil. Exemplele particulare de grupări heteroaril biciclice, conținând un ciclu cu cinci membri în ciclu condensat cu un alt ciclu cu cinci membri în ciclu, includ dar nu sunt limitate la, imidazotiazolil și imidazoimidazolil. Exemplele particulare de grupări heteroaril biciclice, conținând un ciclu cu șase membri în ciclu condensat cu un ciclu cu cinci membri în ciclu, includ dar nu sunt limitate la, grupări benzofuranil, benzotiofenil, benzimidazolil, benzoxazolil, izobenzoxazolil, benzizoxazolil, benzotiazolil, benzizotiazolil, izobenzofuranil, indolil, izoindolil, indolizininil, purinil (de exemplu, adenină, guanină), indazolil, pirazolopirimidinil, triazolopirimidinil și pirazolopiridinil. Exemplele particulare de grupări heteroaril biciclice, conținând două cicluri condensate cu șase membri în cicluri, includ dar nu sunt limitate la, grupări chinolinil, izochinolinil, piridopiridinil, chinoxalinil, chinazolinil, cinolinil, ftalazinil, naftiridinil și pteridinil. Grupări heteroaril particulare sunt cele derivate din tiofenil, pirolil, benzotiofenil, benzofuranil, indolil, piridinil, chinolinil, imidazolil, oxazolil și pirazinil.

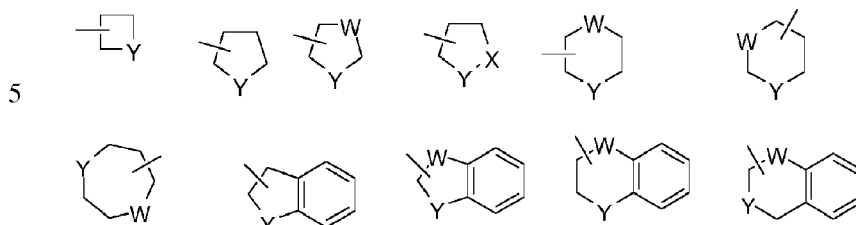
Exemplele de heteroarili reprezentativi includ următorii:



în care fiecare Y este selectat dintre  $>C(=O)$ , NH, O și S.

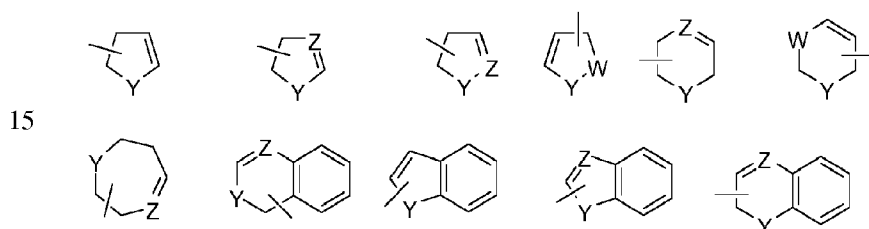
Așa cum a fost folosit aici, termenul 'heterocicloalchil' înseamnă o structură ciclică nearomatică stabilă, monociclică sau policiclică, care include unu sau mai mulți heteroatomi selectați în mod independent dintre O, N și S și numărul de atomi în ciclu specificat. Structura ciclică nearomatică poate avea de la 4 la 10 membri în ciclu și, în mod particular, de la 4 la 7 membri în ciclu. Un sistem ciclic heterociclic condensat poate include cicluri carbociclice și trebuie să includă doar un ciclu heterociclic. Exemplele de cicluri heterociclice includ, dar nu sunt limitate la, morfolină, piperidină (de exemplu 1-piperidinil, 2-piperidinil, 3-piperidinil și 4-piperidinil), pirolidină (de exemplu 1-pirolidinil, 2-pirolidinil și 3-pirolidinil), pirolidonă, piran, tetrahidrofuran, tetrahidrotiofenă, dioxan, tetrahidropiran (de exemplu 4-tetrahidro piranil), imidazolină, imidazolidinonă, oxazolină, tiazolină, 2-pirazolină, pirazolidină, piperazină și N-alchil piperazine, cum ar fi N-metil piperazină. Alte exemple includ

tiomorfolină și S-oxizii și S,S-dioxizii săi (în special tiomorfolină). Încă alte exemple includ azetidină, piperidonă, piperazonă și N-alchil piperidine, cum ar fi N-metil piperidină. Exemple particulare de grupări heterocicloalchil sunt prezentate în următoarele exemple ilustrative:



in care fiecare W este selectat dintre CH<sub>2</sub>, NH, O și S; și fiecare Y este selectat dintre NH, O, C(=O), SO<sub>2</sub> și S.

10 Așa cum a fost folosit aici, termenul 'heterocicloalchenil' înseamnă un 'heterocicloalchil, în care o legătură a ciclului este redusă, astfel ciclul cuprinde o legătură dublă. Exemple particulare de grupări heterocicloalchenil sunt prezentate în următoarele exemple ilustrative:



in care fiecare Z este =CH- sau =N-; W este selectat dintre -CH<sub>2</sub>-, -NH-, -O- și -S-; și fiecare Y este selectat dintre -NH-, -O-, -C(=O)-, -SO<sub>2</sub>- și -S-.

20 'Hidroxil' se referă la radicalul -OH.

'Oxo' se referă la radicalul =O.

'Substituit' se referă la o grupare în care unu sau mai mulți atomi de hidrogen sunt fiecare, în mod independent, înlocuiți cu același substituent(ți) sau diferiți.

'Sulfo' sau 'acid sulfonic' se referă la un radical, cum ar fi -SO<sub>3</sub>H.

'Tiol' se referă la gruparea -SH.

25 Așa cum a fost folosit aici, termenul 'substituit cu una sau mai multe grupări' se referă la unu până la patru substituenți. Într-o realizare acesta se referă la unu până la trei substituenți. În alte realizări, acesta se referă la unu sau doi substituenți. Într-o încă altă realizare, acesta se referă la un substituent.

30 'Tioalcoxi' se referă la gruparea -SR<sub>20</sub>, unde R<sub>20</sub> are numărul de atomi de carbon specificat și, în mod particular, alchil C1-C8. Grupări tioalcoxi particulare sunt tiometoxi, tioetoxi, n-tiopropoxi, izotiopropoxi, n-tiobutoxi, tert-tiobutoxi, sec-tiobutoxi, n-tiopentoxi, n-tiohexoxi și 1,2-dimetiltiobutoxi. Grupări tioalcoxi particulare sunt tioalcoxi inferiori, adică cu 1 până la 6 atomi de carbon. Alte grupări alcoxi particulare au între 1 și 4 atomi de carbon.

35 O persoană având cunoștințe obișnuite în domeniul sintezei organice va ști că numărul maxim de heteroatomi într-un ciclu heterociclic stabil, realizabil din punct de vedere chimic, fie că este aromatic sau nearomatic, este determinat de dimensiunea ciclului, de gradul de nesaturație și de valența heteroatomilor. În general, un ciclu heterociclic poate avea unu până la patru heteroatomi, atât timp cât ciclul heteroaromatic este realizabil din punct de vedere chimic și stabil.

40 'Acceptabil din punct de vedere farmaceutic' înseamnă aprobat sau care poate fi aprobat de o agenție de reglementare federală sau de un guvern al unui stat sau de o agenție corespunzătoare din țări, altele decăt SUA, sau care este listat în U.S. Pharmacopoeia sau alte farmacopei unanim recunoscute, pentru utilizare pe animale și, mai în particular, pe oameni.

45 'Sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic' se referă la o sare a unui compus din invenție care este acceptabilă din punct de vedere farmaceutic și care posedă activitatea farmacologică dorită a Compusului de bază. În particular, astfel de săruri sunt netoxice, pot fi săruri de adiție a unui acid anorganic sau organic și săruri de adiție bazică. Mai exact, astfel de săruri includ: (1) săruri de adiție acidă, formate cu acizi anorganici, cum ar fi acidul clorhidric, acidul bromhidric, acidul sulfuric, acidul azotic, acidul fosforic și alții similari; sau formate cu acizi organici cum ar fi acidul acetic, acidul propionic, acidul hexanoic, acidul ciclopentanpropionic, acidul glicolic, acidul piruvic, acidul lactic, acidul malonic, acidul succinic, acidul malic, acidul maleic, acidul fumaric, acidul tartric, acidul citric, acidul benzoic, acidul 3-(4-hidroxibenzoil)benzoic, acidul cinamic, acidul mandelic, acidul metansulfonic, acidul etansulfonic, acidul 1,2-etan-disulfonic, acidul 2-hidroxietansulfonic, acidul

benzensulfonic, acidul 4-clorbenzensulfonic, acidul 2-naftalensulfonic, acidul 4-toluensulfonic, acidul camforsulfonic, acidul 4-metilbicio[2.2.2]-oct-2-enă-1-carboxilic, acidul glucoheptonic, acidul 3-fenilpropionic, acidul trimetilacetic, acidul terțiar-butilacetic, acidul lauril sulfuric, acidul gluconic, acidul glutamic, acidul hidroxinaftoic, acidul salicilic, acidul stearic, acidul muconic și alții similari; sau (2) săruri formate când un proton acid este prezent în compusul de bază sau este înlocuit printr-un ion metalic, de exemplu, un ion de metal alcalin, un ion de metal alcalino-pământos sau un ion de aluminiu; sau se coordonează cu o bază organică, cum ar fi etanolamină, dietanolamină, trietanolamină, N-metilglucamină și similar. Alte săruri includ, de exemplu doar, sodiu, potasiu, calciu, magneziu, amoniu, tetraalchilamoniu și similar; și când compusul conține o grupă funcțională bazică, săruri ale acizilor netoxici organici sau anorganici, cum ar fi clorhidrat, bromhidrat, tartrat, mezilat, acetate, maleat, oxalat și similar. Termenul 'cation acceptabil din punct de vedere farmaceutic' se referă la un contra-ion cationic acceptabil al unei grupări funcționale acide. Astfel de cationi sunt exemplificați prin cationi de sodiu, potasiu, calciu, magneziu, amoniu, tetraalchilamoniu și similar.

'Vehicul acceptabil din punct de vedere farmaceutic' se referă la un diluant, adjuvant, excipient sau purtător cu care un compus din invenție este administrat.

'Promedicamente' se referă la compuși, inclusiv derivați ai compuşilor din invenție, care au grupări scindabile și devin, prin solvoliză sau în condiții fiziologice, compuși din invenție care sunt activi din punct de vedere farmaceutic in vivo. Astfel de exemple includ, dar nu sunt limitate la, derivați de colină ester și similar, N-alchilmorfolină esteri și similar.

'Solvat' se referă la forme ale unui compus care sunt asociate cu un solvent, de obicei printr-o reacție de solvoliză. Asocierea fizică include legături de hidrogen. Solvenții convenționali includ apă, etanol, acid acetic și similari. Compușii din invenție pot fi preparați, de exemplu, în formă cristalină și pot fi solvatați sau hidratați. Solvații adecvați includ solvați acceptabili din punct de vedere farmaceutic, cum ar fi hidrați și mai includ atât solvați stoichiometrici, cât și solvați non-stoichiometrici. În anumite cazuri, solvatul va putea fi izolat, de exemplu, când una sau mai multe molecule de solvent sunt incorporate în rețeaua de cristal a solidului cristalin. 'Solvat' include atât faza-soluție, cât și solvații izolabili. Solvații reprezentativi includ hidrați, etanolați și metanolați.

'Subiect' include oameni. Termenii 'uman', 'pacient' și 'subiect' sunt folosiți aici interschimbabil.

'Cantitate eficace' înseamnă cantitatea dintr-un compus din invenție care, când este administrată unui subiect pentru tratarea unei boli, este suficientă pentru a efectua un astfel de tratament pentru boală. "Cantitatea eficace" poate varia în funcție de compus, boală și severitatea ei și de vârstă, greutate etc, a subiectului de tratat.

'Prevenind' sau 'prevenție' se referă la o reducere a riscului de a căpăta sau dezvolta o boală sau tulburare (adică împiedicarea apariției a cel puțin unuia dintre simptomele clinice ale bolii la un subiect care poate fi expus la un agent care provoacă sau predispune la boala înainte de instalarea bolii.

Termenul 'profilaxie' este similar cu cel de 'prevenție' și se referă la o măsură sau procedură a cărei scop este mai mult să prevină, decât să trateze sau să vindece o boală. Exemple non-limitative de măsuri profilactice pot include administrarea de vaccinuri; administrarea de heparină cu greutate moleculară mică pacienților din spital cu risc de tromboză, de exemplu, în caz de imobilizare; și administrarea unui agent anti-malarie, cum ar fi clorochina, înainte unei vizite într-o regiune geografică unde malaria este endemică sau riscul de contractare a malariei este mare.

'Tratând' sau 'tratament' al oricărei boli sau tulburări se referă, într-o realizare, la ameliorarea bolii sau tulburării (adică oprirea evoluției bolii sau diminuarea manifestărilor, extinderii sau severității a cel puțin uneia din simptomele clinice ale acesteia). Într-o altă realizare, 'tratând' sau 'tratament' se referă la ameliorarea a cel puțin unui parametru fizic, care poate să nu fie perceput de subiect. În încă o altă realizare, 'tratând' sau 'tratament' se referă la modularea bolii sau tulburării, atât din punct de vedere fizic (de exemplu stabilizarea unui simptom perceptibil), din punct de vedere fiziologic, (de exemplu stabilizarea unui parametru fizic) sau ambele. Într-o realizare suplimentară, "tratând" sau "tratament" se referă la încetinirea evoluției bolii.

Așa cum a fost folosit aici termenul 'boli inflamatorii' se referă la grupul de stări, incluzând artrita reumatoidă, osteoartrita, artrită idiopatică juvenilă, psoriazis, artrită psoriatică, boala căilor respiratorii alergice (de exemplu astm, rinită), boala pulmonară obstructivă cronică (COPD), boala intestinului inflamăat (de exemplu boala Crohn, colita ulceroasă), stadii ale bolii provocate de endotoxine (de exemplu complicații după operație de bypass sau stare endotoxină cronică contribuind, de exemplu, la insuficiență cardiacă cronică) și boli înrudite implicând cartilajul, cum ar fi cele ale încheieturilor. În mod special, termenul se referă la artrita reumatoidă, osteoartrita, boala căilor respiratorii alergice (de exemplu astm), boala pulmonară obstructivă cronică (COPD) și boala intestinului inflamăat. Mai în particular, termenul se referă la artrita reumatoidă și osteoartrita (OA). Cel mai în special, termenul se referă la osteoartrita (OA).

Aşa cum a fost folosit aici, termenul 'boli implicând degradarea cartilajului şi/sau dereglarea homeostazei cartilajului' include stări, cum ar fi osteoartrita, artrită psoriatică, artrita reumatoidă juvenilă, artrita gutoasă, artrita infecţioasă sau septică, artrita reactivă, distrofie simpatică reflexă, algodistrofie, acondroplazie, boala Paget, sindromul Tietze sau condrită costală, fibromialgia, osteocondrita, artrita neurogenică sau neuropatică, artropatia, sarcoidoza, amiloza, hidartroza, boala periodică, spondiloza reumatoidă, forme endemice de artrită ca osteoartrita deformans endemică, boala Mseleni şi boala Handigodu; degenerare rezultată de la fibromialgie, lupus eritematos sistemic, sclerodermă şi spondiloză anchilozantă. Mai în particular, termenul se referă la osteoartrită (OA).

'Compus(şi) din invenţie' şi expresiile echivalente includ compuşi cu Formula(1e) descrise aici, care expresii includ sărurile şi solvaţii acceptabili din punct de vedere farmaceutic, de exemplu hidraţii şi solvaţii sărurilor acceptabile din punct de vedere farmaceutic, unde contextul permite. Similar, referirile la intermediari, fie că sunt sau nu revendicate, includ sărurile şi solvaţii lor, unde contextul permite.

Când se face referire la intervale, de exemplu, dar fără a limita, alchil C1-8, citarea intervalului va fi considerată o reprezentare a fiecărui membru al intervalului menţionat.

Alţi derivaţi ai compuşilor din această invenţie au activitate atât în forma lor acidă, cât şi în formele derivate acide, dar în forma acidă sensibilă oferă adesea avantaje în privinţa solubilităţii, compatibilităţii cu ţesutul sau al eliberării întârziate în organismul mamiferului (Bundgaard, 1985). Promedicamentele includ derivaţi acizi binecunoscuţi celor care lucrează în domeniul, cum ar fi, de exemplu, esteri preparaţi prin reacţia acidului de bază cu un alcool adecvat sau amide preparate prin reacţia Compusului acid de bază cu o amină sau anhidride acide sau amestec de anhidride substituie sau nesubstituie. Esteri alifatici sau aromatici simpli, amide şi anhidride derivate din grupări acide de pe ramificaţii ale compuşilor din această invenţie sunt, în mod special, promedicamente utile. În unele cazuri este de dorit să se prepare promedicamente de tip ester dublu, cum ar fi esteri (aciloxi)alchilici sau esteri ((alcoxicarbonil)oxi)alchilici. Astfel de promedicamente particulare sunt esterii alchilici C1-8, alchenilici C2-8, arililici C6-10 opţional substituiţi şi (aril C6-10)-(alchilici C1-4) ai compuşilor din invenţie.

Aşa cum a fost folosit aici, termenul 'variantă izotopică' se referă la un compus care conţine proporţii nenaturale de izotopi în unu sau mai multe grupuri de atomi care constituie un astfel de compus. De exemplu, o 'variantă izotopică' a unui compus poate conţine unu sau mai multe grupuri de izotopi non-radioactivi, cum ar fi, de exemplu, deuteriu (2H sau D), carbon-13 (13C), azot-15 (15N) sau similar. Se va înţelege că într-un compus unde este făcută o astfel de substituţie izotopică, următorii atomi, unde sunt prezenţi, pot varia, astfel încât, de exemplu, oricare hidrogen poate fi 2H/D, oricare carbon poate fi 13C sau oricare azot poate fi 15N şi că prezenţa şi amplasarea unor astfel de atomi poate fi determinată de către cei cu experienţă în domeniu. Similar, invenţia poate include prepararea variantelor izotopice cu radioizotopi, în cazurile unde, de exemplu, compuşi rezultaţi pot fi folosiţi pentru studii privind medicamentul şi/sau de distribuie în ţesutul substrat. Izotopii radioactivi tritium, adică 3H, şi carbon-14, adică 14C, sunt utili în mod special pentru acest scop, datorită uşurinţei de incorporare şi detecţiei lor facile ulterior. Mai mult, compuşi pot fi preparaţi substituiţi cu pozitroni care emit izotopi, cum ar fi 11C, 18F, 15O şi 13N şi ar fi utili în studiile de Positron Emission Topography (PET) pentru examinarea ocupării substratului receptor.

Toate variantele izotopice ale compuşilor furnizaţi aici, radioactive sau nu, se intenţionează să fie incluse în scopul invenţiei.

De asemenea, se va înţelege că compuşi care au aceeaşi formulă moleculară, dar diferă prin natura sau secvenţa legării atomilor lor sau prin aranjamentul atomilor lor în spaţiu sunt denumiţi 'izomeri'. Izomerii care diferă prin aranjamentul atomilor lor în spaţiu sunt denumiţi 'stereoizomeri'.

Stereoizomerii care nu sunt imagini în oglindă unul faţă de celălalt sunt denumiţi 'diastereomeri' şi cei care sunt imagini în oglindă unul faţă de celălalt nesuperpozabile sunt denumiţi 'enantiomeri'. Când un compus are un centru asimetric, de exemplu, este legat la patru grupări diferite, este posibilă o pereche de enantiomeri. Un enantiomer poate fi caracterizat prin configuraţia absolută a centrului său asimetric şi este descris prin regulile R- şi S- de secvenţiere ale lui Cahn şi Prelog sau prin felul în care moleculele rotesc planul luminii polarizate şi este desemnat ca fiind dextrorotator sau levorotator (adică ca izomeri (+) sau, respectiv, (-)). Un compus chiral poate exista ca enantiomer individual sau ca un amestec al acestora. Un amestec care conţine proporţii egale de enantiomeri este denumit un 'amestec racemic'.

'Tautomerii' se referă la compuşi care sunt forme interschimbabile ale unei structuri particulare de compus şi care variază în ceea ce priveşte amplasarea atomilor de hidrogen şi a electronilor. Astfel, două structuri pot fi în echilibru prin mişcarea electronilor  $\pi$  şi a unui atom (de obicei H). De exemplu, enolii şi cetonele sunt tautomeri deoarece sunt uşor interschimbabili prin tratare cu acid sau bază. Un alt exemplu de tautomerism sunt formele aci- şi nitro- ale fenilnitrometanului, care se formează, similar, prin tratare cu acid sau bază.

Formele tautomere pot fi relevante pentru realizarea reactivității chimice și a activității biologice optime a unui compus de interes.

Compușii din invenție pot avea unu sau mai multe centre asimetrice; astfel de compuși pot fi obținuți ca stereoisomeri individuali (R)- sau (S)- sau ca amestecuri ale acestora.

Dacă nu este altfel menționat, descrierea sau denumirea unui anumit compus din specificație și revendicări include atât enantiomeri individuali, cât și amestecuri, racemice sau de altă natură ale acestora. Metodele pentru determinarea stereochemiei și de separare a stereoisomerilor sunt binecunoscute în domeniu.

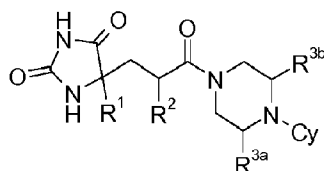
Se va aprecia că compuși din invenție pot fi metabolizați pentru a obține metaboliți biologic activi.

## INVENȚIA

Prezenta invenție este bazată pe identificarea de noi compuși hidantoină care pot fi utili pentru profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/sau bolilor care implică degradarea cartilajelor și/sau dereglarea homeostazei cartilajului. Într-un aspect particular, compușii din invenție sunt inhibitori ai ADAMTS-5.

Prezenta invenție mai furnizează metode pentru obținerea acestor compuși, compozițiilor farmaceutice cuprinzând acești compuși și compuși din invenție pentru utilizare în profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/sau bolilor care implică degradarea cartilajelor și/sau dereglarea homeostazei cartilajului.

În consecință, într-un prim aspect din invenție, este furnizat un compus din invenție având o Formulă (I):



I

în care

R1 este:

H,

alchil C1-4 opțional substituit cu una sau mai multe grupări R4 selectate în mod independent ,

cicloalchil C3-7 monociclic opțional substituit cu una sau mai multe grupări R4 selectate în mod independent,

heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzând 1 până la 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre alchil C1-4, -C(=O)alchil C1-4 sau -C(=O)Oalchil C1-4,

fenil opțional substituit cu una sau mai multe grupări R5 selectate în mod independent,

fenil condensat cu un heterocicloalchil monociclic cu 5-6 membri cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, care heterocicloalchil este opțional substituit cu una sau mai multe grupări =O sau

heteroaril monociclic cu 5-6 membri cuprinzând 1 sau 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări R5 selectate în mod independent;

R2 este selectat în mod independent dintre:

H,

OH,

alcoxi C1-4 și

alchil C1-4 opțional substituit cu un

□OH,

□CN,

□alcoxi C1-4 opțional substituit cu un fenil sau

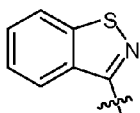
□heteroaril monociclic cu 5-6 membri cuprinzând 1 sau 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre alchil C1-4;

fiecare R3a și R3b este selectat în mod independent dintre:

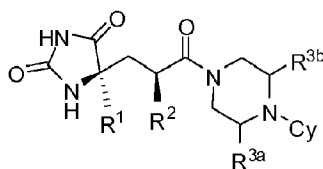
H și

alchil C1-4;

- Cy este  
 aril monociclic cu 6-10 membri sau biciclic condensat opțional substituit cu una sau mai multe grupări  
 R6 selectate în mod independent,  
 heteroaril monociclic cu 5-10 membri sau biciclic condensat cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați  
 în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări R6 selectate în  
 mod independent;  
 R4 este  
 halo,  
 OH,  
 CN,  
 alchil C1-4,  
 alcoxi C1-4 opțional substituit cu un alcoxi C1-4 sau fenil,  
 tioalcoxi C1-4,  
 heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzând unu sau mai mulți heteroatomi selectați în mod  
 independent dintre N, S și O, opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod  
 independent dintre halo sau  
 -C(=O)Oalchil C1-4,  
 fenil,  
 -S(=O)<sub>2</sub>alchil C1-4,  
 -C(=O)OR<sub>7a</sub>,  
 -C(=O)NR<sub>7b</sub>R<sub>7c</sub>,  
 -NHC(=O)OR<sub>7d</sub>,  
 -NHC(=O)R<sub>7e</sub> sau  
 -NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub>;  
 fiecare R5 este  
 halo,  
 OH,  
 CN,  
 alchil C1-4 opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre halo, -  
 NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub> sau -C(=O)NR<sub>9c</sub>R<sub>9d</sub>,  
 alcoxi C1-4 opțional substituit cu un -NR<sub>9e</sub>R<sub>9f</sub> sau  
 -S(=O)<sub>2</sub>alchil C1-4;  
 fiecare R6 este  
 halo,  
 -CN,  
 -NO<sub>2</sub>,  
 -CH<sub>3</sub>,  
 heteroaril monociclic cu 5-10 membri sau biciclic condensat cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați  
 în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod  
 independent dintre halo, alchil C1-4, alcoxi C1-4 sau  
 -NR<sub>9g</sub>R<sub>9h</sub>;  
 fiecare R7a, R7b, R7c, R7d sau R7e este  
 H sau  
 alchil C1-4 opțional substituit cu un OH sau alcoxi C1-4;  
 fiecare R8a sau R8b este selectat în mod independent dintre:  
 H și  
 alchil C1-4 opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre OH,  
 alcoxi C1-4 sau fenil;  
 fiecare R9a, R9b, R9c, R9d, R9e, R9f, R9g și R9h este selectat în mod independent dintre H și alchil  
 C1-4;  
 sau o sare sau un solvat acceptabile din punct de vedere farmaceutic sau o sare a unui solvat acceptabilă  
 din punct de vedere farmaceutic al acestora;  
 cu condiția ca:  
 R1 și R2 să nu fie simultan H și  
 Când R1 este Me, atunci Cy nu este



Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei II:



II

in care R1, R2, R3a, R3b și Cy sunt așa cum au fost definiți mai sus.

Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R1 este H.

- 5     Intr-o altă realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R1 este alchil C1-4. Intr-o realizare particulară, R1 este Me, Et, Pr, iPr sau tBu. În încă o realizare particulară, R1 este Me sau Et.

- 10     Intr-o altă realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R1 este alchil C1-4 substituit cu una sau mai multe grupări R4 selectate în mod independent. Într-o altă realizare, R1 este Me sau Et, dintre care fiecare este substituit cu una sau mai multe grupări R4 selectate în mod independent. Intr-o realizare particulară, R1 este alchil C1-4 substituit cu una, două sau trei grupări R4 selectate în mod independent. Într-o altă realizare particulară, R1 este Me sau Et, dintre care fiecare este substituit cu una, două sau trei grupări R4 selectate în mod independent. În încă o realizare particulară, R1 este alchil C1-4 substituit cu o grupare R4. În încă o altă realizare particulară, R1 este Me sau Et, dintre care fiecare este substituit cu o grupare R4.

Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R1 este cicloalchil C3-7 monociclic. Intr-o realizare particulară, R1 este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil. În încă o realizare particulară, R1 este ciclopropil.

- 20     Intr-o altă realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R1 este cicloalchil C3-7 monociclic substituit cu una sau mai multe grupări R4 selectate în mod independent. Intr-o altă realizare, R1 este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil, dintre care fiecare este substituit cu una sau mai multe grupări R4 selectate în mod independent. Într-o realizare particulară, R1 este cicloalchil C3-7 monociclic substituit cu una, două sau trei grupări R4 selectate în mod independent. Intr-o altă realizare particulară, R1 este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil, dintre care fiecare este substituit cu una, două sau trei grupări R4 selectate în mod independent. În încă o realizare particulară, R1 este cicloalchil C3-7 monociclic substituit cu o grupare R4. În încă o altă realizare particulară, R1 este ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil sau ciclohexil, dintre care fiecare este substituit cu o grupare R4.

- 30     Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este halo, OH și CN. În încă o realizare particulară, fiecare R4 este selectat în mod independent dintre F, Cl, OH și CN.

Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este alchil C1-4. Intr-o realizare particulară, R4 este -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> sau -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. În încă o realizare particulară, R4 este -CH<sub>3</sub>.

- 35     Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este alcoxi C1-4. Intr-o realizare particulară, R4 este OMe, OEt sau OiPr. În încă o realizare particulară, R4 este OMe.

- 40     Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este alcoxi C1-4 substituit cu un alcoxi C1-4 sau fenil. Intr-o realizare particulară, R4 este OMe, OEt sau OiPr, dintre care fiecare este substituit cu un alcoxi C1-4 sau fenil. În încă o realizare particulară, R4 este alcoxi C1-4 substituit cu un OMe, OEt sau fenil. În încă o altă realizare particulară, R4 este OMe, OEt sau OiPr, dintre care fiecare este substituit cu un OMe, OEt sau fenil. Intr-o realizare foarte particulară, R4 este -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>, -OCH<sub>2</sub>-Ph.

- 45     Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este tioalcoxi C1-4. Intr-o realizare particulară, R4 este -SCH<sub>3</sub> sau -SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. În încă o realizare particulară, R4 este -SCH<sub>3</sub>.

- 50     Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzând unu sau mai mulți heteroatomi selectați în mod independent dintre N, S și O. Într-o realizare particulară, R4 este azetidinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiraniil sau dioxanil. În încă o realizare particulară, R4 este azetidinil, pirolidinil, piperidinil sau morfolinil.

- 55     Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzând unu sau mai mulți heteroatomi selectați în mod independent dintre N, S și O, substituit cu una sau mai multe grupări halo, -C(=O)Oalchil C1-4. Intr-o

- realizare particulară, R4 este heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzând unu sau mai mulți heteroatomi selectați în mod independent dintre N, S și O, substituit cu una, două sau trei grupări F, Cl, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> sau -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> selectate în mod independent. Într-o altă
- 5 realizare particulară, R4 este azetidinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil sau dioxanil, dintre care fiecare este substituit cu una, două sau trei grupări F, Cl, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> sau -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> selectate în mod independent. În încă o
- 10 realizare particulară, R4 este heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzând unu sau mai mulți heteroatomi selectați în mod independent dintre N, S și O, substituit cu un F, Cl, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> sau -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Într-o altă realizare particulară, R4 este azetidinil, pirolidinil, piperidinil, piperazinil, morfolinil, tetrahidrofuranil, tetrahidropiranil sau dioxanil, dintre care fiecare
- 15 este substituit cu un F, Cl, -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> sau -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. Într-o realizare foarte particulară, R4 este azetidinil, pirolidinil, piperidinil sau morfolinil, dintre care fiecare este substituit cu una, două sau trei grupări F, Cl selectate în mod independent. Într-o altă realizare foarte particulară, R4 este azetidinil, pirolidinil, piperidinil sau morfolinil, dintre care fiecare este substituit cu un -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> sau -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.
- Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este fenil.
- Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este -S(=O)<sub>2</sub>alchil C1-4. Într-o realizare particulară, R4 este -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> sau -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.
- 20 Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este -C(=O)OR<sub>7a</sub> și R<sub>7a</sub> este așa cum a fost descris anterior. Într-o realizare particulară, R<sub>7a</sub> este H. Într-o altă realizare particulară, R<sub>7a</sub> este alchil C1-4. În încă o altă realizare particulară, R<sub>7a</sub> este alchil C1-4 substituit cu un OH, alcoxi C1-4. În încă o realizare particulară, R<sub>7a</sub> este Me, Et, iPr sau tBu. În încă o
- 25 altă realizare particulară, R<sub>7a</sub> este Me, Et, iPr sau tBu, dintre care fiecare este substituit cu un OH, alcoxi C1-4. În încă o altă realizare particulară, R<sub>7a</sub> este Me, Et, iPr sau tBu, dintre care fiecare este substituit cu un OH, -OCH<sub>3</sub>. Într-o realizare foarte particulară, R4 este -C(=O)OCH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> sau -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.
- Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este -C(=O)NR<sub>7b</sub>R<sub>7c</sub> și fiecare R<sub>7b</sub> sau R<sub>7c</sub> este așa cum a fost descris anterior. Într-o realizare particulară, R<sub>7b</sub> și R<sub>7c</sub> sunt H. Într-o altă realizare particulară, unul dintre R<sub>7b</sub> sau R<sub>7c</sub> este H și celălalt este alchil C1-4. În încă o altă realizare particulară, unul dintre R<sub>7b</sub> sau R<sub>7c</sub> este H și celălalt este alchil C1-4 substituit cu un OH, alcoxi C1-4. Într-o altă realizare particulară, R<sub>7b</sub> și R<sub>7c</sub> sunt alchil C1-4. În încă o
- 30 realizare particulară, unul dintre R<sub>7b</sub> sau R<sub>7c</sub> este H și celălalt este Me, Et, iPr sau tBu. În încă o altă realizare particulară, unul dintre R<sub>7b</sub> sau R<sub>7c</sub> este H și celălalt este Me, Et, iPr sau tBu, dintre care
- 35 fiecare este substituit cu un OH, alcoxi C1-4. În încă o altă realizare particulară, unul dintre R<sub>7b</sub> sau R<sub>7c</sub> este H și celălalt este Me, Et, iPr sau tBu, dintre care fiecare este substituit cu un OH, -OCH<sub>3</sub>. Într-o realizare foarte particulară, R4 este -C(=O)NHCH<sub>3</sub>, -C(=O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OH sau -C(=O)NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>.
- Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este -NHC(=O)OR<sub>7d</sub> și R<sub>7d</sub> este așa cum a fost descris anterior. Într-o realizare particulară, R<sub>7d</sub> este H. Într-o altă realizare particulară, R<sub>7d</sub> este alchil C1-4. În încă o altă realizare particulară, R<sub>7d</sub> este alchil C1-4 substituit cu un OH, alcoxi C1-4. În încă o altă realizare particulară, R<sub>7d</sub> este Me, Et, iPr sau tBu. În încă o
- 40 altă realizare particulară, R<sub>7d</sub> este Me, Et, iPr sau tBu, dintre care fiecare este substituit cu un OH, alcoxi C1-4. În încă o altă realizare particulară, R<sub>7d</sub> este Me, Et, iPr sau tBu, dintre care fiecare este substituit cu un OH, -OCH<sub>3</sub>. Într-o realizare foarte particulară, R4 este -NHC(=O)OCH<sub>3</sub>, -NHC(=O)OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> sau -NHC(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.
- Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este -NHC(=O)R<sub>7e</sub> și R<sub>7e</sub> este așa cum a fost descris anterior. Într-o realizare particulară, R<sub>7e</sub> este H. Într-o altă realizare particulară, R<sub>7e</sub> este alchil C1-4. În încă o altă realizare particulară, R<sub>7e</sub> este alchil C1-4 substituit cu un OH, alcoxi C1-4. În încă o altă realizare particulară, R<sub>7e</sub> este Me, Et, iPr sau tBu. În încă o
- 50 altă realizare particulară, R<sub>7e</sub> este Me, Et, iPr sau tBu, dintre care fiecare este substituit cu un OH, alcoxi C1-4. În încă o altă realizare particulară, R<sub>7e</sub> este Me, Et, iPr sau tBu, dintre care fiecare este substituit cu un OH, -OCH<sub>3</sub>. Într-o realizare foarte particulară, R4 este -NHC(=O)CH<sub>3</sub>, -NHC(=O)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> sau -NHC(=O)C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.
- Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R4 este -NR<sub>8a</sub>R<sub>8b</sub> și fiecare R<sub>8a</sub> sau R<sub>8b</sub> este așa cum a fost descris anterior. Într-o realizare particulară, R<sub>8a</sub> și R<sub>8b</sub> sunt H. Într-o altă realizare particulară, unul dintre R<sub>8a</sub> sau R<sub>8b</sub> este H și celălalt este alchil C1-4. În încă o altă realizare particulară, unul dintre R<sub>8a</sub> sau R<sub>8b</sub> este H și celălalt este alchil C1-4 substituit cu un OH, alcoxi C1-4 sau fenil. Într-o altă realizare particulară, R<sub>8a</sub> și R<sub>8b</sub> sunt alchil C1-4. În încă o
- 60 realizare particulară, unul dintre R<sub>8a</sub> sau R<sub>8b</sub> este H și celălalt este Me, Et, iPr sau tBu. În încă o altă realizare particulară, unul dintre R<sub>8a</sub> sau R<sub>8b</sub> este H și celălalt este Me, Et, iPr sau tBu, dintre care

fiecare este substituit cu un OH, alcoxi C1-4 sau fenil. În încă o altă realizare particulară, unul dintre R8a sau R8b este H și celălalt este Me, Et, iPr sau tBu, dintre care fiecare este substituit cu un OH, -OCH<sub>3</sub> sau fenil. Într-o realizare foarte particulară, R4 este -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, -NHCH<sub>2</sub>Fenil sau -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OCH<sub>3</sub>.

5        Într-o altă realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R1 este heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzând 1 până la 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S. Într-o realizare particulară, R1 este azetidină, pirolidină, piperidină, piperazină, morfolină, tetrahidrofurană, tetrahidropirană sau dioxană. În încă o realizare particulară, R1 este azetidină.

10        Într-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R1 este heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzând 1 până la 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre alchil C1-4, -C(=O)alchil C1-4 sau -C(=O)Oalchil C1-4. Într-o altă realizare, R1 este azetidină, pirolidină, piperidină, piperazină, morfolină, tetrahidrofurană, tetrahidropirană sau dioxană, dintre  
15        care fiecare este substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre alchil C1-4, -C(=O)alchil C1-4 sau -C(=O)Oalchil C1-4. Într-o realizare particulară, R1 este heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzând 1 până la 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, substituit cu un alchil C1-4, -C(=O)alchil C1-4 sau -C(=O)Oalchil C1-4. Într-o altă realizare particulară, R1 este azetidină, pirolidină, piperidină, piperazină, morfolină, tetrahidrofurană, tetrahidropirană sau dioxană, dintre care fiecare este substituit cu un alchil C1-4, -C(=O)C1-4alchil sau  
20        -C(=O)Oalchil C1-4. În încă o realizare particulară, R1 este heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzând 1 până la 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent -CH<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub> sau -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. În încă o altă realizare particulară, R1 este azetidină, pirolidină, piperidină, piperazină, morfolină, tetrahidrofurană, tetrahidropirană sau dioxană, dintre care fiecare este substituit cu una sau mai multe grupări selectate în  
25        mod independent dintre -CH<sub>3</sub>, -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>3</sub> sau -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. În încă o altă realizare particulară, R1 este azetidină, pirolidină, piperidină, piperazină, morfolină, tetrahidrofurană, tetrahidropirană sau dioxană, dintre care fiecare este substituit cu un -C(=O)CH<sub>3</sub>, -C(=O)OCH<sub>3</sub> sau -C(=O)OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>.

30        Într-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R1 este fenil.

      Într-o altă realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R1 este fenil substituit cu una sau mai multe grupări R5 selectate în mod independent. Într-o realizare particulară, R1 este fenil substituit cu una, două sau trei grupări R5 selectate în mod independent. Într-o altă realizare particulară, R1 este fenil substituit cu o grupare R5.

35        Într-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R1 este heteroaril monociclic cu 5-6 membri cuprinzând 1 sau 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S. Într-o realizare particulară, R1 este imidazolil, pirazolil, tiazolil, oxazolil, piridinil, pirimidinil sau pirazinil.

      Într-o altă realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R1 este heteroaril monociclic cu 5-6 membri cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent  
40        dintre N, O și S substituit cu una sau mai multe grupări R5 selectate în mod independent. Într-o altă realizare R1 este imidazolil, pirazolil, tiazolil, oxazolil, piridinil, pirimidinil sau pirazinil, dintre care fiecare este substituit cu una sau mai multe grupări R5 selectate în mod independent. Într-o realizare particulară, R1 este heteroaril monociclic cu 5-6 membri cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în  
45        mod independent dintre N, O și S substituit cu una, două sau trei grupări R5 selectate în mod independent. Într-o altă realizare particulară, R1 este imidazolil, pirazolil, tiazolil, oxazolil, piridinil, pirimidinil sau pirazinil, dintre care fiecare este substituit cu una, două sau trei grupări R5 selectate în mod independent. În încă o realizare particulară, R1 este heteroaril monociclic cu 5-6 membri cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S substituit cu o grupare  
50        R5. În încă o altă realizare particulară, R1 este imidazolil, pirazolil, tiazolil, oxazolil, piridinil, pirimidinil sau pirazinil, dintre care fiecare este substituit cu o grupare R5.

      Într-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R5 este halo, OH sau CN. Într-o realizare particulară, R5 este F, Cl, OH sau CN.

55        Într-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R5 este alchil C1-4. Într-o realizare particulară, R5 este Me, Et sau iPr.

      Într-o altă realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R5 este alchil C1-4 substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre halo, -NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>, -C(=O)NR<sub>9c</sub>R<sub>9d</sub>, în care R<sub>9a</sub>, R<sub>9b</sub>, R<sub>9c</sub> sau R<sub>9d</sub> este așa cum a fost descris anterior. Într-o altă realizare, R5 este Me sau Et, dintre care fiecare este substituit cu una sau mai multe grupări selectate în  
60        mod independent dintre halo, -NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub>,

-C(=O)NR<sub>9c</sub>R<sub>9d</sub>. Într-o realizare particulară, R<sub>5</sub> este alchil C1-4 substituit cu una, două sau trei grupări halo, -NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub> sau -C(=O)NR<sub>9c</sub>R<sub>9d</sub> selectat în mod independent dintre. Într-o altă realizare particulară, R<sub>5</sub> este Me sau Et, dintre care fiecare este substituit cu una, două sau trei grupări selectate în mod independent dintre halo, -NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub> sau

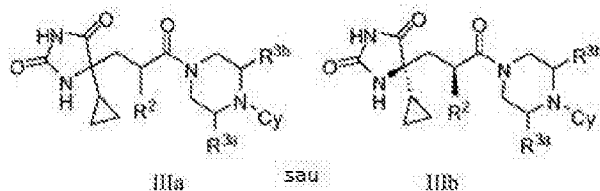
- 5 -C(=O)NR<sub>9c</sub>R<sub>9d</sub>. În încă o realizare particulară, R<sub>5</sub> este alchil C1-4 substituit cu un halo, -NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub> sau -C(=O)NR<sub>9c</sub>R<sub>9d</sub>. În încă o altă realizare particulară, R<sub>5</sub> este Me sau Et, dintre care fiecare este substituit cu un halo, -NR<sub>9a</sub>R<sub>9b</sub> sau -C(=O)NR<sub>9c</sub>R<sub>9d</sub>. Într-o realizare, fiecare R<sub>9a</sub>, R<sub>9b</sub>, R<sub>9c</sub> sau R<sub>9d</sub> este selectat în mod independent dintre H, Me și Et. Într-o realizare foarte particulară, R<sub>5</sub> este -CF<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>NHMe, -CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>,  
10 -CH<sub>2</sub>C(=O)NH<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>C(=O)NHMe sau -CH<sub>2</sub>C(=O)NMe<sub>2</sub>.

Într-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R<sub>5</sub> este alcoxi C1-4. Într-o realizare particulară, R<sub>5</sub> este -OMe, -OEt sau -OiPr.

- Într-o altă realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R<sub>5</sub> este alcoxi C1-4 substituit cu un -NR<sub>9e</sub>R<sub>9f</sub>, în care R<sub>9e</sub> și R<sub>9f</sub> sunt așa cum au fost descrise anterior. Într-o  
15 altă realizare, R<sub>5</sub> este -OEt, substituit cu un -NR<sub>9e</sub>R<sub>9f</sub>. Într-o realizare, fiecare R<sub>9e</sub> și R<sub>9f</sub>, este selectat în mod independent dintre H, Me și Et. Într-o realizare foarte particulară, R<sub>5</sub> este -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NHMe sau  
-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>.

- Într-o altă realizare, un compus din invenție este conform Formulei I sau II, în care R<sub>5</sub> este -  
20 S(=O)<sub>2</sub>alchil C1-4. Într-o realizare particulară, R<sub>5</sub> este -S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>.

Într-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei IIIa sau IIIb:



în care R<sub>2</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub> și Cy sunt așa cum au fost descriși anterior.

- Într-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-IIIb,  
25 în care R<sub>2</sub> este H.

Într-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-IIIb, în care R<sub>2</sub> este -OH.

- Într-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-IIIb, în care R<sub>2</sub> este alcoxi C1-4. Într-o realizare particulară, R<sub>2</sub> este -OMe,  
30 -OEt sau -OiPr. În încă o realizare particulară, R<sub>2</sub> este -OMe.

Într-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-IIIb, în care R<sub>2</sub> este alchil C1-4. Într-o realizare particulară, R<sub>2</sub> este Me, Et sau iPr. În încă o realizare particulară, R<sub>2</sub> este Me sau Et.

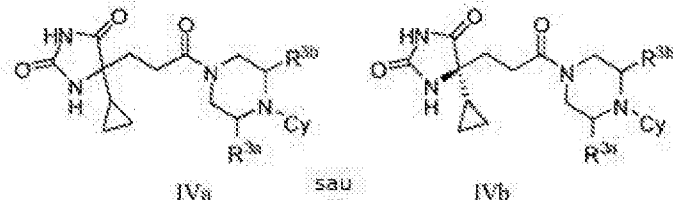
- Într-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-IIIb,  
35 în care R<sub>2</sub> este alchil C1-4 substituit cu un OH sau CN. Într-o realizare particulară, R<sub>2</sub> este Me sau Et, dintre care fiecare este substituit cu un OH sau CN. În încă o realizare particulară, R<sub>2</sub> este -CH<sub>2</sub>-OH sau -CH<sub>2</sub>-CN.

- Într-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-IIIb, în care R<sub>2</sub> este alchil C1-4 substituit cu un alcoxi C1-4 opțional substituit cu un fenil. Într-o altă  
40 realizare, R<sub>2</sub> este Me sau Et, dintre care fiecare este substituit cu un C1-4alcoxi opțional substituit cu un fenil. Într-o realizare particulară, R<sub>2</sub> este alchil C1-4 substituit cu un -OMe, -OEt, dintre care fiecare este opțional substituit cu un fenil. Într-o altă realizare particulară, R<sub>2</sub> este Me sau Et, dintre care fiecare este substituit cu un -OMe, -OEt, dintre care fiecare este opțional substituit cu un fenil. În încă o realizare particulară, R<sub>2</sub> este -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> sau  
45 -CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>Fenil.

- Într-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-IIIb, în care R<sub>2</sub> este alchil C1-4 substituit cu un heteroaril monociclic cu 5-6 membri cuprinzând 1 sau 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre alchil C1-4. Într-o altă realizare, R<sub>2</sub> este Me sau Et, dintre  
50 care fiecare este substituit cu un heteroaril monociclic cu 5-6 membri cuprinzând 1 sau 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre alchil C1-4. Într-o realizare particulară, R<sub>2</sub> este alchil C1-4 substituit cu un imidazolil, pirazolil, oxazolil, dintre care fiecare este opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent alchil C1-4. Într-o altă realizare particulară, R<sub>2</sub> este Me sau Et, dintre care

- 5 fiecare este substituit cu un imidazolil, pirazolil, oxazolil, dintre care fiecare este opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre alchil C1-4. În încă o realizare particulară, R2 este alchil C1-4 substituit cu un imidazolil, pirazolil, oxazolil, dintre care fiecare este opțional substituit cu una sau mai multe grupări Me sau Et selectate în mod independent. Într-o altă realizare particulară, R2 este Me sau Et, dintre care fiecare este substituit cu un imidazolil, pirazolil, oxazolil, dintre care fiecare este opțional substituit cu una sau mai multe grupări Me sau Et selectate în mod independent.

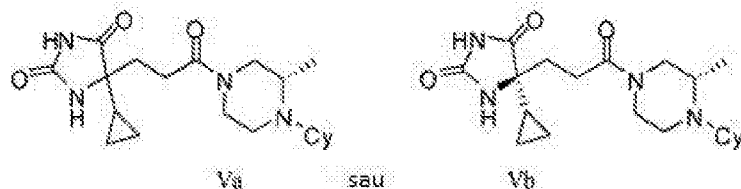
Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei IVa sau IVb:



- 10 in care R3a, R3b, X și Cy sunt așa cum au fost descriși anterior.

- Intr-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-IVb, in care R3a și R3b sunt ambii H. Într-o altă realizare, unul dintre R3a și R3b este H și celălalt este alchil C1-4. Într-o realizare particulară, unul dintre R3a și R3b este H și celălalt este Me sau Et. În încă o realizare particulară, unul dintre R3a și R3b este H și celălalt este Me sau Et. Într-o realizare foarte particulară, unul dintre R3a și R3b este H și celălalt este Me. Într-o altă realizare foarte particulară, R3a și R3b sunt ambii Me.

Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei Va sau Vb:



in care Cy este așa cum a fost descris anterior.

- 20 Intr-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-Vb, in care Cy este aril monociclic cu 6-10 membri sau biciclic condensat. Într-o realizare particulară, Cy este fenil sau naftil. În încă o realizare particulară, Cy este fenil.

- Intr-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-Vb, in care Cy este aril monociclic cu 6-10 membri sau biciclic condensat substituit cu una sau mai multe grupări R6 selectate în mod independent. Într-o altă realizare, Cy este fenil sau naftil, dintre care fiecare este substituit cu una sau mai multe grupări R6 selectate în mod independent. Într-o realizare particulară, Cy este aril monociclic cu 6-10 membri sau biciclic condensat substituit cu una, două sau trei grupări R6 selectate în mod independent. Într-o altă realizare, Cy este fenil sau naftil, dintre care fiecare este substituit cu una, două sau trei grupări R6 selectate în mod independent. În încă o realizare particulară, Cy este aril monociclic cu 6-10 membri sau biciclic condensat substituit cu o grupare R6. Într-o altă realizare, Cy este fenil sau naftil, dintre care fiecare este substituit cu o grupare R6.

- 30 Intr-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-Vb, in care Cy este heteroaril monociclic cu 5-10 membri sau biciclic condensat cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S. Într-o realizare particulară, Cy este pirazolil, oxazolil, oxadiazolil, tiazolil, piridinil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, indolil, indazolil, pirolipiridinil sau benzofuranil. În încă o realizare particulară, Cy este piridinil.

- 35 Intr-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-Vb, in care Cy este heteroaril monociclic cu 5-10 membri sau biciclic condensat cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S substituit cu una sau mai multe grupări R6 selectate în mod independent. Într-o altă realizare, Cy este pirazolil, oxazolil, oxadiazolil, tiazolil, piridinil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, indolil, indazolil, pirolipiridinil sau benzofuranil, dintre care fiecare este substituit cu una sau mai multe grupări R6 selectate în mod independent. Într-o realizare particulară, Cy este heteroaril monociclic cu 5-10 membri sau biciclic condensat cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S substituit cu una, două sau trei grupări R6 selectate în mod independent. Într-o altă realizare, Cy este pirazolil, oxazolil, oxadiazolil, tiazolil, piridinil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, indolil, indazolil, pirolipiridinil sau benzofuranil, dintre care fiecare este substituit cu una, două sau trei grupări R6 selectate în mod independent. În încă o realizare

particulară, Cy este 5-10 membered monociclic heteroaril cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S substituit cu o grupare R6. Într-o altă realizare, Cy este pirazolil, oxazolil, oxadiazolil, tiazolil, piridinil, pirazinil, piridazinil, pirimidinil, indolil, indazolil, pirolopiridinil sau benzofuranil, dintre care fiecare este substituit cu o grupare R6.

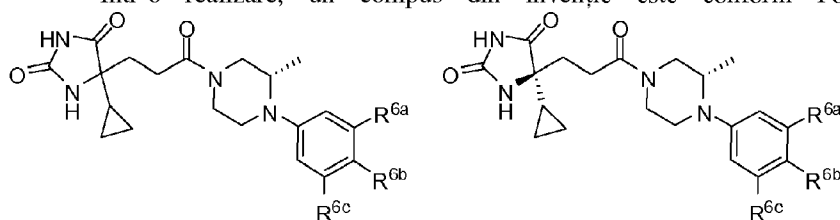
5 Intr-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-Vb, în care R6 este halo, -CN sau -NO<sub>2</sub>. Intr-o realizare particulară, R6 este F, Cl, -CN sau -NO<sub>2</sub>.

Intr-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-Vb, în care R6 este -CH<sub>3</sub>.

10 Intr-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-Vb, în care R6 este heteroaril monociclic cu 5-10 membri sau biciclic condensat cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre halo, alchil C1-4, alcoxi C1-4. Intr-o altă realizare, R6 este pirazolil, oxazolil, oxadiazolil, tiazolil, piridinil, pirazinil, piridazinil sau pirimidinil, dintre care fiecare este opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre halo, alchil C1-4, alcoxi C1-4. Intr-o realizare particulară, R6 este heteroaril monociclic cu 5-10 membri sau biciclic condensat cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una, două sau trei grupări selectate în mod independent dintre halo, alchil C1-4 sau alcoxi C1-4. Intr-o altă realizare particulară, R6 este pirazolil, oxazolil, oxadiazolil, tiazolil, piridinil, pirazinil, piridazinil sau pirimidinil, dintre care fiecare este opțional substituit cu una, două sau trei grupări selectate în mod independent dintre halo, C1-4 alchil sau alcoxi C1-4. În încă o realizare particulară, R6 este heteroaril monociclic cu 5-10 membri sau biciclic condensat cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu un halo, alchil C1-4, alcoxi C1-4. În încă o altă realizare particulară, R6 este pirazolil, oxazolil, oxadiazolil, tiazolil, piridinil, pirazinil, piridazinil sau pirimidinil, dintre care fiecare este opțional substituit cu un halo, alchil C1-4 sau alcoxi C1-4. Intr-o realizare foarte particulară, R6 este heteroaril monociclic cu 5-10 membri sau biciclic condensat cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una, două sau trei grupări F, Cl selectate în mod independent, Me, Et, -OMe sau -OEt. În încă o altă realizare particulară, R6 este pirazolil, oxazolil, oxadiazolil, tiazolil, piridinil, pirazinil, piridazinil sau pirimidinil, dintre care fiecare este opțional substituit cu una, două sau trei grupări F, Cl selectate în mod independent, Me, Et, -OMe sau -OEt.

35 Intr-o realizare, un compus din invenție este conform oricăruia dintre cei cu Formulele I-Vb, în care R6 este -NR<sub>9</sub>gR<sub>9</sub>h, în care R<sub>9</sub>g și R<sub>9</sub>h sunt așa cum au fost descriși anterior. Intr-o realizare particulară, R<sub>9</sub>g și R<sub>9</sub>h sunt ambii H. Intr-o altă realizare particulară, R<sub>9</sub>g și R<sub>9</sub>h sunt ambii alchil C1-4. În încă o altă realizare particulară, unul dintre R<sub>9</sub>g și R<sub>9</sub>h este H și celălalt este alchil C1-4. În încă o realizare particulară, R6 este -NH<sub>2</sub>, -NHMe sau -NMe<sub>2</sub>.

Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei VIa sau VIb:



VIa or VIb

in care fiecare dintre R6a, R6b și R6c este selectat în mod independent dintre H, halo, -CN și -CH<sub>3</sub>.

40 Intr-o realizare, un compus din invenție este conform Formulei VIa sau VIb, în care fiecare dintre R6a, R6b și R6c este selectat în mod independent dintre H, halo și -CH<sub>3</sub>. În încă o realizare particulară, fiecare dintre R6a, R6b și R6c este selectat în mod independent dintre H, F, Cl și -CH<sub>3</sub>.

Intr-o altă realizare particulară, un compus din invenție este conform Formulei VIa sau VIb, în care R6b este H și fiecare dintre R6a și R6c este selectat în mod independent dintre H, halo și -CH<sub>3</sub>.

45 Intr-o realizare particulară, R6b este H și fiecare dintre R6a și R6c este selectat în mod independent dintre H, F, Cl și -CH<sub>3</sub>. În încă o realizare particulară, R6b este H și fiecare dintre R6a și R6c este selectat în mod independent dintre H, F și Cl.

Intr-o altă realizare particulară, un compus din invenție este conform Formulei VIa sau VIb, în care R6a este H și fiecare dintre R6b și R6c este selectat în mod independent dintre H, halo și -CH<sub>3</sub>.

50 Intr-o realizare particulară, R6a este H și fiecare dintre R6b și R6c este selectat în mod independent dintre H, F, Cl și -CH<sub>3</sub>. În încă o realizare particulară, R6a este H și fiecare dintre R6b și R6c este selectat în mod independent dintre H, F și Cl.

Intr-o realizare, un compus din invenție este selectat dintre:

- Compusul 1: 5-metil-5-[3-oxo-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 2: 5-[3-[4-(4-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 5 Compusul 3: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 4: 5-[3-oxo-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 5: 5-[3-[4-(4-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 10 Compusul 6: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 7: 5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 8: 5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 15 Compusul 9: 5-[3-[4-(2-naftil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 10: 5-[3-[4-(4-clor-3-fluor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 11: 5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 20 Compusul 12: 5-metil-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 13: 5-[3-[4-(4-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 25 Compusul 14: 5-[3-[4-(6-izochinolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 15: 5-[3-oxo-3-[4-(2-chinolil)piperazin-1-il]propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 16: 5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 30 Compusul 17: 5-[3-[4-(4-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 18: 5-[3-[4-(3-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 35 Compusul 19: 5-[3-[4-(2-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 20: 5-[3-[4-(2-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 21: 5-[3-[4-(3-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 40 Compusul 22: 5-[3-[4-(2,6-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 23: 5-[3-[4-(3-metil-4-nitro-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 45 Compusul 24: 5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 25: 5-[3-[4-(benzofuran-5-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 26: 5-[3-[4-(1,3-benzotiazol-5-il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 50 Compusul 27:: (5S)-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 28: 5-[3-[4-(4-bromfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 55 Compusul 29: 2-[4-[3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoil]piperazin-1-il]benzonitril,  
 Compusul 30: 5-[3-[4-(2-fluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 31: 5-[3-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 60 Compusul 32: 5-izopropil-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-

- 2,4-dionă,  
 Compusul 33: 5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-izopropil-  
 imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 34: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-  
 5 imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 35: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-  
 2,4-dionă,  
 Compusul 36: 5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-  
 ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 10 Compusul 37: 5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-  
 imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 38: 5-[3-[4-(2,4-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-  
 imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 39: 5-[3-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-  
 15 imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 40: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-  
 imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 41: 5-[3-[4-(2,3-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-  
 imidazolidin-2,4-dionă,  
 20 Compusul 42: 5-metil-5-[3-oxo-3-[4-(2-piridil)piperazin-1-il]propil]imidazolidin-2,4-  
 dionă,  
 Compusul 43: 5-metil-5-[3-oxo-3-[4-(3-piridil)piperazin-1-il]propil]imidazolidin-2,4-  
 dionă,  
 Compusul 44: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-  
 25 dimetilaminoetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 45: 5-[3-oxo-3-[4-(3-piridil)piperazin-1-il]propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-  
 dionă,  
 Compusul 46: 5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-  
 piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 30 Compusul 47: 5-[3-[4-(3-fluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-  
 2,4-dionă,  
 Compusul 48: 5-[3-[4-(3-bromfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-  
 imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 49: 5-[3-[4-(4-clor-3-fluor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-  
 35 imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 50: 5-[3-[4-[2-(dimetilamino)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-  
 imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 51: 5-[3-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-  
 imidazolidin-2,4-dionă,  
 40 Compusul 52: 5-[3-[4-(3-clor-4-fluor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-  
 imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 53: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-izopropil-  
 imidazolidin-2,4-dionă,  
 45 Compusul 54: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-izopropil-  
 imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 55: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-  
 propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 56: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-  
 piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 50 Compusul 57: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-  
 propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 58: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-  
 dimetilaminoetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 59: 5-metil-5-[3-oxo-3-(4-tiazol-2-il)piperazin-1-il]propil]imidazolidin-2,4-  
 55 dionă,  
 Compusul 60: 5-[3-[4-(3-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-  
 imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 61: 5-[3-[4-(4-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-  
 imidazolidin-2,4-dionă,  
 60 Compusul 62: 5-[3-(3-metil-4-fenil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-  
 2,4-dionă,

- Compusul 63: 5-metil-5-[3-(3-metil-4-fenil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 64: 5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 5 Compusul 65: 5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 66: 5-[3-[4-(4-fluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 67: 5-[3-[4-(3,4-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-
- 10 imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 68: 5-[3-oxo-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 69: 5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 15 Compusul 70: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclobutilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 71: 5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclobutilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 72: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclohexil-
- 20 imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 73: 5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclohexilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 74: 5-(4-clorfenil)-5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 25 Compusul 75: 5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-clorfenil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 76: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(p-tolil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 77: 5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(p-tolil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 30 Compusul 78: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-metoxifenil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 79: 5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-metoxifenil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 35 Compusul 80: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-[4-(2-dimetilaminoetiloxi)fenil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 81: 5-[4-(2-dimetilaminoetiloxi)fenil]-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 82: 5-[4-(dimetilaminometil)fenil]-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 40 Compusul 83: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-[4-(dimetilaminometil)fenil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 84: 5-[3-[4-(5-fluor-3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- 45 Compusul 85: 5-[3-[4-(5-clor-3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 86: 5-[3-[4-(5-brom-3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 87: 5-[3-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 50 Compusul 88: 5-[3-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 89: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 55 Compusul 90: 5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 91: 5-[3-[4-(3-clor-4-fluor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 92: 5-[3-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 60 Compusul 93: 5-[3-[4-(4-clor-5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-

- metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 94: 5-[3-[4-(4,5-difluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 95: 5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 5 Compusul 96: 5-[3-[4-(3-clor-4-fluor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 97: 5-[3-[4-(3-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 10 Compusul 98: 5-[3-[4-(3-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 99: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 100: 5-[3-[4-(3-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 15 Compusul 101: 5-[3-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 102: 5-[3-[4-(3-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 20 Compusul 103: 5-[3-[4-(3-fluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 104: 5-[3-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 105: 5-[3-(3-metil-4-fenil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 25 Compusul 106: 5-ciclopropil-5-[3-(3-metil-4-fenil-piperazin-1-il)-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 107: 5-tert-butil-5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 30 Compusul 108: 5-tert-butil-5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 109: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopentil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 110: 5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopentil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 35 Compusul 111: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 112: 5-[3-[4-(3-fluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 40 Compusul 113: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 114: 5-[3-[4-(3-clor-4-fluor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 115: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3-fluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 45 Compusul 116: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 117: 5-[3-[4-(3-clor-5-fluor-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 50 Compusul 118: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(dimetilaminometil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 119: 5-(dimetilaminometil)-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 120: 5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(dimetilaminometil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 55 Compusul 121: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 122: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-etil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 60 Compusul 123: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-metoxifenil)imidazolidin-2,4-dionă,

- Compusul 124: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-metilsulfonilfenil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 125 4-[4-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]benzonitril,
- 5 Compusul 126: 5-[3-[4-(4-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 127: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 10 Compusul 128: 5-ciclopropil-5-[3-[(3R)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 129: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 130: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 15 Compusul 131: 5-[3-[(3R)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 132: 5-(5-clor-2-metoxi-fenil)-5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 133: 5-(5-clor-2-metoxi-fenil)-5-[3-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 20 Compusul 134: 5-[3-[(3R)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 135: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 25 Compusul 136: 5-[3-[(3S)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 137: 5-[3-[(3S)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 138: 5-ciclopropil-5-[3-oxo-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 30 Compusul 139: 5-[3-[4-(3,5-diclor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 140: 5-[3-[4-(3,5-difluorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,
- 35 Compusul 141: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(m-tolil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 142: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 143: 5-[3-[(3S)-4-(4-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,
- 40 Compusul 144: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 145: 5-[3-[(3S)-4-(5-fluor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,
- 45 Compusul 146: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-metoxifenil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 147: 5-[3-[(3S)-4-(4-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 148: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(5-fluor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 50 Compusul 149: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 150: 5-[3-[4-(3-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,
- 55 Compusul 151: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 152: 5-[3-[(3S)-4-(3-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 153: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-oxoindolin-5-il)imidazolidin-2,4-dionă,
- 60 Compusul 154: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-[[2-

- metoxietil(metil)amino]metil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 155: 5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(morfolinometil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 156: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 5 Compusul 157: 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 158: 5-[3-[(3S)-4-(3-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 10 Compusul 159: (5R)-5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 160: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 161: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 15 Compusul 162: 5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 163: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 20 Compusul 164: 5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 165: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 166: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 25 Compusul 167: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 168: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 30 Compusul 169: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 170: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 171: 5-(aminometil)-5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 35 Compusul 172: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 173: (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 40 Compusul 174: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 175: 5-[3-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 176: 5-[3-[4-(3-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 45 Compusul 177: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 178: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 50 Compusul 179: 5-[3-[4-(3-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 180: 5-(aminometil)-5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 181: 5-[(benzilamino)metil]-5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 55 Compusul 182 metil 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il] acetat,  
 Compusul 183 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acid acetic,  
 60 Compusul 184: 5-[(benzilamino)metil]-5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,

- Compusul 185: 5-ciclopropil-5-[3-[4-[2-(metilamino)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 186: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 5 Compusul 187 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-N-(2-metoxietil)acetamidă,  
 Compusul 188 tert-butil 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il] acetat,  
 Compusul 189 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-N-(2-hidroxietil)acetamidă,  
 10 Compusul 190: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 191: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 15 Compusul 192: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 193: 5-[3-[(3S)-4-(4-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 194: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 20 Compusul 195 3-[4-[3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoil]piperazin-1-il]benzonitril,  
 Compusul 196: 5-(azetidin-3-il)-5-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 25 Compusul 197: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metilsulfanilet)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 198 tert-butil 4-[[4-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]piperidină-1-carboxilat,  
 Compusul 199: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-tetrahidropiran-4-il-imidazolidin-2,4-dionă,  
 30 Compusul 200: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 201: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-hidroxi-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 35 Compusul 202: 5-[3-[(3S)-4-(4-clor-5-fluor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 203: (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 204: (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 40 Compusul 205: (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 206: 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metoxi-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 45 Compusul 207: (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 208: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(4-piperidilmetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 209: 5-ciclopropil-5-[3-[4-[3-(dimetilamino)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 50 Compusul 210: 5-(2-aminoetil)-5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 211: 5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 55 Compusul 212: (5S)-5-ciclopropil-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 213: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 214: 5-[3-[(3S)-4-(3-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 60 Compusul 215: 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-

- propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 216: 5-[3-[(3S)-4-(5-fluor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 217: 5-metil-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-fenil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 5 Compusul 218: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metilsulfonilet)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 219: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 10 Compusul 220: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-(hidroximetil)-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 221: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metoxietoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 222: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-  
 15 (metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 223 N-[[4-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]metil] acetamidă,  
 Compusul 224: 5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 20 Compusul 225: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 226: 5-[3-[(S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 227: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-  
 25 3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 228: 5-[3-[(3S)-4-(5-fluor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 229: 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 30 Compusul 230: 5-[3-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 231: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 232: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-  
 35 oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 233: 5-[3-[(3S)-4-(3-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 234 tert-butil 3-[4-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxoimidazolidin-4-il] azetidină-1 -carboxilat,  
 40 Compusul 235 tert-butil N-[2-[4-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]etil]carbammat,  
 Compusul 236: 5-[2-[4-(3,5-diclorfenil)piperazină-1-carbonil]butil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 237: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-  
 45 oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 238: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-[(2,5-dimetilpirazol-3-il)metil]-3-oxopropil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 239 tert-butil 3-[4-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]azetidină-1-carboxilat,  
 50 Compusul 240: 5-(azetidin-3-il)-5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 241: 5-(2-aminoetil)-5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 242: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-  
 55 (morfolinometil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 243: 5-[3-[(3R,5S)-4-(3,5-diclorfenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 244: 5-[3-[(3R,5S)-4-(3,5-diclorfenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 60 Compusul 245: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,

- Compusul 246: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(morfolinometil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 247: 5-(azetidin-3-il)-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 5 Compusul 248: 5-(1-acetilazetidin-3-il)-5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 249: 5-(1-acetilazetidin-3-il)-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 250: 5-[3-[4-(4,5-diclor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-
- 10 imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 251: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 252: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-[(3,3-difluorpirolidin-1-il)metil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 15 Compusul 253: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-[(3,3-difluorpirolidin-1-il)metil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 254 4-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-[(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)metil]-4-oxo-butannitril,
- Compusul 255: (5S)-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 20 Compusul 256: 5-[3-[(3S)-4-(6-clorpirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 257: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(4,6-diclor-2-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 25 Compusul 258: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(2,6-diclor-4-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 259: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 260: 5-[3-[(3S)-4-(5-clor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-
- 30 ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 261: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(5-fluor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 262: 5-[3-[(3S)-4-(4,5-diclor-2-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- 35 Compusul 263: 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 264: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 265: (5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-
- 40 metil-3-oxopropil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 266: 5-etil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 267: 5-[3-[4-(4-clor-2-fluor-5-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- 45 Compusul 268: 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(hidroximetil)-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 269: 5-[3-[(3S)-4-(3-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 270: 5-[3-[(3S)-4-(3-bromfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-
- 50 ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 271: 5-[3-[(3S,5S)-4-(3,5-diclorfenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 272: 5-[3-[(3S,5S)-4-(3,5-diclorfenil)-3,5-dimetil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 55 Compusul 273: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(3-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 274: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(1H-indol-5-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 275: 5-metil-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-(3-piridil)piperazin-1-il]-3-
- 60 oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 276: 5-[3-[(3S)-4-(5-clor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-

- propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 277: 5-[3-[(3S)-4-(5-fluor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 278: 5-ciclopropil-5-[3-oxo-3-[4-(4-piridil)piperazin-1-il]propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 5 Compusul 279: 5-[3-[4-(4-clor-3,5-difluor-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 280: 5-[3-[(3S)-4-(benzofuran-7-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 10 Compusul 281: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(4-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 282: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 283: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1-metilpirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 15 Compusul 284: 5-[3-[(3S)-4-(4-clorpirimidin-2-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 285: 5-[3-[(3S)-4-(6-clorpiridazin-3-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 20 Compusul 286: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-pirazin-2-il-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 287: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 288: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(4-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 25 Compusul 289: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-chinolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 290: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindol-5-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 30 Compusul 291: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindol-6-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 292: 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(metoximetil)-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 293: 5-[3-[4-(3-clor-5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 35 Compusul 294: 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoxi-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 295: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoxi-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 40 Compusul 296: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(1H-indazol-5-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 297: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindazol-5-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 298: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(4-fluor-3-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 45 Compusul 299: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3-fluor-4-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 300: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(4-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 50 Compusul 301: 5-[3-[(3S)-4-(2-clorpirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 302: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-piridazin-3-il-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 303: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(5-metil-3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 55 Compusul 304: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-pirimidin-5-il-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 305: 5-[3-[(3S)-4-(1,3-benzotiazol-6-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 60 Compusul 306: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,

- Compusul 307: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 308: 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 5 Compusul 309: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 310: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 311: 5-[3-[(3S)-4-(3-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 10 Compusul 312: 5-[3-[(3S)-4-(4-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 313: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(5-fluor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 15 Compusul 314: 5-[3-[(3S)-4-(5-clor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 315: 5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 316: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 20 Compusul 317: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 318: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 25 Compusul 319: 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 320: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 321: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-(2-metoxi-4-piridil)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 30 Compusul 322: 5-[3-[(3S)-4-[3-(5-clor-3-piridil)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 323: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(2-metil-3-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 35 Compusul 324: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(6-metil-3-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 325: 5-[3-[(3S)-4-(4-clor-2-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 326: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidin-2,4-dionă,
- 40 Compusul 327: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 328: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindol-4-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 45 Compusul 329: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(2-metil-4-piridil)fenil]piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 330: 5-[(2S)-4-[3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoil]-2-metil-piperazin-1-il]piridină-3-carbonitril,
- Compusul 331 (S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-clor-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 50 Compusul 332: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirimidin-5-il-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 333: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindazol-4-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 55 Compusul 334 3-[(2S)-4-[3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoil]-2-metil-piperazin-1-il]-5-fluor-benzonitril,
- Compusul 335: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-[6-(trifluormetil)-3-piridil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 336: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metoxi-2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 60 Compusul 337: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilpirolo[3,2-b]piridin-6-

- il)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 338: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-fluor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 339: 5-ciclopropil-5-[3-[(2S)-2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 5 Compusul 340: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[4-fluor-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 341: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilindazol-6-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 10 Compusul 342: 5-ciclopropil-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-(5-metil-3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 343: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(4-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 344: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(5-metil-1,2,4-oxadiazol-3-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 15 Compusul 345: 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 346: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 20 Compusul 347: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 348: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 349: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidin-2,4-dionă,  
 25 Compusul 350: 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 351: 5-ciclopropil-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-(3-piridil)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 30 Compusul 352: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 353: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 354: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-metil-1H-imidazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionă,  
 35 Compusul 355: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(3-metil-1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 356: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metoxi-3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 40 Compusul 357: (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-fluor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 358: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-3-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 359: 5-[(2S)-3-[4-(5-clor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]-5-etil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 45 Compusul 360: 5-etil-5-[3-[(3S)-4-(5-fluor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 361: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilimidazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionă,  
 50 Compusul 362: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-oxazol-4-il-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 363: 5-[3-[(3S)-4-(5-clor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 364: 5-[3-[(3S)-4-(5-fluor-3-piridil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 55 Compusul 365: 5-[3-[(3S)-4-(4-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 366: 5-[3-[(3S)-4-(4-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 60 Compusul 367: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-metil-4-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,

- Compusul 368: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-[3-(2-metilpirazol-3-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 369: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-(3,5-dimetiloxazol-4-il)fenil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 5 Compusul 370: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-(1-izopropilpirazol-4-il)fenil]-3-metilpiperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 371: 5-metil-5-[(2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 372: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-pirazin-2-ilfenil)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 10 Compusul 373: 5-[3-[(3S)-4-(6-clorpiridazin-4-il)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 374: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(1-metilpirazol-3-il)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 15 Compusul 375: 5-[3-[(3S)-4-[3-fluor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 376: 5-[3-[(3S)-4-[3-fluor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 377: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-(3-pirimidin-5-ilfenil)piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 20 Compusul 378: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[4-fluor-3-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 379: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-fluor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- 25 Compusul 380: 5-(metoximetil)-5-[2-metil-3-[(3S)-3-metil-4-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 381: 5-[3-[(3S)-4-[3-(6-clorpiridazin-3-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 382: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirimidin-2-il-imidazolidin-2,4-dionă,
- 30 Compusul 383: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 384: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 35 Compusul 385: 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 386: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 387: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(5-metiloxazol-3-il)imidazolidin-2,4-dionă,
- 40 Compusul 388: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-oxazol-4-il-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 389: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilimidazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionă,
- 45 Compusul 390: (5R)-5-[3-[4-(4-clor-3-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 391: (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-clor-3-(dimetilamino)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 392: (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-clor-3-(metilamino)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,
- 50 Compusul 393: (5R)-5-metil-5-[3-[4-(m-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 394: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilpirazol-3-il)imidazolidin-2,4-dionă,
- 55 Compusul 395: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-metiloxazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 396: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2,5-dimetiloxazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 397: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilpirazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionă,
- 60 Compusul 398: (5R)-5-[3-[(3S)-4-(2,5-dimetilfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-

- propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 399: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(1-metilazetidin-3-il)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 400: (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3,5-dimetil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 5 Compusul 401: (5R)-5-[3-[4-(4-clor-3,5-dimetil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 402 2-[4-[3-[4-(4-clor-3-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-N-(2-hidroxietil)acetamidă,  
 10 Compusul 403: (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3R)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 404: 5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3,5-difluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 405: 5-{3-[(S)-4-(3-Clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil}-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă și  
 15 Compusul 406: 5-{3-[(S)-4-(3-Clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil}-5-metoximetil-imidazolidin-2,4-dionă.
- Intr-o altă realizare, un compus din invenție este selectat dintre:
- 20 Compusul 407: 5-(3-(4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il)-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 408: 5-ciclopropil-5-(3-((S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 409: 5-ciclopropil-5-(3-(4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 25 Compusul 410: 5-(3-(4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 411: 5-(3-((S)-4-(3-clor-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-ciclopropilimidazolidin-2,4-dionă,  
 30 Compusul 412: 5-(3-((S)-4-(4-clorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-ciclopropilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 413: 5-(3-((S)-4-(3-clor-5-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-ciclopropilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 414 (R)-5-(3-((S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 35 Compusul 415: 5-(benziloximetil)-5-(3-(4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 416: 5-ciclopropil-5-(3-((S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-3-oxopropil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 40 Compusul 417: 5-(3-(4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(hidroximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 418: 5-(3-((S)-4-(3-clor-5-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 419 (R)-5-((S)-3-((S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 45 Compusul 420: 5-(3-((S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 421: 5-(3-((S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 50 Compusul 422: 5-(3-((S)-4-(3-clor-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 423: 5-(3-((S)-4-(3,5-diclor-2-metilfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 424: 5-(2-(benziloximetil)-3-(4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 55 Compusul 425: 5-(3-(4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il)-2-(hidroximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 426: 5-(3-((S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(2-metoxietoxi)metilimidazolidin-2,4-dionă,  
 60 Compusul 427: 5-(3-(4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,

- Compusul 428: 5-(3-(4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 429: 5-(3-((S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 5 Compusul 430: 5-(3-((S)-4-(3,5-diclor-2-metilfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Cpd431: 5-(3-((S)-4-(3-clor-5-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 432: 5-(3-((S)-4-(3-clor-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 10 Compusul 433: 5-(3-(4-(3-clor-2-metilfenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 434: 5-(3-(4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidin-2,4-dionă,
- 15 Compusul 435: 5-(2-(4-(3,5-diclorfenil)piperazină-1-carbonil)butil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 436: 5-(3-(4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il)-2-(metoximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 437: 5-(3-((S)-4-(3-clor-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidin-2,4-dionă,
- 20 Compusul 438: 5-(2-(4-(3,5-diclorfenil)piperazină-1-carbonil)-3-metilbutil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 439: 5-(3-(4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il)-2-metoxi-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- 25 Compusul 440: 5-(3-(4-(4,5-diclor-2-metilfenil)piperazin-1-il)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 441: 5-(3-((S)-4-(3-clor-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 442: 5-(3-((S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidin-2,4-dionă,
- 30 Compusul 443: 5-(3-((S)-4-(3-clor-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-(hidroximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 444: 5-(3-((S)-4-(3-clor-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-etilimidazolidin-2,4-dionă,
- 35 Compusul 445: 5-(3-((S)-4-(3-clor-5-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-etilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 446: 5-(3-((S)-4-(3-clorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(piridin-2-il)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 447: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 40 Compusul 448: 5-(3-(4-(4-clor-3,5-difluorfenil)piperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 449: 5-(3-((S)-4-(3-clor-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-(metoximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- 45 Compusul 450: 5-(3-((S)-4-(3-clor-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metoxi-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 451: 5-(3-((S)-4-(3-clor-5-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-(metoximetil)-3-oxopropil)-5-metilimidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 452: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 50 Compusul 453: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 454: 5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 55 Compusul 455 (S)-5-{(S)-3-[(S)-4-(3-Clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil}-5-metoximetil-imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 456: 5-ciclopropil-5-(3-((S)-4-(4-fluor-3-metilfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)imidazolidin-2,4-dionă,
- Compusul 457: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,
- 60 Compusul 458: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-

- (2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 459: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 460: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidin-2,4-dionă,  
 5 Compusul 461: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirazin-2-il-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 462: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirimidin-2-il-imidazolidin-2,4-dionă,  
 10 Compusul 463: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-pirimidin-2-il-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 464: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-3-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 465: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-oxazol-4-il-imidazolidin-2,4-dionă,  
 15 Compusul 466: 5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilimidazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 467: 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(1-metilimidazol-4-il)imidazolidin-2,4-dionă,  
 20 Compusul 468: (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3-izopropil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 469: (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3-metil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 470: (5R)-5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3,5-dimetil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 25 Compusul 471: acid 2-[4-[3-[(3S)-4-(4-clor-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetic,  
 Compusul 472: (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-clor-3-(trifluormetil)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 30 Compusul 473: 5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(6-metil-2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 474: (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-clor-3-(difluormetil)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 475: 3-[4-[3-[(3S)-4-(4-clor-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoat de tert-butil,  
 35 Compusul 476: (5R)-5-[3-[(3S)-4-[4-clor-3-(fluormetil)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 477: acid 3-[4-[3-[(3S)-4-(4-clor-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoic,  
 40 Compusul 478: 5-[3-[(S)-4-(4-Clor-3-trifluormetil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]-5-metoximetil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 479: 5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3,5-difluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 Compusul 480: 5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3,5-difluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă și  
 45 Compusul 481: 5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă.

- Intr-o realizare, un compus din invenție nu este o variantă izotopică.  
 50 Intr-un aspect, un compus din invenție conform oricăruia din realizările descrise aici este prezent ca bază liberă.  
 Intr-un aspect, un compus din invenție conform oricăruia din realizările descrise aici este o sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic.  
 Intr-un aspect, un compus din invenție conform oricăruia din realizările descrise aici este un solvat al compusului.  
 55 Intr-un aspect, un compus din invenție conform oricăruia din realizările descrise aici este un solvat al unei sări acceptabile din punct de vedere farmaceutic a unui compus.  
 În timp ce grupările specificate pentru fiecare realizare au fost, în general, listate separat mai sus, un compus din invenție include unul în care mai multe sau fiecare realizare din Formula de mai sus, ca și din alte formule prezentate aici, este selectat dintre unul sau mai mulți membri sau grupări

particulare desemnate respectiv, pentru fiecare variabilă. De aceea, această invenție include toate combinațiile de astfel de realizări în cadrul scopului său.

În timp ce grupările specificate pentru fiecare realizare au fost, în general, listate separat mai sus, un compus din invenție poate fi unul pentru care una sau mai multe variabile (de exemplu, grupări R) sunt selectate dintre una sau mai multe realizări conform oricăreia din Formulele listate mai sus. De  
5 aceea, prezenta invenție include toate combinațiile de variabile de la oricare dintre realizările dezvăluite în cadrul scopului său.

Alternativ, excluderea uneia sau mai multora dintre variabilele specificate de la o grupare sau de la o realizare sau din combinații ale acestora este, de asemenea, avută în vedere prin prezenta  
10 invenție.

Alți derivați ai compușilor din această invenție au activitate sub în ambele lor forme, acid și derivat acid, dar forma acidă sensibilă oferă adesea avantaje de solubilitate, compatibilitate cu țesutul sau eliberare întârziată în organismul mamifer (Bundgaard, 1985). Promedicamentele includ derivați  
15 acizi binecunoscuți celor care lucrează în domeniul, cum ar fi, de exemplu, esteri preparați prin reacția acidului de bază cu un alcool adecvat sau amide preparate prin reacția Compusului acid de bază cu o amină sau anhidride acide sau amestec de anhidride substituie sau nesubstituie. Esteri alifatici sau aromatici simpli, amide și anhidride derivate din grupări acide de pe ramificații ale compușilor din această invenție sunt promedicamente preferate. În unele cazuri este de dorit să se prepare  
20 promedicamente de tip ester dublu, cum ar fi esteri (aciloxi)alchilici sau esteri ((alcoxycarbonil)oxi)alchilici. Utili în mod special sunt esteri alchilici C1 până la C8, alchenilici C2-C8, arilici și arilici substituiți C7-C12 și arilalchilici C7-C12 ai compușilor din invenție.

## COMPOZIȚII FARMACEUTICE

Cand este folosit ca produs farmaceutic, un compus din invenție este de obicei, administrat sub formă de compoziție farmaceutică. Astfel de compoziții pot fi preparate într-un fel binecunoscut în  
25 domeniul farmaceutic și cuprind cel puțin un compus activ din invenție conform cu Formula I. În general, un compus din invenție este administrat într-o cantitate eficace din punct vedere farmaceutic. Cantitatea de compus din invenție practic administrată va fi, de obicei, determinată de un medic, având  
30 în vedere circumstanțe relevante, inclusiv starea de tratat, calea de administrare aleasă, compusul din invenție administrat, vârsta, greutatea și reacția fiecărui pacient, severitatea simptomelor pacientului și altele similare.

Compozițiile farmaceutice din această invenție pot fi administrate pe diverse căi, inclusiv oral, rectal, transdermic, subcutanat, intra-articular, intravenos, intramuscular și intranazal. În funcție de  
35 calea de administrare intenționată, un compus din invenție este preferabil formulat sub formă de compoziții injectabile sau orale sau ca alifii, ca loțiuni sau ca plasturi, toate pentru administrare transdermică.

Compozițiile pentru administrare orală pot lua forma unor soluții sau suspensii lichide vrac sau pulberi vrac. Mai obișnuit, totuși, compozițiile sunt prezentate în forme unitare de dozare pentru a  
40 facilita o dozare exactă. Termenul 'forme unitare de dozare' se referă la unități discrete din punct de vedere fizic, adecvate ca dozări unitare pentru subiecți umani și alte mamifere, fiecare unitate conținând o cantitate predeterminată de material activ calculat să producă efectul terapeutic dorit, în asociere cu un excipient, vehicul sau purtător farmaceutic adecvat. Formele unitare de dozare obișnuite includ pastile sau  
45 seringi pre-umplute, pre-măsurate de compoziții lichide sau, în cazul compozițiilor solide, pilule, tablete, capsule sau similar. În astfel de compoziții, compusul din invenție conform cu Formula I este de obicei un component minoritar (de la circa 0,1 până la circa 50% în greutate sau preferabil de la circa 1 până la circa 40% în greutate), restul fiind diverse vehicule sau purtători și substanțe ajutătoare de procesare care contribuie la obținerea formei de dozare dorite.

Formele lichide adecvate pentru administrare orală pot include un vehicul adecvat apos sau  
50 non-apos cu substanțe de tamponare, agenți de suspendare și dispersie, coloranți, aromatizanți și similar. Formele solide pot include, de exemplu, oricare din următoarele ingrediente sau din compuși din invenție de natură similară: un liant, cum ar fi celuloza microcristalină, guma tragacant sau gelatina; un excipient, cum ar fi amidonul sau lactoza, un agent de dispersie, cum ar fi acidul alginic, Primogel sau amidonul de porumb; un lubrifiant, cum ar fi stearatul de magneziu; un agent de alunecare, cum ar fi  
55 dioxidul de siliciu coloidal; un agent de îndulcire, cum ar fi sucroza sau zaharoza; sau un agent de aromatizare, cum ar fi aroma de mentă sau de portocale.

Compozițiile injectabile sunt, de obicei, bazate pe soluții sterile saline injectabile sau saline tamponate cu fosfat sau pe alți purtători injectabili cunoscuți în domeniu. La fel cum s-a menționat  
60 anterior, compusul activ din invenție, conform cu Formula I, din astfel de compoziții este de obicei, un component minoritar, adesea fiind de la circa 0,05 până la 10% în greutate, restul fiind purtătorul injectabil și similar.

Compozițiile transdermice sunt de obicei formulate ca un unguent sau cremă topică care conțin ingredientul(tele) activ, în general, într-o cantitate variind de la circa 0,01 până la circa 20% în greutate, preferabil de la circa 0,1 până la circa 20% în greutate, preferabil de la circa 0,1 până la circa 10% în greutate și mai preferabil de la circa 0,5 până la circa 15% în greutate. Când este formulat ca un unguent, ingredientul activ va fi, de obicei, combinat cu un unguent-bază parafinic sau miscibil cu apă. Alternativ, ingredientul activ poate fi formulat într-o cremă, de exemplu, cu o cremă-bază ulei-in-apă. Astfel de formulări transdermice sunt binecunoscute în domeniu și, în general, includ ingrediente suplimentare pentru a amplifica penetrația dermică și stabilitatea ingredientului activ sau a formulării. Toate aceste formulări și ingrediente transdermice cunoscute sunt incluse în scopul acestei invenții.

Un compus din invenție poate fi administrat și printr-un dispozitiv transdermic. În consecință, administrarea transdermică poate fi realizată folosind un plasture cu un rezervor sau cu o membrană poroasă sau cu o varietate de matrice solidă.

Componentele descrise mai sus pentru administrare orală, injectabile sau topice sunt doar reprezentative. Alte materiale ca și tehnici de procesare și similar sunt prezentate în Partea 8 din Remington's Pharmaceutical Sciences, ediția a 17-a, 1985, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania.

Un compus din invenție poate fi administrat și în forme cu eliberare constantă sau cu sisteme de administrare medicament cu eliberare constantă. O descriere de materiale reprezentative pentru eliberare constantă poate fi găsită în Remington's Pharmaceutical Sciences.

Următoarele exemple de formulări ilustrează compoziții farmaceutice reprezentative care pot fi preparate în concordanță cu această invenție. Prezenta invenție, totuși, nu este limitată la următoarele compoziții farmaceutice.

#### Formulara 1 - Tablete

Un compus din invenție conform cu Formula I poate fi amestecat ca pulbere uscată cu un liant de gelatină uscată într-o proporție de aproximativ 1:2 în greutatea. Se poate adăuga o cantitate mică de stearat de magneziu ca lubrefiant. Amestecul poate fi formulat în tablete de 240-270 mg (80-90 mg de compus activ din invenție, conform cu Formula I, per tabletă) într-o presă de tabletat.

#### Formulara 2 - Capsule

Un compus din invenție conform cu Formula I poate fi amestecat ca pulbere uscată cu un diluant, respectiv amidon, într-o proporție de aproximativ 1:1 în greutatea. Amestecul poate fi adăugat în capsule de 250 mg (125 mg de compus activ din invenție conform cu Formula I per capsulă).

#### Formulara 3 - Lichid

Un compus din invenție conform cu Formula I (125 mg), poate fi amestecat cu sucroză (1,75 g) și gumă de xantan (4 mg) și amestecul rezultat poate fi omogenizat, trecut printr-o sită cu ochiuri nr. 10 mesh U.S. și apoi amestecat cu o soluție obținută anterior din celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu (11:89, 50 mg) în apă. Se poate dilua cu apă benzoat de sodiu (10 mg), aromatizant și colorant și se adaugă sub agitare. Apoi se poate adăuga suficientă apă sub agitare. Se mai adaugă apă pentru a obține un volum total de 5 ml.

#### Formulara 4 - Tablete

Un compus din invenție conform cu Formula I poate fi amestecat ca pulbere uscată cu un liant de gelatină uscată într-o proporție de aproximativ 1:2 în greutatea. Se poate adăuga o cantitate mică de stearat de magneziu ca lubrefiant. Amestecul poate fi formulat în tablete de 450-900 mg (150-300 mg de compus activ din invenție conform cu Formula I) într-o presă de tabletat.

#### Formulara 5 - Injecție

Un compus din invenție conform cu Formula I poate fi dizolvat sau suspendat într-un mediu apos injectabil salin steril tamponat la o concentrație de aproximativ 5 mg/ml.

#### Formulara 6 - Topic

Alcool stearilic (250 g) și vaselină albă (250 g) se pot topi la circa 75°C și apoi se poate adăuga un amestec dintr-un compus din invenție conform cu Formula I (50 g) metilparaben (0.25 g),

propilparaben (0,15 g), lauril sulfat de sodiu (10 g) și propilenglicol (120 g) dizolvați în apă (circa 370 g) și amestecul rezultat poate fi menținut sub agitare până când se coagulează.

## METODE DE TRATAMENT

5

Intr-o realizare, prezenta invenție furnizează compuși din invenție sau compoziții farmaceutice cuprinzând un compus din invenție, pentru utilizare în medicină. Într-o realizare particulară, prezenta invenție furnizează compuși din invenție sau compoziții farmaceutice cuprinzând un compus din invenție, pentru utilizare în profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/sau bolilor care implică

10

degradarea cartilajelor și/sau dereglarea homeostazei cartilajului.

Intr-o altă realizare, prezenta invenție furnizează compuși din invenție sau compoziții farmaceutice cuprinzând un compus din invenție pentru utilizare în profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/sau bolilor care implică degradarea cartilajelor și/sau dereglarea homeostazei cartilajului.

15

Intr-o realizare, prezenta invenție furnizează compoziții farmaceutice cuprinzând un compus din invenție și un alt agent terapeutic. Într-o realizare particulară, celălalt agent terapeutic este un agent pentru profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/sau bolilor care implică degradarea cartilajelor și/sau dereglarea homeostazei cartilajului.

20

Intr-o realizare, prezenta invenție furnizează compuși din invenție sau compoziții farmaceutice cuprinzând un compus din invenție, pentru utilizare în profilaxia și/sau tratamentul bolilor inflamatorii. Într-o realizare, particulară, boala inflamatorie este selectată dintre artrita reumatoidă și osteoartrita. Mai particular, boala inflamatorie este osteoartrita.

25

Intr-o altă realizare, prezenta invenție furnizează compuși din invenție sau compoziții farmaceutice cuprinzând un compus din invenție pentru utilizare în profilaxia și/sau tratamentul bolilor inflamatorii. Într-o realizare particulară, boala inflamatorie este selectată dintre artrita reumatoidă și osteoartrita. Mai particular, boala inflamatorie este osteoartrita.

30

Intr-o realizare, prezenta invenție furnizează compuși din invenție sau compoziții farmaceutice cuprinzând un compus din invenție, pentru utilizare în profilaxia și/sau tratamentul bolilor implicând degradarea cartilajului și/sau dereglarea homeostazei cartilajului. Într-o realizare particulară, bolile implicând degradarea cartilajului și/sau dereglarea homeostazei cartilajului sunt selectate dintre osteoartrită, artrită psoriatică, artrită reumatoidă juvenilă, artrită gutoasă, artrită infecțioasă sau septică, artrită reactivă, distrofie simpatică reflexă, algodistrofie, acondroplazie, boala Paget, sindromul Tietze sau condrită costală, fibromialgie, osteocondrită, artrită neurogenică sau neuropatică, artropatie, sarcoidoză, amiloză, hidartroză, boala periodică, spondiloza reumatoidă, forme endemice de artrită ca osteoartrita deformans endemică, boala Mseleni și boala Handigodu; degenerare rezultând din fibromialgie, lupus eritematos sistemic, sclerodermă și spondiloză anchilozantă. Mai particular, boala implicând degradarea cartilajului și/sau dereglarea homeostazei cartilajului este osteoartrita (OA).

35

40

Intr-o altă realizare, prezenta invenție furnizează compuși din invenție sau compoziții farmaceutice cuprinzând un compus din invenție pentru utilizare în fabricarea unui medicament pentru utilizare în profilaxia și/sau tratamentul bolilor implicând degradarea cartilajului și/sau dereglarea homeostazei cartilajului. Într-o realizare particulară, bolile implicând degradarea cartilajului și/sau dereglarea homeostazei cartilajului sunt selectate dintre osteoartrită, artrită psoriatică, artrită reumatoidă juvenilă, artrită gutoasă, artrită infecțioasă sau septică, artrită reactivă, distrofie simpatică reflexă, algodistrofie, acondroplazie, boala Paget, sindromul Tietze sau condrită costală, fibromialgie, osteocondrită, artrită neurogenică sau neuropatică, artropatie, sarcoidoză, amiloză, hidartroză, boala periodică, spondiloză reumatoidă, forme endemice de artrită ca osteoartrita deformans endemică, boala Mseleni și boala Handigodu; degenerare rezultând de la fibromialgie, lupus eritematos sistemic, sclerodermă și spondiloză anchilozantă. Mai particular, boala implicând degradarea cartilajului și/sau dereglarea homeostazei cartilajului este osteoartrita (OA).

45

50

Nivelurile dozelor injectabile variază de la circa 0,1 mg/kg/h până la cel puțin 10 mg/kg/h, toate pentru de la circa 1 până la circa 120 h și mai ales de la 24 până la 96 h. Un bolus preîncărcat de la circa 0,1 mg/kg până la circa 10 mg/kg sau mai mult poate fi, de asemenea, administrat pentru a realiza niveluri stabile adecvate. Doza maximă totală nu este de așteptat să depășească circa 1 g/zi pentru un pacient uman de 40 până la 80 kg.

55

Pentru profilaxia și/sau tratamentul pe termen lung al stărilor, cum ar fi stările degenerative, regimul de tratament se întinde de obicei pe mai multe luni sau ani, astfel încât este preferată dozarea orală, pentru comoditatea și toleranța pacientului. În dozarea orală, regimurile reprezentative sunt de una până la patru (1-4) doze regulate zilnice, în mod special, una până la trei (1-3) doze regulate zilnice, de obicei, una până la două (1-2) doze regulate zilnice și mai ales, o (1) doză regulată zilnică. Alternativ, pentru medicamentele cu efect de durată, regimurile reprezentative sunt cu dozaj oral, o dată în fiecare săptămână, o dată pe săptămână și o dată pe zi. În particular, regimul de dozare poate fi la

60

Folosind aceste grafice de dozare, fiecare doză furnizează de la circa 1 până la circa 1000 mg dintr-un compus din invenție, cu doze particulare, fiecare furnizând de la circa 10 până la circa 500 mg și, mai ales, de la circa 30 până la circa 250 mg.

5 Dozele transdermice sunt în general selectate să furnizeze niveluri în sânge similare sau inferioare celor realizate folosind dozele de injectare.

Când este folosit să prevină instalarea unei stări, un compus din invenție va fi administrat unui pacient cu risc să dezvolte starea, de obicei, la sfatul și sub supravegherea unui medic, la nivelurile de dozare descrise mai sus. Pacienți cu risc să dezvolte o anumită stare, în general, îi includ pe cei care au o istorie a stării în familie sau pe cei care au fost identificați prin testare genetică sau screening ca fiind

10 susceptibili în mod particular să dezvolte starea.

Un compus din invenție poate fi administrat ca agent activ individual sau poate fi administrat în combinație cu alți agenți terapeutici, inclusiv alți compuși din invenție care au demonstrat aceeași activitate terapeutică sau similară și care sunt găsiți ca fiind siguri și eficienți pentru astfel de administrare combinată. Într-o realizare specifică, co-administrarea a doi (sau mai mulți) agenți permite

15 o micșorare semnificativă a dozelor din fiecare agent folosit, astfel fiind diminuate efectele secundare înregistrate.

Intr-o realizare, un compus din invenție sau compoziție farmaceutică cuprinzând un compus din invenție este administrat ca un medicament. Într-o realizare specifică, compoziția farmaceutică menționată mai cuprinde un ingredient activ suplimentar.

20 Intr-o realizare, un compus din invenție este co-administrat cu un alt agent terapeutic pentru tratamentul și/sau profilaxie unei boli care implică inflamație, iar agenții specifici includ, dar nu sunt limitați la, agenți imunoregulatori, de exemplu, azatioprină, corticosteroizi (de exemplu prednisolonă sau dexametareonă), ciclofosamidă, ciclosporină A, tacrolimus, mycophenolat, mofetil, muromonab-CD3 (OKT3, de exemplu Orthoclonă®), ATG, aspirină, acetaminofen, ibuprofen, naproxen și

25 piroxicam.

Intr-o realizare, un compus din invenție este co-administrat cu un alt agent terapeutic pentru tratamentul și/sau profilaxia artritei (de exemplu artrita reumatoidă), iar agenții specifici includ, dar nu sunt limitați la analgezice, medicamente nesteroidale anti-inflamatorii (NSAIDs), steroizi, DMARDS sintetici (de exemplu, dar fără a limita, metotrexat, leflunomid, sulfasalazină, auranofin, aurotiomalat de sodiu, penicilamină, clorochină, hidroxiclorochină, azatioprină, tofacitinib, baricitinib, fostamatinib și ciclosporin) și DMARDS biologici (de exemplu, dar fără a limita, infliximab, etanercept, adalimumab, rituximab și abatacept).

30 Intr-o realizare, un compus din invenție este co-administrat cu un alt agent terapeutic pentru tratamentul și/sau profilaxie SLE, iar agenții specifici includ, dar nu sunt limitat la: anticorpi monoclonali umani (belimumab (Benlysta)), medicamente antireumatice care modifică boala (DMARD), cum ar fi antimalarie (de exemplu plaquenil, hidroxiclorochină), imunosupresoare (de exemplu, metotrexat și azatioprină), ciclofosamidă și acid micofenolic, medicamente și analgezice imunosupresoare, cum ar fi medicamente nesteroidale anti-inflamatorii, opiați (de exemplu dextropropoxifenă și co-codamol), opioide (de exemplu hidrocodonă, oxicodonă, MS Contin sau metadonă) și plasurele transdermic Duragesic cu fentanil.

40 Intr-o realizare, un compus din invenție este co-administrat cu un alt agent terapeutic pentru tratamentul și/sau profilaxia psoriazisului, iar agenții specifici includ, dar nu sunt limitați la: tratamente topice, cum ar fi soluții de baie, agenți de înmuiere, creme și unguente medicale conținând coal tar, ditanol (antralin), deoximetazonă (Topicort™) similară corticosteroizilor, fluocinonid, analogi de vitamina D3 (de exemplu, calcipotriol), ulei de argan și retinoizi (tretinat, acitretin, tazarotenă), tratamente sistemice, cum ar fi cu metotrexat, ciclosporină, retinoizi, tioguanină, hidroxiuree, sulfasalazină, micofenolat mofetil, azatioprină, tacrolimus, esterii ai acidului fumaric sau agenți biologici, cum ar fi Amevive™, Enbrel™, Humira™, Remicade™, Raptiva™ și ustekinumab (un blocant IL-12 și IL-23). În plus, un compus din invenție poate fi administrat în combinație cu alte terapii inclusiv, dar fără a limita la, fototerapie sau fotochimioterapie (de exemplu, fototerapie cu psoralen și

50 ultraviolete A (PUVA)).

Prin co-administrare se înțelege orice mijloc de administrare a doi sau mai mulți agenți terapeutici unui pacient, ca parte a aceluiași regim de tratament, așa cum va fi evident unei persoane cu experiență. Deși cei doi sau mai mulți agenți pot fi administrați simultan, într-o singură formulare, adică

55 ca o singură compoziție farmaceutică, acest lucru nu este esențial. Agenții pot fi administrați în formulări diferite și la momente diferite.

## PROCEDEE DE SINTEZĂ CHIMICĂ

60 General

Compusul din invenție poate fi preparat din materii prime disponibile ușor folosind următoarele metode și procedee generale. Se va aprecia că atunci când sunt date condiții ale procedurii obișnuite sau preferate (adică temperaturi de reacție, timpi, rapoarte molare ale reactanților, solvenți, presiuni etc.), pot fi folosite și alte condiții ale procesului, dacă nu este altfel menționat. Condițiile optime de reacție pot varia în funcție de anumiți reactanți sau solvenți folosiți, dar astfel de condiții pot fi determinate de cineva cu experiență în domeniu prin rutina de optimizare a procedeelor.

În plus, așa cum va fi evident pentru cei cu experiență în domeniu, grupări de protecție convenționale pot fi necesare pentru a preveni reacții nedorite ale anumitor grupări funcționale. Alegerea grupării de protecție adecvate pentru o grupare funcțională particulară ca și a condițiilor adecvate pentru protecție și deprotecție sunt binecunoscute în domeniu (Wuts and Greene, 2012).

Următoarele metode sunt prezentate în detaliu, pentru prepararea unui compus din invenție așa cum este definit aici anterior și pentru exemplele comparative. Un compus din invenție poate fi preparat din materii prime și reactivi cunoscuți sau disponibili în comerț de către cineva cu experiență în domeniul sintezei organice.

Toți reactivii sunt de puritate comercială și sunt folosiți așa cum au fost primiți fără purificare suplimentară, dacă nu este altfel menționat. Solvenții anhidri disponibili în comerț sunt folosiți pentru reacții desfășurate în condiții de atmosferă inertă. Solvenții cu puritate de reactiv sunt folosiți în celelalte cazuri, dacă nu este altfel specificat. Cromatografia pe coloană este efectuată pe silicagel 60 (35-70  $\mu\text{m}$ ). Cromatografia în strat subțire este efectuată folosind plăci 60F-254 pre-acoperite cu silicagel (grosime 0,25 mm). Spectrele  $^1\text{H}$  RMN sunt înregistrate pe un spectrometru Avance Bruker la 400 MHz sau un spectrometru DPX Bruker la 300 MHz. Deplasările chimice ( $\delta$ ) pentru spectrele  $^1\text{H}$  RMN sunt exprimate în părți per milion (ppm) comparativ cu tetrametilsilanul ( $\delta$  0,00) sau cu pic-ul solventului rezidual adecvat, adică  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta$  7,27), ca referință internă. Multiplicitățile sunt date ca singlet (s), dublet (d), triplet (t), cuartet (q), cvintet (chin), multiplet (m) și larg (br). Spectrele MS cu electrospray sunt obținute pe o platformă cu spectrometru LC/MS Waters sau cu Waters Acquity UPLC cu detector Waters Acquity PDA și spectrometru de masă SQD. Coloane folosite: pre-coloană UPLC BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$  2,1x5mm VanGuard cu coloană Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$  2,1x30mm sau coloană Acquity UPLC BEH C18 1,7  $\mu\text{m}$  2,1x50mm. Toate metodele folosesc gradienti MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ . MeCN și  $\text{H}_2\text{O}$  conțin acid formic 0,1% sau 0,05%  $\text{NH}_3$ . LCMS preparativă: coloană folosită, Waters XBridge Prep C18 5  $\mu\text{m}$  ODB 30mm ID x 100mm L (coloană preparativă) și Waters XBridge C18 5  $\mu\text{m}$  4.6mm ID x 100mm L (coloană analitică). Toate metodele folosesc gradienti MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$ . MeCN și  $\text{H}_2\text{O}$  conțin acid formic 0,1% sau dietilamină 0,1%. Analiza HPLC chirală se obține pe un sistem Waters 2690 Alliance HPLC. Încălzirea la microunde este realizată cu un Biotage Initiator. Rotația optică a fost determinată pe un polarometru Dr. Kernchen Propol digital automatic.

Tabelul I. Lista abrevierilor folosite în secțiunea experimentală:

| Abrevierea      | Definiția                                                           |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------|
| $\mu\text{l}$   | microlitru                                                          |
| AUC             | Aria de sub grafic                                                  |
| BINAP           | 2,2'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftalenă                           |
| Bn              | Benzil                                                              |
| br. d           | Dublet larg                                                         |
| Boc             | tert-Butiloxi-carbonil                                              |
| BOP             | Hexafluorfosfat de (benzotriazol-1-iloxi)tris(dimetilamino)fosfoniu |
| br. s           | Singlet larg                                                        |
| br. t           | Triplet larg                                                        |
| Cat.            | Cantitate catalitică                                                |
| CDI             | 1,1'-Carbonildiimidazol                                             |
| $\text{COCl}_2$ | Fosgen                                                              |
| Comp.           | Compus                                                              |
| d               | dublet                                                              |
| DavePhos        | 2-Diciclohexilfosfino-2'-(N,N-dimetilamino)bifenil                  |
| DCM             | Diclorometan                                                        |

| Abrevierea   | Definiția                                                                |
|--------------|--------------------------------------------------------------------------|
| DEAD         | Azodicarboxilat de dietil                                                |
| DIPE         | Diizopropileter                                                          |
| DIPEA        | N,N-diizopropiletilamină                                                 |
| DMA          | Dimetilacetamidă                                                         |
| DMAP         | 4-Dimetilaminopiridină                                                   |
| DME          | Dimetoxietan                                                             |
| DMF          | N,N-dimetilformamidă                                                     |
| DMPU         | 1,3-Dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinonă                        |
| DMSO         | Dimetilsulfoxid                                                          |
| dppf         | 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen                                          |
| EDC          | 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimidă                              |
| EDC.HCl      | Clorhidrat de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimidă               |
| echiv.       | Echivalent                                                               |
| Et3N         | Trietilamină                                                             |
| Et2O         | Dietileter                                                               |
| EtOAc        | Acetat de etil                                                           |
| EtOH         | Etanol                                                                   |
| FBS          | Ser fetal de bovină                                                      |
| g            | gram                                                                     |
| h            | oră                                                                      |
| HATU         | Hexafluorfosfat de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluroniu |
| HOBt         | Hidroxibenzotriazol                                                      |
| HPLC         | Cromatografie lichidă de înaltă performanță                              |
| HPLC/MS      | Cromatografie lichidă de înaltă performanță / spectrometrie de masă      |
| HRMS         | Spectrometrie de masă de înaltă rezoluție                                |
| HRP          | peroxidază de hrean                                                      |
| Int          | Intermediar                                                              |
| JohnPhos     | (2-Bifenil)di-tert-butilfosfină                                          |
| kg           | kilogram                                                                 |
| L            | litru                                                                    |
| LCMS         | Cromatografie lichidă-spectrometrie de masă                              |
| LDA          | Diizopropilamidă de litiu                                                |
| LiHMDS       | bis(trimetilsilil)amidă de litiu                                         |
| m            | multiplet                                                                |
| m-CPBA       | Acid 3-clorperbenzoic                                                    |
| MeCN         | Acetonitril                                                              |
| MEK          | Metil etil cetonă                                                        |
| Acid Meldrum | 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-dionă                                         |
| MeOH         | Metanol                                                                  |
| mg           | miligram                                                                 |
| min          | minute                                                                   |

| Abrevierea                                              | Definiția                                                                               |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| ml                                                      | mililitru                                                                               |
| mmol                                                    | milimoli                                                                                |
| MMP                                                     | Matrice metalo proteinază                                                               |
| Ms'd                                                    | Masă măsurată prin LCMS                                                                 |
| Mtd                                                     | Metodă                                                                                  |
| Reactiv Mukaiyama                                       | Iodură de 2-clor-1-metilpiridiniu                                                       |
| MW                                                      | Greutatea moleculară                                                                    |
| N.A.                                                    | Nu este disponibil                                                                      |
| n/a                                                     | Activitate nemăsurabilă                                                                 |
| iPrOH                                                   | Alcool izopropilic                                                                      |
| nBuOH                                                   | n-Butanol                                                                               |
| RMN                                                     | Rezonanță Magnetică Nucleară                                                            |
| PBF                                                     | Formalină tamponată cu fosfat                                                           |
| PBS                                                     | Soluție salină tamponată cu fosfat                                                      |
| P(tBu) <sub>3</sub>                                     | Tristerțbutilfosfină                                                                    |
| P(Bu) <sub>3</sub>                                      | Tributilfosfină                                                                         |
| Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>                      | Tetrakis(trifenilfosfin)paladiu(0)                                                      |
| Pd/C                                                    | Paladiu pe cărbune 10%                                                                  |
| Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>                      | Tris(dibenzilidenacetone)dipaladiu(0)                                                   |
| PdCl <sub>2</sub> (dppf)                                | [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferocen]diclorpaladiu(II)                                      |
| PdCl <sub>2</sub> [P(o-Tol) <sub>3</sub> ] <sub>2</sub> | Diclorbis(tri-o-tolilfosfin)paladiu(II)                                                 |
| Pd(OAc) <sub>2</sub>                                    | Acetat de paladiu(II)                                                                   |
| Pd(OH) <sub>2</sub> /C                                  | Hidroxid de paladiu pe cărbune                                                          |
| PEG                                                     | Polietilenglicol                                                                        |
| PEPPSI™-IPr                                             | Diclorură de [1,3-bis(2,6-diizopropilfenil)imidazol-2-iliden](3-clorpiridil)paladiu(II) |
| ppm                                                     | părți-per-milion                                                                        |
| PS-CDI                                                  | 1,1'-Carbonildiimidazol pe suport de polimer                                            |
| PS-Reactiv Mukaiyama                                    | Reactiv Mukaiyama pe suport de polimer                                                  |
| q                                                       | cvadriplet                                                                              |
| t.c.                                                    | temperatura camerei                                                                     |
| ARN                                                     | Acid ribonucleic                                                                        |
| Timp retenție                                           | Timp de retenție                                                                        |
| RuPhos                                                  | 2-Diciclohexilfosfino-2',6'-diizopropoxibifenil                                         |
| s                                                       | singlet                                                                                 |
| SCX                                                     | Biotage Izolute® SCX(Biotage Part 530)                                                  |
| SCX-2                                                   | Biotage Izolute® SCX-2 (Biotage Part 532)                                               |
| sept                                                    | septiplet                                                                               |
| SFC                                                     | Cromatografie în fluid supercritic                                                      |
| SM                                                      | Materie primă                                                                           |
| Ster                                                    | Stereochemistry                                                                         |
| t                                                       | triplet                                                                                 |

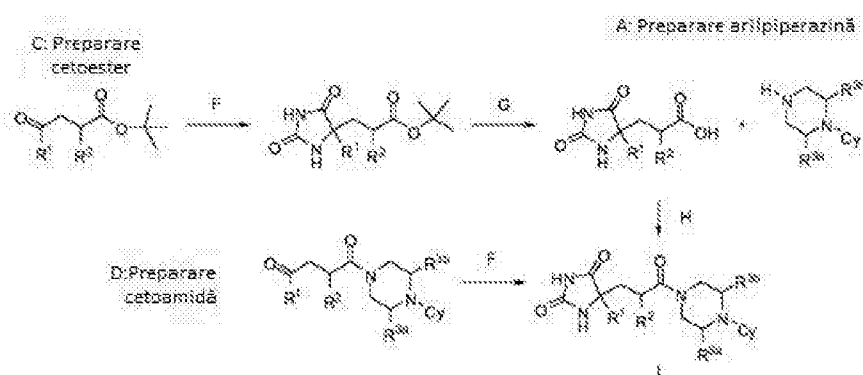
| Abrevierea | Definiția                                                          |
|------------|--------------------------------------------------------------------|
| TBAF       | Fluorură de tetra-n-butilamoniu                                    |
| 5(6)-TAMRA | 5(6)-Carboxitetrametilrodamină (CAS# 98181-63-6)                   |
| 5-FAM      | 5-carboxifluoresceină (CAS# 76823-03-5)                            |
| t-BuOH     | Tert-butanol                                                       |
| TBDPSCl    | Clorură de tert-butildifenilsilil                                  |
| TBSCl      | Clorură de tert-butildimetilsilil                                  |
| TEA        | Trietilamină                                                       |
| TFA        | Acid trifluoracetic                                                |
| THF        | Tetrahidrofuran                                                    |
| TLC        | Cromatografie în strat subțire                                     |
| TIPS       | triizopropilsilil                                                  |
| UPLC/MS    | Cromatografie lichidă de ultra-performanță / spectrometrie de masă |
| XantPhos   | 4,5-Bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxantenă                         |
| XPhos      | 2-Diciclohexilfosfino-2',4',6'-triizopropilbifenil                 |

## PREPARAREA PRIN SINTEZĂ A COMPUSULUI DIN INVENȚIE

### Exemplul 1. Metode generale de sinteză

5

#### 1.1. Prezentare generală a metodelor de sinteză



#### 10 Metode generale A: Prepararea arilpiperazinei

Metoda A1 : protejare NBoc

Metoda A2 : reacția Buchwald cu NBoc-piperazină

#### 15 Metoda A3 : reacția Suzuki

Metoda A4 : SNAr cu NBoc-piperazină

Metoda A5 : deprotejare NBoc

Metoda A6 : cu grupare de protejare TIPS

Metoda A7 : reacția Buchwald cu NH-piperazină

#### 20 Metoda A8 : SNAr cu NH-piperazină

Metode generale C: Prepararea cetoesterului

#### 25 Metoda C1 : de la acid Meldrum

Metoda C2 : cu bromacetat de tert-butil

Metoda C3: esterificare

Metoda C4 : reacția Stetter  
Metoda C5 : prin deschiderea epoxidului

Metoda generală D: prepararea cetoamidei

5

Metoda D1: prepararea acrilamidei  
Metoda D2: reacția Stetter  
Metoda D4 : Scindare oxidativă  
Metoda D5 : prin oxidarea furanului  
Metoda D6 : prin  $\alpha$ -bromcetonă  
Metoda D7 : funcționalizarea cetoamidei prin cuplare Suzuki

10

Metoda generală E: Funcționalizarea g-cetoamidei

15

Metoda generală F: reacția Bucherer Berge

Metoda generală G : Metodă pentru prepararea acizilor hidantoin propionici

20

Metoda generală H : Formarea legăturii amidă

Metoda H1 : EDC/HOBt  
Metoda H2 : HATU  
Metoda H3 : BOP  
Metoda H4 : CDI  
Metoda H5 : Reactiv Mukaiyama

25

Metoda generală I : Funcționalizarea Compusului final

30

Metoda I1: acetilare  
Metoda 12 : deprotejare N-Boc  
Metoda 13 : alchilare  
Metoda 14 : O-debenzilarie  
Metoda 15 : Funcționalizarea în două etape prin reacția Suzuki  
Metoda 16 : reacția Suzuki

35

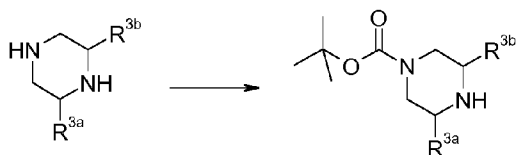
## 1.2. Metode generale

40

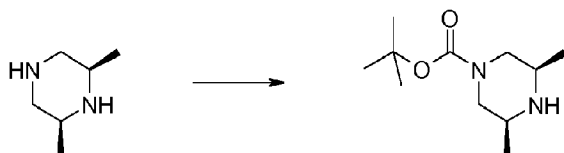
1.2.1. Metode generale A: Prepararea arilpiperazină

1.2.1.1. Metoda A1 : protejare NBoc

45



1.2.1.2. Sinteza ilustrativă a esterului tert-butilic a acidului cis-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilic



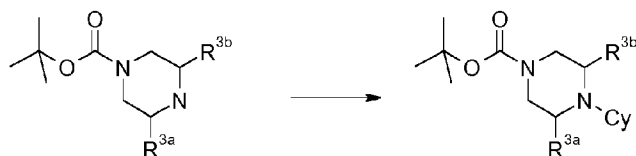
50

La o soluție de cis-2,6-dimetil-piperazină (2 g, 17,515 mmol, 1 echiv.) în DCM (200 ml) la 0°C se adaugă prin picurare o soluție de dicarbonat de di-tert-butil în DCM (20 ml). După 3,5 h,

amestecul de reacție este stins cu o soluție saturată de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , stratul organic este separat și stratul apos este extras cu DCM. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru, filtrate și concentrate in vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH 100/0 până la 90/10) conduce la produsul așteptat.

5

### 1.2.2. Metoda A2 : reacția Buchwald cu NBoc-piperazină



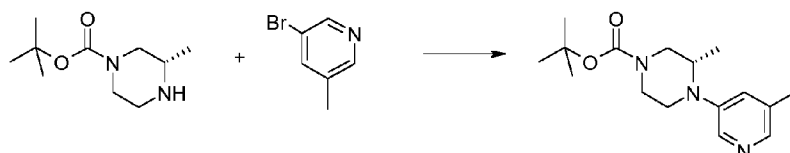
10

#### 1.2.2.1. Metoda A2a ( $\text{Pd}(\text{dba})_3/\text{BINAP}$ )

Un balon de sticlă este încărcat cu piperazină protejată cu N-Boc (1 echiv.), derivat de brom (0,5-2 echiv.), BINAP (0,042-0,12 echiv.),  $\text{NaOtBu}$  (0,7-1,4 echiv.) și toluen. Amestecul de reacție este degazat cu  $\text{N}_2$  și se adaugă  $\text{Pd}(\text{dba})_3$  (0,021-0,06 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 90-110°C pentru 2 h-20 h. Amestecul de reacție este stins adăugând apă sau soluție saturată de  $\text{NaHCO}_3$ , se extrage cu DCM sau EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, uscate (pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  sau  $\text{MgSO}_4$  anhidru), filtrate și concentrate in vid pentru a obține arilpiperazina așteptată (folosită ca atare sau purificată prin cromatografie rapidă pe silicagel).

20

Sinteza ilustrativă a esterului terț-butilic al acidului (S)-3-metil-4-(5-metil-piridin-3-il)-piperazin-1-carboxilic

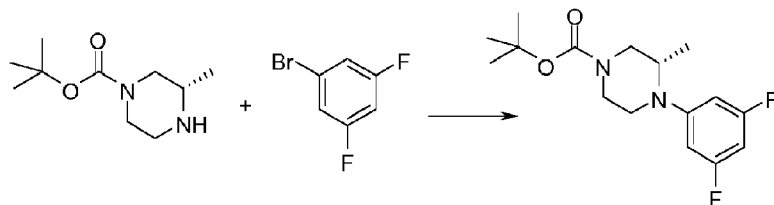


25

Un balon de sticlă este încărcat cu ester terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (291 mg, 1,453 mmol, 1 echiv.), 3-brom-5-metil-piridină (300 mg, 1,744 mmol, 1,2 echiv.), BINAP (45 mg, 0,073 mmol, 0,05 echiv.),  $\text{NaOtBu}$  (196 mg, 2,034 mmol, 1,4 echiv.) și toluen (2 ml). Amestecul de reacție este degazat cu  $\text{N}_2$  și se adaugă  $\text{Pd}(\text{dba})_3$  (33 mg, 0,036 mmol, 0,025 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 110°C peste noapte, este stins cu apă, se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, uscate pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru, filtrate și concentrate in vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH 100/0 până la 98/2) conduce la produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 291; m/z MW (observat): 292 (M+H).

35

Sinteza ilustrativă a esterului terț-butilic al acidului (S)-4-(3,5-difluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-carboxilic



40

Un balon de sticlă este încărcat cu ester terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (75 g, 0,374 mol, 1echiv.) și toluen anhidru (375 ml). Amestecul de reacție este degazat cu  $\text{N}_2$ , se adaugă 1-brom-3,5-difluorbenzen (47,3 ml, 0,412 mol, 1,1 echiv.),  $\text{NaOtBu}$  (50,4 g, 0,524 mol, 1,4 echiv.) și BINAP (11,66 g, 0,019 g, 0,05 echiv.). Amestecul de reacție este degazat cu  $\text{N}_2$  și se adaugă  $\text{Pd}(\text{dba})_3$  (5,14g, 0,006 mol, 0,015 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 110°C pentru 2,5 h, este stins cu apă și EtOAc, se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt

45

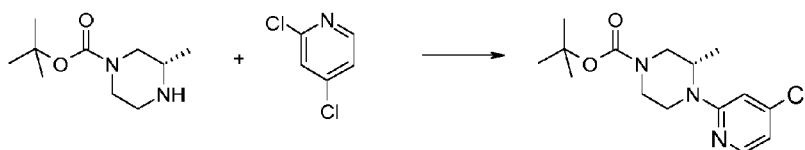
spălate cu apă și saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, filtrate și concentrate in vid pentru a obține N-Boc-arilpiperazina așteptată. LCMS: MW (calculat): 312; m/z MW (observat): 313 (M+H).

#### 1.2.2.1.1 Metoda A2b (Pd(OAc)<sub>2</sub>/JohnPhos)

5

Un balon de sticlă este încărcat cu piperazină protejată cu N-Boc (1 echiv.), derivat halogenură (1,1-1,2 echiv.), JohnPhos (0,1-0,12 echiv.), NaOtBu (1,2-1,4 echiv.) și toluen. Amestecul de reacție este degazat cu N<sub>2</sub> și se adaugă Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,06-0,1 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 100°C pentru 2 h-20 h, este stins adăugând apă sau soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, se extrage cu DCM sau EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, uscate (pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sau MgSO<sub>4</sub> anhidru), filtrate și concentrate in vid pentru a obține arilpiperazina așteptată după purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel.

15 Sinteza ilustrativă a esterului terț-butilic al acidului (S)-4-(4-clor-piridin-2-il)-3-metil-piperazin-1-carboxilic



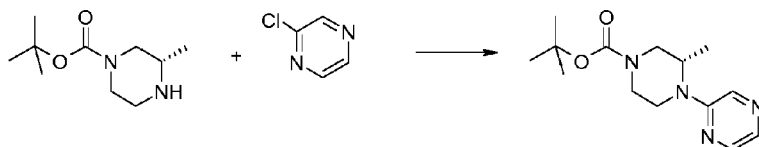
20 Un balon de sticlă este încărcat cu ester terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (1 g, 4,993 mmol, 1 echiv.), 2,4-diclor-piridină (887 mg, 5,992 mmol, 1,2 echiv.), JohnPhos (149 mg, 0,499 mmol, 0,1 echiv.), NaOtBu (672 mg, 6,990 mmol, 1,4 echiv.) și toluen (5 ml). Amestecul de reacție este degazat cu N<sub>2</sub> și se adaugă Pd(OAc)<sub>2</sub> (112 mg, 0,499 mmol, 0,1 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 100°C peste noapte, este stins adăugând apă, se extrage cu EtOAc.

25 Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, filtrate și concentrate in vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel conduce la produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 312; m/z MW (observat): 312-314 (M+H).

#### 1.2.2.1.2 Metoda A2c (PEPPSI)

30

Sinteza ilustrativă a esterului terț-butilic al acidului (S)-2-metil-2,3,5,6-tetrahidro-[1,2']bipirazinil-4-carboxilic



35

Un balon de sticlă este încărcat cu ester terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (3 g, 14,979 mmol, 1 echiv.), 2-clorpirazină (1,71g, 14,979 mmol, 1echiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,83g, 20,97 mmol, 1,4 echiv.) și DME (60 ml). Amestecul de reacție este degazat cu N<sub>2</sub> și se adaugă PEPPSI™-IPr (0,2g, 0,3 mmol, 0,02 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 110°C peste noapte, este stins cu apă, se extrage cu Et<sub>2</sub>O. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, uscate pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, filtrate și concentrate in vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluant cu heptan/EtOAc 80/20 până la 30/70) conduce la produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 278; m/z MW (observat): 279 (M+H).

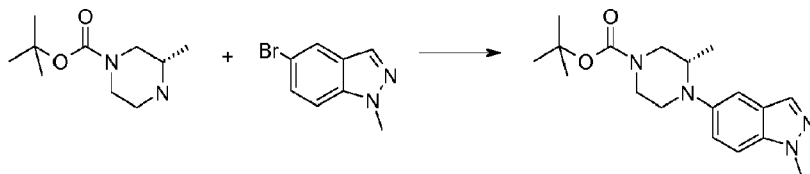
#### 1.2.2.1.3 Metoda A2d (Pd(OAc)<sub>2</sub>/P(tBu)<sub>3</sub>)

45

Un balon de sticlă este încărcat cu piperazină protejată cu N-Boc (1 echiv.), derivat bromurat (1,1 echiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,06 echiv.), NaOtBu (1,5 echiv.) și toluen. Amestecul de reacție este degazat cu N<sub>2</sub> și se adaugă P(tBu)<sub>3</sub> (1M soluție în toluen, 0,12 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 105°C pentru 4 h-20 h, filtrat pe Celpure® P65, spălat cu EtOAc și DCM. Filtratul este concentrat in vid pentru a obține arilpiperazina așteptată după purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel.

50

Sinteza ilustrativă a esterului terț-butilic al acidului (S)-3-metil-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-piperazin-1-carboxilic



5

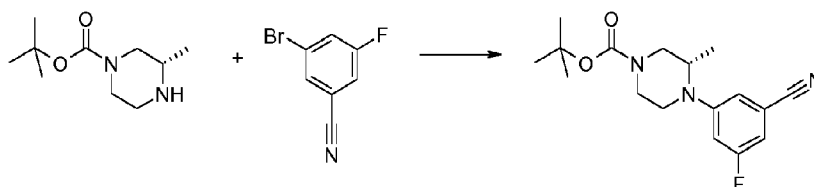
Un balon de sticlă este încărcat cu ester terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (50 mg, 0,25 mmol, 1 echiv.), 5-brommetilindazol (58 mg, 0,27 mmol, 1,1 echiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3 mg, 0,015 mmol, 0,06 echiv.), NaOtBu (36 mg, 0,38 mmol, 1,5 echiv.) și toluen. Amestecul de reacție este degazat cu N<sub>2</sub> și se adaugă P(tBu)<sub>3</sub> (1M soluție în toluen, 30 μl, 0,03 mmol, 0,12 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 105°C peste noapte, filtrat pe Celpure® P65, spălat cu EtOAc și DCM. Filtratul este concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 70/30) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 330; m/z MW (observat): 331 (M+H).

15

#### 1.2.2.1.4 Metoda A2e (Pd2(dba)<sub>3</sub>/Xantphos)

Un balon de sticlă este încărcat cu piperazină protejată cu N-Boc (1 echiv.), derivat bromurat (0,67 echiv. până la 1,1 echiv.), o bază (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 2 echiv. sau NaOtBu, 1,4 echiv.), Xantphos (0,12 echiv.) și un solvent (toluen sau dioxan). Amestecul de reacție este degazat cu N<sub>2</sub> și se adaugă Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,06 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 115°C pentru 4,5 h și este filtrat pe Celpure® P65 sau este prelucrat cu apă/EtOAc. Filtratul este concentrat in vid pentru a obține arilpiperazina așteptată după purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel.

25 Sinteza ilustrativă a esterului terț-butilic al acidului (S)-4-(3-ciano-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-carboxilic



30

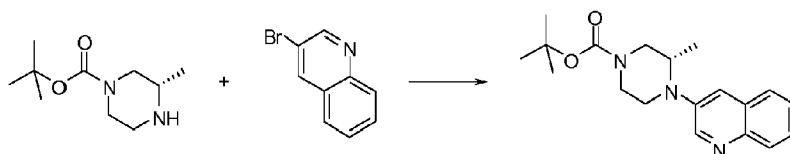
Un balon de sticlă este încărcat cu ester terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (100 mg, 0,50 mmol, 1 echiv.), 3-brom-5-fluor-benzonitril (110 mg, 0,55 mmol, 1,1 echiv.), NaOtBu (67 mg, 0,7 mmol, 1,4 echiv.), Xantphos (35 mg, 0,06 mmol, 0,12 echiv.) și toluen (2 ml). Amestecul de reacție este degazat cu N<sub>2</sub> și se adaugă Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg, 0,03 mmol, 0,06 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 115°C pentru 4,5 h și este filtrat pe Celpure® P65. Filtratul este concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluand cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 80/20) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 319; m/z MW (observat): 320 (M+H).

#### 40 1.2.2.1.5 Metoda A2f (Pd2(dba)<sub>3</sub>/DavePhos)

Un balon de sticlă este încărcat cu piperazină protejată cu N-Boc (1 echiv.), derivat de brom (1,1 echiv.), DavePhos (0,12 echiv.), NaOtBu (1,2 echiv.) și toluen. Amestecul de reacție este degazat cu N<sub>2</sub> și se adaugă Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,06 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 90-110°C pentru 2 h-20 h și este filtrat pe Celpure® P65. Filtratul este concentrat in vid pentru a obține arilpiperazina așteptată după purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel.

45

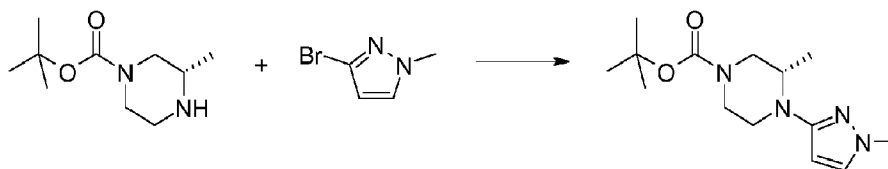
Sinteza ilustrativă a esterului terț-butilic al acidului (S)-3-metil-4-chinolin-3-il-piperazin-1-carboxilic



Un balon de sticlă este încărcat cu ester terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (100 mg, 0,50 mmol, 1 echiv.), 3-bromchinoleină (114 mg, 0,55 mmol, 1,1 echiv.), DavePhos (24 mg, 0,06 mmol, 0,12 echiv.), NaOtBu (58 mg, 0,60 mmol, 1,2 echiv.) și toluen (2 ml). Amestecul de reacție este degazat cu N<sub>2</sub> și se adaugă Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg, 0,03 mmol, 0,06 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 95°C peste noapte și este filtrat pe Celpure® P65. Filtratul este concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 70/30) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 327; m/z MW (observat): 328 (M+H).

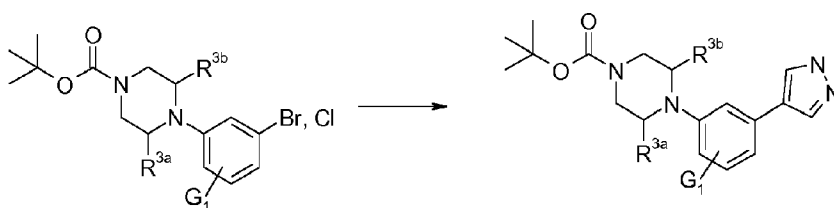
#### 1.2.2.1.6 Metoda A2g (Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>/Xphos)

Sinteza ilustrativă a esterului terț-butilic al acidului (S)-3-metil-4-(1-metil-1H-pirazol-3-il)-piperazin-1-carboxilic



Un balon de sticlă este încărcat cu ester terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (500 mg, 2,5 mmol, 1 echiv.), 3-brom-1-metil-1H-pirazol (442 mg, 2,75 mmol, 1,1 echiv.), NaOtBu (288 mg, 3 mmol, 1,2 echiv.), XPhos (143 mg, 0,3 mmol, 0,12 echiv.) și tolulen (15 ml). Amestecul de reacție este degazat cu N<sub>2</sub> și se adaugă Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (137 mg, 0,15 mmol, 0,06 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 105°C peste noapte, este stins cu soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, uscate pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru și concentrate in vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 50/50) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 280; m/z MW (observat): 281 (M+H).

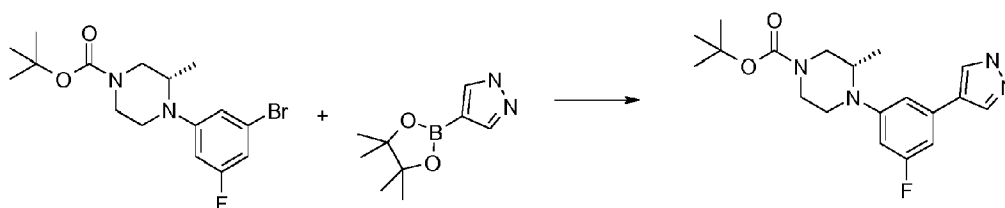
#### 1.2.2.2. Metoda A3 : reacția Suzuki



G<sub>1</sub>=H, C sau F

O soluție de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 echiv.) în apă se adaugă la un amestec de halogenoderivat (1 echiv., obținut prin oricare metodă A2), ester boric (2 echiv.) și dioxan degazat cu argon. Se adaugă PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,2 echiv.) și reacția este menținută sub agitare la 140°C într-un reactor cu microunde pentru 30 min până la 45 min. Amestecul de reacție este turnat în apă și DCM. Stratul organic este spălat cu apă și concentrat in vid pentru a obține arilpiperazina așteptată (folosită ca atare sau purificată prin cromatografie rapidă pe silicagel).

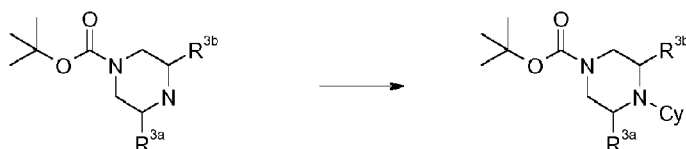
Sinteza ilustrativă a esterului terț-butilic al acidului (S)-4-[3-fluor-5-(1H-pirazol-4-il)-fenil]-3-metil-piperazin-1-carboxilic



- 5 O soluție de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (771 mg, 4,02 mmol, 3 echiv.) în apă (4 ml) se adaugă la un amestec de ester terț-butilic al acidului ((S)-4-(3-brom-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (500 mg, 1,34 mmol, 1 echiv.), 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol (520 mg, 2,68 mmol, 2 echiv.) și dioxan (8 ml) degazat cu argon. Se adaugă PdCl<sub>2</sub>(dppf) (219 mg, 0,27 mmol, 0,2 echiv.) și reacția este menținută sub agitare la 140°C într-un reactor cu microunde pentru 40 min. Amestecul de reacție este turnat în 50 ml apă și 50 ml DCM și se extrage. Stratul organic este spălat cu apă și concentrat in vid pentru a obține produsul așteptat folosit în următoarea etapă de reacție fără purificare suplimentară. LCMS: MW (calculat): 360; m/z MW (observat): 361 (M+H).

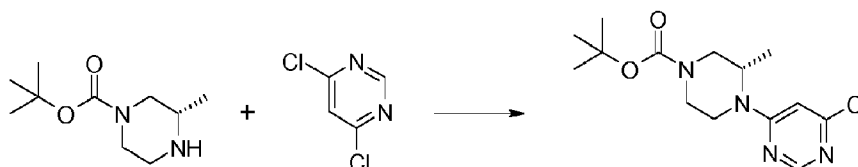
#### 1.2.2.3. Metoda A4 : SNAr cu NBoc-piperazină

15



- 20 O fiolă este încărcată cu derivat arilclorură (1 echiv.), ester terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (1 până la 1,6 echiv.), o bază (Et<sub>3</sub>N sau DIPEA, 1 până la 3 echiv.) și un solvent (DCM, DMF, THF sau MeCN). Amestecul de reacție este încălzit (60°C-120°C) pentru 1,5 h până la 5 zile. Prelucrarea adecată (concentrare în vid sau prelucrare apoasă extrăgând cu EtOAc) urmată de purificare prin cromatografie rapidă pe silicagel conduce la arilpiperazina așteptată.

- 25 Sinteza ilustrativă a esterului terț-butilic al acidului (S)-4-(6-clor-pirimidin-4-il)-3-metil-piperazin-1-carboxilic



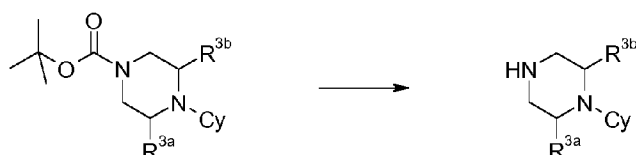
30

- O fiolă este încărcată cu 4,6-diclorpirimidină (3,55 g, 23,83 mmol, 1 echiv.), ester terț-butilic al acidului (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilic (5g, 25,02 mmol, 1,05 echiv.), Et<sub>3</sub>N (3,35 ml, 23,83 mmol, 1 echiv.) și CH<sub>3</sub>CN (70 ml). Amestecul de reacție este încălzit la 120°C pentru 1,5 h, concentrat in vid și reziduul este preluat în EtOAc, spălat cu o soluție saturată de NH<sub>4</sub>Cl, saramură, este uscat pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, filtrat și concentrat in vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc 90/10 până la 80/20) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 323; m/z MW (observat): 313-315 (M+H).

35

#### 1.2.2.4. Metoda A5 : deprotezare NBoc

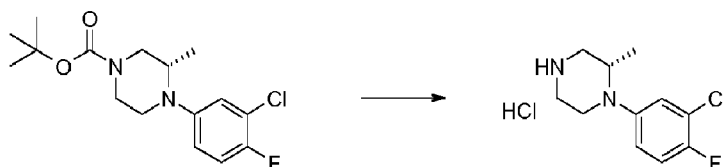
40



## 1.2.2.4.1 Metoda A5a (HCl)

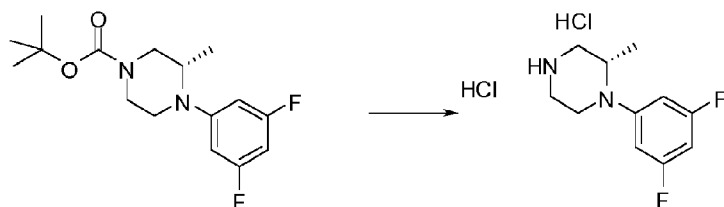
Un balon de sticlă este încărcat cu derivat N-tert-butoxicarbonil (1 echiv.), se adaugă HCl 4N în dioxan (10 până la 40 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 1h până la 2 zile. Dacă se formează un precipitat, acesta este filtrat și spălat cu Et<sub>2</sub>O sau CH<sub>3</sub>CN, dacă nu, amestecul de reacție este concentrat in vid. Ambele prelucrări conduc la arilpiperazina așteptată ca sare clorhidrat.

Sinteza ilustrativă a Int 198



Un balon de sticlă este încărcat cu derivat N-tert-butoxicarbonil (4,06g, 12,35 mmol, 1 echiv.), se adaugă HCl 4N în dioxan (100 ml, 400 mmol, 32 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte și concentrat in vid. Reziduul este triturat în Et<sub>2</sub>O, filtrat și uscat in vid pentru a obține produsul așteptat ca sare clorhidrat. LCMS: MW (calculat): 229; m/z MW (observat): 229-231 (M+H).

Sinteza ilustrativă a (2S)-1-(3,5-difluorfenil)-2-metil-piperazinei (Int 207)

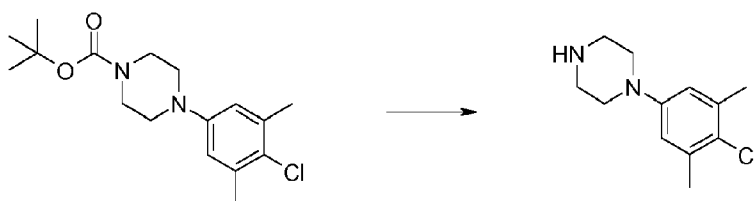


Un balon de sticlă este încărcat cu ester tert-butilic al acidului (S)-4-(3,5-difluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (64g, 0,204 mol, 1echiv.) și acetonitril (191 ml). Se adaugă HCl 4N în dioxan (255 ml, 1,018 mol, 5 echiv.) la 0°C și amestecul de reacție este menținut sub agitare la 0°C pentru 1,5 h apoi la temperatura camerei pentru 3,5 h. Precipitatul este filtrat, spălat cu acetonitril și Et<sub>2</sub>O, este suspendat într-un amestec acetonitril/Et<sub>2</sub>O (300 ml/100 ml) și se menține sub agitare la temperatura camerei peste noapte. Suspensia este filtrată; precipitatul este spălat din nou cu acetonitril și Et<sub>2</sub>O și se usucă in vid pentru a obține sarea clorhidrat a arilpiperazinei așteptate. LCMS: MW (calculat): 212; m/z MW (observat): 213 (M+H).

## 1.2.2.4.2 Metoda A5b (HCl + prelucrare bazică)

La o soluție de derivat N-tert-butoxicarbonil (1 echiv.) în acetonitril sau DCM se adaugă HCl 4N în dioxan (10 până la 40 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 1 h până la 2 zile, este concentrat in vid și reziduul este preluat în apă și EtOAc sau DCM. Stratul apos este separat și alcalinizat (cu soluție de NaOH 1N sau cu o soluție saturată de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sau NaHCO<sub>3</sub>) și se extrage cu EtOAc sau DCM. Straturile organice combinate se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru (sau MgSO<sub>4</sub>), se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține arilpiperazina așteptată.

Sinteza ilustrativă a Int 278



5 Derivatul N-tert-butoxicarbonil (632 mg, 2,88 mmol, 1 echiv.) este menținut sub agitare în HCl 4N în dioxan (6 ml) la temperatura camerei pentru 3 ore. Amestecul de reacție este diluat cu apă, se adaugă o soluție de NaHCO<sub>3</sub> saturat și stratul apos este extras cu DCM de mai multe ori. Straturile organice combinate se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 224; m/z MW (observat): 225-227 (M+H).

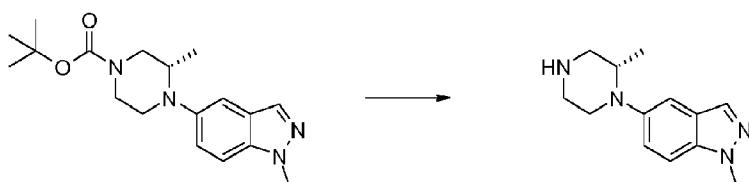
10

#### 1.2.2.4.3 Metoda A5c (TFA + prelucrare bazică)

15 Un balon de sticlă este încărcat cu derivat N-tert-butoxicarbonil (1 echiv.) și cu un amestec DCM/TFA (5/1). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 2 h până la 3 h și este concentrat în vid. Reziduul este preluat într-o soluție saturată de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> și se extrage cu EtOAc și/sau EtOAc/n-BuOH. Straturile organice combinate se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține arilpiperazina așteptată.

20

#### Sinteza ilustrativă a Int 259



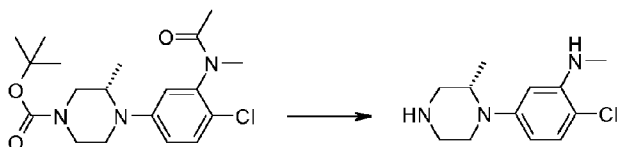
25

Un balon de sticlă este încărcat cu derivat N-tert-butoxicarbonil (320 mg, 0,97 mmol, 1 echiv.), DCM (5 ml) și TFA (1 ml). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 2 h și este concentrat in vid. Reziduul este preluat într-o soluție saturată de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> și se extrage cu EtOAc și EtOAc/n-BuOH. Straturile organice combinate se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 230; m/z MW (observat): 231 (M+H).

30

#### 1.2.2.4.4 Metoda A5e (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) : Boc și deprotejare acetamidă

#### Sinteza ilustrativă a Int 193

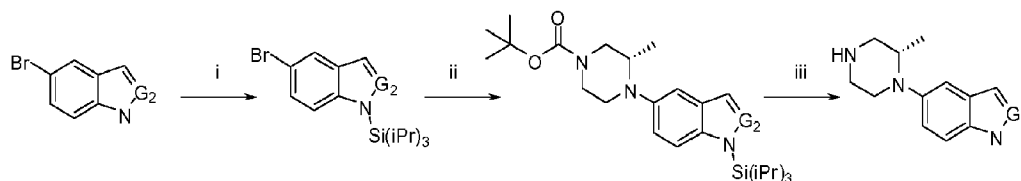


35

Un balon de sticlă este încărcat cu derivat N-tert-butoxicarbonil (60 mg, 0,16 mmol, 1,0 echiv.) și apă (1 ml) și se adaugă acid sulfuric concentrat (0,2 ml). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 80°C pentru 16 h. Se adaugă o soluție apoasă de NaOH 2N până când pH-ul ajunge la 13 și faza apoasă este extrasă de 3 ori cu DCM. Fazele organice combinate se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 239; m/z MW (observat): 240 (M+H).

40

#### 1.2.2.5. Metoda A6: cu grupare de protejare TIPS



in care  $G_2 = C$  sau  $N$

Etapa i)

5 La o soluție de derivat bromurat heteroaril (1 echiv.) în THF la  $0^{\circ}\text{C}$  se adaugă NaH în porții (50% în ulei, 2 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 1 h, este răcit la  $0^{\circ}\text{C}$  și se adaugă prin picurare o soluție de clorură de triizopropilsilil (1,2 echiv.) în THF. Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei și concentrat in vid. Reziduul este porționat între apă și EtOAc, stratul organic se usucă pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel conduce la derivatul triizopropilsilil așteptat.

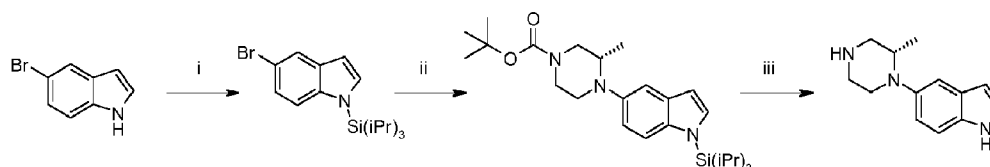
Etapa ii)

15 Un balon de sticlă este încărcat cu derivat de brom (1 echiv.), ester terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (1,15 echiv.), NaOtBu (1,7 echiv.) și toluen. Amestecul de reacție este degazat cu  $\text{N}_2$  și se adaugă  $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2$  (0,05 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la  $110^{\circ}\text{C}$  peste noapte, este stins adăugând apă, se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține NBoc-arilpiperazina așteptată.

Etapa iii)

20 La o soluție de NBoc-arilpiperazină (1 echiv.) în DCM se adaugă TFA (50 echiv.). Amestecul de reacție se menține sub agitare la temperatura camerei peste noapte și este concentrat in vid. Reziduul este preluat in EtOAc și soluție saturată de  $\text{NaHCO}_3$  și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru, se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține NH-arilpiperazina așteptată.

Sinteza ilustrativă a Int 257



Etapa i): 5-Brom-1-(triizopropilsilil)-1H-indol

30 La o soluție de 5-brom-1H-indol (1,96 g, 10 mmol, 1 echiv.) în THF (80 ml) la  $0^{\circ}\text{C}$  se adaugă NaH in porții (50% în ulei, 1 g, 20 mmol, 2 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 1 h, este răcit la  $0^{\circ}\text{C}$  și se adaugă prin picurare o soluție de clorură de triizopropilsilil (2,3 g, 12 mmol, 1,2 echiv.) în THF (10 ml). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei și concentrat in vid. Reziduul este porționat între apă și EtOAc, stratul organic se usucă pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 50/50) conduce la derivatul triizopropilsilil așteptat. LCMS: MW (calculat): 352; m/z MW (observat): 352-354 (M+H).

Etapa ii) Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-4-(1--(triizopropilsilil)--1H-indol-5-il)-piperazin-1-carboxilic

40 Un balon de sticlă este încărcat cu derivat bromurat triizopropilsilil (1,4 g, 3,5 mmol, 1 echiv.), ester terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (800 mg, 4 mmol, 1,15 echiv.), NaOtBu (576 mg, 6 mmol, 1,7 echiv.) și toluen (25 ml). Amestecul de reacție este degazat cu  $\text{N}_2$  și se adaugă  $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-Tol})_3]_2$  (160 mg, 0,2 mmol, 0,05 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la  $110^{\circ}\text{C}$  peste noapte, este stins adăugând apă, se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 50/50) pentru a obține NBoc-arilpiperazina așteptată. LCMS: MW (calculat): 472; m/z MW (observat): 473 (M+H).

Etapa iii): 5-((S)-2-Metil-piperazin-1-il)-1H-indol

La o soluție de NBoc-arilpiperazină (370 mg, 0,79 mmol, 1 echiv.) în DCM (30 ml) se adaugă TFA (3 ml). Amestecul de reacție se menține sub agitare la temperatura camerei peste noapte și este concentrat in vid. Reziduul este preluat în EtOAc și soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub> și se extrage cu EtOAc.

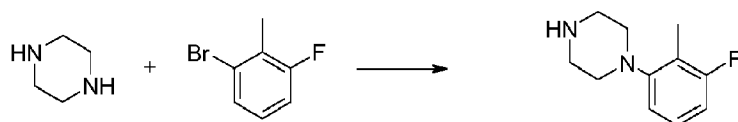
5 Straturile organice combinate se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 215; m/z MW (observat): 216 (M+H).

1.2.2.6. Metoda A7: reacția Buchwald cu NH-piperazină



Un balon de sticlă este încărcat cu derivat bromurataril (1 echiv.), piperazină (4-6 echiv.), BINAP (0,06-0,22 echiv.), NaOtBu (1,4-2,5 echiv.) și toluen. Amestecul de reacție este degazat cu N<sub>2</sub> și se adaugă Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0,03-0,11 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 100-110°C pentru 2 h-20 h. Amestecul de reacție este extras cu soluție de HCl 1N. Stratul apos este alcalinizat cu soluție de NaOH 2N și se extrage cu EtOAc sau DCM. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă (pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sau MgSO<sub>4</sub> anhidru), se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține arilpiperazina așteptată folosită fără purificare suplimentară.

20 Sinteza ilustrativă a Int 266



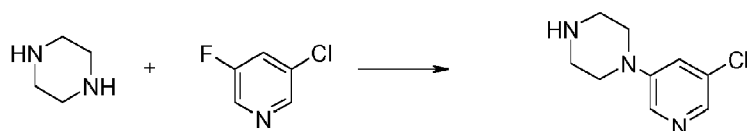
25 Un balon de sticlă este încărcat cu 1-brom-3-fluor-2-metil-benzen (189 mg, 1 mmol, 1 echiv.), piperazină (517 mg, 6 mmol, 6 echiv.), BINAP (37 mg, 0,06 mmol, 0,06 echiv.), NaOtBu (135 mg, 1,4 mmol, 1,4 echiv.) și toluen (2 ml). Amestecul de reacție este degazat cu N<sub>2</sub> și se adaugă Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (27 mg, 0,03 mmol, 0,03 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 110°C peste noapte. Amestecul de reacție este extras cu soluție de HCl 1N. Stratul apos este alcalinizat cu soluție de NaOH 2N și se extrage cu DCM. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 194; m/z MW (observat): 195 (M+H).

35 1.2.2.7. Metoda A8 : SNAr cu NH-piperazină



40 O fiolă este încărcată cu derivat arilfluorură (1 echiv.), piperazină (2-8 echiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,5-2,6 echiv.) și un solvent (dioxan, DMSO). Amestecul de reacție este încălzit la 100°C pentru 1-3 zile, este diluat cu apă și se extrage cu EtOAc sau DCM. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă (pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sau MgSO<sub>4</sub> anhidru), se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține arilpiperazina așteptată folosită fără purificare suplimentară.

45 Sinteza ilustrativă a Int 269

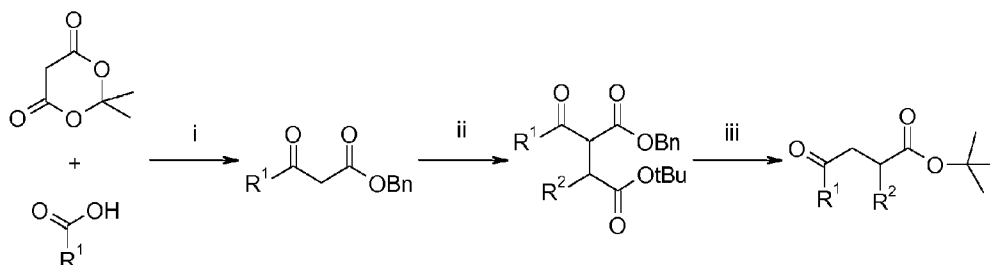


50 O fiolă este încărcată cu 3-clor-5-fluor-piridină (195 mg, 1,5 mmol, 1 echiv.), piperazină (1,03

g, 12,0 mmol, 8 echiv.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (553 mg, 4,0 mmol, 2,6 echiv.) și un solvent, respectiv dioxan anhidru (5 ml). Amestecul de reacție este încălzit la 100°C pentru 3 zile, este diluat cu apă și se extrage cu DCM. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 198; m/z MW (observat): 198-200 (M+H).

### 1.2.3. Metode generale C: Prepararea cetoesterului

#### 1.2.3.1. Metoda C1 : de la acid Meldrum



##### Etapa i)

La o soluție de acid carboxilic (1 echiv.) în DCM la 0°C în atmosferă de N<sub>2</sub> se adaugă în porții DMAP (1,5 echiv.), apoi 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-dionă (1,1 echiv.), apoi EDC.HCl (1,2 echiv.). După 10 min la 0°C, amestecul de reacție este încălzit la temperatura camerei și se menține sub agitare pentru 4 h. Amestecul de reacție este stins cu o soluție de KHSO<sub>4</sub> 5%. Faza apoasă este extrasă cu DCM, straturile organice combinate sunt spălate cu o soluție de KHSO<sub>4</sub> 5%, apă și saramură, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Acest reziduu este preluat in toluen anhidru și se adaugă alcool benzilic (1,1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 120°C pentru 16 h până la 20 h, este concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține β-cetoesterul așteptat.

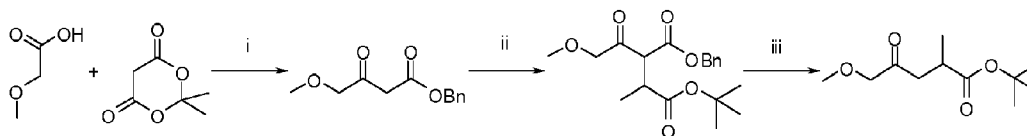
##### Etapa ii)

La o soluție de β-cetoester (1 echiv.) în MEK se adaugă K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 echiv.), NaI (0,1 echiv.) și derivat de brom (1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 90°C pentru 6 h până la 16 h și este răcit la temperatura camerei. Se adaugă apă, amestecul de reacție este acidulat la pH 8 și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Reziduu este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține γ-cetoesterul așteptat.

##### Etapa iii)

La o soluție de γ-cetoester (1 echiv.) in MeOH (sau EtOH) se adaugă Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,01 echiv.) și ciclohexenă (10-50 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 70-80°C pentru 19 h. Amestecul de reacție este filtrat pe Celpure® P65 și filtratul este concentrat in vid. Reziduu este folosit ca atare sau este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține γ-cetoesterul așteptat.

#### Sinteza ilustrativă a Int 158



##### Etapa i) Esterul benzilic al acidului 4-metoxi-3-oxo-butiric

La o soluție de acid metoxi-acetic (5,11 ml, 0,067 mol, 1 echiv.) in DCM (160 ml) la 0°C în atmosferă de N<sub>2</sub> se adaugă în porții DMAP (12,21 g, 0,100 mol, 1,5 echiv.), apoi 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-dionă (10,56 g, 0,073 mol, 1,1 echiv.), apoi EDC.HCl (15,32 g, 0,080 mol, 1,2 echiv.). După 10 min la 0°C, amestecul de reacție este încălzit la temperatura camerei și se menține sub agitare pentru 4 h. Amestecul de reacție este stins cu o soluție de KHSO<sub>4</sub> 5%. Faza apoasă este extrasă cu DCM, straturile organice combinate sunt spălate cu o soluție de KHSO<sub>4</sub> 5%, apă și saramură, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Acest reziduu este preluat in toluen anhidru

(220 ml) și se adaugă alcool benzilic (7,59 ml, 0,073 mol, 1,1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 120°C pentru 16 h, este concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM 100%) pentru a obține β-cetoesterul așteptat. LCMS: MW (calculat): 222; m/z MW (observat): 245,3 (M+Na)

5

Etapa ii) Esterul 4-terț-butilic și esterul 1-metilic al acidului 2-(2-metoxi-acetil)-3-benzil-succinic

La o soluție de β-cetoester (8,96 g, 0,040 mol, 1 echiv.) în MEK (120 ml) se adaugă K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11,14 g, 0,081 mol, 2 echiv.), NaI (0,6 g, 0,004 mol, 0,1 echiv.) și ester terț-butilic al acidului 2-brom-propionic (6,69 ml, 0,040 mol, 1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 90°C pentru 6 h și este răcit la temperatura camerei. Se adaugă apă, amestecul de reacție este acidulat la pH 8 și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 50/50) pentru a obține γ-cetoesterul așteptat. LCMS: MW (calculat): 350; m/z MW (observat): 373,4 (M+Na)

15

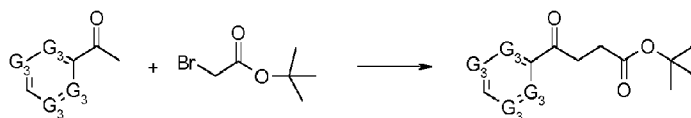
Etapa iii): Esterul terț-butilic al acidului 5-metoxi-2-metil-4-oxo-pentanoic

La o soluție de γ-cetoester (6,42 g, 0,018 mol, 1 echiv.) în MeOH se adaugă Pd(OH)<sub>2</sub>/C (0,642 g, 0,002 mol, 0,01 echiv.) și ciclohexenă (93 ml, 0,916 mol, 50 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 70°C pentru 19 h. Amestecul de reacție este filtrat pe Celpure® P65, spălat cu MeOH și filtratul este concentrat in vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 70/30) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 216; m/z MW (observat): 239,3 (M+Na).

20

#### 1.2.3.2. Metoda C2 : cu bromacetat de tert-butil

25



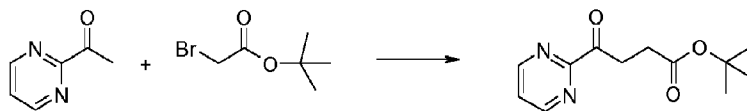
G3=C sau N

La o soluție de derivat acetil (1 echiv.) în THF și DMPU, la 0°C în atmosferă de N<sub>2</sub> se adaugă LiHMDS (soluție 1M în THF, 1,2 echiv.) prin picurare. După 15 min la 0°C, se adaugă prin picurare bromacetat de tert-butil (1,5 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la 0°C pentru 3 h. Amestecul de reacție este stins cu o soluție saturată de NH<sub>4</sub>Cl, stratul organic este separat și stratul apos este extras cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel conduce la γ-cetoesterul așteptat.

35

Sinteza ilustrativă a Int 141

40

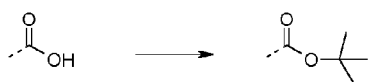


45

La o soluție de 2-acetil pirimidină (2 g, 16,38 mmol, 1 echiv.) în THF și DMPU la 0°C în atmosferă de N<sub>2</sub> se adaugă LiHMDS (soluție 1M în THF, 19,6 ml, 19,65 mmol, 1,2 echiv.) prin picurare. După 15 min la 0°C, se adaugă prin picurare bromacetat de tert-butil (3,96 ml, 24,56 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la 0°C pentru 3 h. Amestecul de reacție este stins cu o soluție saturată de NH<sub>4</sub>Cl, stratul organic este separat și stratul apos este extras cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 80/20 până la 50/50) conduce la produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 236; m/z MW (observat): 237 (M+H).

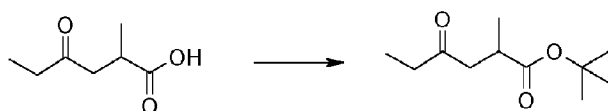
50

#### 1.2.3.3. Metoda C3: esterificarea



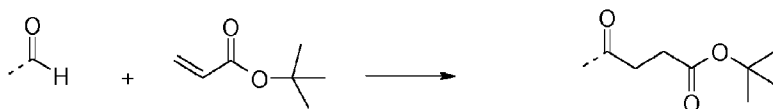
- 5 Un balon de sticlă rezistent la presiune este încărcat cu acid carboxilic (1 echiv.), DCM și H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrat (0,1 echiv.). Balonul este închis și cântărit ca atare. Este apoi răcit la -45°C, este deschis și se barbotază izobutenă prin amestecul de reacție rece pentru aproximativ 5 min. Balonul este închis și cântărit. Procedura este repetată până când se obține greutatea de izobutenă așteptată (5 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 4 zile, apoi balonul este răcit la -45°C înainte de a fi deschis. Se adaugă în porții o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub> și se menține sub amestecare viguroasă timp de 30 min. Este separat stratul organic; stratul apos este extras cu DCM. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru și se concentrează in vid (cu un vid minim de 50 mbar) pentru a obține γ-cetoesterul așteptat.

- 15 Sinteza ilustrativă a Int 171



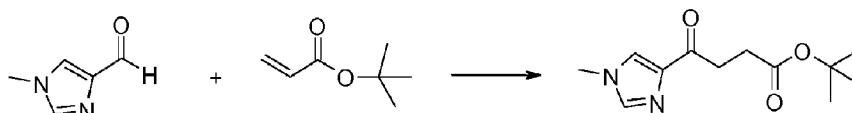
- 20 Un balon de sticlă rezistent la presiune este încărcat cu acid 2-metil-4-oxo-hexanoic (Kato și colab., 2003) (7,3 g, 50,6 mmol, 1 echiv.), DCM (40 ml) și H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrat (270 μl, 5,06 mmol, 0,1 echiv.). Balonul este închis și cântărit ca atare. Este apoi răcit la -45°C, este deschis și se barbotază izobutenă prin amestecul de reacție rece pentru aproximativ 5 min. Balonul este închis și cântărit (11 g de izobutenă este condensată). Procedura este repetată până când este obținută greutatea așteptată de izobutenă (14,2 g, 253,2 mmol, 5 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 4 zile, apoi balonul este răcit la -45°C înainte de a fi deschis. Se adaugă în porții o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub> și se menține sub amestecare viguroasă timp de 30 min. Este separat stratul organic; stratul apos este extras cu DCM. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru și se concentrează in vid (cu un vid minim de 50 mbar) pentru a obține produsul așteptat.

#### 1.2.3.4. Metoda C4 : reacția Stetter



- 35 O fiolă este încărcată cu aldehydă (1 echiv.), acrilat de ester tert-butilic (1 echiv.), P(Bu)<sub>3</sub> (1echiv.) și THF anhidru. Fiola este închisă și este încălzită la 70°C pentru 2 h până la 16 h. Amestecul de reacție este porționat între EtOAc și apă. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține γ-cetoesterul așteptat după purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel.

#### Sinteza ilustrativă a Int 181

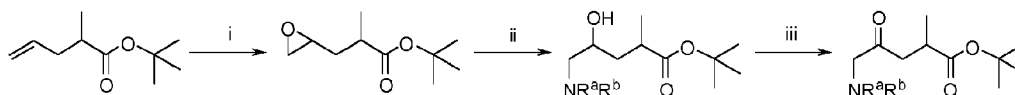


- 45 La o soluție de 1-metil-1H-imidazol-4-carbaldehydă (1g, 9,1 mmol, 1,1 echiv.) în THF (12 ml) se adaugă P(Bu)<sub>3</sub> (2,16 ml, 8,7 mmol, 1,05 echiv.) și amestecul de reacție este încălzit la 50°C pentru 5 min. Se adaugă acrilat de ester tert-butilic (1,2 ml, 8,3 mmol, 1 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la 80°C pentru 3h. Se adaugă acrilat de ester tert-butilic (0,3 ml, 0,25 echiv.) și

acest proces (încălzire 3h și adăugare de acrilat de ester tert-butilic) este repetat până când nu se mai observă vreo modificare prin TLC (EtOAc) și UPLC/MS. Amestecul de reacție este concentrat în vid și reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 0/100) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 238; m/z MW (observat): 239 (M+H).

5

#### 1.2.3.5. Metoda C5 : prin deschiderea epoxidului



10

##### Etapa i)

La o soluție de alchenă (1echiv.) în DCM la 0°C se adaugă m-CPBA (1,5 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte. Precipitatul alb este filtrat și spălat cu DCM. Filtratul este spălat cu o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru și se concentrează în vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține epoxidul așteptat.

15

##### Etapa ii)

Un tub care poate fi închis este încărcat cu epoxid (1 echiv.), EtOH și amină secundară (1,5 echiv.). După încălzire la reflux pentru 3 h și 30 min, amestecul de reacție este concentrat în vid. Reziduul este preluat în DCM, spălat cu o soluție saturată de NH<sub>4</sub>Cl, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează în vid pentru a obține aminoalcoolul așteptat folosit în etapa următoare fără purificare suplimentară.

20

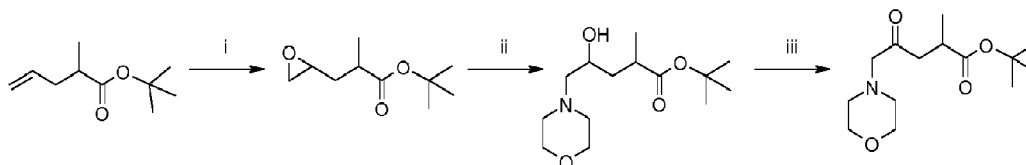
##### Etapa iii)

Un balon cu două gâturi, în atmosferă de N<sub>2</sub>, este încărcat cu DCM anhidru și (COCl)<sub>2</sub> (1,1 echiv.). Amestecul de reacție este răcit la -70°C, se adaugă prin picurare o soluție de DMSO (2,4 echiv.) în DCM anhidru și amestecul de reacție este menținut sub agitare la -70°C/-60°C pentru 45 min. Se adaugă prin picurare o soluție de aminoalcool (1echiv.) în DCM anhidru și amestecul de reacție este menținut sub agitare pentru 1 h la -60°C. Se adaugă prin picurare Et<sub>3</sub>N (5 echiv.). Amestecul de reacție se menține sub agitare la -40°C pentru 30 min, apoi se încălzește la temperatura camerei și se menține sub agitare peste noapte. Se adaugă apă, este separat stratul organic și spălat cu saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru și se concentrează în vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține  $\gamma$ -cetoesterul așteptat.

30

35

Sinteza ilustrativă a Int 188



40

##### Etapa i) Esterul terț-butilic al acidului 2-metil-3-oxiranil-propionic

La o soluție de Int 148 (2 g, 11,8 mmol, 1echiv.), în DCM (20 ml) la 0°C, se adaugă m-CPBA (3,05 g, 17,7 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte. Precipitatul alb este filtrat și spălat cu DCM. Filtratul este spălat cu o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru și se concentrează în vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 80/20) pentru a obține epoxidul așteptat.

45

##### Etapa ii) Esterul terț-butilic al acidului 4-hidroxi-2-metil-5-morfolin-4-il-pentanoic

Un tub care poate fi închis este încărcat cu epoxidul obținut în etapa anterioară (0,19 g, 1,02 mmol, 1 echiv.), EtOH (3 ml) și morfolină (0,134 ml, 1,53 mmol, 1,5 echiv.). După încălzire la reflux pentru 3 h și 30 min, amestecul de reacție este concentrat în vid. Reziduul este preluat în DCM, spălat cu o soluție saturată de NH<sub>4</sub>Cl, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează în vid pentru a obține aminoalcoolul așteptat folosit în etapa următoare fără purificare suplimentară.

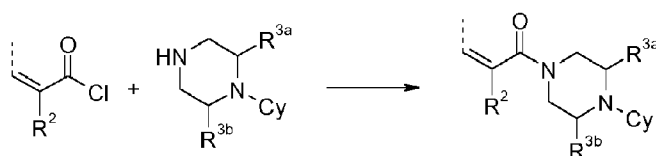
50

Etapa iii) Esterul terț-butilic al acidului 2-metil-5-morfolin-4-il-4-oxo-pentanoic

Un balon cu două gâturi, în atmosferă de N<sub>2</sub>, este încărcat cu DCM anhidru (5 ml) și (COCl)<sub>2</sub> (0,153 ml, 1,81 mmol, 1,1 echiv.). Amestecul de reacție este răcit la -70°C, se adaugă prin picurare o soluție de DMSO (0,281 ml, 3,96 mmol, 2,4 echiv.) în DCM anhidru (0,5 ml) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la -70°C/-60°C pentru 45 min. Se adaugă prin picurare o soluție de aminoalcool obținut în etapa anterioară (0,450 g, 1,65 mmol, 1echiv.) în DCM anhidru (2 ml) și amestecul de reacție este menținut sub agitare pentru 1 h la -60°C. Se adaugă prin picurare Et<sub>3</sub>N (1,19 ml, 8,24 mmol, 5 echiv.). Amestecul de reacție se menține sub agitare la -40°C pentru 30 min, apoi se încălzește la temperatura camerei și se menține sub agitare peste noapte. Se adaugă apă, este separat stratul organic și spălat cu saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru și se concentrează în vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/acteonă 90/10) pentru a obține produsul așteptat.

1.2.4. Metoda generală D: prepararea cetoamidă

1.2.4.1. Metoda D1: prepararea acrilamidei

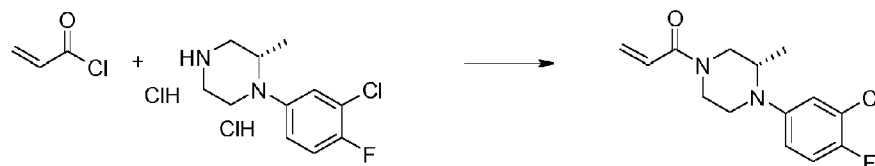


1.2.4.1,1 Metoda D1a:

La o soluție de piperazină (1 echiv.) în EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> saturat apos (2/1, vol./vol.) la 0°C se adaugă prin picurare derivat clorură de acriloil (1,1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 0°C pentru 30 min, apoi la temperatura camerei pentru 1 h. Este separat stratul organic. Stratul apos este extras cu EtOAc și straturile organice combinate sunt spălate cu apă, saramură și se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează în vid pentru a obține acrilamida așteptată (folosită ca atare sau purificată prin cromatografie rapidă pe silicagel).

Sinteza ilustrativă a Int 006

30

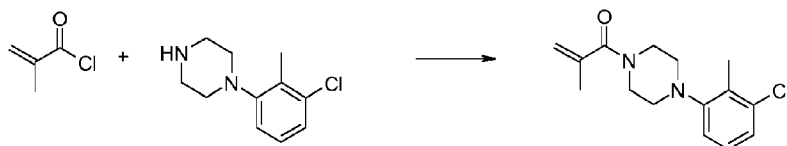


La o soluție de diclorhidrat de (S)-1-(3-clor-4-fluor-fenil)-2-metil-piperazină (2 g, 6,63 mmol, 1 echiv.) în EtOAc/NaHCO<sub>3</sub> saturat apos (60 ml/30mL) la 0°C se adaugă prin picurare clorură de acriloil (0,595 ml, 7,29 mmol, 1,1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 0°C pentru 30 min, apoi la temperatura camerei pentru 1 h. Este separat stratul organic. Stratul apos este extras cu EtOAc și straturile organice combinate sunt spălate cu apă, saramură și se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează în vid pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 283; m/z MW (observat): 283-285 (M+H).

1.2.4.1,2 Metoda D1b

La o soluție de piperazină (1 echiv.) și Et<sub>3</sub>N (1,5 echiv.) în DCM la 0°C se adaugă prin picurare derivatul clorură de acriloil (1,5 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 0°C pentru 1 h și este lăsat să ajungă la temperatura camerei. Se adaugă apă și DCM și este separat stratul organic. Stratul apos este extras cu DCM, straturile organice combinate sunt spălate cu saramură și se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează în vid pentru a obține acrilamida așteptată după purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel.

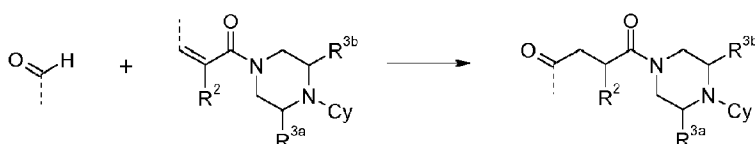
Sinteza ilustrativă a Int 009



- 5 La o soluție de 1-(3-clor-2-metil-fenil)-piperazină (2,06 g, 9,8 mmol, 1 echiv.) și Et<sub>3</sub>N (1,5 ml, 14,7 mmol, 1,5 echiv.) în DCM la 0°C se adaugă prin picurare clorură de 2-metil-acriiloil (2,05 ml, 14,7 mmol, 1,5 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 0°C pentru 1h și este lăsat să ajungă la temperatura camerei. Se adaugă apă și DCM, este separat stratul organic. Stratul apos este extras cu DCM, straturile organice combinate sunt spălate cu saramură și se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH, 100/0 până la 90/10) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 279; m/z MW (observat): 279-281 (M+H).

#### 1.2.4.2. Metoda D2: reacția Stetter

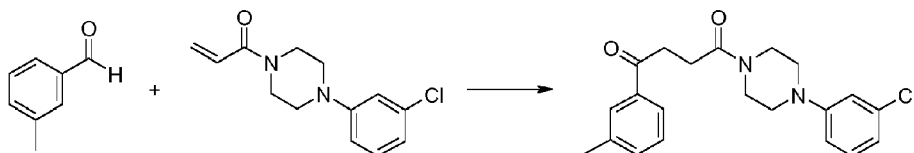
15



##### 1.2.4.2.1 Metoda D2a (P(Bu)<sub>3</sub>)

- 20 O fiolă este încărcată cu aldehydă (1 echiv.), acrilamidă (0,95 echiv.), P(Bu)<sub>3</sub> (1 echiv.) și THF anhidru. Fiolă este închisă și este încălzită la 70°C pentru 2h până la 3h. Amestecul de reacție este porționat între EtOAc și apă. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține γ-cetoamida așteptată după purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel.

- 25 Sinteza ilustrativă a Int 095

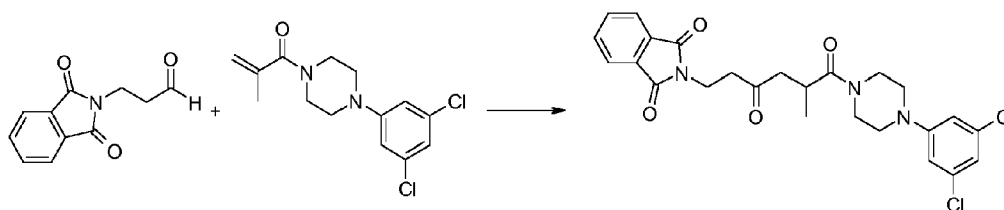


- 30 O fiolă este încărcată cu 3-metil-benzaldehidă (0,141 ml, 1,2 mmol, 1 echiv.), Int 005 (0,300 g, 1,2 mmol, 1 echiv.), P(Bu)<sub>3</sub> (0,242 ml, 1,2 mmol, 1 echiv.) și THF anhidru (2 ml). Fiolă este închisă și este încălzită la 70°C pentru 2h. Se mai adaugă P(Bu)<sub>3</sub> (15 μl, 0,05 echiv.) și 3-metil-benzaldehidă (10 μl, 0,1 echiv.) și fiolă este închisă și este încălzită la 80°C pentru 2h. Amestecul de reacție este porționat între EtOAc și apă. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, de la 100/0 până la 0/100) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 370; m/z MW (observat): 371-373 (M+H).

##### 40 1.2.4.2.2 Metoda D2b (catalizator Rh)

- O fiolă este încărcată cu tetrafluorborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodiu(I) (0,10 echiv.), 1,4-bis(difenilfosfino)butan (0,10 echiv.), DCM anhidru și se închide cu un septum. Balonul este evacuat și reumplut cu H<sub>2</sub> (de 3 ori) și amestecul de reacție este menținut sub agitare în atmosferă de H<sub>2</sub>. După 3h, volatilele sunt îndepărtate cu un curent de azot. Reziduul este combinat cu acrilamidă (1 echiv.), aldehydă (1,5 echiv.) și 1,2-diclorețan într-o fiolă în atmosferă de N<sub>2</sub>. fiolă este închisă cu un capac și este încălzită la 100°C. După 16h, amestecul este concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține γ-cetoamida așteptată.

Sinteza ilustrativă a Int 021



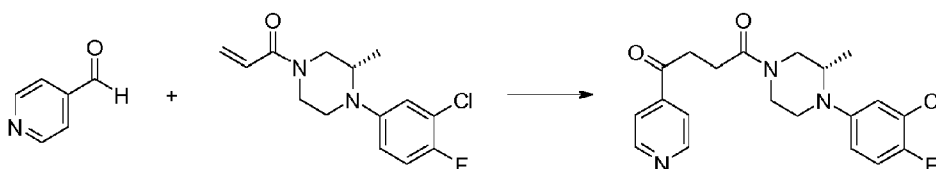
- 5 O fiolă este încărcată cu tetrafluorborat de bis(1,5-ciclooctadien)rodiu(I) (0,054 g, 0,132 mmol, 0,10 echiv.), 1,4-bis(difenilfosfino)butan (0,056 g, 0,132 mmol, 0,10 echiv.), DCM anhidru (2 ml) și se închide cu un septum. Balonul este evacuat și reumplut cu H<sub>2</sub> (de 3 ori) și amestecul de reacție este menținut sub agitare în atmosferă de H<sub>2</sub>. După 3h, volatilele sunt îndepărtate cu un curent de azot. Reziduul este combinat cu Int 001 (0,397 g, 1,328 mmol, 1 echiv.), 3-(1,3-dioxo-1,3-dihidroizindol-2-il)-propion-aldehidă (0,406 g, 2,00 mmol, 1,5 echiv.) și 1,2-diclorețan (2 ml) într-o fiolă în atmosferă de N<sub>2</sub>. Fiola este închisă cu un capac și este încălzită la 100°C. După 2 zile, amestecul este concentrat in vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 0/100, apoi DCM/MeOH, 90/10) pentru a obține Int 021. LCMS: MW (calculat): 502; m/z MW (observat): 502-504 (M+H).

15

## 1.2.4.2.3 Metoda D2c (NaCN)

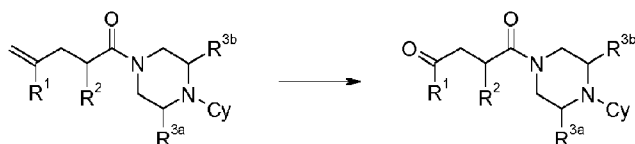
- O fiolă este încărcată cu aldehidă (3 echiv.) și DMF anhidru. Se adaugă NaCN (1,5 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 5 min. Se adaugă o soluție de acrilamidă (1 echiv.) în DMF anhidru, fiola este închisă și este încălzită la 120°C pentru 3 h și 30 min și este răcită la temperatura camerei. Se adaugă o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub> și apă la amestecul de reacție, după care se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează in vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține  $\gamma$ -cetoamida așteptată.

- 25 Sinteza ilustrativă a Int 060



- 30 O fiolă este încărcată cu piridin-4-carbaldehidă (0,227 g, 2,12 mmol, 3 echiv.) și DMF anhidru (4 ml). Se adaugă NaCN (0,052 g, 1,06 mmol, 1,5 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 5 min. Se adaugă o soluție de Int 006 (0,200 g, 0,71 mmol, 1 echiv.) în DMF anhidru (2 ml), fiola este închisă și este încălzită la 120°C pentru 3 h și 30 min și este răcită la temperatura camerei. Se adaugă o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub> și apă la amestecul de reacție, după care se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează in vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH, 100/0 până la 98/2) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 390; m/z MW (observat): 390-392 (M+H).

- 40 1.2.4.3. Metoda D4 : Scindare oxidativă

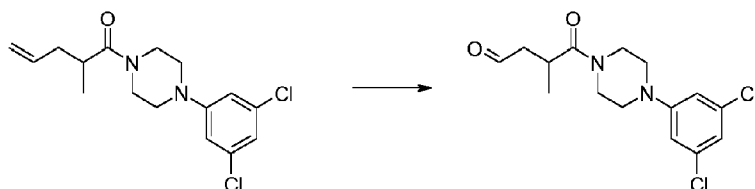


- 45 O fiolă este încărcată cu alchenă (1 echiv.), un amestec de dioxan/apă sau THF/apă și OsO<sub>4</sub> (0,01-0,06 echiv.). După 15 min, se adaugă NaIO<sub>4</sub> (2-4 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 2h până la 20h, se combină cu apă sau o soluție de NaHSO<sub>3</sub> și se extrage cu DCM. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe

MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține  $\gamma$ -cetoamida așteptată.

Sinteza ilustrativă a Int 055

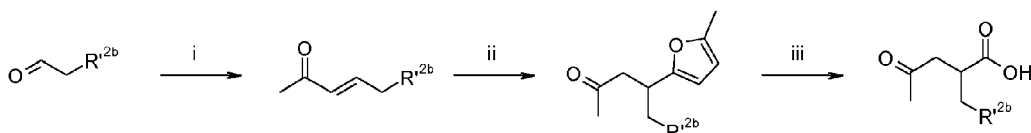
5



O fiolă este încărcată cu alchenă Int 124 (4,95 g, 15,1 mmol, 1 echiv.), un amestec de dioxan (100 ml) și apă (20 ml) și OsO<sub>4</sub> (2,5 % în greutate în t-BuOH, 2,8 ml, 223 mmol, 0,015 echiv.). După 15 min, se adaugă prin picurare o soluție de NaIO<sub>4</sub> (6,61 g, 30,9 mmol, 2 echiv.) în apă (150 ml), timp de 10 minute și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte, se combină cu apă (600 ml) și se extrage cu CHCl<sub>3</sub> (250 ml). Stratul organic este spălat cu saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluant cu EtOAc/DCM, 20/80) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 329; m/z MW (observat): 329-331 (M+H).

1.2.4.4. Metoda D5 : prin oxidarea furanului

20



Etapa i)

La o soluție de fosfonat (1,1 echiv.) în EtOH se adaugă K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 2h înainte de a se adăuga aldehida (1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei (1h până la 3h), este diluat cu EtOAc și este filtrat pe Celpure® P65. Filtratul este concentrat în vid. Reziduul este preluat în EtOAc și spălat cu o soluție saturată de NH<sub>4</sub>Cl, o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, saramură și se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține  $\alpha,\beta$ -cetona nesaturată așteptată.

30

Etapa ii)

La o soluție de  $\alpha,\beta$ -cetona nesaturată obținută în etapa anterioară (1 echiv.) în MeOH anhidru se adaugă PdCl<sub>2</sub> (0,1 echiv.) și 2-metilfuran (2 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 3h până la 24h, este diluat cu EtOAc și este filtrat pe Celpure® P65. Filtratul este concentrat în vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține cetona așteptată.

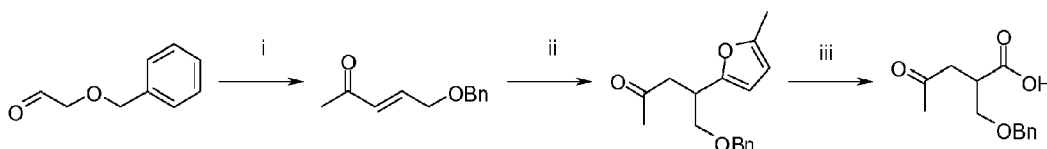
35

Etapa iii)

La o soluție de cetona obținută în etapa anterioară (1 echiv.) în heptan/EtOAc/apă (1/3/4) se adaugă NaIO<sub>4</sub> (7 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare pentru 10 min, apoi se adaugă RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O (0,02 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare pentru 30 min până la 1h și 30 min, este filtrat pe Celpure® P65, spălat cu MeCN și filtratul este concentrat în vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține  $\gamma$ -cetoacidul așteptat.

45

Sinteza ilustrativă a Int 138



## Etapa i)

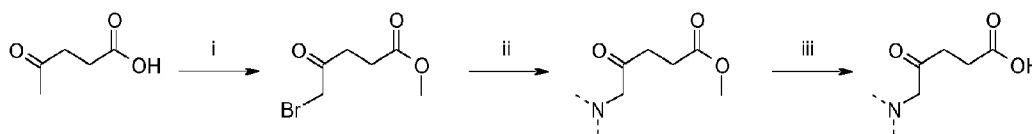
La o soluție de fosfonat (14,22 g, 73,24 mmol, 1,1 echiv.) în EtOH (150 ml) se adaugă K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (11 g, 79,90 mmol, 1,2 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 2h înainte de a se adăuga benziloxi-acetaldehidă (10 g, 66,59 mmol, 1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 3h, este diluat cu EtOAc și este filtrat pe Celpure® P65. Filtratul este concentrat in vid. Reziduul este preluat în EtOAc și spălat cu o soluție saturată de NH<sub>4</sub>Cl, o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, saramură și se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 80/20) pentru a obține  $\alpha,\beta$ -cetona nesaturată așteptată.

## Etapa ii)

La o soluție de  $\alpha,\beta$ -cetonă nesaturată obținută în etapa anterioară (8,7 g, 45,73 mmol, 1 echiv.) în MeOH anhidru (183 ml) se adaugă PdCl<sub>2</sub> (0,811 g, 0,457 mmol, 0,1 echiv.) și 2-metilturan (8,25 ml, 91,46 mmol, 2 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 3h, este diluat cu EtOAc și este filtrat pe Celpure® P65. Filtratul este concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 85/15) pentru a obține cetona așteptată.

## Etapa iii)

La o soluție de cetonă obținută în etapa anterioară (1g, 3,67 mmol, 1 echiv.) în heptan/EtOAc/apă (6 ml/18 ml/24 ml) se adaugă NaIO<sub>4</sub> (5,48 g, 25,69 mmol, 7 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare pentru 10 min, apoi se adaugă RuCl<sub>3</sub>·3H<sub>2</sub>O (0,019 g, 0,073 mmol, 0,02 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare pentru 1h și 15 min, este filtrat pe Celpure® P65, spălat cu MeCN și filtratul este concentrat in vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH, 98/2 până la 95/5) pentru a obține produsul așteptat (de păstrează la 4°C).

1.2.4.5. Metoda D6: prin  $\alpha$ -brom cetonă

## Etapa i)

La o soluție de acid levulinic (1 echiv.) în MeOH, se adaugă brom (1 echiv.) prin picurare. Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte și se concentrează în vid. Reziduul este porționat între apă și Et<sub>2</sub>O, pH-ul este corectat la 8 folosind o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>. După extracție cu Et<sub>2</sub>O, straturile organice combinate se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține derivatul cu brom așteptat as un metilester.

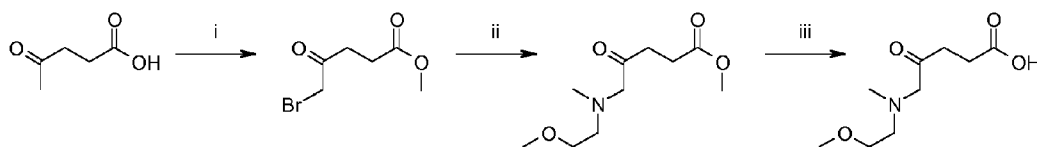
## Etapa ii)

La o soluție de derivat cu brom obținut în etapa anterioară (1 echiv.) în MeOH se adaugă Et<sub>3</sub>N (0 sau 1 echiv.) și amină secundară (1 până la 2 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 30 până la 120 min și se concentrează in vid. Reziduul este folosit ca atare sau este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține derivatul aminoester așteptat.

## Etapa iii)

Aminoesterul obținut în etapa anterioară (1 echiv.) este încălzit la 80°C cu un exces de soluție 1M de NaOH pentru 2 până la 3h. După hidroliza completă (urmată de HPLC/MS), amestecul de reacție este acidulat și evaporat la sec și aminoacidul brut este folosit ca atare în etapa următoare sau este triturat în DMF pentru a îndepărta sărurile.

Sinteza ilustrativă a Int 130



Etapa i): Esterul metilic al acidului 5-brom-4-oxo-pentanoic

- 5 La o soluție de acid levulinic (5 g, 43,1 mmol, 1 echiv.) în MeOH (103 ml), în atmosferă de N<sub>2</sub>, se adaugă prin picurare brom (2,2 ml, 43,1 mmol, 1 echiv.). Soluția rezultată este menținută sub agitare la temperatura camerei peste noapte și se concentrează în vid. Reziduul este porționat între apă și Et<sub>2</sub>O, pH-ul este corectat la 8 folosind o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>. După extracție cu Et<sub>2</sub>O, straturile organice combinate se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu izo-hexan/EtOAc, 100/0 până la 50/50) pentru a obține derivatul cu brom așteptat ca un ester metilic.

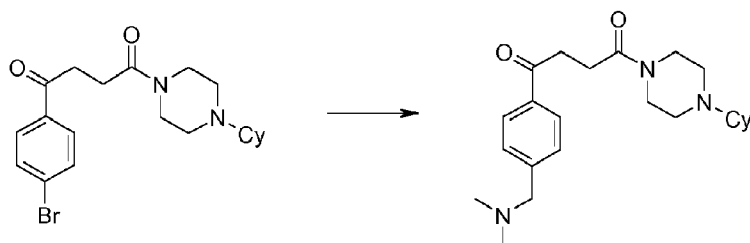
Etapa ii): Esterul metilic al acidului 5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-oxo-pentanoic

- 15 La o soluție de derivat cu brom obținut în etapa anterioară (1g, 4,78 mmol, 1 echiv.) în MeOH (12,5 ml) se adaugă Et<sub>3</sub>N (0,670 ml, 4,82 mmol, 1 echiv.) și (2-metoxi-etil)-metil-amină (0,420 ml, 4,83 mmol, 1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 2h și se concentrează în vid. Derivatul aminoester așteptat este folosit ca atare în etapa următoare.

Etapa iii): Acid 5-[(2-metoxi-etil)-metil-amino]-4-oxo-pentanoic

- 20 Aminoesterul obținut în etapa anterioară (1,75 g brute evaluate ca 4,78 mmol, 1 echiv.) este încălzit la 80°C cu un exces de soluție 1M de NaOH (15 ml, 15 mmol, 3echiv.) pentru 2h. După hidroliza completă (urmată de HPLC/MS), amestecul de reacție este acidulat și evaporat la sec și aminoacidul brut este folosit ca atare.

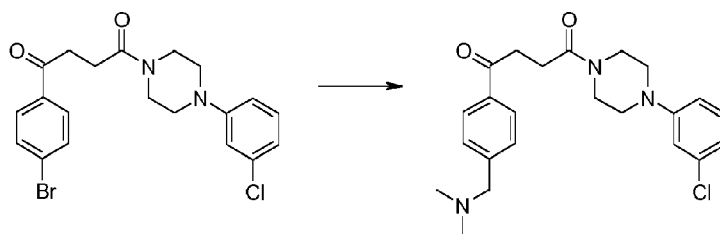
- 25 1.2.4.6. Metoda D7: funcționalizarea cetoamidei prin cuplare Suzuki



- 30 O fiolă este încărcată cu derivat bromuratură (1 echiv.), Xphos (0,06-0,018 echiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,03-0,09 echiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4-5 echiv.), trifluorborat de [(dimetilamoniu)metil] sare zwitterionică (3 echiv.), THF și apă. Amestecul de reacție este încălzit la 80°C până când este determinat sfârșitul reacției prin UPLC/MS (6-8 zile). Se adaugă Xphos, Pd(OAc)<sub>2</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> și trifluorborat de [(dimetilamoniu)metil], sare zwitterionică, la fiecare 24h pentru a atinge un grad de conversie bun. Se adaugă la amestecul de reacție o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, după care se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține γ-cetoamida funcționalizată așteptată.

Sinteza ilustrativă a Int 090

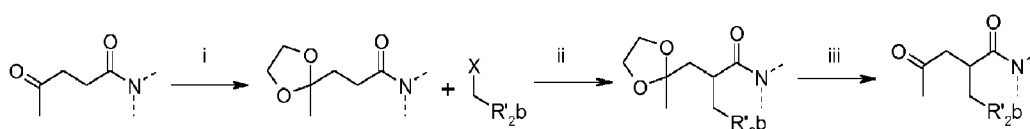
40



O fiolă este încărcată cu Int 118 (300 mg, 0,69 mmol, 1 echiv.), Xphos (59 mg, 0,0124 mmol,

0,018 echiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (14 mg, 0,062 mmol, 0,09 echiv.), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,12g, 3,44 mmol, 5 echiv.), trifluorborat de [(dimetilamoniu)metil] sare zwitterionică (262 mg, 2,07 mmol, 3 echiv.), THF (2,3 ml) și apă (0,6 ml). Amestecul de reacție este încălzit la 80°C pentru 2 zile. Se mai adaugă Xphos (30 mg, 0,0062 mmol, 0,009 echiv.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (7 mg, 0,031 mmol, 0,045 echiv.) și trifluorborat de [(dimetilamoniu)metil] sare zwitterionică (66 mg, 0,52 mmol, 0,75 echiv.) și amestecul de reacție este încălzit la 80°C pentru 24h. Se mai adaugă Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (440 mg, 1,35 mmol, 2 echiv.) și trifluorborat de [(dimetilamoniu)metil] sare zwitterionică (80 mg, 0,63 mmol, 1 echiv.) și amestecul de reacție este încălzit la 80°C pentru 2 zile. Se mai adaugă Xphos (30 mg, 0,0062 mmol, 0,009 echiv.) și Pd(OAc)<sub>2</sub> (7 mg, 0,031 mmol, 0,045 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 3 zile. Se adaugă la amestecul de reacție o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, după care se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/DCM, 1/0 până la 0/1, apoi DCM/MeOH, 100/0 până la 90/10) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 414; m/z MW (observat): 414-416 (M+H).

#### 1.2.5. Metoda generală E: Funcționalizarea $\gamma$ -cetoamidei



##### 20 Etapa i)

Un aparat Dean-Starck este încărcat cu  $\gamma$ -cetoamidă (1 echiv.) în toluen, etilenglicol (1,2 până la 1,4 echiv.) și acid p-toluensulfonic (0,06 până la 0,2 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la reflux pentru 2h până la 4h. Se adaugă o soluție de NaOH 0,1N și EtOAc, este separat stratul organic, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid pentru a obține dioxolanul așteptat. Acest reziduu este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel sau folosit ca atare în etapa următoare.

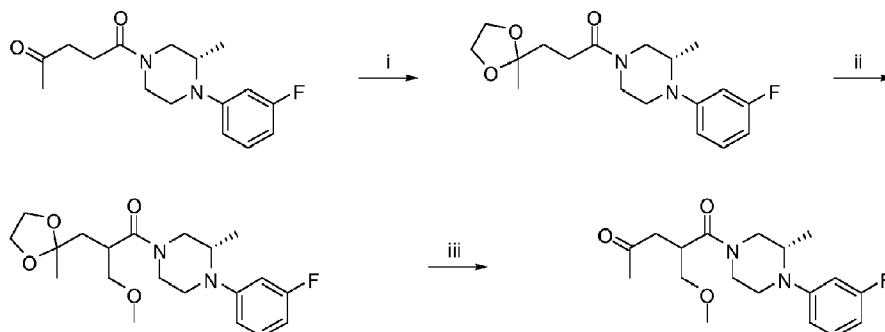
##### Etapa ii)

La o soluție de dioxolan obținut în etapa anterioară (1 echiv.) în THF anhidru, la -78°C, se adaugă prin picurare LDA sau LiHMDS (soluție 2M în THF, 1,1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la -78°C pentru 30 min, apoi la 0°C pentru 10 min, apoi este răcit la -78°C pentru a adăuga prin picurare o soluție de alchil halogenură (1,4 echiv.) în THF anhidru. Amestecul de reacție este lăsat să se încălzească la temperatura camerei și este stins cu o soluție saturată de NH<sub>4</sub>Cl. După evaporarea THF, stratul apos este extras cu EtOAc, straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține dioxolanul funcționalizat așteptat.

##### Etapa iii)

La o soluție de dioxolan funcționalizat obținut în etapa anterioară (1 echiv.) în MeOH se adaugă o soluție apoasă de HCl 6N (6 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 3h, se adaugă la amestecul de reacție o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, după care se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține  $\gamma$ -cetoamida funcționalizată așteptată.

##### 45 Sinteza ilustrativă a Int 066



Etapa i) 1-[(S)-4-(3-Fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propan-1-onă

Un aparat Dean-Starck este încărcat cu Int 122 (1 g, 3,4 mmol, 1 echiv.), toluen (50 ml), etilenglicol (220  $\mu$ l, 3,9 mmol, 1,2 echiv.) și acid p-toluensulfonic (100 mg, 0,58 mmol, 0,17 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la reflux pentru 2h. Se adaugă o soluție de NaOH 0,1N și EtOAc, este separat stratul organic, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid pentru a obține dioxolanul așteptat folosit ca atare în etapa următoare. LCMS: MW (calculat): 336; m/z MW (observat): 337 (M+H).

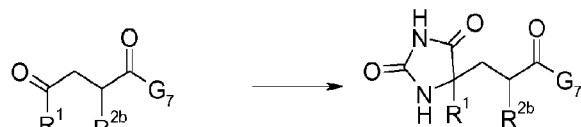
Etapa ii) 1-[(S)-4-(3-Fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoximetil-3-(2-metil-[1,3]dioxolan-2-il)-propan-1-onă

La o soluție de dioxolan obținut în etapa anterioară (380 mg, 1,13 mmol, 1 echiv.) în THF anhidru (30 ml), la -78°C, se adaugă prin picurare LDA (soluție 2M în THF, 0,6 ml, 1,2 mmol, 1,1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la -78°C pentru 30 min, apoi la 0°C pentru 10 min, apoi este răcit la -78°C pentru a adăuga prin picurare o soluție de brommetileter (137  $\mu$ l, 1,5 mmol, 1,4 echiv.) în THF anhidru (5 ml). Amestecul de reacție este lăsat să se încălzească la temperatura camerei și este stins cu o soluție saturată de NH<sub>4</sub>Cl. După evaporarea THF, stratul apos este extras cu EtOAc, straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 50/50) pentru a obține dioxolanul funcționalizat așteptat. LCMS: MW (calculat): 380; m/z MW (observat): 381 (M+H).

Etapa iii) 1-[(S)-4-(3-Fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoximetil-pentan-1,4-dionă

La o soluție de dioxolan funcționalizat obținut în etapa anterioară (190 mg, 0,5 mmol, 1 echiv.) în MeOH (5 ml) se adaugă o soluție apoasă de HCl 6N (0,5 ml, 3 mmol, 6 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 3h, se adaugă la amestecul de reacție o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, după care se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/acetona, 100/0 până la 90/10) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 336; m/z MW (observat): 337 (M+H).

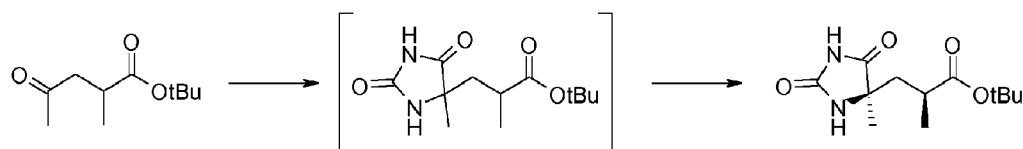
#### 1.2.6. Metoda generală F: reacția Bucherer Bergs



G7=O-Alk1, Alk2-N-Alk3

Un reactor de presiune sau un balon deschis cu fundul rotund echipat cu un condensator este încărcat cu o soluție de (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sau (NH<sub>4</sub>)HCO<sub>3</sub> (8-12 echiv.) în apă. Se adaugă în porții KCN (2 până la 4 echiv.), apoi se adaugă o soluție de  $\gamma$ -cetoester sau  $\gamma$ -cetoamidă (1 echiv.) în EtOH. Vasul este închis și este încălzit la 60-90°C pentru 1h până la 2 zile. Amestecul de reacție este răcit la temperatura camerei, se combină cu apă și se extrage cu AcOEt sau CHCl<sub>3</sub>/nBuOH 10%. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă (pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> sau MgSO<sub>4</sub> anhidru), se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul este recristalizat sau purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține derivatul hidantoină așteptat.

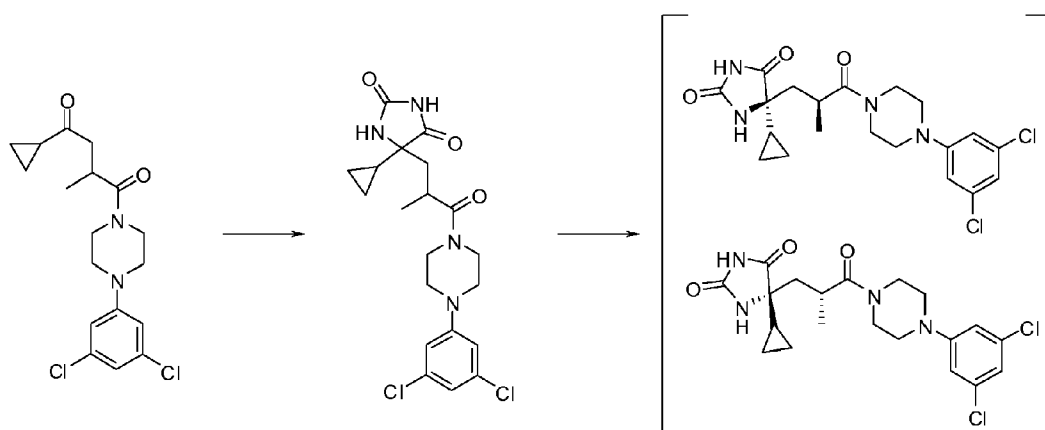
Sinteza ilustrativă a (R)-5-metil-5-((S)-2-metil-3-oxo-butil)-imidazolidin-2,4-dionă + (S)-5-metil-5-((R)-2-metil-3-oxo-butil)-imidazolidin-2,4-dionă



Un reactor de presiune este încărcat cu o soluție de  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (79,4g, 0,826 mol, 8 echiv.) în apă (400 ml). Se adaugă în porții KCN (20g, 0,307 mol, 3 echiv.), apoi se adaugă o soluție de  $\gamma$ -cetoester (19,15 g, 0,103 mol, 1 echiv.) în EtOH (400 ml). Vasul este închis și este încălzit la 90°C peste noapte. Amestecul de reacție este răcit la temperatura camerei, se combină cu apă și se extrage cu  $\text{CHCl}_3/\text{nBuOH}$  10%. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe  $\text{MgSO}_4$  anhidru, se filtrează, se concentrează in vid.

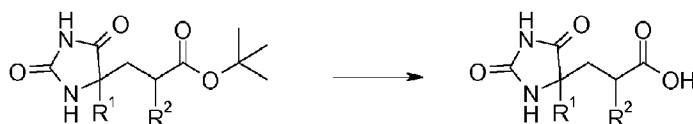
Reacția de mai sus este efectuată de două ori și cele două reziduuri brute sunt puse împreună pentru recristalizare. Un balon de sticlă este încărcat cu cele două reziduuri brute, se adaugă EtOH (250 ml) și amestecul de reacție este încălzit la reflux. Când dizolvarea este completă, amestecul de reacție este lăsat să se răcească la temperatura camerei pentru 2 zile, este filtrat și solidul cristalin este combinat cu EtOH (200 ml), este încălzit la reflux, este răcit la temperatura camerei peste noapte și este filtrat pentru a obține hidantoina așteptată ca un amestec racemic trans-Me (LCMS: > 99% de, MW (calculat): 256; m/z MW (observat): 257 (M+H)).

Sinteza ilustrativă a Compusului 172



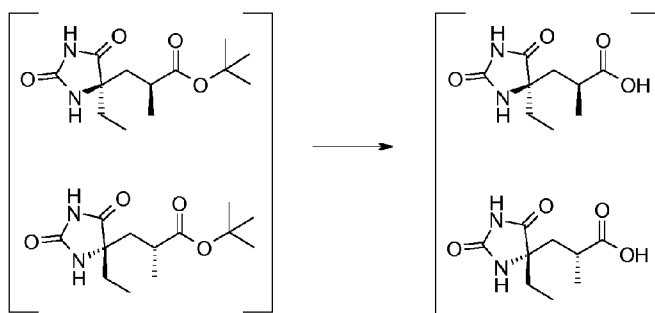
Un reactor de presiune este încărcat cu  $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$  (0,645 g, 6,71 mmol, 10 echiv.), KCN (0,175 g, 2,69 mmol, 4 echiv.), Int 046 (0,248g, 0,671 mmol, 1 echiv.), EtOH (4 ml) și apă (4 ml). Vasul este închis și este încălzit la 60°C pentru 40h. Amestecul de reacție este răcit la temperatura camerei, se combină cu apă și se extrage cu DCM. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe  $\text{MgSO}_4$  anhidru, se filtrează, se concentrează in vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluant cu DCM/iPrOH, 20/1) conduce la cei doi diastereoizomeri, dintre care compusul ca eluează cel mai rapid este produsul așteptat. (LCMS: MW (calculat): 439-441; m/z MW (observat): 439-441 (M+H)).

1.2.7. Metoda generală G : metoda pentru prepararea acizilor hidantoin propionici



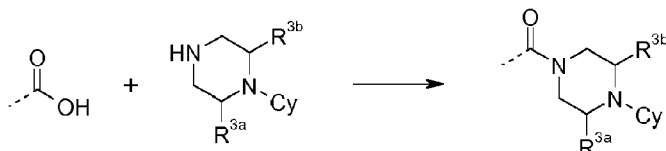
Un balon de sticlă este încărcat cu ester tert-butilic (1 echiv.) și HCl 4N în dioxan (5 până la 40 echiv.). În unele cazuri, se adaugă un plus de solvent, cum ar fi DCM, dioxan sau apă, pentru a crește solubilitatea. Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 1h până la 4 zile, până când conversia este completă. Amestecul de reacție este concentrat in vid sau filtrat și spălat cu Et<sub>2</sub>O, pentru a obține acidul carboxilic așteptat.

Sinteza ilustrativă a Int 169



- 5 Un balon de sticlă este încărcat cu Int 170 (3,6g, 13,32 mmol, 1 echiv.) și HCl 4N în dioxan (33,3 ml, 133 mmol, 10 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 2 zile și se concentrează in vid pentru a obține produsul așteptat.
- 1.2.8. Metoda generală H : Formarea legăturii amidă

10

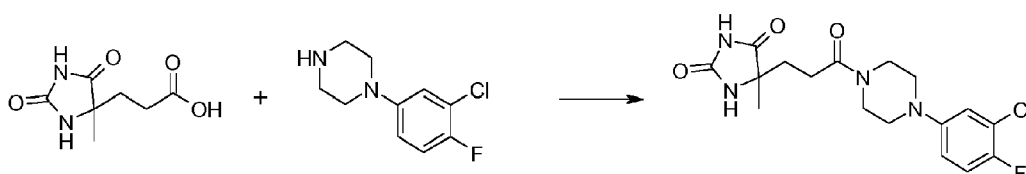


## 1.2.8.1. Metoda H1 : EDC/HOBt

- O soluție de acid (1 echiv.), Et3N (3 to 4 echiv.), HOBt (0,1 până la 1,1 echiv.) în DMF (sau DCM) este menținută sub agitare la temperatura camerei. Se adaugă EDC.HCl (1 până la 1,2 echiv.), apoi se adaugă amină (0,95 până la 2 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 5h până la 2 zile. Amestecul de reacție este porționat între DCM (sau EtOAc) și apă, se extrage cu DCM (sau EtOAc). Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe Na2SO4 anhidru (sau MgSO4), se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel sau prin LCMS preparativă pentru a obține amida așteptată.

20

Sinteza ilustrativă a Compusului 052



25

- O soluție de acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic (64 mg, 0,34 mmol, 1 echiv.), Et3N (142 μl, 1,02 mmol, 3 echiv.), HOBt (46 mg, 0,34 mmol, 1 echiv.) în DMF (2 ml) este menținută sub agitare la temperatura camerei. Se adaugă EDC.HCl (78 mg, 0,41 mmol, 1,2 echiv.), apoi se adaugă diclorhidrat de 1-(3-clor-4-fluorfenil)piperazină (150 mg, 0,52 mmol, 1,5 2 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție este porționat între DCM și apă, se extrage cu DCM. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe MgSO4 anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin LCMS preparativă pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 383; m/z MW (observat): 383-385 (M+H).

35

## 1.2.8.2. Metoda H2 : HATU

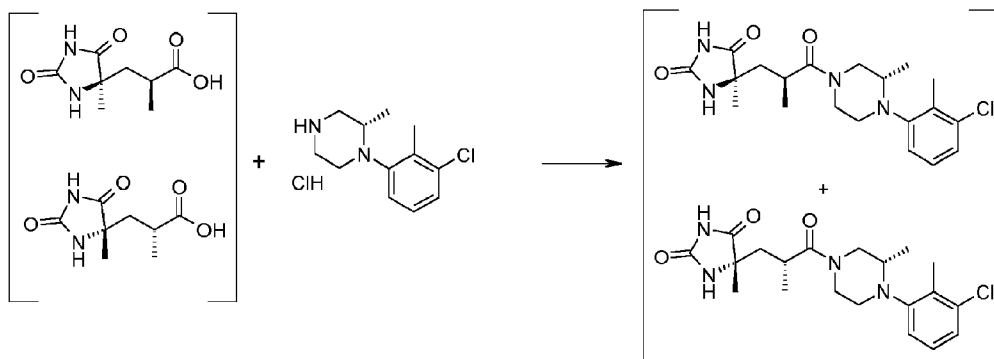
- Un balon de sticlă este încărcat cu acid (1 echiv.), amină (0,85 până la 1,1 echiv.), HATU (0,85 până la 1,1 echiv.) și DMF (sau THF). Se adaugă DIPEA (2 până la 6 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 5h până la 2 zile. Amestecul de reacție este porționat între EtOAc și apă, se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă (pe Na2SO4, MgSO4 anhidru sau coloană hidrofobă), se filtrează, se concentrează

40

in vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel sau prin LCMS preparativă pentru a obține amida așteptată.

Sinteza ilustrativă a Compusului 237 (amestec de trans-izomeri)

5



Un balon de sticlă este încărcat cu Int 165 (70 mg, 0,35 mmol, 1,1 echiv.), Int 216 (95 mg, 0,32 mmol, 1 echiv.), HATU (127 mg, 0,34 mmol, 1,05 echiv.) și DMF (3 ml). Se adaugă DIPEA (167  $\mu$ l, 0,96 mmol, 3 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție este porționat între EtOAc și apă, se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe coloană hidrofoabă, se filtrează, se concentrează in vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH, 100/0 până la 96/4) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 407; m/z MW (observat): 407-409 (M+H).

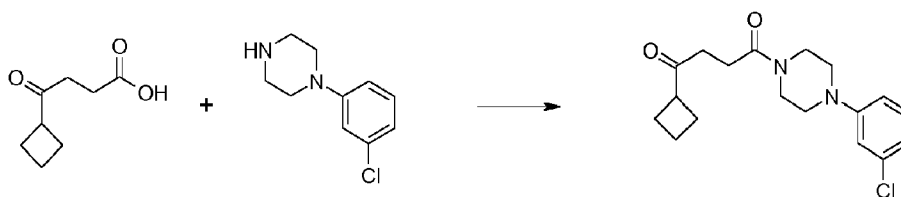
15

#### 1.2.8.3. Metoda H3 : BOP

Un balon de sticlă este încărcat cu acid (1 echiv.), DMF (sau DCM), DIPEA sau Et3N (2 până la 6 echiv.) și BOP (0,77 până la 1,1 echiv.). După: 5-15 min, se adaugă amină (0,77 până la 1,5 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 5h până la 2 zile. Amestecul de reacție este porționat între EtOAc (sau DCM) și apă, se extrage cu EtOAc (sau DCM). Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă (pe Na2SO4 anhidru, MgSO4 sau coloană hidrofoabă), se filtrează, se concentrează in vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel sau LCMS preparativă pentru a obține amida așteptată.

25

Sinteza ilustrativă a Int 034



30

Un balon de sticlă este încărcat cu acid 4-ciclobutil-4-oxo-butiric (104 mg, 0,67 mmol, 1 echiv.), DMF (2 ml), Et3N (0,4 ml, 2,88 mmol, 4,3 echiv.) și BOP (320 mg, 0,72 mmol, 1,1 echiv.). După 5-15 min, se adaugă 1-(3-clorfenil)piperazină (157 mg, 0,67 mmol, 1 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție este porționat între DCM și apă, se extrage cu DCM. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se concentrează in vid și se purificată prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/EtOAc, 90/10) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 335; m/z MW (observat): 335-337 (M+H).

35

#### 1.2.8.4. Metoda H4: CDI

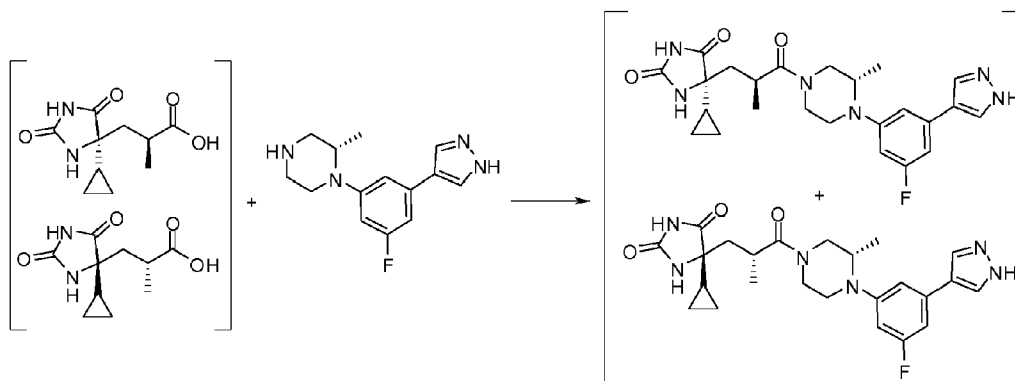
Un balon de sticlă este încărcat cu acid (1 echiv.), amină (1 echiv.) și DMF. HOBt (0,8 echiv.), DIPEA (1,5 echiv.) și se adaugă PS-CDI (încărcare 1,25 mmol/g, 1,3 echiv.) și amestecul de reacție este

40

menținut sub agitare într-un reactor cu microunde la 60°C pentru 30-60 min. Amestecul de reacție este filtrat pentru a îndepărta PS-CDI, se spală cu EtOAc și filtratul este extras cu EtOAc și saramură. Straturile organice combinate se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel sau LCMS preparativă pentru a obține amida așteptată.

5

Sinteza ilustrativă a Compusului 379



10

Un balon de sticlă este încărcat cu Int 164 (41 mg, 0,23 mmol, 1 echiv.), Int 232 (60 mg, 0,23 mmol, 1 echiv.) și DMF (5 ml). Se adaugă HOBt (28 mg, 0,18 mmol, 0,8 echiv.), DIPEA (60  $\mu$ l, 0,34 mmol, 1,5 echiv.) și PS-CDI (încărcare 1,25 mmol/g, 237 mg, 0,29 mmol, 1,3 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare într-un reactor cu microunde la 60°C pentru 30 min. Amestecul de reacție este filtrat pentru a îndepărta PS-CDI, este spălat cu EtOAc și filtratul este extras cu EtOAc și saramură. Straturile organice combinate se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă (eluând cu DCM/MeOH, 100/0 până la 90/10) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 468; m/z MW (observat): 469 (M+H).

15

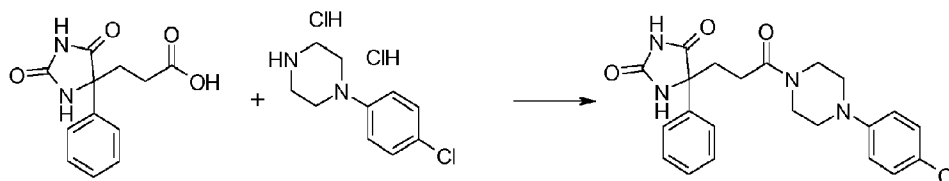
#### 20 1.2.8.5. Metoda H5 : Reactiv Mukaiyama

Un balon de sticlă este încărcat cu acid (1 echiv.), amină (1,5 echiv.) și DMF/DCM. Se adaugă Et3N (4 echiv.) și PS-reactiv Mukaiyama (încărcare 1,17 mmol/g, 2 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 24h. Amestecul de reacție este filtrat, spălat cu DCM și filtratul este concentrat in vid și purificat prin LCMS preparativă pentru a obține amida așteptată.

25

Sinteza ilustrativă a Compusului 005

30



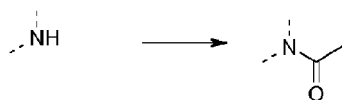
Un balon de sticlă este încărcat cu acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic (77 mg, 0,31 mmol, 1 echiv.), diclorhidrat de 1-(4-clor-fenil)-piperazină (126 mg, 0,47 mmol, 1,5 echiv.) și DMF/DCM (1ml/4ml). Se adaugă Et3N (169  $\mu$ l, 1,25 mmol, 4 echiv.) și PS-reactiv Mukaiyama (încărcare 1,17 mmol/g, 540 mmg, 0,63 mmol, 2 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 24h. Amestecul de reacție este filtrat, spălat cu DCM și filtratul este concentrat in vid și purificat prin LCMS preparativă pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 427; m/z MW (observat): 427-429 (M+H).

35

40

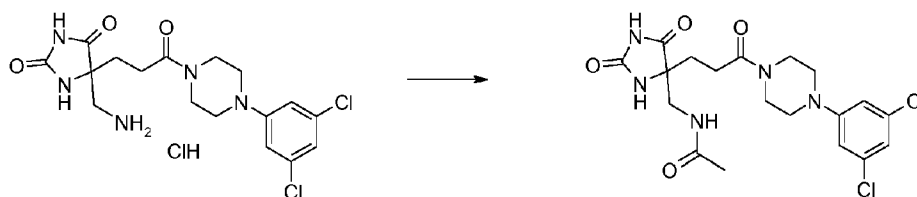
#### 1.2.9. Metoda generală I: Funcționalizarea Compusului final

##### 1.2.9.1. Metoda II: acetilare



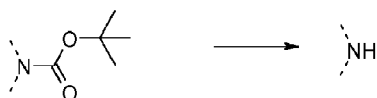
- 5 La o soluție de derivat amino (1 echiv.) în piridină se adaugă anhidridă acetică (1,02 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 4h până la 16h, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține acetamida așteptată.

10 Sinteza ilustrativă a Compusului 223



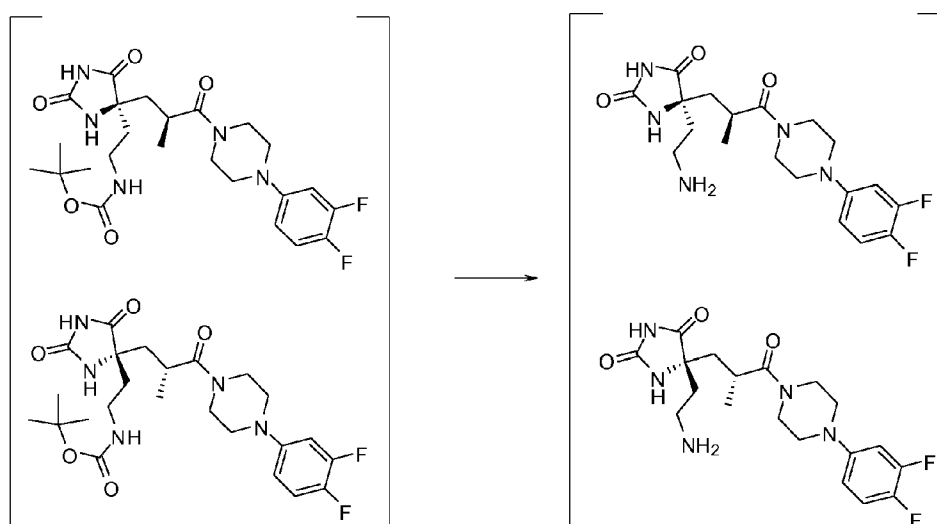
- 15 La o soluție de Compus 180 (150 mg, 0,33 mmol, 1 echiv.) în piridină (2 ml) se adaugă anhidridă acetică (32  $\mu$ l, 0,34 mmol, 1,02 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 4h, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH, 100/0 până la 90/10) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 456; m/z MW (observat): 456-458 (M+H).

20 1.2.9.2. Metoda I2 : deprotezare NBoc



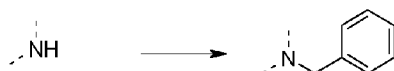
- 25 La o soluție de derivat N-tert-butoxicarbonil (1 echiv.) într-un amestec DCM/MeOH se adaugă HCl 4N în dioxan (10 până la 20 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 4h până la 2 zile și se concentrează în vid. Reziduul este purificat prin HPLC preparativă sau este dizolvat în DCM/MeOH, este neutralizat prin adăugarea unei baze (NH<sub>3</sub> în MeOH (7N) sau NaHCO<sub>3</sub>) și este purificat pe coloană SCX sau prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține amina așteptată.

30 Sinteza ilustrativă a Compusului 241



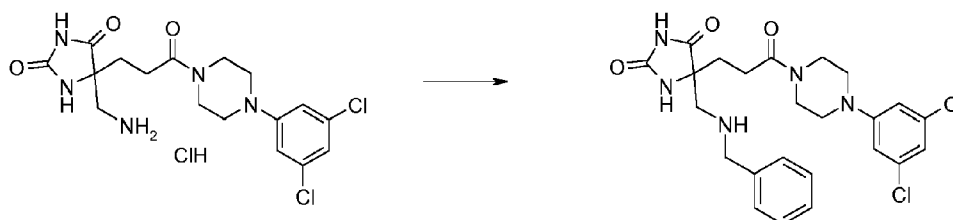
La o soluție de Compus 235 (39 mg, 0,076 mmol, 1 echiv.) într-un amestec DCM/MeOH (1,5ml/1ml) se adaugă HCl 4N în dioxan (0,37 ml, 1,51 mmol, 20 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 16h și se concentrează în vid. Reziduul este dizolvat în DCM/MeOH, este neutralizat prin adăugare de NH<sub>3</sub> în MeOH (7N, 110 μl, 0,75 mmol, 10 echiv.) și este purificat pe coloană SCX-2 (eluant succesiv cu DCM/MeOH/NH<sub>3</sub> : 8/1/1, 6/3/1 și 0/9/1) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 409; m/z MW (observat): 410 (M+H).

#### 1.2.9.3. Metoda I3 : alchilare



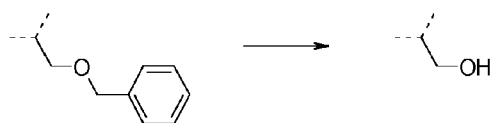
La o soluție de derivat amino (1 echiv.) în DMF se adaugă K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 echiv.), apoi bromură de benzil (1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 16h până la 4 zile, este stins adăugând apă și se extrage cu EtOAc. Straturile organice se combină, se spală cu saramură, se usucă prin filtrare pe coloană hidrofobă, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține benzilamina așteptată.

Sinteza ilustrativă a Compusului 181



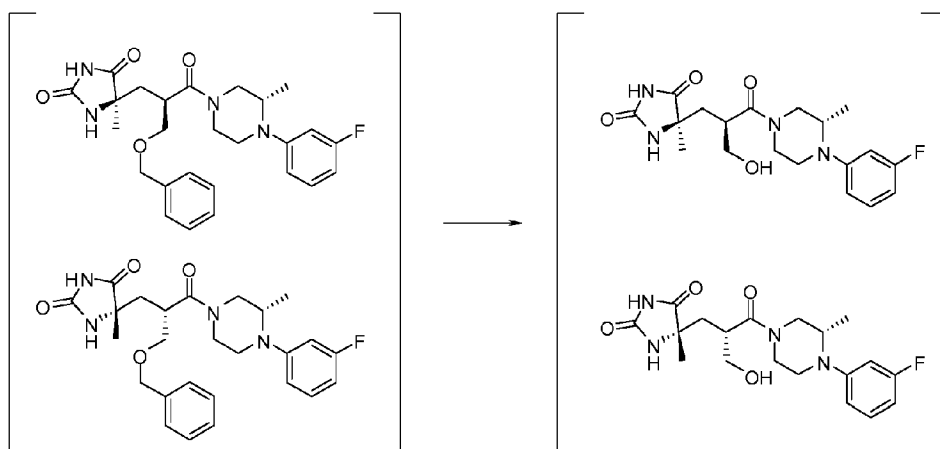
La o soluție de Compus 180 (200 mg, 0,444 mmol, 1 echiv.) în DMF (2 ml) se adaugă K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (184 mg, 1,331 mmol, 3 echiv.), apoi bromură de benzil (76 mg, 0,444 mmol, 1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte, este stins adăugând apă și se extrage cu EtOAc. Straturile organice se combină, se spală cu saramură, se usucă prin filtrare pe coloană hidrofobă, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluant cu DCM/alcool izopropilic, 100/0 până la 90/10) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 504; m/z MW (observat): 504-506 (M+H).

#### 1.2.9.4. Metoda I4 : O-debenzilar



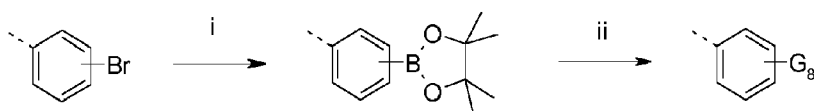
La o soluție de derivat benziloxi (1 echiv.) în THF anhidru sau MeOH în atmosferă de argon se adaugă Pd(OH)<sub>2</sub>/C. Amestecul de reacție este menținut sub agitare în atmosferă de H<sub>2</sub> la temperatura camerei pentru 5h până la 2 zile și apoi este filtrat pe Celpure® P65. Filtratul este concentrat în vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține alcoolul așteptat.

Sinteza ilustrativă a Compusului 268 (amestec de trans-izomeri)



- 5 La o soluție de Int 062 (70 mg, 0,15 mmol, 1 echiv.) în THF anhidru (75 ml), în atmosferă de argon, se adaugă Pd(OH)<sub>2</sub>/C (35 mg, 50% în greutate). Amestecul de reacție este degazat prin 3 cicluri de vacumare/umplere cu hidrogen și se menține sub agitare în atmosferă de H<sub>2</sub> la temperatura camerei pentru 2 zile, apoi este filtrat pe Celpure® P65. Filtratul este concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH, 100/0 până la 95/5) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 392; m/z MW (observat): 429-431 (M+H).

#### 1.2.9.5. Metoda I5 : Funcționalizarea în două etape prin reacția Suzuki



- 15 G8=Ar, HetAr

##### Etapa i)

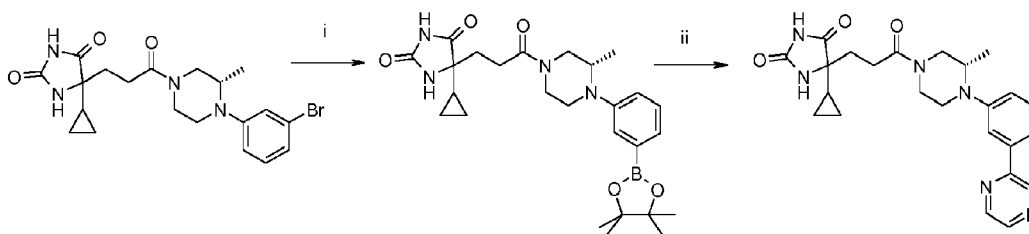
- 20 O fiolă este încărcată cu derivat bromurat (1 echiv.), bis(pinacolat)diboron (1,2 echiv.), KOAc (3 echiv.) și dioxan degazat cu N<sub>2</sub>. Se adaugă PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,05 echiv.), fiola este închisă și se menține sub agitare la 90°C peste noapte. Amestecul de reacție este filtrat pe Celpure® P65, spălat cu EtOAc. Filtratul este concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține esterul boric așteptat.

##### Etapa ii)

- 25 O fiolă este încărcată cu esterul boric obținut în etapa anterioară (1 echiv.), halogenură de aril (1,1 până la 1,2 echiv.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 echiv.) și un amestec dioxan/apă (9/1) degazat cu N<sub>2</sub>. Se adaugă PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,05 până la 0,2 echiv.), fiola este închisă și se menține sub agitare la 90°C peste noapte. Amestecul de reacție este filtrat pe Celpure® P65, spălat cu EtOAc. Filtratul este concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel sau HPLC preparativă pentru a obține compusul așteptat.

30

#### Sinteza ilustrativă a Compusului 372



- 35 Etapa i): 5-Ciclopropil-5-(3-((S)-3-metil-4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-fenil]-piperazin-1-il)-3-oxo-propil)-imidazolidin-2,4-dionă

O fiolă este încărcată cu Compusul 270 (90 mg, 0,200 mmol, 1 echiv.), bis(pinacolat)diboron (61 mg, 0,240 mmol, 1,2 echiv.), KOAc (59 mg, 0,601 mmol, 3 echiv.) și dioxan (2 ml) degazat cu N<sub>2</sub>.

Se adaugă PdCl<sub>2</sub>(dppf) (7 mg, 0,010 mmol, 0,05 echiv.), fiola este închisă și se menține sub agitare la 90°C peste noapte. Amestecul de reacție este filtrat pe Celpure® P65, spălat cu EtOAc. Filtratul este concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH, 100/0 până la 97/3) pentru a obține esterul boric așteptat. LCMS: MW (calculat): 496; m/z MW (observat): 497 (M+H).

Etapa ii): 5-Ciclopropil-5-{3-[(S)-3-metil-4-(3-pirazin-2-il-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-imidazolidin-2,4-dionă

O fiolă este încărcată cu esterul boric obținut în etapa anterioară (86 mg, 0,173 mmol, 1 echiv.), iodpirazină (39 mg, 0,191 mmol, 1,1 echiv.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0,520 mmol, 3 echiv.) și un amestec dioxan/apă (2,5 ml, 9/1) degazat cu N<sub>2</sub>. Se adaugă PdCl<sub>2</sub>(dppf) (7 mg, 0,009 mmol, 0,05 echiv.), fiola este închisă și se menține sub agitare la 90°C peste noapte. Amestecul de reacție este filtrat pe Celpure® P65, spălat cu EtOAc. Filtratul este concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH, 100/0 până la 95/5) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 449; m/z MW (observat): 450 (M+H).

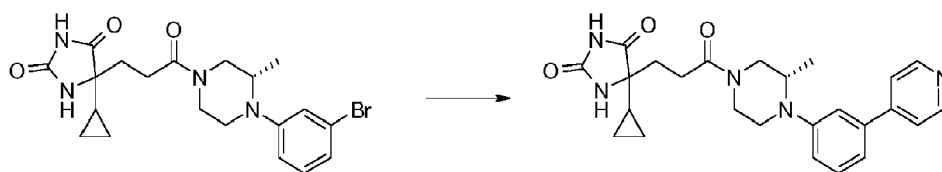
#### 1.2.9.6. Metoda I6 : reacția Suzuki



G8=Ar, HetAr

O fiolă este încărcată cu derivat bromurat (1 echiv.), acid boric sau ester boric (1,3 până la 2 echiv.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3 echiv.) și un amestec dioxan/apă (9/1) degazat cu N<sub>2</sub>. Se adaugă PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,05 până la 0,2 echiv.), fiola este închisă și se menține sub agitare la 90°C pentru 3h până la 20h. Amestecul de reacție este stins cu apă și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă (prin filtrare pe coloană hidrofobă sau MgSO<sub>4</sub> anhidru), se concentrează in vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel sau HPLC preparativă pentru a obține compusul așteptat.

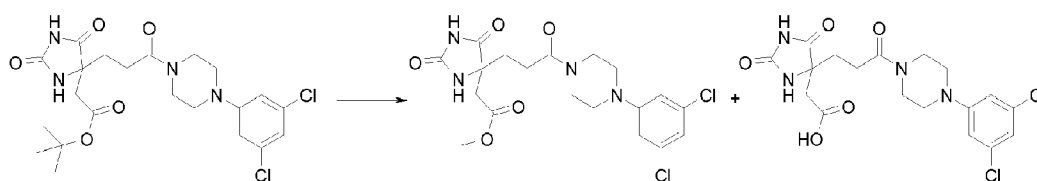
#### Sinteza ilustrativă a Compusului 281



O fiolă este încărcată cu Compusul 270 (100 mg, 0,223 mmol, 1 echiv.), acid piridin-4-boric (55 mg, 0,445 mmol, 2 echiv.), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (128 mg, 0,668 mmol, 3 echiv.) și un amestec dioxan/apă (2 ml, 9/1) degazat cu N<sub>2</sub>. Se adaugă PdCl<sub>2</sub>(dppf) (36 mg, 0,045 mmol, 0,2 echiv.), fiola este închisă și se menține sub agitare la 90°C pentru 3h. Amestecul de reacție este stins cu apă și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, saramură, se usucă prin filtrare pe coloană hidrofobă, se concentrează in vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH, 100/0 până la 94/6) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 448; m/z MW (observat): 449 (M+H).

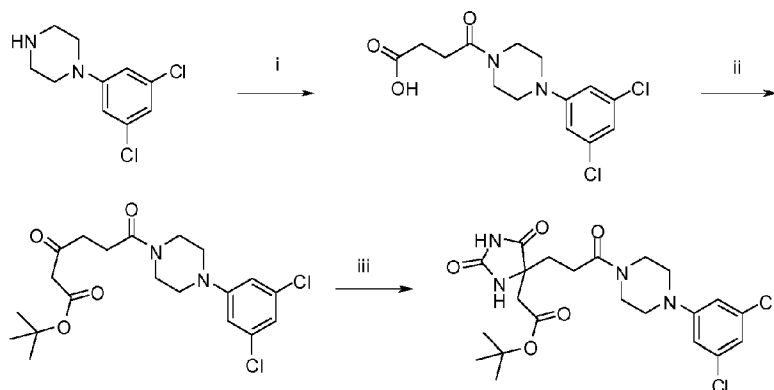
#### Exemplul 2. Prepararea compușilor din invenție.

2.1. 2-[4-[3-[4-(3,5-Diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetat de metil (Compusul 182) și acid 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetic (Compusul 183)



O fiolă este încărcată cu Compusul 188 (1,61 g, 3,2 mmol, 1 echiv.), dioxan (5 ml) și HCl 4N în dioxan (5 ml). Reacția este încălzită la 80°C pentru 20h, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/EtOAc, 60/40 până la 10/90, apoi cu DCM/MeOH, 90/10) pentru a obține Compusul 182 (LCMS: MW (calculat): 457; m/z MW (observat): 457-459 (M+H)) și Compusul 183 (LCMS: MW (calculat): 443; m/z MW (observat): 443-445 (M+H)).

2.2. 2-[4-[3-[4-(3,5-Diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetat de tert-butil (Compusul 188)



Etapa i) Acid 4-[4-(3,5-diclor-fenil)-piperazin-1-il]-4-oxo-butiric

Un balon de sticlă este încărcat cu anhidridă succinică (2,38g, 24 mmol, 1,1 echiv.) și 1-(3,5-diclor-fenil)-piperazină (5 g, 22 mmol, 1 echiv.) și toluen (100 ml). Amestecul de reacție este încălzit la reflux peste noapte, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH, 100/0 până la 80/20) pentru a obține derivat acid carboxilic.

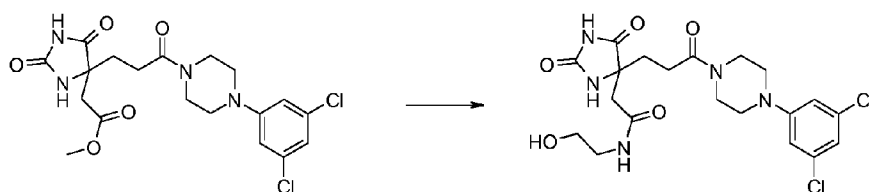
Etapa ii) Esterul tert-butilic al acidului 6-[4-(3,5-diclor-fenil)-piperazin-1-il]-3,6-dioxo-hexanoic

La o soluție de acid carboxilic obținut în etapa anterioară (7,29g, 22 mmol, 1 echiv.) în DCM (125 ml) se adaugă DMAP (0,537 g, 4,4 mmol, 0,2 echiv.), EDC.HCl (5,06 g, 26,4 mmol, 1,2 echiv.) și Et3N (9,2 ml, 66 mmol, 3 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 15 min, apoi se adaugă o soluție de 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-dionă (3,8 g, 26,4 mmol, 1,2 echiv.) în DCM (25 ml) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte. Se adaugă DMAP (1 g) și EDC.HCl (1,5 g) și reacția este menținută sub agitare la 40°C pentru 2h, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH, 100/0 până la 90/10). Reziduu este preluat în toluen (100 ml) și se adaugă t-BuOH (5,8 ml, 61 mmol). Amestecul de reacție este încălzit la reflux pentru 4h, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu hexani/EtOAc, 70/30 până la 30/70) pentru a obține β-cetoesterul așteptat.

Etapa iii) 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetat tert-butil

Pornind de la β-cetoesterul de mai sus, produsul așteptat este obținut conform Metodei F. LCMS: MW (calculat): 499; m/z MW (observat): 499-501 (M+H).

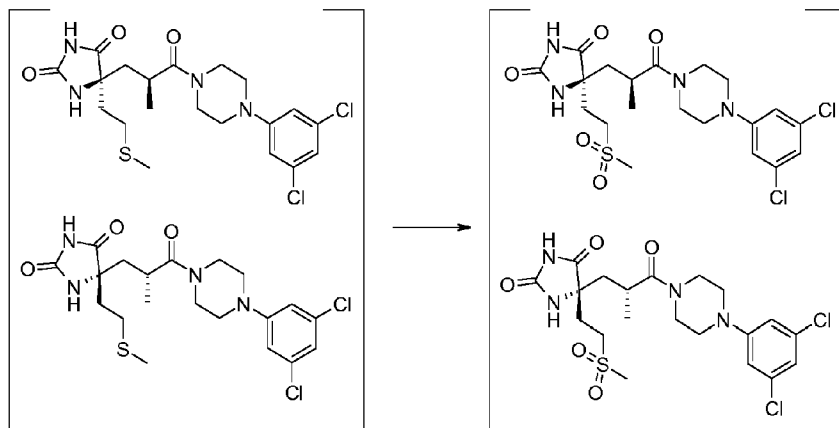
2.3. 2-[4-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-N-(2-hidroxi-etil)acetamidă (Compusul 189)



O fiolă este încărcată cu Compusul 182 (150 mg, 0,32 mmol, 1 echiv.), 2-amino-etanol (193 μl, 3,2 mmol, 10 echiv.) și EtOH (2 ml). Amestecul de reacție este încălzit la 160°C pentru 1h în reactor

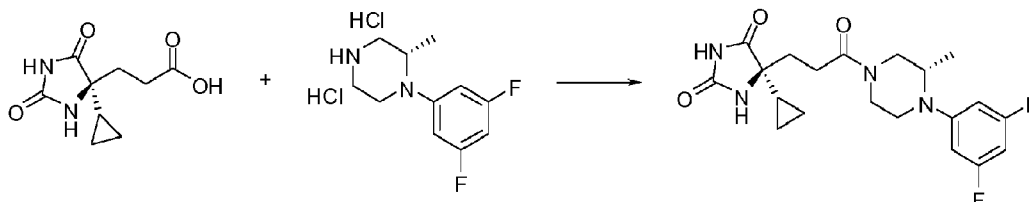
cu microunde, se concentrează în vid și se purifică prin LCMS preparativă pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 486; m/z MW (observat): 486-488 (M+H).

2.4.: 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metilsulfoniletil)imidazolidin-2,4-dionă (Compusul 218)



La o soluție de Compus 197 (40 mg, 0,084 mmol, 1 echiv.) în DCM (2 ml) la 0°C se adaugă acid meta-clorperoxibenzoic (32 mg, 0,186 mmol, 2,2 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 0°C pentru 45 min, apoi la temperatura camerei pentru 24h, este stins cu o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, se extrage cu DCM. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă prin filtrare pe coloană hidrofobă și se concentrează în vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH, 100/0 până la 98/2) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 505; m/z MW (observat): 505-507 (M+H).

2.5.: (5S)-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă (Compusul 255)

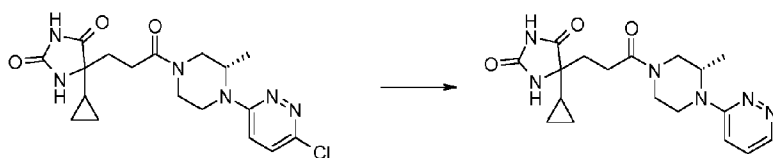


Acid (S)-hidantoin-propionic (Int 163, 50 g, 0,24 mol, 1,1 echiv.) este dizolvat în DMF (360 ml). Se adaugă clorhidrat de amină (61 g, 0,21 mol, 1 echiv.), DIPEA (148 ml, 0,84 mol, 4 echiv., adăugat printr-o pâlnie de sticlă timp de 2 min), EDC.HCl (45 g, 0,24 mol, 1,1 echiv.) și HOBt hidrat (4,95 g, 0,032 mol, 0,15 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 18h. Amestecul de reacție este turnat în apă rece sub agitare (1,8 l) și se menține sub agitare pentru 45 min. Se formează o cantitate mică de precipitat care se îndepărtează prin filtrare printr-o panglică neagră. Filtrat este extras cu EtOAc (2x650 ml și 300 ml). Straturile organice combinate sunt spălate cu NaHCO<sub>3</sub> saturat apos (2x800 ml și 500 ml), saramură (2x500 ml), se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> și se concentrează în vid. Acest reziduu este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/MeOH/NH<sub>3</sub>, 100/0/0 până la 90/5/0,5) pentru a obține compusul dorit.

HPLC chirală: exces enantiomeric ≥ 99,4%; Condițiile folosite pentru a determina excesul enantiomeric sunt următoarele:

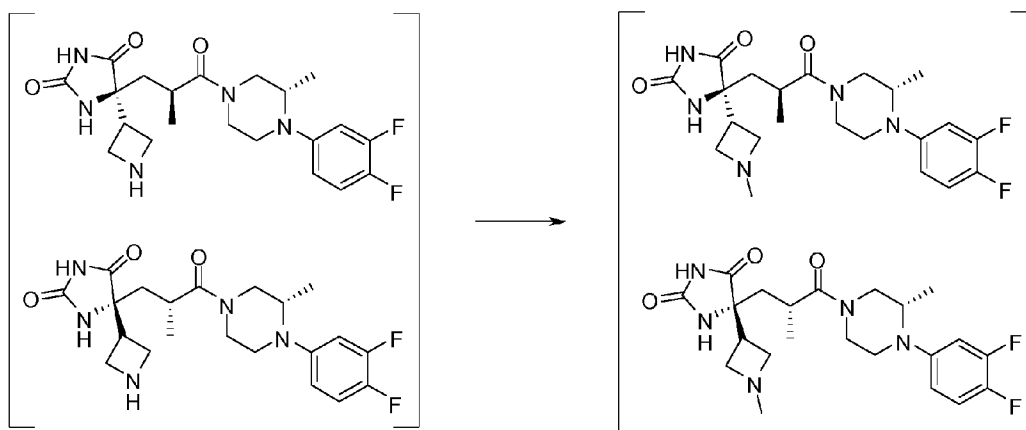
coloană: Chiralpak IC (250 x 4,6 mm), 5μm, la temperatura camerei  
faza mobilă: heptan/etanol/DEA (70/30/0,1, v/v/v)  
debit de 1 ml/min

2.7.: 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-piridazin-3-il-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă (Compusul 302)



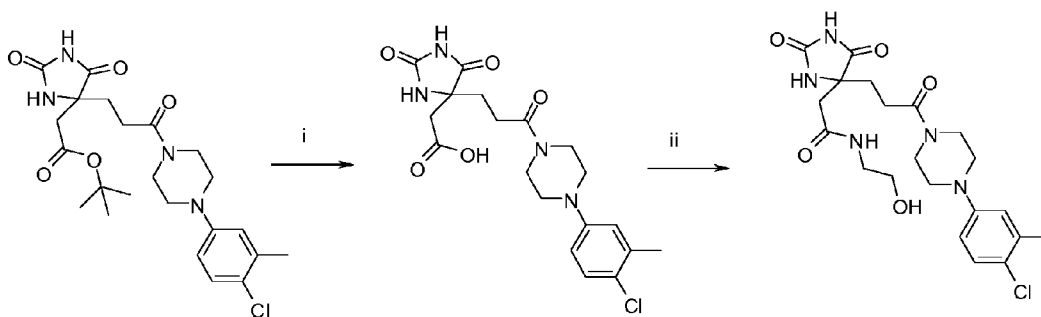
La o soluție de Compus 285 (72 mg, 0,177 mmol, 1 echiv.) în EtOH (3,7 ml) și DMF (0,7 ml) se adaugă Et<sub>3</sub>N (0,2 ml, 1,44 mmol, 8 echiv.) și amestecul de reacție este încălzit la 40°C pentru a crește solubilitatea. Se adaugă Pd/C 10% (14 mg) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte și apoi este filtrat. Filtratul este concentrat in vid și purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (DCM/MeOH, 100/0 până la 94/6) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 372; m/z MW (observat): 373 (M+H).

2.8.: 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(1-metilazetidină-3-il)imidazolidin-2,4-dionă (Compusul 399)



La o suspensie de Compus 247 (55 mg, 0,13 mmol, 1,0 echiv.) în MeCN (1 ml) se adaugă o soluție în apă de formaldehidă (37% în greutate, 37 μl, 0,51 mmol, 4,0 echiv.) și amestecul este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 10 min. Se adaugă cianoborohidru de sodiu (16 mg, 0,25 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 1h. Se adaugă triacetoxiborohidru de sodiu (53 mg, 0,25 mmol, 2,0 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 2h. Se adaugă o soluție apoasă de NaHCO<sub>3</sub> (1 ml) și amestecul este concentrat la sec. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe KP-NH tip silicagel (eluând cu DCM/MeOH, 100/0 până la 95/5) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 449; m/z MW (observat): 450 (M+H).

2.9. 2-[4-[3-[4-(4-clor-3-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxoimidazolidin-4-il]-N-(2-hidroxi-etil)acetamidă (Compusul 402)



Etapa i) Acid (4-{3-[4-(4-clor-3-metil-fenil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-acetic

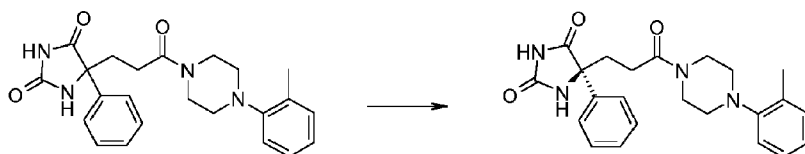
Un balon de sticlă este încărcat cu Int 116 (30 mg, 0,06 mmol 1,0 echiv.) și o soluție de HCl în dioxan (4,0M, 630 μl, 40 mmol, 2,5 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la

temperatura camerei pentru 2h și apoi este diluat cu apă și se extrage de 3 ori cu DCM. Straturile organice combinate se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează în vid pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 422; m/z MW (observat): 423 (M+H).

5 Etapa ii)

Acid carboxilic (18 mg, 0,04 mmol, 1,0 echiv.) și hexafluorfosfat de 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1H-1,2,3-triazolo-[4,5-b]piridiniu-3-oxid (18 mg, 0,05 mmol, 1,1 echiv.) se mențin sub agitare în DMF (0,5 ml) la temperatura camerei. După 30 min, se adaugă etanolamină (2,6 μl, 0,04 mmol, 1,0 echiv.); amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 2h, apoi este diluat cu apă și se extrage de 3 ori cu DCM. Straturile organice combinate se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin HPLC preparativă pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 465; m/z MW (observat): 466 (M+H).

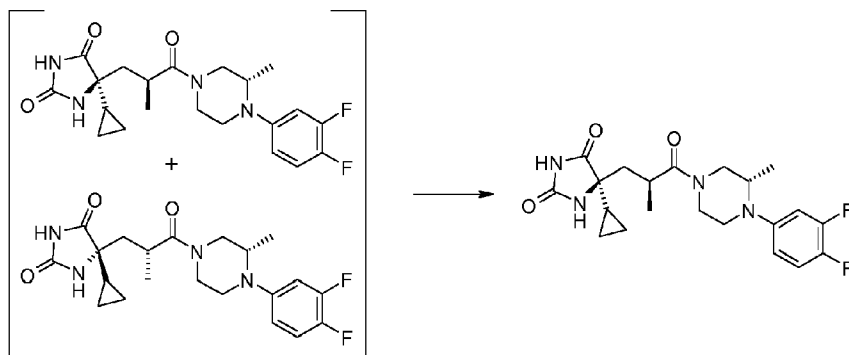
2.10.: (5S)-5-[3-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-fenil-imidazolidin-2,4-dionă (Compusul 027): separare chirală prin HPLC chirală



Compusul 007 este purificată prin HPLC chirală folosind următoarele condiții:  
20 Coloană: Chiralpak AD 20 μm 250 x 21,7mm,  
Faza mobilă: 100% EtOH,  
Debit: 20 ml/min.

Această purificare conduce la produsul așteptat sub forma unui singur enantiomer.

2.11.: (5S)-5-ciclopropil-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă (Compusul 212): separare chirală prin SFC



30 Compusul 191 este purificată prin SFC folosind următoarele condiții:

Instrument: Waters Thar SFC prep100

Coloană: Chiralpak IA (30 x 250mm), 5 μM

Faza mobilă: iPrOH 25% izocratic/DCM (80/20) și 75% CO<sub>2</sub>,

Debit: 100 ml/min

35 Compusul 191 este dizolvat în iPrOH (7 vol) și DCM (3 vol) (aproximativ 50mg/ml), volum de injectare 1500 μl, ceea ce echivalează cu încărcarea a 75 mg pe coloană per injectare. Această purificare conduce la produsul așteptat sub forma unui singur enantiomer.

2.12.: (5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă (Compusul 265): separare chirală prin SFC

Compusul 405 este purificat prin SFC următoarele condiții:

Instrument: Waters Thar SFC prep100

Coloană: Chiralpak IA (30 x 250mm), 5 μM

Faza mobilă: iPrOH 20% izocratic și 80% CO<sub>2</sub>,

45 Debit: 100 ml/min

Compusul 405 este dizolvat în iPrOH (2 vol) și acetonitril (1 vol) (aproximativ 4,5mg/ml), volum de injectare 1500μl ceea ce echivalează cu o încărcare de 6,75 mg pe coloană per injectare. Această purificare conduce la produsul așteptat, Compusul 265, sub forma unui singur enantiomer.

- 5 2.13. (S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-clor-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă (Compusul 331): separare chirală prin SFC

Compusul 406 este purificat prin SFC folosind următoarele condiții:

Instrument: Waters Thar SFC prep100

Coloană: Chiralpak IA (20 x 250mm), 5μM

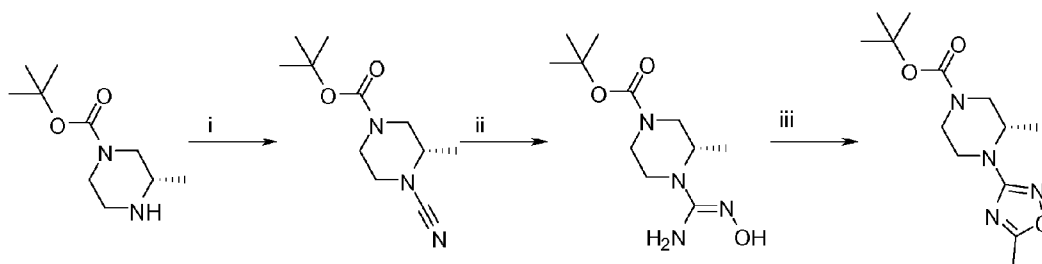
- 10 Faza mobilă: 35% EtOH izocratic și 65% CO<sub>2</sub>,

Debit: 100 ml/min

Compusul 406 este dizolvat în EtOH (70 ml) (aproximativ 20 mg/ml), volum de injectare 1500μl, ceea ce echivalează cu o încărcare de 30 mg pe coloană per injectare, număr total de șarje: 49. Această purificare conduce la produsul așteptat, Compusul 331, sub forma unui singur enantiomer.

15

- 2.14. Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperazin-1-carboxilic, precursor al Int 237



- 20 Etapa i) Esterul terț-butilic al acidului (S)-4-ciano-3-metil-piperazin-1-carboxilic

Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (1g, 4,99 mmol, 1 echiv.) este suspendat în acetonitril (20 ml), se adaugă K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,851 g, 13,4 mmol, 2,7 echiv.) și suspensia este menținută sub agitare pentru 10 min înainte de a se adăuga BrCN (5,0M în acetonitril, 1,248 ml, 6,24 mmol, 1,25 echiv.). Reacția este menținută sub agitare la temperatura camerei pentru 3h și este filtrată; solidul este spălat cu EtOAc și filtratul este concentrat in vid pentru a obține derivatul ciano așteptat. LCMS: MW (calculat): 225; m/z MW (observat): 226 (M+H).

25

Etapa ii) Esterul terț-butilic al acidului (S)-4-(N-hidroxicarbamimidoil)-3-metil-piperazin-1-carboxilic

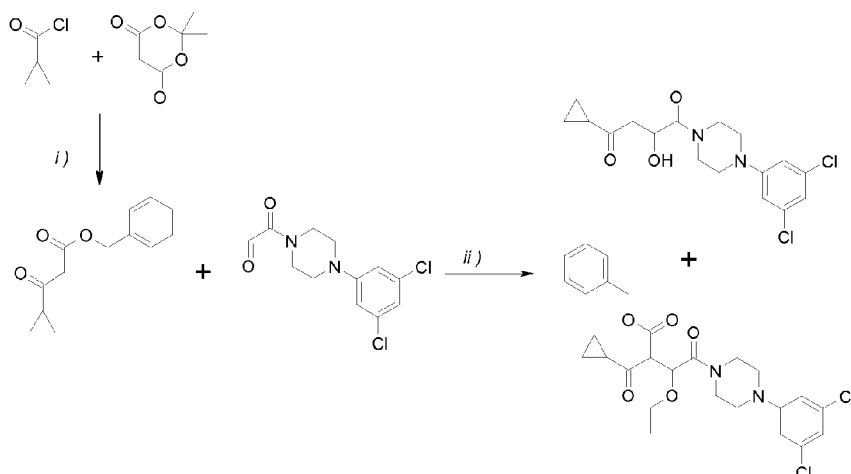
- 30 La o soluție de ester terț-butilic al acidului (S)-4-ciano-3-metil-piperazin-1-carboxilic (500 mg, 2,22 mmol, 1 echiv.) în EtOH (10 ml), se adaugă clorhidrat de hidroxilamină (261 mg, 3,75 mmol, 1,5 echiv.) și Et<sub>3</sub>N (869 μl, 6,25 mmol, 2,5 echiv.) și amestecul de reacție este refluxat pentru 2h și se concentrează in vid pentru a obține derivatul N-hidroxi amidină așteptat, folosit ca atare în etapa de reacție următoare.

- 35 Etapa iii) Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-4-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piperazin-1-carboxilic

Derivat N-hidroxi amidină brut (2,22 mmol, 1 echiv.) este dizolvat în piridină (10 ml) și se adaugă acetilclorură (266 μl, 3,75mmol, 1,5 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 120°C pentru 1h, este turnat în apă, se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține produsul așteptat (precursor al Int 237). LCMS: MW (calculat): 282; m/z MW (observat): 283 (M+H).

40

- 2.15. 4-Ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-hidroxi-butan-1,4-dionă (Int 053) și 2-(ciclopropancarbonil)-4-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-etoxi-4-oxo-butanoat de benzil (Int 054)



Etapa i) Esterul benzilic al acidului 3-ciclopropil-3-oxo-propionic și [4-(3,5-diclor-fenil)-piperazin-1-il]-oxo-oxo-acetaldehidă

Un balon de sticlă este încărcat cu acid Meldrum (50,3 g, 349 mmol, 1,0 echiv.), DCM (300 ml) și piridină (90 ml, 1,1 mol, 3,2 echiv.) și se răcește într-o baie de gheață. La soluția rezultată se adaugă prin picurare clorura de carbonil ciclopropan (35,0 ml, 386 mmol, 1,1 echiv.). După 2h, baia de răcire este îndepărtată. După 16h, amestecul este combinat cu HCl apos (2N, 700 ml) și DCM (200 ml) într-o palnie de separare și este agitat. Faza organică este colectată și spălată cu HCl apos (2N) (500 ml), saramură (500 ml) și se usucă pe MgSO<sub>4</sub> și cărbune activ. După filtrare, volatilele sunt îndepărtate prin evaporare rotativă. Reziduul este combinat cu toluen (100 ml) și alcool benzilic (37 ml, 356 mmol, 1,02 echiv.) într-un balon cu fundul rotund echipat cu condensator de reflux și este încălzit la reflux. După 16h, amestecul este lăsat să se răcească la temperatura camerei. Volatilele sunt îndepărtate prin evaporare rotativă pentru a rezulta produsul brut.

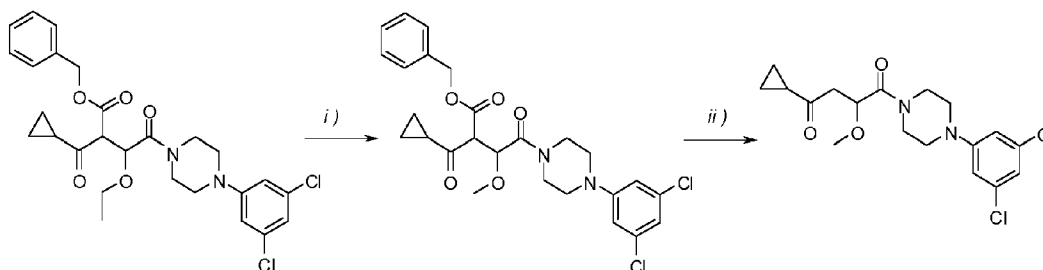
Etapa ii) 4-Ciclopropil-1-[4-(3,5-diclor-fenil)-piperazin-1-il]-2-hidroxi-butan-1,4-dionă și esterul benzilic al acidului 2-ciclopropanecarbonil-4-[4-(3,5-diclor-fenil)-piperazin-1-il]-3-etoxi-4-oxo-butiric

O fiolă este încărcată cu Int 149 (127 mg, 0,44 mmol, 1,0 echiv.), β-cetoester din etapa i) (189 mg, 0,90 mmol, 2,0 echiv.) și DCM (2 ml). După 16h, volatilele sunt îndepărtate prin evaporare rotativă. Reziduul este combinat cu Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20%) (81 mg, 0,12 mmol, 0,26 echiv.), etanol (8 ml) și ciclohexenă (2,0 ml, 20 mmol, 45 echiv.) într-un balon cu fundul rotund care este încălzit la reflux. După 1h, amestecul este filtrat printr-un cartuș de clarecel pe o pânză cu frită. Volatilele sunt îndepărtate prin evaporare rotativă. Reziduul este încărcat pe o coloană de silicagel și este eluat cu EtOAc/DCM (1:9), pentru a obține compusul Int 053.

Produsul secundar Int 054 este obținut când etapa iv) este efectuată la scară mai mare și prin concentrare:

Un balon cu fundul rotund este încărcat cu aldehida sintetizată în etapa iii) (3,72 g, 12,9 mmol, 1,0 echiv.), β-cetoesterul din etapa i) (7,10 g, 32,5 mmol, 2,5 echiv.) și DCM (10 ml) și este lăsat deschis în aer. După 16h, volatilele au fost îndepărtate prin evaporare rotativă. Reziduul este combinat cu Pd(OH)<sub>2</sub>/C (10%) (2,06 g, 1,47 mmol, 0,11 echiv.), etanol (100 ml) și ciclohexenă (25 ml, 250 mmol, 19 echiv.) într-un balon cu fundul rotund și este încălzit la reflux pentru 16h și apoi este lăsat să se răcească la temperatura camerei. Amestecul este filtrat printr-un filtru de hartie și volatilele sunt îndepărtate prin evaporare rotativă. Reziduul este încărcat pe o coloană de silicagel și este eluat cu EtOAc/DCM (1/20), pentru a obține Int 054 (3,55 g).

2.16. 4-Ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metoxi-butan-1,4-dionă (Int 056)



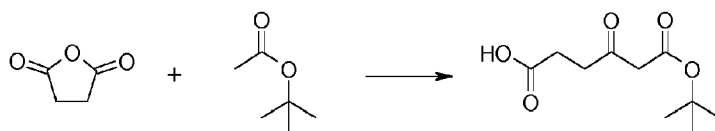
Etapa i) Esterul benzilic al acidului 2-ciclopropancarbonil-4-[4-(3,5-diclor-fenil)-piperazin-1-il]-3-metoxi-4-oxo-butiric

Un balon de sticlă este încărcat cu Int 054 (289 mg, 0,54 mmol, 1,0 echiv.) și MeOH (8mL) și este încălzit la 60°C. După 16h, volatilele sunt îndepărtate din filtrat prin evaporare rotativă. Reziduul este încărcat pe o coloană de silicagel și este eluat cu EtOAc/DCM (1:20) pentru a obține intermediarul așteptat.

Etapa ii) 4-Ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metoxi-butan-1,4-dionă (Int 056)

Intermediarul din etapa i) este menținut sub agitare cu MeOH (20 ml), Pd(OH)2/C (10%) (45 mg, 0,032 mmol, 0,10 echiv.) și ciclohexenă (4 ml, 39,5 mmol, 120 echiv.) într-un balon cu fundul rotund și este încălzit la reflux. După 2h, amestecul este filtrat printr-un filtru de hartie. Volatilele sunt îndepărtate din filtrat prin evaporare rotativă. Reziduul este încărcat pe o coloană de silicagel și este eluat cu EtOAc/DCM (1:9) pentru a obține Int 056.

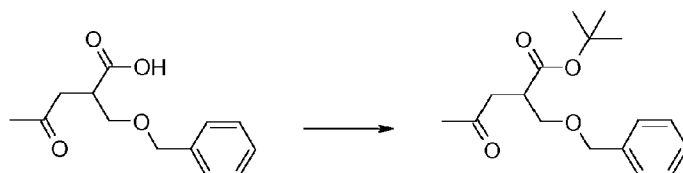
## 2.17. Acid 6-tert-butoxi-4,6-dioxo-hexanoic (Int 129)



O soluție de n-butil litiu (1,6 M în hexan) (25 ml, 40 mmol, 2,0 echiv.) se adaugă la 0°C la o soluție menținută sub agitare de 1,1,1,3,3,3-hexametildisilazan (8,5 ml, 41 mmol, 2,04 echiv.) în THF anhidru (17 ml). După răcire la -78°C, la soluție se adaugă acetat de tert-butil (5,44 ml, 40 mmol, 2,0 echiv.) timp de 20 min și se continuă agitarea pentru 45 min. Soluția de ester  $\alpha$ -litioacetic se adaugă prin picurare timp de 30 minute la o soluție de anhidridă succinică (2g, 20 mmol, 1,0 echiv.) în THF (24 ml). Amestecul rezultat este menținut sub agitare pentru 3h într-o baie de metanol/gheață uscată, în timp ce temperatura este lăsată să crească la -20°C.

Amestecul de reacție este încălzit până la temperatura camerei, apoi se adaugă HCl (4 ml) concentrat și apă (25 ml). Solventul organic este evaporat și soluția apoasă rezultată este corectată la pH = 2, după care se extrage cu acetat de etil. Straturile organice se combină, se usucă pe Na2SO4, se filtrează și se concentrează la presiune redusă pentru a rezulta produsul așteptat (folosit în etapa următoare fără purificare suplimentară).

## 2.18. 2-(benziloximetil)-4-oxo-pentanoat de tert-butil (Int 137)

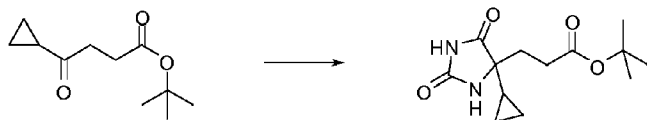


La o soluție de Int 138 (530 mg, 2,24 mmol, 1 echiv.) în toluen (7 ml) se adaugă di-tert-butilacetal de N,N-dimetilformamidă (2,69 ml, 11,2 mmol, 5 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 100°C într-un tub închis pentru 4,5h, este stins adăugând o soluție saturată de NaHCO3 la 0°C, se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu soluție saturată de NaHCO3, saramură, se usucă pe Na2SO4 anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă

pe silicagel (heptan/EtOAc, 100/0 până la 60/40) pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 292; m/z MW (observat): 315 (M+Na)

## 2.19. Ester terț-butilic al acidului (S)-4-(3,5-difluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-carboxilic (Int 110)

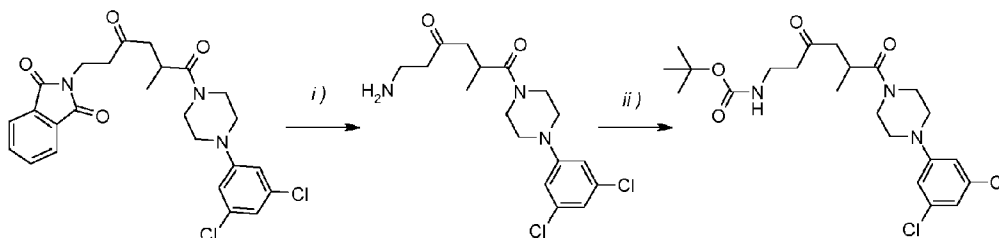
5



Un amestec de  $\gamma$ -cetoester, respectiv esterul terț-butilic al acidului 4-ciclopropil-4-oxo-butiric, (120g, 605 mmol, 1 echiv.), (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (494 g, 5,15 mol, 8,5 echiv.), NaCN (60 g, 1,45 mol, 2,4 echiv.), H<sub>2</sub>O (600 ml) și etanol (600 ml) este încălzit la 60°C pentru 18h într-un reactor închis. Amestecul de reacție este turnat într-un amestec de EtOAc (900 ml) și apă (900 ml) și stratul apos este extras suplimentar cu EtOAc (3x600 ml). Stratul organic este concentrat până când rămâne doar circa 100 ml EtOAc și se adaugă 500 ml eter de petrol prin picurare pentru a obține derivatul hidantoină, Int 110, așteptat.

15

## 2.20. N-[6-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-5-metil-3,6-dioxo-hexil]carbamat de tert-butil (Int 150)



20

### Etapa i) 6-Amino-1-[4-(3,5-diclor-fenil)-piperazin-1-il]-2-metil-hexan-1,4-dionă

La o soluție de Int 021 (341 mg, 0,68 mmol, 1,0 echiv.) în etanol (27 ml) se adaugă metilamină (40% în apă) (845  $\mu$ l). Se menține sub agitare la temperatura camerei peste noapte. Solventul organic este apoi îndepărtat la presiune redusă și reziduul apos este diluat cu apă și K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10%) și se extrage cu acetat de etil de mai multe ori. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, înainte de a fi uscate, se filtrează și se concentrează la presiune redusă, pentru a obține compusul brut folosit direct în etapa următoare.

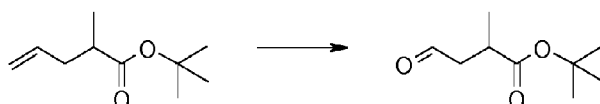
25

### Etapa ii) N-[6-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-5-metil-3,6-dioxo-hexil]carbamat tert-butil (Int 150)

Materialul brut de la etapa i) este menținut sub agitare în THF/MeOH (1/1) (14 ml). Se adaugă dicarbonat de di-terț-butil (445 mg, 2,04 mmol, 3 echiv.) și amestecul este menținut sub agitare la reflux pentru 18h. Solvenții organici sunt îndepărtați și materialul brut este purificat prin cromatografie rapidă (DCM/Et<sub>2</sub>O, 100/0 până la 0/100, și apoi cu DCM/MeOH, 100/0 până la 90/10) pentru a obține intermediarul așteptat. LCMS: MW (calculat): 472; m/z MW (observat): 472-474-476 (M+H).

35

## 2.21. 2-metil-4-oxo-butanoat de tert-butil (Int 153)

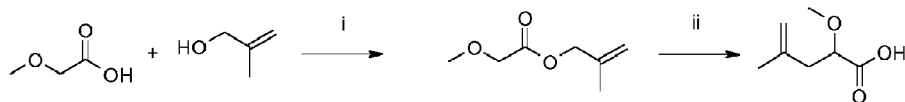


40

Un balon cu trei gâturi este încărcat cu o soluție de alchenă, Int 148, (6,3 g, 37 mmol, 1 echiv.) și suddan III (catalizator) în DCM și se răcește la -78°C. Se barbotează O<sub>3</sub> prin amestecul de reacție până când culoarea devine albastru închis. Amestecul de reacție este purtat cu N<sub>2</sub> pentru 30 min, se adaugă Me<sub>2</sub>S și amestecul de reacție este lăsat să se încălzească la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție este spălat cu apă și saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel (heptan/EtOAc, 100/0 până la 80/20) conduce la produsul așteptat.

45

## 2.22. acid 2-metoxi-4-metil-pent-4-enoic (Int 154)



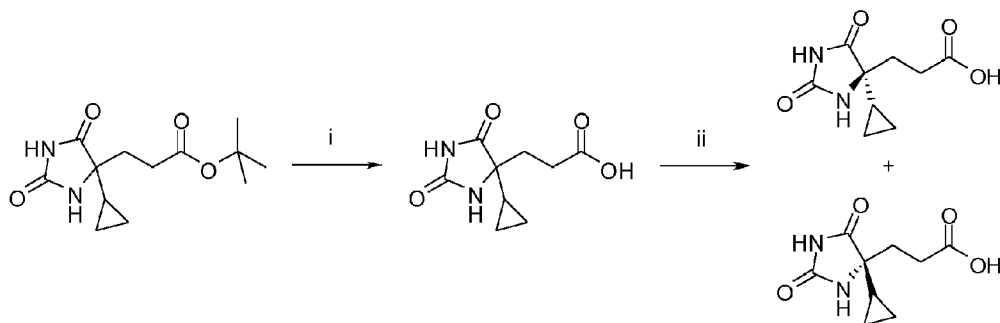
Etapa i) Ester 2-metil-alilic al acidului metoxi-acetic

- 5 La o soluție de acid metoxi-acetic (15,54 g, 173 mmol, 1,1 echiv.) și 2-metil-prop-2-en-1-ol (14,5 ml, 172 mmol, 1 echiv.) în piridină (100 ml) la 0°C, se adaugă clorură de p-toluensulfonil (33,08 g, 173 mmol, 1 echiv.). După 1h, baia de răcire este îndepărtată și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte. Amestecul de reacție este concentrat in vid și se combină cu EtOAc și se adaugă o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>. Stratul organic este colectat, spălat cu o soluție de HCl 1N, apă, saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține esterul așteptat folosit ca atare în etapa următoare. LCMS: MW (calculat): 144; m/z MW (observat): 145 (M+H); 167 (M+Na)

Etapa ii) Acid 2-metoxi-4-metil-pent-4-enoic (Int 154)

- 15 La o soluție de ester (1 g, 6,94 mmol, 1 echiv.) în Et<sub>2</sub>O anhidru (10 ml) se adaugă Et<sub>3</sub>N (1 ml, 7,17 mmol, 1,03 echiv.) și trifluormetansulfonat de trimetilsilil (1,3 ml, 7,18 mmol, 1,03 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte și se adaugă o soluție de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5,45 g, 39,4 mmol, 5,68 echiv.) în apă (20 ml). După 30min, amestecul de reacție este combinat cu Et<sub>2</sub>O, stratul apos este colectat, se răcește într-o baie de gheață și se corectează pH-ul la pH=2 cu H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85%). Soluția este saturată cu NaCl și se extrage cu Et<sub>2</sub>O. Straturile organice combinate se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează in vid pentru a obține produsul așteptat folosit ca atare în etapa următoare. LCMS: MW (calculat): 144; m/z MW (observat): 143 (M-H).

- 25 2.23. Acid 3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoic (Int 162) și acid 3-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoic (Int 163)



- 30 Etapa i) acid 3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoic (Int 162)

- Un balon de sticlă este încărcat cu o soluție de hidantoină (200 g, 746 mmol, 1 echiv.) în dioxan (100 ml), se răcește într-o baie de gheață și se adaugă încet HCl 6N în dioxan (1 l). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 4h și se concentrează in vid. Solidul rezultat este suspendat în 240 ml de acetonitril, apoi se menține sub agitare la reflux pentru 1h și se lasă să se răcească la temperatura camerei sub agitare. Solidul rezultat este separat prin filtrare, este spălat de două ori cu acetonitril (2 x 30 ml) și în final se usucă în vid la 45°C pentru a obține acidul carboxilic așteptat.

Etapa ii) acid 3-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoic (Int 163)

- 40 Racemicul de acid hidantoin propionic este separat prin SFC pentru a obține un izomer care eluează rapid ((R)-enantiomer) și un izomer care eluează lent ((S)-enantiomer).

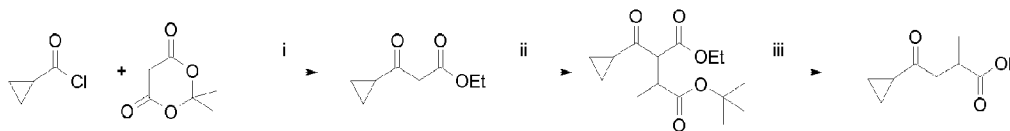
Purificarea se face în două etape.

- Condițiile primei separări: SFC preparativă, coloană: ChiralPak AD-10μm, 300×50mm I.D., faza mobilă: A pentru CO<sub>2</sub> și B pentru etanol, gradient: B 45% , debit: 200 ml /min, presiune de fundal: 100 bar, temperatura coloanei: 38°C, lungimea de undă: 220 nm, ciclul de timp: □10,0min. Compusul este dizolvat în metanol la □120mg/ml și se încarcă pe coloană (16 ml per injectare). După separare, fracțiile se îndepărtează prin uscare pe evaporator rotativ pentru a obține izomerii doriți.

Condițiile pentru a doua separare: HPLC preparativă, coloană: C18, 250×50mm I.D., faza mobilă: A pentru H<sub>2</sub>O și B pentru acetonitril, gradient: B 5%-20% în 15 min liniar, debit: 80 ml/min,

lungimea de undă: 220nm. Compusul este dizolvat în metanol ( $\square$ 100mg/ml) și se încarcă pe coloană (10 ml per injectare). După separare, fracția este concentrată pe evaporator rotativ și stratul apos rămas este liofilizat.

## 5 2.24. Acid 4-ciclopropil-2-metil-4-oxo-butanoic (Int 155)



Etapa i) Ester etilic al acidului 3-ciclopropil-3-oxo-propionic

- 10 La o soluție de acid Meldrum (2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-dionă, 50,10 g, 0,347 mol, 1 echiv.) în DCM (500 ml) și piridină (90 ml, 1,11 mol, 3,2 echiv.) la 0°C, se adaugă prin picurare clorură de ciclopropanecarbonil (35 ml, 0,386 mol, 1,1 echiv.). După 2h, baia de răcire este îndepărtată și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte și se combină cu o soluție de HCl 2N. Stratul organic este colectat, spălat cu saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se
- 15 filtrează pe cărbune activ și se concentrează în vid. Acest reziduu este preluat în etanol (300 ml) și se menține sub agitare, la reflux, peste noapte, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (heptan/EtOAc, 80/20) pentru a obține β-cetoesterul așteptat. LCMS: MW (calculat): 156; m/z MW (observat): 157 (M+H); 179 (M+Na)

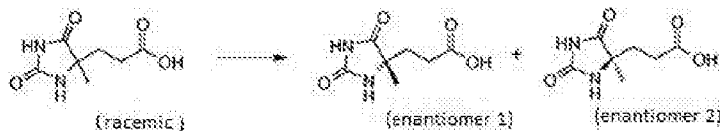
- 20 Etapa ii) Ester 4-tert-butilic și ester 1-etilic al acidului 2-ciclopropanecarbonil-3-metil-succinic

- La o soluție de β-cetoester (16,09 g, 0,103 mol, 1 echiv.) în MEK (200 ml) se adaugă K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (28,56 g, 0,207 mol, 2 echiv.), NaI (1,65 g, 0,011 mol, 0,1 echiv.) și ester terț-butilic al acidului 2-brom-propionic (18 ml, 0,108 mol, 1,04 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la reflux pentru 40h și răcit la temperatura camerei. Se adaugă apă, amestecul de reacție este acidulat la pH 8 și se
- 25 extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează în vid pentru a obține γ-cetoesterul așteptat, folosit ca atare în etapa următoare. LCMS: MW (calculat): 284; m/z MW (observat): 307 (M+Na)

Etapa iii) 4-ciclopropil-2-metil-4-oxo-butanoic acid (Int 155)

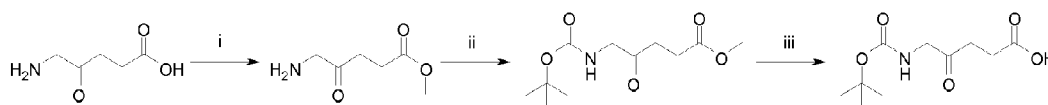
- 30 La o soluție de γ-cetoester (29,2 g, 0,103 mol, 1 echiv.) în EtOH (100 ml) se adaugă o soluție de NaOH (12,6 g, 0,315 mol, 3 echiv.) în apă (100 ml). Amestecul de reacție este încălzit la reflux pentru 16h, este răcit la temperatura camerei, este diluat cu apă (500 ml) și se răcește într-o baie de gheață. La acesta se adaugă prin picurare H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85%, 4 ml, 0,059 mol) și HCl conc. (24 ml, 0,288 mol), baia de gheață este îndepărtată și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura
- 35 camerei pentru 30 min. Amestecul de reacție se răcește într-o baie de gheață și se adaugă o soluție de NaOH (17g, 0,425 mol) în apă (50 ml) pentru a corecta pH-ul până la 8. Soluția este combinată cu DCM, stratul apos este colectat, se răcește într-o baie de gheață și se corectează pH-ul la pH=2 cu HCl conc. Soluția este saturată cu NaCl și se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 156; m/z MW (observat): 157 (M+H); 179 (M+Na).
- 40

## 2.25. Acid 3-[(4R)-4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoic (Int 172)



- 45 Racemicul acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoic (805 g) este separat prin SFC pentru a obține 384 g de izomer care a eluat cel mai rapid și 388 g de izomer care a eluat cel mai lent. Condiții de separare : Instrument: Thar350 SFC preparativă, coloană: ChiralPak AD-10μm, 300×50mmI.D., faza mobilă: A pentru CO<sub>2</sub> și B pentru iPrOH (0,1%TFA), gradient: B 25% , debit: 220 ml /min, presiune de fundal: 100 bar, temperatura coloanei: 38°C, lungimea de undă: 210 nm, ciclul de
- 50 timp:  $\square$ 3,8 min, Prepararea probei: compusul este dizolvat în metanol la  $\square$ 80 mg/ ml, injectare: 1,0 ml per injectare, prelucrare: după separare, fracțiile se îndepărtează prin uscare pe evaporator rotativ la o temperatură a băii de 40°C pentru a obține izomerii doriți.

## 2.26.: Acid 5-(tert-butoxycarbonilamino)-4-oxo-pentanoic (Int 173)



## 5 Etapa i): Esterul metilic al acidului 5-amino-4-oxo-pentanoic

La o soluție de: clorhidrat de acid 5-amino-4-oxo-pentanoic (0,5 g, 2,98 mmol, 1 echiv.) în MeOH (3 ml) la 0°C se adaugă clorură de tionil (0,7 ml, 8,95 mmol, 3 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte și se concentrează în vid pentru a obține esterul metilic așteptat (sare clorhidrat) folosit ca atare în etapa următoare.

10

## Etapa ii): Esterul metilic al acidului 5-tert-butoxycarbonilamino-4-oxo-pentanoic

La o soluție de the metil ester (0,54 g, 2,98 mmol, 1 echiv.) și di-tert-butyl dicarbonat (1,3 g, 5,97 mmol, 2 echiv.) în DMF anhidru (5 ml) la 0°C se adaugă Et<sub>3</sub>N (0,8 ml, 5,97 mmol, 2 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 0°C pentru 2h apoi la temperatura camerei peste noapte, se concentrează în vid. Reziduul este preluat în apă, se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă prin filtrare pe coloană hidrofoabă și se concentrează în vid pentru a obține așteptată NBoc derivat.

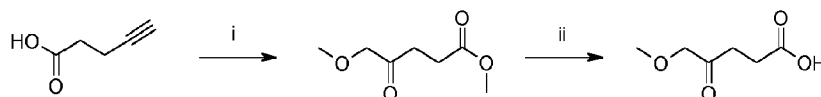
15

## Etapa iii): 5-(tert-butoxycarbonilamino)-4-oxo-pentanoic acid (Int 173)

La o soluție de ester metilic (0,495 g, 2,02 mmol, 1 echiv.) în THF (4 ml) se adaugă o soluție de LiOH 1M (4 ml, 4 mmol, 2 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 3h, este neutralizat la pH 5 și se concentrează în vid (azeotrop în toluen) pentru a obține produsul așteptat folosit ca atare în etapa următoare.

20

## 25 2.27.: Acid 5-metoxi-4-oxo-pentanoic (Int 177)



## Etapa i): Esterul metilic al acidului 5-metoxi-4-oxo-pentanoic

La o soluție de iodosilbenzen (4,75 g, 21,6 mmol, 1,5 echiv.) în DCM (200 ml) la 0°C în atmosferă de N<sub>2</sub> se adaugă în porții acid pent-4-inoic (1,41 g, 14,4 mmol, 1 echiv.). Se adaugă prin picurare BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (3,65 ml, 28,8 mmol, 2 echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 30 min. Precipitatul rezultat este separat prin filtrare și se usucă în atmosferă de N<sub>2</sub>. Se adaugă MeOH (100 ml), amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (hexani/EtOAc 700/30 până la 400/60) pentru a obține așteptată derivatul ester metoxi metilic folosit ca atare în etapa următoare.

30

35

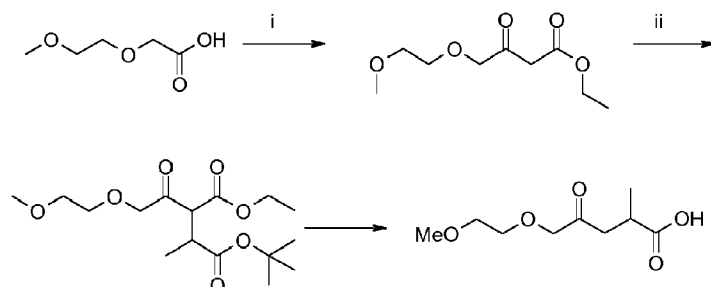
## Etapa ii): Acid 5-metoxi-4-oxo-pentanoic (Int 177)

O soluție de ester metilic (500 mg, 3,1 mmol, 1 echiv.) și NaOH (625 mg, 15 mmol, 5 echiv.) în THF (6,6 ml), apă (4,4 ml) și MeOH (11 ml) este menținută sub agitare la temperatura camerei pentru 2h. Apoi pH-ul este corectat la 3,3 cu HCl conc. Amestecul de reacție este extras cu EtOAc, straturile organice combinate se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează în vid pentru a obține produsul așteptat folosit ca atare în etapa următoare.

40

45

## 2.28.: Acid 5-(2-metoxietoxi)-2-metil-4-oxo-pentanoic (Int 185)



Etapa i): Ester etilic al acidului 4-(2-metoxi-etoxi)-3-oxo-butiric

- La o soluție de acid monoetil malonic (5,9 ml, 50 mmol, 1,25 echiv.) în THF anhidru (200 ml) se adaugă etoxid de magneziu (2,86 g, 25 mmol, 0,625 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare pentru 1,5h și se concentrează în vid. Într-un alt balon, se adaugă CDI (7,13 g, 44 mmol, 1,1 echiv.) la o soluție de acid (2-metoxi-etoxi)-acetic (4,6 ml, 40 mmol, 1 echiv.) în THF (200 ml). După 4h la temperatura camerei, acest amestec de reacție se adaugă la sarea de magneziu preparată mai sus. Acest nou amestec este încălzit la reflux pentru 4h, se menține sub agitare la temperatura camerei pentru 2 zile și se concentrează în vid. Reziduul este preluat în apă și EtOAc, se adaugă o soluție de HCl 0,5N, stratul organic este colectat, se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează în vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel (heptan/EtOAc, 100/0 până la 50/50) conduce la β-cetoesterul așteptat. LCMS: MW (calculat): 204; m/z MW (observat): 205 (M+H); 227 (M+Na)

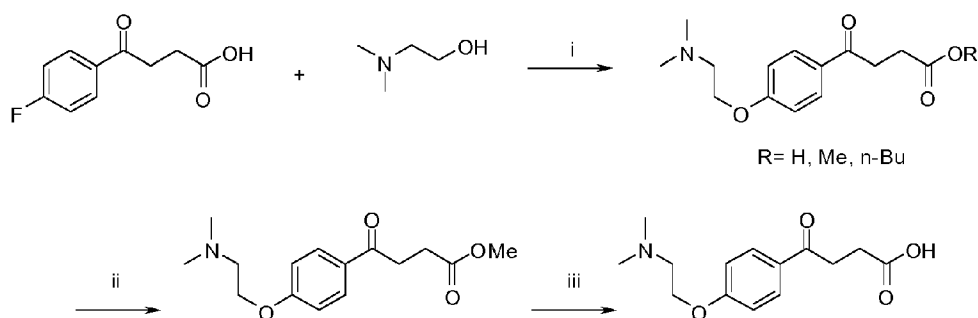
Etapa ii): Ester 4-tert-butilic și ester 1-etilic al acidului 2-[2-(2-metoxi-etoxi)-acetil]-3-metil-succinic

- La o soluție de β-cetoester (3 g, 14,7 mmol, 1 echiv.) în MEK (60 ml) se adaugă K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,1 g, 29,5 mmol, 2 echiv.), KI (0,32 g, 1,5 mmol, 0,1 echiv.) și ester tert-butilic al acidului 2-brom-propionic (2,4 ml, 14,7 mmol, 1 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la reflux peste noapte și se concentrează în vid. Reziduul este preluat în apă și EtOAc, se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (heptan/EtOAc, 100/0 până la 0/100) pentru a obține γ-cetoesterul așteptat. LCMS: MW (calculat): 332; m/z MW (observat): 333 (M+H), 355 (M+Na).

Etapa iii)

- La o soluție de γ-cetoester (332 mg, 1 mmol, 1 echiv.) în EtOH (1,5 ml) se adaugă o soluție de NaOH 2N (1,5 ml). Amestecul de reacție este încălzit la reflux pentru 16h, este răcit la temperatura camerei, este diluat cu apă (2 ml) și se răcește într-o baie de gheață. La acesta se adaugă prin picurare H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85%, 16 μl) și HCl conc. (180 μl), baia de gheață este îndepărtată și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 30 min. Amestecul de reacție se răcește într-o baie de gheață, se adaugă o soluție de NaOH 2N pentru a corecta pH-ul până la 8. Soluția este combinată cu DCM, stratul apos este colectat, se răcește într-o baie de gheață și se corectează pH-ul la pH=2 cu HCl conc.. Soluția este saturată cu NaCl și se extrage cu DCM. Straturile organice combinate se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 248; m/z MW (observat): 249 (M+H); 271 (M+Na).

- 2.29. Acid 4-[4-(2-dimetilaminoetiloxi)fenil]-4-oxo-butanoic (Int 189)



Etapa i)

- La o soluție de acid 4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butiric (1g, 5,1 mmol, 1 echiv.) în DMA (20 ml) se adaugă 2-dimetilamino-etanol (1,02 ml, 10,2 mmol, 2 echiv.) și KOH (1,43g, 25,5 mmol, 5 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 120°C pentru 1h, se adaugă 2-dimetilamino-etanol (1,02 ml, 2 echiv.), se continuă încălzirea pentru 2h, se adaugă 2-dimetilamino-etanol (4,08 ml, 8 echiv.), se continuă încălzirea pentru 3h. Se adaugă o soluție de HCl 2N și amestecul de reacție este extras cu EtOAc și n-BuOH. Straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul este preluat în MeOH și precipitatul este filtrat. Analiza precipitatului indică un amestec de acid carboxilic așteptat contaminat cu ester metilic și ester n-butilic. Amestecul este folosit ca atare în etapa următoare. LCMS: MW (calculat): 265 (R=H); 279 (R=Me); 321 (R=n-Bu); m/z MW (observat): 266 (M+H, R=H), 280 (M+H, R=Me), 322 (M+H, R=n-Bu).

## Etapa ii)

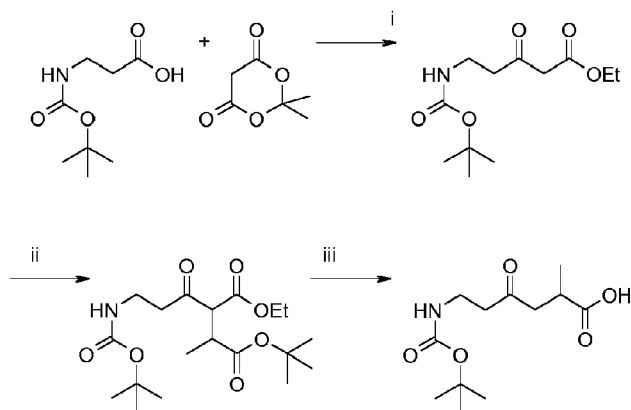
La o soluție a amestecului de acid carboxilic, ester metilic și ester n-butilic de mai sus în MeOH (100 ml) se adaugă HCl conc. (4 ml). Amestecul de reacție este încălzit la 70°C peste noapte și se concentrează în vid. Reziduul este preluat cu soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub>, se extrage cu EtOAc, straturile organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează în vid. Purificarea prin cromatografie rapidă pe silicagel (DCM/MeOH, 100/0 până la 80/20) conduce la derivatul ester metilic așteptat. LCMS: MW (calculat): 279; m/z MW (observat): 280 (M+H).

## 10 Etapa iii)

La o soluție de ester metilic (535 mg, 1,92 mmol, 1 echiv.) în MeOH (16 ml) se adaugă o soluție de NaOH 2N (1,15 ml, 2,3 mmol, 1,2 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la 70°C pentru 2h și se concentrează în vid pentru a obține produsul așteptat, folosit ca atare în etapa următoare. LCMS: MW (calculat): 265; m/z MW (observat): 266 (M+H).

15

## 2.30. Acid 6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-metil-4-oxo-hexanoic (Int 191)



## 20 Etapa i): Ester etilic al acidului 5-tert-butoxicarbonilamino-3-oxo-pentanoic

La o soluție de acid 3-tert-butoxicarbonilamino-propionic (1g, 5,29 mmol, 1 echiv.) în DCM (30 ml), la 0°C, în atmosferă de N<sub>2</sub>, se adaugă în porții DMAP (969 mg, 7,93 mmol, 1,5 echiv.) și 2,2-dimetil-[1,3]dioxan-4,6-dionă (838 mg, 5,81 mmol, 1,1 echiv.) și, la final, EDC.HCl (1,22g, 6,34 mmol, 1,2 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei peste noapte, este diluat cu DCM și spălat cu o soluție de KHSO<sub>4</sub> 5%, saramură, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează în vid. Acest reziduu este preluat în etanol anhidru (20 ml) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la reflux peste noapte, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu DCM/EtOAc, 100/0 până la 50/50) pentru a obține β-cetoesterul așteptat. LCMS: MW (calculat): 259; m/z MW (observat): 282 (M+Na).

30

## Etapa ii): Ester 4-tert-butilic și ester 1-etilic al acidului 2-(3-tert-butoxicarbonilamino-propionil)-3-metil-succinic

La o soluție de β-cetoester (919 mg, 3,54 mmol, 1 echiv.) în MEK se adaugă K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (980 mg, 7,09 mmol, 2 echiv.), NaI (53 mg, 0,35 mmol, 0,1 echiv.) și ester terț-butilic al acidului 2-brom-propionic (588 μl, 3,54 mmol, 1 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la 95°C pentru 24h și este răcit la temperatura camerei. Se adaugă apă, amestecul de reacție este acidulat la pH 8 și se extrage cu EtOAc. Straturile organice combinate sunt spălate cu apă și saramură, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează în vid. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (eluând cu heptan/EtOAc, 100/0 până la 80/20) pentru a obține γ-cetoesterul așteptat. LCMS: MW (calculat): 387; m/z MW (observat): 388 (M+H).

40

## Etapa iii): Acid 6-(tert-butoxicarbonilamino)-2-metil-4-oxo-hexanoic (Int 191)

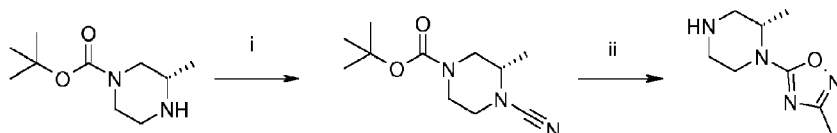
La o soluție de γ-cetoester (1,2 g, 3,1 mmol, 1 echiv.) în EtOH (4,7 ml) se adaugă o soluție de NaOH 2N (4,65 ml, 9,29 mmol, 3 echiv.). Amestecul de reacție este încălzit la reflux pentru 16h, este răcit la temperatura camerei, este diluat cu apă (500 ml) și se răcește într-o baie de gheață. La acesta se adaugă prin picurare H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (85%, 48 μl) și HCl conc. (3,4 ml), baia de gheață este îndepărtată și amestecul de reacție se menține sub agitare la temperatura camerei pentru 2 zile. Amestecul de reacție se răcește într-o baie de gheață, se adaugă o soluție de NaOH 2N pentru a corecta pH-ul până la 8.

45

Soluția este combinată cu DCM, stratul apos este colectat, se răcește într-o baie de gheață și se corectează pH-ul la pH=3-4 cu HCl 2N. Soluția este extrasă cu DCM. Straturile organice combinate se usucă pe MgSO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează in vid pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 259; m/z MW (observat): 260 (M+H).

5

### 2.31. 3-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1,2,4-oxadiazol (Int 238)

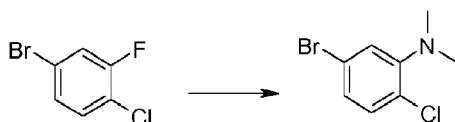


10 Etapa i): Ester terț-butilic al acidului (S)-4-ciano-3-metil-piperazin-1-carboxilic  
La fel ca in 2.13, etapa i)

### Etapa ii): 3-Metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1,2,4-oxadiazol (Int 238)

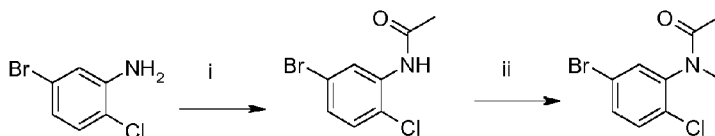
15 La o soluție de ester terț-butilic al acidului (S)-4-ciano-3-metil-piperazin-1-carboxilic (617 mg, 2,74 mmol, 1 echiv.) și N-hidroxi-acetamidină (304 mg, 4,11 mmol, 1,5 echiv.) în THF (10 ml) și EtOAc (10 ml), în atmosferă de argon, se adaugă încet ZnCl<sub>2</sub> (1M în Et<sub>2</sub>O, 6,85 ml, 6,85 mmol, 2,5echiv.) și amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 3h și se concentrează in vid. Reziduul este dizolvat în etanol (20 ml) și se adaugă HCl conc. (2,5 ml). Soluția rezultată este menținută sub agitare la 100°C pentru 4h, se răcește și se concentrează in vid. Reziduul  
20 este dizolvat în apă și pH-ul este corectat până la 12 cu NaOH 2M. Precipitatul alb este îndepărtat prin filtrare și apa filtrată se extrage cu MeOH 10% în DCM. Straturile organice combinate sunt evaporate in vid pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 182; m/z MW (observat): 183 (M+H).

### 25 2.32.: 5-Brom-2-clor-N,N-dimetil-anilină (Int 285)



30 Se încălzește 1-brom-4-clor-3-fluor-benzen (367 μl, 3,0 mmol, 1,0 echiv.), clorhidrat de dimetilamină (489 mg, 6,0 mmol, 2,0 echiv.) și DIPEA (1,6 ml, 9,0 mmol, 3,0 echiv.) în DMA (5 ml) într-o fiolă închisă pentru microunde, la 115°C pentru 18h, apoi la 125°C pentru 2 zile. Se adaugă clorhidrat de dimetilamină (400 mg, 4,9 mmol, 1,6 echiv.) la amestecul de reacție și fiola este încălzită la 130°C pentru 2 zile. Amestecul de reacție este apoi turnat în apă și saramură. Stratul apos este extras  
35 de 3 ori cu EtOAc. Fazele organice combinate sunt spălate succesiv cu apă și saramură, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 233; m/z MW (observat): 234-236 (M+H).

### 2.33. N-(5-Brom-2-clor-fenil)-N-metil-acetamidă (Int 286)



40

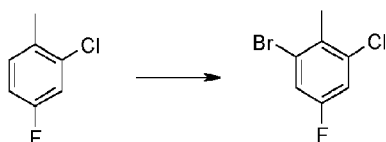
### Etapa i): N-(5-Brom-2-clor-fenil)-acetamidă

La o soluție de 3-brom-6-cloranilină (2,0 g, 9,7 mmol, 1,0 echiv.) în DCM (30 ml) se adaugă anhidridă acetică (1,1 ml, 11,6 mmol, 1,2 echiv.). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 22h. Amestecul de reacție este spălat succesiv cu apă și o soluție saturată de  
45 NaHCO<sub>3</sub>. Stratul organic se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid. Reziduul brut este menținut sub agitare în DCM și se adaugă Et<sub>2</sub>O. Suspensia rezultată este filtrată și solidul se usucă prin sucțiune pentru a obține acetamida așteptată. MW (calculat): 247; m/z MW (observat): 248-250 (M+H).

### 50 Etapa ii): N-(5-Brom-2-clor-fenil)-N-metil-acetamidă (Int 286)

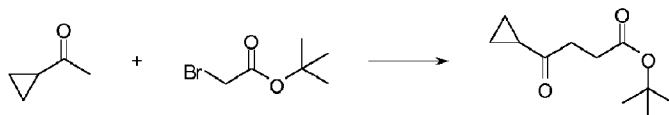
La o soluție de 3-brom-6-cloracetanilidă (1,53 g, 6,2 mmol, 1,0 echiv.) în DMF (17 ml) se adaugă hidruură de sodiu (322 mg, 8,1 mmol, 1,3 echiv.) în atmosferă de azot. După 10 min de agitare la temperatura camerei, se adaugă iodură de metil (502  $\mu$ l, 8,1 mmol, 1,3 echiv.). Amestecul de reacție este lăsat sub agitare la temperatura camerei, în atmosferă de azot, pentru 18h. Amestecul este turnat în apă și saramură și se extrage de 3 ori cu EtOAc. Fazele organice combinate sunt spălate succesiv cu apă și saramură, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 261; m/z MW (observat): 262-264 (M+H).

2.34. 1-Brom-3-clor-5-fluor-2-metil-benzen (Int 287)



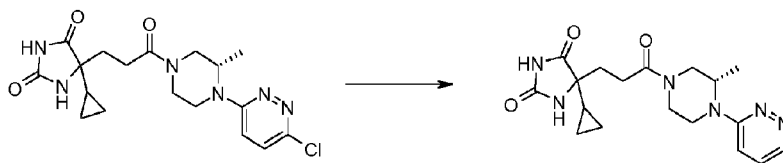
Se adaugă acid sulfuric (0,9 ml) și NBS (1,0 g, 6,0 mmol, 1,2 echiv.) la o soluție de 2-clor-4-fluortoluen (604  $\mu$ l, 5,0 mmol, 1,0 echiv.) în TFA (3 ml). Amestecul de reacție este lăsat sub agitare la temperatura camerei pentru 18h. Reacția este stinsă cu saramură la 0°C, apoi se extrage de două ori cu DCM. Fazele organice combinate sunt spălate cu saramură, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează în vid și se purifică prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține produsul așteptat ca un amestec, care este folosit ca atare în etapa următoare.

2.35. Ester terț-butilic al acidului 4-ciclopropil-4-oxo-butiric (Int 290)



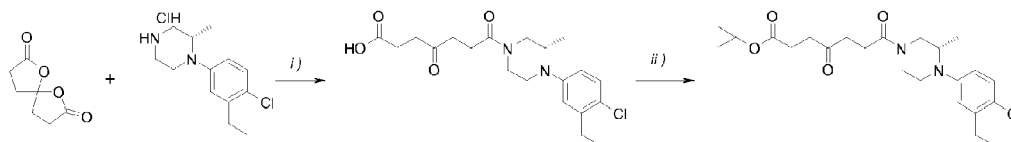
O soluție de LDA (3,0 l, 5,98 mol, 1,17 echiv.) în THF (2,5 L) este răcită la -78°C. Se adaugă prin picurare o soluție de 1-ciclopropiletanonă (460 g, 5,11 mol, 1 echiv.) în THF (0,5 l), apoi se încălzește la -20°C și se menține sub agitare pentru 30 min. Amestecul de reacție este răcit la -78°C și se adaugă încet bromacetat de tert-butil (997 g, 5,11 mol, 1 echiv.) în THF (0,5 l). Reacția este menținută sub agitare la 0°C peste noapte, este stinsă cu soluție apoasă saturată de NH<sub>4</sub>Cl (3,3 l), se extrage cu EtOAc (0,5 l x 3), se spală cu apă (0,5 l x 2), soluție apoasă saturată de NH<sub>4</sub>Cl (1 l) și saramură (1 l), se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru. Purificarea și distilarea la presiune redusă (5 mbar, 95°C) conduce la  $\gamma$ -cetoesterul așteptat.

2.36.: 5-Ciclopropil-5-[3-[(3S)-3-metil-4-piridazin-3-il-piperazin-1-il]-3-oxopropil]imidazolidin-2,4-dionă (Compusul 302)



La o suspensie de Compus 285 (72 mg, 0,177 mmol, 1,0 echiv.) în EtOH (1,7 ml) și DMF (0,7 ml) se adaugă Et<sub>3</sub>N (0,2 ml, 1,44 mmol, 8 echiv.). Amestecul este încălzit la 40-50°C și se adaugă Pd/C (14 mg). Amestecul de reacție este menținut sub agitare la temperatura camerei pentru 21 ore. Amestecul este filtrat prin diatonită și evaporat în vid. Reziduul brut este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel pentru a obține produsul așteptat.

2.37. Int 317



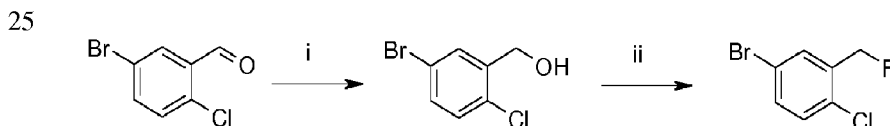
## Etapa i)

- 5 O fiolă este încărcată cu 1,6-dioxaspiro[4,4]nonan-2,7-dionă (47,4 mg, 0,30 mmol, 1 echiv.), Int 313 (79 mg, 0,29 mmol, 0,95 echiv.), dioxan anhidru (2 ml) și trietilamină (0,2 ml, 1,4 mmol, 4,7 echiv.). După 16h, amestecul este combinat cu DCM (100 ml) și H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> apos / NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(1M, 100 ml), într-o pâlnie de separare. Faza organică este colectată, spălată cu saramură (100 ml) și uscată pe MgSO<sub>4</sub>. După filtrare, volatilele sunt îndepărtate prin evaporare rotativă pentru a rezulta produsul așteptat, care este folosit în următoarea etapa fără purificare suplimentară.

## Etapa ii)

- 15 Un vas de presiune este încărcat cu acidul sintetizat în etapa i)(0,92 mol), DCM (10 ml) și se răcește într-o baie de NaCl/gheață (-20°C). Este condensată izobutenă (3,06 g, 54,5 mmol, 59 echiv.) în soluția rece și se adaugă H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrat (0,1 ml, 1,8 mmol, 2,0 echiv.). Vasul este închis ermetic și apoi baia de răcire este îndepărtată. După 16h, vasul este răcit într-o baie de NaCl/gheață (-20°C) și este deschis. Se adaugă Et<sub>3</sub>N (1,0 ml, 7,2 mmol, 7,8 echiv.) și baia de răcire este îndepărtată. După ce toate volatilele s-au evaporat, amestecul este combinat cu H<sub>2</sub>O (100 ml) și DCM (100 ml) într-o pâlnie de separare și este agitat. Faza organică este colectată, spălată cu saramură (100 ml) și se usucă pe MgSO<sub>4</sub>. După filtrare, volatilele sunt îndepărtate din filtrat prin evaporare rotativă. Reziduul este purificat prin cromatografie rapidă pe silicagel (EtOAc/DCM 1:4), pentru a obține compusul așteptat Int 317.

## 2.38. Int 318



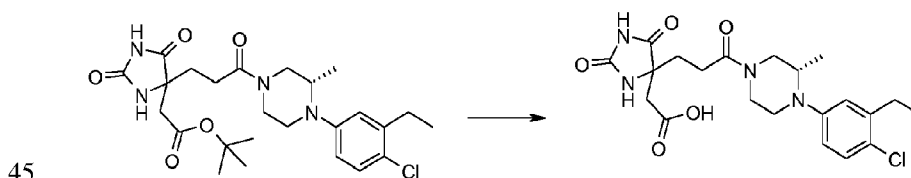
## Etapa i)

- 30 Se adaugă în porții tetraborohidru de sodiu (345 mg, 9,1 mmol, 2,0 echiv.) la o soluție de 5-brom-2-clor-benzaldehidă (1,0 g, 4,6 mmol, 1,0 echiv.) în EtOH (12,5 ml). Amestecul de reacție este lăsat sub agitare la temperatura camerei pentru 40min. Se adaugă apă și EtOAc și amestecul de reacție este extras de 3 ori cu EtOAc. Fazele organice se combină, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează și se concentrează in vid pentru a obține intermediarul așteptat.

## Etapa ii)

- 35 Se adaugă încet trifluorură de dietilaminosulf (393 μl, 2,7 mmol, 2,0 echiv.) la o soluție de alcool 5-brom-2-clorbenzilic (200 mg, 1,4 mmol, 1,0 echiv.) în DCM (2 ml), la 0°C. Amestecul de reacție este lăsat să se încălzească la temperatura camerei pentru 1h și 45 min. Amestecul de reacție este concentrat la sec și preluat în DCM. Se adaugă cu grijă o soluție saturată de NaHCO<sub>3</sub> și straturile sunt separate. Straturile organice combinate sunt spălate de 3 ori cu apă, se usucă pe Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidru, se filtrează, se concentrează in vid pentru a obține produsul așteptat, care este folosit ca atare în etapa următoare.

## 2.39. Compusul 471

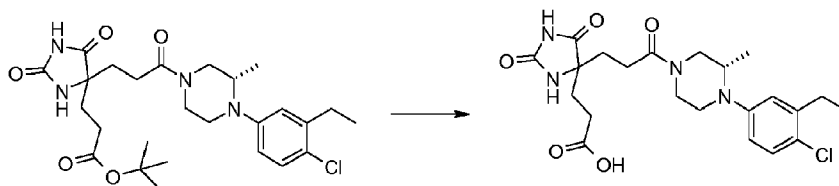


- 50 Un balon de sticlă este încărcat cu Int 315 (28mg, 0,06 mmol, 1,0 echiv.) și se adaugă o soluție de HCl în dioxan (4N) (1 ml) și se menține sub agitare la temperatura camerei pentru 3h. Amestecul de reacție este diluat cu apă, se adaugă o soluție de NaHCO<sub>3</sub> și se extrage cu DCM. Straturile organice se combină și se evaporă la presiune redusă pentru a obține produsul brut care este purificat prin

cromatografie rapidă pe silicagel (DCM/MeOH, 100/0 până la 92/8), pentru a obține acidul carboxilic așteptat. LCMS: MW (calculat): 450; m/z MW (observat): 451-453 (M+H).

#### 2.40. Compusul 477

5



Un balon de sticlă este încărcat cu Compusul 475 (68 mg, 0,013 mmol, 1,0 echiv.) și o soluție de HCl în dioxan (4,0 M, 10 ml, 40 mmol, 300 echiv.). Balonul este închis cu un barbotor cu ulei și se barbotează încet cu un flux de N<sub>2</sub>. După 64 h, volatilele sunt îndepărtate prin evaporare rotativă și reziduul este dizolvat într-o soluție de HCl în dioxan (4,0M, 10 ml, 40 mmol, 300 echiv.). Amestecul de reacție este lăsat sub agitare la temperatura camerei pentru 40h. Volatilele sunt îndepărtate prin evaporare rotativă. Reziduul este dizolvat în DMSO și purificat prin LC-MS preparativă, pentru a obține produsul așteptat. LCMS: MW (calculat): 464; m/z MW (observat): 465 (M+H).

15

2.41.: (5S)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-Clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metoximetil-imidazolidin-2,4-dionă (Compusul 455): separare chirală prin SFC

Compusul 432 este purificat prin SFC folosind următoarele condiții:

Instrument: Waters Thar SFC prep100

20 Coloană: Chiralpak IA (20 x 250mm), 5uM

Faza mobilă: izocratică, 35% EtOH și 65% CO<sub>2</sub>,

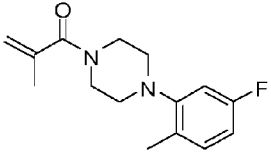
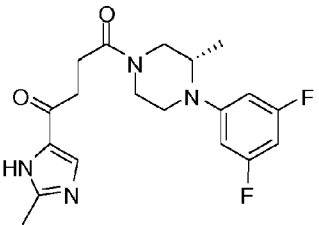
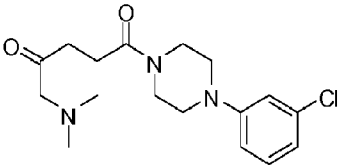
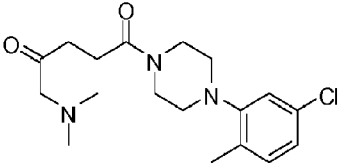
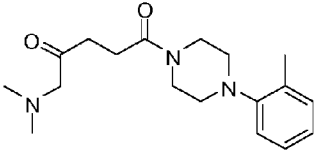
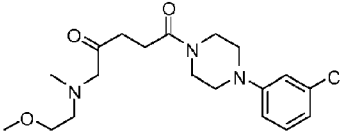
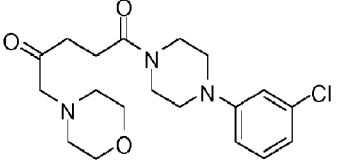
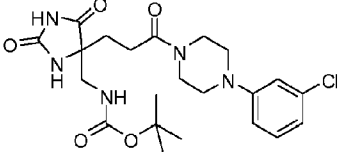
Debit: 100 ml/min

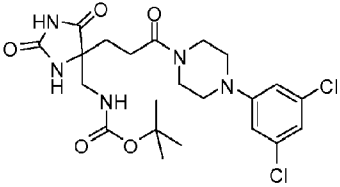
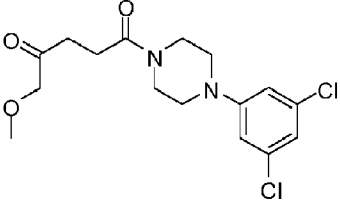
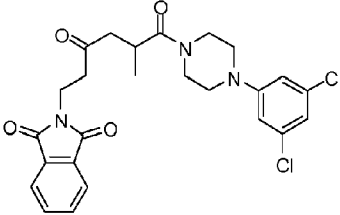
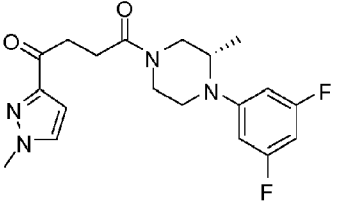
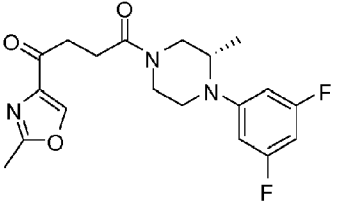
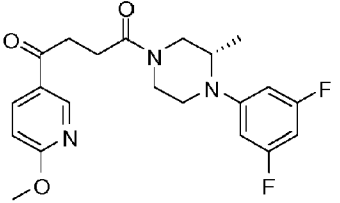
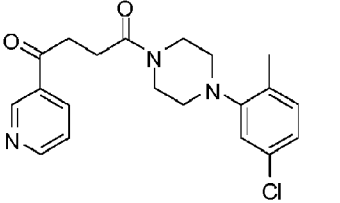
Compusul 432 (1,372 g) este dizolvat în EtOH (70 ml) (aproximativ 20 mg/ml), volum de injectare 1500 μl, ceea ce echivalează cu o încărcare de 30 mg pe coloană per injectare, număr total de 25 șarje: 49. Această purificare conduce la produsul așteptat, Compusul 455, sub forma unui singur enantiomer.

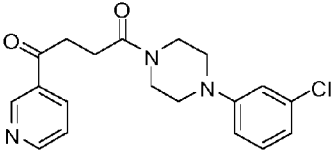
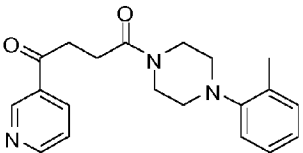
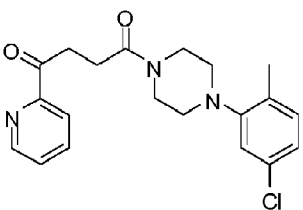
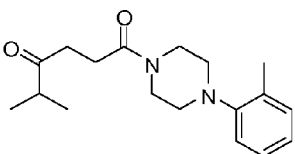
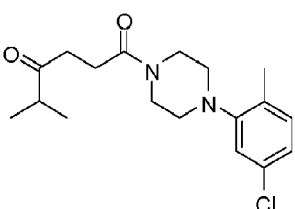
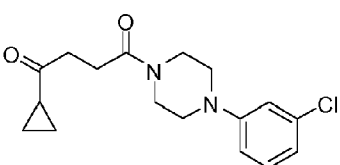
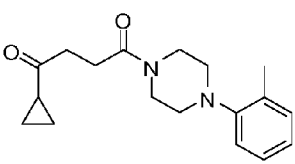
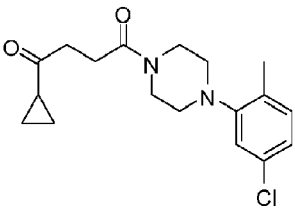
Tabelul II. Intermediar ilustrativ pentru sinteza compușilor ilustrativi din invenție

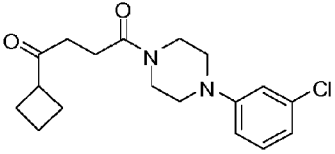
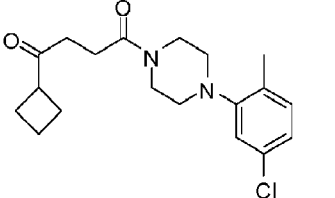
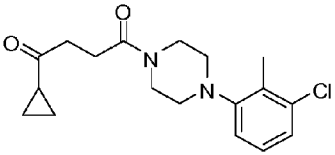
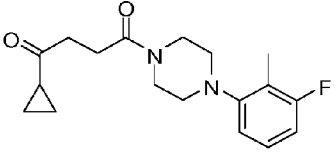
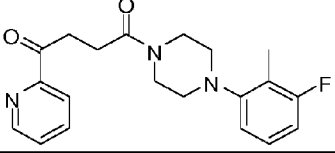
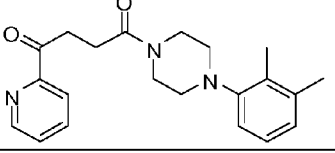
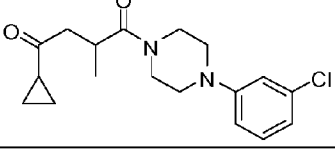
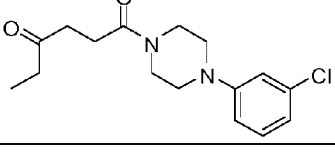
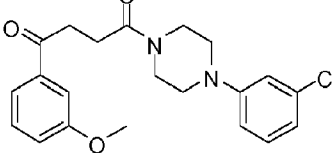
| trans: |           |                                                                 |     |                                                              |             |           |
|--------|-----------|-----------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------|-------------|-----------|
|        |           |                                                                 |     |                                                              |             |           |
| Int.   | Structură | Denumire                                                        | Mtd | SM                                                           | Masă molec. | Ms'd      |
| 001    |           | 1-[4-(3,5-diclorfenil)pi-perazin-1-il]-2-metil-prop-2-en-1-onă  | D1a | Clorură de 2-metil-acrilol + 1-(3,5-diclor-fenil)piperazină  | 299         | 299 - 301 |
| 002    |           | 1-[4-(3,4-difluorfenil)pi-perazin-1-il]-2-metil-prop-2-en-1-onă | D1a | 2-Metil-acrilol clorură de + 1-(3,4-difluor fenil)piperazină | 266         | 267       |
| 003    |           | 1-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-   | D1a | Clorură de 2-metil-acrilol + Int 199                         | 280         | 281       |

| trans: |  |                                                                         |     |                                                        |     |         |
|--------|--|-------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------|-----|---------|
|        |  | prop-2-en-1-onă                                                         |     |                                                        |     |         |
| 004    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorphenil)-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă    | D1a | Clorură de acrilol + Int 207                           | 266 | 267     |
| 005    |  | 1-[4-(3-clor-fenil)piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă                       | D1a | Clorură de acrilol + 1-(3-Clorfenil)piperazină         | 251 | N.A.    |
| 006    |  | 1-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă | D1a | Clorură de acrilol + Int 198                           | 283 | 283-285 |
| 007    |  | 1-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă | D1a | Clorură de acrilol + Int 206                           | 283 | 283-285 |
| 008    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]prop-2-en-1-onă      | D1a | Clorură de acrilol + Int 197                           | 299 | 299-301 |
| 009    |  | 1-[4-(3-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-prop-2-en-1-onă      | D1b | Clorură de 2-metil-acrilol + Int 196                   | 279 | 279-281 |
| 010    |  | 1-[4-(3-clor-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-prop-2-en-1-onă              | D1a | Clorură de 2-metil-acrilol + 1-(3-Clorfenil)piperazină | 265 | N.A.    |
| 011    |  | 1-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-                    | D1a | Clorură de 2-metil-acrilol + Int 204                   | 262 | N.A.    |

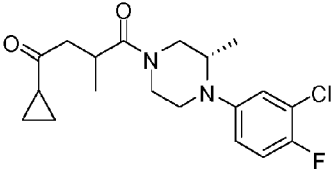
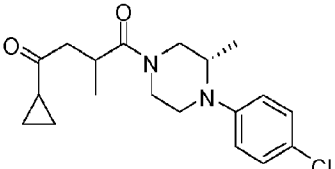
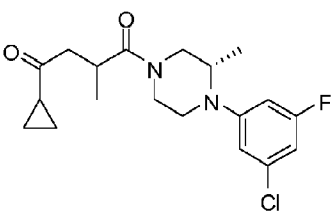
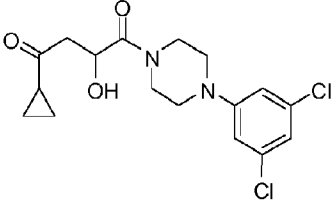
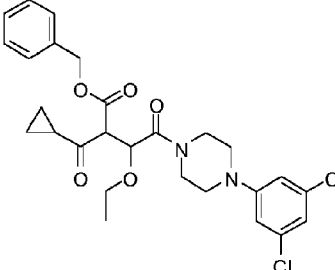
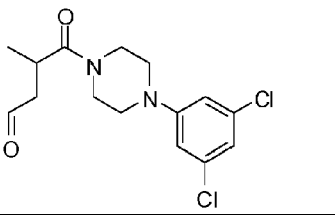
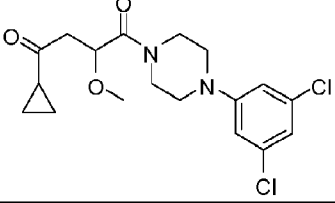
| trans: |                                                                                     |                                                                                                                      |     |                                                 |     |      |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------|-----|------|
|        |    | prop-2-en-1-onă                                                                                                      |     |                                                 |     |      |
| 012    |    | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-metil-1H-imidazol-5-il)butan-1,4-dionă                     | D2a | 2-metil-1H-imidazol-4-carb- aldehydă + Int 004  | 376 | 377  |
| 013    |    | 1-[4-(3-clor-fenil)piperazin-1-il]-5-(dimetilamino)pentan-1,4-dionă                                                  | H2  | Int 178 + 1-(3-clor-fenil)piperazină            | 338 | N.A. |
| 014    |   | 1-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-5-(dimetilamino)pentan-1,4-dionă                                          | H2  | Int 178 + 1-(5-clor-2-metilfenil)-piperazină    | 352 | N.A. |
| 015    |  | 5-(dimetilamino)-1-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]pentan-1,4-dionă                                                       | H2  | Int 178 + diclorhidrat de 1-(o-tolil)piperazină | 317 | N.A. |
| 016    |  | 1-[4-(3-clor-fenil)piperazin-1-il]-5-[2-metoxietil(metil) amino]pentan-1,4-dionă                                     | H2  | Int 130 + 1-(3-clor-fenil)piperazină            | 382 | N.A. |
| 017    |  | 1-[4-(3-clor-fenil)piperazin-1-il]-5-morfolino-pentan-1,4-dionă                                                      | H2  | Int 131 + 1-(3-clor-fenil)piperazină            | 380 | N.A. |
| 018    |  | N-[[4-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]carbamate de tert-butil     | F   | Int 127                                         | 480 | N.A. |
| 019    |                                                                                     | N-[[4-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]metil]carbamate de tert-butil | F   | Int 128                                         | 514 | N.A. |

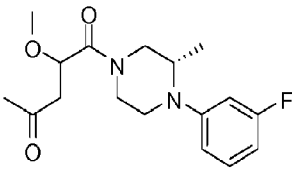
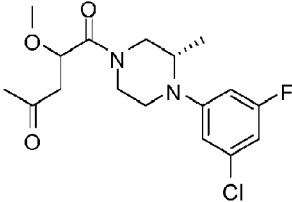
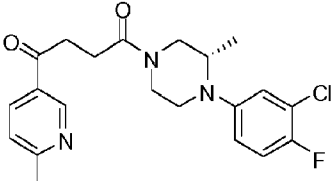
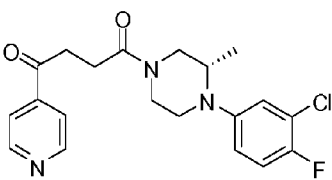
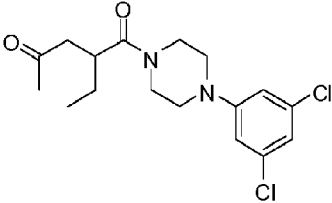
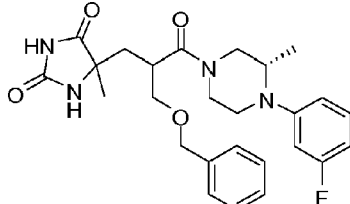
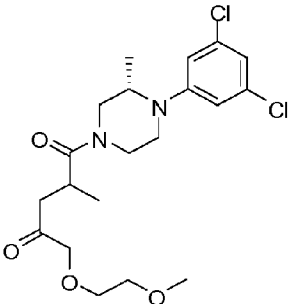
| trans: |                                                                                     |                                                                                             |     |                                                                        |                    |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|        |    |                                                                                             |     |                                                                        |                    |
| 020    |    | 1-[4-(3,5-diclorfenil)pi-perazin-1-il]-5-metoxi-pentan-1,4-dionă                            | H2  | Int 177 + 1-(3,5-diclorfenil)pi-perazină                               | 359<br>359-361     |
| 021    |    | 2-[6-[4-(3,5-diclorfenil)pi-perazin-1-il]-5-metil-3,6-dioxo-hexil]izoindolină-1,3-dionă     | D2a | Int 001 + 3-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-izoindol-2-il)-propionaldehidă      | 502<br>502-504-506 |
| 022    |   | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(1-metilpirazol-3-il)butan-1,4-dionă | D2a | Int 004 + 1-Metil-1H-pirazol-3-carbaldehidă                            | 376<br>377         |
| 023    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-metiloxazol-4-il)butan-1,4-dionă  | D2a | Int 004 + 2-Metil-oxazol-4-carbaldehidă                                | 377<br>378         |
| 024    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(6-metoxi-3-piridil)butan-1,4-dionă  | D2a | Int 004 + 6-Metoxi-piridin-3-carbaldehidă                              | 403<br>404         |
| 025    |  | 1-[4-(5-clor-2-metilfenil)piperazin-1-il]-4-(3-piridil)butan-1,4-dionă                      | H1  | Acid 4-oxo-4-piridin-3-il-butiric + 1-(5-Clor-2-metilfenil)-piperazină | 372<br>372-374     |
| 026    |                                                                                     | 1-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-4-(3-piridil)butan-1,4-dionă                              | H1  | Acid 4-oxo-4-piridin-3-il-butiric + 1-(3-clorfenil)piperazină          | 358<br>358-360     |

| trans: |                                                                                     |                                                                          |    |                                                                           |     |         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
|        |    |                                                                          |    |                                                                           |     |         |
| 027    |    | 1-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]-4-(3-piridil)butan-1,4-dionă               | H1 | Acid 4-oxo-4-piridin-3-il-butiric + diclorhidrat de 1-(o-tolil)piperazină | 337 | 338     |
| 028    |    | 1-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butan-1,4-dionă  | H1 | Acid 4-oxo-4-piridin-2-il-butiric + 1-(5-clor-2-metilfenil)-piperazină    | 372 | 372-374 |
| 029    |   | 5-metil-1-[4-(o-tolil) piperazin-1-il]hexan-1,4-dionă                    | H3 | Acid 5-metil-4-oxohexanoic + diclorhidrat de 1-(o-tolil)piperazină        | 302 | N.A.    |
| 030    |  | 1-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-5-metil-hexan-1,4-dionă       | H3 | Acid 5-metil-4-oxohexanoic + 1-(5-clor-2-metilfenil)-piperazină           | 337 | N.A.    |
| 031    |  | 1-[4-(3-clor-fenil)piperazin-1-il]-4-ciclopropil-butan-1,4-dionă         | H3 | Acid 4-ciclopropil-4-oxobutiric + 1-(3-clorfenil) piperazină              | 321 | N.A.    |
| 032    |  | 1-ciclopropil-4-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]butan-1,4-dionă               | H3 | Acid 4-ciclopropil-4-oxobutiric + diclorhidrat de 1-(o-tolil)piperazină   | 300 | N.A.    |
| 033    |  | 1-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-4-ciclopropil-butan-1,4-dionă | H3 | Acid 4-ciclopropil-4-oxobutiric + 1-(5-clor-2-metilfenil)-piperazină      | 335 | N.A.    |
| 034    |                                                                                     | 1-[4-(3-clor-fenil)piperazin-1-il]-4-ciclobutil-butan-1,4-dionă          | H3 | Acid 4-ciclobutil-4-oxobutiric + 1-(3-clorfenil) piperazină               | 335 | 335-337 |

| trans: |                                                                                     |                                                                          |     |                                                                         |          |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------|----------|
|        |    |                                                                          |     |                                                                         |          |
| 035    |    | 1-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-4-ciclobutil-butan-1,4-dionă  | H3  | Acid 4-ciclobutil-4-oxo-butiric + 1-(5-clor-2-metilfenil)-piperazină    | 349-351  |
| 036    |    | 1-[4-(3-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-4-ciclopropil-butan-1,4-dionă | H3  | Acid 4-ciclopropil-4-oxobutiric + 1-(3-clor-2-metilfenil)-piperazină    | 335 N.A. |
| 037    |   | 1-ciclopropil-4-[4-(3-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]butan-1,4-dionă | H3  | Acid 4-ciclopropil-4-oxobutiric + 1-(3-fluor-2-metilfenil)-piperazină   | 318 N.A. |
| 038    |  | 1-[4-(3-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butan-1,4-dionă | H3  | Acid 4-oxo-4-piridin-2-il-butiric + 1-(3-fluor-2-metilfenil)-piperazină | 355 N.A. |
| 039    |  | 1-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butan-1,4-dionă      | H3  | Acid 4-oxo-4-piridin-2-il-butiric + 1-(2,3-Dimetil-fenil)-piperazină    | 351 N.A. |
| 040    |  | 1-[4-(3-clor-fenil)piperazin-1-il]-4-ciclopropil-2-metil-butan-1,4-dionă | D2b | Int 010 + ciclopropancarb-oxaldehidă                                    | 335-337  |
| 041    |  | 1-[4-(3-clor-fenil)piperazin-1-il]hexan-1,4-dionă                        | D2b | Int 005 + propanal                                                      | 309 N.A. |
| 042    |  | 1-[4-(3-clor-fenil)piperazin-1-il]-4-(3-metoxifenil)butan-1,4-dionă      | D2b | Int 005 + 3-Metoxi-benzaldehidă                                         | 387-389  |

| trans: |  |                                                                                                |     |                                                                  |                |
|--------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------|----------------|
| 043    |  | 1-[4-(3-clor-fenil)piperazin-1-il]-4-(4-metilsulfonil-fenil)butan-1,4-dionă                    | D2b | Int 005 + 4-Metilsulfonil-benzaldehidă                           | 435<br>435-437 |
| 044    |  | 4-[4-[4-(3-clor-fenil)piperazin-1-il]-4-oxo-butan-1-il]benzonitril                             | D2a | Int 005 + 4-ciano-benzaldehidă                                   | 382<br>382-384 |
| 045    |  | 1-ciclopropil-4-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]butan-1,4-dionă                             | H3  | Acid 4-ciclopropil-4-oxobutiric + 1-(3,5-diclorfenil)pi-perazină | 355<br>N.A.    |
| 046    |  | 4-ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorfenil)pi-perazin-1-il]-2-metil-butan-1,4-dionă                   | D2b | Int 001 + ciclopropancarboxaldehidă                              | 369<br>369-371 |
| 047    |  | 4-ciclopropil-1-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-butan-1,4-dionă              | D2b | Int 011 + ciclopropancarboxaldehidă                              | 332<br>333     |
| 048    |  | 1-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-pentan-1,4-dionă                           | D2b | Int 011 + acet-aldehidă                                          | 306<br>307     |
| 049    |  | 4-ciclopropil-1-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-butan-1,4-dionă         | H3  | Int 155 + Int 202                                                | 332<br>333     |
| 050    |  | 1-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-ciclopropil-2-metil-butan-1,4-dionă | H3  | Int 155 + Int 198                                                | 367<br>367-369 |

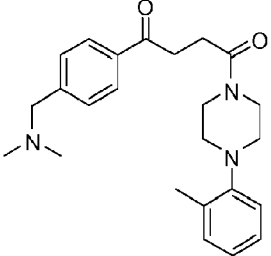
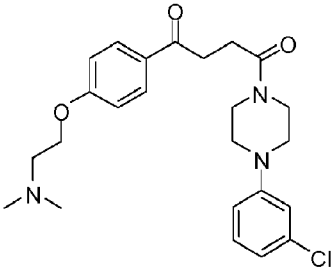
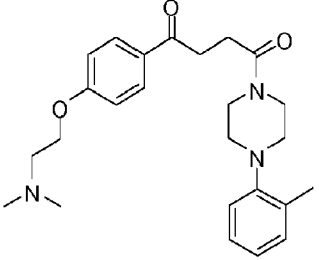
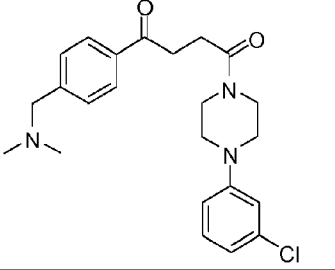
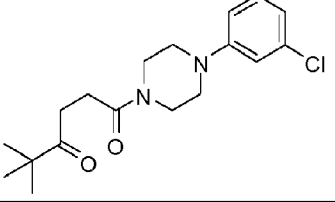
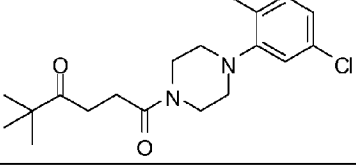
| trans: |                                                                                     |                                                                                                 |      |                                                                                                                     |     |         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
|        |    |                                                                                                 |      |                                                                                                                     |     |         |
| 051    |    | 1-[(3S)-4-(4-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-ciclopropil-2-metil-butan-1,4-dionă           | H3   | Int 155 + Int 205                                                                                                   | 349 | 349-351 |
| 052    |    | 1-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-ciclopropil-2-metil-butan-1,4-dionă  | H3   | Int 155 + Int 206                                                                                                   | 367 | 367-369 |
| 053    |   | 4-ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorfenil)pi perazin-1-il]-2-hidroxi-butan-1,4-dionă                  | 2,14 | Clorură de ciclopropancarbonil + acid Meldrum + alcool benzilic + clorură de crotonil + 3,5-diclorfenil- piperazină | 371 | N.A.    |
| 054    |  | 2-(ciclopropancarbonil)-4-[4-(3,5-diclorfenil)pi perazin-1-il]-3-etoxi-4-oxo-butanoat de benzil | 2,14 | Clorură de ciclopropancarbonil + acid Meldrum + alcool benzilic + clorură de crotonil + 3,5-diclorfenil- piperazină | 533 | N.A.    |
| 055    |  | 4-[4-(3,5-diclor-fenil)piperazin-1-il]-3-metil-4-oxo-butanal                                    | D4   | Int 124                                                                                                             | 329 | 329-331 |
| 056    |  | 4-ciclopropil-1-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metoxi-butan-1,4-dionă                    | 2,15 | Int 054                                                                                                             | 385 | N.A.    |
| 057    |                                                                                     | 1-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoxi-pentan-1,4-dionă                      | D4   | Int 125                                                                                                             | 322 | N.A.    |

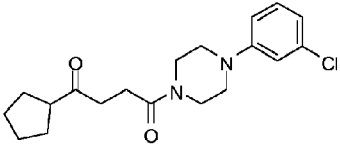
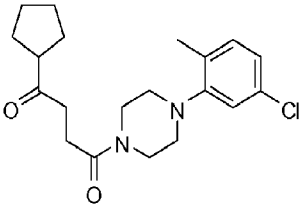
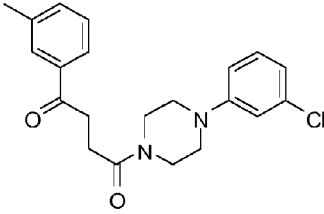
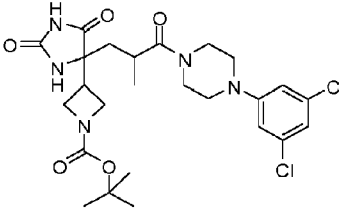
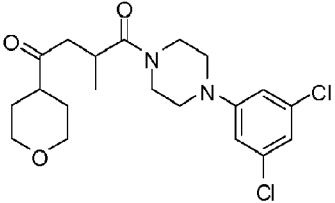
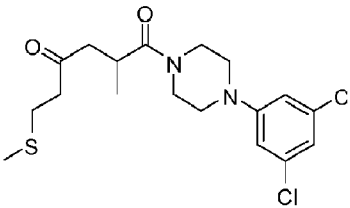
| trans: |                                                                                                     |                                                                                                                   |     |                                               |     |         |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------|-----|---------|
|        |                    |                                                                                                                   |     |                                               |     |         |
| 058    |                    | 1-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoxi-pentan-1,4-dionă                                | D4  | Int 126                                       | 357 | N.A.    |
| 059    |                    | 1-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(6-metil-3-piridil)butan-1,4-dionă                     | D2c | Int 006 + 6-Metil-piridin-3-carbaldehidă      | 404 | 404-406 |
| 060    |                   | 1-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(4-piridil)butan-1,4-dionă                             | D2c | Int 006 + Piridin-4-carbaldehidă              | 390 | 390-392 |
| 061    |                  | 1-[4-(3,5-diclor-fenil)piperazin-1-il]-2-etil-pentan-1,4-dionă                                                    | H2  | Int 190 + 1-(3,5-diclorfenil)pipe-razină      | 357 | 357-359 |
| 062    | <br><i>trans</i> | 5-[2-(benziloximetil)-3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxopropil]-5-metilimidazolidin-2,4-dionă | H2  | Int 135 + Int 202                             | 483 | N.A.    |
| 063    |                  | 1-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-5-(2-metoxietoxi)-2-metil-pentan-1,4-dionă                    | H2  | Int 185 + Int 197                             | 431 | 431-433 |
| 064    |                                                                                                     | 1-[4-(3,5-diclor-fenil)piperazin-1-il]-2-[(2,5-dimetilpirazol-3-                                                  | E   | Int 121 +: 5-Clormetil-1,3-dimetil-1H-pirazol | 437 | 437-439 |

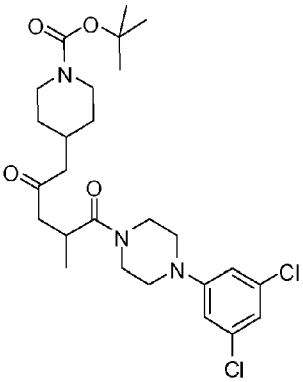
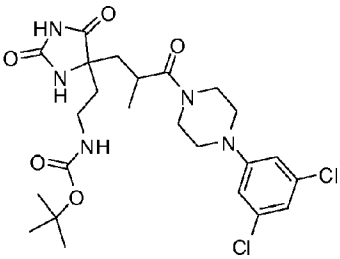
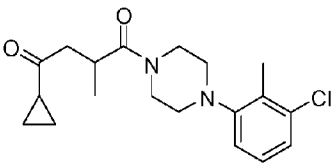
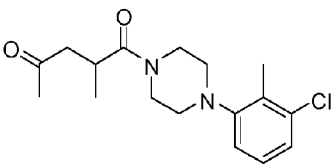
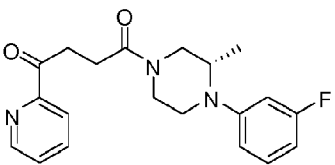
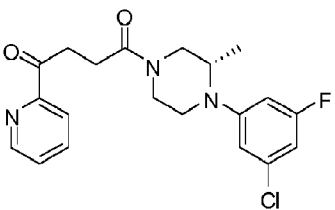
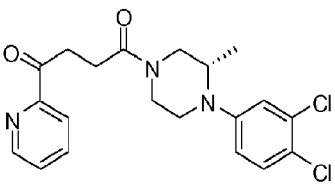
| trans: |  |                                                                                                                   |     |                                           |     |         |
|--------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------|-----|---------|
|        |  | il)metil]pentan -1,4-dionă                                                                                        |     |                                           |     |         |
| 065    |  | 3-[4-(3,5-dichlorfenil)pi-perazin-1-carbonil]-5-oxo-hexannitril                                                   | E   | Int 121 + Brom-acetonitril                | 368 | 368-370 |
| 066    |  | 1-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(metoximetil)pentan-1,4-dionă                                  | E   | Int 122 + Brom-metoximetan                | 336 | 337     |
| 067    |  | 3-[4-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-3-metil-4-oxo-butanol]azetidin-1-carboxilat de tert-butil               | D2b | Int 002 + 1-Boc-3-azetidincarbox-aldehidă | 452 | 453     |
| 068    |  | 3-[4-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-metil-4-oxo-butanol]azetidin-1-carboxilat de tert-butil | D2b | Int 003 + 1-Boc-3-azetidincarbox-aldehidă | 466 | 467     |
| 069    |  | N-[6-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-5-metil-3,6-dioxo-hexil]carbammat de tert-butil                         | H2  | Int 191 + 1-(3,4-difluorfenil)piper-azină | 440 | 441     |
| 070    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(6-metoxi-2-piridil)butan-1,4-dionă                        | D2a | Int 004 + 6-Metoxipiridin-2-carbaldehidă  | 403 | 404     |
| 071    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(6-metoxi-3-piridil)butan-1,4-dionă                        | D2a | Int 004 + 6-Metoxipiridin-3-carbaldehidă  | 403 | 404     |

| trans: |  |                                                                                                     |     |                                                                    |     |         |
|--------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------|-----|---------|
|        |  |                                                                                                     |     |                                                                    |     |         |
| 072    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-[6-(trifluormetil)-3-piridil]butan-1,4-dionă | D2a | Int 004 + 6-Trifluormetil-piridin-3-carbaldehidă                   | 441 | 442     |
| 073    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-metil-4-piridil)butan-1,4-dionă           | D2a | Int 004 + 2-Metil-piridin-4-carbaldehidă                           | 387 | 388     |
| 074    |  | 1-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-5-metil-hexan-1,4-dionă                                           | H3  | Acid 5-metil-4-oxohexanoic + 1-(3-clorfenil)piperazină             | 323 | 323-325 |
| 075    |  | 1-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-5-metil-hexan-1,4-dionă                                       | H3  | Acid 5-metil-4-oxohexanoic + 1-(3,5-diclorfenil)piperazină         | 357 | 357-359 |
| 076    |  | 1-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butan-1,4-dionă                                 | H1  | Acid 4-oxo-4-piridin-2-il-butiric + 1-(2,5-Dimetilfenil)piperazină | 351 | 352     |
| 077    |  | 1-ciclopropil-4-[4-(2,5-dimetilfenil)piperazin-1-il]butan-1,4-dionă                                 | H1  | Acid 4-ciclopropil-4-oxo-butiric + 1-(2,5-Dimetilfenil)piperazină  | 314 | 315     |
| 078    |  | 1-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-4-(2-metoxifenil)butan-1,4-dionă                                  | H2  | Acid 4-(2-metoxi-fenil)-4-oxobutiric + 1-(3-clorfenil)piperazină   | 387 | 387-389 |

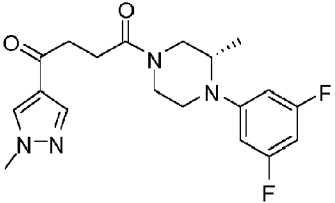
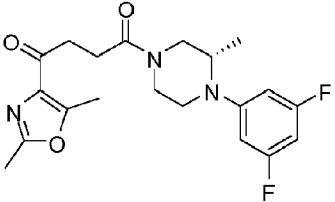
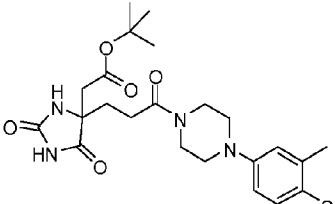
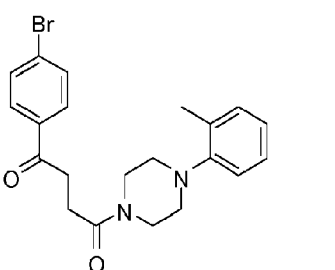
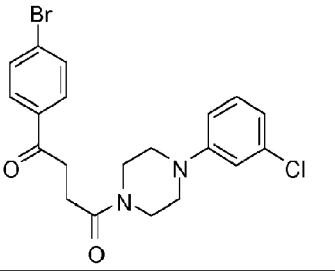
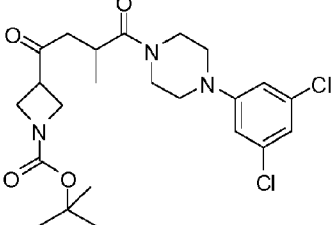
| trans: |  |                                                                                            |     |                                                                                     |                 |
|--------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 079    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(5-metiloxazol-3-il)butan-1,4-dionă | D2a | Int 004 + 5-Metiloxazol-3-carboxaldehidă                                            | 377 378         |
| 080    |  | 1-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-4-ciclohexil-butan-1,4-dionă                    | H3  | 4-ciclohexil-4-oxobutiric acid + 1-(5-clor-2-metilfenil)-piperazină                 | 377 377-379     |
| 081    |  | (E)-1-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]but-2-en-1-onă                                    | D1  | clorură de crotonil + 3,5-diclorfenil-piperazină                                    | 299 N.A.        |
| 082    |  | 1-ciclopropil-4-[4-(2,3-dimetilfenil)piperazin-1-il]butan-1,4-dionă                        | H1  | Acid 4-ciclopropil-4-oxo-butiric + 1-(2,3-Dimetilfenil) piperazină                  | 314 N.A.        |
| 083    |  | 1-[4-(3,4-difluorfenil) piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butan-1,4-dionă                       | H1  | Acid 4-oxo-4-piridin-2-il-butiric + 1-(3,4-difluor-fenil)piperazină                 | 359 360         |
| 084    |  | 1-[4-(3-clor-4-fluor-fenil) piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butan-1,4-dionă                   | H1  | Acid 4-oxo-4-piridin-2-il-butiric + Diclorhidrat 1-(3-clor-4-fluorfenil) piperazină | 376 376-378     |
| 085    |  | 1-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-oxazol-4-il-butan-1,4-dionă     | D2a | Int 007 + Oxazol-4-carbaldehidă                                                     | 380 380-382     |
| 086    |  | 1-[4-(3,5-diclorfenil) piperazin-1-il]-6-(dimetilamino)hexan-1,4-dionă                     | H1  | Clorhidrat de acid 6-dimetilamino-4-cetohexanoic + 1-(3,5-diclorfenil) piperazină   | 386 386-388-390 |

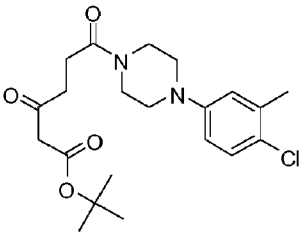
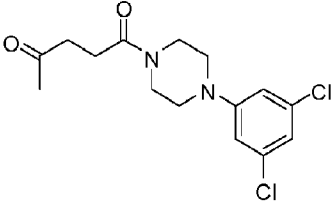
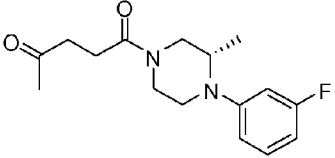
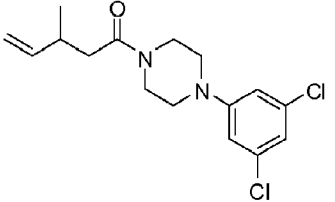
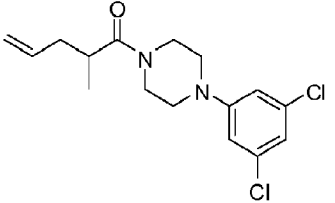
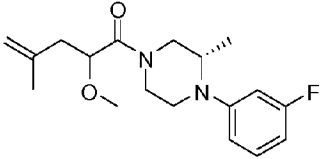
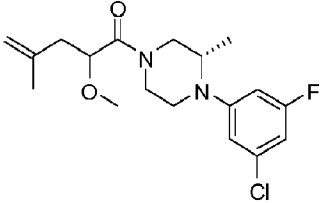
| trans: |                                                                                     |                                                                                       |    |                                                                      |             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------|-------------|
| 087    |    | 1-[4-(dimetilamino metil)fenil]-4-[4-(o-tolil)il]butan-1,4-dionă                      | D7 | Int 117                                                              | 394 395     |
| 088    |    | 1-[4-(3-clor fenil)piperazin-1-il]-4-[4-(2-dimetilamino-etiloxi)fenil]butan-1,4-dionă | H1 | Int 189 + 1-(3-clorfenil)piperazină                                  | 444 444-446 |
| 089    |   | 1-[4-(2-dimetilaminoetil-oxi)fenil]-4-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]butan-1,4-dionă      | H1 | Int 189 + diclorhidrat de 1-(o-tolil)piperazină                      | 424 425     |
| 090    |  | 1-[4-(3-clor-fenil)piperazin-1-il]-4-[4-(dimetilaminometil) fenil]butan-1,4-dionă     | D7 | Int 118                                                              | 414 414-416 |
| 091    |  | 1-[4-(3-clorfenil)piper- azin-1-il]-5,5-dimetil-hexan-1,4-dionă                       | H1 | Acid 5,5-dimetil-4-oxohexanoic + 1-(3-clorfenil)piper-azină          | 337 337-339 |
| 092    |  | 1-[4-(5-clor-2-metil-fenil) piperazin-1-il]-5,5-dimetil-hexan-1,4-dionă               | H1 | Acid 5,5-dimetil-4-oxohexanoic + 1-(5-clor-2-metil-fenil)-piperazină | 351 351-353 |
| 093    |                                                                                     | 1-[4-(3-clorfenil)piper- azin-1-il]-4-ciclopentil-butan-1,4-dionă                     | H1 | Acid 4-ciclopentil-4-oxo-butiric + 1-(3-clorfenil)piper- azină       | 349 349-351 |

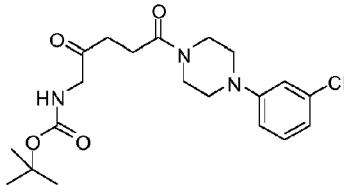
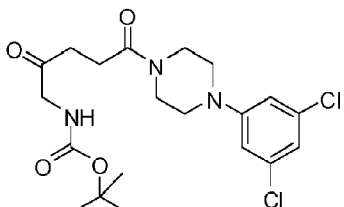
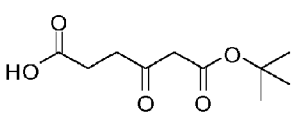
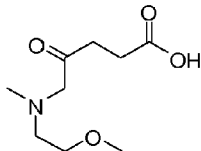
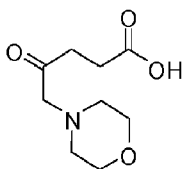
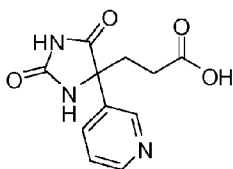
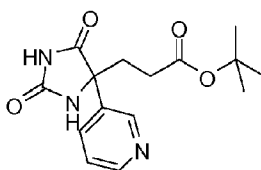
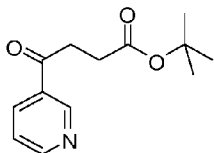
| trans: |                                                                                             |                                                                                                                                   |     |                                                                                |     |         |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
|        |            |                                                                                                                                   |     |                                                                                |     |         |
| 094    |            | 1-[4-(5-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-4-ciclopentil-butan-1,4-dionă                                                          | H1  | Acid 4-ciclopentil-4-oxo-butiric + 1-(5-clor-2-metil-fenil)-piperazină         | 363 | 363-365 |
| 095    |            | 1-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-4-(m-tolil)butan-1,4-dionă                                                                      | D2a | Int 005 + 3-Metil-benzaldehidă                                                 | 371 | 371-373 |
| 096    | <br>trans | 3-[4-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxopropil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]azetidină-1-carboxilat de tert-butil | F   | Int 119                                                                        | 554 | 554-556 |
| 097    |          | 1-[4-(3,5-diclor-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-4-tetrahidropiran-4-il-butan-1,4-dionă                                             | D2b | Int 001 + Tetrahidropiran-4-carbaldehidă                                       | 413 | 413-415 |
| 098    |          | 1-[4-(3,5-diclor-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-6-metilsulfanil-hexan-1,4-dionă                                                    | D2b | Int 001 + 3-(Metiltio)propionaldehidă                                          | 403 | 403-405 |
| 099    |                                                                                             | 4-[5-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-4-metil-2,5-dioxopentil]piperidin-1-carboxilat de tert-butil                             | D2b | Int 001 + ester tert-butilic al acidului 4-(2-oxo-etil)-piperidin-1-carboxilic | 527 | 527-529 |

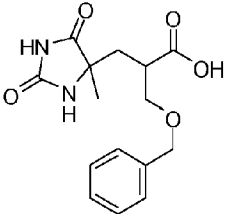
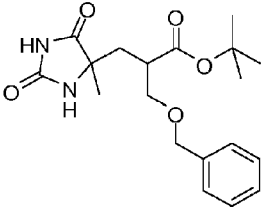
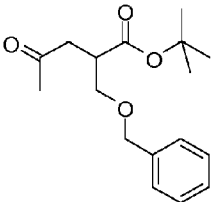
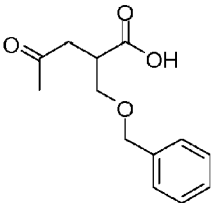
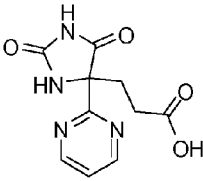
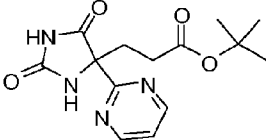
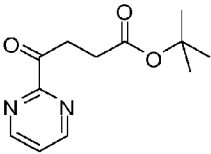
| trans: |                                                                                            |                                                                                                                                           |     |                                                 |     |             |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------|-----|-------------|
|        |           |                                                                                                                                           |     |                                                 |     |             |
| 100    | <br>trans | N-[2-[4-[3-[4-(3,5-diclorfenil)pi<br>perazin-1-il]-2-metil-3-oxo-<br>propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-<br>il]etil] carbamat de tert-butil | F   | Int 150                                         | 542 | 542-<br>544 |
| 101    |          | 1-[4-(3-clor-2-metil-<br>fenil)piperazin-1-il]-4-<br>ciclopropil-2-metil-butan-1,4-<br>dionă                                              | D2b | Int 009<br>ciclopropancarb-<br>oxaldehidă       | 349 | 349-<br>351 |
| 102    |         | 1-[4-(3-clor-2-<br>metilfenil)piperazin-1-il]-2-<br>metilpentan-1,4-dionă                                                                 | D2b | Int 009 + Acetaldehidă                          | 323 | 323-<br>325 |
| 103    |         | 1-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-<br>piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butan-<br>1,4-dionă                                                     | H3  | Acid 4-oxo-4-piridin-2-<br>il-butiric + Int 202 | 355 | 356         |
| 104    |         | 1-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-<br>metil-piperazin-1-il]-4-(2-<br>piridil)butan-1,4-dionă                                             | H3  | Acid 4-oxo-4-piridin-2-<br>il-butiric + Int 206 | 390 | 309-<br>392 |
| 105    |         | 1-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-<br>metil-piperazin-1-il]-4-(2-<br>piridil)butan-1,4-dionă                                                  | H3  | Acid 4-oxo-4-piridin-2-<br>il-butiric + Int 201 | 406 | 406-<br>408 |

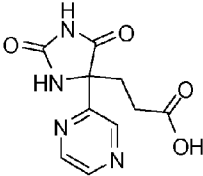
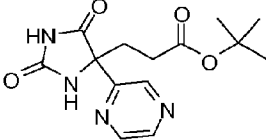
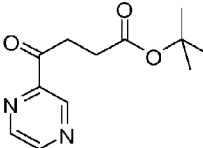
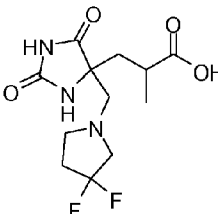
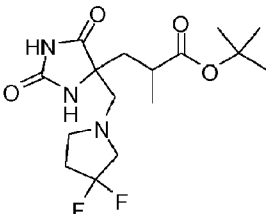
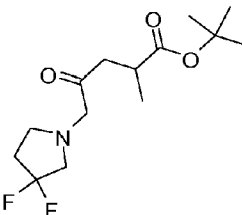
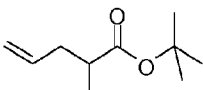
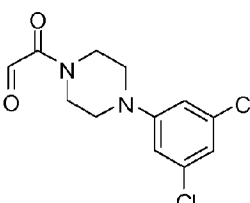
| trans: |  |                                                                                              |      |                                                                               |     |            |
|--------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|
| 106    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butan-1,4-dionă            | H3   | Acid 4-oxo-4-piridin-2-il-butiric + Int 207                                   | 373 | 374        |
| 107    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-oxazol-4-il-butan-1,4-dionă           | D2a  | Int 004 + Oxazol-4-carbaldehydă                                               | 363 | 364        |
| 108    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(1-metilimidazol-4-il)butan-1,4-dionă | D2a  | Int 004 + 1-Metil-1H-imidazol-4-carbaldehydă                                  | 376 | 377        |
| 109    |  | 1-[4-(3-clorfenil)piper-azin-1-il]-6-(dimetil-amino)hexan-1,4-dionă                          | H1   | Clorhidrat de acid 6-dimetilamino-4-cetohexanoic + 1-(3-clorfenil)piper-azină | 352 | 352<br>354 |
| 110    |  | ester terț-butilic al acidului (S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-carboxilic       | 2,18 | Int 290                                                                       | 268 | N.A.       |
| 111    |  | 1-[4-(3-clorfenil)piper-azin-1-il]-4-ciclohexil-butan-1,4-dionă                              | H3   | Acid 4-ciclohexil-4-oxobutiric + 1-(3-clorfenil)piper-azină                   | 363 | 363-365    |
| 112    |  | 1-[4-(3-fluorfenil)piper-azin-1-il]-4-(2-piridil)butan-1,4-dionă                             | H1   | Acid 4-oxo-4-piridin-2-il-butiric + 1-(3-Fluorfenil)piperazină                | 341 | 342        |
| 113    |  | 1-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butan-1,4-dionă                     | H1   | Acid 4-oxo-4-piridin-2-il-butiric + Int 204                                   | 355 | 356        |
| 114    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(1-metilpirazol-4-il)butan-1,4-dionă  | D2a  | Int 004 + 1-Metil-1H-pirazol-4-carbaldehydă                                   | 376 | 377        |

| trans: |                                                                                     |                                                                                                                 |     |                                                                             |     |         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
|        |    |                                                                                                                 |     |                                                                             |     |         |
| 115    |    | 1-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2,5-dimetiloxazol-4-il)butan-1,4-dionă                  | D2a | Int 004 + 2,5-Dimetil-oxazol-4-carbaldehidă                                 | 391 | 392     |
| 116    |    | 2-[4-[3-[4-(4-clor-3-metil-fenil)piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetat de tert-butil | F   | Int 120                                                                     | 479 | 479     |
| 117    |   | 1-(4-bromfenil)-4-[4-(o-tolil)piperazin-1-il]butan-1,4-dionă                                                    | H1  | Acid 4-(4-brom-fenil)-4-oxo-butiric + diclorhidrat de 1-(o-tolil)piperazină | 415 | 415-417 |
| 118    |  | 1-(4-bromfenil)-4-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]butan-1,4-dionă                                                | H1  | Acid 4-(4-brom-fenil)-4-oxo-butiric + 1-(3-clorfenil)piperazină             | 436 | 435-437 |
| 119    |  | 3-[4-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-3-metil-4-oxo-butanolil]azetidin-1-carboxilat de tert-butil            | D2b | Int 001 + ester terț-butilic al acidului 3-formil-azetidin-1-carboxilic     | 484 | 484-486 |
| 120    |                                                                                     | 6-[4-(4-clor-3-metil-fenil)piperazin-1-il]-3,6-dioxo-hexanoat de tert-butil                                     | H2  | Int 129 + Int 284                                                           | 409 | 409     |

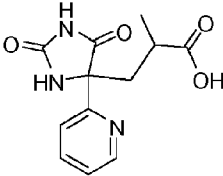
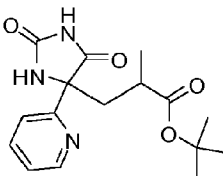
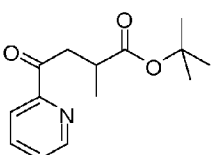
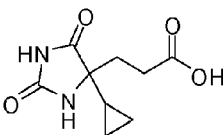
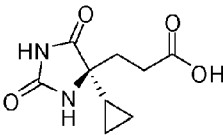
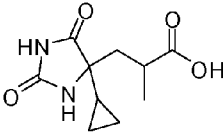
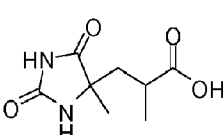
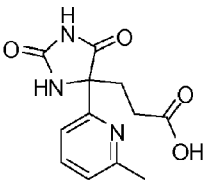
| trans: |                                                                                     |                                                                                           |    |                                                            |                |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------|----------------|
|        |    |                                                                                           |    |                                                            |                |
| 121    |    | 1-[4-(3,5-diclorfenil)pi- perazin-1-il]pentan-1,4-dionă                                   | H2 | acid levulinic + 1-(3,5-diclorfenil)pi- perazină           | 329<br>329-331 |
| 122    |    | 1-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]pentan-1,4-dionă                          | H2 | acid levulinic + Int 202                                   | 292<br>293     |
| 123    |   | 1-[4-(3,5-diclorfenil)pi- perazin-1-il]-3-metil-pent-4-en-1-onă                           | H3 | Acid 3-metil-4-pentenoic + 1-(3,5-diclorfenil)pi- perazină | 327<br>N.A.    |
| 124    |  | 1-[4-(3,5-diclorfenil)pi- perazin-1-il]-2-metil-pent-4-en-1-onă                           | H3 | Acid 2-metil-4-pentenoic + 1-(3,5-diclorfenil)pi- perazină | 327<br>327-329 |
| 125    |  | 1-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoxi-4-metil-pent-4-en-1-onă         | H3 | Int 154 + Int 202                                          | 320<br>321     |
| 126    |  | 1-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoxi-4-metil-pent-4-en-1-onă | H3 | Int 154 + Int 206                                          | 355<br>355-357 |
| 127    |                                                                                     | N-[5-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-2,5-dioxo-pentil]carbamate de tert-butil             | H2 | Int 173 + 1-(3-clorfenil)piper- azină                      | 410<br>N.A.    |

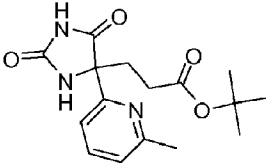
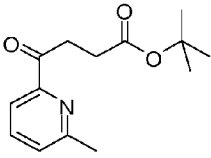
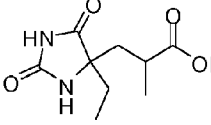
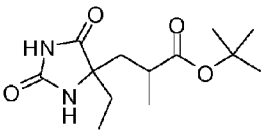
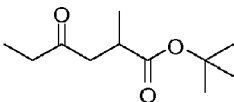
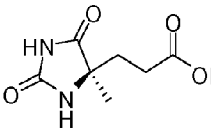
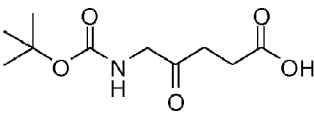
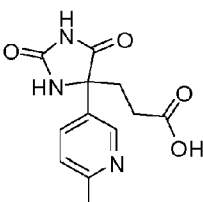
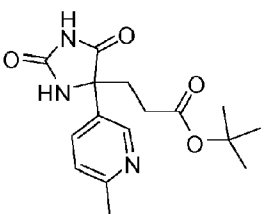
| trans: |                                                                                     |                                                                                   |      |                                                                    |     |      |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------|-----|------|
|        |    |                                                                                   |      |                                                                    |     |      |
| 128    |    | N-[5-[4-(3,5-diclorfenil)pi-perazin-1-il]-2,5-dioxo-pentil]carbamat de tert-butil | H2   | Int 173 + 1-(3,5-diclorfenil)piper-azină                           | 444 | N.A. |
| 129    |    | acid 6-tert-butoxi-4,6-dioxo-hexanoic                                             | 2,16 | Anhidridă succinică + acetat de tert-butil                         | 216 | N.A. |
| 130    |   | acid 5-[2-metoxietil(me-til)amino]-4-oxo-pentanoic                                | D6   | acid levulinic + (2-metoxi-etil)-metil-amină                       | 203 | N.A. |
| 131    |  | acid 5-morfolino-4-oxo-pentanoic                                                  | D6   | acid levulinic + morfolină                                         | 201 | N.A. |
| 132    |  | acid 3-[2,5-dioxo-4-(3-piridil)imidazolidin-4-il]propanoic                        | G    | Int 133                                                            | 249 | N.A. |
| 133    |  | 3-[2,5-dioxo-4-(3-piridil)imidazolidin-4-il]propanoat de tert-butil               | F    | Int 134                                                            | 305 | 306  |
| 134    |  | 4-oxo-4-(3-piridil)butanoat de tert-butil                                         | C4   | Piridin-3-carb-aldehidă + esterul terț-butilic al acidului acrilic | 235 | 236  |
| 135    |                                                                                     | acid 2-(benziloximetil)-3-(4-                                                     | G    | Int 136                                                            | 306 | 307  |

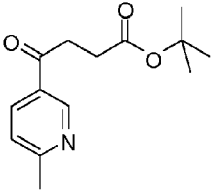
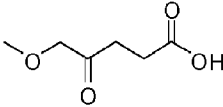
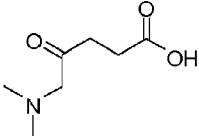
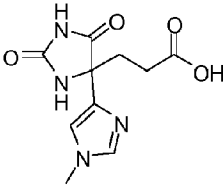
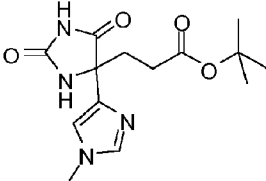
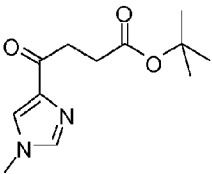
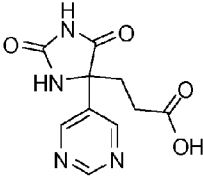
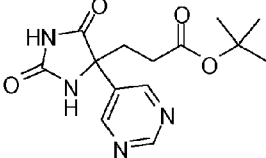
| trans: |                                                                                     |                                                                                   |                      |                                                              |     |             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------|-----|-------------|
|        |    | metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoic                                       |                      |                                                              |     |             |
|        | trans                                                                               |                                                                                   |                      |                                                              |     |             |
| 136    |    | 2-(benziloximetil)-3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoat de tert-butil | F                    | Int 137                                                      | 362 | N.A.        |
|        | trans                                                                               |                                                                                   |                      |                                                              |     |             |
| 137    |   | 2-(benziloximetil)-4-oxo-pentanoat de tert-butil                                  | 2,17                 | Int 138                                                      | 292 | 315 (M+ Na) |
| 138    |  | acid 2-(benziloximetil )-4-oxopentanoic                                           | D5                   | benziloxi-acetaldehidă                                       | 236 | N.A.        |
| 139    |  | acid 3-(2,5-dioxo-4-pirimidin-2-il-imidazolidin-4-il)propanoic                    | G + H <sub>2</sub> O | Int 140                                                      | 250 | 251         |
| 140    |  | 3-(2,5-dioxo-4-pirimidin-2-il-imidazolidin-4-il)propanoat de tert-butil           | F                    | Int 141                                                      | 306 | 307         |
| 141    |  | 4-oxo-4-pirimidin-2-il-butanoat de tert-butil                                     | C2                   | 1-Pirimidin-2-il-etanonă + Brom-acid acetic tert-butil ester | 236 | 237         |
| 142    |                                                                                     | acid 3-(2,5-dioxo-4-pirazin-2-il-imidazolidin-4-il)propanoic                      | G                    | Int 143                                                      | 250 | 249 (M-H)   |

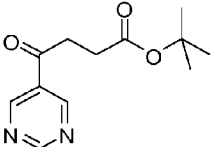
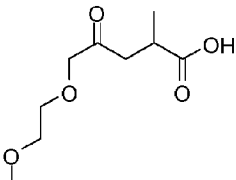
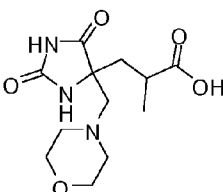
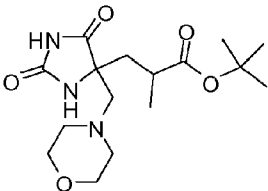
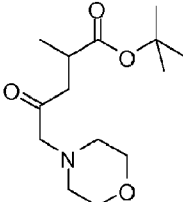
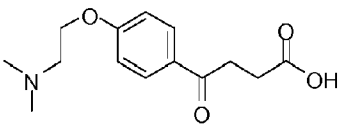
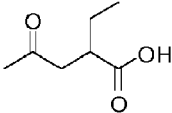
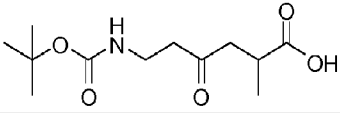
| trans: |                                                                                     |                                                                                                      |    |                                                                     |     |      |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------------------------------------------------------------|-----|------|
|        |    |                                                                                                      |    |                                                                     |     |      |
| 143    |    | 3-(2,5-dioxo-4-pirazin-2-il-imidazolidin-4-il)propanoat de tert-butil                                | F  | Int 144                                                             | 306 | 307  |
| 144    |    | 4-oxo-4-pirazin-2-il-butanoat de tert-butil                                                          | C2 | 1-Pirazin-2-il-etanonă + ester tert-butlic al acidului brom- acetic | 236 | 237  |
| 145    |   | acid 3-[4-[(3,3-difluor-pirolidin-1-il)metil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-2-metil-propanoic         | G  | Int 146                                                             | 305 | N.A. |
|        | trans                                                                               |                                                                                                      |    |                                                                     |     |      |
| 146    |  | 3-[4-[(3,3-difluorpirolidin-1-il)metil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-2-metil-propanoat de tert-butil | F  | Int 147                                                             | 361 | N.A. |
|        | trans                                                                               |                                                                                                      |    |                                                                     |     |      |
| 147    |  | 5-(3,3-difluorpirolidin-1-il)-2-metil-4-oxo-pentanoat de tert-butil                                  | C5 | Int 148 + 2,2- Clorhidrat de difluor-pirolidină                     | 291 | 292  |
| 148    |  | 2-metilpent-4-enoat de tert-butil                                                                    | C3 | acid enoic 2-metil-pent-4-                                          | 170 | N.A. |
| 149    |  | 2-[4-(3,5-diclorfenil)pi-perazin-1-il]-2-oxo-acetaldehidă                                            | D4 | Int 081                                                             | 287 | N.A. |

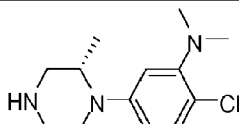
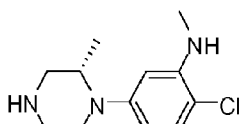
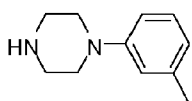
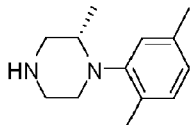
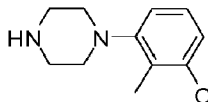
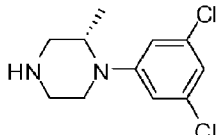
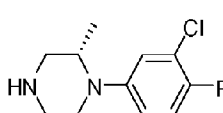
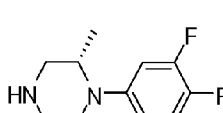
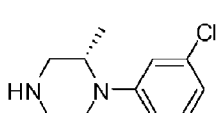
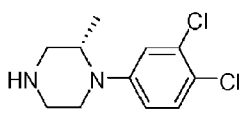
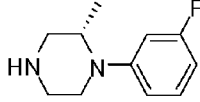
| trans: |       |                                                                                          |      |                                                                    |                   |
|--------|-------|------------------------------------------------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 150    |       | N-[6-[4-(3,5-diclorfenil)pi-perazin-1-il]-5-metil-3,6-dioxohexil]carbamate de tert-butil | 2,19 | Int 021                                                            | 472<br>474-476    |
| 151    |       | acid 3-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-2-metil-propanoic                                    | G    | Int 152                                                            | 186<br>N.A.       |
|        | trans |                                                                                          |      |                                                                    |                   |
| 152    |       | 3-(2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-2-metil-propanoate de tert-butil                          | F    | Int 153                                                            | 242<br>N.A.       |
|        | trans |                                                                                          |      |                                                                    |                   |
| 153    |       | 2-metil-4-oxo-butanoate de tert-butil                                                    | 2,20 | Int 148                                                            | 172<br>N.A.       |
| 154    |       | acid 2-metoxi-4-metil-pent-4-enoic                                                       | 2,21 | Acid metoxi-acetic + 2-Metil-prop-2-en-1-ol                        | 144<br>143 (M-H)  |
| 155    |       | acid 4-ciclopropil-2-metil-4-oxo-butanoic                                                | 2,23 | Clorură de ciclopropancarbonil + 2,2-Dimetil-[1,3]dioxan-4,6-dionă | 156<br>155 (M-H)  |
| 156    |       | acid 3-[4-(metoximetil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-2-metil-propanoic                   | G    | Int 157                                                            | 230<br>231        |
|        | trans |                                                                                          |      |                                                                    |                   |
| 157    |       | 3-[4-(metoximetil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-2-metil-propanoate de tert-butil         | F    | Int 158                                                            | 286<br>309 (M+Na) |
|        | trans |                                                                                          |      |                                                                    |                   |
| 158    |       | 5-metoxi-2-metil-4-oxo-pentanoate de tert-butil                                          | C1   | Acid metoxi-acetic + 2,2-Dimetil-[1,3]dioxan-4,6-dionă             | 216<br>239 (M+Na) |
| 159    |       | acid 3-[2,5-dioxo-4-(2-                                                                  | G    | Int 160                                                            | 263<br>264        |

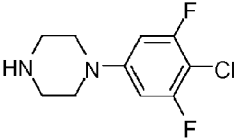
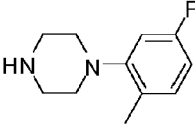
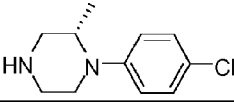
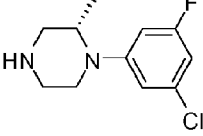
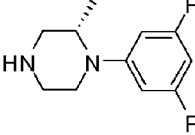
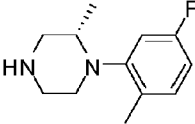
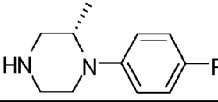
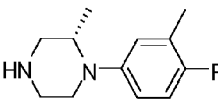
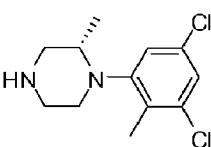
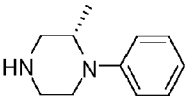
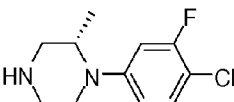
| trans: |                                                                                     |                                                                              |                                     |                                                                                                       |     |               |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------|
|        |    | piridil]imidazolidin-4-il]-2-metil-propanoic                                 |                                     |                                                                                                       |     |               |
|        | trans                                                                               |                                                                              |                                     |                                                                                                       |     |               |
| 160    |    | 3-[2,5-dioxo-4-(2-piridil)imidazolidin-4-il]-2-metil-propanoat de tert-butil | F                                   | Int 161                                                                                               | 319 | 320           |
|        | trans                                                                               |                                                                              |                                     |                                                                                                       |     |               |
| 161    |    | 2-metil-4-oxo-4-(2-piridil)butanoat de tert-butil                            | C1<br>etapa<br>ii +<br>etapa<br>iii | Ester benzilic al acidului 3-oxo-3-piridin-2-il-propionic + ester tert-butilic al acidului bromacetic | 249 | 272<br>(M+Na) |
| 162    |   | acid 3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoic                  | 2,22                                | Int 110                                                                                               | 212 | 211<br>(M-H)  |
| 163    |  | acid 3-[(4S)-4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoic             | 2,22                                | Int 162                                                                                               | 212 | N.A.          |
| 164    |  | acid 3-(4-ciclopropil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-2-metil-propanoic         | C3 + F<br>+ G                       | Int 155                                                                                               | 226 | 225<br>(M-H)  |
|        | trans                                                                               |                                                                              |                                     |                                                                                                       |     |               |
| 165    |  | acid 2-metil-3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propanoic                | G                                   | Int 289                                                                                               | 200 | 201           |
|        | trans                                                                               |                                                                              |                                     |                                                                                                       |     |               |
| 166    |  | acid 3-[4-(6-metil-2-piridil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoic          | G                                   | Int 167                                                                                               | 263 | 264           |
| 167    |                                                                                     | 3-[4-(6-metil-2-piridil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoat de tert-butil | F                                   | Int 168                                                                                               | 319 | 320           |

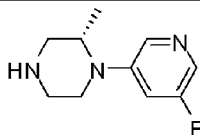
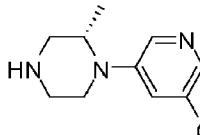
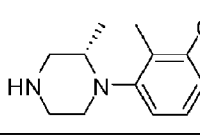
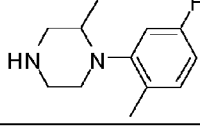
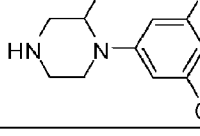
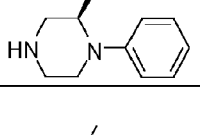
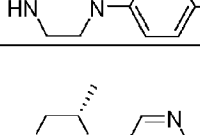
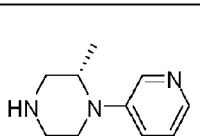
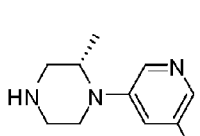
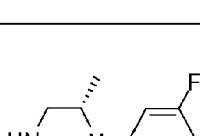
| trans: |                                                                                     |                                                                              |      |                                                                         |     |            |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------|-------------------------------------------------------------------------|-----|------------|
|        |    |                                                                              |      |                                                                         |     |            |
| 168    |    | 4-(6-metil-2-piridil)-4-oxo-butanoat de tert-butil                           | C4   | 6-Metil-piridin-2-carbaldehidă + ester terț-butilic al acidului acrilic | 249 | 250        |
| 169    |    | acid 3-(4-etil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-2-metil-propanoic                | G    | Int 170                                                                 | 214 | 215        |
|        | trans                                                                               |                                                                              |      |                                                                         |     |            |
| 170    |    | 3-(4-etil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-2-metil-propanoat de tert-butil       | F    | Int 171                                                                 | 270 | 271        |
|        | trans                                                                               |                                                                              |      |                                                                         |     |            |
| 171    |  | 2-metil-4-oxo-hexanoat de tert-butil                                         | C3   | acid 2-metil-4-oxo-hexanoic [ref J. Org. Chem. 2003, 68, 7983-7989]     | 200 | N.A.       |
| 172    |  | acid 3-[(4R)-4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoic                   | 2,24 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic                   | 186 | 373 (2M+H) |
| 173    |  | acid 5-(tert-butoxi-carbonilamino)-4-oxo-pentanoic                           | 2,25 | Acid 5-amino-4-oxo-pentanoic                                            | 231 | N.A.       |
| 174    |  | acid 3-[4-(6-metil-3-piridil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoic          | G    | Int 175                                                                 | 263 | 264        |
| 175    |  | 3-[4-(6-metil-3-piridil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoat de tert-butil | F    | Int 176                                                                 | 319 | 320        |
| 176    |                                                                                     | 4-(6-metil-3-piridil)-4-oxo-                                                 | D2c  | 6-Metil-piridin-3-                                                      | 249 | 250        |

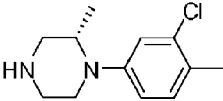
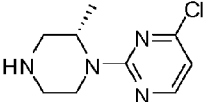
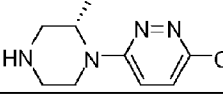
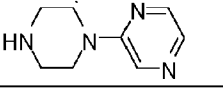
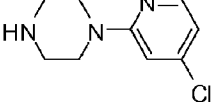
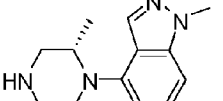
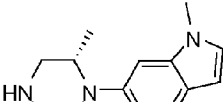
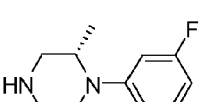
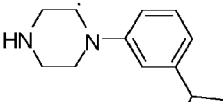
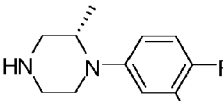
| trans: |                                                                                     |                                                                                 |      |                                                                              |     |      |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------|-----|------|
|        |    | butanoat de tert-butil                                                          |      | carbaldehidă + ester terț-butilic al acidului acrilic                        |     |      |
| 177    |    | acid 5-metoxi-4-oxo-pentanoic                                                   | 2,26 | Acid pent-4-inoic                                                            | 146 | N.A. |
| 178    |    | acid 5-(dimetilamino)-4-oxo-pentanoic                                           | D6   | acid levulinic + dimetilamină                                                | 159 | N.A. |
| 179    |    | acid 3-[4-(1-metil-imidazol-4-il)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoic         | G    | Int 180                                                                      | 252 | 253  |
| 180    |  | 3-[4-(1-metilimidazol-4-il)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoat de tert-butil | F    | Int 181                                                                      | 308 | 309  |
| 181    |  | 4-(1-metilimidazol-4-il)-4-oxo-butanoat de tert-butil                           | C4   | 1-Metil-1H-imidazol-4-carb-aldehidă + ester terț-butilic al acidului acrilic | 238 | 239  |
| 182    |  | acid 3-(2,5-dioxo-4-pirimidin-5-il-imidazolidin-4-il)propanoic                  | G    | Int 183                                                                      | 250 | N.A. |
| 183    |  | 3-(2,5-dioxo-4-pirimidin-5-il-imidazolidin-4-il)propanoat de tert-butil         | F    | Int 184                                                                      | 306 | 307  |
| 184    |                                                                                     | 4-oxo-4-pirimidin-5-il-butanoat de tert-butil                                   | C2   | 1-Pirimidin-5-il-etanonă + ester terț-butilic al acidului bromacetic         | 236 | 237  |

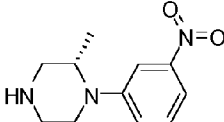
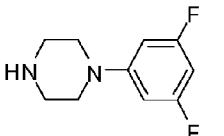
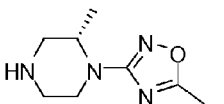
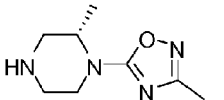
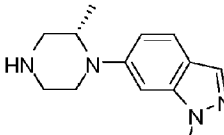
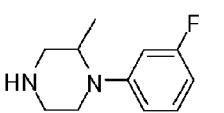
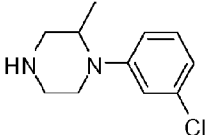
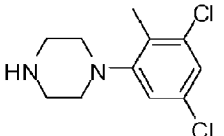
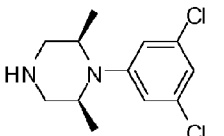
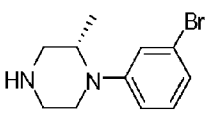
| trans: |                                                                                     |                                                                                   |           |                                                                              |     |           |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------|-----|-----------|
|        |    |                                                                                   |           |                                                                              |     |           |
| 185    |    | acid 5-(2-metoxietoxi)-2-metil-4-oxo-pentanoic                                    | 2,27      | Acid (2-metoxi-etoxi)-acetic                                                 | 204 | 203 (M-H) |
| 186    |    | acid 2-metil-3-[4-(morfolinometil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoic          | G         | Int 187                                                                      | 285 | N.A.      |
|        | trans                                                                               |                                                                                   |           |                                                                              |     |           |
| 187    |   | 2-metil-3-[4-(morfolinometil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propanoat de tert-butil | F         | Int 188                                                                      | 341 | 342       |
|        | trans                                                                               |                                                                                   |           |                                                                              |     |           |
| 188    |  | 2-metil-5-morfolino-4-oxo-pentanoat de tert-butil                                 | C5        | Int 148 + morfolină                                                          | 271 | N.A.      |
| 189    |  | acid 4-[4-(2-dimetil-aminoetiloxi)fenil]-4-oxo-butanoic                           | 2,28      | acid 4-(4-fluor-fenil)-4-oxo-butiric + 2-dimetil amino-etanol                | 265 | 266       |
| 190    |  | acid 2-etil-4-oxo-pentanoic                                                       | D5        | propionaldehidă                                                              | 144 | N.A.      |
| 191    |  | acid 6-(tert-butoxi-carbonilamino)-2-metil-4-oxo-hexanoic                         | 2,29      | acid 3-tert-butoxi-carbonilamino-propionic + acid Meldrum                    | 259 | 260       |
| 192    |                                                                                     | 2-clor-N,N-dimetil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]anilină                          | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilic + Int 285 | 254 | 254       |

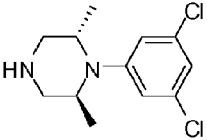
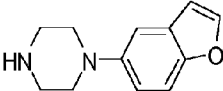
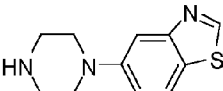
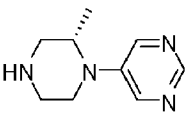
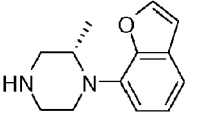
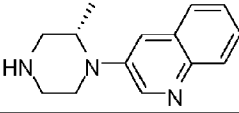
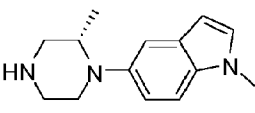
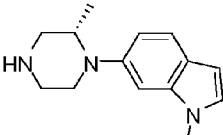
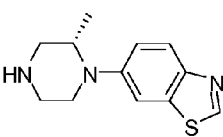
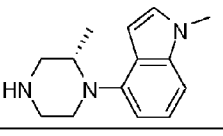
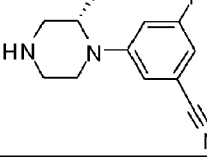
| trans: |                                                                                     |                                                      |           |                                                                                                    |     |         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
|        |    |                                                      |           |                                                                                                    |     |         |
| 193    |    | 2-clor-N-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]anilină | A2a + A5e | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + Int 286                      | 240 | 240     |
| 194    |    | 1-(m-tolil)piperazină                                | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului piperazin-1-carboxilic + 3-bromtoluen                             | 176 | 177     |
| 195    |    | (2S)-1-(2,5-dimetilfenil)-2-metil-piperazină         | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 2-brom-1,4-dimetil-benzen    | 204 | 205     |
| 196    |    | 1-(3-clor-2-metil-fenil)piperazină                   | A7        | Piperazină + 1-brom-3-clor-2-metil-benzen                                                          | 211 | 211     |
| 197    |  | (2S)-1-(3,5-diclorfenil)-2-metil-piperazină          | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3,5-diclor-benzen     | 245 | 245-247 |
| 198    |  | (2S)-1-(3-clor-4-fluor-fenil)-2-metil-piperazină     | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 4-brom-2-clor-1-fluor-benzen | 229 | 229     |
| 199    |  | (2S)-1-(3,4-difluorfenil)-2-metil-piperazină         | A2a + A5b | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 4-brom-1,2-difluor-benzen    | 212 | 214     |
| 200    |  | (2S)-1-(3-clorfenil)-2-metil-piperazină              | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3-clor-benzen         | 211 | 211     |
| 201    |  | (2S)-1-(3,4-diclorfenil)-2-metil-piperazină          | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1,2-diclor-4-iod-benzen      | 245 | 245     |
| 202    |  | (2S)-1-(3-fluorfenil)-2-metil-piperazină             | A2a + A5b | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3-fluor-benzen        | 194 | 195     |
| 203    |                                                                                     | 1-(4-clor-3,5-difluor-fenil)piperazină               | A7        | Piperazină + 5-brom-2-clor-1,3-difluor-benzen                                                      | 233 | 233     |

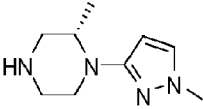
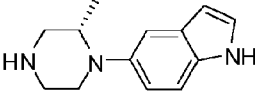
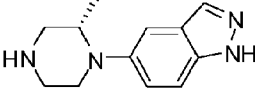
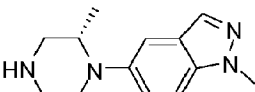
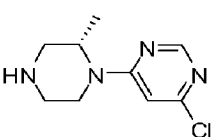
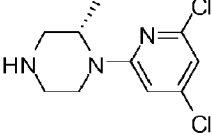
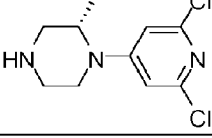
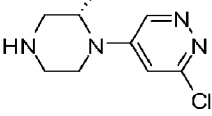
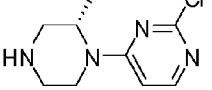
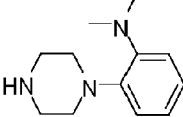
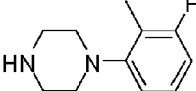
| trans: |                                                                                     |                                                      |           |                                                                                                        |             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|        |    |                                                      |           |                                                                                                        |             |
| 204    |    | 1-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazină                  | A7        | Piperazină + 4-fluor-2-brom-1-metil-benzen                                                             | 194 195     |
| 205    |    | (2S)-1-(4-clorfenil)-2-metil-piperazină              | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-4-clor-benzen             | 211 211     |
| 206    |    | (2S)-1-(3-clor-5-fluor-fenil)-2-metil-piperazină     | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3-clor-5-fluor-benzen     | 229 229-231 |
| 207    |   | (2S)-1-(3,5-di fluorfenil)-2-metil-piperazină        | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3,5-difluor-benzen        | 212 213     |
| 208    |  | (2S)-1-(5-fluor-2-metil-fenil)-2-metil-piperazină    | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 2-brom-4-fluor-1-metil-benzen    | 208 N.A.    |
| 209    |  | (2S)-1-(4-fluorfenil)-2-metil-piperazină             | A2a + A5b | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-4-fluor-benzen            | 194 195     |
| 210    |  | (2S)-1-(4-fluor-3-metil-fenil)-2-metil-piperazină    | A2a + A5b | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 4-brom-1-fluor-2-metil-benzen    | 208 209     |
| 211    |  | (2S)-1-(3,5-diclor-2-metil-fenil)-2-metil-piperazină | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3,5-diclor-2-metil-benzen | 259 261     |
| 212    |  | (2S)-2-metil-1-fenil-piperazină                      | A2a + A5b | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + brom-benzen                      | 176 177     |
| 213    |  | (2S)-1-(4-clor-3-fluor-fenil)-2-metil-piperazină     | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 4-brom-1-clor-2-fluor-benzen     | 229 229     |
| 214    |                                                                                     | (2S)-1-(5-fluor-3-piridil)-2-metil-                  | A2a +     | Esterul terț-butilic al                                                                                | 195 196     |

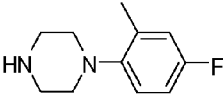
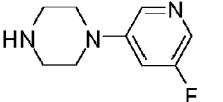
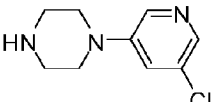
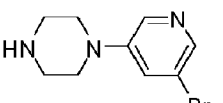
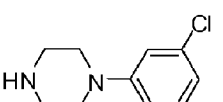
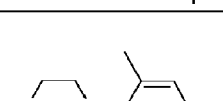
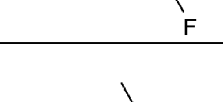
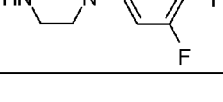
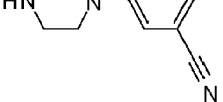
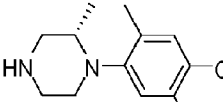
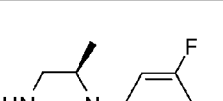
| trans: |                                                                                     |                                                     |           |                                                                                                     |             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|        |    | piperazină                                          | A5a       | acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 3-brom-5-fluor-piridină                               |             |
| 215    |    | (2S)-1-(5-clor-3-piridil)-2-metil-piperazină        | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 3-brom-5-clor-piridină        | 212 212     |
| 216    |    | (2S)-1-(3-clor-2-metil-fenil)-2-metil-piperazină    | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3-clor-2-metil-benzen  | 225 225     |
| 217    |    | 1-(5-fluor-2-metil-fenil)-2-metil-piperazină        | A2a + A5b | Esterul terț-butilic al acidului 3-metil-piperazin-1-carboxilic + 2-brom-4-fluor-1-metil-benzen     | 208 209     |
| 218    |   | 1-(3,5-diclorfenil)-2-metil-piperazină              | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului 3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3,5-diclor-benzen          | 245 245-247 |
| 219    |  | (2R)-2-metil-1-fenil-piperazină                     | A2a + A5b | Esterul terț-butilic al acidului (R)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + brom-benzen                   | 176 177     |
| 220    |  | 1-(4-clorfenil)-2-metil-piperazină                  | A2a + A5b | Esterul terț-butilic al acidului 3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-4-clor-benzen              | 211 211     |
| 221    |  | (2S)-2-metil-1-(3-piridil)piperazină                | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 3-brom-piridină               | 177 178     |
| 222    |  | (2S)-2-metil-1-(5-metil-3-piridil)piperazină        | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 3-brom-5-metil-piridină       | 191 N.A.    |
| 223    |  | 5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]piridin-3-carbonitril | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 5-brom-nicotinonitril         | 202 203     |
| 224    |  | (2S)-1-(3-fluor-4-metil-fenil)-2-metil-piperazină   | A2a + A5b | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 4-brom-2-fluor-1-metil-benzen | 208 209     |

| trans: |                                                                                     |                                                               |                |                                                                                                                |     |         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
| 225    |    | (2S)-1-(3-clor-4-metil-fenil)-2-metil-piperazină              | A2a + A5b      | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 4-brom-2-clor-1-metil-benzen             | 225 | 225-227 |
| 226    |    | 4-clor-2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]pirimidină               | A4 + A5a       | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 2,4-diclor-pirimidină                    | 213 | 213     |
| 227    |    | 3-clor-6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]piridazină               | A4 + A5a       | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 3,6-diclor-piridazină                    | 213 | 213     |
| 228    |    | 2-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]pirazină                        | A2c + A5a      | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 2-clor-pirazină                          | 178 | 179     |
| 229    |    | (2S)-1-(4-clor-2-piridil)-2-metil-piperazină                  | A2b + A5a      | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 2,4-diclor-piridină                      | 212 | N.A.    |
| 230    |  | 1-metil-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]indazol                 | A2d + A5b      | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 4-brom-1-metil-1H-indazol                | 230 | 231     |
| 231    |  | 1-metil-6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]pirolo[3,2-b]piridină   | A2d + A5b      | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 6-brom-1-metil-1H-pirolo[3,2-b] piridină | 230 | 231     |
| 232    |  | (2S)-1-[3-fluor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-2-metil-piperazină  | A2a + A3 + A5b | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1,3-dibrom-5-fluor-benzen                | 260 | 261     |
| 233    |  | (2S)-2-metil-1-[3-(1H-pirazol-4-il)fenil]piperazină           | A2a + A3 + A5b | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1,3-dibrom-benzen                        | 242 | 243     |
| 234    |  | (2S)-1-[4-fluor-3-(1 H-pirazol-4-il)fenil]-2-metil-piperazină | A2a + A3 + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 4-brom-2-clor-1-fluor-benzen             | 260 | 261     |

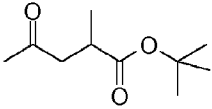
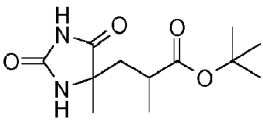
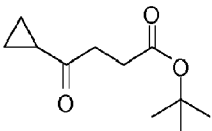
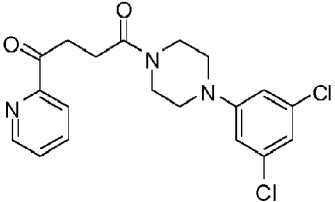
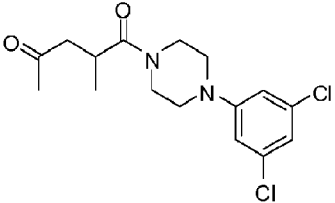
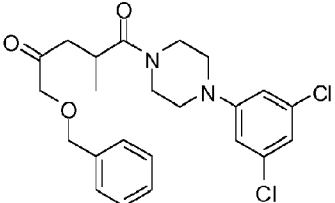
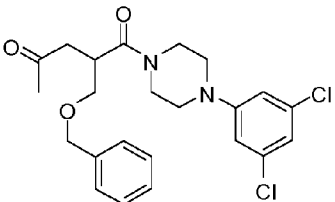
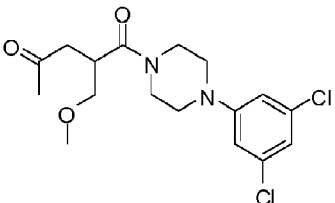
| trans: |                                                                                     |                                                        |                |                                                                                                 |     |         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
| 235    |    | (2S)-2-metil-1-(3-nitrofenil)piperazină                | A2a + A5b      | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3-nitro-benzen     | 221 | 222     |
| 236    |    | 1-(3,5-difluorfenil)pi-perazină                        | A2a + A5b      | Esterul terț-butilic al acidului piper-azin-1-carboxilic + 1-brom-3,5-difluor-benzen            | 198 | 199     |
| 237    |    | 5-metil-3-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1,2,4-oxadiazol | 2,13 + A5a     | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + BrCN                      | 182 | N.A.    |
| 238    |    | 3-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1,2,4-oxadiazol | 2,30           | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + BrCN                      | 182 | 183     |
| 239    |   | 1-metil-6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]indazol          | A2d + A5c      | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 6-brom-1-metil-1H-indazol | 230 | 231     |
| 240    |  | 1-(3-fluorfenil)-2-metil-piperazină                    | A2a + A5a      | Esterul terț-butilic al acidului 3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3-fluor-benzen         | 194 | 195     |
| 241    |  | 1-(3-clorfenil)-2-metil-piperazină                     | A2a + A5a      | Esterul terț-butilic al acidului 3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3-clor-benzen          | 211 | 211-213 |
| 242    |  | 1-(3,5-diclor-2-metilfenil)piperazină                  | A7             | Piperazină + 1-brom-3,5-diclor-2-metil-benzen                                                   | 245 | 245-247 |
| 243    |  | (2S,6R)-1-(3,5-diclorfenil)-2,6-dimetil-piperazină     | A1 + A2a + A5a | cis-2,6-Dimetil-piperazină + 3,5-diclorbrombenzen                                               | 259 | 259-261 |
| 244    |  | (2S)-1-(3-bromfenil)-2-metil-piperazină                | A2a + A5a      | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1,3-dibrom-benzen         | 255 | 255-257 |
| 245    |                                                                                     | (2S,6S)-1-(3,5-diclorfenil)-2,6-dimetil-piperazină     | A2a + A5a      | Esterul terț-butilic al acidului (3S,5S)-3,5-dimetil-piperazin-1-carboxilic +                   | 259 | 259-261 |

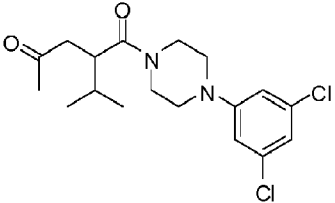
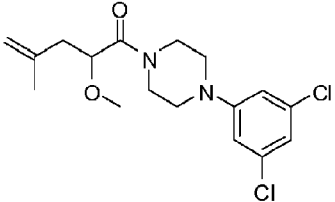
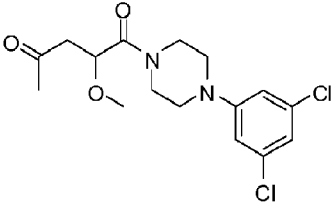
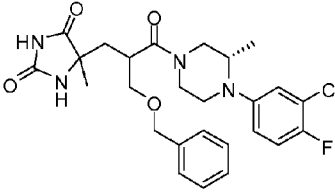
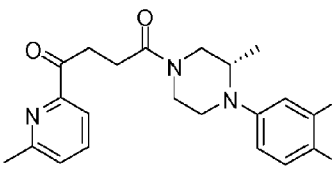
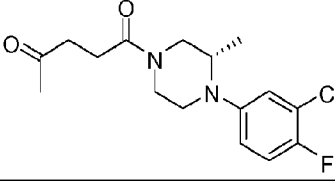
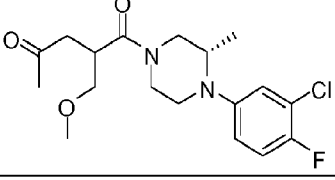
| trans: |                                                                                     |                                                   |              |                                                                                                  |             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
|        |    |                                                   |              | 1-brom-3,5-diclor-benzen                                                                         |             |
| 246    |    | 1-(benzofuran-5-il)piperazină                     | A2e +<br>A5a | Esterul terț-butilic al acidului piperazin-1-carboxilic + 5-brom-benzofuran                      | 202<br>N.A. |
| 247    |    | 5-piperazin-1-il-1,3-benzotiazol                  | A2e +<br>A5a | Esterul terț-butilic al acidului piperazin-1-carboxilic + 5-brom-benzotiazol                     | 219<br>N.A. |
| 248    |    | 5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]pirimidină          | A2a +<br>A5b | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 5-brom-pirimidină          | 178<br>N.A. |
| 249    |    | (2S)-1-(benzofuran-7-il)-2-metil-piperazină       | A2f +<br>A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 7-brom-benzofuran          | 216<br>217  |
| 250    |   | 3-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]chinolină           | A2f +<br>A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 3-brom-chinolină           | 227<br>228  |
| 251    |  | 1-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]indol       | A2b +<br>A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 5-brom-1-metil-1H-indol    | 229<br>230  |
| 252    |  | 1-metil-6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]indol       | A2d +<br>A5b | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 6-brom-1-metil-1H-indol    | 229<br>230  |
| 253    |  | 6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1,3-benzotiazol    | A2d +<br>A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 6-brom-benzotiazol         | 233<br>234  |
| 254    |  | 1-metil-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]indol       | A2d +<br>A5c | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 4-brom-1-metil-1H-indol    | 229<br>230  |
| 255    |  | 3-fluor-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]benzonitril | A2e +<br>A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 3-brom-5-fluor-benzonitril | 219<br>220  |
| 256    |                                                                                     | (2S)-2-metil-1-(1-metil-pirazol-                  | A2g +        | Esterul terț-butilic al                                                                          | 180<br>181  |

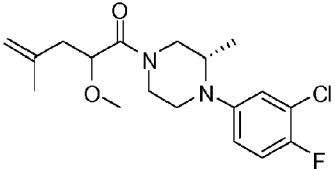
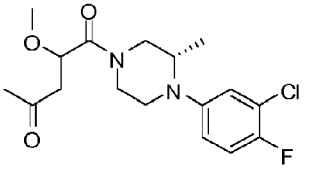
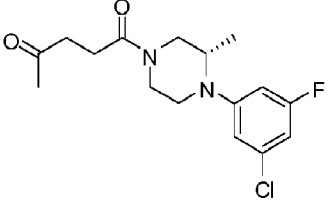
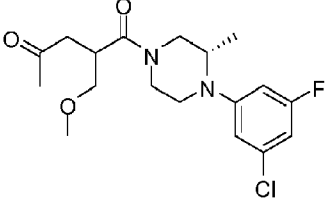
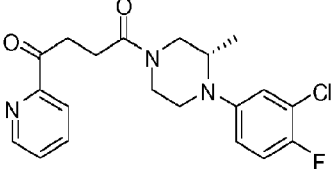
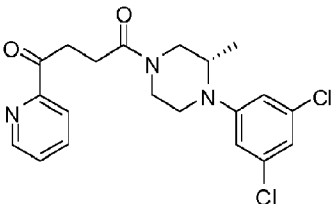
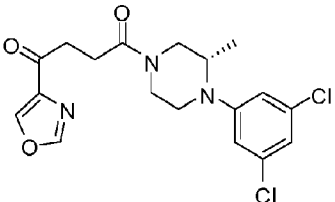
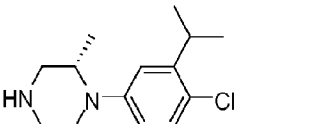
| trans: |                                                                                     |                                                  |           |                                                                                                |     |      |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------|
|        |    | 3-il)piperazină                                  | A5a       | acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 3-brom-1-metil-1H-pirazol                        |     |      |
| 257    |    | 5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1H-indol          | A6        | 5-brom-1H-indol                                                                                | 215 | 216  |
| 258    |    | 5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il]-1H-indazol        | A6        | 5-brom-1H-indazol                                                                              | 216 | N.A. |
| 259    |    | 1-metil-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il] indazol   | A2d + A5c | Esterul terț-butlic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 5-brom-1-metil-1H-indazol | 230 | 231  |
| 260    |    | 4-clor-6-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il] pirimidină | A4 + A5a  | Esterul terț-butlic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 4,6-diclor-pirimidină     | 213 | 213  |
| 261    |  | (2S)-1-(4,6-diclor-2-piridil)-2-metil-piperazină | A4 + A5a  | Esterul terț-butlic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 2,4,6-triclor-piridină    | 246 | 246  |
| 262    |  | (2S)-1-(2,6-diclor-4-piridil)-2-metil-piperazină | A4 + A5a  | Esterul terț-butlic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 2,4,6-triclor-piridină    | 246 | 246  |
| 263    |  | 3-clor-5-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il] piridazină | A4 + A5a  | Esterul terț-butlic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 3,5-diclor-piridazină     | 213 | 213  |
| 264    |  | 2-clor-4-[(2S)-2-metilpiperazin-1-il] pirimidină | A4 + A5a  | Esterul terț-butlic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 2,4-diclor-pirimidină     | 213 | 213  |
| 265    |  | N,N-dimetil-2-piperazin-1-il-anilină             | A7        | piperazină + (2-brom-fenil)-dimetil-amină                                                      | 205 | N.A. |
| 266    |  | 1-(3-fluor-2-metil-fenil)piperazină              | A7        | piperazină + 1-brom-3-fluor-2-metil-benzen                                                     | 194 | 195  |
| 267    |                                                                                     | 1-(4-fluor-2-metil-fenil)piperazină              | A7        | piperazină + 1-brom-4-fluor-2-metil-benzen                                                     | 194 | 195  |

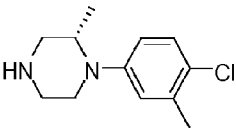
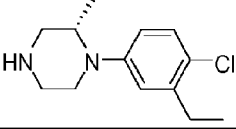
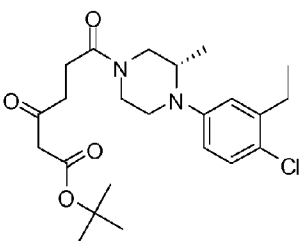
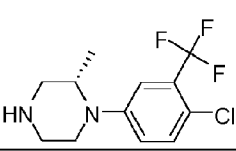
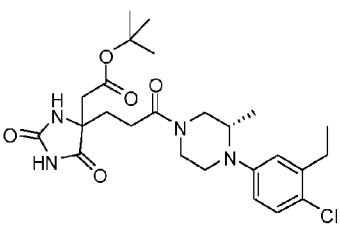
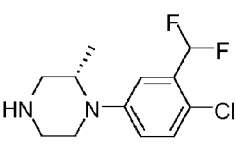
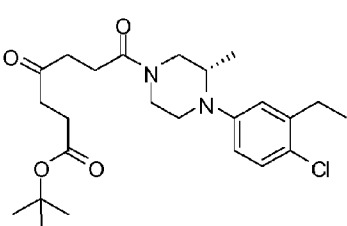
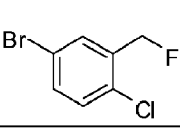
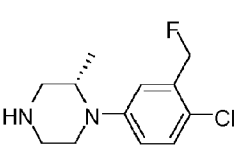
| trans: |                                                                                     |                                                          |              |                                                                                                            |     |         |  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|--|
|        |    |                                                          |              |                                                                                                            |     |         |  |
| 268    |    | 1-(5-fluor-3-piridil)piperazină                          | A2a +<br>A5a | Esterul terț-butilic al acidului piperazin-1-carboxilic + 3-brom-5-fluor-piridină                          | 181 | N.A.    |  |
| 269    |    | 1-(5-clor-3-piridil)piperazină                           | A8           | piperazină + 3-clor-5-fluor-piridină                                                                       | 198 | 198-200 |  |
| 270    |    | 1-(5-brom-3-piridil)piperazină                           | A8           | piperazină + 3-brom-5-fluor-piridină                                                                       | 242 | 242-244 |  |
| 271    |    | 1-(3-clor-5-fluor-fenil)piperazină                       | A2a +<br>A5a | Esterul terț-butilic al acidului piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3-clor-5-fluor-benzen                     | 215 | 215-217 |  |
| 272    |   | 1-(4-clor-5-fluor-2-metil-fenil)piperazină               | A7           | Piperazină + 1-brom-4-clor-5-fluor-2-metil-benzen                                                          | 229 | 229-231 |  |
| 273    |  | 1-(4,5-difluor-2-metil-fenil)piperazină                  | A7           | Piperazină + 1-brom-4,5-difluor-2-metil-benzen                                                             | 212 | 213     |  |
| 274    |  | 3-piperazin-1-ilbenzonitril                              | A8           | Piperazină + 3-fluor-benzonitril                                                                           | 187 | N.A.    |  |
| 275    |  | (2S)-1-(4-clor-5-fluor-2-metil-fenil)-2-metil-piperazină | A2a +<br>A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-2-metil-4-clor-5-fluor benzen | 243 | N.A.    |  |
| 276    |  | (2R)-1-(3,5-difluorfenil)-2-metil-piperazină             | A2a +<br>A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3,5-difluor benzen            | 212 | 213     |  |
| 277    |  | (2S)-1-(4-clor-3,5-difluor-fenil)-2-metil-piperazină     | A2a +<br>A5b | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3,5-difluor-4-clorbenzen      | 247 | N.A.    |  |

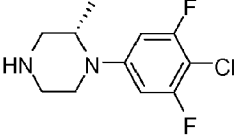
| trans: |  |                                                          |           |                                                                                               |                |
|--------|--|----------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 278    |  | 1-(4-clor-3,5-dimetil-fenil)piperazină                   | A2a + A5b | Esterul terț-butilic al acidului piperazin-1-carboxilic + 5-brom-2-clor-1,4-dimetil benzen    | 225<br>225-227 |
| 279    |  | 1-(4,5-diclor-2-metil-fenil)piperazină                   | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului piperazin-1-carboxilic + 3,4-diclor-6-brom-toluen            | 245<br>N.A     |
| 280    |  | (2S)-1-(4-clor-3,5-dimetil-fenil)-2-metil-piperazină     | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului piperazin-1-carboxilic + 5-brom-2-clor-1,3-dimetil-benzen    | 239<br>239     |
| 281    |  | (2S)-1-(4,5-diclor-2-metil-fenil)-2-metil-piperazină     | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 3,4-diclor-6-bromtoluen | 259<br>N.A.    |
| 282    |  | 1-(4-clor-2-fluor-5-metil-fenil)piperazină               | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului piperazin-1-carboxilic + 1-brom-4-clor-2-fluor-5-metilbenzen | 229<br>N.A.    |
| 283    |  | 1-(3-clor-5-fluor-2-metil-fenil)piperazină               | A2a + A5c | Esterul terț-butilic al acidului piperazin-1-carboxilic + Int 287                             | 229<br>N.A.    |
| 284    |  | 1-(4-clor-3-metil-fenil)piperazină                       | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului piperazin-1-carboxilic + 5-brom-2-clor-toluen                | 211<br>211-213 |
| 285    |  | 5-brom-2-clor-N,N-dimetil-anilină                        | 2,31      | 1-brom-4-clor-3-fluor-benzen                                                                  | 235<br>234-236 |
| 286    |  | N-(5-brom-2-clor-fenil)-N-metil-acetamidă                | 2,32      | 3-brom-6-cloranilină                                                                          | 263<br>262-264 |
| 287    |  | 1-brom-3-clor-5-fluor-2-metil-benzen                     | 2,33      | 2-clor-4-fluor-toluen                                                                         | 223<br>N.A.    |
| 288    |  | esterul terț-butilic al acidului 2-metil-4-oxo-pentanoic | C1 etapa  | Esterul benzilic al acidului 3-oxo-                                                           | 186<br>N.A.    |

| trans: |                                                                                     |                                                                                           |                      |                                                                   |     |         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------|-----|---------|
|        |    |                                                                                           | ii +<br>etapa<br>iii | butiric                                                           |     |         |
| 289    |    | esterul terț-butilic al acidului 2-metil-3-(4-metil-2,5-dioxoimidazolidin-4-il)-propionic | F                    | Int 288                                                           | 256 | N.A.    |
|        | trans                                                                               |                                                                                           |                      |                                                                   |     |         |
| 290    |    | esterul terț-butilic al acidului 4-ciclopropil-4-oxo-butiric                              | 2,34                 | 1-ciclopropil-etanonă                                             | 198 | N.A.    |
| 291    |    | 1-[4-(3,5-diclorfenil)pi-perazin-1-il]-4-(2-piridil)butan-1,4-dionă                       | H3                   | Acid 4-oxo-4-piridin-2-il-butiric + 1-(3,5-diclorfenil)piperazină | 392 | 392-394 |
| 292    |  | 1-[4-(3,5-diclorfenil)pi-perazin-1-il]-2-metil-pentan-1,4-dionă                           | D2b                  | Int 001 + acetaldehidă                                            | 343 | 343-345 |
| 293    |  | 5-benziloxi-1-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-pentan-1,4-dionă                | D2b                  | Int 001 + Benziloxiacetaldehidă                                   | 449 | 449-451 |
| 294    |  | 2-(benziloximetil)-1-[4-(3,5-diclorfenil)pi-perazin-1-il]pentan-1,4-dionă                 | H2                   | Int 138 + 1-(3,5-diclorfenil)pi-perazină                          | 449 | 449-451 |
| 295    |  | 1-[4-(3,5-diclorfenil)pi-perazin-1-il]-2-(metoximetil)pentan-1,4-dionă                    | E                    | Int 121 + brom-metoximetan                                        | 373 | 373-375 |
| 296    |                                                                                     | 1-[4-(3,5-diclorfenil)pi-perazin-1-il]-2-izopropil-pentan-1,4-                            | E                    | Int 121 + 2-clor-propan                                           | 371 | 371-373 |

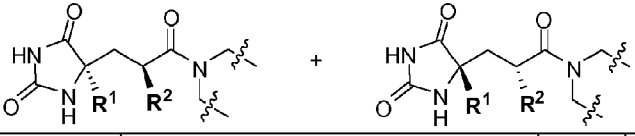
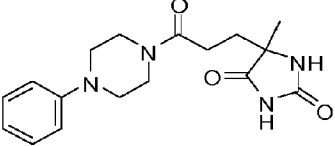
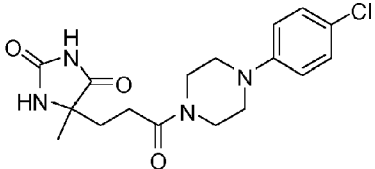
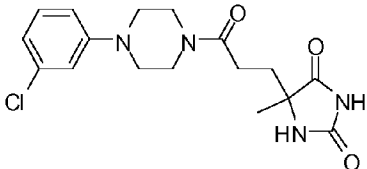
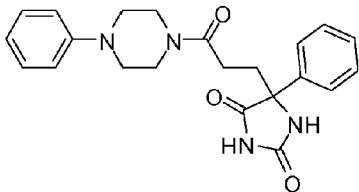
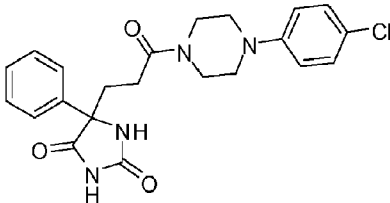
| trans: |                                                                                             |                                                                                                                             |     |                                           |     |         |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------|-----|---------|
|        |            | dionă                                                                                                                       |     |                                           |     |         |
| 297    |            | 1-[4-(3,5-diclorfenil)pi- perazin-1-il]-2-metoxi-4-metil-pent-4-en-1-onă                                                    | H3  | Int 154 + 1-(3,5-diclorfenil)pi- perazină | 357 | 357-359 |
| 298    |            | 1-[4-(3,5-diclorfenil)pi- perazin-1-il]-2-metoxi-pentan-1,4-dionă                                                           | D4  | Int 297                                   | 359 | 359-361 |
| 299    | <br>trans | 5-[2-(benziloximetil)-3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă | H2  | Int 135 + Int 198                         | 517 | N.A.    |
| 300    |          | 1-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(6-metil-2-piridil)butan-1,4-dionă                               | D2a | Int 006 + 6-Metil-piridin-2-carbaldehidă  | 404 | 404-406 |
| 301    |          | 1-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]pentan-1,4-dionă                                                    | H2  | acid levulinic + Int 198                  | 327 |         |
| 302    |          | 1-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(metoximetil) pentan-1,4-dionă                                   | E   | Int 301 + brom-metoxi-metan               | 371 | 371-373 |
| 303    |                                                                                             | 1-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoxi-4-metil-pent-4-en-1-onă                                   | H3  | Int 154 + Int 198                         | 355 | 355-357 |

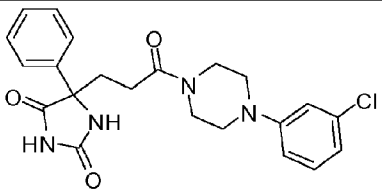
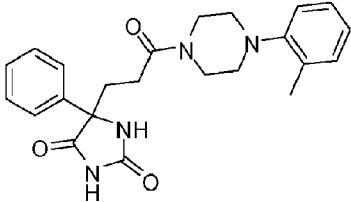
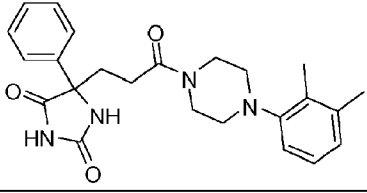
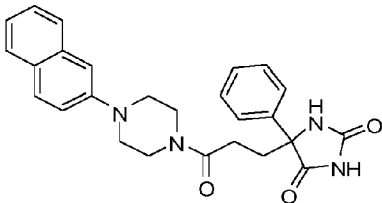
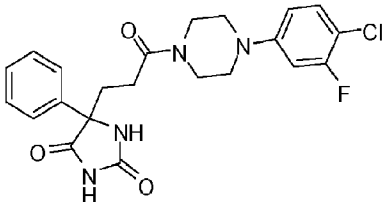
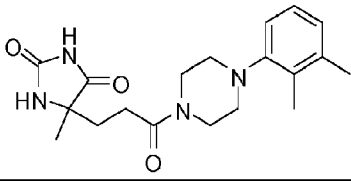
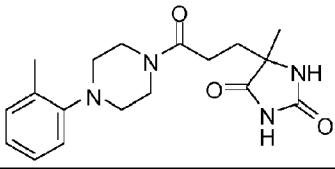
| trans: |                                                                                     |                                                                                           |           |                                                                                                       |     |         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|
|        |    |                                                                                           |           |                                                                                                       |     |         |
| 304    |    | 1-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metoxi-pentan-1,4-dionă        | D4        | Int 303                                                                                               | 357 | N.A.    |
| 305    |    | 1-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]pentan-1,4-dionă                  | H2        | acid levulinic + Int 206                                                                              | 327 | 327-329 |
| 306    |   | 1-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-(metoximetil) pentan-1,4-dionă | E         | Int 305 + brom-metoxi-metan                                                                           | 371 | 371-373 |
| 307    |  | 1-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butan-1,4-dionă     | H3        | Acid 4-oxo-4-piridin-2-il-butiric + Int 198                                                           | 390 | 390-392 |
| 308    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-(2-piridil)butan-1,4-dionă          | H3        | Acid 4-oxo-4-piridin-2-il-butiric + Int 197                                                           | 406 | 406-408 |
| 309    |  | 1-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4-oxazol-4-il-butan-1,4-dionă         | D2a       | Int 008 + Oxazol-4-carbaldehidă                                                                       | 396 | 396-398 |
| 310    |  | (2S)-1-(4-clor-3-izopropil-fenil)-2-metil-piperazină                                      | A2a + A5a | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3-izopropil-4-clorbenzen | 253 | 253     |
| 311    |                                                                                     | (2S)-1-(4-clor-3-metil-fenil)-2-                                                          | A2a +     | Esterul terț-butilic al                                                                               | 225 | 225-    |

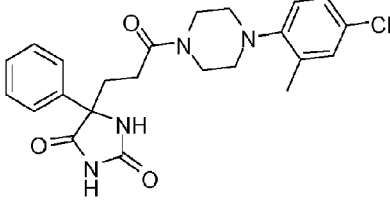
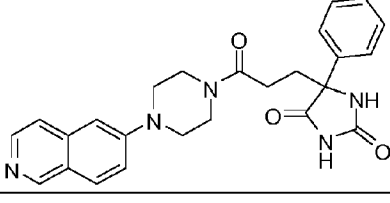
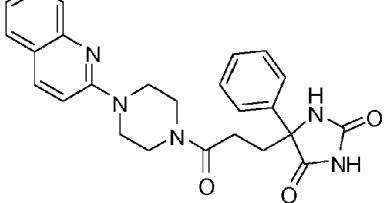
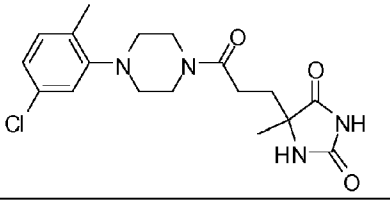
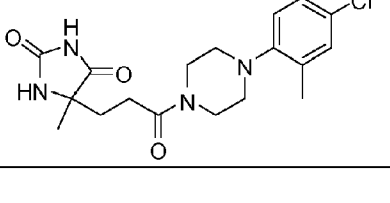
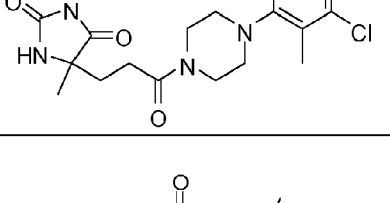
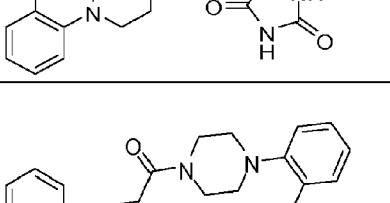
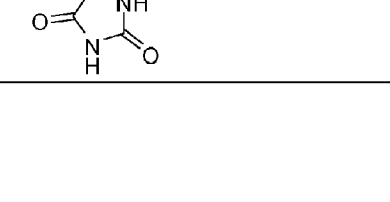
| trans: |                                                                                     |                                                                                                                              |           |                                                                                                                             |                |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
|        |    | metil-piperazină                                                                                                             | A5b       | acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 5-brom-2-clor-toluen                                                          | 227            |
| 312    |    | (2S)-1-(4-clor-3-etil-fenil)-2-metil-piperazină                                                                              | A2a + A5a | Esterul terț-butlic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 1-brom-3-etil-4-clor-benzen                            | 239            |
| 313    |    | 6-[(3S)-4-(4-clor-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3,6-dioxo-hexanoat de tert-butil                                     | H2        | Int 129 + Int 312                                                                                                           | 437<br>437-439 |
| 314    |    | (2S)-1-[4-clor-3-(trifluormetil)fenil]-2-metil-piperazină                                                                    | A2a + A5a | Esterul terț-butlic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 4-brom-1-clor-2-trifluormetil benzen                   | 279            |
| 315    |  | 2-[4-[3-[(3S)-4-(4-clor-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]acetat de tert-butil | F         | Int 313                                                                                                                     | 507<br>507-509 |
| 316    |  | (2S)-1-[4-clor-3-(difluormetil)fenil]-2-metil-piperazină                                                                     | A2a + A5a | Esterul terț-butlic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 4-brom-1-clor-2-(difluormetil)benzen (CAS 627527-07-5) | 261<br>261-263 |
| 317    |  | 7-[(3S)-4-(4-clor-3-etil-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-4,7-dioxo-heptanoat de tert-butil                                    | 2,36      | 1,6-dioxaspiro[4,4]nonan-2,7-dionă + Int 313                                                                                | 451<br>451-453 |
| 318    |  | 4-brom-1-clor-2-(fluormetil)benzen                                                                                           | 2,37      | 5-brom-2-clor-benzaldehidă                                                                                                  | 223<br>N.A     |
| 319    |  | (2S)-1-[4-clor-3-(fluormetil)fenil]-2-metil-piperazină                                                                       | A2A + A5b | Esterul terț-butlic al acidului (S)-3-metil-piperazin-1-carboxilic + 4-brom-1-clor-2-(fluormetil)benzen Int 318             | 243<br>243     |

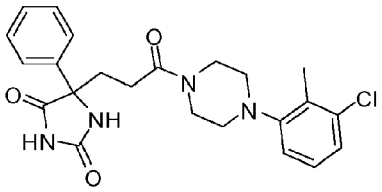
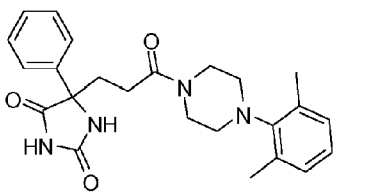
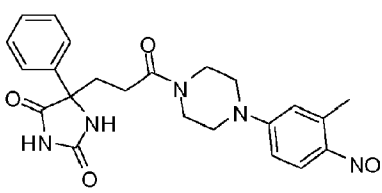
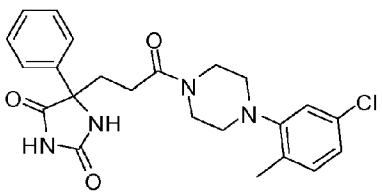
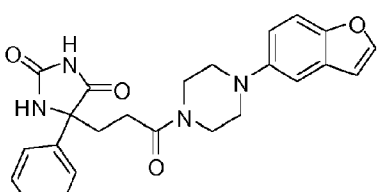
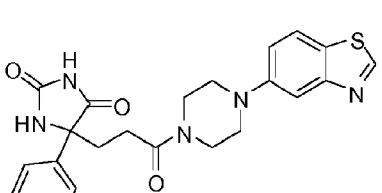
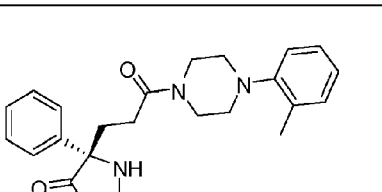
|        |                                                                                   |                                                    |           |                                                                                                      |      |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| trans: |                                                                                   |                                                    |           |                                                                                                      |      |
| 320    |  | (2S)-1-(4-clor-3,5-difluorfenil)-2-metilpiperazină | A2A + A5b | Esterul terț-butilic al acidului (S)-3-metilpiperazin-1-carboxilic + 1-brom-3,5-difluor-4-clorbenzen | 247  |
|        |                                                                                   |                                                    |           |                                                                                                      | N.A. |

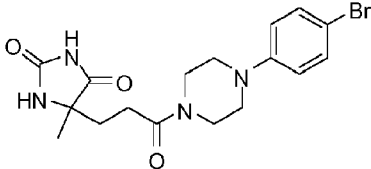
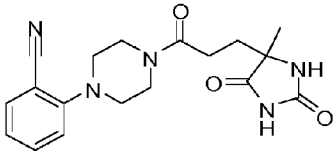
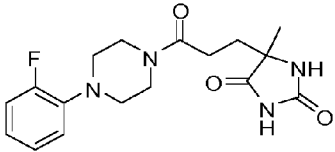
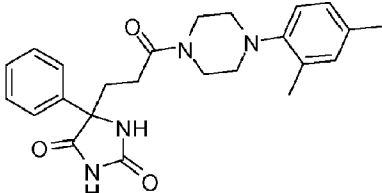
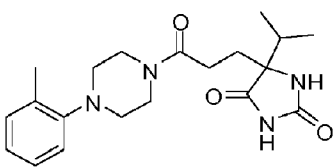
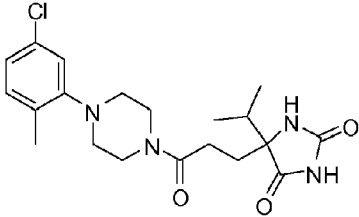
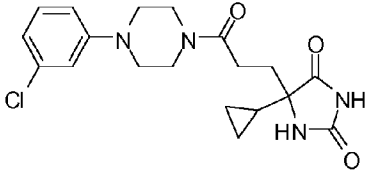
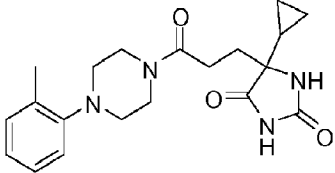
Tabelul III.Exemple de compuși din invenție

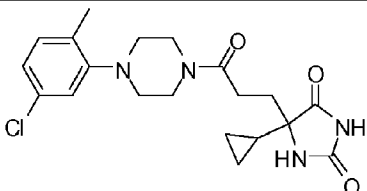
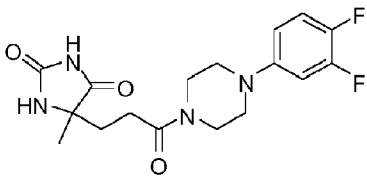
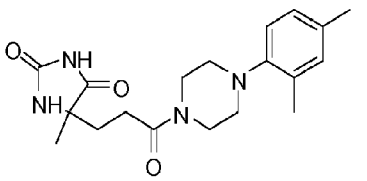
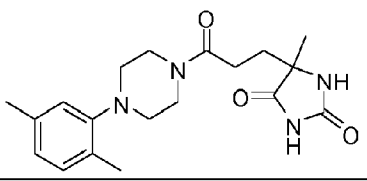
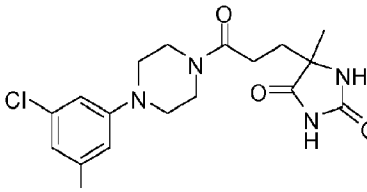
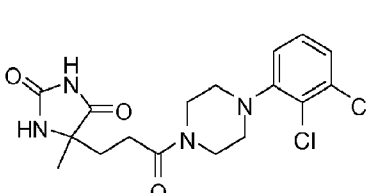
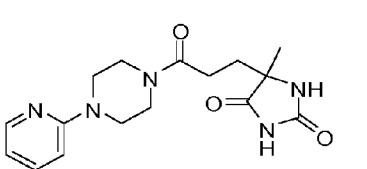
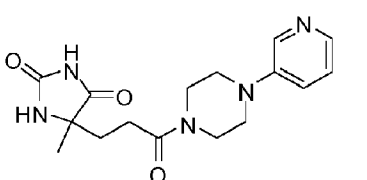
| trans:                                                                            |                                                                                     |             |            |     |                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  |                                                                                     |             |            |     |                                                                                     |
| Compusul                                                                          | Structură                                                                           | Masă molec. | Ms'd       | Mtd | SM                                                                                  |
| 001                                                                               |    | 330         | 331        | H5  | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1 - Fenil-piperazină        |
| 002                                                                               |   | 365         | 365        | H5  | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(4-clor-fenil)-piperazină |
| 003                                                                               |  | 365         | 365<br>367 | H5  | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(3-clorfenil) piperazină  |
| 004                                                                               |  | 392         | 393        | H5  | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + 1 - Fenil-piperazină        |
| 005                                                                               |  | 427         | 427<br>429 | H5  | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(4-clor-fenil)-piperazină |
| 006                                                                               |                                                                                     | 427         | 427<br>429 | H3  | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(3-clorfenil) piperazină  |

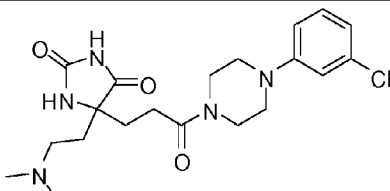
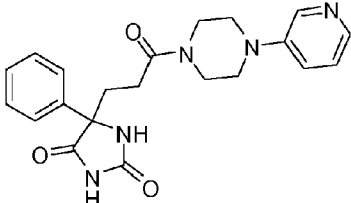
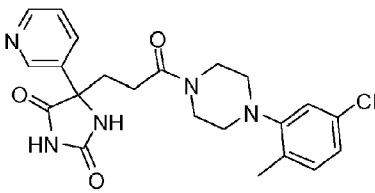
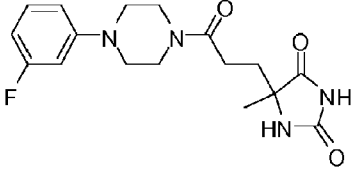
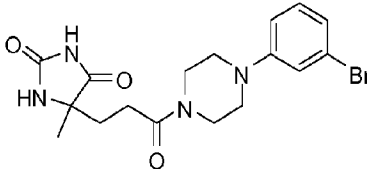
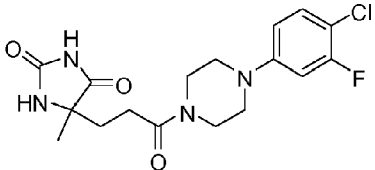
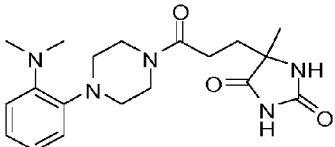
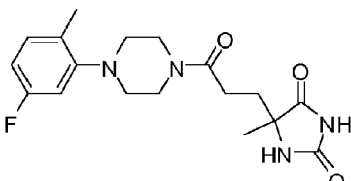
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |      |                                                                                                         |
| 007    |    | 406 | 407        | HI   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + 1 -(o-tolil)piperazină diclorhidrat             |
| 008    |    | 421 | 421        | H1   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(2,3-Dimetilfenil) piperazină                 |
| 009    |   | 443 | 443        | H1   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + diclorhidrat de 1-(2-naftil)piperazină          |
| 010    |  | 445 | 445        | H1   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(4-clor-3-fluorfenil) piperazină              |
| 011    |  | 358 | 359        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(2,3-Dimetil fenil)piperazină                 |
| 012    |  | 344 | 345        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + diclorhidrat de 1 -(o-tolil)piperazină          |
| 013    |                                                                                     | 441 | 441<br>443 | - H1 | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + clorhidrat de 1-(4-clor-2-metilfenil)piperazină |

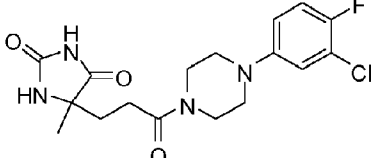
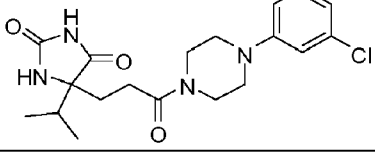
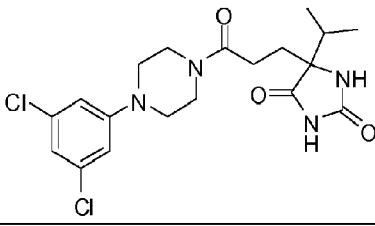
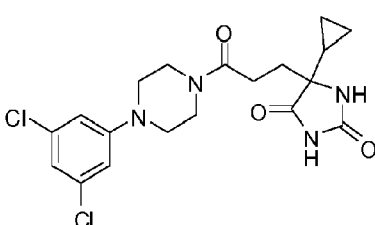
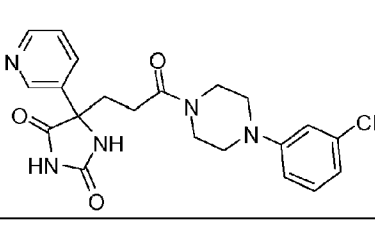
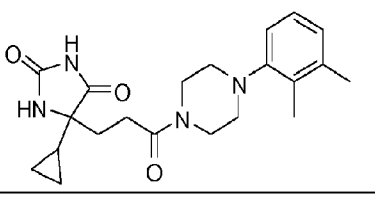
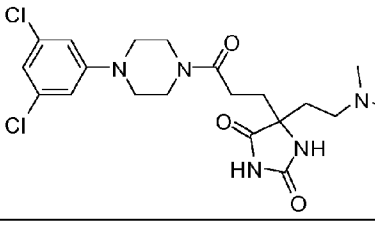
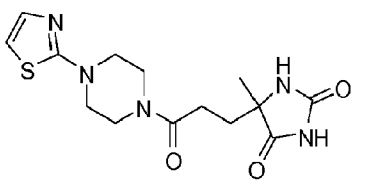
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                                                          |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |      |                                                                                                          |
| 014    |    | 444 | 444        | H1   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + clorhidrat 6-(1-piperazinil)-izochinolină        |
| 015    |    | 444 | 444        | H1   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + 2-piperazin-1-il-chinolină                       |
| 016    |   | 379 | 379<br>381 | - H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(5-clor-2-metilfenil)piperazină                |
| 017    |  | 379 | 379<br>381 | - H2 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + clorhidrat de 1-(4-clor-2-metil fenil)piperazină |
| 018    |  | 379 | 379<br>381 | - H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(3-clor-2-metilfenil)-piperazină               |
| 019    |  | 365 | 365        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + clorhidrat de 1-(2-clorfenil) piperazină         |
| 020    |  | 427 | 427        | H1   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + clorhidrat de 1-(2-clorfenil)piperazină          |

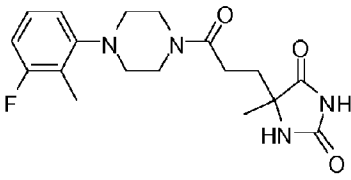
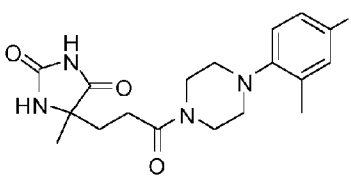
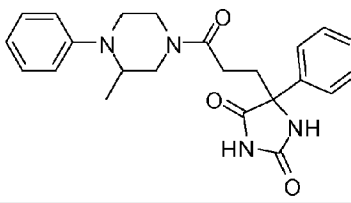
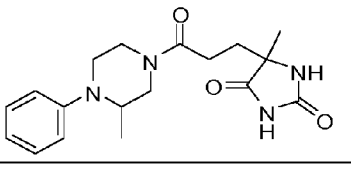
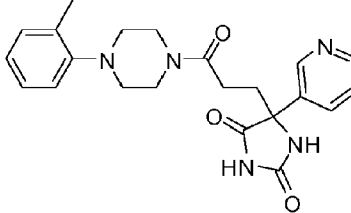
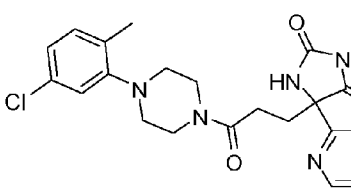
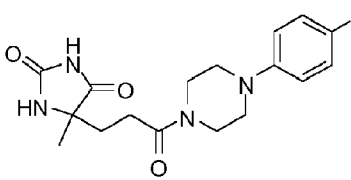
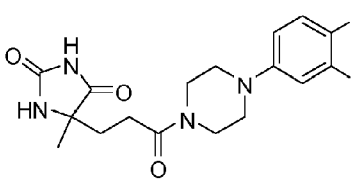
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                                            |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
| 021    |    | 441 | 441<br>443 | - H1 | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + Int 196                            |
| 022    |    | 421 | 421        | H1   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(2,6-dimetilfenil)piperazină     |
| 023    |    | 451 | 452        | H1   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(3-metil-4-nitrofenil)piperazină |
| 024    |   | 441 | 441<br>443 | - H1 | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(5-clor-2-metilfenil)-piperazină |
| 025    |  | 432 | 433        | H1   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + Int 246                            |
| 026    |  | 450 | 450        | H1   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + Int 247                            |
| 027    |  | 406 | 407        | 2,9  | Compusul 007                                                                               |
| 028    |                                                                                     | 409 | 409<br>411 | - H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(4-bromfenil)piperazină          |

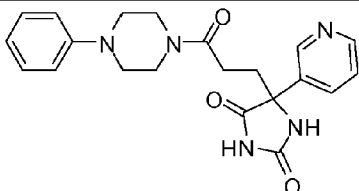
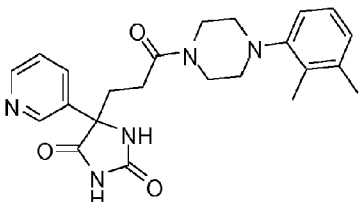
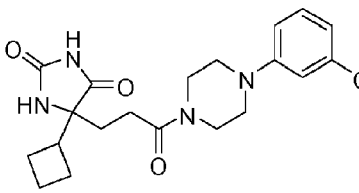
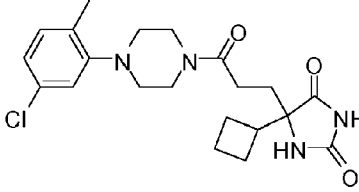
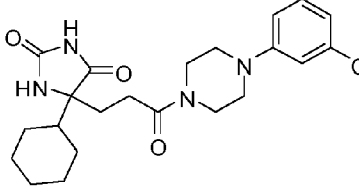
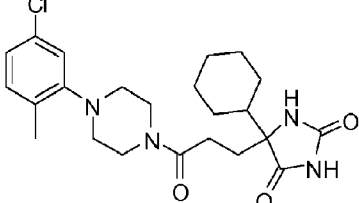
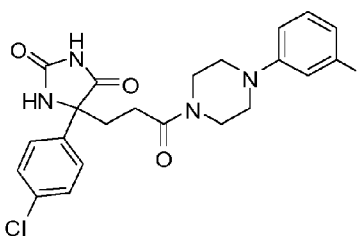
| trans: |                                                                                     |     |            |     |                                                                                        |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|-----|----------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |     |                                                                                        |
| 029    |    | 355 | 356        | H1  | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(2-cianofenil)piperazină     |
| 030    |    | 348 | 349        | H1  | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(2-fluorfenil)piperazină     |
| 031    |   | 421 | 421        | H1  | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(2,4-dimetilfenil)piperazină |
| 032    |  | 372 | 373        | F   | Int 029                                                                                |
| 033    |  | 407 | 407<br>409 | - F | Int 030                                                                                |
| 034    |  | 391 | 391<br>393 | - F | Int 031                                                                                |
| 035    |  | 370 | 371        | F   | Int 032                                                                                |
| 036    |                                                                                     | 405 | 405<br>407 | - F | Int 033                                                                                |

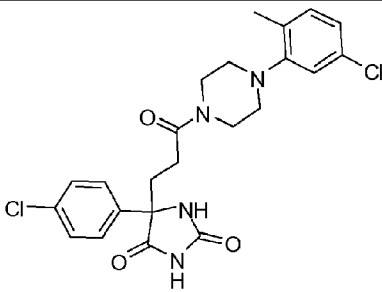
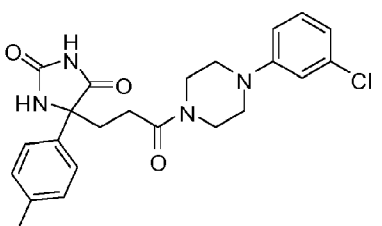
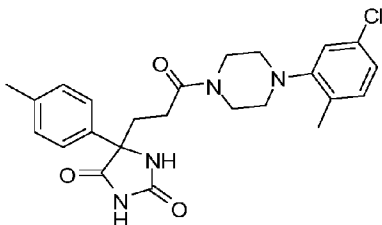
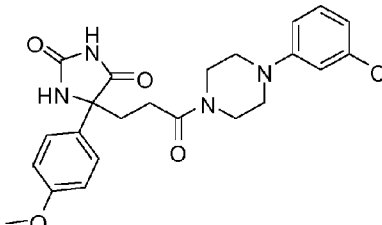
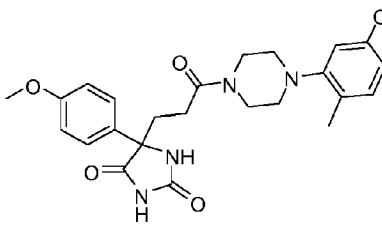
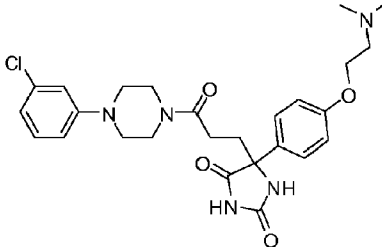
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                                        |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |      |                                                                                        |
| 037    |    | 366 | 367        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(3,4-difluorfenil)piperazină |
| 038    |    | 358 | 359        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(2,4-dimetilfenil)piperazină |
| 039    |   | 358 | 359        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(2,5-dimetilfenil)piperazină |
| 040    |  | 399 | 399<br>401 | - H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(3,5-diclorfenil)piperazină  |
| 041    |  | 399 | 399<br>401 | - H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(2,3-diclorfenil)-piperazină |
| 042    |  | 331 | 332        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(2-piridil)piperazină        |
| 043    |  | 331 | 332        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-piridin-3-il-piperazină      |
| 044    |                                                                                     | 422 | 422<br>424 | - F  | Int 109                                                                                |

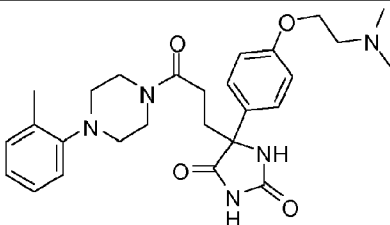
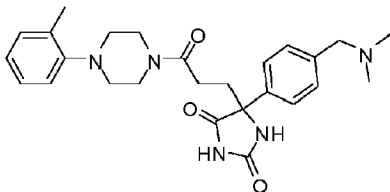
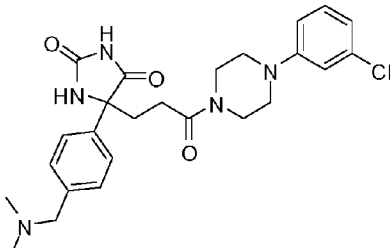
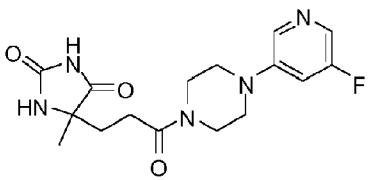
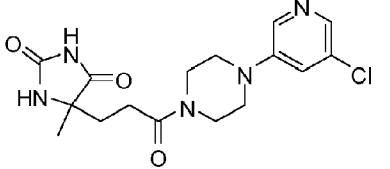
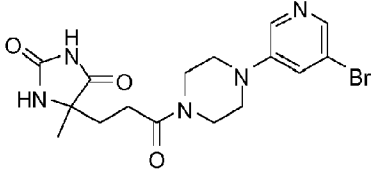
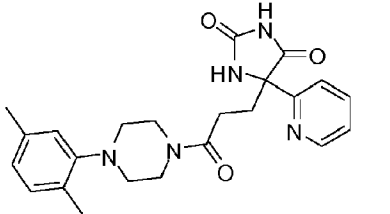
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                                           |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |      |                                                                                           |
| 045    |    | 393 | 394        | H1   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-phenylimidazolidin-4-yl)propionic + 1-pyridin-3-ylpiperazină          |
| 046    |    | 442 | 442<br>44  | - F  | Int 025                                                                                   |
| 047    |   | 348 | 349        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(3-fluorfenil)piperazină        |
| 048    |  | 409 | 409<br>411 | - H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(3-bromfenil)piperazină         |
| 049    |  | 383 | 383<br>385 | - H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + 1-(4-clor-3-fluorfenil)piperazină |
| 050    |  | 373 | 375        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 265                           |
| 051    |  | 362 | 363        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-yl)propionic + Int 204                           |
| 052    |                                                                                     | 383 | 383        | - H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-                                                                      |

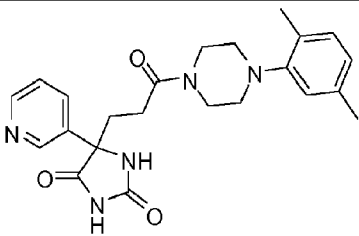
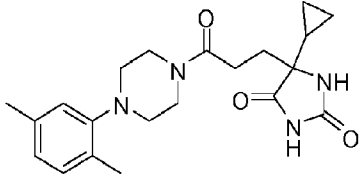
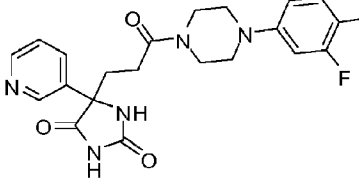
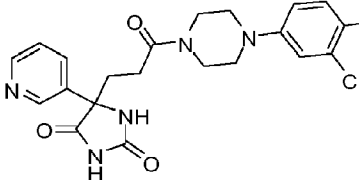
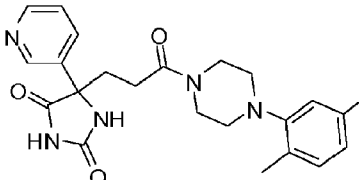
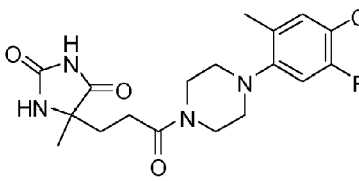
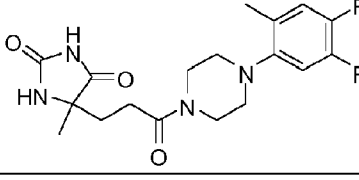
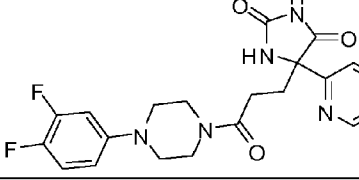
| trans: |                                                                                     |     |            |     |                                                                                       |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|-----|---------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     | 385        |     | dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + diclorhidrat de 1-(3-clor-4-fluorfenil)piperazină |
| 053    |    | 393 | 393<br>395 | - F | Int 074                                                                               |
| 054    |    | 427 | 427<br>429 | - F | Int 075                                                                               |
| 055    |   | 425 | 425<br>427 | - F | Int 045                                                                               |
| 056    |  | 428 | 428<br>430 | - F | Int 026                                                                               |
| 057    |  | 384 | 385        | F   | Int 082                                                                               |
| 058    |  | 456 | 456<br>458 | - F | Int 086                                                                               |
| 059    |  | 337 | 338        | H3  | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-tiazol-2-il-piperazină      |

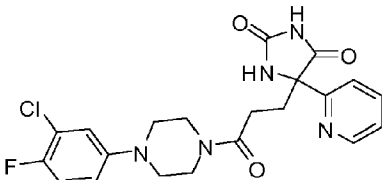
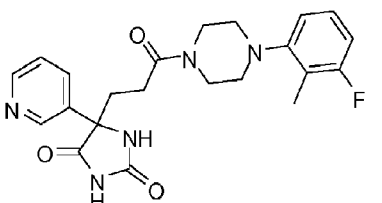
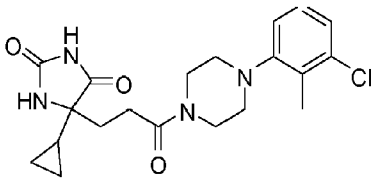
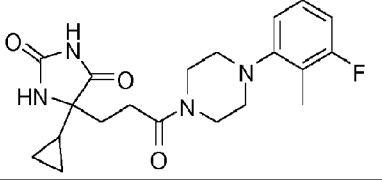
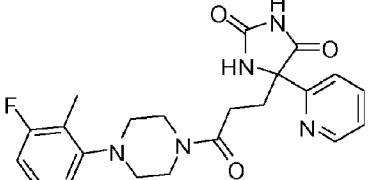
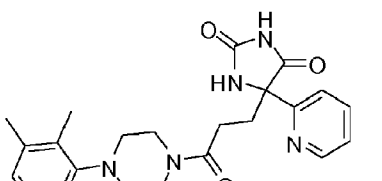
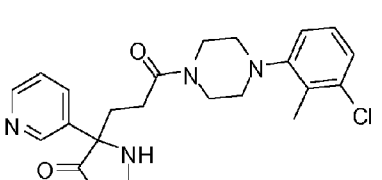
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                                                      |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 060    |    | 362 | 363        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 266                                      |
| 061    |    | 362 | 363        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 267                                      |
| 062    |    | 406 | 407        | H1   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + 2-metil-1-fenil piperazină                   |
| 063    |   | 344 | 345        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 2-metil-1-fenil-piperazină                   |
| 064    |  | 407 | 408        | F    | Int 027                                                                                              |
| 065    |  | 442 | 442<br>444 | - F  | Int 028                                                                                              |
| 066    |  | 348 | 349        | H3   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + 1-(4-fluorfenil)piperazină                   |
| 067    |  | 399 | 399<br>401 | - H3 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + clorhidrat de 1-(3,4-diclor fenil)piperazină |
| 068    |                                                                                     | 393 | 394        | H1   | Int 132 + 1-Fenil-                                                                                   |

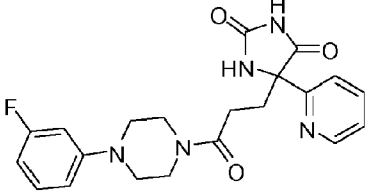
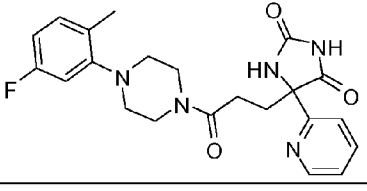
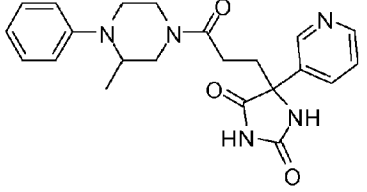
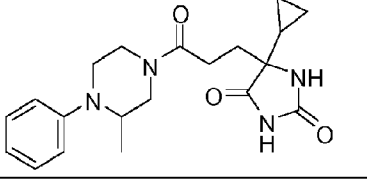
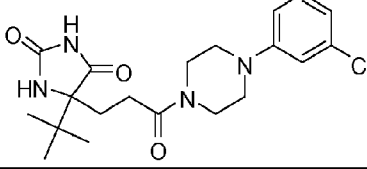
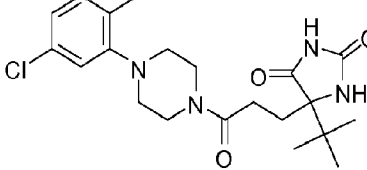
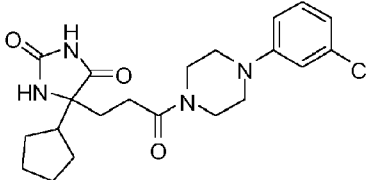
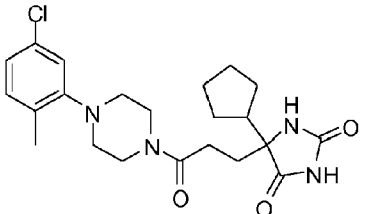
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                                            |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |      | piperazină                                                                                 |
| 069    |    | 422 | 422        | H1   | Int 132 + 1-(2,3-dimetil-fenil)-piperazină                                                 |
| 070    |    | 405 | 405<br>407 | - F  | Int 034                                                                                    |
| 071    |   | 419 | 419<br>421 | - F  | Int 035                                                                                    |
| 072    |  | 433 | 433<br>435 | - F  | Int 111                                                                                    |
| 073    |  | 447 | 393        | F    | Int 080                                                                                    |
| 074    |  | 461 | 461<br>463 | - H1 | Acid 3-[4-(4-clor-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]propionic + 1-(3-clorfenil)piperazină |
| 075    |                                                                                     | 475 | 475<br>477 | - H1 | Acid 3-[4-(4-clor-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-propionic + 1-(5-clor-               |

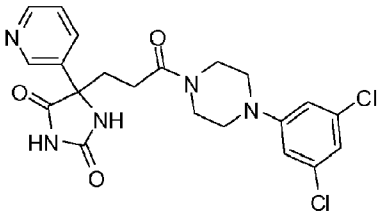
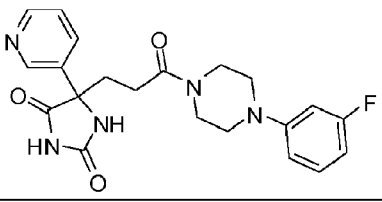
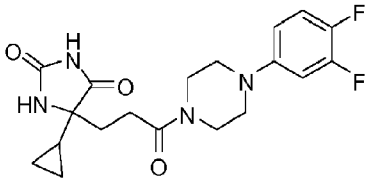
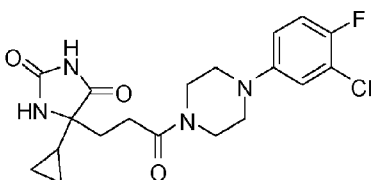
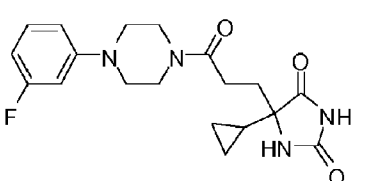
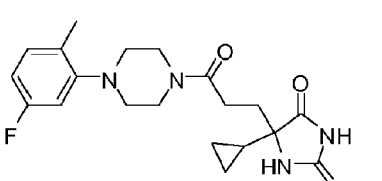
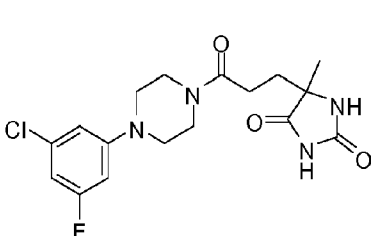
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                                                                             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |      | 2-metilfenil)-piper-<br>azină                                                                                               |
| 076    |    | 441 | 441<br>443 | - HI | Acid 3-(2,5-dioxo-4-<br>p-tolil-imidazolidin-<br>4-il)propionic + 1-(3-<br>clor fenil)piperazină                            |
| 077    |   | 455 | 455        | HI   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-<br>p-tolil-imidazolidin-<br>4-il)-propionic + 1-<br>(5-clor-2-metilfenil)-<br>piperazină               |
| 078    |  | 457 | 457        | HI   | Acid 3-[4-(4-metoxi-<br>fenil)-2,5-dioxo-<br>imidazolidin-4-il]-<br>propionic + 1-(3-<br>clorfenil)piperazină               |
| 079    |  | 471 | 471<br>473 | - HI | Acid 3-[4-(4-metoxi-<br>fenil)-2,5-dioxo-<br>imidazolidin-4-il]-<br>propionic + 1-(5-clor-<br>2-metilfenil)-piper-<br>azină |
| 080    |  | 514 | 514        | F    | Int 088                                                                                                                     |
| 081    |                                                                                     | 494 | 494        | F    | Int 089                                                                                                                     |

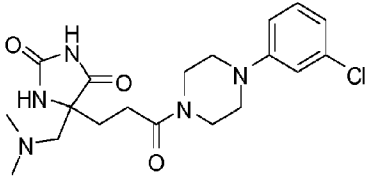
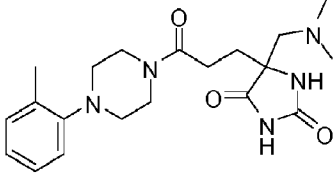
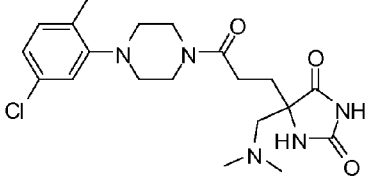
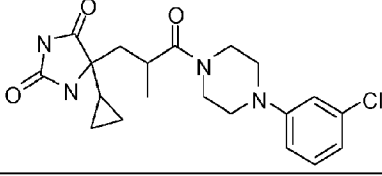
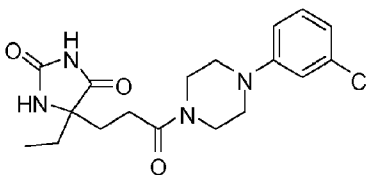
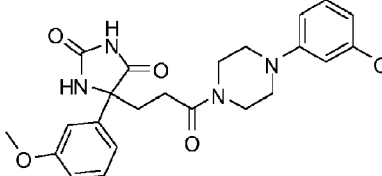
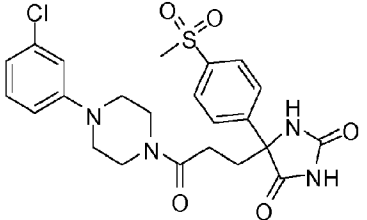
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-----------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |      |                                                                 |
| 082    |    | 464 | 464        | F    | Int 087                                                         |
| 083    |    | 484 | 484        | F    | Int 090                                                         |
| 084    |  | 349 | 350        | H3   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 268 |
| 085    |  | 366 | 366<br>368 | - H3 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 269 |
| 086    |  | 410 | 410<br>412 | - H3 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 270 |
| 087    |  | 422 | 422        | F    | Int 076                                                         |
| 088    |                                                                                     | 422 | 422        | H3   | Int 132 + 1-(2,5-dimetilfenil) piperazină                       |

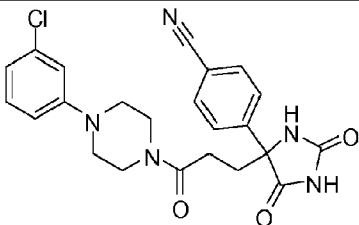
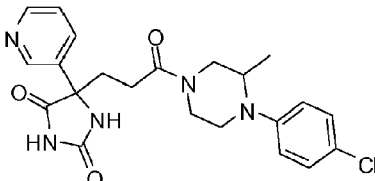
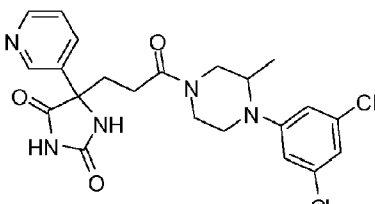
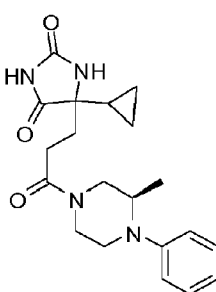
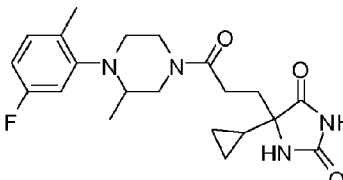
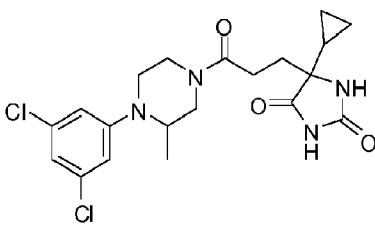
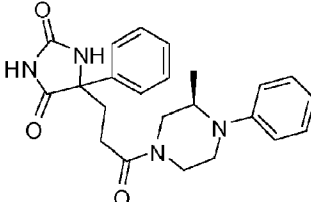
| trans: |                                                                                     |     |            |    |                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|----|-----------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |    |                                                                 |
| 089    |    | 384 | 386        | F  | Int 077                                                         |
| 090    |    | 429 | 430        | H1 | Int 132 + 1-(3,4-difluorfenil)piperazină                        |
| 091    |   | 446 | 446<br>448 | H1 | Int 132 + diclorhidrat de 1-(3-clor-4-fluor-fenil)piperazină    |
| 092    |  | 425 | 426        | H1 | Int 132 + Int 204                                               |
| 093    |  | 397 | 397        | H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 272 |
| 094    |  | 380 | 381        | H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 273 |
| 095    |  | 429 | 430        | F  | Int 083                                                         |

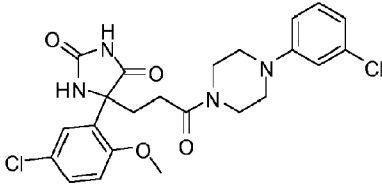
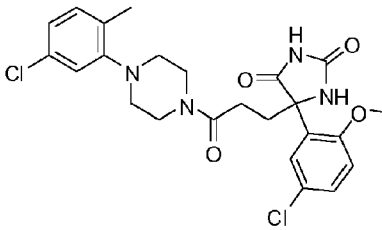
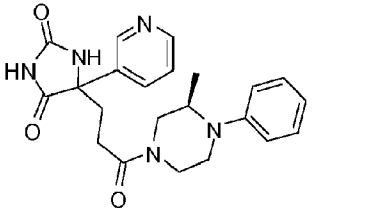
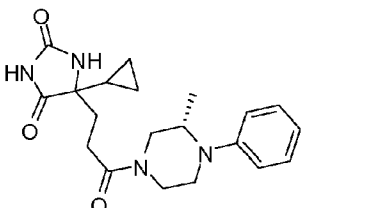
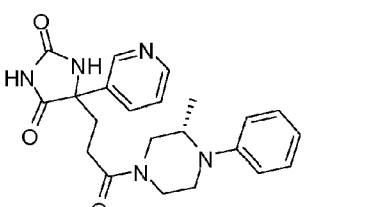
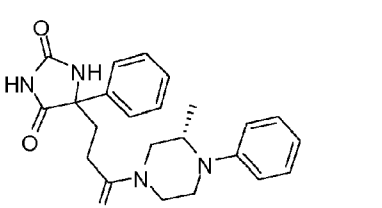
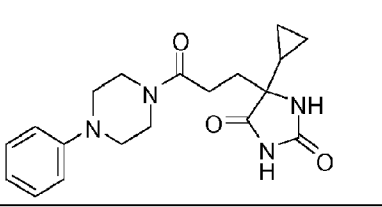
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                               |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-----------------------------------------------|
| 096    |    | 446 | 446<br>448 | - F  | Int 084                                       |
| 097    |    | 425 | 426        | H3   | Int 132 + 1-(3-fluor-2-metilfenil)-piperazină |
| 098    |    | 405 | 405<br>407 | - F  | Int 036                                       |
| 099    |   | 388 | 389        | F    | Int 037                                       |
| 100    |  | 425 | 426        | F    | Int 038                                       |
| 101    |  | 422 | 422        | F    | Int 039                                       |
| 102    |  | 442 | 442<br>444 | - H3 | Int 132 + 1-(3-clor-2-metilfenil)-piperazină  |
| 103    |                                                                                     | 411 | 412        | F    | Int 112                                       |

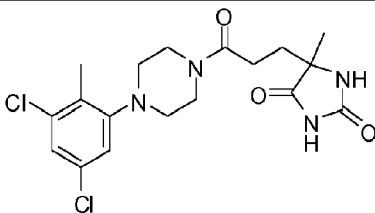
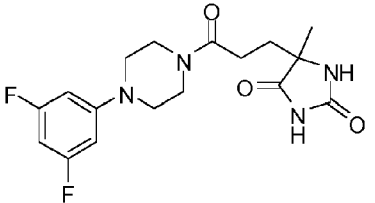
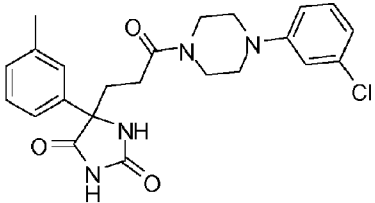
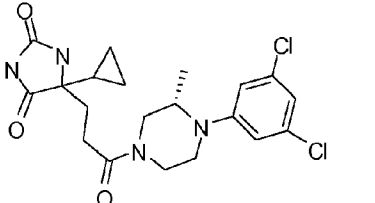
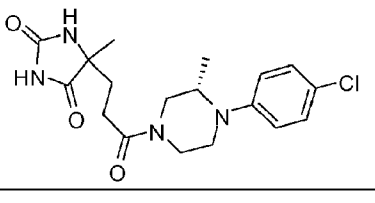
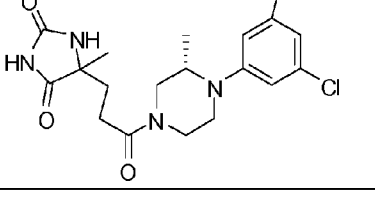
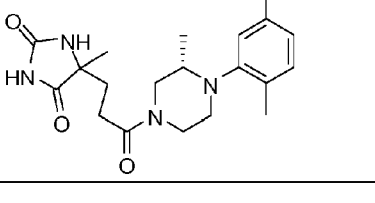
| trans: |                                                                                     |     |     |    |                                      |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|----|--------------------------------------|
|        |    |     |     |    |                                      |
| 104    |    | 425 | 426 | F  | Int 113                              |
| 105    |    | 407 | 408 | H3 | Int 132 + 2-metil-1-fenil-piperazină |
| 106    |   | 370 | 371 | H1 | Int 162 + 2-metil-1-fenil-piperazină |
| 107    |  | 407 | 407 | F  | Int 091                              |
| 108    |  | 421 | 421 | F  | Int 092                              |
| 109    |  | 419 | 419 | F  | Int 093                              |
| 110    |  | 433 | 433 | F  | Int 094                              |

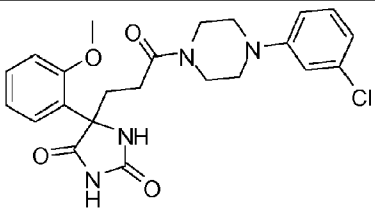
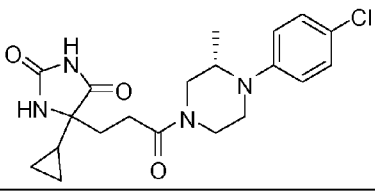
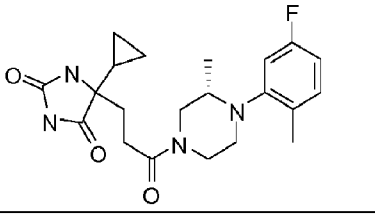
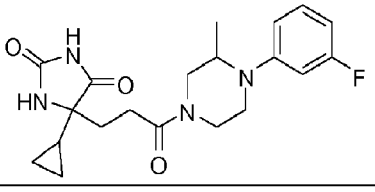
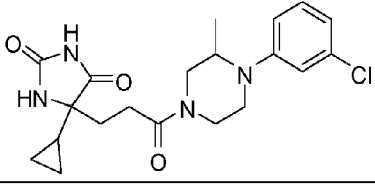
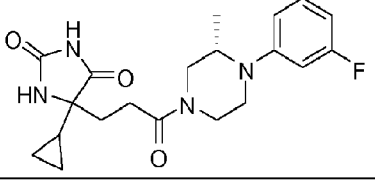
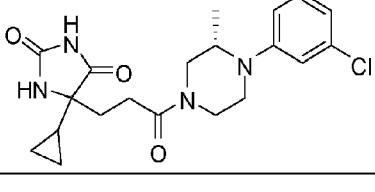
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-----------------------------------------------------------------|
| 111    |    | 462 | 462<br>464 | - H1 | Int 132 + 1-(3,5-diclor fenil)piperazină                        |
| 112    |    | 411 | 412        | H1   | Int 132 + 1-(3-fluor fenil)piperazină                           |
| 113    |    | 392 | 393        | H1   | Int 162 + 1-(3,4-difluor fenil)piperazină                       |
| 114    |   | 409 | 409<br>411 | - H1 | Int 162 + diclorhidrat de 1-(3-clor-4-fluor-fenil)piperazină    |
| 115    |  | 374 | 375        | H1   | Int 162 + 1-(3-fluorfenil)piperazină                            |
| 116    |  | 388 | 389        | H1   | Int 162 + Int 204                                               |
| 117    |  | 383 | 383<br>385 | - H3 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 271 |
| 118    |                                                                                     | 408 | 408        | F    | Int 013                                                         |

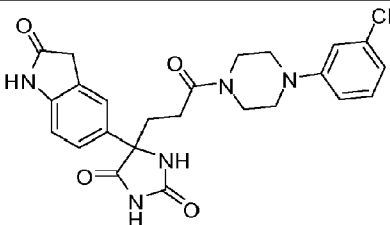
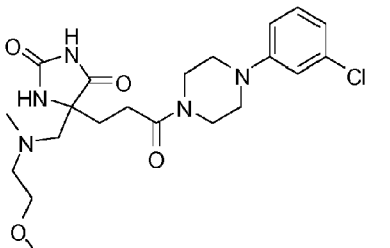
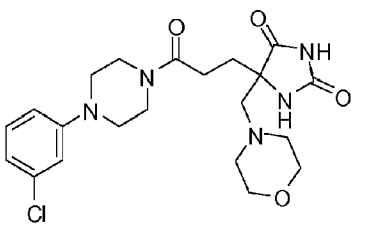
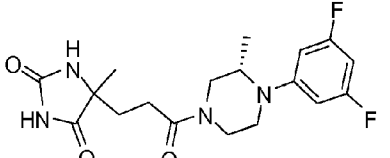
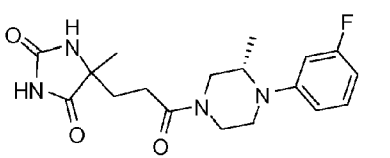
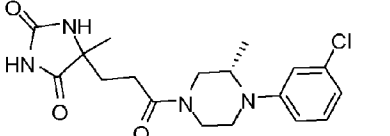
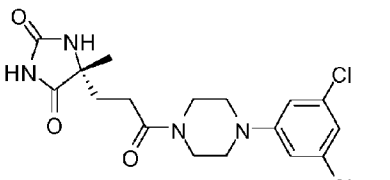
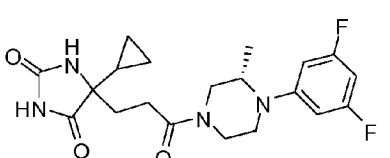
| trans: |                                                                                     |     |            |     |         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|-----|---------|
|        |    |     |            |     |         |
| 119    |    | 387 | 388        | F   | Int 015 |
| 120    |    | 422 | 422<br>424 | - F | Int 014 |
| 121    |   | 405 | 405<br>407 | - F | Int 040 |
|        | trans                                                                               |     |            |     |         |
| 122    |  | 379 | 379<br>381 | - F | Int 041 |
| 123    |  | 457 | 457<br>459 | - F | Int 042 |
| 124    |  | 505 | 505<br>507 | - F | Int 043 |
| 125    |                                                                                     | 452 | 452<br>454 | - F | Int 044 |

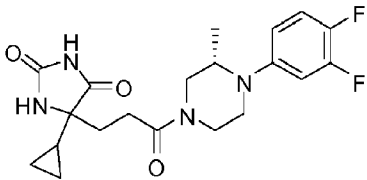
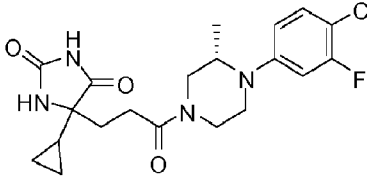
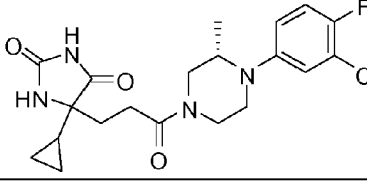
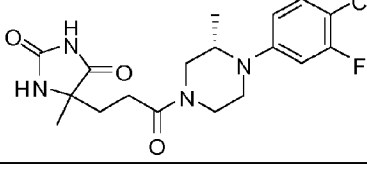
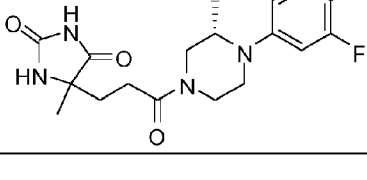
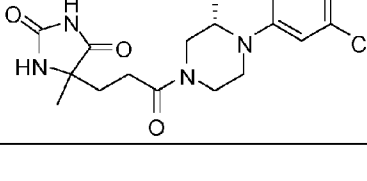
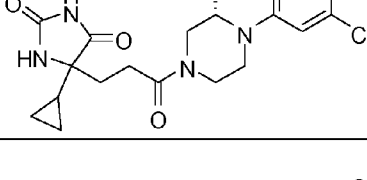
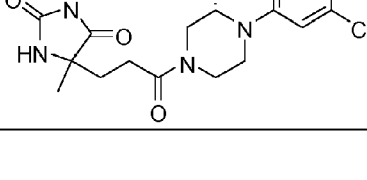
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|----------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |      |                                                                |
| 126    |    | 442 | 442<br>444 | - H1 | Int 132 + Int 220                                              |
| 127    |    | 476 | 476<br>478 | - H1 | Int 132 + Int 218                                              |
| 128    |   | 370 | 371        | H1   | Int 162 + Int 219                                              |
| 129    |  | 402 | 403        | H1   | Int 162 + Int 217                                              |
| 130    |  | 439 | 439<br>441 | - H1 | Int 162 + Int 218                                              |
| 131    |  | 406 | 407        | H1   | 3-(2,5-Dioxo-4-fenylimidazolidin-4-yl)propanoic acid + Int 219 |
| 132    |                                                                                     | 491 | 491        | - H1 | Acid 3-[4-(5-chloro-2-                                         |

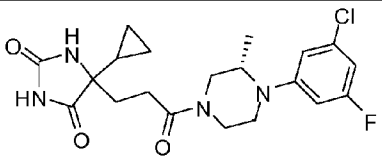
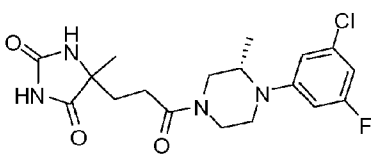
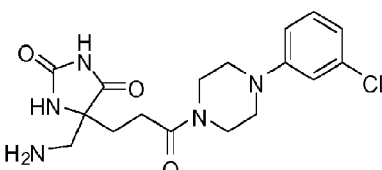
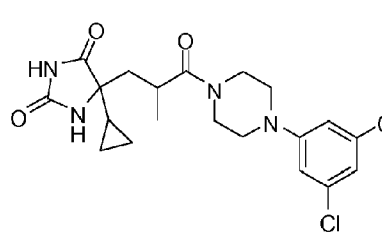
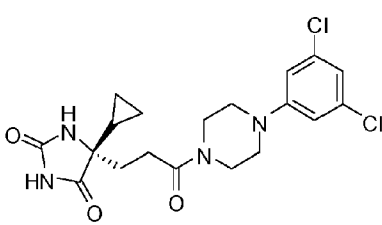
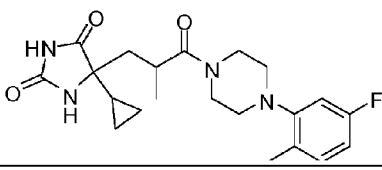
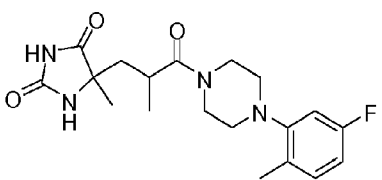
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                                                               |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     | 493        |      | metoxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-propionic + 1-(3-clorfenil)piperazină                              |
| 133    |    | 505 | 505<br>507 | - H1 | Acid 3-[4-(5-clor-2-metoxi-fenil)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-propionic + 1-(5-clor-2-metilfenil)-piperazină |
| 134    |    | 407 | 408        | H1   | Int 132 + Int 219                                                                                             |
| 135    |   | 370 | 371        | H1   | Int 162 + Int 212                                                                                             |
| 136    |  | 407 | 408        | H1   | Int 132 + Int 212                                                                                             |
| 137    |  | 406 | 407        | H1   | Acid 3-(2,5-dioxo-4-fenil-imidazolidin-4-il)propionic + Int 212                                               |
| 138    |  | 356 | 357        | H1   | Int 162 + 1-Fenil-piperazină                                                                                  |
| 139    |                                                                                     | 413 | 413<br>415 | - H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 242                                               |

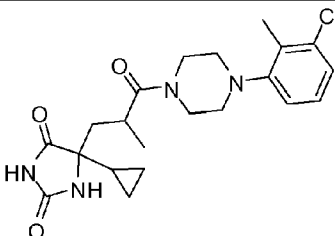
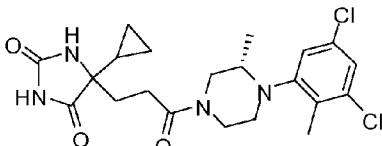
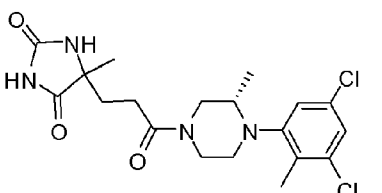
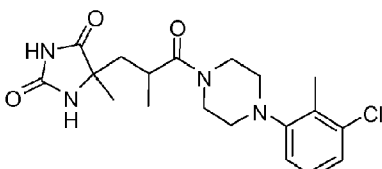
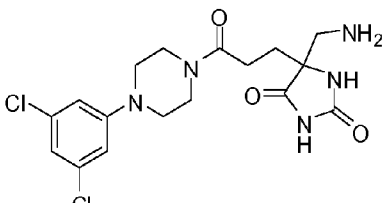
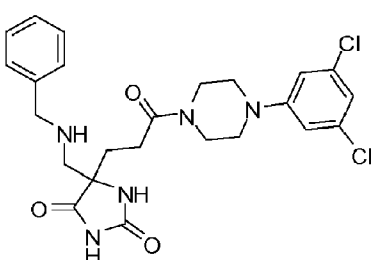
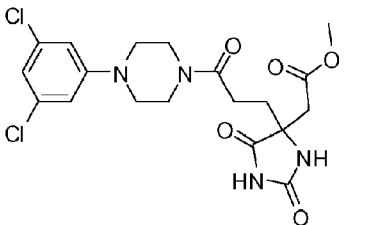
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-----------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |      |                                                                 |
| 140    |    | 366 | 367        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 236 |
| 141    |    | 441 | 441        | F    | Int 095                                                         |
| 142    |   | 439 | 439<br>441 | - H1 | Int 162 + Int 197                                               |
| 143    |  | 379 | 379<br>381 | - H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 205 |
| 144    |  | 413 | 413<br>415 | - H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 197 |
| 145    |  | 376 | 377        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 208 |
| 146    |                                                                                     | 457 | 457<br>459 | - F  | Int 078                                                         |

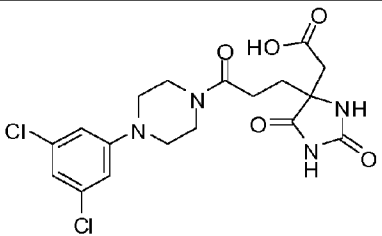
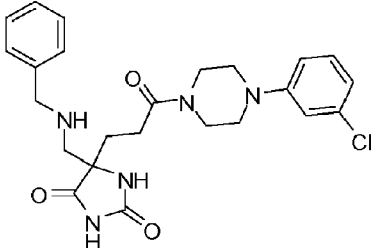
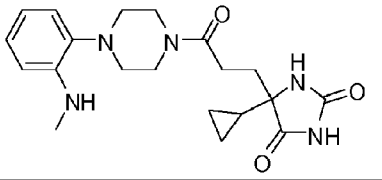
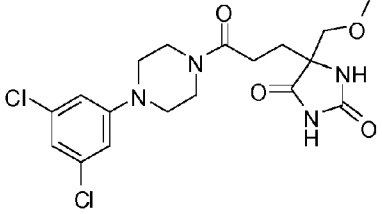
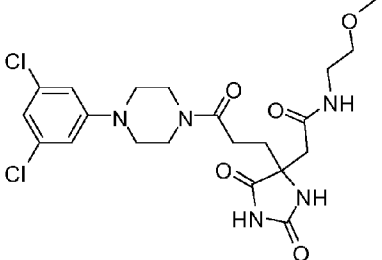
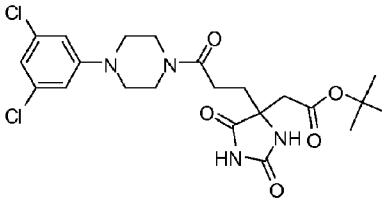
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                                                                |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |      |                                                                                                                |
| 147    |    | 405 | 405<br>407 | - H1 | Int 162 + Int 205                                                                                              |
| 148    |    | 402 | 403        | H1   | Int 162 + Int 208                                                                                              |
| 149    |   | 388 | 389        | H1   | Int 162 + Int 240                                                                                              |
| 150    |  | 405 | 405<br>407 | - H1 | Int 162 + Int 241                                                                                              |
| 151    |  | 388 | 389        | H1   | Int 162 + Int 202                                                                                              |
| 152    |  | 405 | 405<br>407 | - H1 | Int 162 + Int 200                                                                                              |
| 153    |                                                                                     | 482 | 482        | H1   | Acid 3-[2,5-dioxo-4-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)-imidazolidin-4-yl]-propionic + 1-(3-clorfenil)piperazină |

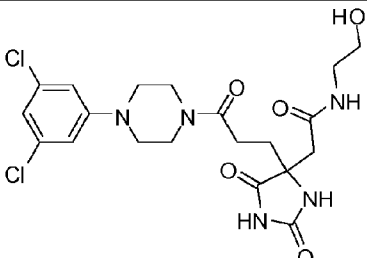
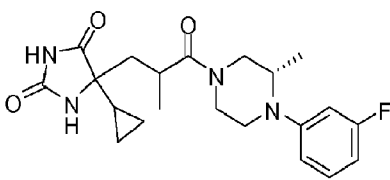
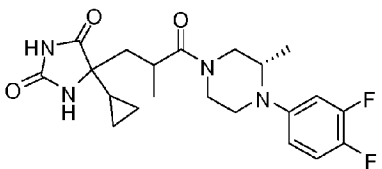
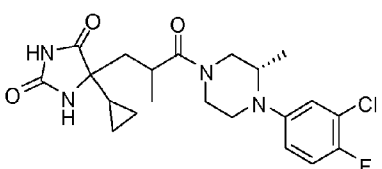
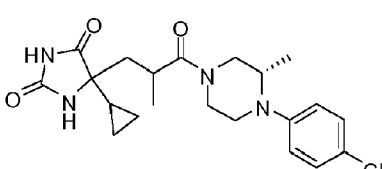
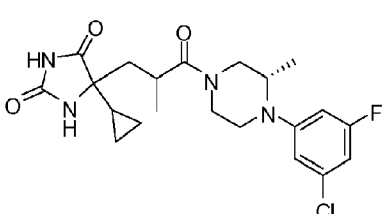
| trans: |                                                                                     |     |            |    |                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|----|-----------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |    |                                                                 |
| 154    |    | 452 | 452        | F  | Int 016                                                         |
| 155    |   | 450 | 450        | F  | Int 017                                                         |
| 156    |  | 380 | 381        | H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 207 |
| 157    |  | 362 | 363        | H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 202 |
| 158    |  | 379 | 379<br>381 | H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 200 |
| 159    |  | 399 | 399<br>401 | H1 | Int 172 + 1-(3,5-diclorofenil)piperazină                        |
| 160    |  | 406 | 407        | H1 | Int 162 + Int 207                                               |

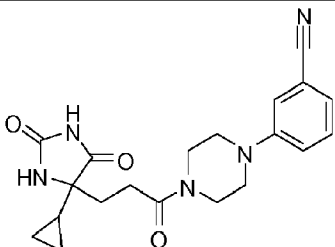
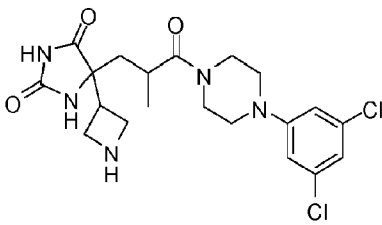
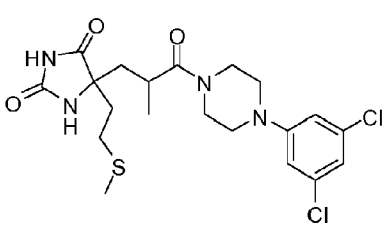
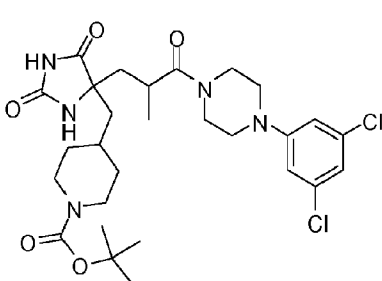
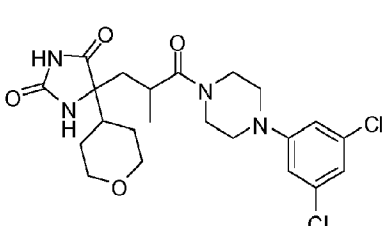
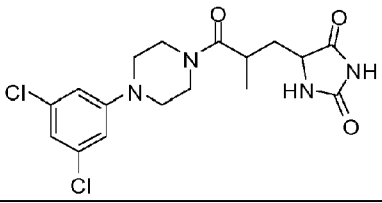
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-----------------------------------------------------------------|
| 161    |    | 406 | 407        | H1   | Int 162 + Int 199                                               |
| 162    |    | 423 | 423<br>425 | - H1 | Int 162 + Int 213                                               |
| 163    |    | 423 | 423<br>425 | - H1 | Int 162 + Int 198                                               |
| 164    |   | 397 | 397        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 213 |
| 165    |  | 380 | 381        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 199 |
| 166    |  | 397 | 397        | H1   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 198 |
| 167    |  | 439 | 439<br>441 | - H1 | Int 162 + Int 201                                               |
| 168    |  | 413 | 413<br>415 | - H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 201 |
| 169    |                                                                                     | 423 | 423<br>425 | - H1 | Int 162 + Int 206                                               |

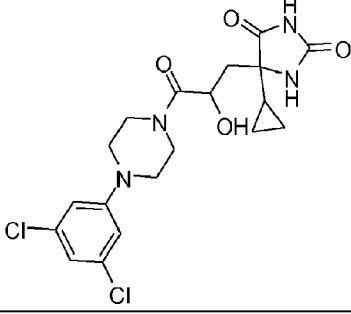
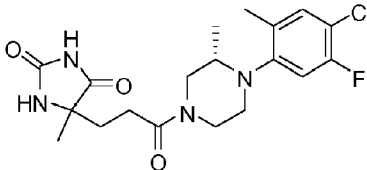
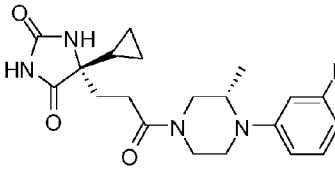
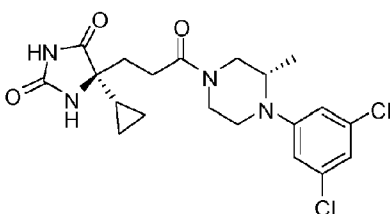
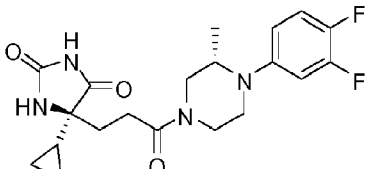
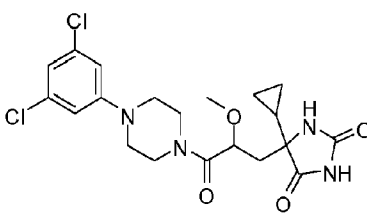
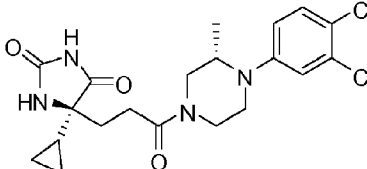
| trans: |                                                                                              |     |            |      |                                                                  |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|------------------------------------------------------------------|
|        |             |     |            |      |                                                                  |
| 170    |             | 397 | 397<br>399 | - H1 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-propionic + Int 206 |
| 171    |             | 380 | 380        | I2   | Int 018                                                          |
| 172    | <br>trans  | 439 | 439<br>441 | - F  | Int 046                                                          |
| 173    |           | 425 | 425<br>427 | - H1 | Int 163 + 1-(3,5-diclorfenil)piperazină                          |
| 174    | <br>trans | 402 | 403<br>404 | - F  | Int 047                                                          |
| 175    | <br>trans | 376 | 377        | F    | Int 048                                                          |
| 176    |                                                                                              | 419 | 419        | - F  | Int 101                                                          |

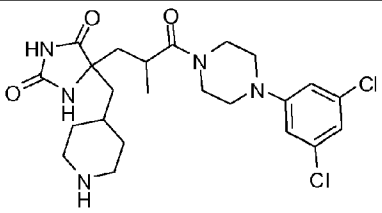
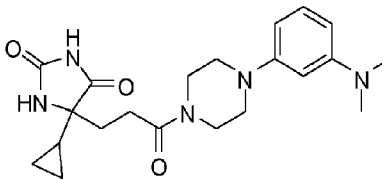
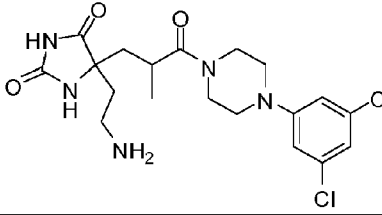
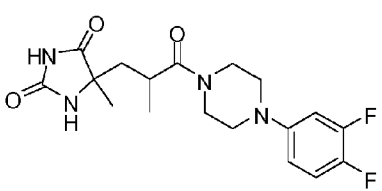
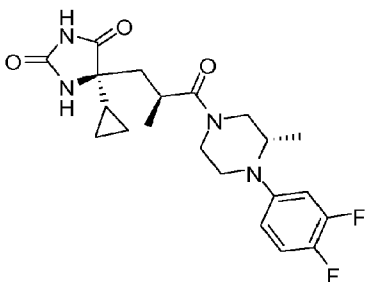
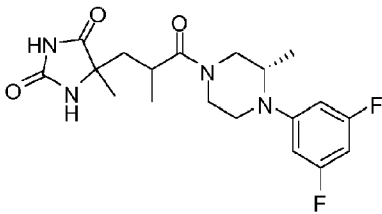
| trans: |                                                                                     |     |            |       |                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|-------|-----------------------------------------------------------------|
|        |    |     | 421        |       |                                                                 |
|        | trans                                                                               |     |            |       |                                                                 |
| 177    |    | 453 | 453<br>455 | - H1  | Int 162 + Int 211                                               |
| 178    |    | 427 | 427<br>429 | - H1  | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 211 |
| 179    |   | 393 | 393<br>395 | - F   | Int 102                                                         |
|        | trans                                                                               |     |            |       |                                                                 |
| 180    |  | 414 | 414<br>416 | - I2  | Int 019                                                         |
| 181    |  | 504 | 504<br>506 | - I3  | Compusul 180                                                    |
| 182    |  | 457 | 457<br>459 | - 2,1 | Compusul 188                                                    |
| 183    |                                                                                     | 443 | 443        | - 2,1 | Compusul 188                                                    |

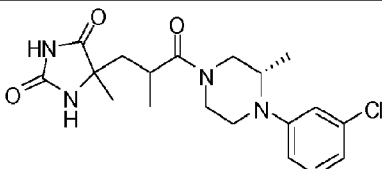
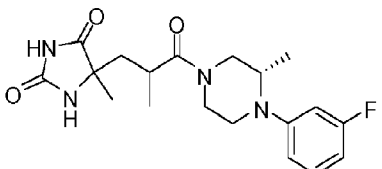
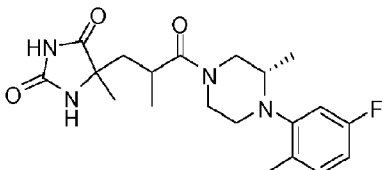
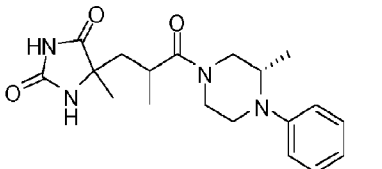
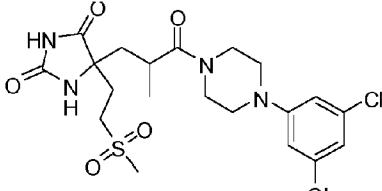
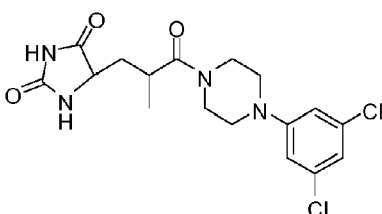
| trans: |                                                                                     |     |            |       |                                                      |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|-------|------------------------------------------------------|
|        |    |     | 445        |       |                                                      |
| 184    |    | 470 | 470        | I3    | Compusul 171                                         |
| 185    |    | 385 | 386        | H1    | Int 162 + N-metil-2-piperazin-1-ilanilină            |
| 186    |  | 429 | 429<br>431 | - F   | Int 020                                              |
| 187    |  | 500 | 500<br>502 | - H1  | Compusul 183 + 2-Metoxi-etilamină                    |
| 188    |  | 499 | 499<br>501 | 2,2   | Anhidridă succinică + 1-(3,5-diclor fenil)piperazină |
| 189    |                                                                                     | 486 | 486<br>488 | - 2,3 | Compusul 182 + 2-amino-etanol                        |

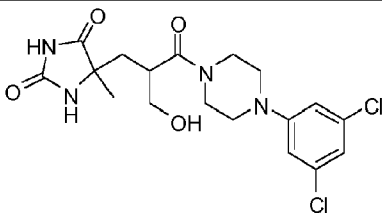
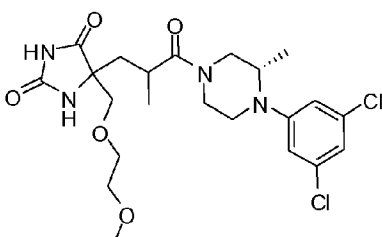
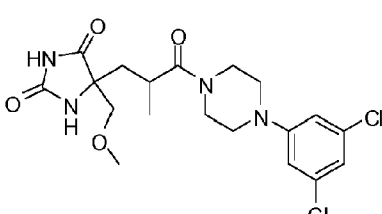
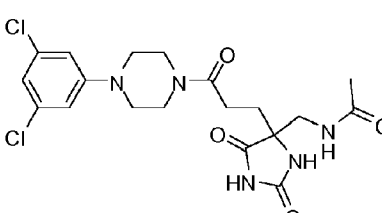
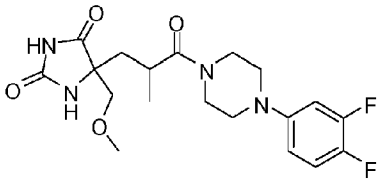
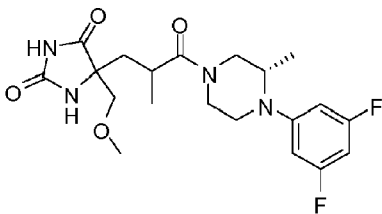
| trans: |                                                                                     |     |            |     |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|-----|-------------------|
|        |    |     |            |     |                   |
| 190    |    | 402 | 403        | F   | Int 049           |
|        | trans                                                                               |     |            |     |                   |
| 191    |    | 420 | 421        | H2  | Int 164 + Int 199 |
|        | trans                                                                               |     |            |     |                   |
| 192    |  | 437 | 437<br>439 | - F | Int 050           |
|        | trans                                                                               |     |            |     |                   |
| 193    |  | 419 | 419<br>421 | - F | Int 051           |
|        | trans                                                                               |     |            |     |                   |
| 194    |  | 437 | 437<br>439 | - F | Int 052           |
|        | trans                                                                               |     |            |     |                   |
| 195    |                                                                                     | 381 | 382        | H1  | Int 162 + Int 274 |

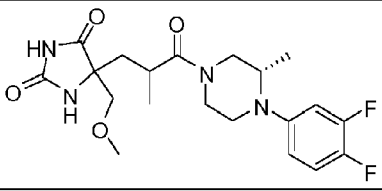
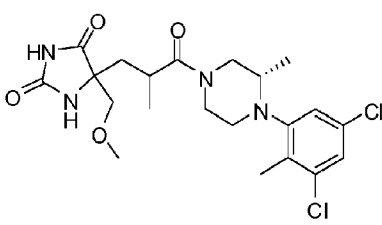
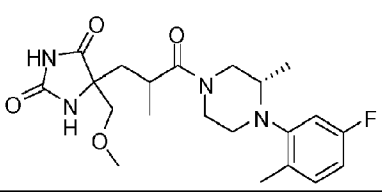
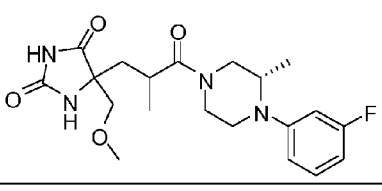
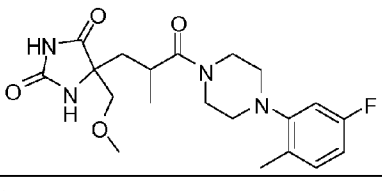
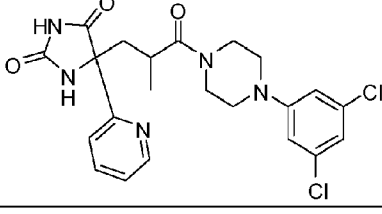
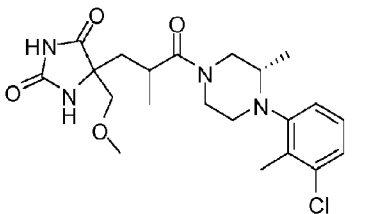
| trans: |                                                                                              |     |            |      |         |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|---------|
|        |             |     |            |      |         |
| 196    | <br>trans   | 454 | 454<br>456 | - I2 | Int 096 |
| 197    | <br>trans  | 473 | 473<br>475 | - F  | Int 098 |
| 198    | <br>trans | 597 | 596<br>598 | - F  | Int 099 |
| 199    | <br>trans | 483 | 483<br>485 | - F  | Int 097 |
| 200    |           | 399 | 399<br>401 | - F  | Int 055 |
| 201    |                                                                                              | 441 | 441<br>443 | - F  | Int 053 |

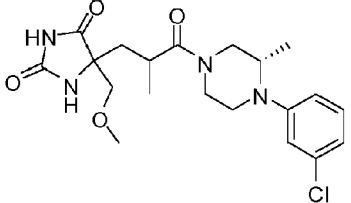
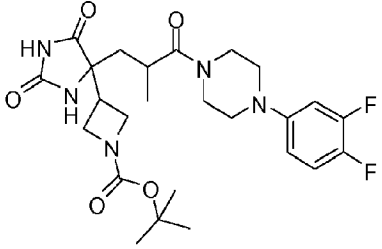
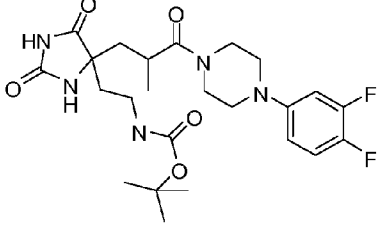
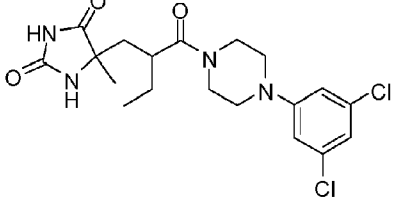
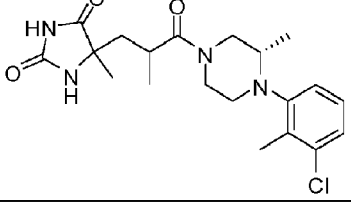
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-----------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |      |                                                                 |
| 202    |    | 411 | 411        | H2   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 275 |
| 203    |    | 388 | 389        | H2   | Int 163 + Int 202                                               |
| 204    |   | 439 | 439<br>441 | - H3 | Int 163 + Int 197                                               |
| 205    |  | 406 | 407        | H2   | Int 163 + Int 199                                               |
| 206    |  | 455 | 455<br>457 | - F  | Int 056                                                         |
| 207    |  | 439 | 439<br>441 | - H2 | Int 163 + (S)-1-(3,4-diclor-fenil)-2-metil-piperazină           |
| 208    |                                                                                     | 496 | 796        | - I2 | Compusul 198                                                    |

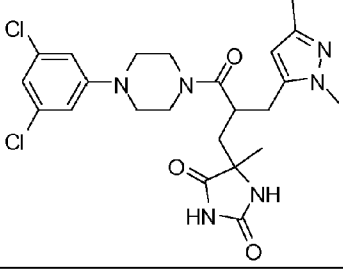
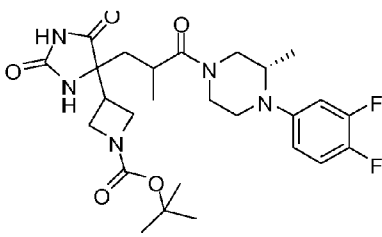
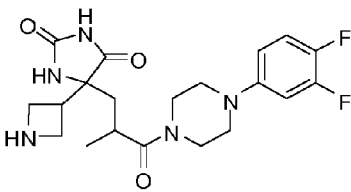
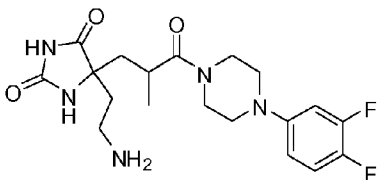
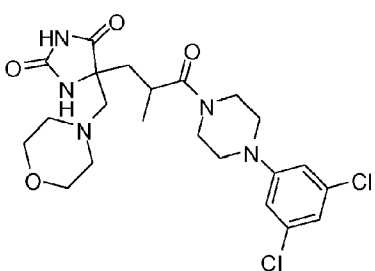
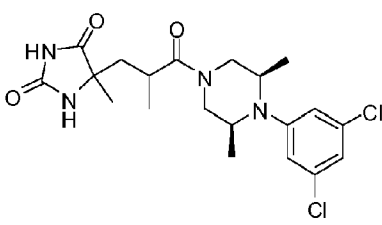
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                               |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|---------------------------------------------------------------|
|        |    |     | 798        |      |                                                               |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                                               |
| 209    |    | 399 | 400        | H1   | Int 162 + triclohidrat de N,N-dimetil-3-piperazin-1-ilanilină |
| 210    |    | 442 | 442<br>444 | - I2 | Int 100                                                       |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                                               |
| 211    |  | 380 | 381        | H2   | Int 165 + 1-(3,4-difluorfenil)piperazină                      |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                                               |
| 212    |  | 420 | 421        | 2,10 | Compusul 191                                                  |
| 213    |  | 394 | 395        | H2   | Int 165 + Int 207                                             |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                                               |
| 214    |                                                                                     | 393 | 393        | - H2 | Int 165 + Int 200                                             |

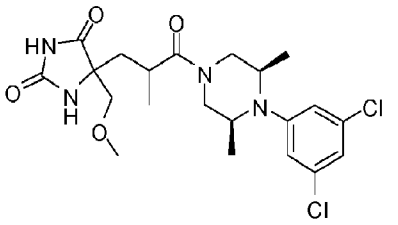
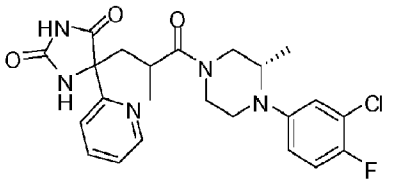
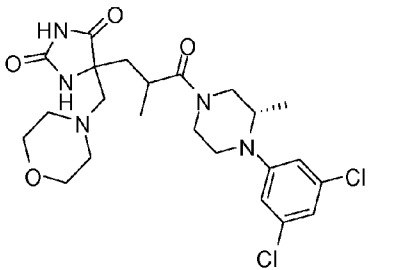
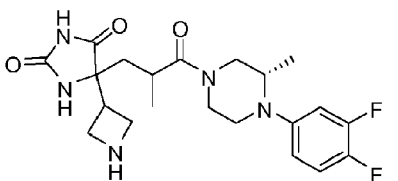
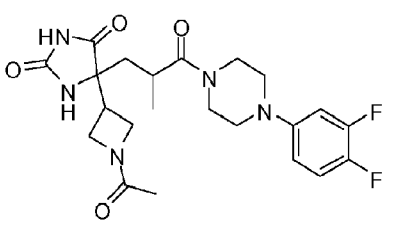
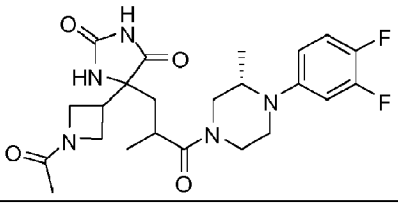
| trans: |                                                                                     |     |            |       |                                          |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|-------|------------------------------------------|
|        |    |     | 395        |       |                                          |
|        | trans                                                                               |     |            |       |                                          |
| 215    |    | 376 | 377        | H2    | Int 165 + Int 202                        |
|        | trans                                                                               |     |            |       |                                          |
| 216    |    | 390 | 391        | H2    | Int 165 + Int 208                        |
|        | trans                                                                               |     |            |       |                                          |
| 217    |   | 358 | 359        | H2    | Int 165 + Int 212                        |
|        | trans                                                                               |     |            |       |                                          |
| 218    |  | 505 | 505<br>507 | - 2,4 | Compusul 197                             |
|        | trans                                                                               |     |            |       |                                          |
| 219    |  | 399 | 399<br>401 | - H2  | Int 151 + 1-(3,5-diclor fenil)piperazină |
|        | trans                                                                               |     |            |       |                                          |
| 220    |                                                                                     | 429 | 429        | - H2  | Int 138 + 1-(3,5-                        |

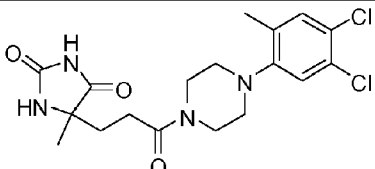
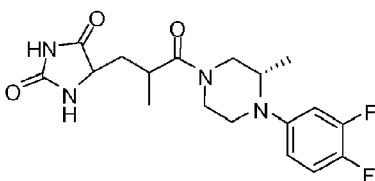
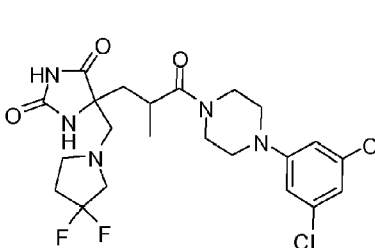
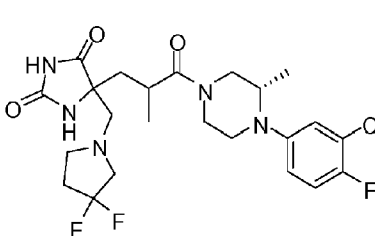
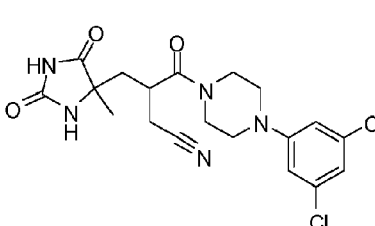
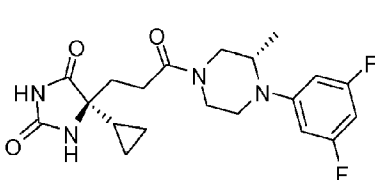
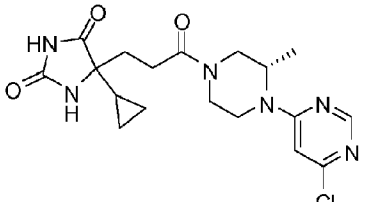
| trans: |                                                                                     |     |            |             |                                          |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|-------------|------------------------------------------|
|        |    |     | 431        | + F<br>+ I4 | diclor fenil)piperazină                  |
|        | trans                                                                               |     |            |             |                                          |
| 221    |    | 501 | 501<br>503 | - F         | Int 063                                  |
|        | trans                                                                               |     |            |             |                                          |
| 222    |   | 443 | 443<br>445 | - H2        | Int 156 + 1-(3,5-diclorfenil)piperazină  |
|        | trans                                                                               |     |            |             |                                          |
| 223    |  | 456 | 456<br>458 | - I1        | Compusul 180                             |
| 224    |  | 410 | 411        | H2          | Int 156 + 1-(3,4-difluorfenil)piperazină |
|        | trans                                                                               |     |            |             |                                          |
| 225    |  | 424 | 425        | H2          | Int 156 + Int 207                        |
|        | trans                                                                               |     |            |             |                                          |
| 226    |                                                                                     | 424 | 425        | H2          | Int 156 + Int 199                        |

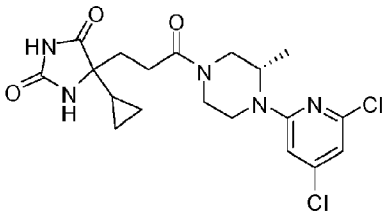
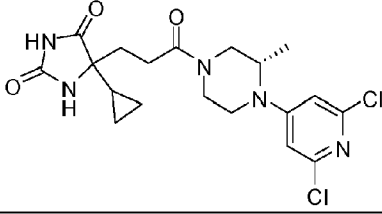
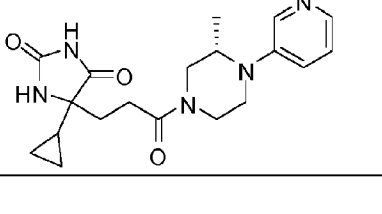
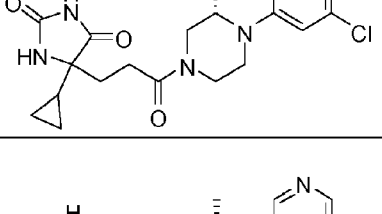
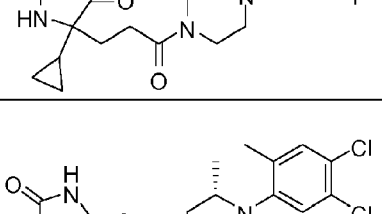
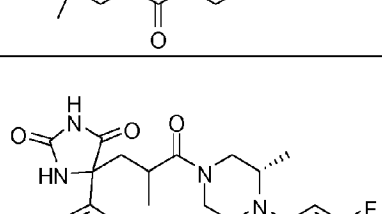
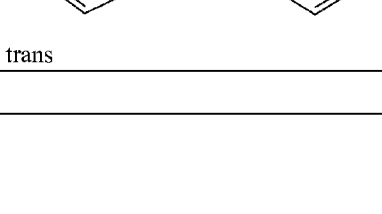
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                           |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-------------------------------------------|
|        |    |     |            |      |                                           |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                           |
| 227    |    | 471 | 471        | H2   | Int 156 + Int 211                         |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                           |
| 228    |    | 420 | 421        | H2   | Int 156 + Int 208                         |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                           |
| 229    |  | 406 | 407        | H2   | Int 156 + Int 202                         |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                           |
| 230    |  | 406 | 407        | H2   | Int 156 + Int 204                         |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                           |
| 231    |  | 476 | 476<br>478 | - H2 | Int 159 + 1-(3,5-dicloro fenil)piperazină |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                           |
| 232    |  | 437 | 437<br>439 | - H2 | Int 156 + Int 216                         |

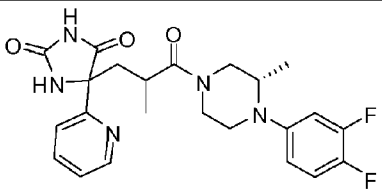
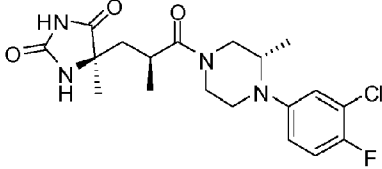
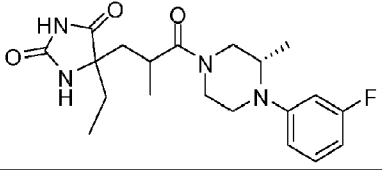
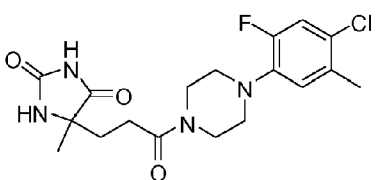
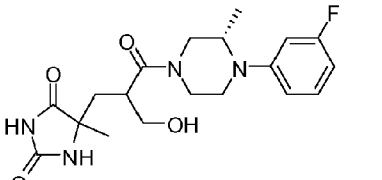
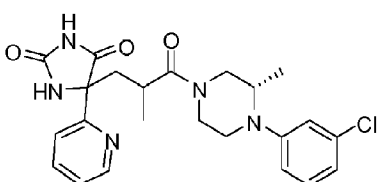
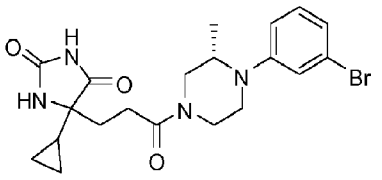
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-------------------|
|        | trans                                                                               |     |            |      |                   |
| 233    |    | 423 | 423<br>425 | - H2 | Int 156 + Int 200 |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                   |
| 234    |    | 522 | 522        | F    | Int 067           |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                   |
| 235    |   | 510 | 510        | F    | Int 069           |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                   |
| 236    |  | 427 | 427<br>429 | - F  | Int 061           |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                   |
| 237    |  | 407 | 407<br>409 | - H2 | Int 165 + Int 216 |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                   |
| 238    |                                                                                     | 507 | 507        | - F  | Int 064           |

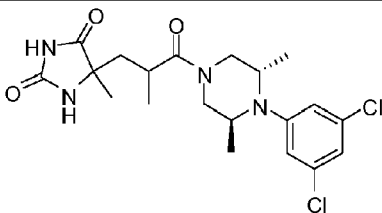
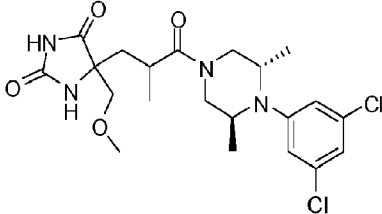
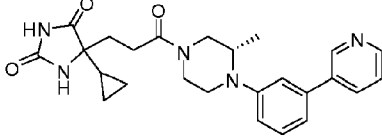
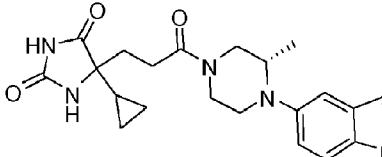
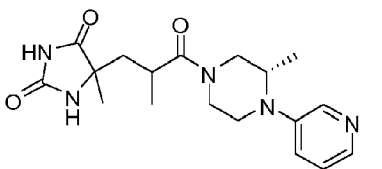
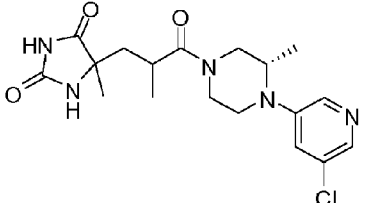
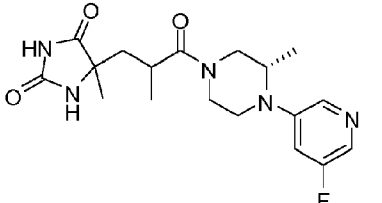
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-----------------------------------------|
|        |    |     | 509        |      |                                         |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                         |
| 239    |    | 536 | 536        | F    | Int 068                                 |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                         |
| 240    |   | 421 | 422        | I2   | Compusul 234                            |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                         |
| 241    |  | 409 | 410        | I2   | Compusul 235                            |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                         |
| 242    |  | 498 | 498<br>500 | - H2 | Int 186 + 1-(3,5-diclorfenil)piperazină |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                         |
| 243    |  | 441 | 441        | H2   | Int 165 + Int 243                       |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                         |

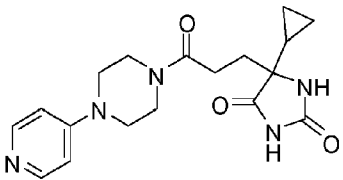
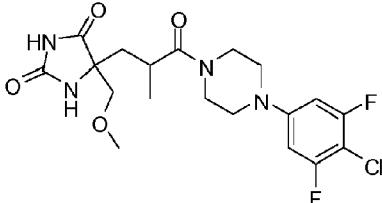
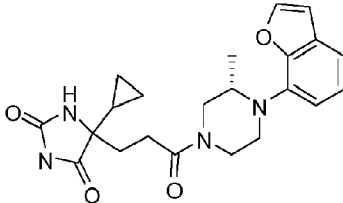
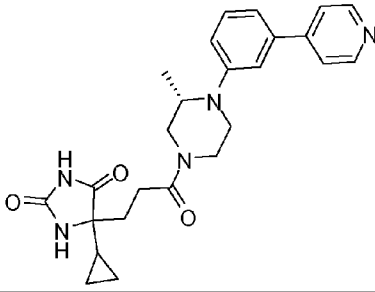
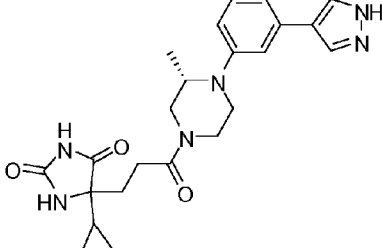
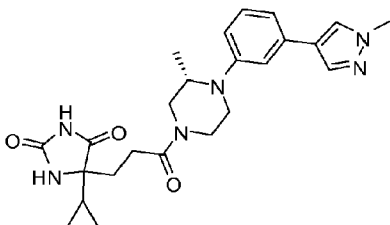
| trans: |                                                                                     |     |            |    |                                           |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|----|-------------------------------------------|
| 244    |    | 471 | 471        | H2 | Int 156 + Int 243                         |
|        | trans                                                                               |     |            |    |                                           |
| 245    |    | 474 | 474        | H2 | Int 159 + Int 198                         |
|        | trans                                                                               |     |            |    |                                           |
| 246    |   | 512 | 512<br>514 | H2 | Int 186 + Int 197                         |
|        | trans                                                                               |     |            |    |                                           |
| 247    |  | 435 | 436        | I2 | Compusul 239                              |
|        | trans                                                                               |     |            |    |                                           |
| 248    |  | 463 | 464        | I1 | Compusul 240                              |
|        | trans                                                                               |     |            |    |                                           |
| 249    |  | 478 | 478        | I1 | Compusul 247                              |
|        | trans                                                                               |     |            |    |                                           |
| 250    |                                                                                     | 413 | 412<br>414 | H2 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4- |

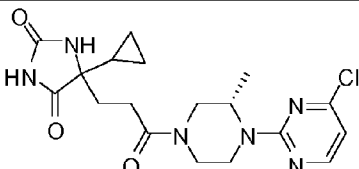
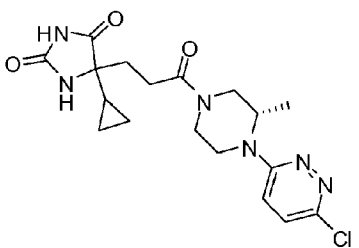
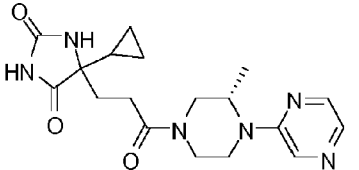
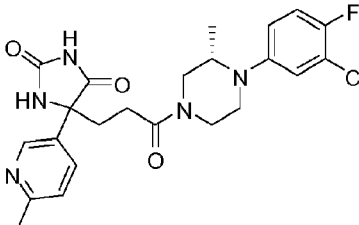
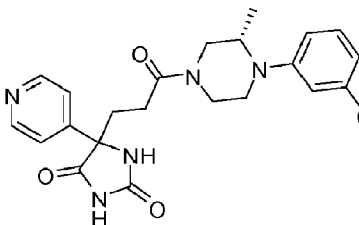
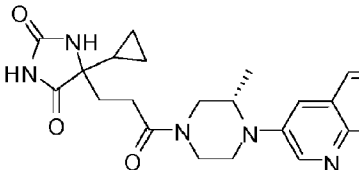
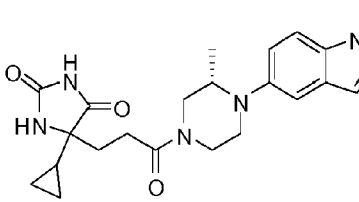
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                           |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-------------------------------------------|
|        |    |     | 416        |      | il)propionic + Int 279                    |
| 251    |    | 380 | 381        | H2   | Int 151 + Int 199                         |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                           |
| 252    |    | 518 | 518<br>520 | - H2 | Int 145 + 1-(3,5-dicloro fenil)piperazină |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                           |
| 253    |   | 516 | 516<br>518 | - H2 | Int 145 + Int 198                         |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                           |
| 254    |  | 438 | 438<br>440 | - F  | Int 065                                   |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                           |
| 255    |  | 406 | 407        | 2,5  | Int 163 + Int 207                         |
| 256    |  | 407 | 407<br>409 | - H2 | Int 162 + Int 260                         |

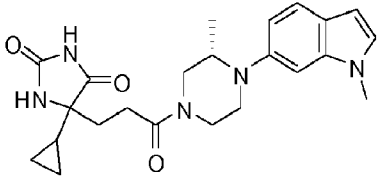
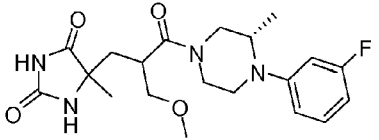
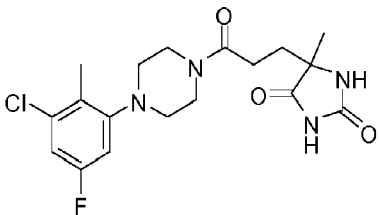
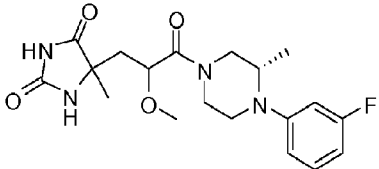
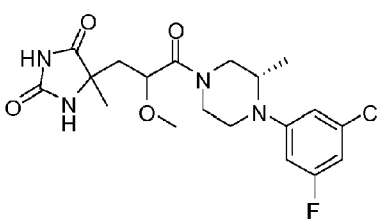
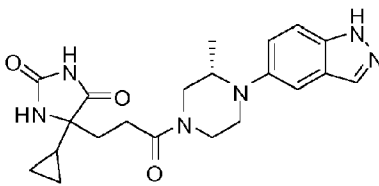
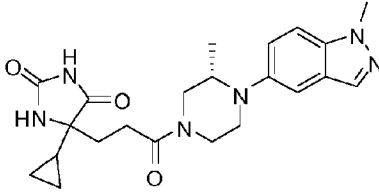
| trans: |                                                                                              |     |                   |      |                                                                 |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------|------|-----------------------------------------------------------------|
| 257    |             | 440 | 440<br>442        | - H2 | Int 162 + Int 261                                               |
| 258    |             | 440 | 440<br>442        | - H2 | Int 162 + Int 262                                               |
| 259    |             | 371 | 372               | H2   | Int 162 + Int 221                                               |
| 260    |           | 406 | 406<br>408        | - H2 | Int 162 + Int 215                                               |
| 261    |           | 389 | 390               | H2   | Int 162 + Int 214                                               |
| 262    |           | 427 | 426<br>428<br>430 | - H2 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 281 |
| 263    | <br>trans | 439 | 440               | H2   | Int 159 + Int 202                                               |
| 264    |                                                                                              | 457 | 458               | H2   | Int 159 + Int 199                                               |

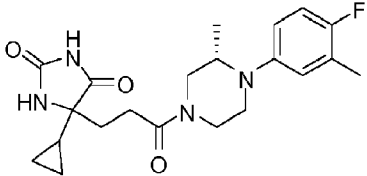
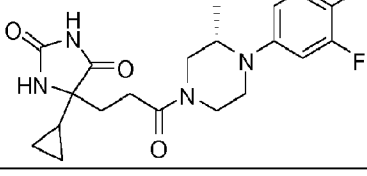
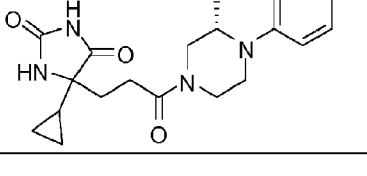
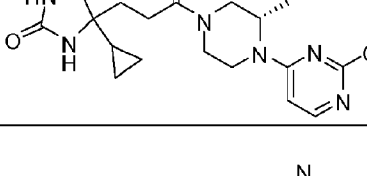
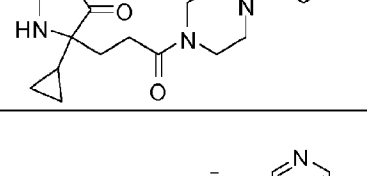
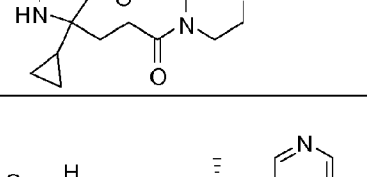
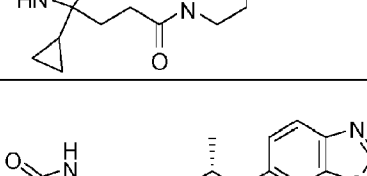
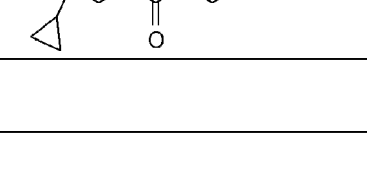
| trans: |                                                                                     |     |            |        |                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|--------|-----------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |        |                                                                 |
|        | trans                                                                               |     |            |        |                                                                 |
| 265    |    | 411 | 411<br>413 | - 2,11 | Compusul 405                                                    |
| 266    |    | 390 | 391        | H2     | Int 169 + Int 202                                               |
|        | trans                                                                               |     |            |        |                                                                 |
| 267    |   | 397 | 397<br>399 | - H2   | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 282 |
| 268    |  | 392 | 393        | I4     | Int 062                                                         |
|        | trans                                                                               |     |            |        |                                                                 |
| 269    |  | 456 | 456<br>458 | - H2   | Int 159 + Int 200                                               |
|        | trans                                                                               |     |            |        |                                                                 |
| 270    |  | 449 | 449<br>451 | - H2   | Int 162 + Int 244                                               |
| 271    |                                                                                     | 441 | 441        | H2     | Int 165 + Int 245                                               |

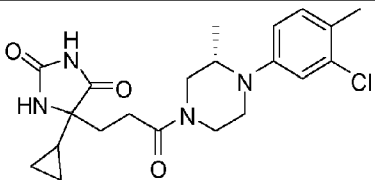
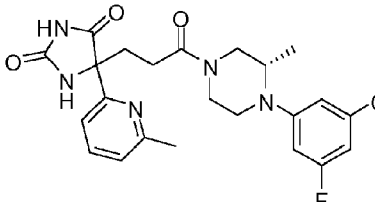
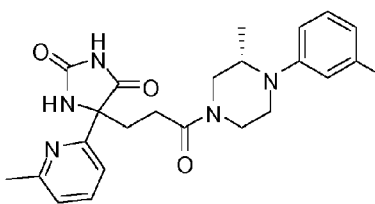
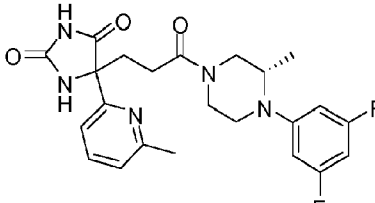
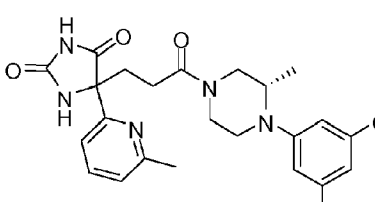
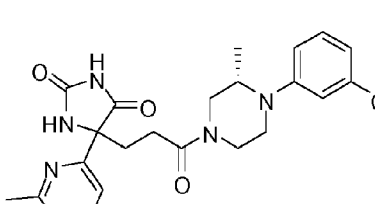
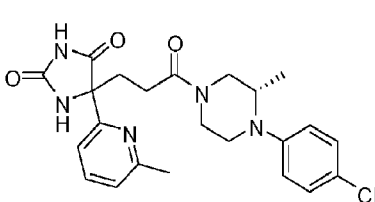
| trans: |                                                                                     |     |            |    |                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|----|-------------------------------------|
|        |    |     |            |    |                                     |
|        | trans                                                                               |     |            |    |                                     |
| 272    |    | 471 | 471        | H2 | Int 156 + Int 245                   |
|        | trans                                                                               |     |            |    |                                     |
| 273    |    | 448 | 449        | I6 | Compusul 270 + Acid piridin-3-boric |
| 274    |  | 409 | 410        | H2 | Int 162 + Int 257                   |
| 275    |  | 359 | 360        | H2 | Int 165 + Int 221                   |
|        | trans                                                                               |     |            |    |                                     |
| 276    |  | 394 | 394<br>936 | H2 | Int 165 + Int 215                   |
|        | trans                                                                               |     |            |    |                                     |
| 277    |  | 377 | 378        | H2 | Int 165 + Int 214                   |
|        | trans                                                                               |     |            |    |                                     |

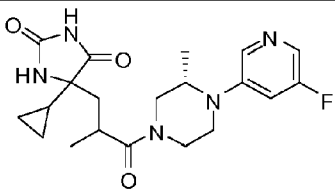
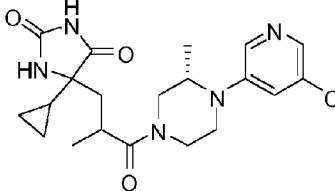
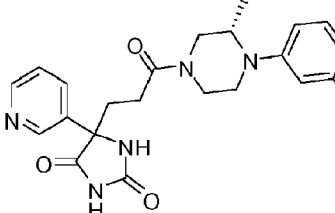
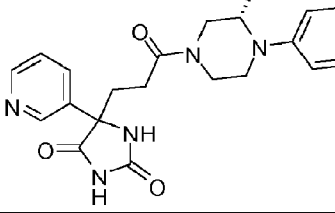
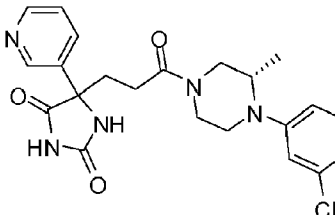
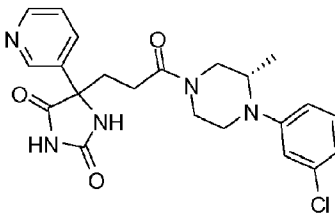
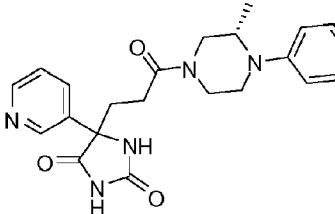
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|------------------------------------------------|
| 278    |    | 357 | 358        | H2   | Int 162 + 1-(4-piridil)piperazină              |
| 279    |    | 445 | 445<br>447 | - H2 | Int 156 + Int 203                              |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                                |
| 280    |    | 410 | 411        | H1   | Int 162 + Int 249                              |
| 281    |  | 448 | 449        | I6   | Compusul 270 + acid piridin-4-boric            |
| 282    |  | 437 | 437        | I6   | Compusul 270 + acid pirazol-4-boric            |
| 283    |  | 451 | 451        | I6   | Compusul 270 + acid 1-metil-1H-pirazol-4-boric |
| 284    |                                                                                     | 407 | 407<br>409 | - H1 | Int 162 + Int 226                              |

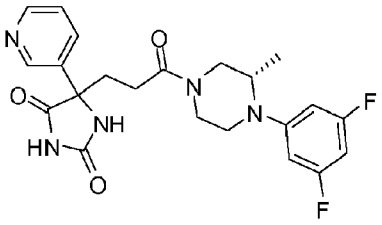
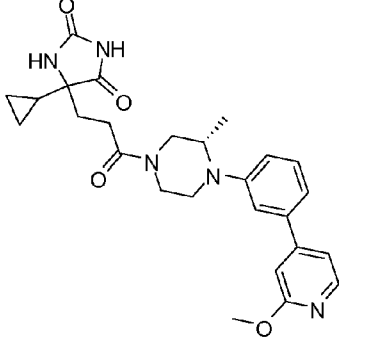
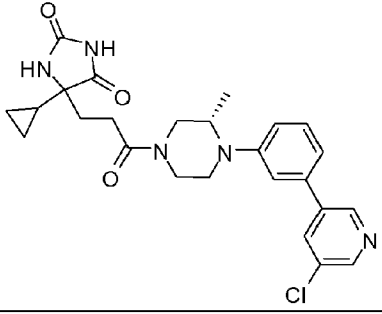
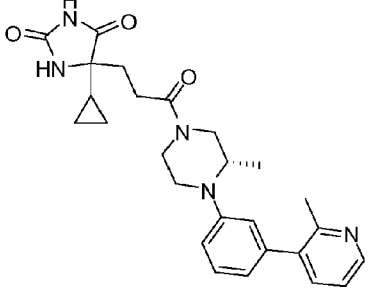
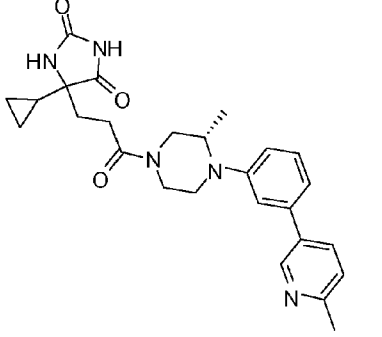
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-------------------|
|        |    |     |            |      |                   |
| 285    |    | 407 | 407<br>409 | - H1 | Int 162 + Int 227 |
| 286    |    | 372 | 373        | H1   | Int 162 + Int 228 |
| 287    |   | 474 | 474<br>476 | - F  | Int 059           |
| 288    |  | 460 | 460<br>462 | - F  | Int 060           |
| 289    |  | 422 | 422        | H1   | Int 162 + Int 250 |
| 290    |  | 424 | 425        | H1   | Int 162 + Int 251 |
| 291    |                                                                                     | 424 | 425        | H1   | Int 162 + Int 252 |

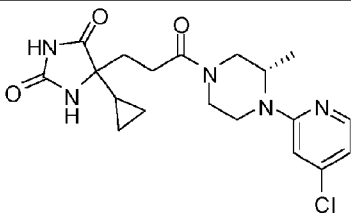
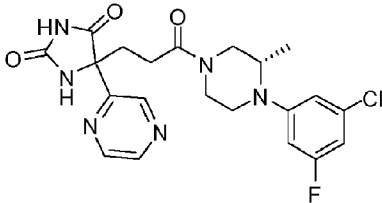
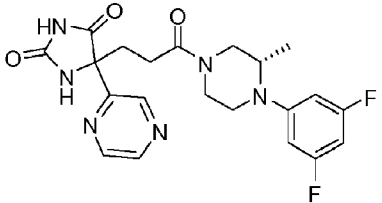
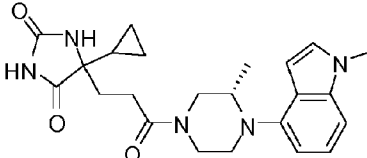
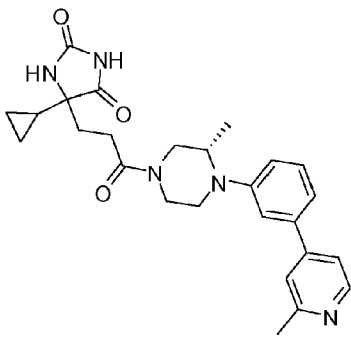
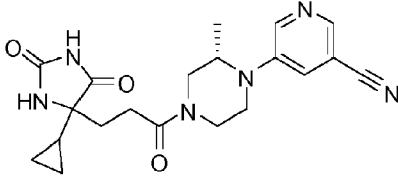
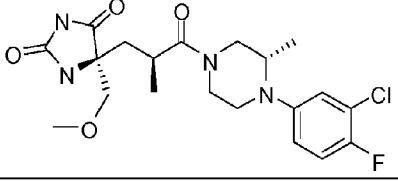
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-----------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |      |                                                                 |
| 292    |    | 406 | 407        | F    | Int 066                                                         |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                                                 |
| 293    |    | 397 | 397<br>399 | - H4 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 283 |
| 294    |   | 392 | 393        | F    | Int 057                                                         |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                                                 |
| 295    |  | 427 | 427<br>429 | - F  | Int 058                                                         |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                                                                 |
| 296    |  | 410 | 411        | H2   | Int 162 + Int 258                                               |
| 297    |  | 425 | 425        | H2   | Int 162 + Int 259                                               |
| 298    |                                                                                     | 402 | 403        | H2   | Int 162 + Int 210                                               |

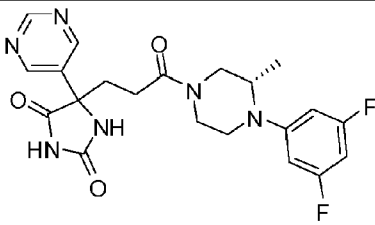
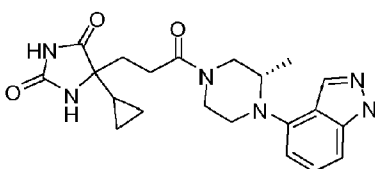
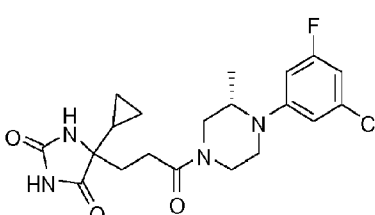
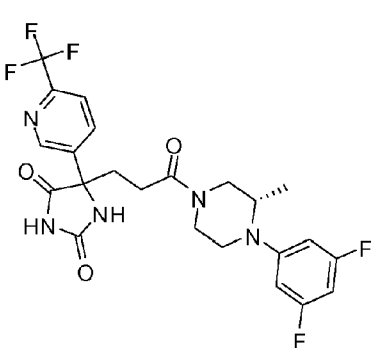
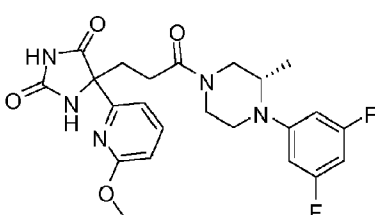
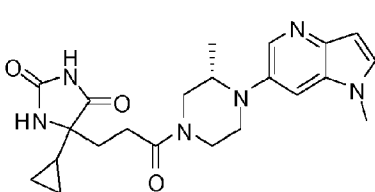
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-------------------|
|        |    |     |            |      |                   |
| 299    |    | 402 | 403        | H2   | Int 162 + Int 224 |
| 300    |    | 388 | 389        | H2   | Int 162 + Int 209 |
| 301    |   | 407 | 407<br>409 | - H2 | Int 162 + Int 264 |
| 302    |  | 372 | 373        | 2,35 | Compusul 285      |
| 303    |  | 385 | 386        | H2   | Int 162 + Int 222 |
| 304    |  | 372 | 373        | H2   | Int 162 + Int 248 |
| 305    |  | 428 | 428        | H1   | Int 162 + Int 253 |
| 306    |                                                                                     | 419 | 419<br>421 | - H2 | Int 162 + Int 225 |

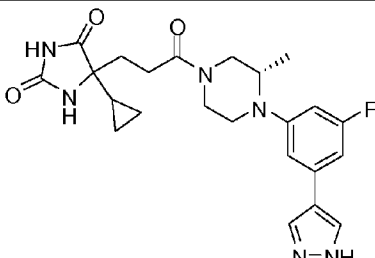
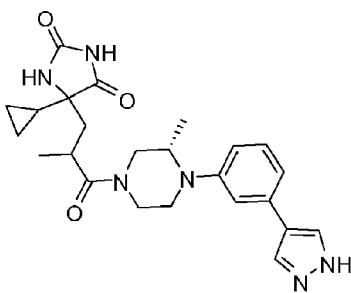
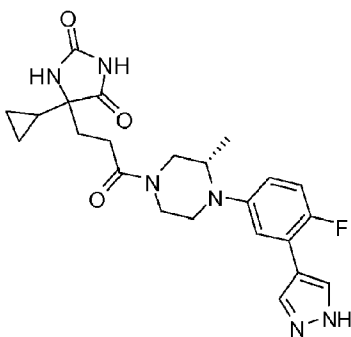
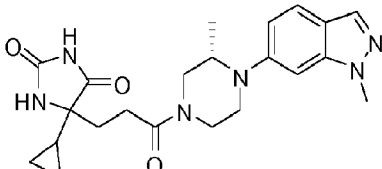
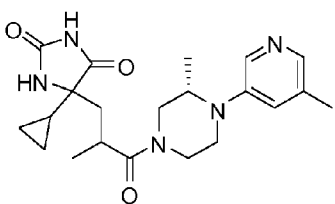
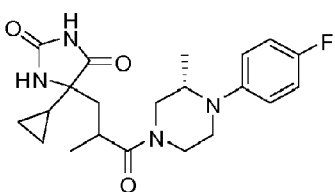
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-------------------|
|        |    |     |            |      |                   |
| 307    |    | 474 | 474<br>476 | - H1 | Int 166 + Int 206 |
| 308    |    | 439 | 440        | H1   | Int 166 + Int 202 |
| 309    |   | 457 | 458        | H1   | Int 166 + Int 207 |
| 310    |  | 490 | 490<br>492 | - H1 | Int 166 + Int 197 |
| 311    |  | 456 | 456<br>458 | - H1 | Int 166 + Int 200 |
| 312    |  | 456 | 456<br>458 | - H1 | Int 166 + Int 205 |
| 313    |                                                                                     | 403 | 404        | H2   | Int 164 + Int 214 |

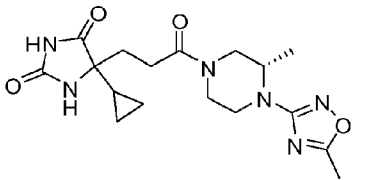
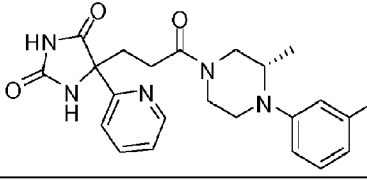
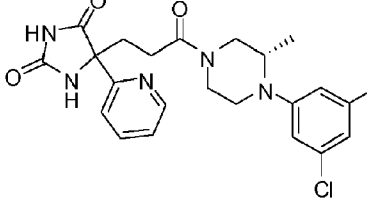
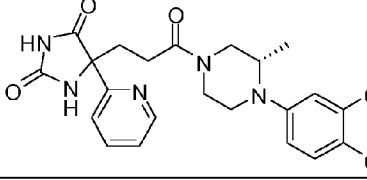
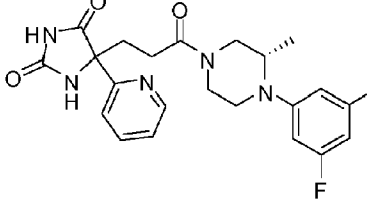
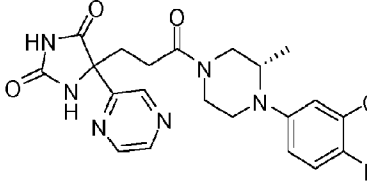
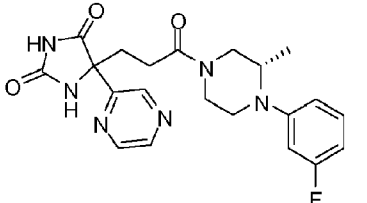
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-------------------|
|        |    |     |            |      |                   |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                   |
| 314    |    | 420 | 420<br>422 | - H2 | Int 164 + Int 215 |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                   |
| 315    |    | 460 | 460<br>462 | - H2 | Int 132 + Int 213 |
| 316    |  | 460 | 460<br>462 | - H2 | Int 132 + Int 198 |
| 317    |  | 460 | 460<br>462 | - H2 | Int 132 + Int 206 |
| 318    |  | 476 | 476<br>478 | - H2 | Int 132 + Int 197 |
| 319    |  | 425 | 426        | H2   | Int 132 + Int 202 |

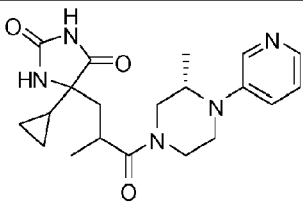
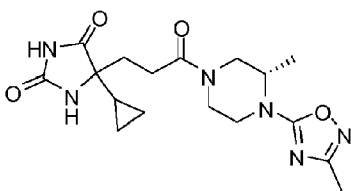
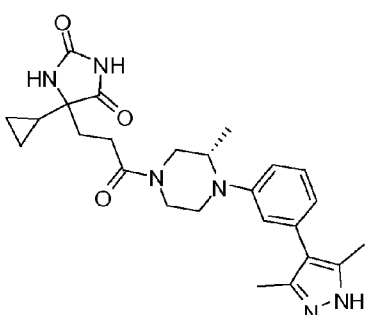
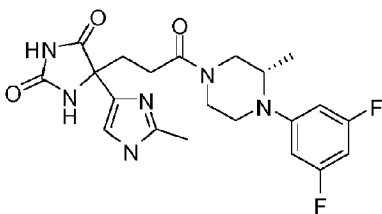
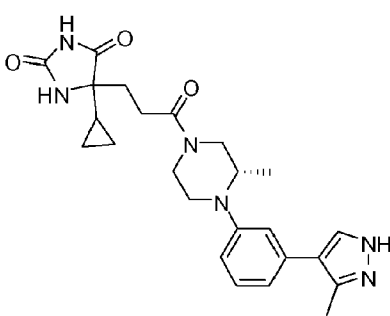
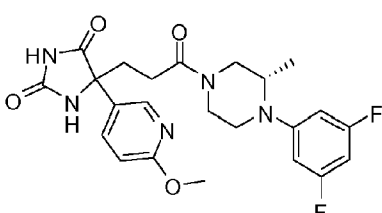
| trans: |                                                                                     |     |            |    |                                                                                                  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|----|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 320    |    | 443 | 444        | H2 | Int 132 + Int 207                                                                                |
| 321    |    | 478 | 479        | I6 | Compusul 270 + acid<br>2-metoxipiridin-4-<br>boric                                               |
| 322    |   | 482 | 482<br>484 | I6 | Compusul 270 + acid<br>5-clorpiridin-3-boric                                                     |
| 323    |  | 462 | 462        | I6 | Compusul 270 + 2-<br>metil-3-(4,4,5,5-<br>tetrametil-[1,3,2]di-<br>oxaborolan-2-il)-<br>piridină |
| 324    |  | 462 | 462        | I6 | Compusul 270 + acid<br>2-metil-5-piridinil-<br>boric                                             |
| 325    |                                                                                     | 406 | 406<br>408 | H2 | Int 162 + Int 229                                                                                |

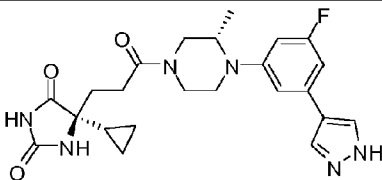
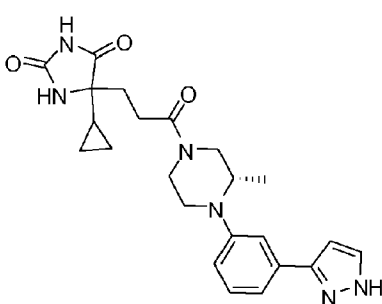
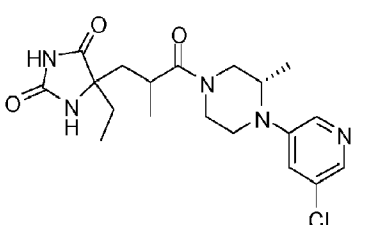
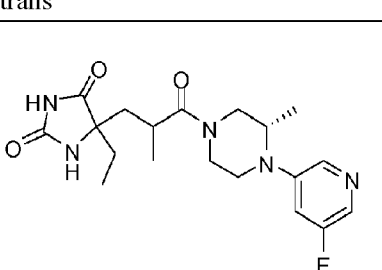
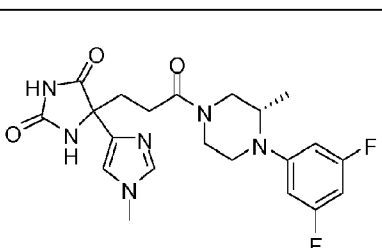
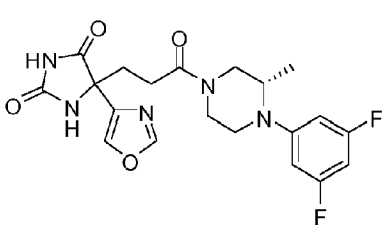
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|---------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |      |                                                                                 |
| 326    |    | 461 | 461<br>463 | H2   | Int 142 + Int 206                                                               |
| 327    |    | 444 | 445        | H2   | Int 142 + Int 207                                                               |
| 328    |   | 424 | 424        | H1   | Int 162 + Int 254                                                               |
| 329    |  | 462 | 462        | I6   | Compusul 270 + 2-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-piridină |
| 330    |  | 396 | 397        | H2   | Int 162 + Int 223                                                               |
| 331    |  | 441 | 441<br>443 | 2,12 | Compusul 406                                                                    |
| 332    |                                                                                     | 444 | 445        | H2   | Int 182 + Int 207                                                               |

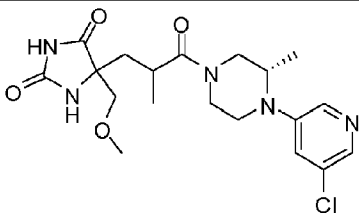
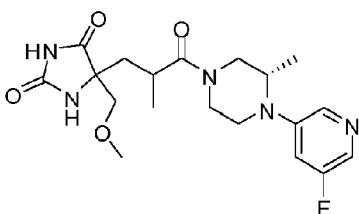
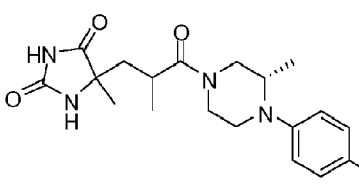
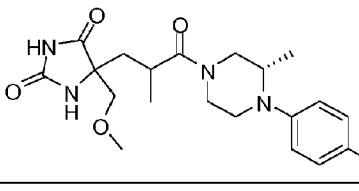
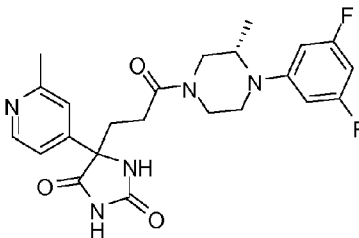
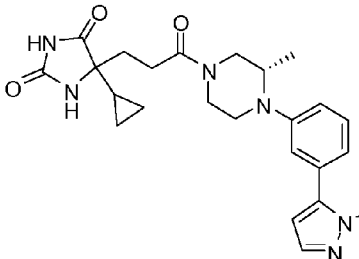
| trans: |                                                                                     |     |     |    |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|----|-------------------|
|        |    |     |     |    |                   |
| 333    |    | 425 | 425 | H2 | Int 162 + Int 230 |
| 334    |    | 413 | 414 | H1 | Int 162 + Int 255 |
| 335    |   | 511 | 512 | F  | Int 072           |
| 336    |  | 473 | 474 | F  | Int 070           |
| 337    |  | 425 | 425 | H2 | Int 162 + Int 231 |
| 338    |                                                                                     | 455 | 455 | H2 | Int 162 + Int 232 |

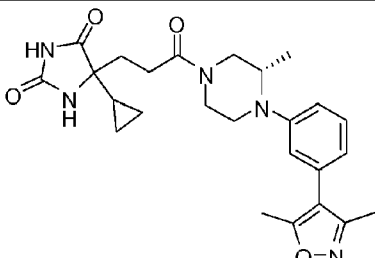
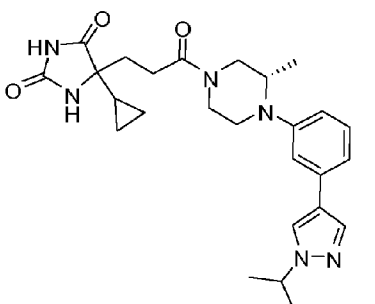
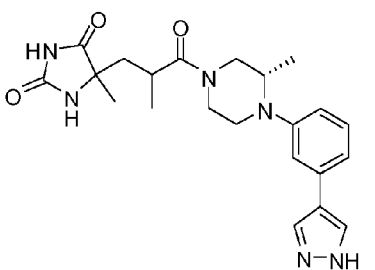
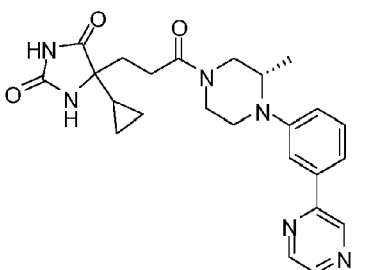
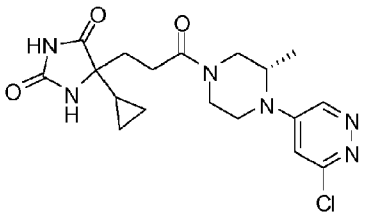
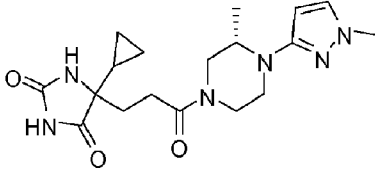
| trans: |                                                                                     |     |     |    |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|----|-------------------|
|        |    |     |     |    |                   |
| 339    |    | 451 | 451 | H2 | Int 164 + Int 233 |
|        | trans                                                                               |     |     |    |                   |
| 340    |   | 455 | 455 | H2 | Int 162 + Int 234 |
| 341    |  | 425 | 425 | H2 | Int 162 + Int 239 |
| 342    |  | 399 | 400 | H2 | Int 164 + Int 222 |
|        | trans                                                                               |     |     |    |                   |
| 343    |  | 402 | 403 | H2 | Int 164 + Int 209 |
|        | trans                                                                               |     |     |    |                   |

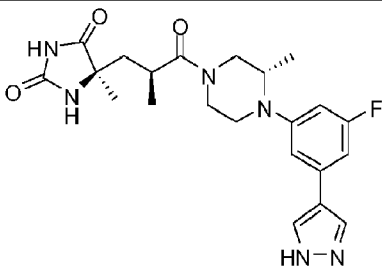
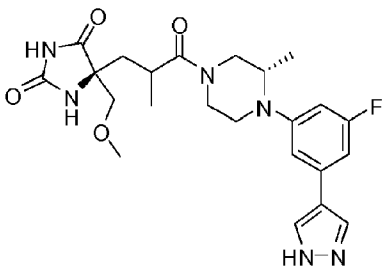
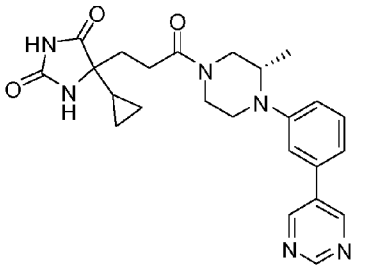
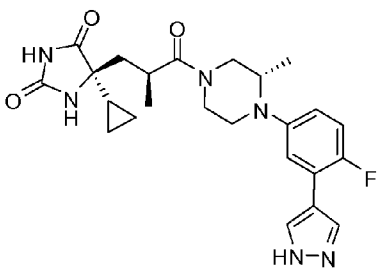
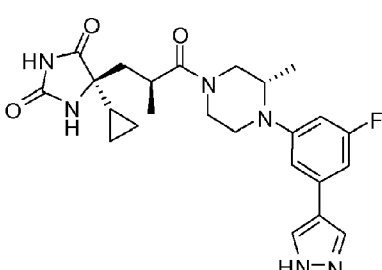
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-------------------|
| 344    |    | 376 | 377        | H2   | Int 162 + Int 237 |
| 345    |    | 425 | 426        | F    | Int 103           |
| 346    |    | 460 | 460<br>462 | - F  | Int 104           |
| 347    |   | 476 | 476<br>478 | - F  | Int 105           |
| 348    |  | 443 | 444        | F    | Int 106           |
| 349    |  | 461 | 461<br>463 | - H2 | Int 142 + Int 198 |
| 350    |  | 426 | 427        | H2   | Int 142 + Int 202 |
| 351    |                                                                                     | 385 | 386        | H2   | Int 164 + Int 221 |

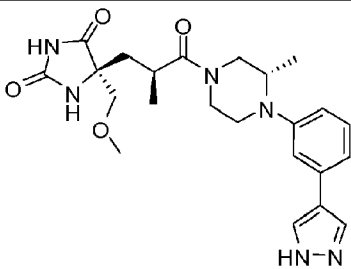
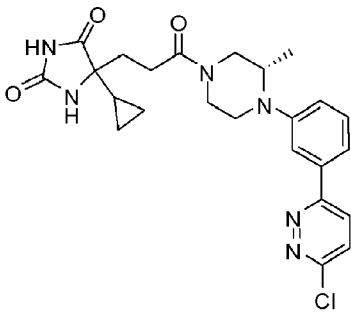
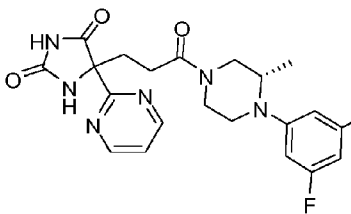
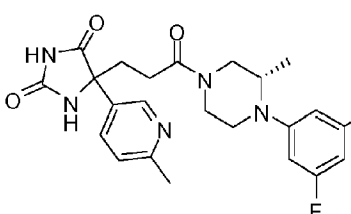
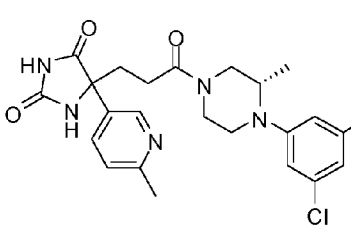
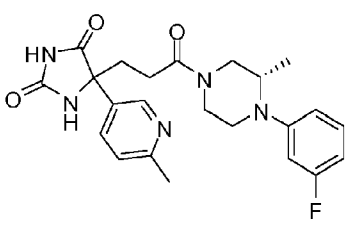
| trans: |                                                                                     |     |     |    |                                                                          |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|----|--------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     |     |    |                                                                          |
|        | trans                                                                               |     |     |    |                                                                          |
| 352    |    | 376 | 377 | H2 | Int 162 + Int 238                                                        |
| 353    |   | 465 | 466 | I6 | Compusul 270 + ester pinacolinic al acidului 3,5-dimetil-pirazol-4-boric |
| 354    |  | 446 | 447 | F  | Int 012                                                                  |
| 355    |  | 451 | 452 | I6 | Compusul 270 + ester pinacolinic al acidului 3-metil-1H-pirazol-4-boric  |
| 356    |  | 473 | 474 | F  | Int 024                                                                  |
| 357    |                                                                                     | 455 | 455 | H2 | Int 163 + Int 232                                                        |

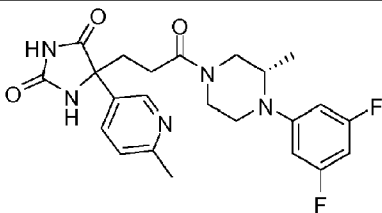
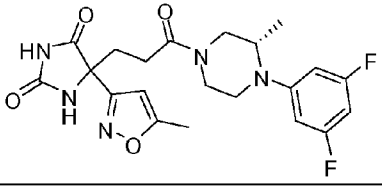
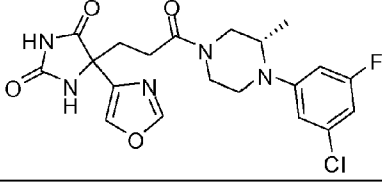
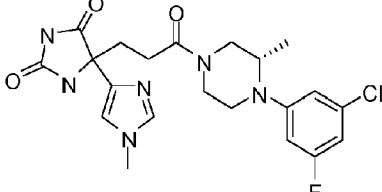
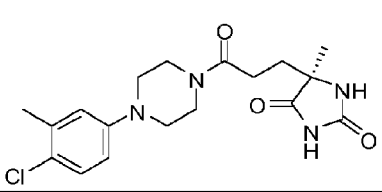
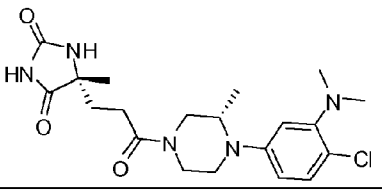
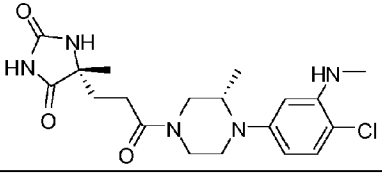
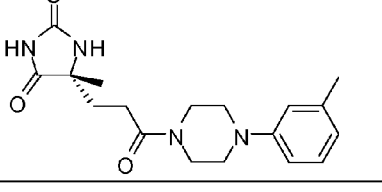
| trans: |                                                                                              |     |     |    |                                           |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|----|-------------------------------------------|
|        |             |     |     |    |                                           |
| 358    |             | 437 | 438 | I6 | Compusul 270 + acid<br>1H-pirazol-3-boric |
| 359    | <br>trans   | 408 | 408 | H2 | Int 169 + Int 215                         |
| 360    | <br>trans | 391 | 392 | H2 | Int 169 + Int 214                         |
| 361    |           | 446 | 447 | F  | Int 108                                   |
| 362    |           | 433 | 434 | F  | Int 107                                   |
| 363    |                                                                                              | 424 | 424 | H2 | Int 156 + Int 215                         |

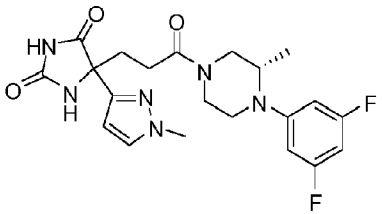
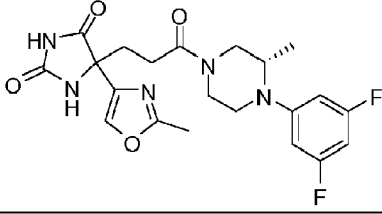
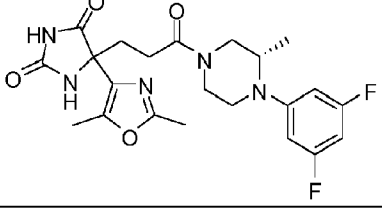
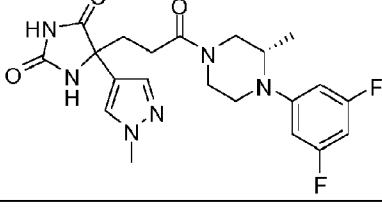
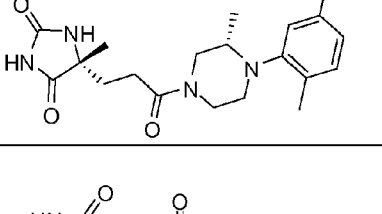
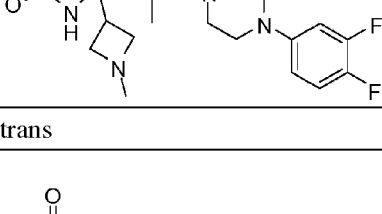
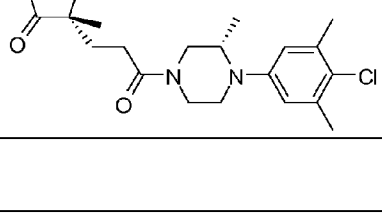
| trans: |                                                                                     |     |     |    |                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|----|-------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     |     |    |                                                                                     |
|        | trans                                                                               |     |     |    |                                                                                     |
| 364    |    | 407 | 408 | H2 | Int 156 + Int 214                                                                   |
|        | trans                                                                               |     |     |    |                                                                                     |
| 365    |    | 376 | 377 | H2 | Int 165 + Int 209                                                                   |
|        | trans                                                                               |     |     |    |                                                                                     |
| 366    |  | 406 | 407 | H2 | Int 156 + Int 209                                                                   |
|        | trans                                                                               |     |     |    |                                                                                     |
| 367    |  | 457 | 458 | F  | Int 073                                                                             |
| 368    |  | 451 | 451 | I6 | Compusul 270 + 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1H-pirazol   |
| 369    |                                                                                     | 466 | 466 | I6 | Compusul 270 + 3,5-dimetil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-izoxazol |

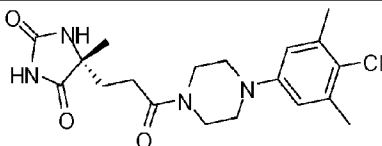
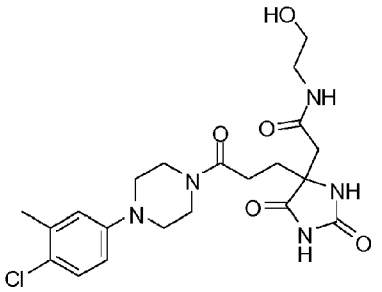
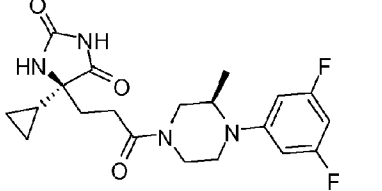
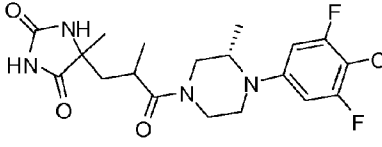
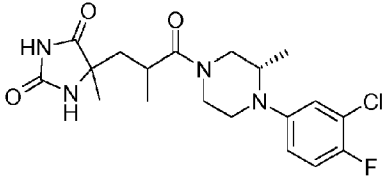
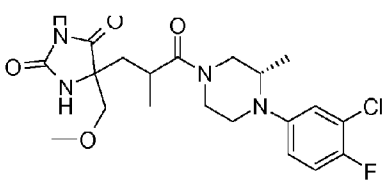
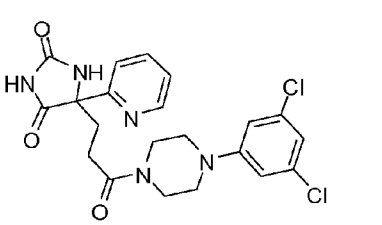
| trans: |                                                                                     |     |            |    |                                                                                        |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------|
|        |    |     |            |    |                                                                                        |
| 370    |    | 479 | 479        | I6 | Compusul 270 + 1-Izopropil-4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]di-oxaborolan-2-il)-1H-pirazol |
| 371    |   | 425 | 425        | H2 | Int 165 + Int 233                                                                      |
|        | trans                                                                               |     |            |    |                                                                                        |
| 372    |  | 449 | 449        | I5 | Compusul 270 + 2-iod-pirazină                                                          |
| 373    |  | 407 | 407<br>409 | H2 | Int 162 + Int 263                                                                      |
| 374    |  | 374 | 375        | H1 | Int 162 + Int 256                                                                      |
| 375    |                                                                                     | 442 | 443        | H4 | Int 165 + Int 232                                                                      |

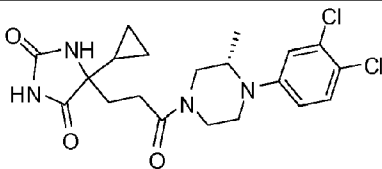
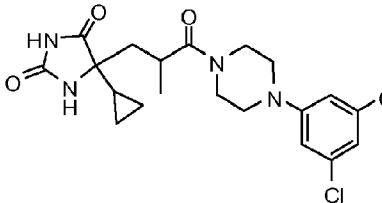
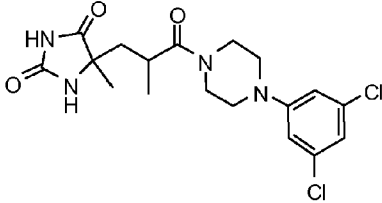
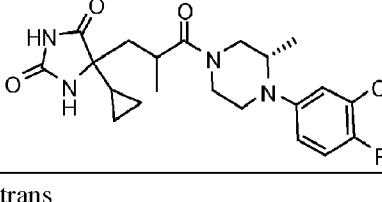
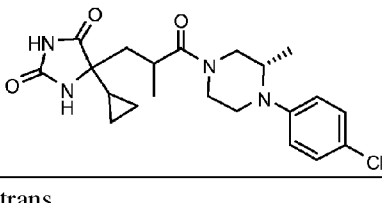
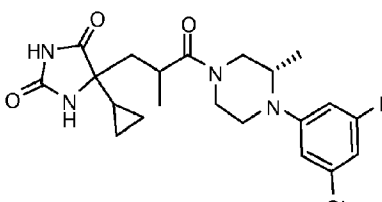
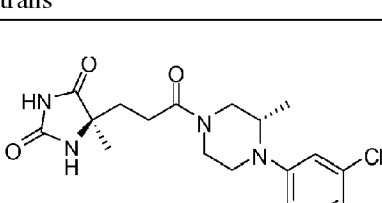
| trans: |                                                                                     |     |     |    |                                  |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|----|----------------------------------|
|        |    |     |     |    |                                  |
|        | trans                                                                               |     |     |    |                                  |
| 376    |    | 473 | 473 | H4 | Int 156 + Int 232                |
|        | trans                                                                               |     |     |    |                                  |
| 377    |   | 449 | 449 | I5 | Compusul 270 + 5-brom-pirimidină |
| 378    |  | 469 | 469 | H4 | Int 164 + Int 234                |
|        | trans                                                                               |     |     |    |                                  |
| 379    |  | 469 | 469 | H4 | Int 164 + Int 232                |
|        | trans                                                                               |     |     |    |                                  |
| 380    |                                                                                     | 455 | 455 | H4 | Int 156 + Int 233                |

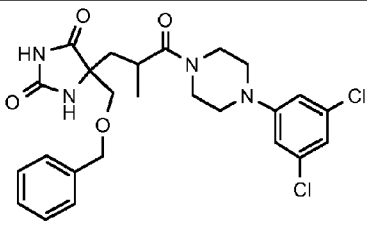
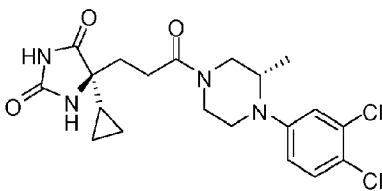
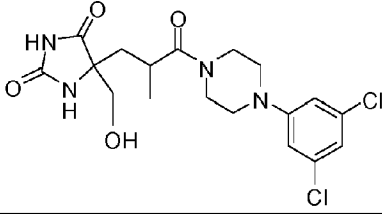
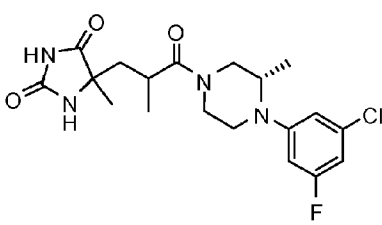
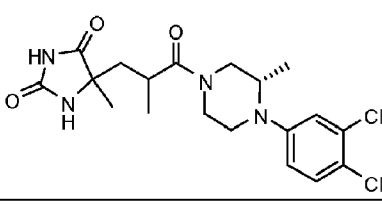
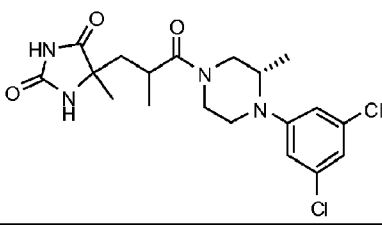
| trans: |                                                                                     |     |            |    |                                        |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|----|----------------------------------------|
|        |    |     |            |    |                                        |
|        | trans                                                                               |     |            |    |                                        |
| 381    |    | 483 | 483        | I5 | Compusul 270 + 3-clor-6-iod-piridazină |
| 382    |   | 444 | 445        | H2 | Int 139 + Int 207                      |
| 383    |  | 474 | 474        | H2 | Int 174 + Int 206                      |
| 384    |  | 490 | 490<br>492 | H2 | Int 174 + Int 197                      |
| 385    |  | 439 | 440        | H2 | Int 174 + Int 202                      |
| 386    |                                                                                     | 457 | 458        | H2 | Int 174 + Int 207                      |

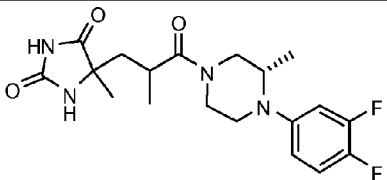
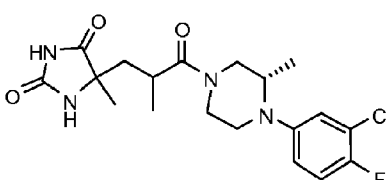
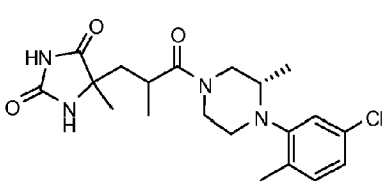
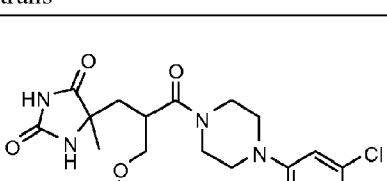
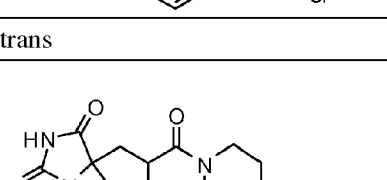
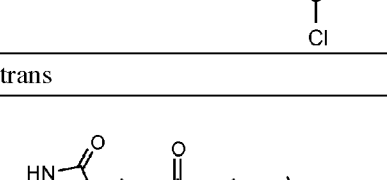
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-------------------|
|        |    |     |            |      |                   |
| 387    |    | 447 | 448        | F    | Int 079           |
| 388    |    | 450 | 450<br>452 | - F  | Int 085           |
| 389    |   | 463 | 463<br>465 | - H1 | Int 179 + Int 206 |
| 390    |  | 379 | 379<br>381 | - H2 | Int 172 + Int 284 |
| 391    |  | 422 | 422<br>424 | - H2 | Int 172 + Int 192 |
| 392    |  | 408 | 408<br>410 | - H2 | Int 172 + Int 193 |
| 393    |  | 344 | 345        | H2   | Int 172 + Int 194 |

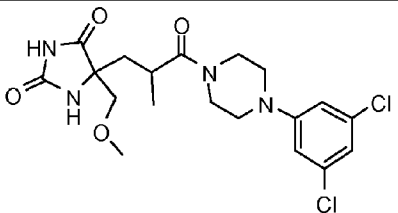
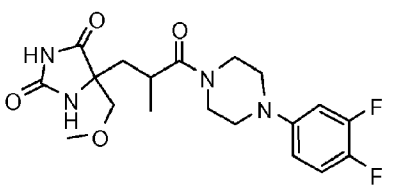
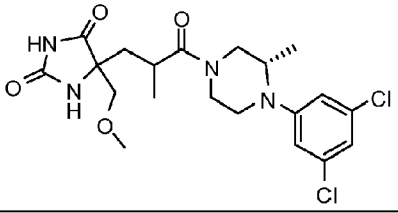
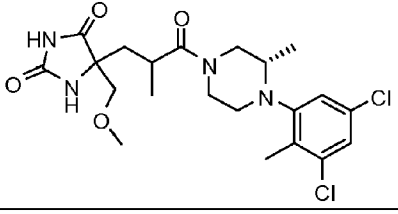
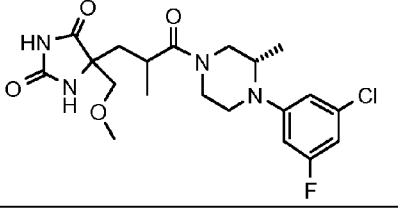
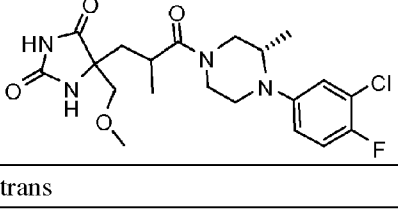
| trans: |                                                                                     |     |            |      |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|------------|------|-------------------|
| 394    |    | 446 | 447        | F    | Int 022           |
| 395    |    | 447 | 448        | F    | Int 023           |
| 396    |    | 461 | 462        | F    | Int 115           |
| 397    |  | 446 | 447        | F    | Int 114           |
| 398    |  | 372 | 373        | H2   | Int 172 + Int 195 |
| 399    |  | 450 | 450        | 2,7  | Compusul 247      |
|        | trans                                                                               |     |            |      |                   |
| 400    |  | 407 | 407<br>409 | - H2 | Int 172 + Int 280 |
| 401    |                                                                                     | 393 | 393<br>395 | - H2 | Int 172 + Int 278 |

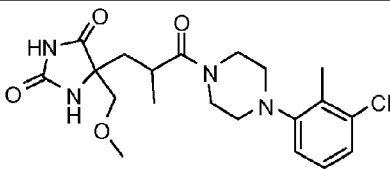
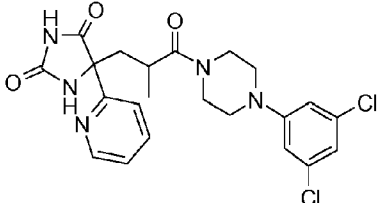
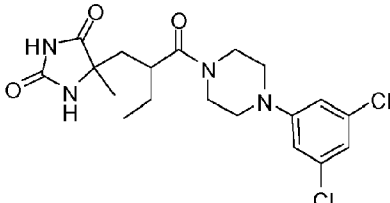
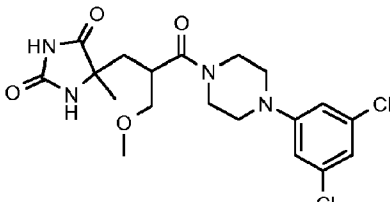
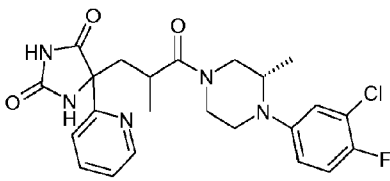
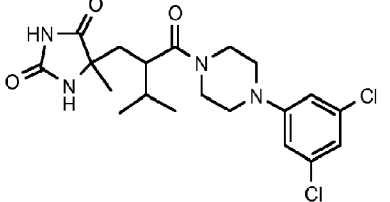
| trans: |                                                                                              |     |             |       |                   |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------|-------|-------------------|
|        |             |     |             |       |                   |
| 402    |             | 466 | 466<br>468  | - 2,8 | Int 116           |
| 403    |             | 406 | 407         | H1    | Int 163 + Int 276 |
| 404    | <br>trans  | 429 | 429         | H2    | Int 165 + Int 277 |
| 405    | <br>trans | 410 | 411         | H2    | Int 165 + Int 229 |
| 406    | <br>trans | 441 | 441<br>443  | - H2  | Int 156 + Int 229 |
| 407    |           | 462 | 462-<br>464 | F     | Int 291           |
| 408    |                                                                                              | 439 | 439-<br>441 | H1    | Int 162 + Int 201 |

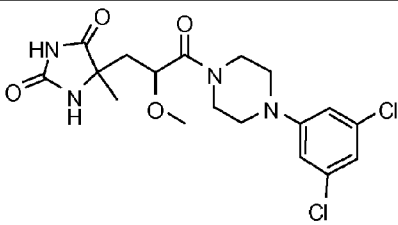
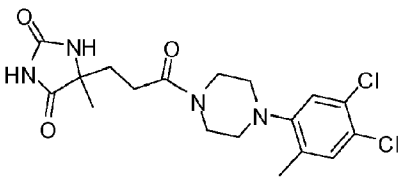
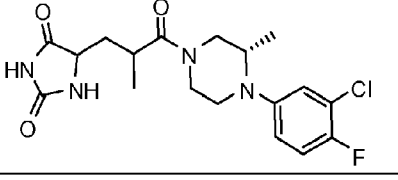
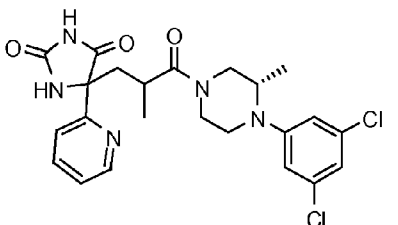
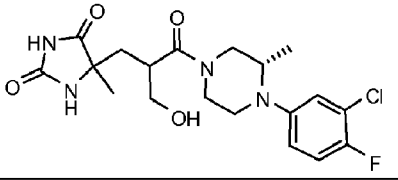
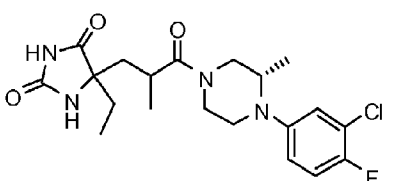
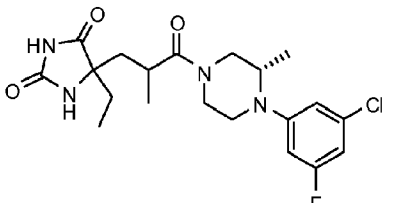
| trans: |                                                                                              |     |               |    |                   |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------------|----|-------------------|
|        |             |     |               |    |                   |
| 409    | <br>trans   | 439 | 439,38-441,37 | F  | Int 046           |
| 410    | <br>trans   | 413 | 413,36-415,36 | F  | Int 292           |
| 411    | <br>trans | 437 | 437-439       | F  | Int 050           |
| 412    | <br>trans | 419 | 419,45-421,42 | F  | Int 051           |
| 413    | <br>trans | 437 | 437-439       | F  | Int052            |
| 414    |           | 413 | 413-415       | H1 | Int 172 + Int 201 |
| 415    |                                                                                              | 519 | 519-          | F  | Int 293           |

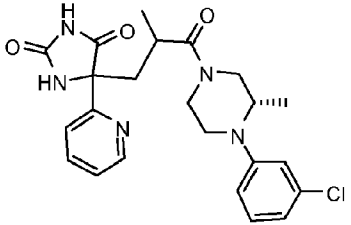
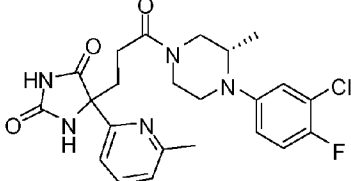
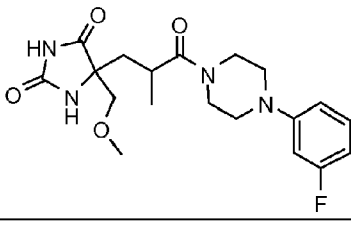
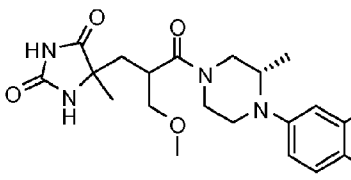
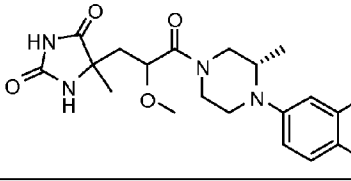
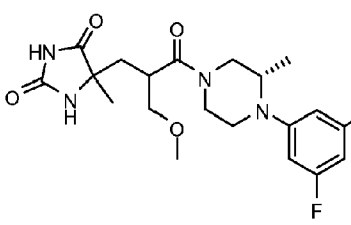
| trans:      |                                                                                     |     |         |    |                   |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|----|-------------------|
|             |    |     | 521     |    |                   |
|             | trans                                                                               |     |         |    |                   |
| 416         |    | 439 | 439-441 | H2 | Int 163 + Int 201 |
| 417         |    | 429 | 429-431 | I4 | Compusul 415      |
|             | trans                                                                               |     |         |    |                   |
| 418         |  | 411 | 411-413 | H2 | Int 165 + Int 206 |
|             | trans                                                                               |     |         |    |                   |
| 419         |  | 427 | 427-429 | H2 | Int 165 + Int 201 |
|             | trans                                                                               |     |         |    |                   |
| 420 421 422 |  | 427 | 427-429 | H2 | Int 165 + Int 197 |
|             | trans                                                                               |     |         |    |                   |
|             |                                                                                     | 394 | 395     | H2 | Int 165 + Int 199 |

| trans: |                                                                                     |     |         |    |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|----|-------------------|
|        |    |     |         |    |                   |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                   |
|        |    | 411 | 411-413 | H2 | Int 165 + Int 198 |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                   |
| 423    |    | 441 | 441-443 | H2 | Int 165 + Int 211 |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                   |
| 424    |   | 519 | 519-521 | F  | Int 294           |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                   |
| 425    |  | 429 | 429-431 | I4 | Compusul 424      |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                   |
| 426    |  | 501 | 501-503 | F  | Int 063           |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                   |
| 427    |                                                                                     | 443 | 443-    | H2 | Int 156 + 1-(3,5- |

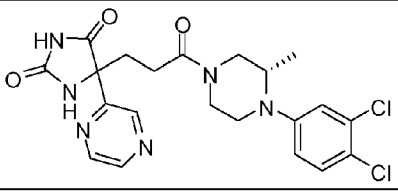
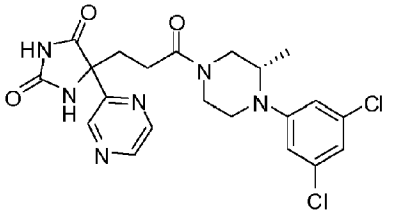
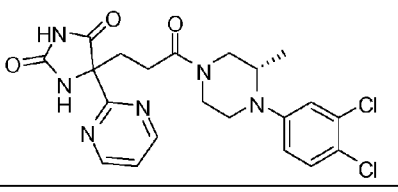
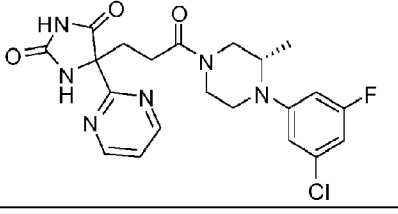
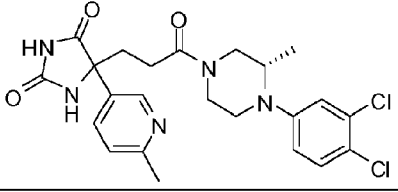
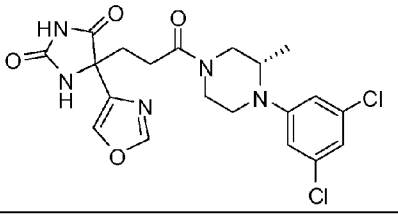
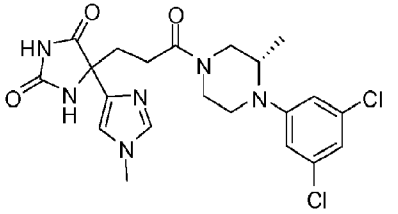
| trans: |                                                                                     |     |         |    |                                          |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|----|------------------------------------------|
|        |    |     | 445     |    | diclorfenil)piperazină                   |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                                          |
| 428    |    | 410 | 411     | H2 | Int 156 + 1-(3,4-difluorfenil)piperazină |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                                          |
| 429    |    | 457 | 457-459 | H2 | Int 156 + Int 197                        |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                                          |
| 430    |  | 471 | 471     | H2 | Int 156 + Int 211                        |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                                          |
| 431    |  | 441 | 441-443 | H2 | Int 156 + Int 206                        |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                                          |
| 432    |  | 441 | 441-443 | H2 | Int 156 + Int 198                        |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                                          |
| 433    |                                                                                     | 423 | 423-    | H2 | Int 156 + Int 196                        |

| trans: |                                                                                     |     |         |    |                                         |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|----|-----------------------------------------|
|        |    |     | 425     |    |                                         |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                                         |
| 434    |    | 476 | 476-478 | H2 | Int 159 + 1-(3,5-diclorfenil)piperazină |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                                         |
| 435    |    | 427 | 427-429 | F  | Int 061                                 |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                                         |
| 436    |  | 443 | 443-445 | F  | Int 295                                 |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                                         |
| 437    |  | 474 | 474     | H2 | Int 159 + Int 198                       |
|        | trans                                                                               |     |         |    |                                         |
| 438    |  | 441 | 441-443 | F  | Int 296                                 |
| 439    |                                                                                     | 429 | 429-    | F  | Int 298                                 |

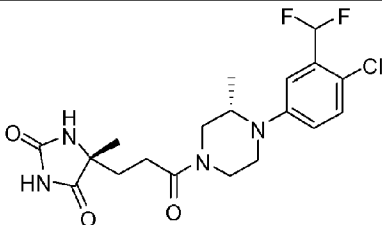
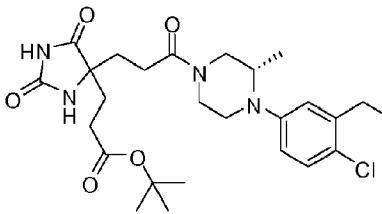
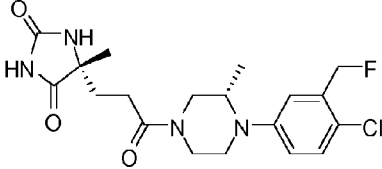
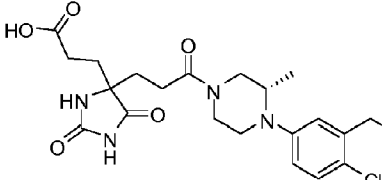
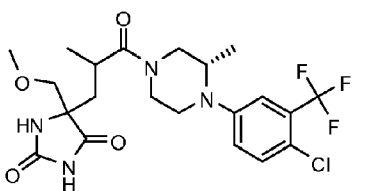
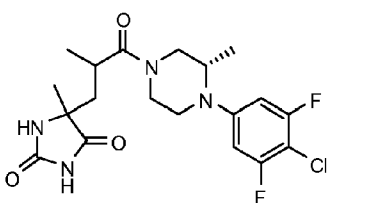
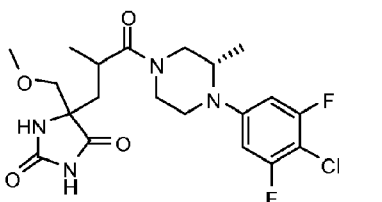
| trans: |                                                                                     |     |             |    |                                                                 |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------|----|-----------------------------------------------------------------|
|        |    |     | 431         |    |                                                                 |
|        | trans                                                                               |     |             |    |                                                                 |
| 440    |    | 413 | 412-414-416 | H2 | Acid 3-(4-metil-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)propionic + Int 279 |
| 441    |    | 397 | 397-399     | H2 | Int 151 + Int 198                                               |
|        | trans                                                                               |     |             |    |                                                                 |
| 442    |   | 490 | 490-492     | H2 | Int 159 + Int 197                                               |
|        | trans                                                                               |     |             |    |                                                                 |
| 443    |  | 427 | 427-429     | I4 | Int 299                                                         |
|        | trans                                                                               |     |             |    |                                                                 |
| 444    |  | 425 | 425-427     | H2 | Int 169 + Int 198                                               |
|        | trans                                                                               |     |             |    |                                                                 |
| 445    |  | 425 | 425-427     | H2 | Int 169 + Int 206                                               |

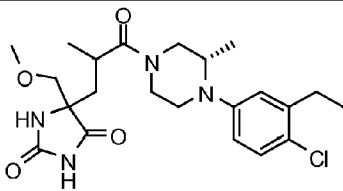
| trans: |                                                                                     |     |         |    |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|----|-------------------|
|        | trans                                                                               |     |         |    |                   |
| 446    |    | 456 | 456-458 | H2 | Int 159 + Int 200 |
| 447    |    | 474 | 474-476 | F  | Int 300           |
| 448    |   | 445 | 445-447 | H2 | Int 156 + Int 203 |
| 449    |  | 441 | 441-443 | F  | Int 302           |
| 450    |  | 427 | 427-429 | F  | Int 304           |
| 451    |  | 441 | 441-443 | F  | Int 306           |
| 452    |                                                                                     | 490 | 490-492 | H1 | Int 166 + Int 201 |

| trans: |       |     |         |      |                   |
|--------|-------|-----|---------|------|-------------------|
|        |       |     |         |      |                   |
| 453    |       | 476 | 476-478 | H2   | Int 132 + Int 201 |
| 454    |       | 474 | 474-476 | H1   | Int 166 + Int 213 |
| 455    |       | 441 | 441-443 | 2,40 | Compusul 432      |
| 456    |       | 417 | 417     | H2   | Int 164 + Int 210 |
|        | trans |     |         |      |                   |
| 457    |       | 460 | 460-462 | F    | Int 307           |
| 458    |       | 476 | 476-478 | F    | Int 105           |
| 459    |       | 476 | 476-478 | F    | Int 308           |
| 460    |       | 477 | 477-    | H2   | Int 142 + Int 201 |

| trans: |                                                                                     |     |         |    |                   |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|----|-------------------|
|        |    |     | 479     |    |                   |
| 461    |    | 477 | 477     | H2 | Int 142 + Int 197 |
| 462    |    | 477 | 477-479 | H2 | Int 139 + Int 201 |
| 463    |   | 461 | 461-463 | H2 | Int 139 + Int 206 |
| 464    |  | 490 | 490-492 | H2 | Int 174 + Int 201 |
| 465    |  | 466 | 466-468 | F  | Int 309           |
| 466    |  | 479 | 479-481 | H1 | Int 179 + Int 197 |
| 467    |                                                                                     | 463 | 463-465 | H1 | Int 179 + Int 198 |

| trans: |  |     |         |      |                   |
|--------|--|-----|---------|------|-------------------|
|        |  |     |         |      |                   |
| 468    |  | 421 | 421-423 | H2   | Int 172 + Int 310 |
| 469    |  | 393 | 393-395 | H2   | Int 172 + Int 311 |
| 470    |  | 407 | 407-409 | H2   | Int 172 + Int 280 |
| 471    |  | 451 | 451-453 | 2,38 | Int 315           |
| 472    |  | 447 | 447-449 | H2   | Int 172 + Int 314 |
| 473    |  | 484 | 484-486 | H2   | Int 166 + Int 312 |
| 474    |  | 429 | 429-431 | H2   | Int 172 + Int 316 |

| trans: |                                                                                              |     |         |      |                   |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----|---------|------|-------------------|
|        |             |     |         |      |                   |
| 475    |             | 521 | 521-523 | F    | Int 317           |
| 476    |             | 411 | 411     | H2   | Int 172 + Int 319 |
| 477    |            | 465 | 465-467 | 2,39 | Compusul 475      |
| 478    | <br>trans | 491 | 491     | H2   | Int 156 + Int 314 |
| 479    | <br>trans | 429 | 429     | H2   | Int 165 + Int 320 |
| 480    | <br>trans | 459 | 459     | H2   | Int 156 + Int 320 |
| 481    |                                                                                              | 451 | 451     | H2   | Int 156 + Int 312 |

|                                                                                   |       |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|--|--|--|
| trans:                                                                            |       |  |  |  |
|  |       |  |  |  |
|                                                                                   | trans |  |  |  |

Tabelul IV.RMN la exemplelor de compuși din invenție

| Compusul | RMN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 003      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,61 (1H, s), 7,91 (1H, m), 7,22 (1H, t), 6,97-6,94 (1H, m), 6,90 (1H, dd), 6,80 (1H, dd), 3,60-3,49 (4H, m), 3,24-3,10 (4H, m), 2,42-2,31 (1H, m), 2,27-2,16 (1H, m), 1,82 (2H, t), 1,27 (3H, s)                                                                    |
| 006      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,81 (1H, s), 8,69 (1H, s), 7,53-7,48 (2H, m), 7,44-7,38 (2H, m), 7,36-7,31 (1H, m), 7,22 (1H, t), 6,96-6,93 (1H, m), 6,89 (1H, dd), 6,80 (1H, dd), 3,58-3,40 (4H, m), 3,21-3,08 (4H, m), 2,40-2,11 (4H, m)                                                          |
| 034      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,60 (1H, s), 7,70 (1H, m), 7,22 (1H, t), 6,98-6,94 (1H, m), 6,90 (1H, dd), 6,80 (1H, dd), 3,60-3,49 (4H, m), 3,25-3,10 (4H, m), 2,47-2,36 (1H, m), 2,33-2,21 (1H, m), 2,00-1,89 (2H, m), 1,14-1,05 (1H, m), 0,50-0,41 (1H, m), 0,41-0,27 (2H, m), 0,15-0,06 (1H, m) |
| 049      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,61 (1H, s), 7,91 (1H, m), 7,35 (1H, t), 6,97 (1H, dd), 6,79 (1H, dd), 3,59-3,47 (4H, m), 3,27-3,10 (4H, m), 2,42-2,31 (1H, m), 2,27-2,15 (1H, m), 1,81 (2H, t), 1,27 (3H, s)                                                                                       |
| 052      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,40 (1H, s), 7,04 (1H, t), 6,92 (1H, dd), 6,79-6,74 (1H, m), 6,15 (1H, s), 3,82-3,68 (2H, m), 3,64-3,54 (2H, m), 3,12-3,03 (4H, m), 2,41-2,35 (2H, m), 2,25-2,08 (2H, m), 1,48 (3H, s)                                                                                 |
| 054      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,63 (1H, s), 7,85 (1H, s), 6,94 (2H, d), 6,87 (1H, t), 3,58-3,46 (4H, m), 3,30-3,16 (4H, m), 2,36-2,25 (1H, m), 2,20-2,09 (1H, m), 1,96-1,75 (3H, m), 0,89 (3H, d), 0,81 (3H, d)                                                                                    |
| 059      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,56 (1H, s), 7,22 (1H, d), 6,62 (1H, d), 6,30 (1H, s), 3,83-3,75 (1H, m), 3,75-3,67 (1H, m), 3,63-3,50 (4H, m), 3,48-3,42 (2H, m), 2,39 (2H, t), 2,25-2,08 (2H, m), 1,48 (3H, s)                                                                                       |
| 067      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,61 (1H, s), 7,91 (1H, m), 7,41 (1H, d), 7,14 (1H, d), 6,94 (1H, dd), 3,62-3,46 (4H, m), 3,26-3,10 (4H, m), 2,43-2,30 (1H, m), 2,26-2,15 (1H, m), 1,81 (2H, t), 1,27 (3H, s)                                                                                        |
| 088      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 11,0 (1H, s), 8,80 (1H, s), 8,71 (1H, d), 8,57 (1H, dd), 7,94-7,89 (1H, m), 7,56 (1H, dd), 7,04 (1H, d), 6,82-6,76 (2H, m), 3,60-3,43 (4H, m), 2,84-2,68 (4H, m), 2,42-2,16 (4H, m), 2,23 (3H, s), 2,20 (3H, s)                                                       |
| 113      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,60 (1H, s), 7,70 (1H, s), 7,26 (1H, q), 7,02 (1H, ddd), 6,79-6,69 (1H, m), 3,62-3,47 (4H, m), 3,19-3,01 (4H, m), 2,48-2,34 (1H, m), 2,34-2,19 (1H, m), 2,00-1,87 (2H, m), 1,15-1,03 (1H, m), 0,51-0,25 (3H, m), 0,15-0,03 (1H, m)                                  |
| 181      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,59 (1H, s), 7,72 (1H, s), 7,39-7,12 (5H, m), 6,94 (2H, s), 6,88 (1H, s), 3,74-3,62 (2H, m), 3,59-3,42 (4H, m), 3,29-3,12 (4H, m), 2,75-2,67 (2H, m), 2,40-2,27 (1H, m), 2,25-2,20 (2H, m), 1,88-1,69 (2H, m)                                                       |
| 188      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,66 (1H, s), 7,92 (1H, s), 6,95 (2H, d), 6,88 (1H, t), 3,59-3,45 (4H, m), 3,30-3,15 (4H, m), 2,77 (1H, d), 2,48 (1H, d), 2,44-2,32 (1H, m), 2,28-2,16 (1H, m), 1,88-1,72 (2H, m), 1,36 (9H, s)                                                                      |
| 212      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,61 (1H, s), 7,60 (0,4H, s), 7,56 (0,6H, s), 7,25 (1H, q), 7,02-6,91 (1H, m), 6,74-6,65 (1H, m), 4,24-4,16 (0,6H,                                                                                                                                                   |

| Compusul | RMN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | m), 4,04-3,97 (0,4H, m), 3,97-3,82 (1,4H, m), 3,75-3,67 (0,6H, m), 3,47-3,38 (0,6H, m), 3,37-3,21 (1,4H, m), 3,16-3,08 (0,4H, m), 3,00-2,73 (2,6H, m), 2,42-2,25 (1H, m), 1,70 (1H, dd), 1,10-0,94 (4H, m), 0,90 (3H, dd), 0,47-0,21 (3H, m), 0,12-(-0,03) (1H, m) Raport rotametri : 6:4                                                                                                                                                                                                    |
| 218      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ ppm 8,71 (1H, s), 6,83 (1H, t), 6,74 (2H, d), 6,20 (1H, br.s), 3,90-3,77 (1H, m), 3,70-3,49 (3H, m), 3,26-3,08 (5H, m), 3,07-2,94 (1H, m), 2,91 (3H, s), 2,73-2,49 (2H, m), 2,35-2,13 (2H, m), 1,85 (1H, d), 1,13 (3H, d)                                                                                                                                                                                                                 |
| 223      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,66 (1H, s), 7,91 (1H, t), 7,67 (1H, m), 6,95 (2H, s), 6,88 (1H, s), 3,60-3,42 (4H, m), 3,42-3,10 (6H, m), 2,44-2,28 (1H, m), 2,26-2,12 (1H, m), 1,88-1,74 (5H, m)                                                                                                                                                                                                                                                                |
| 241      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 7,9-7,4 (1H, br. s), 7,26 (1H, q), 7,00 (1H, ddd), 6,77-6,70 (1H, m), 3,72-3,41 (4H, m), 3,20-3,00 (4H, m), 2,72-2,61 (1H, m), 2,55-2,45 (1H, m), 2,43-2,34 (1H, m), 2,23 (1H, dd), 1,70-1,50 (3H, m), 0,96 (3H, d)                                                                                                                                                                                                                 |
| 255      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ): δ (ppm) 0,06-0,14 (m, 1H), 0,28-0,40 (m, 2H), 0,42-0,49 (m, 1H), 0,91 (d, 1,5H), 0,97 (d, 1,5H), 1,04-1,14 (m, 1H), 1,88-2,03 (m, 2H), 2,20-2,33 (m, 1H), 2,37-2,52 (m, 1H), 2,81-3,05 (m, 2H), 3,21-3,29 (m, 0,5H), 3,40-3,49 (m, 1,5H), 3,65 (d, 0,5H), 3,80 (d, 0,5H), 4,10 (br. s., 1H), 4,17 (d, 0,5H), 4,29 (d, 0,5H), 6,44 (t, 1H), 6,50-6,60 (m, 2H), 7,70 (s, 0,5H), 7,74 (s, 0,5H), 10,61 (br. s., 1H)                         |
| 281      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,62 (1H, br. s), 8,62 (2H,s), 7,78-7,64 (3H, m), 7,36 (1H, t), 7,24 (1H, s), 7,17 (1H, d), 7,05-6,98 (1H, m), 4,32-4,23 (0,5H, m), 4,20-4,10 (1,5H, m), 3,87-3,78 (0,5H, m), 3,68-3,60 (0,5H, m), 3,54-3,41 (1,5H, m), 3,37-3,30 (0,5H, m), 3,14-2,90 (2H, m), 2,48-2,18 (2H, m), 2,02-1,92 (2H, m), 1,16-1,06 (1H, m), 0,96 (1,5H, d), 0,89 (1,5H, d), 0,50-0,41 (1H, m), 0,41-0,27 (2H, m), 0,15-0,05 (1H, m)                   |
| 293      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,62 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,11 (1H, dd), 6,89 (1H, dd), 3,63-3,53 (4H, m), 2,88-2,76 (4H, m), 2,42-2,34 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,26-2,16 (1H, m), 1,82 (2H, t), 1,27 (3H, s)                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 302      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,62 (1H, s), 8,56-8,54 (1H, m), 7,78-7,71 (1H, m), 7,39 (1H, dd), 7,20 (1H, d), 4,66-4,52 (1H, m), 4,37-4,28 (0,5H, m), 4,23 (0,5H, d), 4,18-4,05 (1H, m), 3,90-3,83 (0,5H, m), 3,75-3,67 (0,5H, m), 3,45 (0,5H, dd), 3,32-3,13 (1H, m), 3,12-2,95 (1H, m), 2,91-2,80 (0,5H, m), 2,49-2,21 (2H, m), 2,05-1,88 (2H, m), 1,15-1,05 (1H, m), 1,08 (1,5H, d), 1,00 (1,5H, d), 0,50-0,40 (1H, m), 0,40-0,26 (2H, m), 0,14-0,05 (1H, m) |
| 372      | <sup>1</sup> H RMN (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ ppm 10,62 (1H, s), 9,25 (1H, d), 8,71-8,69 (1H, m), 8,60 (1H, d), 7,76-7,70 (1H, t), 7,65-7,61 (1H, m), 7,53 (1H, d), 7,39 (1H, t), 7,09-7,03 (1H, m), 4,33-4,26 (0,5H, m), 4,20-4,11 (1,5H, m), 3,88-3,80 (0,5H, m), 3,70-3,60 (0,5H, m), 3,55-3,36 (2H, m), 3,14-2,90 (2H, m), 2,48-2,20 (2H, m), 2,05-1,91 (2H, m), 1,17-1,03 (1H, m), 0,97 (1,5H, d), 0,90 (1,5H, d), 0,51-0,41 (1H, m), 0,41-0,27 (2H, m), 0,16-0,05 (1H, m)       |

## EXEMPLE BIOLOGICE

## Exemplul 3. Teste in vitro

5

## 3.1. hADAMTS-1

Baza pentru test este scindarea substratului 5(6)-fluorescein-NH-AELQGRPISIAK-5(6)-TAMRA (SECVENȚA ID NR.1) prin ADAMTS1 uman

10

Pentru doza de răspuns (punctul 10), 4 μl dintr-o diluție în serie de compus (concentrația cea mai mare 2 mM, diluția 1/5 în DMSO diluată în continuare 1 la 10 în apă, corespunzând la concentrația cea mai mare finală de 20 μM), sunt transferați pe o placă Fluotrac 200 cu 384 godeuri (Greiner, cat# 781076) și incubati la temperatura camerei pentru 30 min cu 26 μl de soluție-tampon (50 mM MOPS pH 7; 50 mM NaCl; 5 mM CaCl<sub>2</sub>; 0,05% CHAPS; 5 μM ZnCl<sub>2</sub>) conținând hADAMTS1 (0,38 ng/μl,

R&D SYSTEMS INC., Cat# 2197-AD)) (o persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei).

Reacția este inițiată adăugând la placa pentru testare 5(6)-fluorescein-NH-AELQGRPISIAK-5(6)-TAMRA (SECVENȚA ID NR.1) (10  $\mu$ l, 7 $\mu$ M, Anaspec) în aceeași soluție-tampon.

La final, fluorescența este citită pe Envision (Perkin Elmer) după o incubare de 120 min la 37°C (excitare 485 nm, emisie 535).

### 3.2. hADAMTS-4

#### 3.2.1. Protocol 1

Baza pentru test este scindarea substratului TBIS-1 (5-FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH2) (SECVENȚA ID NR.2) prin ADAMTS4 uman.

Pentru doza de răspuns (punctul 10), 4  $\mu$ l dintr-o diluție în serie de compus (concentrația cea mai mare 2 mM, diluția 1/5 în DMSO diluată în continuare 1 la 10 în apă, corespunzând la concentrația cea mai mare finală de 20  $\mu$ M), sunt transferați pe o placă Fluotrac 200 cu 384 godeuri (Greiner, cat# 781076) și incubati la temperatura camerei pentru 30 min cu 26  $\mu$ l de soluție-tampon (50 mM Hepes pH 7,5, 100 mM NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,1% CHAPS, 5% glicerol) conținând hADAMTS4 (0,325 ng/ $\mu$ l) (o persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei).

Reacția este inițiată adăugând la placa pentru testare TBIS-1 (10  $\mu$ l, 4,5  $\mu$ M, Anaspec) în aceeași soluție-tampon.

La final, fluorescența este citită pe Envision (Perkin Elmer) după o incubare de 60 min la temperatura camerei (excitare 485 nm, emisie 535).

#### 3.2.2. Protocol 2

Baza pentru test este scindarea substratului TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH2) (SECVENȚA ID NR.2) prin ADAMTS4 uman.

Pentru doza de răspuns (punctul 10), 4  $\mu$ l dintr-o diluție în serie de compus (concentrația cea mai mare 2 mM, diluția 1/5 în DMSO diluată în continuare 1 la 10 în apă, corespunzând la concentrația cea mai mare finală de 20  $\mu$ M), sunt transferați pe o placă Fluotrac 200 cu 384 godeuri (Greiner, cat# 781076) și incubati la temperatura camerei pentru 30 min cu 26  $\mu$ l de soluție-tampon (50 mM Hepes pH 7,5, 100 mM NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,1% CHAPS) conținând hADAMTS4 (0,38 ng/ $\mu$ l) (o persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei).

Reacția este inițiată adăugând la placa pentru testare TBIS-1 (10  $\mu$ l, 4,5 $\mu$ M, Anaspec) în aceeași soluție-tampon.

La final, fluorescența este citită pe Envision (Perkin Elmer) după o incubare de 180 min la 37°C (excitare 485 nm, emisie 535).

### 3.3. ADAMTS-5 de șobolan

Baza pentru test este scindarea substratului TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH2) (SECVENȚA ID NR.2) prin rnADAMTS-5 (1-564-6H).

Pentru doza de răspuns (punctul 10), 4  $\mu$ l dintr-o diluție în serie de compus (concentrația cea mai mare 2 mM, diluția 1/5 în DMSO diluată în continuare 1 la 10 în apă, corespunzând la concentrația cea mai mare finală de 20  $\mu$ M), sunt transferați pe o placă Fluotrac 200 cu 384 godeuri (Greiner, cat# 781076) și incubati la temperatura camerei pentru 30 min cu 26  $\mu$ l de soluție-tampon (50 mM TRIS pH 7,5, 100 mM NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,1% CHAPS) conținând rnADAMTS-5 (0,5 ng/ $\mu$ l) (o persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei).

Reacția este inițiată adăugând la placa pentru testare TBIS-1 (10  $\mu$ l, 4,5 $\mu$ M, Anaspec) în aceeași soluție-tampon.

La final, fluorescența este citită pe Envision (Perkin Elmer) după o incubare de 120 min la 37°C (excitare 485 nm, emisie 535).

Valorile IC<sub>50</sub> măsurate pentru exemplele de compuși din invenție sunt prezentate în Tabelul V de mai jos.

Tabelul V. Potența ADAMTS-5 de șobolan a exemplurilor de compuși din invenție

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 1      | 730                   |
| 2      | 361                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 3      | 323                   |
| 4      | 66                    |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 5      | 101                   |
| 6      | 107                   |
| 7      | 272                   |
| 8      | 157                   |
| 9      | 331                   |
| 10     | 41                    |
| 11     | 1170                  |
| 12     | 1160                  |
| 13     | 966                   |
| 14     | 784                   |
| 15     | >4000                 |
| 16     | 329                   |
| 17     | >3940                 |
| 18     | 930                   |
| 19     | >4000                 |
| 20     | 1270                  |
| 21     | 162                   |
| 22     | 3900                  |
| 23     | 158                   |
| 24     | 132                   |
| 27     | 124                   |
| 33     | 178                   |
| 34     | 41                    |
| 35     | 103                   |
| 36     | 29                    |
| 40     | 234                   |
| 46     | 42                    |
| 47     | 236                   |
| 49     | 141                   |
| 51     | 508                   |
| 53     | 179                   |
| 54     | 91                    |
| 55     | 37                    |
| 56     | 72                    |
| 57     | 117                   |
| 64     | 165                   |
| 65     | 65                    |
| 66     | 1370                  |
| 68     | 200                   |
| 69     | 185                   |
| 70     | 205                   |
| 71     | 198                   |
| 72     | 282                   |
| 73     | 489                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 74     | 106                   |
| 75     | 141                   |
| 76     | 102                   |
| 77     | 169                   |
| 78     | 98                    |
| 79     | 53                    |
| 80     | 429                   |
| 81     | 827                   |
| 82     | 2090                  |
| 83     | 436                   |
| 84     | 637                   |
| 85     | 1110                  |
| 86     | 1790                  |
| 87     | 113                   |
| 88     | 119                   |
| 89     | 72                    |
| 90     | 70                    |
| 91     | 69                    |
| 92     | 64                    |
| 93     | >4000                 |
| 94     | 3020                  |
| 95     | 40                    |
| 96     | 57                    |
| 97     | 148                   |
| 98     | 82                    |
| 99     | 116                   |
| 100    | 163                   |
| 101    | 165                   |
| 102    | 94                    |
| 103    | 24                    |
| 104    | 41                    |
| 105    | 162                   |
| 106    | 222                   |
| 107    | 147                   |
| 108    | 410                   |
| 109    | 182                   |
| 110    | 299                   |
| 111    | 46                    |
| 112    | 39                    |
| 113    | 91                    |
| 114    | 62                    |
| 115    | 38                    |
| 116    | 29                    |
| 121    | 24                    |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 124    | 37                    |
| 135    | 125                   |
| 136    | 242                   |
| 137    | 249                   |
| 138    | 107                   |
| 142    | 54                    |
| 143    | 314                   |
| 144    | 271                   |
| 145    | 563                   |
| 146    | 133                   |
| 147    | 99                    |
| 148    | 97                    |
| 151    | 83                    |
| 152    | 62                    |
| 153    | 114                   |
| 154    | 507                   |
| 156    | 128                   |
| 157    | 284                   |
| 158    | 389                   |
| 159    | 127                   |
| 160    | 36                    |
| 161    | 37                    |
| 162    | 45                    |
| 163    | 45                    |
| 167    | 10                    |
| 168    | 129                   |
| 169    | 27                    |
| 170    | 244                   |
| 172    | 11                    |
| 173    | 21                    |
| 174    | 17                    |
| 175    | 22                    |
| 176    | 7                     |
| 177    | 40                    |
| 178    | 344                   |
| 179    | 34                    |
| 180    | 241                   |
| 181    | 127                   |
| 182    | 87                    |
| 183    | 266                   |
| 184    | 280                   |
| 186    | 136                   |
| 187    | 396                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 188    | 54                    |
| 189    | 254                   |
| 190    | 15                    |
| 191    | 11                    |
| 192    | 6                     |
| 193    | 7                     |
| 194    | 5                     |
| 195    | 262                   |
| 196    | 104                   |
| 197    | 21                    |
| 198    | 38                    |
| 199    | 48                    |
| 200    | 135                   |
| 203    | 26                    |
| 204    | 11                    |
| 205    | 27                    |
| 206    | 40                    |
| 207    | 6                     |
| 208    | 79                    |
| 209    | 565                   |
| 210    | 105                   |
| 211    | 23                    |
| 212    | 5                     |
| 213    | 21                    |
| 214    | 30                    |
| 215    | 18                    |
| 216    | 250                   |
| 217    | 49                    |
| 218    | 17                    |
| 219    | 29                    |
| 233    | 20                    |
| 242    | 57                    |
| 249    | 34                    |
| 255    | 23                    |
| 265    | 22                    |
| 294    | 128                   |
| 295    | 71                    |
| 314    | 34                    |
| 388    | 74                    |
| 405    | 18                    |
| 406    | 20                    |

### 3.4. hADAMTS-5

5

#### 3.4.1. Protocol 1

Baza pentru test este scindarea substratului TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH<sub>2</sub>) (SECVENȚA ID NR.2) prin ADAMTS-5 uman.

10

Pentru doza de răspuns (punctul 10), 4 µl dintr-o diluție în serie de compus (concentrația cea mai mare 2 mM, diluția 1/5 în DMSO diluată în continuare 1 la 10 în apă, corespunzând la concentrația finală cea mai mare de 20 µM), sunt transferați pe o placă Fluotrac 200 cu 384 godeuri (Greiner, cat# 781076) și incubați la temperatura camerei pentru 30 min cu 26 µl de soluție-tampon (50 mM Hepes pH 7,5, 100 mM NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,1% CHAPS, 5% glicerol) conținând hADAMTS-5 (0,5 ng/µl) (o

persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei).

Reacția este inițiată adăugând la placa pentru testare TBIS-1 (10  $\mu$ l, 4,5 $\mu$ M ,Anaspec) în aceeași soluție-tampon.

- 5 La final, fluorescența este citită pe Envision (Perkin Elmer) după o incubare de 60 min la temperatura camerei (excitare 485 nm, emisie 530).

### 3.4.2. Protocol 2

- 10 Baza pentru test este scindarea substratului TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH<sub>2</sub>) (SECVENȚA ID NR.2) prin ADAMTS-5 uman.

- 15 Pentru doza de răspuns (punctul 10), 4  $\mu$ l dintr-o diluție în serie de compus (concentrația cea mai mare 2 mM, diluția 1/5 în DMSO diluată în continuare 1 la 10 în apă, corespunzând la concentrația finală cea mai mare de 20  $\mu$ M), sunt transferați pe o placă Fluotrac 200 cu 384 godeuri (Greiner, cat# 781076) și incubati la temperatura camerei pentru 30 min cu 26  $\mu$ l de soluție-tampon (50 mM Hepes pH 7,5 , 100 mM NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,1% CHAPS 1) conținând hADAMTS-5 (1 ng/ $\mu$ l, afinitate purificată, urmată de digestia peste noapte a unei secvențe 6His prin trombină și dializă) (o persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei).

- 20 Reacția este inițiată adăugând la placa pentru testare TBIS-1 (10  $\mu$ l, 4,5 $\mu$ M, Anaspec) în aceeași soluție-tampon.

La final, fluorescența este citită pe Envision (Perkin Elmer) după o incubare de 45 min la 37°C (excitare 485 nm, emisie 530).

Valorile IC<sub>50</sub> măsurate pentru exemplele de compuși din invenție sunt prezentate în Tabelul VI de mai jos.

25

Tabelul VI. Potența hADAMTS-5 a exemplelor de compuși din invenție

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 1      | 694                   |
| 2      | 274                   |
| 3      | 233                   |
| 4      | 114                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 5      | 78                    |
| 6      | 79                    |
| 7      | 272                   |
| 8      | 142                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 9      | 316                   |
| 10     | 56                    |
| 11     | 988                   |
| 12     | 1300                  |
| 13     | 836                   |
| 14     | 897                   |
| 15     | >4000                 |
| 16     | 301                   |
| 17     | 2840                  |
| 18     | 675                   |
| 19     | >4000                 |
| 20     | 1280                  |
| 21     | 166                   |
| 22     | >3790                 |
| 23     | 157                   |
| 24     | 93                    |
| 25     | 138                   |
| 26     | 706                   |
| 27     | 90                    |
| 28     | 209                   |
| 29     | >12000                |
| 30     | >4000                 |
| 31     | 1060                  |
| 32     | 385                   |
| 33     | 134                   |
| 34     | 39                    |
| 35     | 99                    |
| 36     | 34                    |
| 37     | 229                   |
| 38     | >4000                 |
| 39     | 570                   |
| 40     | 186                   |
| 41     | 2660                  |
| 42     | >3980                 |
| 43     | 1530                  |
| 44     | 553                   |
| 45     | 204                   |
| 46     | 35                    |
| 47     | 186                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 48     | 391                   |
| 49     | 127                   |
| 50     | >4000                 |
| 51     | 282                   |
| 52     | 281                   |
| 53     | 118                   |
| 54     | 61                    |
| 55     | 36                    |
| 56     | 38                    |
| 57     | 93                    |
| 58     | >20000                |
| 59     | >20000                |
| 60     | 1160                  |
| 61     | 2940                  |
| 62     | 293                   |
| 63     | 1240                  |
| 64     | 125                   |
| 65     | 50                    |
| 66     | 1310                  |
| 67     | 152                   |
| 68     | 169                   |
| 69     | 178                   |
| 70     | 233                   |
| 71     | 200                   |
| 72     | 264                   |
| 73     | 382                   |
| 74     | 89                    |
| 75     | 73                    |
| 76     | 91                    |
| 77     | 107                   |
| 78     | 79                    |
| 79     | 53                    |
| 80     | 257                   |
| 81     | 681                   |
| 82     | 1740                  |
| 83     | 423                   |
| 84     | 815                   |
| 85     | 1270                  |
| 86     | 1700                  |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 87     | 137                   |
| 88     | 119                   |
| 89     | 94                    |
| 90     | 85                    |
| 91     | 95                    |
| 92     | 63                    |
| 93     | >4080                 |
| 94     | 2130                  |
| 95     | 48                    |
| 96     | 49                    |
| 97     | 168                   |
| 98     | 73                    |
| 99     | 160                   |
| 100    | 185                   |
| 101    | 154                   |
| 102    | 104                   |
| 103    | 28                    |
| 104    | 43                    |
| 105    | 226                   |
| 106    | 233                   |
| 107    | 172                   |
| 108    | 320                   |
| 109    | 261                   |
| 110    | 297                   |
| 111    | 42                    |
| 112    | 40                    |
| 113    | 104                   |
| 114    | 67                    |
| 115    | 36                    |
| 116    | 30                    |
| 117    | 211                   |
| 118    | 563                   |
| 119    | 1740                  |
| 120    | 690                   |
| 121    | 15                    |
| 122    | 341                   |
| 123    | 95                    |
| 124    | 48                    |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 125    | 53                    |
| 126    | 106                   |
| 127    | 96                    |
| 128    | 1170                  |
| 129    | 150                   |
| 130    | 126                   |
| 131    | 1260                  |
| 132    | 37                    |
| 133    | 108                   |
| 134    | 1870                  |
| 135    | 167                   |
| 136    | 187                   |
| 137    | 240                   |
| 138    | 101                   |
| 139    | 231                   |
| 140    | 149                   |
| 141    | 119                   |
| 142    | 39                    |
| 143    | 259                   |
| 144    | 227                   |
| 145    | 505                   |
| 146    | 89                    |
| 147    | 62                    |
| 148    | 63                    |
| 149    | 79                    |
| 150    | 95                    |
| 151    | 68                    |
| 152    | 48                    |
| 153    | 84                    |
| 154    | 430                   |
| 156    | 130                   |
| 157    | 275                   |
| 158    | 351                   |
| 159    | 104                   |
| 160    | 29                    |
| 407    | 33,5                  |

5

## 3.4.3. Protocol 3

10 Baza pentru test este scindarea substratului TBIS-1 (5 FAM-TEGEARGSVILLK (5TAMRA)K-NH<sub>2</sub>) (SECVENȚA ID NR.2) prin ADAMTS-5 uman.

15 Pentru doza de răspuns (punctul 10), 4 μl dintr-o diluție în serie de compus (concentrația cea mai mare 2 mM, diluția 1/5 în DMSO diluată în continuare 1 la 10 în apă, corespunzând la concentrația finală cea mai mare de 20 μM), sunt transferați pe o placă Fluotrac 200 cu 384 godeuri (Greiner, cat# 781076) și incubati la temperatura camerei pentru 30 min cu 26 μl de soluție-tampon (50 mM Hepes pH 7,5, 100 mM NaCl, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,1% CHAPS) conținând hADAMTS-5 (0,63 ng/μl) (o persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei).

Reacția este inițiată adăugând la placa pentru testare TBIS-1 (10  $\mu$ l, 4,5 $\mu$ M, Anaspec) în aceeași soluție-tampon.

La final, fluorescența este citită pe Envision (Perkin Elmer) după o incubare de 90 min la 37°C (excitare 485 nm, emisie 530).

5 Valorile IC<sub>50</sub> măsurate pentru exemplele de compuși din invenție sunt prezentate în Tabelul VII de mai jos.

**Tabelul VII. Potența hADAMTS-5 a exemplilor de compuși din invenție**

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 1      | 1440                  |
| 3      | 488                   |
| 6      | 88                    |
| 12     | 1554                  |
| 19     | >4000                 |
| 29     | >4000                 |
| 30     | >4000                 |
| 34     | 73                    |
| 40     | 243                   |
| 50     | >4000                 |
| 51     | 920                   |
| 53     | 148                   |
| 55     | 69                    |
| 75     | 61                    |
| 98     | 127                   |
| 99     | 534                   |
| 102    | 184                   |
| 112    | 58                    |
| 115    | 106                   |
| 116    | 31                    |
| 118    | 711                   |
| 120    | 1120                  |
| 121    | 15                    |
| 122    | 590                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 124    | 35                    |
| 127    | 85                    |
| 135    | 233                   |
| 136    | 286                   |
| 140    | 240                   |
| 142    | 25                    |
| 143    | 443                   |
| 144    | 154                   |
| 145    | 838                   |
| 146    | 70                    |
| 147    | 47                    |
| 148    | 76                    |
| 151    | 32                    |
| 152    | 63                    |
| 153    | 63                    |
| 154    | 742                   |
| 155    | 1250                  |
| 156    | 188                   |
| 157    | 241                   |
| 158    | 364                   |
| 159    | 126                   |
| 160    | 32                    |
| 161    | 54                    |
| 162    | 39                    |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 163    | 40                    |
| 164    | 236                   |
| 165    | 207                   |
| 166    | 264                   |
| 167    | 19                    |
| 168    | 76                    |
| 169    | 30                    |
| 170    | 170                   |
| 171    | 305                   |
| 172    | 17                    |
| 173    | 22                    |
| 174    | 21                    |
| 175    | 25                    |
| 176    | 16                    |
| 177    | 78                    |
| 178    | 577                   |
| 179    | 94                    |
| 180    | 177                   |
| 181    | 97                    |
| 182    | 104                   |
| 183    | 235                   |
| 184    | 272                   |
| 185    | >4000                 |
| 186    | 110                   |
| 187    | 456                   |
| 188    | 53                    |
| 189    | 256                   |
| 190    | 22                    |
| 191    | 20                    |
| 192    | 11                    |
| 193    | 23                    |
| 194    | 11                    |
| 195    | 318                   |
| 196    | 102                   |
| 197    | 26                    |
| 198    | 52                    |
| 199    | 62                    |
| 200    | 109                   |
| 201    | 307                   |
| 202    | 734                   |
| 203    | 46                    |
| 204    | 16                    |
| 205    | 26                    |
| 206    | 60                    |
| 207    | 12                    |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 208    | 126                   |
| 209    | 836                   |
| 210    | 108                   |
| 211    | 48                    |
| 212    | 12                    |
| 213    | 30                    |
| 214    | 61                    |
| 215    | 37                    |
| 216    | 305                   |
| 217    | 59                    |
| 218    | 20                    |
| 219    | 41                    |
| 220    | 18                    |
| 221    | 110                   |
| 222    | 20                    |
| 223    | 70                    |
| 224    | 14                    |
| 225    | 28                    |
| 226    | 22                    |
| 227    | 105                   |
| 228    | 109                   |
| 229    | 31                    |
| 230    | 24                    |
| 231    | 20                    |
| 232    | 47                    |
| 233    | 27                    |
| 234    | 28                    |
| 235    | 16                    |
| 236    | 15                    |
| 237    | 106                   |
| 238    | 141                   |
| 239    | 46                    |
| 240    | 194                   |
| 241    | 232                   |
| 242    | 66                    |
| 243    | >3890                 |
| 244    | 2310                  |
| 245    | 17                    |
| 246    | 114                   |
| 247    | 95                    |
| 248    | 49                    |
| 249    | 36                    |
| 250    | 2150                  |
| 251    | 94                    |
| 252    | 67                    |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 253    | 35                    |
| 254    | 71                    |
| 255    | 20                    |
| 256    | 1410                  |
| 257    | 1570                  |
| 258    | 1530                  |
| 259    | 224                   |
| 260    | 126                   |
| 261    | 165                   |
| 262    | >4000                 |
| 263    | 19                    |
| 264    | 19                    |
| 265    | 18                    |
| 266    | 28                    |
| 267    | 3080                  |
| 268    | 62                    |
| 269    | 19                    |
| 270    | 76                    |
| 271    | 1300                  |
| 272    | 623                   |
| 273    | 322                   |
| 274    | >4000                 |
| 275    | 266                   |
| 276    | 115                   |
| 277    | 152                   |
| 278    | >20000                |
| 279    | 19                    |
| 280    | 275                   |
| 281    | 189                   |
| 282    | 110                   |
| 283    | 1080                  |
| 284    | >12000                |
| 285    | 892                   |
| 286    | >4000                 |
| 287    | 52                    |
| 288    | 72                    |
| 289    | 97                    |
| 290    | 2850                  |
| 291    | 453                   |
| 292    | 48                    |
| 293    | 294                   |
| 294    | 134                   |
| 295    | 115                   |
| 296    | >4000                 |
| 297    | >3620                 |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 298    | 192                   |
| 299    | 114                   |
| 300    | 140                   |
| 301    | >20000                |
| 302    | 776                   |
| 303    | 266                   |
| 304    | >4000                 |
| 305    | 674                   |
| 306    | 67                    |
| 307    | 44                    |
| 308    | 59                    |
| 309    | 31                    |
| 310    | 50                    |
| 311    | 57                    |
| 312    | 40                    |
| 313    | 34                    |
| 314    | 24                    |
| 315    | 42                    |
| 316    | 61                    |
| 317    | 52                    |
| 318    | 59                    |
| 319    | 94                    |
| 320    | 48                    |
| 321    | 199                   |
| 322    | 237                   |
| 323    | 1240                  |
| 324    | 407                   |
| 325    | 796                   |
| 326    | 52                    |
| 327    | 45                    |
| 328    | >4000                 |
| 329    | 134                   |
| 330    | >4000                 |
| 331    | 14                    |
| 332    | 61                    |
| 333    | 3120                  |
| 334    | 430                   |
| 335    | 78                    |
| 336    | 74                    |
| 337    | 764                   |
| 338    | 60                    |
| 339    | 33                    |
| 340    | 155                   |
| 341    | 264                   |
| 342    | 39                    |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 343    | 22                    |
| 344    | >20000                |
| 345    | 50                    |
| 346    | 37                    |
| 347    | 21                    |
| 348    | 34                    |
| 349    | 62                    |
| 350    | 62                    |
| 351    | 35                    |
| 352    | >20000                |
| 353    | 1649                  |
| 354    | >20000                |
| 355    | 200                   |
| 356    | 40                    |
| 357    | 25                    |
| 358    | 953                   |
| 359    | 83                    |
| 360    | 119                   |
| 361    | 51                    |
| 362    | 50                    |
| 363    | 76                    |
| 364    | 92                    |
| 365    | 72                    |
| 366    | 36                    |
| 367    | 44                    |
| 368    | 257                   |
| 369    | 1080                  |
| 370    | 532                   |
| 371    | 42                    |
| 372    | 2390                  |
| 373    | 1530                  |
| 374    | 3080                  |
| 375    | 30                    |
| 376    | 52                    |
| 377    | 700                   |
| 378    | 22                    |
| 379    | 18                    |
| 380    | 47                    |
| 381    | 1970                  |
| 382    | 39                    |
| 383    | 43                    |
| 384    | 60                    |
| 385    | 71                    |
| 386    | 48                    |
| 387    | 37                    |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 388    | 57                    |
| 389    | 40                    |
| 391    | >40000                |
| 392    | 567                   |
| 394    | 49                    |
| 395    | 39                    |
| 396    | 53                    |
| 397    | 37                    |
| 399    | 163                   |
| 400    | 383                   |
| 401    | 1120                  |
| 402    | 732                   |
| 403    | 168                   |
| 404    | 19                    |
| 405    | 22                    |
| 406    | 26                    |
| 407    | 25                    |
| 408    | 19                    |
| 409    | 17                    |
| 410    | 22                    |
| 411    | 11                    |
| 412    | 13                    |
| 413    | 11                    |
| 414    | 40                    |
| 415    | 28                    |
| 416    | 12                    |
| 417    | 22                    |
| 418    | 33                    |
| 419    | 23                    |
| 420    | 22                    |
| 421    | 38                    |
| 422    | 21                    |
| 423    | 58                    |
| 424    | 53                    |
| 425    | 18                    |
| 426    | 110                   |
| 427    | 20                    |
| 428    | 14                    |
| 429    | 53                    |
| 430    | 105                   |
| 431    | 20                    |
| 432    | 26                    |
| 433    | 21                    |
| 434    | 20                    |
| 435    | 15                    |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 436    | 22                    |
| 437    | 17                    |
| 438    | 56                    |
| 439    | 43                    |
| 440    | 2150                  |
| 441    | 59                    |
| 442    | 24                    |
| 443    | 32                    |
| 444    | 25                    |
| 445    | 29                    |
| 446    | 19                    |
| 447    | 56                    |
| 448    | 19                    |
| 449    | 40                    |
| 450    | 58                    |
| 451    | 48                    |
| 452    | 23                    |
| 453    | 36                    |
| 454    | 35                    |
| 455    | 14                    |
| 456    | 27                    |
| 457    | 47                    |
| 458    | 21                    |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 459    | 46                    |
| 460    | 30                    |
| 461    | 39                    |
| 462    | 22                    |
| 463    | 46                    |
| 464    | 26                    |
| 465    | 62                    |
| 466    | 35                    |
| 467    | 42                    |
| 468    | >4000                 |
| 469    | 215                   |
| 470    | 383                   |
| 471    | 852                   |
| 472    | 899                   |
| 474    | 626                   |
| 475    | 307                   |
| 476    | 175                   |
| 477    | 239                   |
| 478    | 61                    |
| 479    | 19                    |
| 480    | 31                    |
| 481    | 29                    |

### 3.5. hTACE

- 5 Baza pentru test este scindarea substratului 5FAM-LAQAVRSSSRK-5TAMRA (SECVENȚA ID NR.3) (Anaspec, personalizat 34891) prin TACE uman (R&D SYSTEMS INC., Cat#930-ADB).
- Pentru doza de răspuns (punctul 10), 4  $\mu$ l dintr-o diluție în serie de compus (concentrația cea mai mare 2 mM, diluția 1/5 în DMSO diluată în continuare la 10 în apă, corespunzând la concentrația finală cea mai mare de 20  $\mu$ M), sunt transferați pe o placă Fluotrac 200 cu 384 godeuri (Greiner, cat# 781076) și incubati la temperatura camerei pentru 30 min cu 26  $\mu$ l de soluție-tampon (25 mM Tris pH 8,0, 2,5  $\mu$ M ZnCl<sub>2</sub>, 0,01% CHAPS) conținând TACE (0,05 ng/ $\mu$ l) (o persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei).
- 10 Reacția este inițiată adăugând la placa pentru testare 5FAM-LAQAVRSSSRK-5TAMRA (5  $\mu$ l, 5  $\mu$ M, Anaspec) în aceeași soluție-tampon.
- 15 La final, fluorescența este citită pe Envision (Perkin Elmer) după o incubatie de 75 min la temperatura camerei (excitare 485 nm, Emission 530).
- Valorile IC<sub>50</sub> măsurate pentru exemplele de compuși din invenție sunt prezentate în Tabelul VIII de mai jos.

**Tabelul VIII. Potența TACE a exemplelor de compuși din invenție**

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
|--------|-----------------------|

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 1      | >20000                |
| 2      | >17500                |
| 3      | >5500                 |
| 4      | >5500                 |
| 5      | >3330                 |
| 6      | 2360                  |
| 7      | >2930                 |
| 8      | >3220                 |
| 9      | 2500                  |
| 10     | >2790                 |
| 11     | >20000                |
| 12     | >4000                 |
| 13     | 1170                  |
| 14     | >4000                 |
| 16     | 457                   |
| 17     | >4000                 |
| 18     | >4000                 |
| 20     | >4000                 |
| 21     | 2060                  |
| 24     | 298                   |
| 25     | >2000                 |
| 26     | >10000                |
| 27     | >2000                 |
| 28     | >20000                |
| 32     | >4000                 |
| 33     | 429                   |
| 34     | >4000                 |
| 35     | >4000                 |
| 36     | 670                   |
| 37     | >20000                |
| 39     | 568                   |
| 40     | 2720                  |
| 43     | >20000                |
| 44     | >20000                |
| 45     | >20000                |
| 46     | 137                   |
| 47     | >20000                |
| 49     | >20000                |
| 51     | >3660                 |
| 52     | >20000                |
| 53     | >4000                 |
| 54     | 2270                  |
| 55     | >3330                 |
| 56     | 3190                  |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 57     | >12000                |
| 60     | >20000                |
| 62     | >20000                |
| 63     | >20000                |
| 64     | 3140                  |
| 65     | 56                    |
| 66     | >20000                |
| 67     | >4000                 |
| 70     | >20000                |
| 74     | 1360                  |
| 75     | 530                   |
| 76     | 1780                  |
| 78     | 2650                  |
| 79     | 377                   |
| 80     | >20000                |
| 83     | 3400                  |
| 85     | >4000                 |
| 86     | >4000                 |
| 87     | 120                   |
| 88     | 211                   |
| 89     | 984                   |
| 90     | >4000                 |
| 91     | >4000                 |
| 92     | 1050                  |
| 93     | >3530                 |
| 94     | >4000                 |
| 95     | >4000                 |
| 96     | 3590                  |
| 97     | >4000                 |
| 98     | >4000                 |
| 99     | >14700                |
| 100    | >4000                 |
| 102    | 3400                  |
| 103    | 4100                  |
| 104    | 461                   |
| 105    | >20000                |
| 106    | >20000                |
| 107    | >4000                 |
| 109    | 5260                  |
| 111    | 963                   |
| 112    | >4000                 |
| 113    | >20000                |
| 114    | >20000                |
| 115    | >20000                |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 116    | >4640                 |
| 117    | >4000                 |
| 118    | >4000                 |
| 120    | >4000                 |
| 121    | 1100                  |
| 122    | >4000                 |
| 123    | 1640                  |
| 124    | 880                   |
| 125    | 1800                  |
| 126    | >4000                 |
| 127    | >4000                 |
| 128    | >20000                |
| 129    | >4000                 |
| 130    | >4000                 |
| 132    | 348                   |
| 133    | 195                   |
| 134    | >20000                |
| 135    | >20000                |
| 136    | >20000                |
| 137    | >20000                |
| 138    | >20000                |
| 139    | 1320                  |
| 140    | >20000                |
| 142    | >4000                 |
| 143    | >20000                |
| 144    | >4000                 |
| 145    | >4000                 |
| 146    | 1580                  |
| 147    | >4000                 |
| 148    | >4000                 |
| 151    | >20000                |
| 152    | >20000                |
| 153    | 2270                  |
| 154    | >20000                |
| 155    | >20000                |
| 156    | >20000                |
| 157    | >20000                |
| 158    | >20000                |
| 159    | 1870                  |
| 160    | >20000                |
| 161    | >20000                |
| 162    | >20000                |
| 163    | >20000                |
| 164    | >20000                |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 165    | >20000                |
| 166    | >20000                |
| 167    | >4000                 |
| 168    | >20000                |
| 169    | >20000                |
| 170    | n/a                   |
| 171    | >20000                |
| 172    | 311                   |
| 173    | 3140                  |
| 174    | 321                   |
| 175    | 251                   |
| 176    | 1230                  |
| 177    | 1990                  |
| 179    | 785                   |
| 180    | >4000                 |
| 181    | 2860                  |
| 182    | >4000                 |
| 183    | >20000                |
| 186    | 4070                  |
| 187    | >20000                |
| 188    | >4000                 |
| 189    | >4000                 |
| 190    | >20000                |
| 191    | >20000                |
| 192    | >4000                 |
| 193    | >20000                |
| 194    | >4000                 |
| 196    | >3930                 |
| 197    | 134                   |
| 198    | 817                   |
| 199    | 1050                  |
| 200    | 1060                  |
| 201    | >20000                |
| 203    | >20000                |
| 204    | 3870                  |
| 205    | >20000                |
| 206    | >4000                 |
| 207    | >4000                 |
| 208    | >4000                 |
| 209    | >4000                 |
| 210    | 1440                  |
| 211    | 3740                  |
| 212    | >4000                 |
| 213    | >20000                |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 214    | >4000                 |
| 215    | >12000                |
| 216    | >4000                 |
| 217    | >4000                 |
| 218    | 272                   |
| 219    | 441                   |
| 220    | 245                   |
| 221    | 3200                  |
| 222    | 337                   |
| 223    | >4000                 |
| 224    | >4000                 |
| 225    | >20000                |
| 226    | >4000                 |
| 227    | >3510                 |
| 228    | >4000                 |
| 229    | >4000                 |
| 230    | 267                   |
| 231    | 106                   |
| 232    | >4000                 |
| 233    | >4000                 |
| 234    | >4000                 |
| 235    | 1320                  |
| 236    | 225                   |
| 237    | >4000                 |
| 238    | 3160                  |
| 239    | >4000                 |
| 240    | >20000                |
| 241    | >12000                |
| 242    | 2520                  |
| 243    | >19500                |
| 244    | >19500                |
| 245    | 2130                  |
| 246    | >19500                |
| 247    | >19500                |
| 248    | >3780                 |
| 249    | >19500                |
| 250    | 417                   |
| 251    | >12000                |
| 252    | 2690                  |
| 253    | >20000                |
| 254    | 1000                  |
| 255    | >20000                |
| 256    | >20000                |
| 257    | >4000                 |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 258    | >20000                |
| 259    | >20000                |
| 260    | >20000                |
| 261    | >20000                |
| 262    | >4000                 |
| 263    | 2620                  |
| 264    | >4000                 |
| 265    | >4000                 |
| 266    | >4000                 |
| 267    | >4000                 |
| 268    | >4000                 |
| 269    | 840                   |
| 270    | >4000                 |
| 271    | >20000                |
| 272    | >4000                 |
| 273    | >20000                |
| 274    | >20000                |
| 275    | >20000                |
| 276    | >4000                 |
| 277    | >4000                 |
| 278    | >20000                |
| 279    | 2990                  |
| 280    | >20000                |
| 281    | >20000                |
| 282    | >20000                |
| 283    | >20000                |
| 284    | >20000                |
| 285    | >4000                 |
| 286    | >20000                |
| 287    | >4000                 |
| 288    | >4000                 |
| 289    | >4000                 |
| 290    | >20000                |
| 291    | >20000                |
| 292    | >4000                 |
| 294    | >20000                |
| 295    | >20000                |
| 296    | >20000                |
| 297    | >20000                |
| 298    | >20000                |
| 299    | >20000                |
| 300    | >20000                |
| 301    | >20000                |
| 302    | >20000                |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 303    | >20000                |
| 304    | >20000                |
| 305    | >20000                |
| 306    | >4000                 |
| 307    | 3590                  |
| 308    | >4000                 |
| 309    | >4000                 |
| 310    | 1320                  |
| 311    | 3070                  |
| 312    | 3680                  |
| 313    | >20000                |
| 314    | >4000                 |
| 315    | >4000                 |
| 316    | >4000                 |
| 317    | >4000                 |
| 318    | 2190                  |
| 319    | >4000                 |
| 320    | >4000                 |
| 321    | >4000                 |
| 322    | >4000                 |
| 323    | >4000                 |
| 324    | >4000                 |
| 325    | >20000                |
| 326    | >4000                 |
| 327    | >4000                 |
| 328    | >20000                |
| 329    | >20000                |
| 330    | >20000                |
| 331    | >4000                 |
| 332    | >20000                |
| 333    | >20000                |
| 334    | >20000                |
| 335    | >4000                 |
| 336    | >4000                 |
| 337    | >20000                |
| 338    | >4000                 |
| 339    | >4000                 |
| 340    | >4000                 |
| 341    | 885                   |
| 342    | >4000                 |
| 343    | >20000                |
| 344    | >20000                |
| 345    | >4000                 |
| 346    | >4000                 |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 347    | 2380                  |
| 348    | >4000                 |
| 349    | >4000                 |
| 350    | >20000                |
| 351    | >20000                |
| 352    | >20000                |
| 353    | >20000                |
| 354    | >20000                |
| 355    | >20000                |
| 356    | >4000                 |
| 357    | >4000                 |
| 358    | >20000                |
| 359    | >12000                |
| 360    | >20000                |
| 361    | >20000                |
| 362    | >20000                |
| 363    | >12000                |
| 364    | >20000                |
| 365    | >9330                 |
| 366    | >4000                 |
| 367    | >4000                 |
| 368    | >20000                |
| 369    | >20000                |
| 370    | >20000                |
| 371    | >3730                 |
| 372    | >20000                |
| 373    | >20000                |
| 374    | >20000                |
| 375    | 1130                  |
| 376    | 2430                  |
| 377    | >20000                |
| 378    | >4000                 |
| 379    | 1490                  |
| 380    | >4000                 |
| 381    | >20000                |
| 382    | >20000                |
| 383    | >4000                 |
| 384    | 2230                  |
| 385    | >4000                 |
| 386    | >4000                 |
| 387    | >4000                 |
| 388    | >4000                 |
| 389    | >4000                 |
| 391    | >4000                 |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 392    | >20000                |
| 394    | >20000                |
| 395    | >20000                |
| 396    | >4000                 |
| 397    | >4000                 |
| 400    | 2930                  |
| 404    | >4000                 |
| 405    | >4000                 |
| 406    | >4000                 |
| 407    | 479                   |
| 408    | >4000                 |
| 409    | 311                   |
| 410    | 170                   |
| 411    | >4000                 |
| 412    | >20000                |
| 413    | >4000                 |
| 414    | >4000                 |
| 415    | 396                   |
| 416    | >4000                 |
| 417    | 479                   |
| 418    | >4000                 |
| 419    | >4000                 |
| 420    | 2980                  |
| 421    | >4000                 |
| 422    | >4000                 |
| 423    | 1470                  |
| 424    | >10800                |
| 425    | 245                   |
| 426    | 3200                  |
| 427    | 337                   |
| 428    | >4000                 |
| 429    | >3980                 |
| 430    | >3510                 |
| 431    | >4000                 |
| 432    | >4000                 |
| 433    | 1250                  |
| 434    | 106                   |
| 435    | 225                   |
| 436    | 368                   |
| 437    | 2130                  |
| 438    | 1280                  |
| 439    | 787                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 440    | 417                   |
| 441    | >20000                |
| 442    | 789                   |
| 443    | >4000                 |
| 444    | >4000                 |
| 445    | >4000                 |
| 446    | 840                   |
| 447    | 3620                  |
| 448    | 2990                  |
| 449    | >20000                |
| 450    | >20000                |
| 451    | >12000                |
| 452    | 1780                  |
| 453    | 3180                  |
| 454    | 2980                  |
| 455    | >4000                 |
| 456    | >4000                 |
| 457    | >4000                 |
| 458    | 2380                  |
| 459    | 1740                  |
| 460    | >4000                 |
| 461    | 2540                  |
| 462    | >4000                 |
| 463    | >4000                 |
| 464    | >4000                 |
| 465    | 3500                  |
| 466    | 2640                  |
| 467    | >4000                 |
| 468    | >4000                 |
| 469    | >4000                 |
| 470    | 2930                  |
| 472    | >4000                 |
| 474    | >4000                 |
| 475    | 2630                  |
| 476    | >4000                 |
| 477    | >20000                |
| 478    | >4000                 |
| 479    | >4000                 |
| 480    | >20000                |
| 481    | 3950                  |

5

## 3.6. hMMP1

Inhibarea proteazei MMP1 umane a fost determinată la BIOLOGIA REACȚIEI (Reaction Biology Corp. 1 Great Valley Parkway, Suite 2 Malvern, PA 19355, SUA) în teste biochimice pe bază de fluorescență. Activitățile proteazei au fost urmărite prin măsurarea în timp a creșterii semnalului de fluorescență de la substraturile de peptidă marcate fluorescent și a fost analizată porțiunea liniară inițială a pantei (semnal/min).

10

Pentru a determina valorile IC<sub>50</sub>, este testat un compus pornind de la 100 nM (diluția cea mai mare) cu o diluție 1/3.

Valorile IC<sub>50</sub> măsurate pentru exemplele de compuși din invenție sunt prezentate în Tabelul IX de mai jos.

5

Tabelul IX. Potența hMMP-1 a exemplelor de compuși din invenție

| Compusul | IC <sub>50</sub> (nM) |
|----------|-----------------------|
| 27       | 30000                 |
| 36       | 30000                 |
| 40       | >30000                |
| 55       | >30000                |
| 255      | >30000                |

### 3.7. hMMP2

#### 10 3.7.1. Protocol 1

Baza pentru test este scindarea substratului 520 MMP FRET substrate XV (Anaspec, Catalog #: AS-60582-01) prin MMP2 uman (R&D SYSTEMS INC. Systems Inc., Cat# 902-MP).

15 Pentru doza de răspuns (punctul 10), 4 μl dintr-o diluție în serie de compus (concentrația cea mai mare 2 mM, diluția 1/5 în DMSO diluată în continuare 1 la 10 în apă, corespunzând la concentrația finală cea mai mare de 20 μM), sunt transferați pe o placă Fluotrac 200 cu 384 godeuri (Greiner, cat# 781076) și incubati la temperatura camerei pentru 30 min cu 26 μl de soluție-tampon (50 mM Tris pH 7,5, 10 mM, CaCl<sub>2</sub>, 150 mM NaCl, 0,05% Brij35) conținând preactivatd MMP2 (0,0125 ng/μl) (o

20 persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei). MMP2 uman este preactivat prin incubarea enzimei în aceeași soluție-tampon completată cu 1 mM de acetat de p-aminofenilmercuric preparat proaspăt (AMPA) timp de 1 oră la 37°C.

Reacția este inițiată adăugând la placa pentru testare 520 MMP FRET substrat XV (10 μl, 4 μM, Anaspec) în aceeași soluție-tampon.

25 La final, fluorescența este citită pe Envision (Perkin Elmer) după o incubatie de 30 min la temperatura camerei (excitare 485 nm, emisie 530).

Valorile IC<sub>50</sub> măsurate pentru exemplele de compuși din invenție sunt prezentate în Tabelul X de mai jos.

Tabelul X. Potența hMMP-2 a exemplelor de compuși din invenție

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 1      | 1570                  |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 2      | 250                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 3      | 1480                  |
| 4      | 259                   |
| 5      | 44                    |
| 6      | 379                   |
| 7      | >16700                |
| 8      | >16700                |
| 9      | 271                   |
| 10     | 26                    |
| 11     | >20000                |
| 12     | >20000                |
| 13     | >20000                |
| 14     | 38                    |
| 16     | >16700                |
| 18     | >20000                |
| 20     | >20000                |
| 21     | >20000                |
| 24     | >20000                |
| 25     | 101                   |
| 26     | 111                   |
| 27     | >10000                |
| 32     | >20000                |
| 33     | >20000                |
| 34     | 220                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 35     | >20000                |
| 36     | >20000                |
| 37     | 914                   |
| 39     | >20000                |
| 40     | >4000                 |
| 44     | 2950                  |
| 45     | >4000                 |
| 46     | >20000                |
| 47     | 550                   |
| 49     | 83                    |
| 51     | n/a                   |
| 52     | 2910                  |
| 53     | 3930                  |
| 54     | n/a                   |
| 55     | >20000                |
| 56     | 140                   |
| 57     | n/a                   |
| 60     | >20000                |
| 62     | >20000                |
| 63     | >20000                |
| 64     | >20000                |
| 65     | >20000                |

## 3.7.2. Protocol 2

5

Baza pentru test este scindarea substratului 390 MMP FRET substrat I (Anaspec, Catalog n#: AS-27076) prin MMP2 uman (R&D SYSTEMS INC., Cat#902-MP).

10 Pentru doza de răspuns (punctul 10), 4 µl dintr-o diluție în serie de compus (concentrația cea mai mare 2 mM, diluția 1/5 în DMSO diluată în continuare 1 la 10 în apă, corespunzând la concentrația finală cea mai mare de 20 µM), sunt transferați pe o placă Fluotrac 200 cu 384 godeuri (Greiner, cat# 781076) și incubati la temperatura camerei pentru 30 min cu 26 µl de soluție-tampon (45 mM Tris pH 7,5, 9mM CaCl<sub>2</sub>, 135 mM NaCl, 0,045% Brij35) conținând MMP2 (0,03 ng/µl) (o persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei).

15 Reacția este inițiată adăugând la placa pentru testare 390 MMP FRET substrat I (10 µl, 2,5 µM, Anaspec) în aceeași soluție-tampon.

La final, fluorescența este citită pe Envision (Perkin Elmer) după o incubatie de 30 min la temperatura camerei (excitare 485 nm, Emission 530).

20 Valorile IC<sub>50</sub> măsurate pentru exemplele de compuși din invenție sunt prezentate în Tabelul XI de mai jos.

Tabelul XI. Potenta hMMP-2 a exemplilor de compusi din invenție

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 3      | 2560                  |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 5      | 212                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 17     | >20000                |
| 28     | 192                   |
| 34     | 489                   |
| 35     | >20000                |
| 36     | >20000                |
| 40     | >20000                |
| 43     | >20000                |
| 46     | >20000                |
| 47     | 1410                  |
| 51     | >20000                |
| 53     | >4000                 |
| 54     | >20000                |
| 55     | >20000                |
| 57     | >20000                |
| 60     | >20000                |
| 64     | >20000                |
| 65     | >20000                |
| 66     | >4000                 |
| 67     | 794                   |
| 70     | 1950                  |
| 74     | 1410                  |
| 75     | >20000                |
| 76     | 674                   |
| 78     | 711                   |
| 79     | >20000                |
| 80     | 452                   |
| 83     | 407                   |
| 85     | >20000                |
| 86     | >20000                |
| 87     | >20000                |
| 88     | >20000                |
| 89     | >20000                |
| 90     | 219                   |
| 91     | 745                   |
| 92     | >20000                |
| 93     | >20000                |
| 94     | >20000                |
| 95     | 381                   |
| 96     | 639                   |
| 97     | >20000                |
| 98     | >20000                |
| 99     | >20000                |
| 100    | >20000                |
| 102    | >20000                |
| 103    | 123                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 104    | 2560                  |
| 105    | 212                   |
| 106    | >20000                |
| 107    | 192                   |
| 109    | 489                   |
| 111    | >20000                |
| 112    | >20000                |
| 113    | >20000                |
| 114    | >20000                |
| 115    | >20000                |
| 116    | 1410                  |
| 117    | >20000                |
| 118    | >4000                 |
| 120    | >20000                |
| 121    | >20000                |
| 122    | >20000                |
| 123    | >20000                |
| 124    | >20000                |
| 125    | >20000                |
| 126    | >4000                 |
| 127    | 794                   |
| 128    | 1950                  |
| 129    | 1410                  |
| 130    | >20000                |
| 132    | 674                   |
| 133    | 711                   |
| 134    | >20000                |
| 135    | 452                   |
| 136    | 407                   |
| 137    | >20000                |
| 138    | >20000                |
| 139    | >20000                |
| 140    | >20000                |
| 142    | >20000                |
| 143    | 219                   |
| 144    | 745                   |
| 145    | >20000                |
| 146    | >20000                |
| 147    | >20000                |
| 148    | 381                   |
| 151    | 639                   |
| 152    | >20000                |
| 153    | >20000                |
| 154    | >20000                |
| 155    | >20000                |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 156    | >20000                |
| 157    | 123                   |
| 158    | 2560                  |
| 159    | 212                   |
| 160    | >20000                |
| 161    | 192                   |
| 162    | 489                   |
| 163    | >20000                |
| 164    | >20000                |
| 165    | >20000                |
| 166    | >20000                |
| 167    | >20000                |
| 168    | 1410                  |
| 169    | >20000                |
| 170    | >4000                 |
| 171    | >20000                |
| 172    | >20000                |
| 173    | >20000                |
| 174    | >20000                |
| 175    | >20000                |
| 176    | >20000                |
| 177    | >4000                 |
| 179    | 794                   |
| 180    | 1950                  |
| 181    | 1410                  |
| 182    | >20000                |
| 183    | 674                   |
| 186    | 711                   |
| 187    | >20000                |
| 188    | 452                   |
| 189    | 407                   |
| 190    | >20000                |
| 191    | >20000                |
| 192    | >20000                |
| 193    | >20000                |
| 194    | 219                   |
| 196    | 745                   |
| 197    | >20000                |
| 198    | >20000                |
| 199    | >20000                |
| 200    | 381                   |
| 201    | 639                   |
| 203    | >20000                |
| 204    | >20000                |
| 205    | >20000                |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 206    | >20000                |
| 207    | >20000                |
| 208    | 123                   |
| 209    | 2560                  |
| 210    | 212                   |
| 211    | >20000                |
| 212    | 192                   |
| 213    | 489                   |
| 214    | >20000                |
| 215    | >20000                |
| 216    | >20000                |
| 217    | >20000                |
| 218    | >20000                |
| 219    | 1410                  |
| 220    | >20000                |
| 221    | >4000                 |
| 222    | >20000                |
| 223    | >20000                |
| 224    | >20000                |
| 225    | >20000                |
| 226    | >20000                |
| 227    | >20000                |
| 228    | >4000                 |
| 229    | 794                   |
| 230    | 1950                  |
| 231    | 1410                  |
| 232    | >20000                |
| 233    | 674                   |
| 234    | 711                   |
| 235    | >20000                |
| 236    | 452                   |
| 237    | 407                   |
| 238    | >20000                |
| 239    | >20000                |
| 240    | >20000                |
| 241    | >20000                |
| 242    | >20000                |
| 243    | 219                   |
| 244    | 745                   |
| 245    | >20000                |
| 246    | >20000                |
| 247    | >20000                |
| 248    | 381                   |
| 249    | 639                   |
| 250    | >20000                |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 251    | >20000                |
| 252    | >20000                |
| 253    | >20000                |
| 254    | >20000                |
| 255    | 123                   |
| 256    | 2560                  |
| 257    | 212                   |
| 258    | >20000                |
| 259    | 192                   |
| 260    | 489                   |
| 261    | >20000                |
| 262    | >20000                |
| 263    | >20000                |
| 264    | >20000                |
| 265    | >20000                |
| 266    | 1410                  |
| 267    | >20000                |
| 268    | >4000                 |
| 269    | >20000                |
| 270    | >20000                |
| 271    | >20000                |
| 272    | >20000                |
| 273    | >20000                |
| 274    | >20000                |
| 275    | >4000                 |
| 276    | 794                   |
| 277    | 1950                  |
| 278    | 1410                  |
| 279    | >20000                |
| 280    | 674                   |
| 281    | 711                   |
| 282    | >20000                |
| 283    | 452                   |
| 284    | 407                   |
| 285    | >20000                |
| 286    | >20000                |
| 287    | >20000                |
| 288    | >20000                |
| 289    | >20000                |
| 290    | 219                   |
| 291    | 745                   |
| 292    | >20000                |
| 294    | >20000                |
| 295    | >20000                |
| 296    | 381                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 297    | 639                   |
| 298    | >20000                |
| 299    | >20000                |
| 300    | >20000                |
| 301    | >20000                |
| 302    | >20000                |
| 303    | 123                   |
| 304    | 2560                  |
| 305    | 212                   |
| 306    | >20000                |
| 307    | 192                   |
| 308    | 489                   |
| 309    | >20000                |
| 310    | >20000                |
| 311    | >20000                |
| 312    | >20000                |
| 313    | >20000                |
| 314    | 1410                  |
| 315    | >20000                |
| 316    | >4000                 |
| 317    | >20000                |
| 318    | >20000                |
| 319    | >20000                |
| 320    | >20000                |
| 321    | >20000                |
| 322    | >20000                |
| 323    | >4000                 |
| 324    | 794                   |
| 325    | 1950                  |
| 326    | 1410                  |
| 327    | >20000                |
| 328    | 674                   |
| 329    | 711                   |
| 330    | >20000                |
| 331    | 452                   |
| 332    | 407                   |
| 333    | >20000                |
| 334    | >20000                |
| 335    | >20000                |
| 336    | >20000                |
| 337    | >20000                |
| 338    | 219                   |
| 339    | 745                   |
| 340    | >20000                |
| 341    | >20000                |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 342    | >20000                |
| 343    | 381                   |
| 344    | 639                   |
| 345    | >20000                |
| 346    | >20000                |
| 347    | >20000                |
| 348    | >20000                |
| 349    | >20000                |
| 350    | 123                   |
| 351    | 2560                  |
| 352    | 212                   |
| 353    | >20000                |
| 354    | 192                   |
| 355    | 489                   |
| 356    | >20000                |
| 357    | >20000                |
| 358    | >20000                |
| 359    | >20000                |
| 360    | >20000                |
| 361    | 1410                  |
| 362    | >20000                |
| 363    | >4000                 |
| 364    | >20000                |
| 365    | >20000                |
| 366    | >20000                |
| 367    | >20000                |
| 368    | >20000                |
| 369    | >20000                |
| 370    | >4000                 |
| 371    | 794                   |
| 372    | 1950                  |
| 373    | 1410                  |
| 374    | >20000                |
| 375    | 674                   |
| 376    | 711                   |
| 377    | >20000                |
| 378    | 452                   |
| 379    | 407                   |
| 380    | >20000                |
| 381    | >20000                |
| 382    | >20000                |
| 383    | >20000                |
| 384    | >20000                |
| 385    | 219                   |
| 386    | 745                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 387    | >20000                |
| 388    | >20000                |
| 389    | >20000                |
| 391    | 381                   |
| 392    | 639                   |
| 394    | >20000                |
| 395    | >20000                |
| 396    | >20000                |
| 397    | >20000                |
| 400    | >20000                |
| 404    | 123                   |
| 405    | 909                   |
| 406    | 581                   |
| 407    | >20000                |
| 408    | 1370                  |
| 409    | 3020                  |
| 410    | >4000                 |
| 411    | 547                   |
| 412    | 63                    |
| 413    | 411                   |
| 414    | 2053                  |
| 415    | 1390                  |
| 416    | 990                   |
| 417    | 1070                  |
| 418    | 740                   |
| 419    | 219                   |
| 420    | >14700                |
| 421    | 701                   |
| 422    | 879                   |
| 423    | >20000                |
| 424    | >20000                |
| 425    | 2820                  |
| 426    | >4000                 |
| 427    | >4000                 |
| 428    | 38                    |
| 429    | >12000                |
| 430    | >20000                |
| 431    | 501                   |
| 432    | 581                   |
| 433    | >4000                 |
| 434    | 1620                  |
| 435    | 2590                  |
| 436    | >4000                 |
| 437    | 225                   |
| 438    | 3420                  |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 439    | >3890                 |
| 440    | >20000                |
| 441    | 1530                  |
| 442    | >4000                 |
| 443    | 1330                  |
| 444    | 1440                  |
| 445    | 945                   |
| 446    | 119                   |
| 447    | >4000                 |
| 448    | 2                     |
| 449    | 1380                  |
| 450    | >3710                 |
| 451    | 1100                  |
| 452    | 1860                  |
| 453    | 1540                  |
| 454    | 449                   |
| 455    | 209                   |
| 456    | 279                   |
| 457    | 3110                  |
| 458    | 846                   |
| 459    | >20000                |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 460    | 1040                  |
| 461    | >20000                |
| 462    | 946                   |
| 463    | 2430                  |
| 464    | 848                   |
| 465    | >20000                |
| 466    | >20000                |
| 467    | 1860                  |
| 468    | >20000                |
| 469    | 520                   |
| 470    | >4000                 |
| 472    | >4000                 |
| 474    | 3260                  |
| 475    | >4000                 |
| 476    | 387                   |
| 477    | >20000                |
| 478    | 1020                  |
| 479    | 31                    |
| 480    | 53                    |
| 481    | 3060                  |

### 3.8. hMMP8

5 Inhibarea proteazei MMP8 umane este determinată la BIOLOGIA REACȚIEI (Reaction Biology Corp. 1 Great Valley Parkway, Suite 2 Malvern, PA 19355, SUA; cat# MMP8) în teste biochimice pe bază de fluorescență. Activitatea proteazei este urmărită prin măsurarea în timp a creșterii semnalului de fluorescență de la substraturile de peptidă marcate fluorescent și este măsurată panta (semnal/min) porțiunii liniare inițiale.

10 Baza pentru test este scindarea substratului 520 MMP FRET Substrat XIV (Anaspec, cat# AS-60581) prin MMP8 uman (Enzo®, cat# SE-255) într-o soluție-tampn (50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,01% Brij-35, 0,1 mg/ml BSA).

15 O serie de diluții în DMSO 100% a compusului de testat (10 concentrații finale pornind de la concentrația cea mai mare de 30 μM, cu diluții seriale 1/3) se adaugă la MMP8 în soluție-tampn și se incubează la temperatura camerei pentru: 5-15 min (o persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei). Reacția este apoi inițiată adăugând 520 MMP FRET Substrat XIV (5 μM concentrație finală) în aceeași soluție-tampn.

20 Fluorescența este citită la intervale de 5 min timp de 2 h cu un Envision (Perkin Elmer) la temperatura camerei (excitare 485 nm, emisie 520 nm). Panta porțiunii liniare inițiale a graficului semnalului fluorescent este apoi calculată folosind Excel. Activitatea procentuală a proteazei este calculată raportată la un martor fără inhibitor DMSO definit ca activitate 100%. Graficul valorilor IC<sub>50</sub> este realizat folosind un program Prism.

### 3.9. hMMP12

25 Inhibarea proteazei MMP12 umane este determinată la REACȚIA BIOLOGY (Reaction Biology Corp. 1 Great Valley Parkway, Suite 2 Malvern, PA 19355, USA; cat# MMP12) în teste biochimice pe bază de fluorescență. Activitatea proteazei este urmărită prin măsurarea în timp a creșterii semnalului de fluorescență de la substraturile de peptidă marcate fluorescent și este măsurată panta (semnal/min) porțiunii liniare inițiale.

30 Baza pentru test este scindarea substratului 520 MMP FRET Substrat XIV (Anaspec, cat# AS-60581) prin MMP12 umană (Enzo®, cat# SE-138) într-o soluție-tampn (50 mM HEPES pH 7,5, 10 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,01% Brij-35, 0,1 mg/ml BSA).

35 O serie de diluții în DMSO 100% a compusului de testat (10 concentrații finale pornind de la concentrația cea mai mare de 30 μM, cu diluții seriale 1/3) se adaugă la MMP12 în soluție-tampn și se incubează la temperatura camerei pentru 5-15 min (o persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei). Reacția este apoi inițiată adăugând 520 MMP FRET Substrat XIV (5 μM concentrație finală) în aceeași soluție-tampn.

Fluorescența este citită la intervale de 5 min timp de 2 h cu un Envision (Perkin Elmer) la temperatura camerei (excitare 485 nm, emisie 520 nm). Panta porțiunii liniare inițiale a graficului semnalului fluorescent este apoi calculată folosind Excel. Activitatea procentuală a proteazei este calculată raportată la un martor fără inhibitor DMSO definit ca activitate 100%. Graficul valorilor IC50 este realizat folosind un program Prism.

### 3.10. hMMP13

#### 3.10.1. Protocol 1

Baza pentru test este scindarea substratului 390 MMP FRET Substrat I (Anaspec Cat# AS-27076) prin MMP13 umană (Chemicon, Cat#CC068).

Pentru doza de răspuns (punctul 10), 4  $\mu$ l dintr-o diluție în serie de compus (20  $\mu$ M concentrația cea mai mare, diluția 1/5 în apă) sunt transferați pe o placă Fluotrac 200 cu 384 godeuri (Greiner, cat# 781076) și incubati la temperatura camerei pentru 30 min cu 26  $\mu$ l de soluție-tampon (50 mM Tris pH 7,5, 150 mM NaCl, 10 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,05% CHAPS, 5  $\mu$ M ZnCl<sub>2</sub>) conțin MMP13 (0,01 ng/ $\mu$ l) (o persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei). MMP13 umană este preactivată prin incubarea enzimei în aceeași soluție-tampon completată cu 1 mM acetat de p-aminofenilmercuric proaspăt preparat (AMPA), timp de 1 oră la 37°C.

Reacția este inițiată adăugând la placa pentru testare 390 MMP FRET Substrat I (10  $\mu$ l, 2,5  $\mu$ M) în aceeași soluție-tampon.

La final, fluorescența este citită pe Envision (Perkin Elmer) după o incubatie de 45 min la temperatura camerei (excitare 485 nm, emisie 530).

Valorile IC50 măsurate pentru exemplele de compuși din invenție sunt prezentate în Tabelul XII de mai jos.

Tabelul XII. Potența hMMP-13 a exemplilor de compusi din invenție

| Nr. comp. | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| 3         | >4000                 |
| 5         | 794                   |
| 17        | >20000                |
| 27        | >20000                |
| 28        | 2370                  |
| 34        | 3210                  |
| 35        | >20000                |
| 36        | >20000                |
| 40        | >20000                |
| 43        | >20000                |
| 46        | n.a                   |
| 47        | >4000                 |
| 53        | >20000                |
| 54        | >20000                |
| 55        | >20000                |
| 57        | n.a                   |
| 60        | >20000                |
| 64        | >20000                |
| 65        | >20000                |
| 66        | >20000                |
| 67        | >3500                 |
| 70        | >4000                 |
| 74        | 2660                  |
| 75        | >20000                |
| 76        | 2060                  |
| 78        | 2100                  |
| 79        | >20000                |
| 80        | 3790                  |
| 83        | >4000                 |
| 85        | >20000                |
| 86        | >20000                |
| 87        | >20000                |
| 88        | >20000                |
| 89        | >20000                |
| 90        | 1210                  |
| 91        | 1680                  |
| 92        | >20000                |
| 93        | >20000                |
| 94        | >20000                |
| 95        | 2260                  |
| 96        | 1060                  |
| 97        | >20000                |
| 98        | >20000                |

| Nr. comp. | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| 99        | >20000                |
| 100       | >20000                |
| 102       | >20000                |
| 103       | 2000                  |
| 104       | >20000                |
| 105       | >20000                |
| 106       | >20000                |
| 107       | >20000                |
| 109       | >4000                 |
| 111       | >20000                |
| 112       | 1880                  |
| 113       | 3620                  |
| 114       | 2580                  |
| 115       | >4000                 |
| 116       | >20000                |
| 117       | >4000                 |
| 118       | >20000                |
| 120       | >20000                |
| 121       | 70.6                  |
| 122       | >20000                |
| 123       | 919                   |
| 124       | 1280                  |
| 125       | 2120                  |
| 126       | >4000                 |
| 127       | >20000                |
| 128       | >20000                |
| 129       | >20000                |
| 130       | >20000                |
| 132       | 3290                  |
| 133       | >20000                |
| 134       | >20000                |
| 135       | >20000                |
| 136       | >20000                |
| 137       | >20000                |
| 138       | >4000                 |
| 139       | >20000                |
| 140       | >4000                 |
| 142       | >20000                |
| 143       | >20000                |
| 144       | >20000                |
| 145       | >20000                |
| 146       | 3880                  |
| 147       | >4000                 |

| Nr. comp. | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| 148       | >20000                |
| 151       | >20000                |
| 152       | >20000                |
| 153       | >4000                 |
| 154       | >4000                 |
| 155       | >20000                |
| 156       | >20000                |
| 157       | >20000                |
| 158       | >20000                |
| 159       | >20000                |
| 160       | >20000                |
| 161       | >20000                |
| 162       | >4000                 |
| 163       | >20000                |
| 164       | >20000                |
| 165       | >20000                |
| 166       | >20000                |
| 167       | >4000                 |
| 168       | >20000                |
| 169       | >20000                |
| 170       | >20000                |
| 171       | >4000                 |
| 172       | 2740                  |
| 173       | >20000                |
| 174       | >20000                |
| 175       | >20000                |
| 176       | >20000                |
| 177       | >20000                |
| 179       | >20000                |
| 180       | >20000                |
| 181       | >20000                |
| 182       | >20000                |
| 183       | >20000                |
| 186       | >20000                |
| 187       | 2610                  |
| 188       | 2670                  |
| 189       | >20000                |
| 190       | 3060                  |
| 191       | 1880                  |
| 192       | 865                   |
| 193       | 433                   |
| 194       | 952                   |
| 196       | >20000                |
| 197       | >4000                 |

| Nr. comp. | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| 198       | 1940                  |
| 199       | >20000                |
| 200       | >20000                |
| 201       | >20000                |
| 203       | >20000                |
| 204       | >12000                |
| 205       | >20000                |
| 206       | >4000                 |
| 207       | 2580                  |
| 208       | >20000                |
| 209       | >20000                |
| 210       | >14700                |
| 211       | 377                   |
| 212       | 1040                  |
| 213       | >4000                 |
| 214       | >3510                 |
| 215       | >4000                 |
| 216       | >20000                |
| 217       | >4000                 |
| 218       | 2220                  |
| 219       | >4000                 |
| 220       | >4000                 |
| 221       | >4000                 |
| 222       | >4000                 |
| 223       | >20000                |
| 224       | 152                   |
| 225       | 3940                  |
| 226       | 3270                  |
| 227       | >20000                |
| 228       | >4000                 |
| 229       | 3850                  |
| 230       | >20000                |
| 231       | 766                   |
| 232       | >20000                |
| 233       | 1710                  |
| 234       | 5.6                   |
| 235       | 21.2                  |
| 236       | 1220                  |
| 242       | >20000                |
| 247       | >20000                |
| 249       | >4000                 |
| 250       | >20000                |
| 255       | >20000                |
| 262       | >20000                |

| Nr. comp. | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| 405       | 2333                  |
| 406       | 2642                  |
| 407       | >20000                |
| 408       | >4000                 |
| 409       | 2740                  |
| 410       | >4000                 |
| 411       | 865                   |
| 412       | 433                   |
| 413       | 952                   |
| 414       | >4000                 |
| 415       | 1300                  |
| 416       | 2880                  |
| 417       | 3130                  |
| 418       | >4000                 |
| 419       | 663                   |
| 420       | >14000                |
| 421       | >4000                 |
| 422       | 2330                  |

| Nr. comp. | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----------|-----------------------|
| 423       | >20000                |
| 424       | >20000                |
| 425       | >4000                 |
| 426       | >4000                 |
| 427       | >4000                 |
| 428       | 152                   |
| 429       | >20000                |
| 430       | >20000                |
| 431       | 3280                  |
| 432       | 2640                  |
| 433       | >20000                |
| 434       | 766                   |
| 435       | 1220                  |
| 436       | >4000                 |
| 438       | 1850                  |
| 439       | >4000                 |
| 440       | >20000                |

## 3.10.2. Protocol 2

- 5 Baza pentru test este scindarea substratului 520 MMP-FRET substrat XV (Anaspec, Catalog #: AS-60582-01) prin MMP13 umană (Chemicon, Cat# CC068).

- 10 Pentru doza de răspuns (punctul 10), 4 μl dintr-o diluție în serie de compus (concentrația cea mai mare 2 mM, diluția 1/5 în DMSO diluată în continuare 1 la 10 în apă, corespunzând la concentrația finală cea mai mare de 20 μM), sunt transferați pe o placă Fluotrac 200 cu 384 godeuri (Greiner, cat# 781076) și incubati la temperatura camerei pentru 30 min cu 26 μl de soluție-tampon (50 mM Tris pH 7,5, 150 mM NaCl, 10 mM CaCl<sub>2</sub>, 0,05% CHAPS, 5 μM ZnCl<sub>2</sub>) conținând MMP13 (6,25 10<sup>-6</sup> μg/μl) (o persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei).

- 15 Reacția este inițiată adăugând la placa pentru testare 520 MMP-FRET substrat XV (10 μl, 4μM) în aceeași soluție-tampon.

La final, fluorescența este citită pe Envision (Perkin Elmer) după o incubare de 60 min la temperatura camerei (excitare 485 nm, emisie 530).

Valorile IC<sub>50</sub> măsurate pentru exemplele de compuși din invenție sunt prezentate în Tabelul XIII de mai jos.

Tabelul XIII. Potenta hMMP-13 a exemplelor de compuși din invenție

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 1      | >20000                |
| 2      | 2370                  |
| 3      | >4000                 |
| 4      | 2520                  |
| 5      | 76.4                  |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 6      | 2150                  |
| 7      | >20000                |
| 8      | >20000                |
| 9      | 1480                  |
| 10     | 285                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 11     | >20000                |
| 12     | >20000                |
| 13     | >20000                |
| 14     | 366                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 16     | >20000                |
| 18     | >20000                |
| 20     | >20000                |
| 21     | >20000                |

## 3.11. hMMP14

Baza pentru test este scindarea substratului 390 MMP FRET Substrat I (Anaspec Cat# AS-27076) prin MMP14 umană (Biomol, Cat#SE-259).

5 Pentru doza de răspuns (punctul 10), 4  $\mu$ l dintr-o diluție în serie de compus concentrația cea mai mare 2 mM, diluția 1/5 în DMSO diluată în continuare 1 la 10 în apă, corespunzând la concentrația finală cea mai mare de 20  $\mu$ M), sunt transferați pe o placă Fluotrac 200 cu 384 godeuri (Greiner, cat# 781076) și incubati la temperatura camerei pentru 30 min cu 26  $\mu$ l de soluție-tampon (50 mM MOPS pH 7, 5 mM CaCl<sub>2</sub>, 1  $\mu$ M ZnCl<sub>2</sub>, 0,1% Brij-35) conținând MMP14 (0,05 ng/ $\mu$ l) (o persoană cu experiență va aprecia că valoarea citită a potenței este independentă de concentrația enzimei).

10 Reacția este inițiată adăugând la placa pentru testare 390 MMP FRET Substrat I (10  $\mu$ l, 2,5  $\mu$ M) în aceeași soluție-tampon.

La final, fluorescența este citită pe Envision (Perkin Elmer) după o incubatie de 60 min la temperatura camerei (excitare 485 nm, emisie 530).

15 Valorile IC<sub>50</sub> măsurate pentru exemplele de compuși din invenție sunt prezentate în Tabelul XIV de mai jos.

**Tabelul XIV. Potența hMMP-14 a exemplelor de compuși din invenție**

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 27     | >20000                |
| 36     | >20000                |
| 40     | >20000                |
| 51     | >20000                |
| 55     | >20000                |
| 173    | >20000                |
| 192    | 823                   |
| 203    | >4000                 |
| 204    | >20000                |
| 205    | >4000                 |
| 207    | >4000                 |
| 210    | >20000                |
| 212    | 378                   |
| 214    | 1230                  |
| 215    | 2600                  |
| 217    | >4000                 |
| 218    | 1310                  |
| 220    | 3840                  |
| 223    | >20000                |
| 226    | 978                   |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 227    | >20000                |
| 228    | >20000                |
| 229    | 682                   |
| 230    | >20000                |
| 231    | 549                   |
| 232    | >20000                |
| 233    | 384                   |
| 234    | 7                     |
| 235    | 26                    |
| 236    | 1220                  |
| 242    | >20000                |
| 247    | >4000                 |
| 249    | 1230                  |
| 251    | >4000                 |
| 255    | 3230                  |
| 259    | >20000                |
| 260    | >20000                |
| 261    | >20000                |
| 265    | 2295                  |
| 266    | 3640                  |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 270    | >4000                 |
| 276    | >20000                |
| 277    | >20000                |
| 282    | >20000                |
| 287    | >4000                 |
| 288    | >4000                 |
| 295    | 3460                  |
| 307    | >20000                |
| 308    | >20000                |
| 309    | >20000                |
| 313    | >20000                |
| 314    | >20000                |
| 316    | >20000                |
| 317    | 823                   |
| 319    | >4000                 |
| 320    | >20000                |
| 326    | >4000                 |
| 327    | >4000                 |
| 331    | >20000                |
| 332    | 378                   |
| 339    | 1230                  |
| 342    | 2600                  |
| 346    | >4000                 |
| 350    | 1310                  |
| 351    | 3840                  |
| 357    | >20000                |
| 359    | 978                   |
| 363    | >20000                |
| 367    | >20000                |
| 371    | 682                   |
| 373    | >20000                |
| 388    | 549                   |
| 389    | >20000                |
| 391    | 384                   |
| 396    | 7                     |
| 397    | 26                    |
| 400    | 1220                  |
| 404    | >20000                |
| 405    | 3817                  |
| 406    | 1345                  |
| 411    | 547                   |
| 414    | 2053                  |
| 416    | 990                   |
| 418    | 740                   |
| 420    | >14700                |

| Compus | IC <sub>50</sub> (nM) |
|--------|-----------------------|
| 421    | 701                   |
| 422    | 879                   |
| 423    | >20000                |
| 424    | >20000                |
| 425    | 2820                  |
| 429    | >12000                |
| 430    | >20000                |
| 431    | 501                   |
| 432    | 581                   |
| 433    | >4000                 |
| 434    | 1620                  |
| 435    | 2590                  |
| 436    | >4000                 |
| 438    | 3420                  |
| 439    | >3890                 |
| 441    | 1530                  |
| 443    | 1330                  |
| 444    | 1440                  |
| 445    | 945                   |
| 447    | >4000                 |
| 449    | 1380                  |
| 450    | >3710                 |
| 451    | 1100                  |
| 453    | 1540                  |
| 455    | 209                   |
| 457    | 3110                  |
| 459    | >20000                |
| 464    | 848                   |
| 465    | >20000                |
| 466    | >20000                |
| 467    | 1860                  |
| 468    | >20000                |
| 469    | 520                   |
| 470    | >4000                 |
| 472    | >4000                 |
| 474    | 3260                  |
| 475    | >4000                 |
| 476    | 387                   |
| 477    | >20000                |
| 478    | 1020                  |
| 479    | 31                    |
| 480    | 53                    |
| 481    | 3060                  |

5

## Exemplul 4. Teste celulare

## 4.1.1. Test pe cultură explant de șoarece

10

În acest test, cuantificarea glicozaminoglicanilor (GAG) sub formă de fragmente de aggrecan eliberate din cartilajul din cultură este folosită pentru a determina eficacitatea unui compus testat în prevenirea catabolizării cartilajului.

Protocolul explanturilor de cartilaj de șoarece este descris de Stanton (Stanton și colab., 2011). După eutanasiere, cartilajul capului femural de la piciorul drept și stâng al unui șoarece mascul C57Bl6 de 3 zile (Janvier, 7-10g), a fost plasat într-o placă de cultură cu 48 godeuri. Mediul de cultură celulară (400  $\mu$ l), conținând IL1 $\alpha$  umană (1ng/ ml) și compus de testat (3  $\mu$ M), a fost adăugat la cartilajul capului femural.

După 3 zile de incubare, supernatantul este recoltat și depozitat la -20°C, până când analiza și cartilajele sunt digerate cu o soluție de papaya proteinază I la 60°C, timp de 24h. Folosind graficul standard realizat cu un interval de dozare de sulfat de condroitină, concentrația de GAG este determinată în the supernatant și pe lizat folosind soluție de albastru de dimetilmelenă (citind la o lungime de undă de 590nm).

Procentul de GAG eliberat este calculat după cum urmează:

$$\% \text{ GAG} = \frac{[\text{GAG}]_{\text{supernatant}}}{[\text{GAG}]_{\text{supernatant}} + [\text{GAG}]_{\text{lizat}}}$$

Efectul compusului de testat este exprimat ca percent al inhibării (PIN) folosind următoarea formulă:

$$PIN = \frac{\% \text{ mediu } [\text{GAG}]_{\text{vehicul} + \text{IL1}\alpha} - \% \text{ mediu } [\text{GAG}]_{\text{compus} + \text{IL1}\alpha}}{\% \text{ mediu } [\text{GAG}]_{\text{vehicul} + \text{IL1}\alpha} - \% \text{ mediu } [\text{GAG}]_{\text{compus}}} \times 100$$

#### 4.2. Test pe cultură explant uman

În acest test, compușii sunt testați în explanturi de cartilaj articular uman pentru a evalua activitatea lor pe degradarea aggrecanilor indusă prin IL1 $\beta$ . AGNx1 este epitopul pentru degradarea aggrecanului mediată de aggrecază; pe de altă parte, AGNx2 este epitopul pentru degradarea aggrecanului mediată de MMP. De aceea, cuantificarea AGNx1 și AGNx2 poate fi folosită pentru a evalua activitatea unui compus testat.

Aceste studii au fost efectuate în Nordic Bioscience (Herlev Hovedgade 207, DK-2730 Herlev, Denmark).

Explanturile de cartilaj articular uman sunt colectate de la 3 spitale din apropiere conform unei cereri existente la comitetul de etică.

Au fost cultivate timp de 21 zile explanturi de cartilaj din profunzime din cartilaj cu osteoartrită, de la diferiți pacienți, în mediu de cultură (DMEM/F12 cu 0,5% FCS, 1% PS) conținând variabile (martor pozitiv, netratat și compus de testat la 0,1, 1 și 10  $\mu$ M).

Explanturile de la fiecare pacient au fost cultivate în plăci de cultură separate cu 96 godeuri, cu 200 $\mu$ l/godeu PBS și cele 6 replici(copii) ale fiecărui tratament sunt distribuite într-un model pe diagonală pe placă. La fiecare valoare experimentală, în timp, (5, 12 și 19 zile), supernatanții au fost recoltați din culturile de explanturi și s-au adăugat medii de tratament noi. Supernatanții s-au păstrat la -20°C pentru analiză ulterioară cu biomarkeri. IL1 $\beta$  umană (Sigma-Aldrich SRP3083) a fost folosită la o concentrație de 10 ng/ ml.

#### 4.3. Rezultate

Concentrațiile de AGNx1 și AGNx2 au fost determinate comparativ cu un grafic standard. Media și SEM au fost reprezentate grafic folosind un program Excel. Testul One-way ANOVA plus Dunnett's multiple comparisons post-hoc s-a folosit pentru analiza statistică (programul Prism 3.03).

#### Exemplul 5. Teste in vivo

##### 5.1. Model șobolan meniscectomizat (MNX) in vivo

##### 5.1.1. Eficacitatea in vivo în modelul MNX șobolan

Eficacitatea in vivo a fost studiată pe un model cu femelă de șobolan Lewis menisectomizată (MNX). Modelul MNX șobolan este un model de boală bine validat al osteoartritei (Bendele, 2001; Janusz și colab., 2002; Pritzker și colab., 2006).

## 5 5.1.2. Procedee experimentale

### 5.1.2.1. Chirurgie și dozare

Osteoartrita este indusă prin menisectomie în ziua 0 (D0) în piciorul drept al fiecărui șobolan printr-o transecționare a ligamentului colateral median și s-au îndepărtat 4 mm de ligament. Partea internă a meniscului a fost transectată vertical în două flapsuri care au fost împinse către în fața și în spatele cavității sinoviale. Animalele martor au suferit doar anestezie, incizie a pielii și musculară și apoi sutură. În ziua 1, șobolanii sunt aleși aleatoriu într-un grup pentru tratament (n=20 per grup) conform cu greutatea lor corporală, pentru a realiza o distribuție omogenă. Din D2 până în D21, șobolanii sunt dozați per os (po) o dată pe zi (qd) sau de două ori pe zi (bid) cu compuși formulați în metilceluloză (MC) 0,5% sau în HPβCD 10% pH3,0.

### 5.1.2.2. Determinarea PK în stare echilibrată (ssPK)

După cel puțin 7 zile de tratament, se recoltează mostre de sange în 4 momente post-administrare: 0, 1, 3 și 6 h (și presupunând că 24 h este egal cu mostra pre-dozare), pentru a determina expunerea plasmei în stare de echilibru.

### 5.1.2.3. Histologie

La sacrificare, tibia dreaptă a fiecărui șobolan este colectată și procesată pentru analiza histologică. După 48h de fixare în formaldehidă 4%, tibiile sunt decalcificate în Osteosoft timp de 7 zile și tăiate în 2 jumătăți înainte de scufundare față în față în parafină. Sunt tăiate cinci serii de secțiuni la intervale de 200 μm, conținând circa 1,5 mm din partea de mijloc a osului. Câte o serie de lamele este marcată cu Safranin O și verde deschis pentru evaluare morfologică și OARSI. Celelalte serii de lamele sunt montate cu DAPI pentru măsurarea densității condrocitelor.

Amploarea degradării cartilajului, reflectând osteoartrita din platoul tibial, este evaluată și marcată folosind metoda OARSI, bazată pe clasificarea și identificarea leziunii cartilajului (Pritzker și colab., 2006). Evaluarea OARSI este efectuată într-o manieră oarbă prin doi cititori diferiți. Pentru fiecare tibie, este atribuit un scor ca o medie a scorului OARSI pentru 5 secțiuni.

Pentru analiza statistică, cazurile mediane din grupuri sunt comparate cu un test stratificat Kruskal-Wallis, urmat de testul Dunnett multiple comparizon post hoc.

Semnificația nivelurilor: ns: fără semnificație statistică; \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 versus MNX-vehicul. Analizele statistice s-au făcut pe toate grupurile de studii.

### Observații finale

Cei cu experiență în domeniu vor considera că descrierile anterioare sunt de natură exemplară și explicativă și au în intenție să ilustreze invenția și realizările sale preferate.

Se va înțelege că factori, cum ar fi capacitatea diferită de penetrare celulară a diversilor compuși, pot contribui la discrepante între activitățile compușilor în teste celulare și biochimice in vitro.

Cel puțin unele dintre denumirile chimice ale compușilor din invenție, așa cum au fost date și prezentate în această cerere, au fost generate automat prin utilizarea unui program de denumire chimică disponibil în comerț și nu au fost verificate în mod independent. Programele reprezentative care efectuează această operație includ Lexichem naming tool vândut prin Open Eye Software, Inc. și Autonom Software tool vândut prin MDL, Inc. În cazul în care denumirea chimică indicată și structura prezentată diferă, structura prezentată are prioritate.

### REFERINȚE

55

Ref 1):

Abbaszade, I., Liu, R.-Q., Yang, F., Rosenfeld, S.A., Ross, O.H., Link, J.R., Ellis, D.M., Tortorella, M.D., Pratta, M.A., Hollis, J.M., Wynn, R., Duke, J.L., George, H.J., Hillman, M.C., Murphy, K., Wiswall, B.H., Copeland, R.A., Decicco, C.P., Bruckner, R., Nagase, H., Itoh, Y., Newton, R.C., Magolda, R.L., Trzaskos, J.M., Hollis, G.F., Arner, E.C., Burn, T.C., 1999. Cloning and

60

- Characterization of ADAMTS11, an Aggrecanase from the ADAMTS Family. *J. Biol. Chem.* 274, 23443-23450.
- Ref 2):
- 5 Bendele, A., 2001. Animal models of rheumatoid arthritis. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact.* 1, 377-385.
- Ref 3):
- Botter, S.M., Glasson, S.S., Hopkins, B., Clockaerts, S., Weinans, H., van Leeuwen, J.P.T.M., van Osch, G.J.V.M., 2009. ADAMTS5-/- mice have less subchondral bone changes after induction of osteoarthritis through surgical instability: implications for a link between cartilage and subchondral
- 10 bone changes. *Osteoarthritis Cartilage* 17, 636-645. doi:10.1016/j.joca.2008.09.018
- Ref 4):
- Bundgaard, H., 1985. Design of prodrugs. Elsevier.
- Ref 5):
- Chiusaroli, R., Visintin, M., Caselli, G., Rovati, L.C., 2013. Anti-Adamts-5 Antibody, Derivatives and
- 15 Uses Thereof. WO2013153189 (A1).
- Ref 6):
- Chockalingam, P.S., Sun, W., Rivera-Bermudez, M.A., Zeng, W., Dufield, D.R., Larsson, S., Lohmander, L.S., Flannery, C.R., Glasson, S.S., Georgiadis, K.E., Morris, E.A., 2011. Elevated aggrecanase activity in a rat model of joint injury is attenuated by an aggrecanase specific inhibitor.
- 20 *Osteoarthritis Cartilage* 19, 315-323. doi:10.1016/j.joca.2010.12.004
- Ref 7):
- Clegg, D.O., Reda, D.J., Harris, C.L., Klein, M.A., O'Dell, J.R., Hooper, M.M., Bradley, J.D., Bingham, C.O., Weisman, M.H., Jackson, C.G., Lane, N.E., Cush, J.J., Moreland, L.W., Schumacher, H.R., Oddis, C.V., Wolfe, F., Molitor, J.A., Yocum, D.E., Schnitzer, T.J., Furst, D.E., Sawitzke, A.D., Shi, H., Brandt, K.D., Moskowitz, R.W., Williams, H.J., 2006. Glucosamine, Chondroitin Sulfate, and the
- 25 Two in Combination for Painful Knee Osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.* 354, 795-808. doi:10.1056/NEJMoa052771
- Ref 8):
- Dufour, A., Overall, C.M., 2013. Missing the target: matrix metalloproteinase antitargets in inflammation and cancer. *Trends Pharmacol. Sci.* 34, 233-242. doi:10.1016/j.tips.2013.02.004
- 30 Ref 9):
- Georgiadis, D., Yiotakis, A., 2008. Specific targeting of metzincin family members with small-molecule inhibitors: Progress toward a multifarious challenge. *Bioorg. Med. Chem.* 16, 8781-8794. doi:10.1016/j.bmc.2008.08.058
- 35 Ref 10):
- Glasson, S.S., Askew, R., Sheppard, B., Carito, B., Blanchet, T., Ma, H.-L., Flannery, C.R., Peluso, D., Kanki, K., Yang, Z., Majumdar, M.K., Morris, E.A., 2005. Deletion of active ADAMTS5 prevents cartilage degradation in a murine model of osteoarthritis. *Nature* 434, 644-648. doi:10.1038/nature03369
- 40 Ref 11):
- Janusz, M.J., Bendele, A.M., Brown, K.K., Taiwo, Y.O., Hsieh, L., Heitmeyer, S.A., 2002. Induction of osteoarthritis in the rat by surgical tear of the meniscus: Inhibition of joint damage by a matrix metalloproteinase inhibitor. *Osteoarthritis Cartilage* 10, 785-791. doi:10.1053/joca.2002.0823
- Ref 12):
- 45 Kato, I., Higashimoto, M., Tamura, O., Ishibashi, H., 2003. Total Synthesis of Mappicine Ketone (Nothapodytine B) by Means of Sulfur-Directed 5-exo-Selective Aryl Radical Cyclization onto Enamides. *J. Org. Chem.* 68, 7983-7989. doi:10.1021/jo030177m
- Ref 13):
- Larsson, S., Lohmander, L.S., Struglics, A., 2014. An ARGS-aggrecan assay for analysis in blood and synovial fluid. *Osteoarthritis Cartilage* 22, 242-249. doi:10.1016/j.joca.2013.12.010
- 50 Ref 14):
- Little, C.B., Meeker, C.T., Golub, S.B., Lawlor, K.E., Farmer, P.J., Smith, S.M., Fosang, A.J., 2007. Blocking aggrecanase cleavage in the aggrecan interglobular domain abrogates cartilage erosion and promotes cartilage repair. *J. Clin. Invest.* 117, 1627-1636. doi:10.1172/JCI30765
- 55 Ref 15):
- Malfait, A.M., Ritchie, J., Gil, A.S., Austin, J.-S., Hartke, J., Qin, W., Tortorella, M.D., Mogil, J.S., 2010. ADAMTS-5 deficient mice do not develop mechanical allodynia associated with osteoarthritis following medial meniscal destabilization. *Osteoarthritis Cartilage* 18, 572-580. doi:10.1016/j.joca.2009.11.013
- 60 Ref 16):

- Mobasheri, A., 2013. The Future of Osteoarthritis Therapeutics: Targeted Pharmacological Therapy. *Curr. Rheumatol. Rep.* 15. doi:10.1007/s11926-013-0364-9
- Ref 17):
- 5 Pond, M.J., Nuki, G., 1973. Experimentally-induced osteoarthritis in the dog. *Ann. Rheum. Dis.* 32, 387-388.
- Ref 18):
- Pritzker, K.P.H., Gay, S., Jimenez, S.A., Ostergaard, K., Pelletier, J.-P., Revell, P.A., Salter, D., van den Berg, W.B., 2006. Osteoarthritis cartilage histopathology: grading and staging. *Osteoarthritis Cartilage* 14, 13-29. doi:10.1016/j.joca.2005.07.014
- 10 Ref 19):
- Shiomi, T., Lemaitre, V., D'Armiento, J., Okada, Y., 2010. Matrix metalloproteinases, a disintegrin and metalloproteinases, and a disintegrin and metalloproteinases with thrombospondin motifs in non-neoplastic diseases. *Pathol. Int.* 60, 477-496. doi:10.1111/j.1440-1827.2010.02547.x
- Ref 20):
- 15 Stanton, H., Golub, S.B., Rogerson, F.M., Last, K., Little, C.B., Fosang, A.J., 2011. Investigating ADAMTS-mediated aggrecanolytic activity in mouse cartilage. *Nat. Protoc.* 6, 388-404. doi:10.1038/nprot.2010.179
- Ref 21):
- 20 Stanton, H., Rogerson, F.M., East, C.J., Golub, S.B., Lawlor, K.E., Meeker, C.T., Little, C.B., Last, K., Farmer, P.J., Campbell, I.K., Fourie, A.M., Fosang, A.J., 2005. ADAMTS5 is the major aggrecanase in mouse cartilage in vivo and in vitro. *Nature* 434, 648-652. doi:10.1038/nature03417
- Ref 22):
- Tortorella, M.D., Malfait, A.M., 2008. Will the real aggrecanase(s) step up: evaluating the criteria that define aggrecanase activity in osteoarthritis. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 9, 16-23.
- 25 Ref 23):
- Wieland, H.A., Michaelis, M., Kirschbaum, B.J., Rudolph, K.A., 2005. Osteoarthritis - an untreatable disease? *Nat. Rev. Drug Discov.* 4, 331-344. doi:10.1038/nrd1693
- Ref 24):
- 30 Wuts, P.G.M., Greene, T.W., 2012. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 4 edition. ed. Wiley-Interscience.

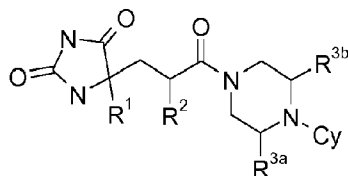
## LISTA SECVENȚELOR

### [0598]

<110> Galapagos NV  
 <120> NOI COMPUȘI ȘI COMPOZIȚII FARMACEUTICE ALE ACESTORA PENTRU TRATAMENTUL TULBURĂRILOR INFLAMATORII ȘI OSTEOARTRITEI.  
 <130> GAL-223-WO-PCT  
 <160> 3  
 <170> Brevet In versiunea 3.5  
 <210> 1  
 <211> 12  
 <212> PRT  
 <213> Secvență artificială  
 <220>  
 <223> polipeptidă  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (1)..(1)  
 <223> 5(6)-fluorescein-NH  
 AMIDARE  
 <220>  
 <221> MOD\_RES  
 <222> (12)..(12)  
 <223> 5(6)-TAMRA  
 AMIDARE  
 <400> 1  
 Ala Glu Leu Gln Gly Arg Pro Ile Ser Ile Ala Lys  
 1 5 10  
 <210> 2  
 <211> 14

**(56) Referințe bibliografice citate in raportul de documentare:**

- WO-A1-2014/066151

**(57) Revendicări:****1. Compus conform cu Formula I:****I**

in care

$R^1$  este:

- H,
- alchil  $C_{1-4}$  opțional substituit cu una sau mai multe grupări  $R^4$  selectate în mod independent,
- cicloalchil  $C_{3-7}$  monociclic opțional substituit cu una sau mai multe grupări  $R^4$  selectate în mod independent,
- heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzând 1 până la 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre alchil  $C_{1-4}$ ,  $-C(=O)$ alchil  $C_{1-4}$  sau  $-C(=O)$ Oalchil  $C_{1-4}$ ,
- fenil opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre grupări  $R^5$ ,
- fenil condensat cu un heterocicloalchil monociclic cu: 5-6 membri cuprinzand 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, care heterocicloalchil este opțional substituit cu una sau mai multe grupări  $=O$ ,
- heteroaril monociclic cu: 5-6 membri cuprinzand 1 sau 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre grupări  $R^5$ ;

$R^2$  selectat în mod independent dintre:

- H,
- OH,
- alcoxi  $C_{1-4}$  și
- alchil  $C_{1-4}$  opțional substituit cu un OH,
- CN,
- alcoxi  $C_{1-4}$  opțional substituit cu un fenil și
- heteroaril monociclic cu: 5-6 membri cuprinzand 1 sau 2 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre alchil  $C_{1-4}$ ;

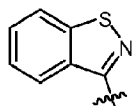
fiecare  $R^{3a}$  și  $R^{3b}$  este selectat în mod independent dintre:

- H și
  - alchil  $C_{1-4}$ ;
- Cy este
- aril monociclic cu 6-10 membri sau biciclic condensat opțional substituit cu una sau mai multe grupări  $R^6$  selectate în mod independent,
  - heteroaril monociclic cu: 5-10 membri sau biciclic condensat cuprinzand 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări  $R^6$  selectate în mod independent;

$R^4$  este

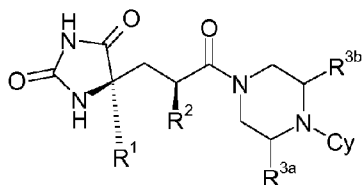
- halo,
- OH,
- CN,
- alchil  $C_{1-4}$ ,
- alcoxi  $C_{1-4}$  opțional substituit cu alcoxi  $C_{1-4}$  sau fenil,
- tioalcoxi  $C_{1-4}$ ,
- heterocicloalchil monociclic cu 4-7 membri cuprinzand unu sau mai mulți heteroatomi selectați în mod independent dintre N, S și O, opțional substituit cu una sau mai multe grupări halo sau  $-C(=O)$ Oalchil  $C_{1-4}$ ,
- fenil,
- $-S(=O)_2$ alchil  $C_{1-4}$

- $-C(=O)OR^{7a}$
- $-C(=O)NR^{7b}R^{7c}$
- $-NHC(=O)OR^{7d}$
- $-NHC(=O)R^{7e}$
- $-NR^{8a}R^{8b}$ ;
- fiecare  $R^5$  este
- halo,
- OH,
- CN,
- alchil  $C_{1-4}$  opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre halo,  $-NR^{9a}R^{9b}$  sau  $-C(=O)NR^{9c}R^{9d}$ ,
- alcoxi  $C_{1-4}$  opțional substituit cu  $-NR^{9e}R^{9f}$  sau
- $-S(=O)_2$ alchil  $C_{1-4}$ ;
- fiecare  $R^6$  este
- halo,
- CN,
- $-NO_2$ ,
- $-CH_3$ ,
- heteroaril monociclic cu: 5-10 membri sau biciclic condensat cuprinzând 1, 2 sau 3 heteroatomi selectați în mod independent dintre N, O și S, opțional substituit cu una sau mai multe grupări selectate în mod independent dintre halo, alchil  $C_{1-4}$  sau alcoxi  $C_{1-4}$  sau
- $-NR^{9g}R^{9h}$ ;
- fiecare  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{7d}$  sau  $R^{7e}$ , este
- H sau
- alchil  $C_{1-4}$  opțional substituit cu OH sau alcoxi  $C_{1-4}$ ;
- fiecare  $R^{8a}$  sau  $R^{8b}$  selectat în mod independent dintre
- H și
- alchil  $C_{1-4}$  opțional substituit cu OH, alcoxi  $C_{1-4}$  sau fenil;
- fiecare  $R^{9a}$ ,  $R^{9b}$ ,  $R^{9c}$ ,  $R^{9d}$ ,  $R^{9e}$ ,  $R^{9f}$ ,  $R^{9g}$  și  $R^{9h}$  este selectat în mod independent dintre H și alchil  $C_{1-4}$ ;
- sau o sare sau un solvat acceptabile din punct de vedere farmaceutic sau o sare a unui solvat acceptabilă din punct de vedere farmaceutic al acestora;
- cu condiția ca:
- $R^1$  și  $R^2$  să nu fie simultan H și
- Când  $R^1$  este Me și  $R^2$  este H, atunci Cy nu este



sau o sare sau un solvat acceptabile din punct de vedere farmaceutic sau sarea solvatului acestora.

**2.** Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, conform cu revendicarea 1, în care compusul este conform Formulei II:



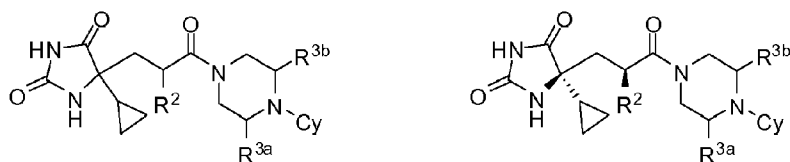
II  
în care  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  și Cy sunt așa cum au fost definiți mai sus.

**3.** Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, conform cu revendicarea 1 sau 2, în care  $R^1$  este H.

**4.** Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, conform cu revendicarea 1 sau 2, în care  $R^1$  este alchil  $C_{1-4}$ .

5. Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, conform cu revendicarea 1 sau 2, în care  $R^1$  este cicloalchil  $C_{3-7}$  monociclic.

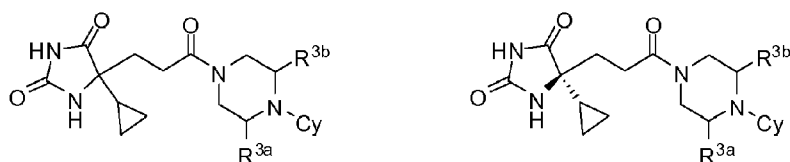
6. Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, conform cu oricare dintre revendicările 1, în care compusul este conform Formulei IIIa sau IIIb:



IIIa or IIIb  
în care  $R^2$ ,  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  și Cy sunt așa cum au fost descriși în revendicarea 1.

7. Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, conform cu oricare dintre revendicările 1-6, în care  $R^2$  este alchil  $C_{1-4}$ .

8. Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, conform cu revendicarea 1, în care compusul este conform Formulei IVa sau IVb:



IVa or IVb  
în care  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$  și Cy sunt așa cum au fost descriși în revendicarea 1.

9. Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, conform cu oricare dintre revendicările 1-8, în care fiecare  $R^{3a}$  și  $R^{3b}$  este selectat în mod independent dintre H și  $CH_3$ .

10. Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, conform cu oricare dintre revendicările 1-9, în care Cy este aril cu 6-10 membri, substituit cu una sau mai multe grupări  $R^6$  selectate în mod independent.

11. Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, conform cu oricare dintre revendicările 1-9, în care Cy este fenil substituit cu una sau mai multe grupări  $R^6$  selectate în mod independent.

12. Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, conform cu revendicările 10 sau 11, în care fiecare  $R^6$  este F, Cl, CN,  $-CH_3$  sau  $NO_2$ .

13. Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia conform cu revendicarea 1, în care compusul este selectat dintre:

5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
5-[3-[(3S)-4-(3-clor-5-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
(5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
(5S)-5-ciclopropil-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
5-[3-[(3S)-4-(4-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
5-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
5-[2-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-carbonil]butil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
(S)-5-((S)-3-((S)-4-(3-clor-4-fluorfenil)-3-metilpiperazin-1-il)-2-metil-3-oxopropil)-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
5-[3-[4-(3-clorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,  
5-[3-[4-(3-clor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-ciclopropil-imidazolidin-2,4-dionă,

N-[2-[4-[3-[4-(3,4-difluorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]etil]carbammat de tert-butil,  
 (5S)-5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-[3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-ciclopropil-5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 (5R)-5-[(2S)-3-[(3S)-4-(3-clor-4-fluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-[3-fluor-5-(1H-pirazol-4-il)fenil]-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-(hidroximetil)-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-[3-[(3S)-4-(3,4-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-[3-[(3S)-4-(3-clorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-[3-[(3S)-4-(4-clor-3,5-difluor-fenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-metil-imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-metilsulfoniletil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 (5S)-ciclopropil-5-[3-[(3S)-4-(3,5-difluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-[3-[(3S)-4-(3-fluorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-[3-[4-(4-clor-3,5-difluor-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-ciclopropil-5-[3-[4-(5-fluor-2-metil-fenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]imidazolidin-2,4-dionă,  
 5-[3-[4-(3,5-diclorfenil)piperazin-1-il]-2-metil-3-oxo-propil]-5-(metoximetil)imidazolidin-2,4-dionă și  
 5-[3-[(3S)-4-(3,4-diclorfenil)-3-metil-piperazin-1-il]-3-oxo-propil]-5-(2-piridil)imidazolidin-2,4-dionă.

**14.** Compoziție farmaceutică cuprinzând un purtător acceptabil din punct de vedere farmaceutic și o cantitate eficace din punct vedere farmaceutic dintr-un compus conform cu oricare dintre revendicările 1-13.

**15.** Compoziție farmaceutică conform cu revendicarea 14 cuprinzând un agent terapeutic suplimentar.

**16.** Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, conform cu oricare dintre revendicările 1-13 sau compoziție farmaceutică conform cu revendicările 14 sau 15, pentru utilizare în medicină.

**17.** Compus sau sare acceptabilă din punct de vedere farmaceutic a acestuia, conform cu oricare dintre revendicările 1-13 sau compoziție farmaceutică conform cu revendicarea 14 sau 15, pentru utilizare în profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/sau bolilor care implică degradarea cartilajelor și/sau dereglarea homeostazei cartilajului.

**18.** Compoziție farmaceutică conform cu revendicarea 15, în care agentul terapeutic suplimentar este un agent pentru profilaxia și/sau tratamentul stărilor inflamatorii și/sau bolilor care implică degradarea cartilajelor și/sau dereglarea homeostazei cartilajului.