



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0030857

(51)⁷ A61K 31/404; A61K 31/405; A61K 31/407; A61K 31/4184; A61K 31/4188; A61K 31/423; A61K 31/424; A61K 31/4355; A61K 31/437; A61P 25/00; A61P 31/00; A61P 35/00; A61P 37/00; A61P 43/00; A61K 31/4045 (13) B

(21) 1-2016-04183

(22) 19/03/2015

(86) PCT/EP2015/055823 19/03/2015

(87) WO 2015/150097 08/10/2015

(30) 1406154.3 04/04/2014 GB; 1502156.1 10/02/2015 GB

(45) 25/01/2022 406

(43) 27/03/2017 348A

(73) IOMET PHARMA LTD (GB)

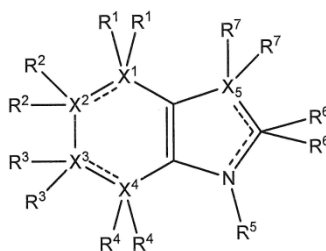
Nine Bioquarter, Little France Road, Edinburgh EH16 4UX, United Kingdom

(72) COWLEY, Phillip (GB); WISE, Alan (GB); DAVIS, Susan (GB); KICZUN, Michael (GB).

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

(54) HỢP CHẤT INDOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế tryptophan-2,3-dioxygenaza (TDO) và/hoặc indolamin-2,3-dioxygenaza (IDO) để sử dụng trong y học, hợp chất này có công thức sau:



trong đó X¹, X², X³, X⁴, và X⁵ có thể là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ C, N và O; mỗi nguyên tử có đường nét đứt có thể độc lập có liên kết đôi hoặc liên kết đơn, với điều kiện hóa trị ở mỗi nguyên tử được giữ nguyên; mỗi R¹, R², R³, R⁴, R⁵, và R⁷ có thể có mặt hoặc không có mặt và có thể là giống hoặc khác nhau và được chọn từ H và nhóm hữu cơ được thế hoặc không được thế, với điều kiện số nhóm R có mặt sao cho hóa trị của X¹, X², X³, X⁴, và X⁵ được giữ nguyên; một hoặc hai nhóm R⁶ có thể có mặt và được chọn từ H và nhóm hữu cơ được thế hoặc không được thế, với điều kiện số nhóm R⁶ có mặt sao cho hóa trị của nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào được giữ nguyên, và với điều kiện ít nhất một nhóm R⁶ là nhóm hữu cơ chứa nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy (tốt hơn là nhóm carbonyl hoặc nhóm sulphonyl) ở vị trí α , β , hoặc γ của nguyên tử cacbon mà R⁶ gắn vào và tại đó nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy cũng liên kết với nguyên tử khác loại.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chất ức chế tryptophan-2,3-dioxygenaza (TDO) hoặc indolamin-2,3-dioxygenaza (IDO [IDO1 hoặc IDO2]), và cụ thể là các chất ức chế TDO và IDO để sử dụng trong y học. Các chất ức chế theo sáng chế có thể được sử dụng trong dược phẩm, và cụ thể là dược phẩm để điều trị bệnh ung thư, tình trạng viêm, bệnh lây nhiễm, bệnh hoặc rối loạn hệ thần kinh trung ương và các bệnh, tình trạng và rối loạn khác. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất các chất ức chế này, và phương pháp điều trị sử dụng các chất ức chế này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Cơ chế tryptophan

Con đường kynurenin (kynurenine pathway - KP) chịu trách nhiệm >95% sự thoái biến tryptophan của axit amin thiết yếu. Con đường kynurenin của sự chuyển hóa tryptophan dẫn đến sản sinh ra pyridin nucleotit thiết yếu NAD⁺ và một số chất chuyển hóa tác động thần kinh, bao gồm kynurenin (KYN), axit kynurenic (KYNA), chất tạo gốc tự do gây độc thần kinh 3-hydroxykynurenin (3-HK), axit anthranilic, 3-HAA, axit picolinic (PIC), và chất chủ vận thụ thể N-metyl-D-aspartat (NMDA) thần kinh kích thích và độc tố thần kinh, axit quinolinic (QUIN) (xem Fig. 1). 5% tryptophan còn lại được chuyển hóa bằng tryptophan hydroxylaza thành 5-hydroxytryptophan và sau đó chuyển hóa tiếp thành 5-hydroxytryptamin (serotonin) và melatonin.

Cả việc làm tiêu tan tryptophan và tích tụ chất dị hóa tryptophan ức chế miễn dịch đều có tác dụng ức chế đáp ứng tế bào T đặc hiệu kháng nguyên và tế bào chết tự nhiên và hình thành tế bào T điều tiết. Vì hiện tượng dị hóa tryptophan tạo thành do chất trung gian viêm, đáng chú ý là IFN- γ , được cho là đặc trưng cho cơ chế nội sinh làm hạn chế phản ứng miễn dịch quá mức, nhờ đó ngăn ngừa bệnh lý miễn dịch. Tuy nhiên, có bằng chứng cho rằng trong các tình trạng bệnh thì vòng lặp phản hồi này có thể không hữu ích (xem trong (Munn and Mellor, 2013)).

IDO/TDO

Bước đầu tiên của hiện tượng dị hóa tryptophan được xúc tác bởi TDO hoặc IDO. Cả hai enzym xúc tác sự phân tách oxy hóa liên kết đôi 2,3 trong vòng indol, chuyển hóa tryptophan thành N-formylkynurenin. Đây là bước giới hạn tốc độ trong hiện tượng dị hóa tryptophan bằng con đường kynurenin (Grohmann et al., 2003; Stone and Darlington, 2002). TDO là homotetrame với mỗi monome có khối lượng phân tử là 48 kDa, trong khi IDO có khối lượng phân tử là 45 kDa và cấu trúc monome (Sugimoto et al., 2006; Thackray et al., 2008; Zhang et al., 2007). Mặc dù phản ứng trung gian giống nhau, nhưng TDO và IDO khác biệt về mặt cấu trúc, chỉ chung 10% tương đồng chủ yếu ở vị trí hoạt tính (Thackray et al., 2008).

TDO được biểu hiện ở mức cao trong gan và chịu trách nhiệm điều tiết các mức tryptophan toàn thân. TDO không được tạo ra hoặc điều chỉnh bởi các tín hiệu từ hệ miễn dịch, tuy nhiên sự biểu hiện TDO có thể được tạo ra bởi tryptophan hoặc corticosteroid (Miller et al., 2004; Salter and Pogson, 1985). Gần đây hơn, TDO được phát hiện có biểu hiện trong não, tại đó nó điều chỉnh việc sản sinh chất chuyển hóa tryptophan tác động thần kinh như axit kynurenin và axit quinolinic (Kanai et al., 2009).

IDO là enzym chuyển hóa tryptophan nổi bật ngoài gan và được phát hiện trong nhiều tế bào, bao gồm đại thực bào, vi đệm thần kinh, tế bào thần kinh và tế bào hình sao (Guillemin *et al.*, 2007; Guillemin *et al.*, 2001; Guillemin *et al.*, 2003; Guillemin *et al.*, 2005). Sự phiên mã IDO được kiểm soát chặt chẽ, phản ứng với chất trung gian viêm cục bộ. Gen khởi đầu IDO của chuột nhắt và của người chứa nhiều phần trình tự tạo đáp ứng với interferon typ I (IFN- α/β) và, hiệu quả hơn là, interferon typ II (IFN- γ) (Chang et al., 2011; Dai and Gupta, 1990; Hassanain et al., 1993; Mellor et al., 2003). Nhiều loại tế bào khác nhau, bao gồm một số tế bào dòng tủy nhất định (đại thực bào có nguồn gốc bạch cầu đơn nhân và DC), nguyên bào sợi, tế bào nội mô và một số dòng tế bào u, biểu hiện IDO sau khi phơi nhiễm IFN- γ (Burke et al., 1995; Hwu et al., 2000; Mellor et al., 2003; Munn et al., 1999; Varga et al., 1996). Tuy nhiên, việc kiểm soát sự phiên mã IDO là phức tạp và là đặc trưng của loại tế bào. Hoạt tính IDO được phát hiện chủ yếu ở bề mặt chung mẹ-thai nhi,

được biểu hiện bởi các tế bào lá nuôi phôi ngoài lông nhung của người (Kudo and Boyd, 2000). Ngoài nhau, sự biểu hiệnIDO chức năng ở mào tinh hoàn, ruột (ruột non và ruột kết), hạch bạch huyết, lá lách, tuyến ức và phổi của chuột nhắt được báo cáo là cao nhất (Takikawa et al., 1986).

Enzym IDO biến đổi khác gần đây được thể hiện xúc tác cùng bước tạo enzym: indolamin-2,3-dioxygenaza 2 (IDO2). Tuy nhiên, sự phù hợp sinh lý của nó vẫn không rõ ràng do độ hoạt động rất thấp của nó, có mặt nhiều hiện tượng đa hình thông thường mà làm bất hoạt độ hoạt động enzym của nó ở khoảng một nửa số người Cáp-ca và người châu Á, và có mặt nhiều biến thể ghép (Lob et al., 2008; Meiningner et al., 2011; Metz et al., 2007).

Chuột nhắt thiếu hụt IDO ở mức béo phì có kiểu hình bình thường (Mellor et al., 2003), tuy nhiên, chúng khá dễ đưa vào tính tự miễn dịch và kích thích hệ miễn dịch bẩm sinh. Chuột nhắt tách IDO -/- còn biểu thị chất gây ung thư ruột kết qua trung gian viêm tăng lên và bộc lộ sức kháng bệnh ung thư phổi và da do viêm (Chang et al., 2011; Yan et al., 2010).

Chuột nhắt tách TDO -/- có kiểu hình thông thường. Tuy nhiên, chuột nhắt tách TDO có nồng độ huyết tương L-Trp tăng gấp 9 lần, trong khi đó chuột nhắt tách IDO -/- có các mức WT của L-Trp, điều này cho thấy TDO và không phải IDO điều chỉnh Trp toàn thân. Việc loại bỏ TDO làm tăng Trp ở não cũng như serotonin (5-HT) và do đó là chất điều biến lo âu liên quan đến thái độ (Kanai et al., 2009). TDO còn đóng vai trò trong việc giữ hình thái não ở chuột nhắt trưởng thành vì chuột nhắt TDO -/- thể hiện sự phát sinh thần kinh tăng lên ở vùng hải mã (hippocampus) và tâm thất dưới trong giai đoạn trưởng thành (Funakoshi et al., 2011).

Điều biến miễn dịch: tiêu tan tryptophan và tích tụ kynurenin

Việc điều chỉnh miễn dịch bằng cơ chế tryptophan điều biến hệ miễn dịch do việc làm tiêu tan cơ chất TDO/IDO (tryptophan) trong môi trường vi mô và tích tụ các sản phẩm như kynurenin.

Tế bào T tác động đặc biệt nhạy với nồng độ tryptophan thấp, do đó, việc làm tiêu tan axit amin thiết yếu tryptophan từ môi trường vi mô cục bộ dẫn đến suy nhược tế bào T tác động và gây chết tế bào theo chương trình. Việc làm tiêu tan tryptophan được phát hiện bởi chất không giải phóng 2-kinaza (non-derepressible-2 kinaza (GCN2)) đối chứng thông thường (Munn et al., 2005). Tác động của GCN2 kích hoạt chương trình phản ứng căng thẳng dẫn đến việc ngừng chu kỳ tế bào, biệt hóa, thích nghi hoặc gây chết tế bào theo chương trình. Tế bào T thiếu GCN2 ở chuột nhất không dễ mắc chứng suy nhược qua trung gian IDO gây ra bởi tế bào dạng tủy, bao gồm tế bào dạng nhánh trong hạch bạch huyết dẫn lưu khối u (Munn et al., 2005).

Chất chuyển hóa tryptophan như kynurenin, axit kynurenic, 3-hydroxy-kynurenin, và axit 3-hydroxy-anthranilic ức chế chức năng tế bào T và có khả năng gây ra cơ chế gây chết tế bào theo chương trình của tế bào T. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng thụ thể aryl hydrocacbon (aryl hydrocacbon receptor - AHR) là đích trực tiếp của kynurenin (Mezrich et al., 2010; Nguyen et al., 2010; Opitz et al., 2011). AHR là thụ thể phiên mã họ helix-loop-helix Per-Arnt-Sim cơ bản (PAS). Khi kynurenin tích tụ trong khối u, KYN gắn kết AHR, chuyển dịch vào nhân và hoạt hóa sự phiên mã gen đích được điều chỉnh bởi thành phần đáp ứng dioxin (DREs). Trong tế bào trợ giúp T, kynurenin dẫn đến phát sinh tế bào T điều tiết (Treg).

Các chất ức chế TDO và/hoặc IDO được lý có tính hữu dụng trong phạm vi chỉ định rộng, bao gồm bệnh lây nhiễm, bệnh ung thư, bệnh thần kinh và nhiều bệnh khác.

Bệnh lây nhiễm và viêm

Sự lây nhiễm vi khuẩn, ký sinh trùng, hoặc virus gây ra phản ứng viêm mạnh phụ thuộc IFN- γ . IDO có thể ngắt quãng tính miễn dịch chủ thể bảo vệ, do đó gián tiếp làm tăng khả năng gây bệnh. Ví dụ, hoạt tính IDO làm giảm sự sao chép *Toxoplasma gondii* ở phổi, và tổn thương do viêm giảm đáng kể bằng cách dùng chất ức chế IDO 1MT sau khi gây nhiễm (Murakami et al., 2012). Ngoài ra, ở chuột nhất nhiễm virus ung thư bạch cầu của chuột (MuLV), IDO được phát hiện có biểu

hiện ở mức cao, và việc loại bỏ IDO tăng cường điều chỉnh sao chép virus và tăng khả năng sống sót (Hoshi et al., 2010). Ở mẫu nhiễm cúm, tác dụng ức chế miễn dịch của IDO có thể khiến cho phổi bị nhiễm khuẩn thứ phát (van der Sluijs., et al 2006). Ở bệnh Chagas, gây ra do ký sinh trùng *Trypanosoma cruzi*, kynurenin tăng lên ở bệnh nhân và tương quan với mức độ nghiêm trọng của bệnh (Maranon et al., 2013). Do đó, chất ức chế IDO có thể được sử dụng để cải thiện kết quả của bệnh nhân mắc nhiều bệnh lây nhiễm và tình trạng viêm. Giữ vai trò của IDO trong việc kiểm soát các mức Trp toàn thân, chất ức chế IDO cũng có thể được sử dụng để cải thiện kết quả của bệnh nhân mắc nhiều bệnh lây nhiễm và tình trạng viêm.

IDO và tính miễn dịch với vi khuẩn ruột

IDO đóng vai trò trong việc điều chỉnh tính miễn dịch niêm mạc với hệ sinh vật vùng ruột. IDO được thể hiện điều chỉnh việc sản sinh kháng thể gây cộng sinh ở ruột; chuột thiếu hụt IDO có các mức globulin A miễn dịch (IgA) và globulin miễn dịch G (IgG) cơ bản tăng cao trong huyết thanh và IgA tăng tiết ở ruột. Do việc sản xuất kháng thể tăng cao, nên chuột thiếu hụt IDO kháng lại khả năng định cư trong ruột của thể gây bệnh vi khuẩn gam âm *Citrobacter rodentium* ở ruột tốt hơn chuột nhất WT. Chuột thiếu hụt IDO cũng thể hiện sức đề kháng tăng đối với bệnh viêm ruột kết do nhiễm *C. rodentium* (Harrington et al., 2008).

Do đó, việc tạo đích hoạt tính IDO được lý có thể thể hiện cách tiếp cận mới để điều khiển tính miễn dịch trong ruột và kiểm soát bệnh lý gây ra bởi thể gây bệnh ở ruột bao gồm viêm ruột kết (Harrington et al., 2008).

Lây nhiễm HIV

Bệnh nhân bị nhiễm HIV có các mức tryptophan huyết tương giảm và mức kynurenin tăng mạn tính, và biểu hiện IDO tăng (Fuchs et al., 1990 and Zangerle et al., 2002).

Ở bệnh nhân HIV, việc tăng cường điều chỉnh IDO có tác dụng ức chế phản ứng miễn dịch đối với kháng nguyên HIV góp phần tránh virus miễn dịch. HIV khơi mào sự biểu hiện IDO ở mức cao khi lây nhiễm đại thực bào của người in vitro (Grant et al., 2000), và nhiễm virus suy giảm miễn dịch của khỉ không đuôi (simian

immunodeficiency virus - SIV) ở não in vivo tạo biểu hiệnIDO bằng tế bào dòng đại thực bào (Burudi et al., 2002).

Sự phát sinh HIV được đặc trưng bởi việc làm tiêu tan tế bào CD4⁺ T và hoạt hóa tế bào T mạn tính, cuối cùng dẫn đến bệnh AIDS (Douek et al., 2009). Tế bào hỗ trợ CD4⁺ T (TH) tạo tính miễn dịch bảo vệ và điều chỉnh miễn dịch thông qua tập con chức năng tế bào miễn dịch khác nhau, bao gồm các tế bào TH1, tế bào TH2, tế bào điều chỉnh T (Treg), và tế bào TH17. Sự tiến triển HIV được kết hợp với việc suy giảm tế bào TH17 và tăng cường tương hỗ trong phân đoạn tế bào ức chế miễn dịch Treg. Việc suy giảm cân bằng TH17/Treg được kết hợp với việc đưaIDO vào bằng tế bào dạng nhánh có mặt kháng nguyên dạng tùy (Favre et al., 2010). In vitro, việc suy giảm cân bằng TH17/Treg trực tiếp được đi từ sự chuyển hóaIDO, axit 3-hydroxyanthranilic qua trung gian chất dị hóa tryptophan gần kề. Do đó, trong quá trình tiến triển HIV, việc đưaIDO vào góp phần làm đảo ngược cân bằng TH17/Treg và duy trì tình trạng viêm mạn tính (Favre et al., 2010). Do đó, chất ức chếIDO có thể hữu dụng trong việc hướng đến cân bằng TH17/Treg ở HIV.

Hạ huyết áp do nhiễm trùng

Viêm toàn thân như nhiễm trùng được đặc trưng bởi chứng hạ huyết áp động mạch và hội chứng phản ứng viêm toàn thân (Riedemann et al., 2003). Việc tăng kết hợp trong quá trình luân chuyển cytokin tiền viêm, bao gồm interferon- γ (IFN- γ), dẫn đến việc sản xuất phân tử tác động không kiểm tra như các loại oxy và nitơ hoạt động mà bản thân chúng có thể góp phần vào việc nghiên cứu bệnh học (Riedemann et al., 2003).

Việc chuyển hóa tryptophan thành kynurenin bằngIDO được biểu hiện trong tế bào nội mô góp phần vào việc hồi phục động mạch và kiểm soát huyết áp (Wang et al., 2010). Chuột nhất nhiễm ký sinh trùng sốt rét (*Plasmodium berghei*), và gây nhiễm độc máu nội sinh dựa trên thí nghiệm, gây ra biểu hiệnIDO màng trong, dẫn đến giảm tryptophan huyết tương, tăng kynurenin, và hạ huyết áp. Việc ức chếIDO được lý làm tăng huyết áp ở chuột nhất bị viêm toàn thân, nhưng không tăng ở chuột nhất thiếu hụtIDO hoặc interferon- γ , mà được yêu cầu đối với việc đưaIDO vào. Việc hồi phục động mạch bằng kynurenin được qua trung gian hoạt hóa con

đường adenylat và guanylat xyclaza hòa tan. (Wang et al., 2010). Do đó, chất ức chế IDO (và TDO, vai trò của nó trong việc kiểm soát mức Trp toàn thân) có thể hữu dụng trong điều trị hạ huyết áp do nhiễm trùng.

Rối loạn CNS

Ở hệ thần kinh trung ương, TRP đóng vai trò làm tiền chất để kynurenin và serotonin là các con đường quan tâm và quan trọng. Chất chuyển hóa tạo ra bằng con đường kynurenin được ngụ ý đóng vai trò trong cơ chế bệnh viêm thần kinh và rối loạn thoái hóa thần kinh (được tóm tắt trên Fig. 2). Chất trung gian ổn định thứ nhất từ con đường kynurenin là KYN. Sau đó, một số chất trung gian tác động thần kinh được tạo ra. Chúng bao gồm axit kynurenic (KYNA), 3-hydroxykynurenin (3-HK), và axit quinolinic (QUIN). 3-HK và QUIN là độc tố thần kinh theo các cơ chế riêng biệt; 3-HK là chất tạo gốc tự do hiệu quả (Hiraku et al., 1995; Ishii et al., 1992; Thevandavakkam et al., 2010), trong khi QUIN là chất chủ vận thụ thể N-methyl-D-aspartate (NMDA) excitotoxin (Schwarcz et al., 1983; Stone and Perkins, 1981). KYNA, mặt khác, có đặc tính bảo vệ thần kinh dùng làm chất đối kháng thụ thể axit amin kích thích và thu dọn gốc tự do (Carpenedo et al., 2001; Foster et al., 1984; Goda et al., 1999; Vecsei and Beal, 1990). Sự thay đổi các mức nồng độ kynurenin có thể làm thay đổi điều kiện cân bằng bệnh lý. Khả năng tác động đến sự chuyển hóa hướng đến nhánh bảo vệ thần kinh của con đường kynurenin, nghĩa là hướng đến sự tổng hợp axit kynurenic (KYNA), có thể là một lựa chọn trong việc phòng tránh bệnh thoái hóa thần kinh.

Trong CNS, con đường kynurenin có mặt để thay đổi độ lớn của hầu hết các loại tế bào, thâm thấu đại thực bào, vi đệm thần kinh hoạt hóa và tế bào thần kinh có danh mục hoàn chỉnh các enzym của con đường kynurenin. Mặt khác, tế bào hình sao và tế bào thần kinh đệm ít gai bảo vệ thần kinh thiếu enzym, kynurenin 3-monooxygenaza (KMO) và IDO tương ứng, và không có khả năng tổng hợp excitotoxin, axit quinolinic (QUIN) (Guillemin et al., 2000; Lim et al., 2007). TDO được biểu hiện ở lượng thấp trong não, và gây ra bởi TRP hoặc corticosteroid (Salter and Pogson 1985; Miller et al., 2004).

Vai trò của TDO và IDO trong việc phát sinh một số rối loạn CNS cũng như vai trò của TDO trong việc kiểm soát các mức Trp toàn thân, chất ức chế IDO và/hoặc TDO có thể được sử dụng để cải thiện kết quả ở bệnh nhân mắc nhiều bệnh CNS và bệnh thoái hóa thần kinh khác nhau.

Xơ cứng teo cơ một bên

Xơ cứng teo cơ một bên (Amyotrophic lateral sclerosis - ALS), hoặc bệnh Lou Gehrig, là bệnh tiến triển và bệnh thoái hóa thần kinh nặng hướng đích hệ vận động. ALS dẫn đến sự tấn công chọn lọc và phá hủy tế bào thần kinh vận động trong vỏ não vận động, cuống phổi và tủy sống.

Mặc dù nhiều cơ chế có vẻ phù hợp để góp phần vào ALS, nhưng con đường kynurenin hoạt hóa trong khi xuất hiện viêm thần kinh là yếu tố góp thêm. Viêm ban đầu có thể gây ra tổn thương không đến mức chết người cho tế bào thần kinh vận động của cá thể có thành phần gen dễ bị tổn thương, kết quả là bắt đầu quá trình viêm tiến triển mà hoạt hóa vi đệm thần kinh để sản xuất chất chuyển hóa kynurenin gây độc thần kinh làm phá hủy tiếp tế bào thần kinh vận động.

Ở não và tủy sống của bệnh nhân ALS, lượng lớn vi đệm thần kinh hoạt hóa, tế bào hình sao hoạt động, tế bào T và xâm nhập đại thực bào được quan sát thấy (Graves et al., 2004; Henkel et al., 2004). Các tế bào này giải phóng chất trung gian gây viêm và gây độc thần kinh, trong số IFN- γ khác, thì tác nhân cảm ứng IDO hiệu quả nhất (McGeer and McGeer 2002). Sự biểu hiện IDO của tế bào thần kinh và vi đệm thần kinh tăng lên ở ALS vỏ não vận động và tủy sống (Chen et al., 2010). Được dự định là việc giải phóng chất có hoạt tính miễn dịch hoạt hóa enzym giới hạn tốc độ của KP, IDO, sinh ra các chất chuyển hóa như độc tố thần kinh QUIN. Do đó, việc ức chế IDO làm giảm sự tổng hợp QUIN gây độc thần kinh, được ám chỉ rõ ràng trong nguồn gây bệnh ALS.

Bệnh Huntington

Bệnh Huntington (HD) là rối loạn thoái hóa thần kinh do gen trội gây ra bằng cách mở rộng CAG lặp lại trong gen huntingtin (htt). Bệnh nhân mắc bệnh HD thể hiện loạn chức năng vận động tiến triển đặc trưng bởi sự bất thường của các động

tác tự chủ và không tự chủ (rối loạn vận động) và bệnh tâm thần và rối loạn nhận thức. Trong cuộc sống, việc giám sát chất chuyển hóa trong con đường KYN tạo ra một số dấu hiệu sinh học liên quan đến số CAG lặp lại và mức độ nghiêm ngặt của rối loạn (Forrest et al., 2010). Mức QUIN rất cao sau khi chết được phát hiện nằm ở vùng thoái hóa thần kinh, trong khi tế bào thần kinh thể vân tiết chất dẫn truyền thần kinh glutamat, tại đó QUIN đóng vai trò làm excitotoxin, là nhóm chính bị tổn hại ở bệnh này. Quan trọng là, việc loại bỏ TDO trong mẫu ruồi giảm mức bệnh Huntington đã cải thiện sự thoái hóa thần kinh (Campesan et al., 2011).

Bệnh Alzheimer

Bệnh Alzheimer (AD) là rối loạn thoái hóa thần kinh do tuổi già đặc trưng bởi sự tổn hại tế bào thần kinh và chứng mất trí. Mô bệnh học của bệnh này được thể hiện bởi sự tích tụ β -amyloid ($A\beta$) nội bào và sau đó tạo thành các mảng viêm thần kinh cũng như có mặt các đám rối sợi thần kinh ở vùng não cụ thể kết hợp với học và ghi nhớ. Cơ chế bệnh lý của bệnh này vẫn gây tranh cãi, tuy nhiên, có bằng chứng cho rằng chất chuyển hóa KP có trong sự phát triển và tiến triển của AD.

Đã thể hiện rằng $A\beta$ (1-42) có thể hoạt hóa vi đệm thần kinh được nuôi cấy cơ bản và gây ra biểu hiện IDO (Guillemin et al., 2003; Walker et al., 2006). Hơn nữa, việc quá biểu hiện IDO và tăng sản sinh QUIN được quan sát thấy ở vi đệm thần kinh kết hợp với mảng amyloid trong não bệnh nhân AD (Guillemin et al., 2005). QUIN được thể hiện dẫn đến quá trình tau phosphoryl hóa quá mức ở tế bào thần kinh vỏ não của người (Rahman et al., 2009). Do đó, việc quá biểu hiện IDO và hoạt hóa quá mức KP ở vi đệm thần kinh được ám chỉ trong nguồn gây bệnh AD.

Cũng có bằng chứng cho rằng TDO liên quan đến bệnh Alzheimer. TDO được tăng cường điều chỉnh trong não bệnh nhân và mẫu chuột nhắt AD. Hơn nữa, TDO định vị đồng thời với axit quinolinic, đám rối sợi thần kinh-tau và chất lắng đọng dạng tinh bột ở vùng hải mã của bệnh nhân AD (Wu et al., 2013). Do đó, con đường kynurenin được hoạt hóa quá mức ở AD bằng cả TDO và IDO và có thể được bao gồm trong việc tạo thành đám rối sợi thần kinh và kết hợp với việc tạo thành mảng lão hóa.

Rối loạn tâm thần và đau

Hầu hết tryptophan được xử lý thông qua con đường kynurenin. Một tỷ lệ nhỏ tryptophan được xử lý bằng 5-HT và bằng melatonin, cả hai chất này đều là cơ chất đối với IDO. Đã được biết đến từ lâu rằng trong số các tác động khác thì tổn hao tryptophan cấp tính có thể bắt đầu giai đoạn suy nhược và tạo ra sự thay đổi hoàn toàn về tâm trạng ở mỗi cá thể khỏe mạnh. Sự quan sát này kết hợp với các lợi ích lâm sàng của dược chất serotonin để nâng cao tâm trạng và kích thích phát sinh tế bào thần kinh.

Tỷ lệ mắc bệnh đồng thời của các triệu chứng trầm cảm, liên quan đến con đường kynurenin ở bệnh viêm và liên kết xuất hiện giữa TDO và phản ứng căng thẳng liên quan đến glucocorticoid cũng đóng vai trò trong việc điều trị đau mạn tính (Stone and Darlington 2013).

Bệnh nhân mắc bệnh tâm thần phân liệt có mức KYN tăng cao ở cả CSF và mô não, đặc biệt là vỏ não trán. Mức này kết hợp với “tình trạng giảm hoạt động chức năng ở vùng trán (hypofrontality)” quan sát thấy ở bệnh tâm thần phân liệt. Thực vậy, loài gặm nhấm được điều trị bằng thuốc an thần thể hiện mức KYN ở trán giảm rõ rệt. Các thay đổi này được kết hợp với KMO và 3HAO giảm. Dẫn chứng là sự kết hợp giữa hiện tượng đa hình KMO, CSF KYN tăng cao và bệnh tâm thần phân liệt (Holtze et al., 2012). Dẫn đến có khả năng sử dụng con đường này làm chất thay thế cùng gốc và thuốc an thần.

Đau và trầm cảm là các rối loạn bệnh tật đồng thời thường gặp. Dược thể hiện là IDO1 đóng vai trò quan trọng đối với tỷ lệ mắc bệnh đồng thời. Các nghiên cứu gần đây đã thể hiện hoạt tính IDO được liên kết với (a) lượng serotonin và bệnh trầm cảm giảm (Dantzer et al., 2008; Sullivan et al., 1992) và (b) lượng kynurenin tăng và thay đổi tính dẻo thần kinh thông qua tác dụng của các dẫn xuất của nó như axit quinolinic trên thụ thể glutamat (Heyes et al., 1992).

Ở chuột cống, tình trạng trầm cảm do đau mạn tính và tăng cường điều chỉnh IDO ở vùng hải mã hai bên. Tăng cường điều chỉnh IDO dẫn đến tỷ lệ kynurenin/tryptophan tăng và tỷ lệ serotonin/tryptophan giảm ở vùng hải mã hai

bên. Hơn nữa, gen IDO tách ra hoặc ức chế được lý hoạt tính IDO ở vùng hải mã làm giảm cả tình trạng cảm thụ đau và trầm cảm (Kim et al., 2012).

Do xytokin tiền viêm kéo theo cả bệnh lý đau và trầm cảm, nên việc điều chỉnh IDO não bằng xytokin tiền viêm dùng làm liên kết cơ học tới hạn trong mối quan hệ về tỷ lệ mắc bệnh đau và trầm cảm đồng thời thông qua sự điều chỉnh chuyển hóa tryptophan.

Bệnh đa xơ cứng

Bệnh đa xơ cứng (MS) là bệnh tự miễn đặc trưng bởi tổn thương do viêm ở chất trắng của hệ thần kinh, bao gồm phản ứng miễn dịch cụ thể đối với mảng myelin dẫn đến viêm và tổn hại trực tiếp thần kinh (Trapp et al., 1999; Owens, 2003).

Việc tích tụ chất chuyển hóa kynurenin gây độc thần kinh gây ra do tác động của hệ miễn dịch liên quan đến nguồn gây bệnh MS. QUIN được phát hiện tăng cao có chọn lọc ở tủy sống của chuột cống có EAE, mẫu động vật tự miễn của MS (Flanagan et al., 1995). Căn nguyên của việc QUIN tăng trong EAE được cho là do đại thực bào. QUIN là chất khởi đầu peroxy hóa lipid và các mức QUIN gần myelin cục bộ cao có thể góp phần làm mất myelin trong EAE và có thể là MS.

Interferon beta 1b (IFN- β 1b) tạo ra sự chuyển hóa KP trong đại thực bào ở các nồng độ so sánh được với các nồng độ đã phát hiện thấy trong huyết thanh của bệnh nhân được điều trị bằng IFN-b, có thể là yếu tố giới hạn hiệu quả của nó trong việc điều trị MS (Guillemin et al., 2001). Sau khi dùng IFN- β , các mức kynurenin tăng lên và tỷ lệ kynurenin/tryptophan được phát hiện thấy trong huyết tương của bệnh nhân MS được tiêm IFN-b so với đối tượng khỏe mạnh cần phải đưa IDO vào bằng IFN- β (Amirkhani et al., 2005). IFN- β 1b, dẫn đến việc sản xuất QUIN ở các nồng độ đủ để làm xáo trộn khả năng của tế bào thần kinh dạng nhánh để hợp thành tín hiệu mới đến và giết tế bào thần kinh đệm ít gai (Cammer 2001). Ở bệnh nhân được điều trị bằng IFN- β 1b, sự phong bế đồng thời của KP với chất ức chế IDO/TDO có thể nâng cao hiệu quả của IFN- β 1b.

Bệnh Parkinson

Bệnh Parkinson (PD) là rối loạn thoái hóa thần kinh thông thường đặc trưng bởi sự mất tế bào thần kinh sinh dopamin và viêm thần kinh định vị.

Bệnh Parkinson kết hợp với tác động mạn tính của vi đệm thần kinh (Gao and Hong, 2008). Tác động vi đệm thần kinh giải phóng chất gây độc thần kinh bao gồm các loại oxy hoạt động (reactive oxy species - ROS) và xytokin tiền viêm như INF- γ (Block et al., 2007), chất hoạt hóa KP hiệu quả thông qua việc tạo biểu hiện IDO. KP trong vi đệm thần kinh hoạt hóa dẫn đến tăng cường điều chỉnh 3HK và QUIN. 3HK là độc hại chủ yếu dẫn đến chuyển hóa thành ROS (Okuda et al., 1998). Tác động kết hợp của excitotoxin qua trung gian thụ thể ROS và NMDA gây ra bởi QUIN góp phần làm loạn chức năng thần kinh và gây chết (Braidý et al., 2009; Stone and Perkins, 1981). Tuy nhiên, axit picolinic (PIC) được tạo ra thông qua sự hoạt hóa KP ở tế bào thần kinh, có khả năng bảo vệ tế bào thần kinh chống lại độc tính tế bào thần kinh gây ra bởi QUIN, là chất chủ vận NMDA (Jhamandas et al., 1990). Vi đệm thần kinh có thể trở nên quá hoạt tính, do chất trung gian tiền viêm và kích thích làm chết tế bào thần kinh và tạo ra chu kỳ kéo dài mãi của vi đệm thần kinh hoạt hóa vi thần kinh đệm khác. Vi thần kinh đệm dư thừa sẽ gây độc tế bào thần kinh với tế bào thần kinh lân cận và dẫn đến làm chết tế bào thần kinh, góp phần phát triển bệnh Parkinson. (Zinger et al 2011):

Do đó, PD kết hợp với sự mất cân bằng giữa hai nhánh chính của KP trong não. Việc tổng hợp KYNA bằng tế bào hình sao làm giảm và đồng thời, làm tăng sự sản sinh QUIN từ vi đệm thần kinh.

HIV

Bệnh nhân HIV, đặc biệt là bệnh nhân mắc chứng mất trí do HIV (Kandaneeratchi & Brew 2012), thường có mức KYN tăng cao đáng kể trong CSF. Các mức này liên quan trực tiếp đến việc phát triển của sự giảm sút thần kinh nhận thức và thường có mặt các triệu chứng loạn thần kinh (Stone & Darlington 2013).

Bệnh ung thư

Rõ ràng là các khối u có thể tạo khả năng dung nạp với kháng nguyên riêng của chúng. Hiện tượng dị hóa tryptophan ở bệnh ung thư dần được công nhận là yếu tố môi trường vi mô ức chế phản ứng miễn dịch kháng khối u. Việc làm tiêu tan chất dị hóa tryptophan và tích tụ chất dị hóa tryptophan ức chế miễn dịch như kynurenin tạo ra môi trường ức chế miễn dịch trong khối u và trong hạch bạch huyết dẫn lưu khối u bằng cách gây suy nhược tế bào T và gây chết tế bào theo chương trình. Sự ức chế miễn dịch này trong môi trường vi mô khối u có thể giúp cho bệnh ung thư tránh khỏi phản ứng miễn dịch và tăng tình trạng nổi u ung thư (xem trong tài liệu Adam et al., 2012).

Gần đây, cả TDO và IDO đều liên quan đến sự phát triển khối u. TDO hoặc IDO riêng rẽ được phát hiện là quá biểu hiện ở các bệnh ung thư khác nhau, hơn nữa, một số bệnh ung thư biểu hiện cả TDO và IDO. Hiệu quả ức chế miễn dịch qua trung gian TDO và IDO thông qua cơ chế Trp với kynurenin, kích hoạt tín hiệu xuôi dòng thông qua GCN2, mTOR và AHR có thể ảnh hưởng đến sự biệt hóa và tăng sinh tế bào T. Ngoài ra, biểu hiện IDO bởi tế bào dạng nhánh được hoạt hóa có thể dùng để hoạt hóa tế bào T điều tiết (Tregs) và ức chế tế bào CD8⁺ T tác động đặc hiệu khối u, nhờ đó tạo thành cơ chế để hệ miễn dịch có thể giới hạn khả năng phản ứng tế bào lympho quá mức (xem trong tài liệu Platten et al., 2012).

IDO

Biểu hiện IDO tăng được thể hiện là triệu chứng độc lập thay đổi để làm giảm sự sống sót ở bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), ung thư phổi tế bào nhỏ, khối u ác tính, ung thư buồng trứng, đại trực tràng, ung thư tuyến tụy, và ung thư nội mạc tử cung (Okamoto et al., 2005; Ino et al., 2006). Thực vậy, huyết thanh của bệnh nhân ung thư có tỷ lệ kynurenin/tryptophan cao hơn huyết thanh của tình nguyện viên thông thường (Liu et al., 2010; Weinlich et al., 2007; Huang et al., 2002). Mức biểu hiện IDO cũng được thể hiện tương quan với số tế bào lympho xâm nhập khối u ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư đại trực tràng (Brandacher et al., 2006).

Trong các mẫu cận lâm sàng, việc chuyển nạp tế bào khối u gây miễn dịch với IDO tái tổ hợp ngăn ngừa sự thải loại ở chuột nhắt (Uyttenhove et al., 2003). Trong khi đó, việc loại bỏ biểu hiện IDO dẫn đến làm giảm tỷ lệ mắc và phát triển của bệnh u nhú da tiền ác tính gây ra bởi 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (Muller et al., 2008). Hơn nữa, việc ức chế IDO làm chậm sự phát triển khối u và phục hồi sự miễn dịch kháng khối u (Koblish et al., 2010) và việc ức chế IDO hỗ trợ cho chất độc hại tế bào, vacxin và xytokin tạo ra hoạt tính kháng khối u hiệu quả (Uyttenhove et al., 2003; Muller et al., 2005; Zeng et al., 2009).

TDO

TDO chủ yếu được biểu hiện ở gan và điều chỉnh nồng độ Trp toàn thân, tuy nhiên, TDO được phát hiện là thường xuyên hoạt hóa và về mặt cấu trúc được biểu hiện trong tế bào u thần kinh đệm. TDO có nguồn gốc KYN được thể hiện để ức chế phản ứng miễn dịch kháng khối u và đẩy mạnh sự tồn tại và tính di động của tế bào khối u thông qua AhR theo cách tự tiết (Opitz et al., 2011). Cũng thể hiện rằng TDO tăng lên ở bệnh ung thư biểu mô tế bào gan ở người và lác đác phát hiện thấy ở các bệnh ung thư khác. Ở mẫu cận lâm sàng, việc biểu hiện TDO ngăn ngừa sự thải ghép khối u ở chuột đã được chứng ngừa trước. Việc dùng chất ức chế TDO toàn thân, LM10, làm phục hồi khả năng thải loại khối u biểu hiện TDO của chuột nhắt (Pilotte et al., 2012).

Do đó, các chất ức chế TDO hoặc IDO có thể có hiệu quả điều trị trong khoảng rộng trong việc điều trị bệnh ung thư. Các chất ức chế kép phong bế cả TDO và IDO có thể chứng minh được hiệu quả lâm sàng được nâng cao bằng cách tạo đích cả hai enzym chuyển hóa Trp then chốt và cũng điều trị cho phần lớn bệnh nhân: trong loạt 104 dòng khối u ở người thuộc các loại nghiên cứu mô khác nhau, 20 khối u chỉ biểu hiện TDO, 17 khối u chỉ biểu hiện IDO và 16 khối u biểu hiện cả hai. Do đó, việc tạo đích cả IDO và TDO cho phép đạt 51% khối u thay vì 32% đối với riêng IDO1 hoặc 35% đối với riêng TDO (Pilotte et al., 2012). Hơn nữa, vai trò của TDO trong việc kiểm soát các mức Trp toàn thân, các chất ức chế TDO cũng có thể được sử dụng để nâng cao hiệu quả ở bệnh nhân mắc bệnh ung thư hoặc bệnh về khối u mà không biểu hiện TDO.

Việc ức chế IDO và/hoặc TDO sẽ làm giảm đột ngột các mức kynurenin, làm giảm sự kìm hãm ở hệ thống miễn dịch, cho phép hệ miễn dịch tấn công và loại bỏ các khối u. Trong khi đó, có bằng chứng cho rằng chất ức chế TDO/IDO là hữu dụng làm một chất độc lập, các chất ức chế thuộc loại này đặc biệt hiệu quả khi sử dụng kết hợp với các liệu pháp miễn dịch điều trị bệnh ung thư khác. Trên thực tế, việc tăng cường điều chỉnh sự biểu hiện IDO được nhận biết khi các khối u tăng lên kháng lại kháng thể phong bế CTLA-4 ipilimumab. Ipilimumab phong bế phân tử đồng kích thích CTLA-4, làm cho các tế bào T đặc hiệu khối u được giữ ở trạng thái hoạt động. Chuột tách IDO được điều trị bằng kháng thể kháng CTLA-4 chứng minh được việc tăng trưởng khối u ác tính B16 chậm đáng kể và tăng sự sống sót nói chung khi so sánh với chuột nhất kiểu đại. Cũng vậy, sự phong bế CTLA-4 hỗ trợ mạnh mẽ cho các chất ức chế IDO để làm trung gian loại bỏ khối u. Số liệu tương tự cũng đã được báo cáo đối với các chất ức chế IDO kết hợp với các kháng thể kháng PD1 và kháng PDL-1 (Holmggaard et al., 2013).

Tác nhân mà tác động đến môi trường ức chế miễn dịch cũng có thể phù hợp với liệu pháp tế bào T thụ thể kháng nguyên khảm (CAR-T) làm tăng hiệu quả và đáp ứng ở bệnh nhân.

Các bệnh khác

Mặc dù các tác dụng này là kế hoạch phòng để đối phó với sự lây nhiễm và viêm, nhưng chúng có thể có các kết quả ngoài dự tính do kynurenin tạo ra trong khi phân hủy tryptophan qua trung gian IDO và TDO có thể biến đổi protein về mặt hóa học và được thể hiện là độc hại tế bào (Morita et al., 2001; Okuda et al., 1998). Ở bệnh tim mạch vành, tác động viêm và miễn dịch được kết hợp với các mức kynurenin trong máu tăng (Wirleitner et al., 2003) có thể thông qua tác động của IDO qua trung gian interferon- γ . Trong thử nghiệm về suy thận mạn tính, tác động của IDO dẫn đến các mức kynurenin trong máu tăng (Tankiewicz et al., 2003), và ở bệnh nhân tăng ure máu, protein biến đổi kynurenin có mặt trong nước tiểu (Sala et al., 2004). Ngoài ra, biểu hiện IDO ở thận có thể có hại khi bị viêm, bởi vì nó làm tăng tổn thương tế bào ống thận.

Không may là, sự gây mê nói chung làm giả nhiều tác động gây căng thẳng và viêm. Loạn chức năng nhận thức sau gây mê thường liên quan đến các di chứng này. Gần đây, các thiếu hụt này được thể hiện liên quan đến sự thay đổi về chất đánh dấu con đường kynurenin, nhưng không phải là xytokin, sau phẫu thuật tim và ở bệnh nhân đột quỵ đã hồi phục (Stone and Darlington 2013).

Bệnh đục thủy tinh thể

Bệnh đục thủy tinh thể là sự vẩn đục của thủy tinh thể bên trong mắt dẫn đến làm giảm thị lực. Các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra rằng về mặt hóa học kynurenin có thể làm thay đổi cấu trúc protein trong thủy tinh thể của người dẫn đến tạo thành bệnh đục thủy tinh thể. Trong thủy tinh thể của người, hoạt tính IDO có mặt chủ yếu ở biểu mô phía trước (Takikawa et al., 1999). Một số kynurenin, như kynurenin (KYN), 3-hydroxykynurenin (3OHKYN), và 3-hydroxykynurenin glucosit (3OHKG) được tìm thấy trong thủy tinh thể; tại đó chúng được hiểu là để bảo vệ võng mạc bằng cách hấp thụ ánh sáng UV và do đó thường được đề cập đến ở dạng bộ lọc UV. Tuy nhiên, một số nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng kynurenin dễ bị khử amin và oxy hóa để tạo thành các keton không no ở vị trí α,β mà phản ứng về mặt hóa học và làm biến đổi protein thủy tinh thể (Taylor et al., 2002). Sự biến đổi qua trung gian kynurenin có thể góp phần vào việc làm biến đổi protein thủy tinh thể khi về già và gây đục thủy tinh thể. Chúng cũng làm giảm chức năng chaperon của α -crystallin, là cần thiết để giữ độ trong suốt của thủy tinh thể.

Các dòng chuột chuyển gen mà quá biểu hiện IDO ở người có thủy tinh thể đã bị đục thủy tinh thể cả hai bên ở 3 tháng tuổi. Đã chứng minh được rằng việc sản xuất kynurenin qua trung gian IDO dẫn đến các khiếm khuyết trong sự biệt hóa tế bào sợi và cơ chế gây chết tế bào theo chương trình (Mailankot et al., 2009). Do đó, việc ức chế IDO có thể làm chậm tiến triển của bệnh đục thủy tinh thể.

Sức khỏe sinh sản phụ nữ

Bệnh lạc nội mạc tử cung

Bệnh lạc nội mạc tử cung, có nội mạc tử cung ở bên ngoài buồng tử cung, là rối loạn phụ khoa thông thường, gây đau bụng, giao hợp đau và vô sinh. Biểu hiện

IDO tại vị trí nội mạc tử cung bình thường của phụ nữ mắc bệnh lạc nội mạc tử cung được phát hiện bằng phép phân tích microarray là cao hơn (Burney et al., 2007 và Aghajanova et al., 2011). Hơn nữa, IDO làm gia tăng sự tồn tại và xâm nhập của tế bào cơ chất màng trong tử cung (Mei et al., 2013). Do đó, chất ức chế IDO/TDO có thể được sử dụng để điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung.

Phương pháp tránh thụ thai và sảy thai

Quy trình cấy phôi cần có kỹ thuật để tránh thai ghép cùng loại; và dung nạp ghép cùng loại phôi thai là kỹ thuật quan trọng để giữ thai kỳ. Các tế bào biểu hiện IDO ở bề mặt chung thai nhi-mẹ bảo vệ thai dị ghép khỏi sự thải loại gây chết bằng phản ứng miễn dịch của mẹ. Sự ức chế IDO bằng cách cho chuột mang thai phôi nhiễm 1-metyl-tryptophan gây thải loại qua trung gian tế bào T của quá trình thụ thai dị ghép, trong khi quá trình thụ thai cùng loại không bị ảnh hưởng; điều này cho thấy biểu hiện IDO ở bề mặt chung thai nhi-mẹ là cần thiết để tránh sự thải ghép cùng loại phôi thai (Munn et al., 1998). Dấu hiệu này cho thấy việc sản xuất IDO và chức năng bình thường ở bề mặt chung thai nhi-mẹ có thể đóng vai trò nổi bật trong thai kỳ (Durr and Kindler., 2013). Do đó, chất ức chế IDO/TDO có thể được sử dụng làm chất tránh thai hoặc chất gây sảy thai.

Về cơ bản, tác giả sáng chế đã xác định rằng lý do căn bản để tồn tại tác dụng điều trị của được chất là phong bế hoạt tính của TDO và/hoặc IDO, trong điều trị bệnh, tình trạng và rối loạn nêu trên.

WO 2012/084971 bộc lộ các hợp chất tương tự các hợp chất dự tính, nhưng không có nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy không giống như phân tử thể R⁶ trong các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất này được bộc lộ ở dạng chất kháng khuẩn trực tiếp. Việc ức chế IDO và TDO không được nêu, và không nêu rằng các hợp chất có hoạt tính ức chế TDO hoặc IDO, hoặc được lý kết hợp với cơ chế TDO hoặc IDO.

WO 94/19321 và WO 2014/009794 mô tả hợp chất để điều trị HIV. Một số hợp chất là tương tự các hợp chất dự tính, còn trong WO 94/19321 nêu các chất ức chế transcriptaza ngược, trong khi WO 2014/009794 bộc lộ kháng virut. Việc ức

chếIDO và TDO không được nêu, và không nêu rằng các hợp chất có hoạt tính ức chế TDO hoặcIDO, hoặc được lý kết hợp với cơ chế TDO hoặcIDO.

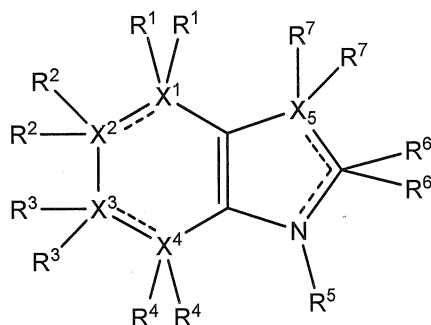
WO 2008/002674 và WO 03/035621 bộc lộ chất ức chế protein kinaza và phosphataza, có thể được dùng không kể những chất khác trong việc điều trị bệnh ung thư. Một số hợp chất này là giống với các hợp chất đã được nghiên cứu bởi các tác giả sáng chế, nhưng sự ức chếIDO và TDO không được nêu, và không thể hiện là các hợp chất có hoạt tính ức chế TDO hoặcIDO, hoặc được lý học kết hợp với cơ chế TDO hoặcIDO, nghĩa là loại bỏ sự tiêu tan tryptophan/sản sinh kynurenin, kết hợp với việc gia tăng sự tăng sinh tế bào T và phản ứng miễn dịch khối u.

Trước đó, Dolusic *et al.* đã thử nghiệm các hợp chất indol để xác định hoạt tính ức chếIDO của chúng (European Journal of Medicinal Chemistry 46 (2011) 3058-3065; Bioorganic and Medicinal Chemistry, Vol.19(4), 2011, pp1550-1561). Nghiên cứu này xác định rằng một số hợp chất indol nhất định có phần tử thể keton ở vị trí 2 có thể là chất ức chếIDO hữu dụng. Tuy nhiên, hoạt tính của các hợp chất này được xác định là tốt nhất ở phần rìa. Đã kết luận là hợp chất amit thuộc loại mà các tác giả sáng chế đã nghiên cứu không phải là chất ức chế hữu hiệu so với hợp chất keton. Tuy nhiên, các tác giả sáng chế cho rằng Dolusic *et al.* đã hiểu sai về các hợp chất amit này ở chỗ một số hợp chất carbonyl nhất định với các nguyên tử khác loại liền kề có hoạt tính cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các chất ức chế TDO hoặcIDO, và cụ thể là chất ức chế TDO vàIDO để sử dụng trong y học. Mục đích khác của sáng chế là đề xuất dược phẩm chứa các chất ức chế này, và cụ thể là đề xuất hợp chất và dược phẩm để điều trị bệnh ung thư, tình trạng viêm, bệnh lây nhiễm, bệnh hoặc rối loạn hệ thần kinh trung ương và các bệnh, tình trạng và rối loạn khác. Sáng chế còn đề xuất phương pháp tổng hợp các hợp chất này.

Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất ức chế tryptophan-2,3-dioxygenaza (TDO) và/hoặc indolamin-2,3-dioxygenaza (IDO) để sử dụng trong y học, hợp chất này có công thức sau:



trong đó X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , và X^5 có thể là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ C, N và O; mỗi nguyên tử có đường nét đứt có thể độc lập có liên kết đôi hoặc liên kết đơn, với điều kiện hóa trị ở mỗi nguyên tử được giữ nguyên; mỗi nhóm R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^7 có thể có mặt hoặc không có mặt và có thể là giống hoặc khác nhau và được chọn từ H và nhóm hữu cơ được thế hoặc không được thế, với điều kiện số nhóm R có mặt sao cho hóa trị của X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , và X^5 được giữ nguyên; một hoặc hai nhóm R^6 có thể có mặt và được chọn từ H và nhóm hữu cơ được thế hoặc không được thế, với điều kiện số nhóm R^6 có mặt sao cho hóa trị của nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào được giữ nguyên, và với điều kiện ít nhất một R^6 là nhóm hữu cơ chứa nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy (tốt hơn là nhóm carbonyl hoặc nhóm sulphonyl) ở vị trí α , β , hoặc γ của nguyên tử cacbon mà R^6 gắn kết và trong đó nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy cũng liên kết với nguyên tử khác loại.

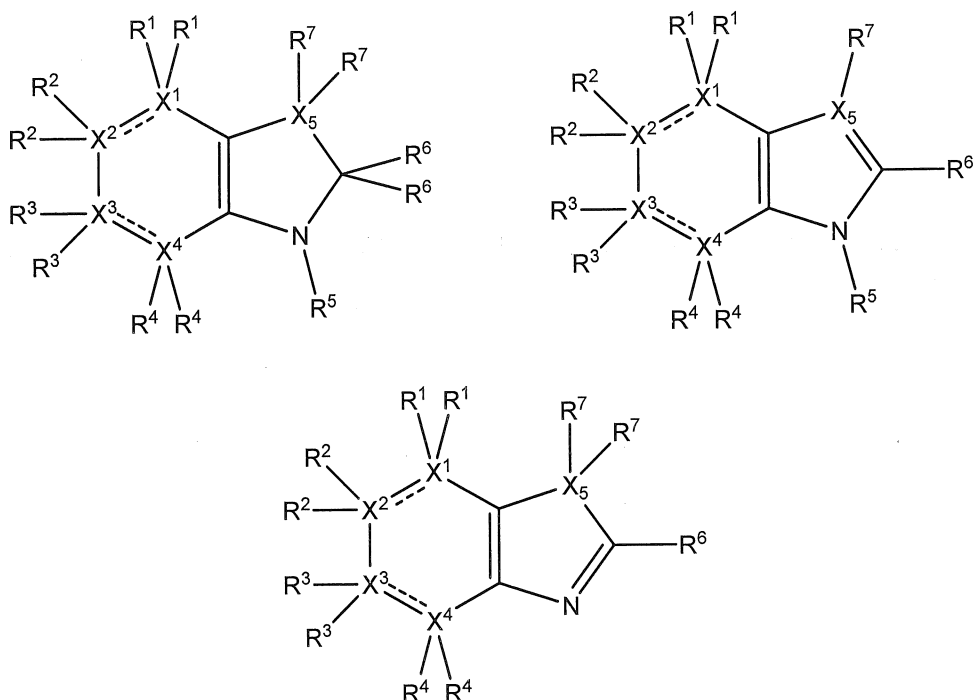
Trong phạm vi sáng chế, đường nét đứt giữa hai nguyên tử chỉ ra sự có mặt có thể có của liên kết khác. Trong trường hợp này, hai nguyên tử không chỉ được liên kết bằng đường nét liền, mà còn có đường nét đứt, nên các nguyên tử này có ít nhất một liên kết đơn, nhưng có thể có liên kết đôi trong một số trường hợp. Do đó, trong các trường hợp này, mỗi nguyên tử có đường nét đứt có thể độc lập có liên kết đôi hoặc liên kết đơn, với điều kiện hóa trị ở mỗi nguyên tử được giữ nguyên. Trong trường hợp chỉ có đường nét đứt nối hai nguyên tử, thì các nguyên tử này có thể không trực tiếp liên kết trong một số trường hợp, hoặc trong các trường hợp khác có thể được liên kết bằng liên kết đơn.

Mô tả chi tiết sáng chế

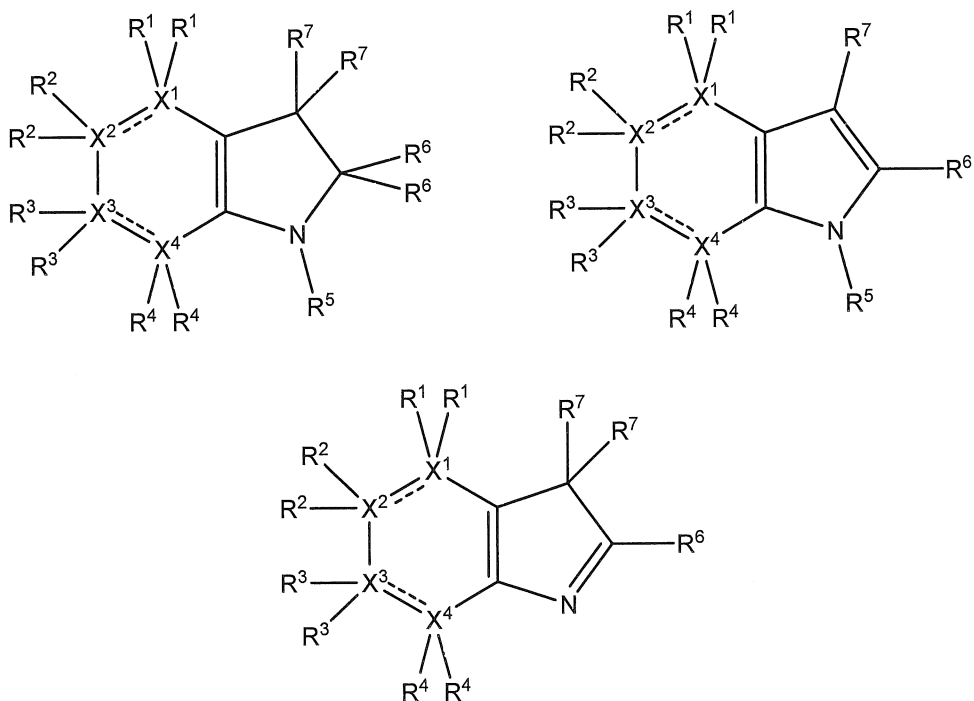
Trong công thức ở đây, tất cả các dạng hồ biến của hệ vòng (bao gồm dạng hồ biến của vòng 6 cạnh và dạng hồ biến của vòng 5 cạnh) cũng được bao gồm.

Trong phạm vi sáng chế, nguyên tử khác loại là nguyên tử mà không phải là nguyên tử cacbon. Theo các phương án điển hình, nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, S, P, B hoặc Si, hoặc điển hình hơn được chọn từ N, O và S.

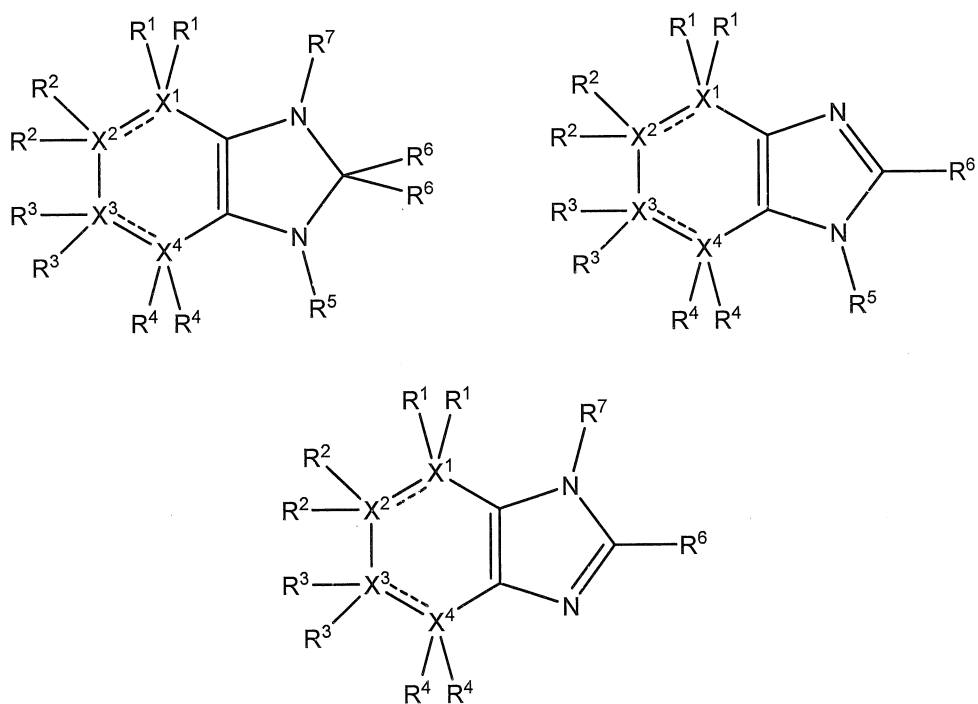
Do đó, hợp chất này có thể có một trong số các công thức sau:



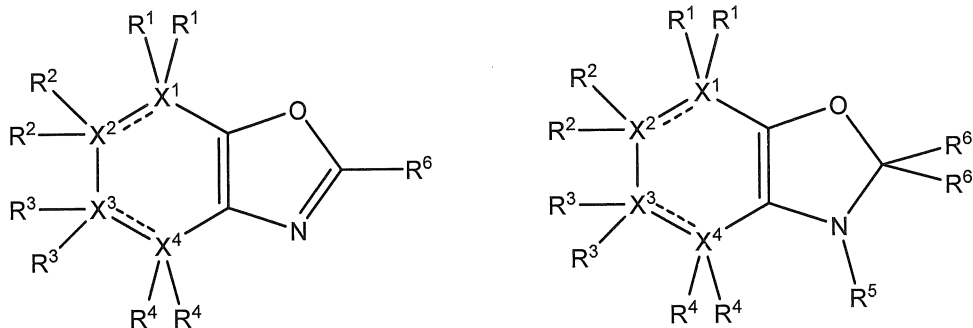
Theo một số phương án được ưu tiên hơn, X⁵ là C, trong đó các hợp chất có một trong số các công thức sau:



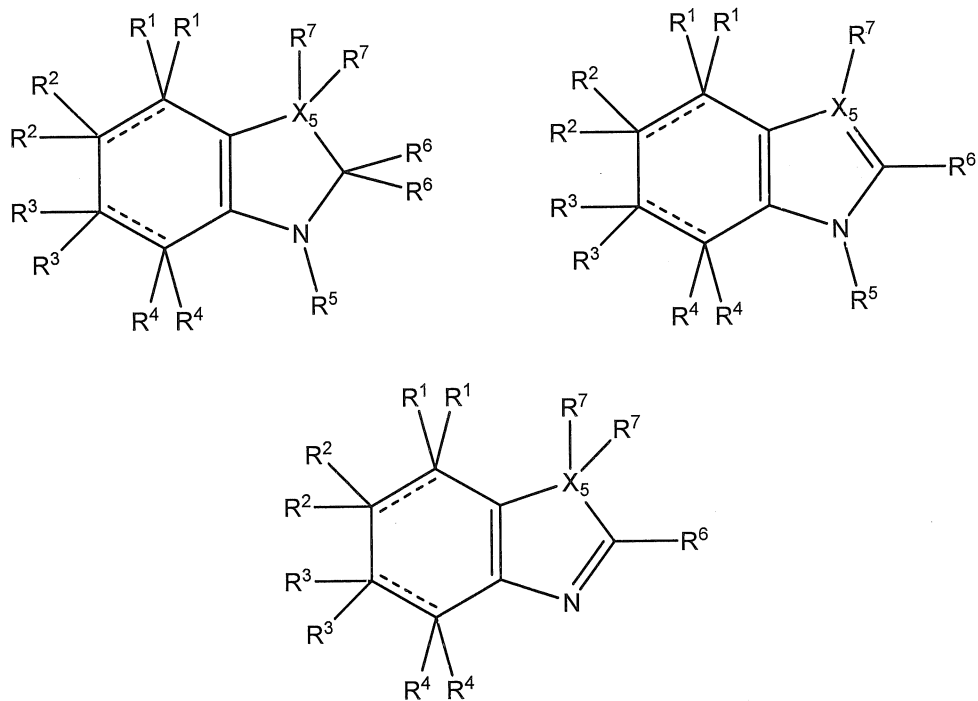
Theo các phương án khác, X⁵ là N, trong đó các hợp chất có một trong số các công thức sau:



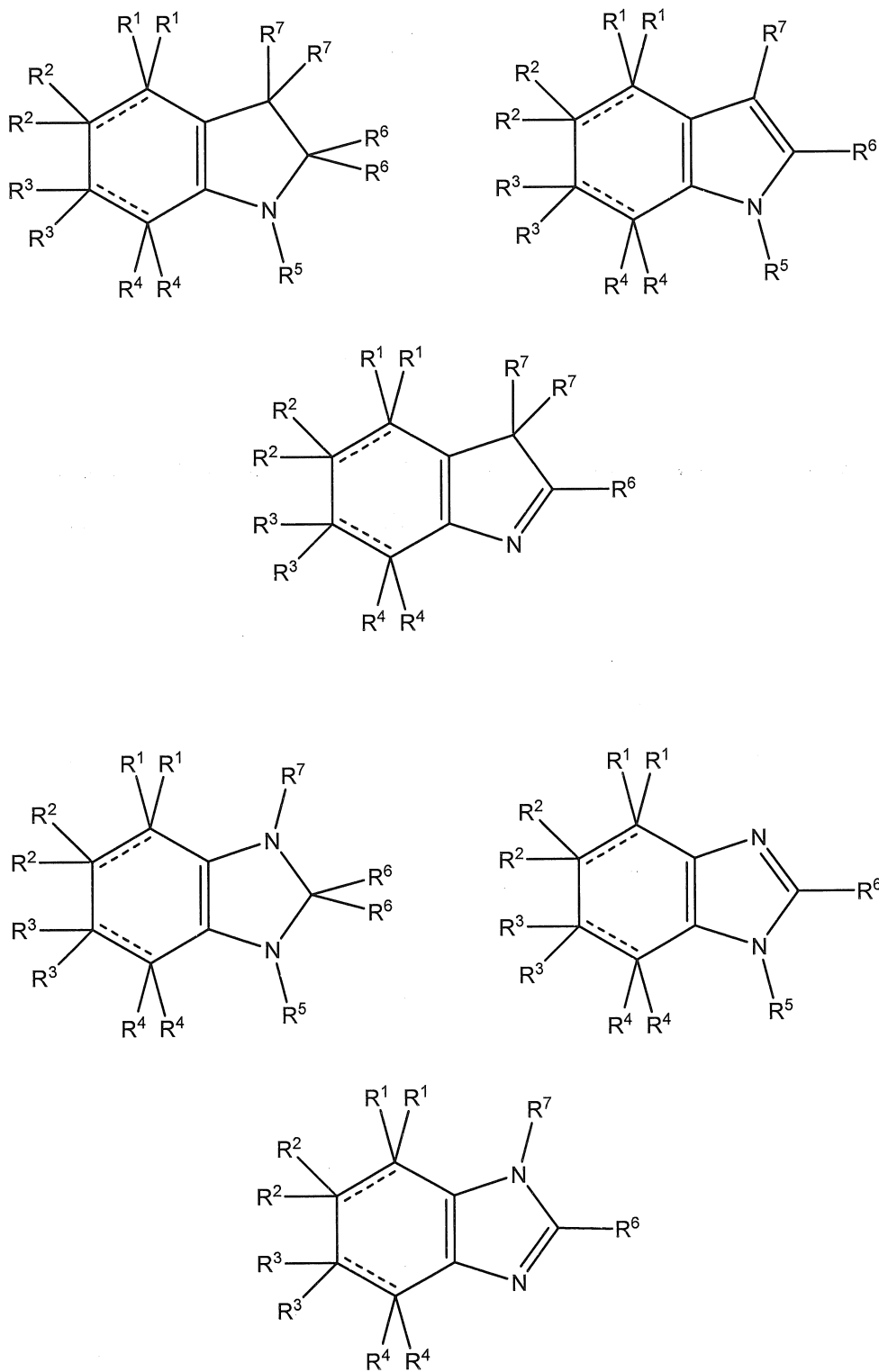
Theo các phương án khác, X^5 là O, trong đó các hợp chất có một trong số các công thức sau:

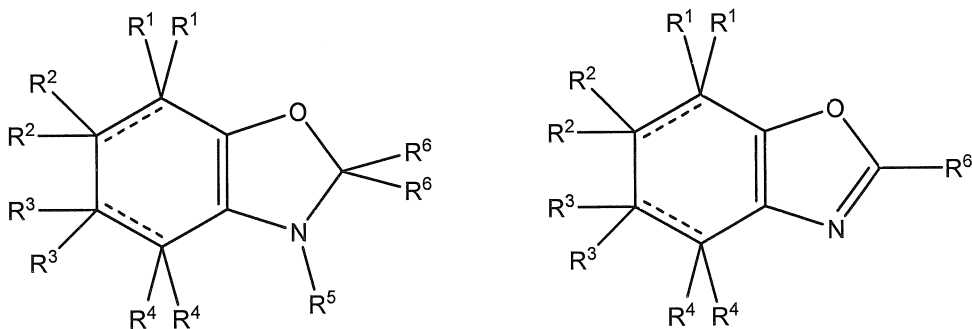


Trong các hợp chất theo sáng chế, điển hình là nhóm X^1 , X^2 , X^3 , và/hoặc X^4 là C, trong đó các hợp chất có một trong số các công thức sau:



Trong các công thức này, X^5 có thể là C, N hoặc O (tốt hơn là C) như nêu trên, sao cho các hợp chất có công thức sau:





Theo một số phương án nhất định được thể hiện bởi tất cả cấu trúc nêu trên, nếu R^1 và R^4 đều là H, hoặc R^1 và R^4 đều không phải là H, hoặc R^1 không phải là H và R^4 là H, hoặc R^4 không phải là H và R^1 là H. Ngoài ra, theo một số phương án nhất định thì R^7 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R^5 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định, thì R^2 và R^3 đều là H, hoặc R^2 và R^3 đều không phải là H, hoặc R^2 không phải là H và R^3 là H, hoặc R^3 không phải là H và R^2 là H.

Trong phạm vi sáng chế, duy trì hóa trị nghĩa là đảm bảo rằng nguyên tử có hóa trị bình thường của nó (thường là phổ biến nhất) trong hợp chất hữu cơ (nghĩa là, 2 đối với oxy, 3 đối với nitơ và 4 đối với cacbon). Nguyên tử nitơ có thể, trong một số trường hợp, có 4 liên kết, nhưng trong các trường hợp này chúng thường có điện tích dương sao cho hợp chất này có thể có ion trái dấu. Các hợp chất này cũng là một phần của sáng chế, và trong các trường hợp này, do tích điện dương, nên rõ ràng là nguyên tử nitơ vẫn giữ hóa trị thông thường của nó là 3. Để tránh nhầm lẫn, trong đó số nhóm R có thể thay đổi theo sự lựa chọn nhóm X, nó có thể thay đổi như sau.

Mỗi R^1 có thể là giống hoặc khác nhau, với điều kiện: R^1 không có mặt khi X^1 là O; R^1 không có mặt khi X^1 là N và được liên kết đôi với nguyên tử vòng; một R^1 có mặt khi X^1 là N và không liên kết đôi với nguyên tử vòng; một R^1 có mặt khi X^1 là C và được liên kết đôi với nguyên tử vòng; và hai R^1 có mặt khi X^1 là C và

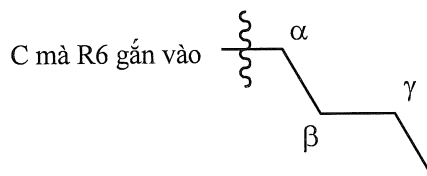
không liên kết đôi với nguyên tử vòng. Tốt hơn là R^1 (hoặc cả hai R^1 nếu có hai nhóm này) là H.

Mỗi R^2 có thể là giống hoặc khác nhau, với điều kiện: R^2 không có mặt khi X^2 là O; R^2 không có mặt khi X^2 là N và được liên kết đôi với nguyên tử vòng; một R^2 có mặt khi X^2 là N và không liên kết đôi với nguyên tử vòng; một R^2 có mặt khi X^2 là C và được liên kết đôi với nguyên tử vòng; và hai R^2 có mặt khi X^2 là C và không liên kết đôi với nguyên tử vòng. Mỗi R^3 có thể là giống hoặc khác nhau, với điều kiện: R^3 không có mặt khi X^3 là O; R^3 không có mặt khi X^3 là N và được liên kết đôi với nguyên tử vòng; một R^3 có mặt khi X^3 là N và không liên kết đôi với nguyên tử vòng; một R^3 có mặt khi X^3 là C và được liên kết đôi với nguyên tử vòng; và hai R^3 có mặt khi X^3 là C và không liên kết đôi với nguyên tử vòng. Tốt hơn là, một trong số R^2 và R^3 (hoặc, nếu thích hợp một trong số hai R^2 hoặc một trong số hai R^3) không phải là H.

Mỗi R^4 có thể là giống hoặc khác nhau, với điều kiện: R^4 không có mặt khi X^4 là O; R^4 không có mặt khi X^4 là N và được liên kết đôi với nguyên tử vòng; một R^4 có mặt khi X^4 là N và không liên kết đôi với nguyên tử vòng; một R^4 có mặt khi X^4 là C và được liên kết đôi với nguyên tử vòng; và hai R^4 có mặt khi X^4 là C và không liên kết đôi với nguyên tử vòng. Tốt hơn là R^4 (hoặc cả hai R^4 nếu có hai nhóm này) là H.

Mỗi R^6 có thể là giống hoặc khác nhau, với điều kiện hai R^6 có mặt khi cacbon mà chúng gắn kết không liên kết đôi với nguyên tử vòng, và một R^6 có mặt khi cacbon mà nó gắn kết được liên kết đôi với nguyên tử vòng. Nếu có hai nhóm R^6 , thì một nhóm có thể là H hoặc nhóm hữu cơ, trong khi nhóm kia là nhóm hữu cơ chứa nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy ở vị trí α , β , hoặc γ của nguyên tử cacbon mà R^6 gắn vào, như xác định ở trên. Khi có hai nhóm R^6 , tốt hơn là một trong số chúng là H. Trong tất cả các phương án nêu ở đây, ít nhất một R^6 chứa nhóm hữu cơ chứa nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy (tốt hơn là tạo thành nhóm carbonyl hoặc nhóm sulphonyl) ở vị trí α , β , hoặc γ của nguyên tử cacbon mà R^6 gắn vào. Trong phạm vi sáng chế này, thuật ngữ vị trí α , β , hoặc γ có nghĩa thông thường trong lĩnh vực hóa học hữu cơ, tức là nói đến nguyên tử liền kề (α -), hoặc

nguyên tử cách một nguyên tử (β -), hoặc nguyên tử cách hai nguyên tử (γ -). Do đó, nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy có thể là nguyên tử liền kề với cacbon vòng mà R^6 gắn vào, hoặc có thể là nguyên tử cách một nguyên tử với cacbon vòng mà R^6 gắn vào, hoặc có thể là nguyên tử cách hai nguyên tử của cacbon vòng mà R^6 gắn vào. Để làm rõ hơn, vị trí α , β , và γ được minh họa dưới đây:



Nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy có thể là nguyên tử thông thường đối với nhóm hữu cơ (loại trừ oxy và halogen), như C, S, hoặc P. Như đã nêu, tốt hơn là nguyên tử liên kết đôi với oxy tạo thành nhóm carbonyl hoặc nhóm sulphonyl. Trong các hợp chất theo sáng chế, nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy (hoặc nhóm carbonyl hoặc nhóm sulphonyl tùy vào trường hợp nào có thể) còn được gắn với nguyên tử khác loại liền kề. Nguyên tử khác loại liền kề trong trường hợp này có thể là nguyên tử khác loại nói chung bất kỳ của nhóm hữu cơ (nghĩa là, nguyên tử không phải cacbon nói chung bất kỳ của nhóm hữu cơ) và thường là nguyên tử được chọn từ N, O, S, P, B hoặc Si, mặc dù theo phương án được ưu tiên hơn thì nguyên tử này là N.

Mỗi R^7 có thể là giống hoặc khác nhau, với điều kiện: R^7 không có mặt khi X^5 là O; R^7 không có mặt khi X^5 là N và được liên kết đôi với nguyên tử vòng; một R^7 có mặt khi X^5 là N và không liên kết đôi với nguyên tử vòng; một R^7 có mặt khi X^5 là C và được liên kết đôi với nguyên tử vòng, và hai R^7 có mặt khi X^5 là C và không liên kết đôi với nguyên tử vòng. Tốt hơn là R^7 (hoặc cả hai R^7 nếu có hai nhóm này) là H.

Trong các hợp chất này, và đâu đó trong sáng chế này, theo một số phương án nhóm R bất kỳ có thể tạo vòng với nhóm R khác trên nguyên tử liền kề và/hoặc gần, mặc dù trong hầu hết các phương án thì nhóm này không được ưu tiên. Do đó, theo một số phương án các phân tử thế sau có thể cùng tạo thành vòng: R^1 và R^2 , R^1 và R^7 , R^2 và R^3 , R^3 và R^4 , R^4 và R^5 , R^5 và R^6 , và/hoặc R^6 và R^7 . Trong phạm vi sáng

chế, nguyên tử liền kề và/hoặc gần có thể là nguyên tử khác liên kết trực tiếp với nguyên tử (liền kề), hoặc có thể là hai nguyên tử với chỉ một nguyên tử đơn ở giữa (gần), hoặc có thể là hai nguyên tử đủ gần về mặt không gian để có khả năng tạo vòng (gần). Do đó, định nghĩa này bao gồm R^1 và R^7 . Tốt hơn là nhóm R gắn với cùng nguyên tử không cùng tạo thành vòng, mặc dù không bị loại trừ. Tốt hơn là R^5 và R^7 không tạo thành vòng với nhóm R khác, và R^5 điển hình là nhóm (C_1-C_6) alkyl thấp được thế hoặc không được thế, điển hình hơn là H hoặc Me.

Trong hợp chất bất kỳ trong đó có hai nhóm R gắn với cùng nguyên tử, sáng chế bao gồm các hợp chất trong đó hai nhóm R (loại trừ trường hợp R^5 và R^6) cùng tạo thành nhóm mà được liên kết đôi với nguyên tử đó. Do đó, hai nhóm R gắn với cùng nguyên tử có thể cùng tạo thành nhóm $=O$, hoặc nhóm $=C(R')_2$ (trong đó mỗi nhóm R' là giống hoặc khác nhau và là H hoặc nhóm hữu cơ, tốt hơn là H hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh). Điển hình hơn trong trường hợp các nhóm R được gắn với nguyên tử C, sao cho chúng cùng nhau tạo thành nhóm $C=O$ hoặc nhóm $C=C(R')_2$. Thông thường, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 và R^7 có thể là nhóm $=O$, có thể R^{63} , R^{64} và R^{66} trong các cấu trúc được thảo luận dưới đây.

Trong phạm vi sáng chế, hợp chất được xem là chất ức chế TDO nếu sự có mặt của nó có khả năng ngăn cản, làm giảm hoặc làm chậm sự chuyển hóa tryptophan thành N-formylkynurenin bằng TDO so với sự chuyển hóa tương tự không có mặt hợp chất này. Tương tự, trong phạm vi sáng chế, hợp chất được xem là chất ức chế IDO nếu sự có mặt của nó có khả năng ngăn cản, làm giảm hoặc làm chậm sự chuyển hóa tryptophan thành N-formylkynurenin bằng IDO so với sự chuyển hóa tương tự không có mặt hợp chất này. Tốt hơn là, hợp chất được xem là chất ức chế TDO nếu hoạt tính ức chế của nó đủ cao đến số điểm '+' trong thử nghiệm dựa trên tế bào u nguyên bào đệm A172 ở người như nêu trong ví dụ. Tốt hơn là, hợp chất được xem là chất ức chế IDO nếu hoạt tính ức chế của nó đủ cao đến số điểm '+' trong thử nghiệm dựa trên tế bào ung thư tuyến buồng trứng SKOV-3 như nêu trong ví dụ. Các hợp chất theo sáng chế có thể là chất ức chế TDO chọn lọc, hoặc chất ức chế IDO chọn lọc, hoặc có thể là chất ức chế của cả IDO và TDO.

Trong tất cả các phương án của sáng chế này (nêu trên và dưới đây), trừ khi có quy định khác, phần tử thể (như nhóm R, nhóm X bất kỳ, hoặc phần tử thể khác bất kỳ) không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện không ngăn cản chức năng ức chế TDO hoặc IDO xảy ra. Trong tất cả các phương án đã nêu liên quan đến sáng chế này, cả nêu trên và dưới đây, trừ khi có quy định khác, phần tử thể được chọn từ H và nhóm hữu cơ. Do đó, cả trên và dưới đây, thuật ngữ ‘phần tử thể’ và ‘nhóm hữu cơ’ không bị giới hạn cụ thể và có thể là nhóm chức bất kỳ hoặc nguyên tử bất kỳ, đặc biệt là nhóm chức bất kỳ hoặc nguyên tử thông thường trong lĩnh vực hóa học hữu cơ. Do đó, ‘phần tử thể’ và ‘nhóm hữu cơ’ có thể có các nghĩa bất kỳ sau đây.

Phần tử thể hoặc nhóm hữu cơ có thể bao gồm nhóm hữu cơ bất kỳ và/hoặc một hoặc nhiều nguyên tử từ nhóm bất kỳ trong số các nhóm IIIA, IVA, VA, VIA hoặc VIIA của Bảng tuần hoàn, như nguyên tử B, Si, N, P, O, hoặc S (ví dụ, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, SH, SR, SO₂R, SO₃H, PO₄H₂) hoặc nguyên tử halogen (ví dụ, F, Cl, Br hoặc I) trong đó R là hydrocacbon thấp (1-6 nguyên tử C) mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế hoặc hydrocacbon cao (7 nguyên tử C hoặc nhiều hơn, ví dụ 7-40 nguyên tử C) mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế.

Khi phần tử thể bao gồm nhóm hữu cơ, thì tốt hơn là nhóm hữu cơ này bao gồm nhóm hydrocacbon. Nhóm hydrocacbon có thể bao gồm mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc nhóm vòng. Độc lập là, nhóm hydrocacbon có thể bao gồm nhóm béo hoặc thơm. Cũng độc lập là, nhóm hydrocacbon có thể bao gồm nhóm no hoặc không no.

Khi hydrocacbon bao gồm nhóm không no, nó có thể chứa một hoặc nhiều chức alken và/hoặc một hoặc nhiều chức alkyn. Khi hydrocacbon bao gồm nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nó có thể chứa một hoặc nhiều nhóm alkyl bậc một, bậc hai và/hoặc bậc ba.

Khi hydrocacbon bao gồm nhóm vòng thì có thể chứa vòng thơm, vòng không thơm, vòng béo, nhóm dị vòng, và/hoặc dẫn xuất vòng ngưng tụ của các nhóm này. Vòng này có thể là no hoàn toàn, no một phần, hoặc hoàn toàn không no. Do đó, nhóm vòng có thể bao gồm benzen, naphtalen, anthracen, phenanthren,

phenalen, biphenylen, pentalen, inden, *as*-indacen, *s*-indacen, axenaphtylen, floren, floanten, axephenanthrylen, azulen, heptalen, pyrol, pyrazol, imidazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, pyrrolidin, furan, tetrahydrofuran, 2-aza-tetrahydrofuran, 3-aza-tetrahydrofuran, oxazol, isoxazol, furazan, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-oxadiazol, thiophen, isothiazol, thiazol, thiolan, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, piperidin, 2-azapiperidin, 3-azapiperidin, piperazin, pyran, tetrahydropyran, 2-azapyran, 3-azapyran, 4-azapyran, 2-aza-tetrahydropyran, 3-aza-tetrahydropyran, morpholin, thiopyran, 2-azathiopyran, 3-azathiopyran, 4-azathiopyran, thian, indol, indazol, benzimidazol, 4-azaindol, 5-azaindol, 6-azaindol, 7-azaindol, isoindol, 4-azaisoindol, 5-azaisoindol, 6-azaisoindol, 7-azaisoindol, indolizin, 1-azaindolizin, 2-azaindolizin, 3-azaindolizin, 5-azaindolizin, 6-azaindolizin, 7-azaindolizin, 8-azaindolizin, 9-azaindolizin, purin, carbazol, carbolin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, quinolin, xinolin, quinazolin, quinoxalin, 5-azaquinolin, 6-azaquinolin, 7-azaquinolin, isoquinolin, phthalazin, 6-azaisoquinolin, 7-azaisoquinolin, pteridin, chromen, isochromen, acridin, phenanthridin, perimidin, phenanthrolin, phenoxazin, xanthen, phenoxanthiin, và/hoặc thianthren, cũng như đồng phân vị trí của các nhóm trên. Các nhóm này có thể thường được gắn ở vị trí bất kỳ trong nhóm, và cũng có thể được gắn ở nguyên tử khác loại hoặc ở nguyên tử cacbon. Trong một số trường hợp, các vị trí gắn kết cụ thể được ưu tiên, như ở 1-yl, 2-yl và vị trí tương tự, và rõ ràng các vị trí này được chỉ rõ khi thích hợp. Tất cả các dạng vòng hồ biến đều đã bao gồm trong các định nghĩa này. Ví dụ, pyrol bao gồm 1*H*-pyrol, 2*H*-pyrol và 3*H*-pyrol.

Số nguyên tử cacbon trong nhóm hydrocacbon không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là nhóm hydrocacbon chứa từ 1-40 nguyên tử C. Do đó, nhóm hydrocacbon có thể là hydrocacbon thấp (1-6 nguyên tử C) hoặc hydrocacbon cao (7 nguyên tử C hoặc hơn, ví dụ, 7-40 nguyên tử C). Nhóm hydrocacbon thấp có thể là nhóm metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl hoặc hexyl hoặc đồng phân vị trí của chúng, như isopropyl, isobutyl, tert-butyl, v.v.. Số nguyên tử trong vòng của nhóm vòng không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là vòng của nhóm vòng chứa từ 3-10 nguyên tử, như 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 hoặc 10 nguyên tử.

Các nhóm bao gồm các nguyên tử khác loại mô tả ở trên, cũng như nhóm bất kỳ trong số các nhóm khác đã xác định ở trên, có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại từ nhóm bất kỳ trong số các nhóm IIIA, IVA, VA, VIA hoặc VIIA của Bảng tuần hoàn, như nguyên tử B, Si, N, P, O, hoặc S hoặc nguyên tử halogen (ví dụ, F, Cl, Br hoặc I). Do đó, phân tử thể có thể chứa một hoặc nhiều nhóm chức thông thường bất kỳ trong lĩnh vực hóa học hữu cơ, như nhóm hydroxy, nhóm axit carboxylic, nhóm este, nhóm ete, nhóm aldehyt, nhóm keton, nhóm amin, nhóm amit, nhóm imin, nhóm thiol, nhóm thioete, nhóm sulphat, nhóm axit sulphonic, nhóm sulphonyl, và nhóm phosphat v.v.. Phân tử thể còn có thể bao gồm dẫn xuất của các nhóm này, như anhydrit của axit carboxylic và halo halogenua của axit carboxylic.

Ngoài ra, phân tử thể bất kỳ có thể bao gồm hỗn hợp của hai hoặc nhiều phân tử thể và/hoặc nhóm chức xác định ở đây.

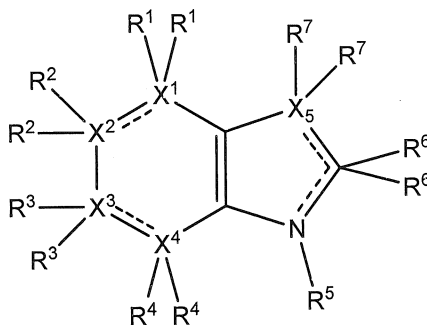
Sáng chế được giải thích chi tiết hơn, chỉ bằng ví dụ, nhờ các Fig. sau.

Fig. 1 thể hiện sơ đồ sơ lược hiện tượng dị hóa tryptophan theo KP (từ “The Kynurenine Pathway in Brain Tumour Pathogenesis”, Adam *et al.*, 2012, Cancer Res 72:5649-57).

Fig. 2 thể hiện tóm tắt sơ đồ kynurenin trong rối loạn CNS (từ “The kynurenine pathway as a therapeutic target in cognitive and neurodegenerative disorders”, Stone and Darlington. Br. J. Pharmacol. 2013 169(6):1211-27.

Sau đây, hợp chất sử dụng trong sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn.

Như đã mô tả, sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế tryptophan-2,3-dioxygenaza (TDO) và/hoặc indolamin-2,3-dioxygenaza (IDO) để sử dụng trong y học, hợp chất này có công thức sau:



trong đó X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , và X^5 có thể là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ C, N, và O; mỗi nguyên tử có đường nét đứt có thể độc lập có liên kết đôi hoặc liên kết đơn, với điều kiện hóa trị ở mỗi nguyên tử được giữ nguyên; mỗi R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^7 có thể có mặt hoặc không có mặt và có thể là giống hoặc khác nhau và được chọn từ H và nhóm hữu cơ được thế hoặc không được thế, với điều kiện số nhóm R có mặt sao cho hóa trị của X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , và X^5 được giữ nguyên; một hoặc hai nhóm R^6 có thể có mặt và được chọn từ H và nhóm hữu cơ được thế hoặc không được thế, với điều kiện số nhóm R^6 có mặt sao cho hóa trị của nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào được giữ nguyên, và với điều kiện ít nhất một R^6 là nhóm hữu cơ chứa nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy (tốt hơn là tạo thành nhóm carbonyl hoặc nhóm sulphonyl) ở vị trí α , β , hoặc γ của nguyên tử cacbon mà R^6 gắn kết và trong đó nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy cũng liên kết với nguyên tử khác loại.

Tất cả các dạng hồ biến của hệ vòng (bao gồm dạng hồ biến của vòng 6 cạnh và dạng hồ biến của vòng 5 cạnh, và tất cả hỗn hợp của chúng), được bao gồm.

Như đã nêu, định nghĩa này bao gồm các hợp chất trong đó, có hai nhóm R gắn với cùng nguyên tử, trừ R^5 và R^6 , chúng có thể cùng tạo thành nhóm mà được liên kết đôi với nguyên tử đó, như nhóm carbonyl ($=O$) hoặc nhóm alken ($=C(R')_2$) (trong đó mỗi nhóm R' là giống hoặc khác nhau và là H hoặc nhóm hữu cơ, tốt hơn là H hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh). Do đó, theo một số phương án R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và/hoặc R^7 có thể là nhóm $=O$, có thể R^{63} , R^{64} và/hoặc R^{66} theo một số phương án được thảo luận dưới đây.

Như đã nêu, trước đây, Dolusic *et al.* đã thử nghiệm các hợp chất indol để xác định hoạt tính ức chế IDO của chúng và nghiên cứu đã xác định một số indol nhất định có phần tử thể keton ở vị trí 2 có thể là chất ức chế IDO hữu dụng, mặc dù thuộc rìa. Dolusic *et al.* kết luận rằng hợp chất amit tương tự không phải là chất ức chế hữu hiệu so với hợp chất keton. Tuy nhiên, tác giả sáng chế đã quyết định rằng Dolusic *et al.* đã hiểu sai về hợp chất amit ở chỗ các hợp chất carbonyl nhất định với nguyên tử khác loại liền kề có hoạt tính cao. Hợp chất amit trong tài liệu của Dolusic (hợp chất REF) là không hoạt tính và do đó không được bảo hộ bởi sáng chế, mà chỉ mở rộng các hợp chất hoạt tính. Tuy nhiên, hợp chất này được sử dụng làm hợp chất tham khảo trong các hợp chất thử nghiệm của sáng chế.

Trong phạm vi sáng chế, tốt hơn là R^5 và R^7 không bao gồm nhóm vòng. Điển hình là R^5 và R^7 được chọn từ H và nhóm C_1 - C_6 alkyl được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (như metyl (Me), etyl (Et), propyl (Pr), isopropyl (i-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl). Tốt hơn nữa là cả R^5 và R^7 là H, hoặc một trong số R^5 và R^7 là H và còn lại là Me (ví dụ, $R^5=H$ và $R^7=Me$, hoặc $R^5=Me$ và $R^7=H$), hoặc cả R^5 và R^7 là Me.

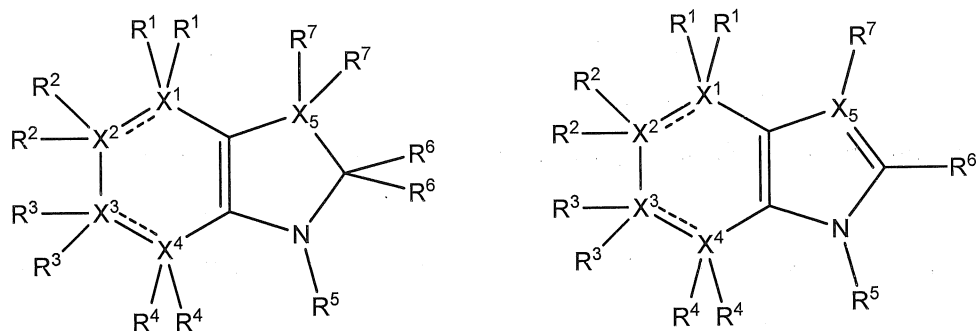
Trong công thức nêu trên, theo một số phương án nhất định, thì cả R^1 và R^4 đều là H, hoặc cả R^1 và R^4 đều không phải là H, hoặc R^1 không phải là H và R^4 là H, hoặc R^4 không phải là H và R^1 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định, thì R^7 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R^5 là H. Còn hơn nữa, theo một số phương án nhất định, thì cả R^2 và R^3 đều là H, hoặc cả R^2 và R^3 đều không phải là H, hoặc R^2 không phải là H và R^3 là H, hoặc R^3 không phải là H và R^2 là H.

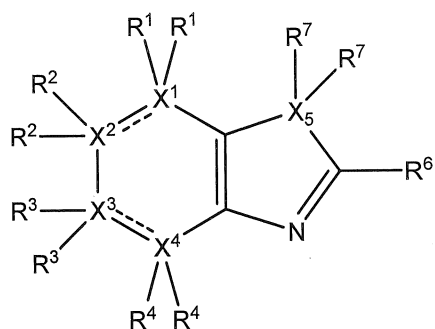
Từ công thức trên, X^1 , X^2 , X^3 và X^4 cùng tạo vòng với hai nguyên tử C, và tất cả đều có mặt sao cho vòng là vòng 6 cạnh. Vòng này có ít nhất một liên kết không no giữa hai nguyên tử C liền kề liên kết cầu với hệ vòng, nhưng cũng có thể có hai hoặc ba liên kết không no, tùy thuộc vào liên kết giữa các nguyên tử X. X^1 , X^2 , X^3 và X^4 được chọn từ C, N và O. Điển hình là tất cả trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 đều là C, nhưng theo cách khác ba trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 có thể là C, hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 có thể là C, một trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 , có thể là C hoặc tất

cả trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 có thể là N. Theo một số phương án một trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 , có thể là N hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 , có thể là N. Theo một số phương án một trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 , có thể là O hoặc hai trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 , có thể là O.

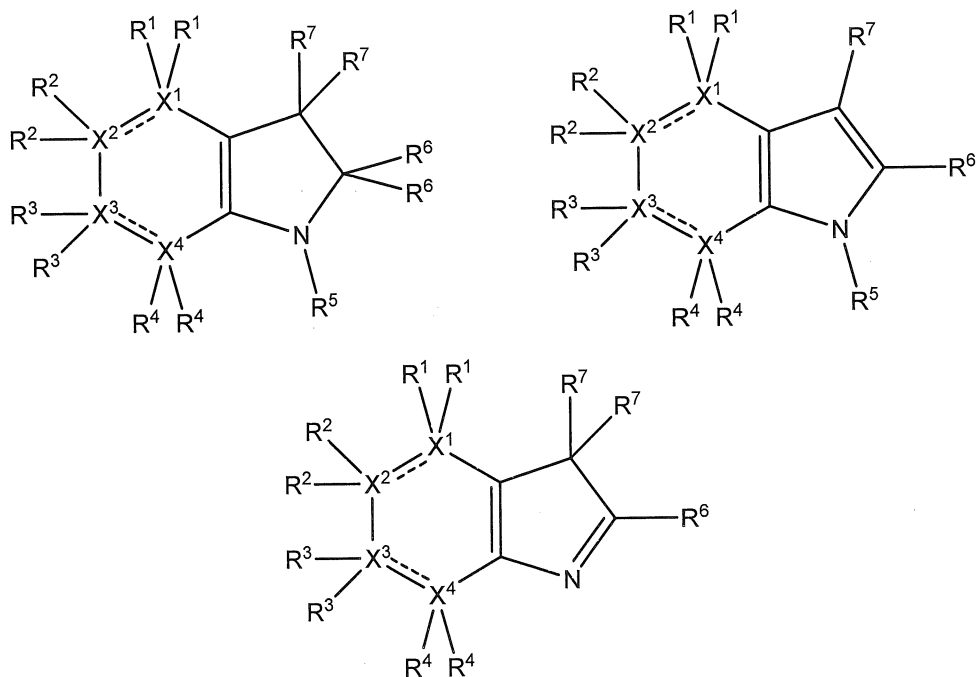
X^5 cùng tạo thành vòng 5 cạnh với một nguyên tử N và ba nguyên tử C. Vòng có ít nhất một liên kết không no giữa hai nguyên tử C liên kề liên kết cầu với hệ vòng, nhưng cũng có thể có liên kết không no khác tùy thuộc vào liên kết ở X^5 , và tùy thuộc vào liên kết ở nguyên tử N. Do đó, theo một số phương án, có thể là liên kết đôi giữa X^5 và nguyên tử cacbon mang R^6 , trong khi theo các phương án khác có thể là liên kết đôi giữa nguyên tử N và nguyên tử cacbon mang R^6 . Trong các phương án khác nữa, chỉ có liên kết đôi trong vòng 5 cạnh là liên kết giữa hai nguyên tử C liên kề liên kết cầu với hệ vòng. Điển hình là X^5 là nguyên tử C, và thường được liên kết đôi với nguyên tử C liên kề. Tuy nhiên, theo một số phương án nhất định, X^5 là C và được liên kết đơn với nguyên tử C liên kề, hoặc X^5 là N và được liên kết đôi với nguyên tử C liên kề, hoặc X^5 là N và được liên kết đơn với nguyên tử C liên kề, hoặc X^5 là O và được liên kết đơn với nguyên tử C liên kề.

Do đó, xét các phương án điển hình đã mô tả, theo một số phương án nhất định sáng chế đề cập đến hợp chất như xác định ở trên, hợp chất này bao gồm một trong số công thức sau:

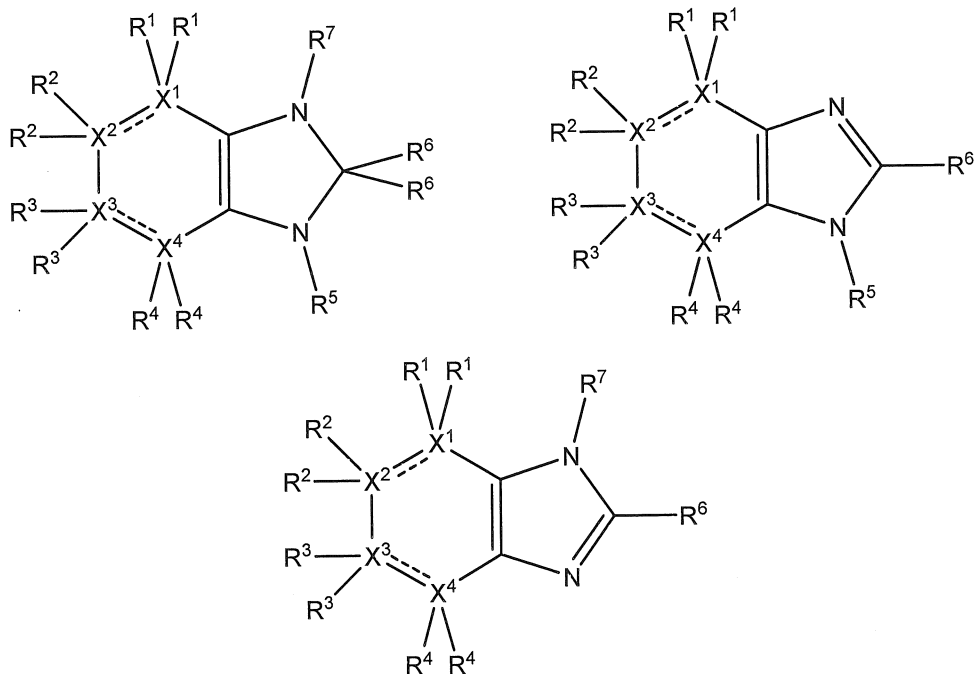




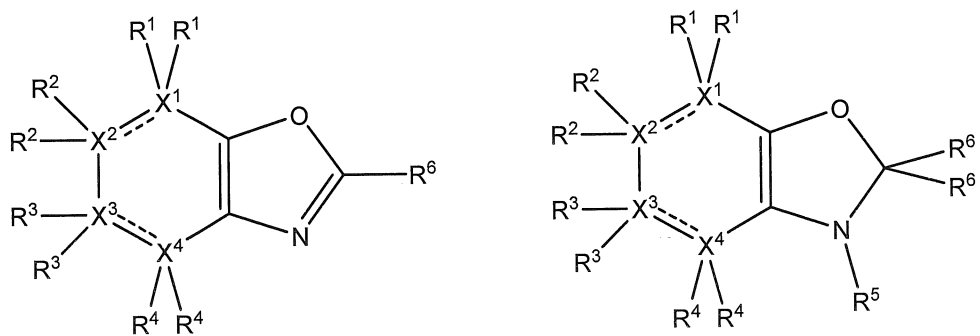
Theo một số phương án được ưu tiên hơn X^5 là C, trong đó các hợp chất có một trong số các công thức sau:



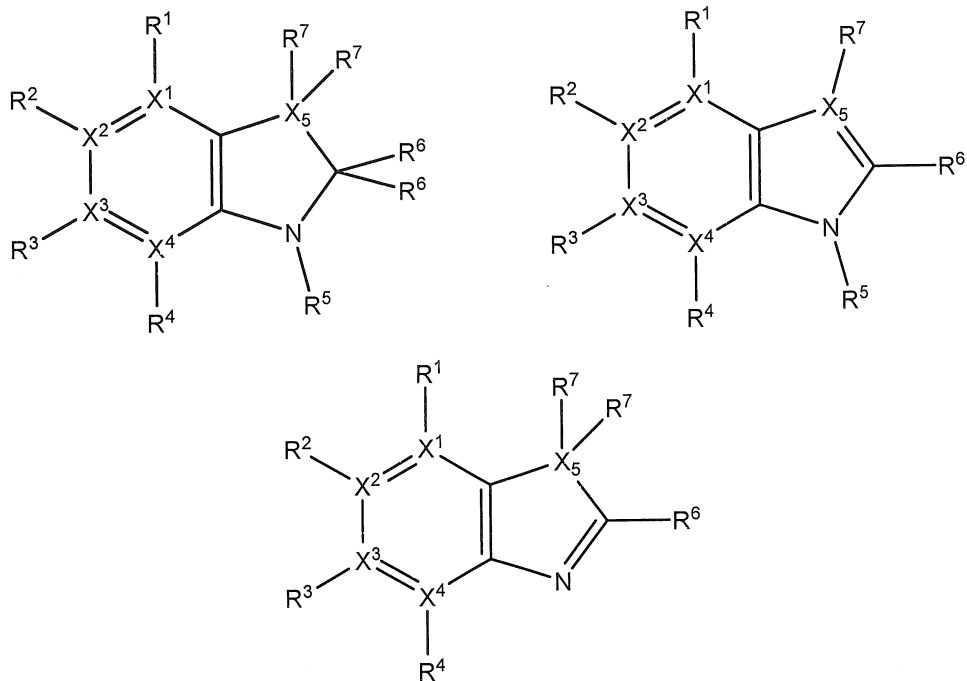
Theo các phương án khác X^5 là N, trong đó các hợp chất có một trong số các công thức sau:



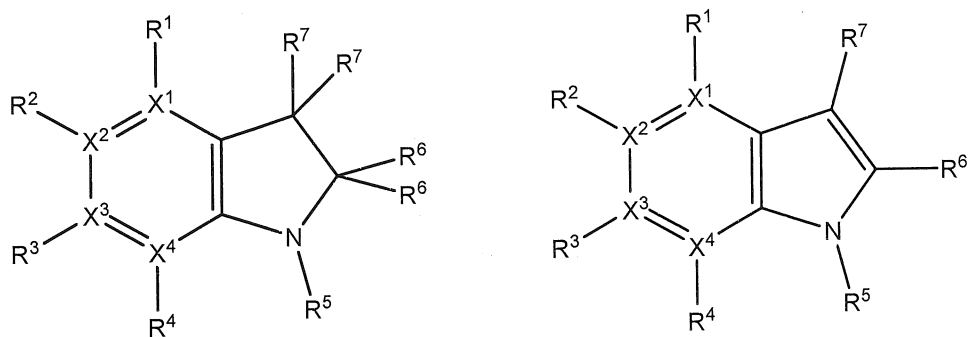
Theo các phương án khác, X⁵ là O, trong đó các hợp chất có một trong số các công thức sau:

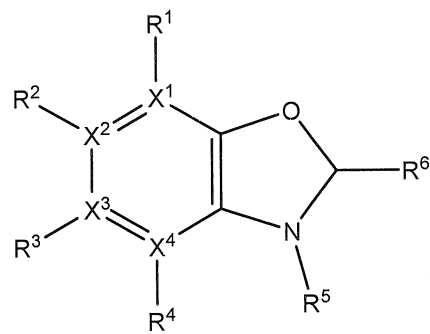
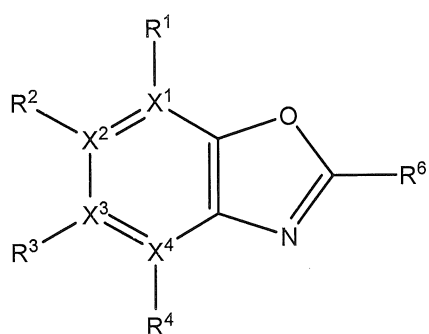
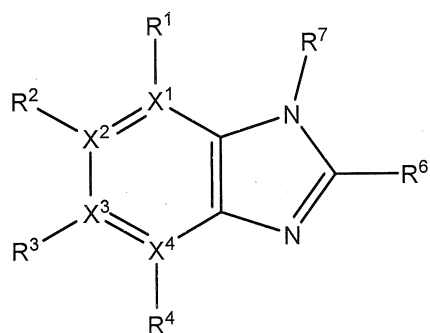
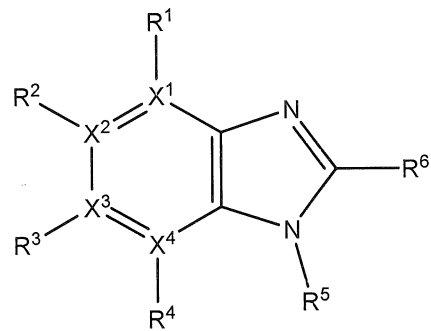
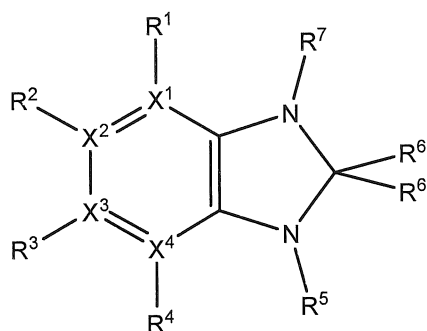
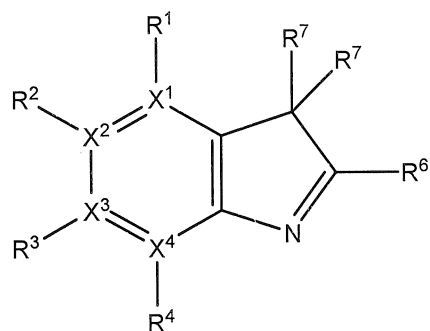


Theo các phương án được ưu tiên khác, vòng sáu cạnh là không no hoàn toàn như các hợp chất có một trong số công thức sau:



và khi X⁵ là C, N hoặc O có công thức sau:

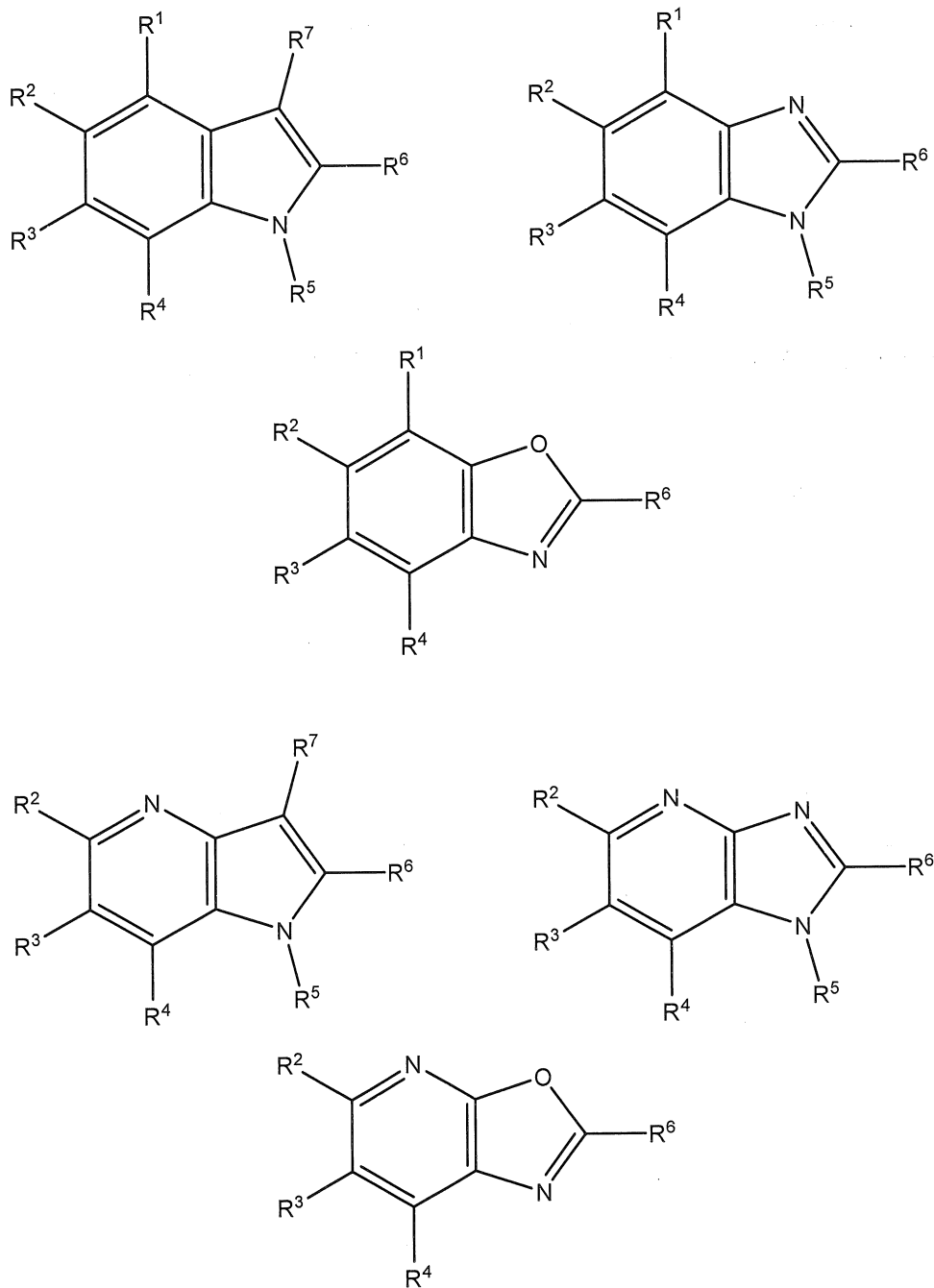


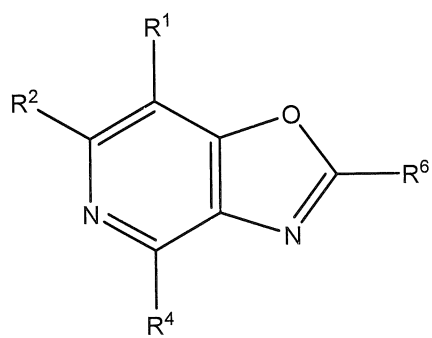
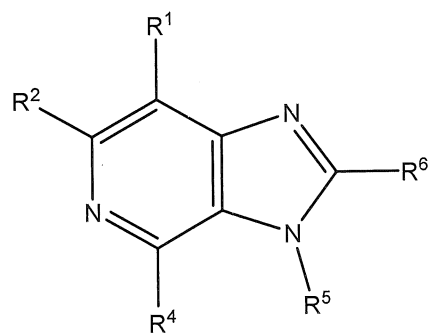
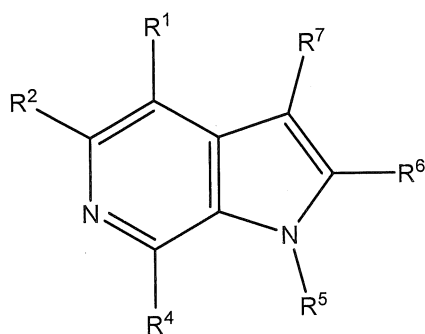
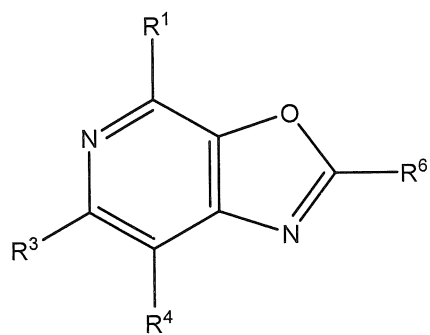
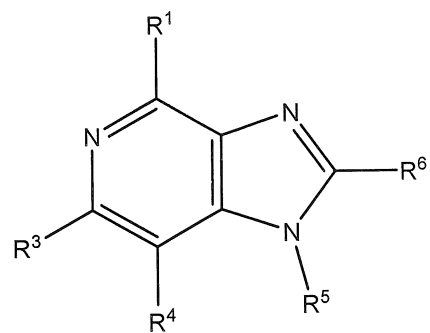
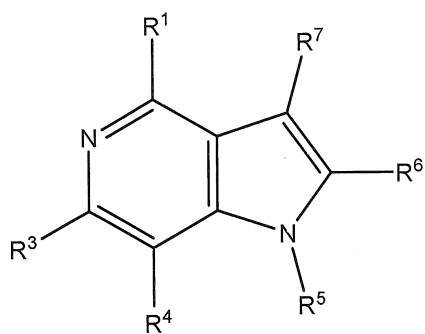


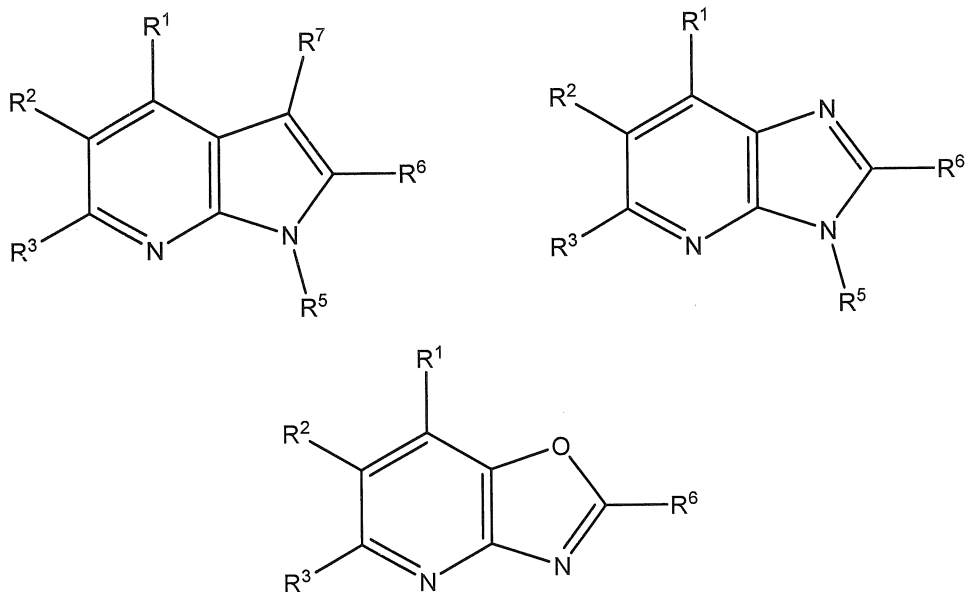
Theo phương án được ưu tiên hơn nữa, trong công thức bất kỳ trong số các công thức nêu trên, vòng năm cạnh có ít nhất một liên kết đôi, và/hoặc vòng 6 cạnh

là hoàn toàn không no, và/hoặc tất cả trong số X^1 , X^2 , X^3 , và X^4 là C hoặc một trong số X^1 , X^2 , X^3 , và X^4 là N.

Hợp chất được ưu tiên hơn thuộc loại này bao gồm các hợp chất có công thức sau:





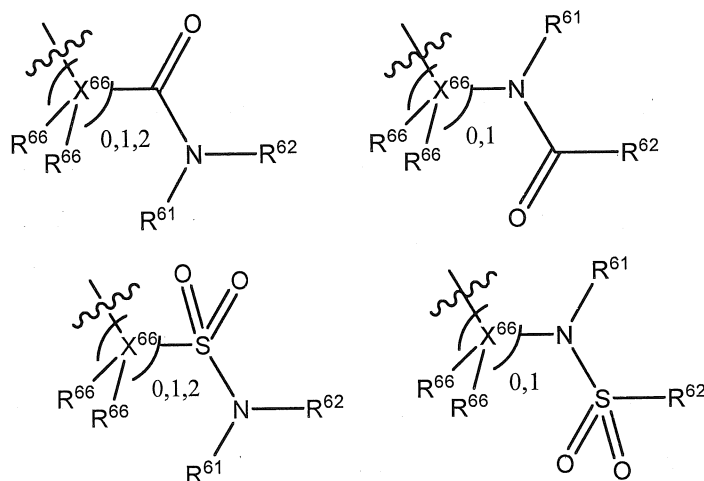


Trong các hợp chất này, theo một số phương án nhất định, thì cả R^1 và R^4 đều là H, hoặc R^1 và R^4 đều không phải là H, hoặc R^1 không phải là H và R^4 là H, hoặc R^4 không phải là H và R^1 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R^7 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R^5 là H. Còn hơn nữa, theo một số phương án nhất định, thì cả R^2 và R^3 là H, hoặc R^2 và R^3 đều không phải là H, hoặc R^2 không phải là H và R^3 là H, hoặc R^3 không phải là H và R^2 là H.

Trong tất cả các phương án nêu ở đây, như đã mô tả, R^6 chứa nhóm hữu cơ chứa nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy (tốt hơn là tạo thành nhóm carbonyl hoặc nhóm sulphonyl) ở vị trí α , β , hoặc γ của nguyên tử cacbon mà R^6 gắn vào. Trong phạm vi sáng chế này, thuật ngữ vị trí α , β , và γ có nghĩa thông thường trong lĩnh vực hóa học hữu cơ, tức là nói đến nguyên tử liền kề (α -) hoặc nguyên tử cách một nguyên tử (β -), hoặc nguyên tử cách hai nguyên tử (γ -). Do đó, nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy có thể là nguyên tử liền kề với cacbon vòng mà R^6 gắn vào, hoặc có thể là nguyên tử cách một nguyên tử với cacbon vòng mà R^6 gắn vào, hoặc có thể là nguyên tử cách hai nguyên tử với cacbon vòng mà R^6 gắn vào. Nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy có thể là nguyên tử thông thường đối với nhóm hữu cơ (loại trừ oxy và halogen), như C, S, hoặc P. Như đã nêu, tốt hơn là nguyên tử liên kết đôi với oxy tạo thành nhóm carbonyl hoặc nhóm sulphonyl. Trong các hợp chất theo sáng chế, nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy (hoặc

nhóm carbonyl hoặc sulphonyl trong trường hợp có thể) còn được gắn với nguyên tử khác loại liền kề. Nguyên tử khác loại liền kề trong trường hợp này có thể là nguyên tử khác loại bất kỳ chung với nhóm hữu cơ (nghĩa là, nguyên tử không phải cacbon nói chung bất kỳ của nhóm hữu cơ) và thường là nguyên tử được chọn từ N, O, S, P, B hoặc Si, mặc dù theo phương án được ưu tiên hơn thì nguyên tử này là N.

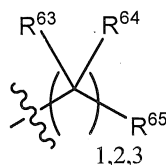
Nhóm carbonyl hoặc nhóm sulphonyl có thể là nhóm carbonyl hoặc nhóm sulphonyl bất kỳ miễn là nhóm carbonyl hoặc nhóm sulphonyl gắn với nguyên tử khác loại liền kề. Theo các phương án được ưu tiên hơn, nguyên tử khác loại là nguyên tử nitơ, và theo các phương án điển hình, R^{66} được chọn từ các nhóm sau:



trong đó R^{61} được chọn từ H và nhóm hữu cơ được thế hoặc không được thế; R^{62} được chọn từ H và nhóm hữu cơ được thế hoặc không được thế; X^{66} được chọn từ C, O, N và S (X^{66} tốt hơn là C và nếu nhiều hơn một X^{66} có mặt, thì tốt hơn là ít nhất một X^{66} là C); và nếu mỗi R^{66} có thể là giống hoặc khác nhau và được chọn từ H và nhóm hữu cơ được thế hoặc không được thế, trong đó số R^{66} có mặt đủ để giữ nguyên hóa trị của X^{66} , theo cách đã giải thích ở trên. Số nguyên tử X^{66} có mặt có thể xác định xem nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy là α , β , hoặc γ của hệ vòng, và do đó có thể được chọn. Khi có hai nguyên tử X^{66} có mặt thì chúng có thể được liên kết bằng liên kết đôi hoặc liên kết đơn.

Trong phạm vi sáng chế, và nói chung ở đây, phần cấu trúc trong dấu ngoặc đơn có thể được lặp lại số lần được nêu bởi con số nằm cạnh dấu ngoặc đơn. Ví dụ, trong trường hợp $(X^{66}(R^{66})_2)_{0,1,2}$, nhóm $X^{66}(R^{66})_2$ có thể không có mặt, hoặc có thể có mặt một lần: $-X^{66}(R^{66})_2-$; hoặc có thể có mặt hai lần: $-X^{66}(R^{66})_2-X^{66}(R^{66})_2-$, hoặc $-X^{66}(R^{66})=X^{66}(R^{66})-$.

Theo các phương án điển hình, R^{62} bao gồm nhóm có công thức:

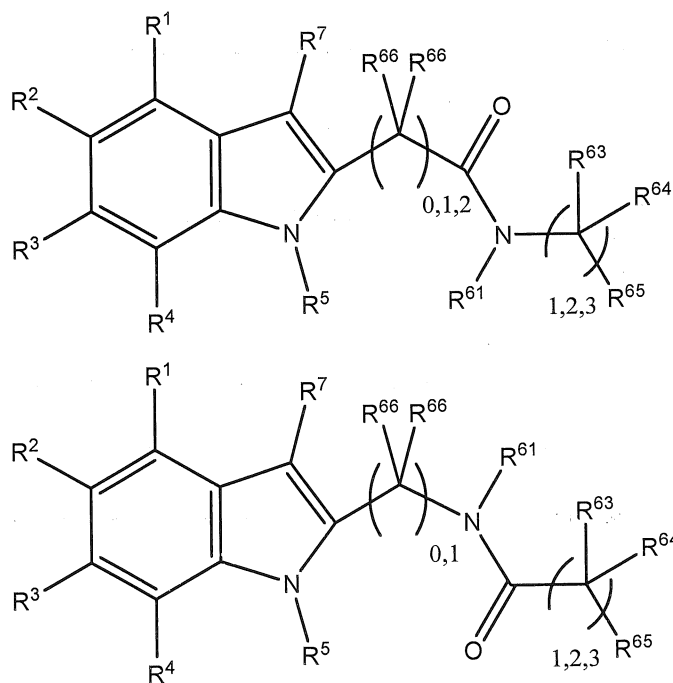


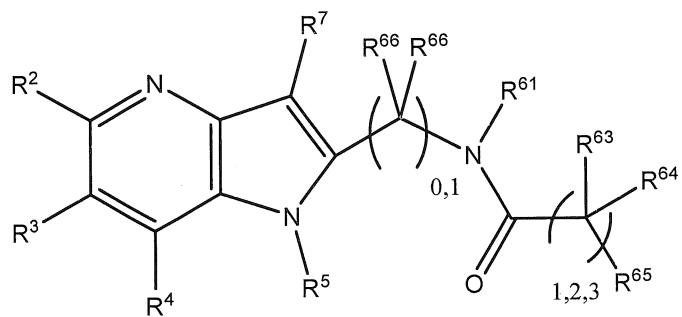
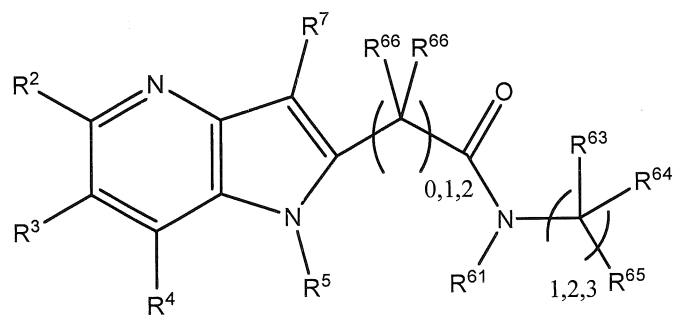
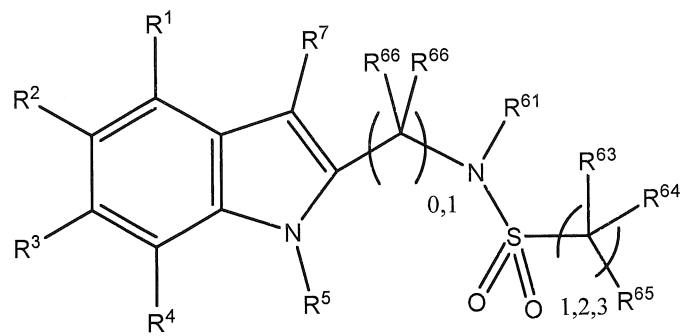
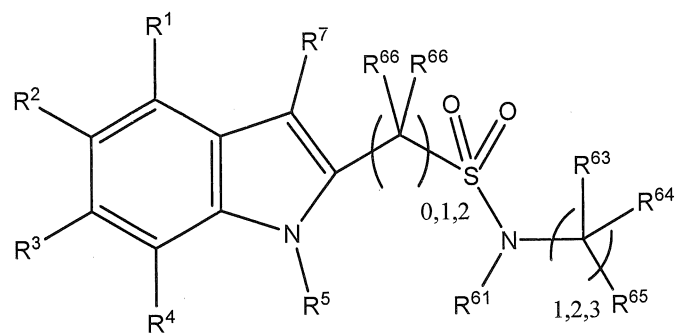
trong đó R^{63} và R^{64} có thể là giống hoặc khác nhau và độc lập được chọn từ H và nhóm hữu cơ được thế hoặc không được thế, và trong đó R^{65} được chọn từ H và nhóm hữu cơ được thế hoặc không được thế. Do đó, có thể là một nhóm $-C(R^{63}R^{64})-$, hoặc hai nhóm hoặc ba nhóm trong hệ vòng hai vòng và nhóm R^{65} . Khi có một nhóm $-C(R^{63}R^{64})-$ (được ưu tiên nhất), điển hình là ít nhất một trong số R^{63} và R^{64} không phải là H. Điển hình hơn là R^{63} và R^{64} cùng tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3-6 cạnh, no hoặc không no, được thế hoặc không được thế (như vòng xyclopropyl, vòng xyclobutyl, vòng xyclopentyl, vòng xyclopentenyl, vòng xyclohexyl, vòng xyclohexenyl, vòng aziridin, vòng azetidin, vòng pyrrolidin, vòng piperidin, vòng piperazin, vòng oxetan, vòng tetrahydrofuran hoặc vòng tetrahydropyran).

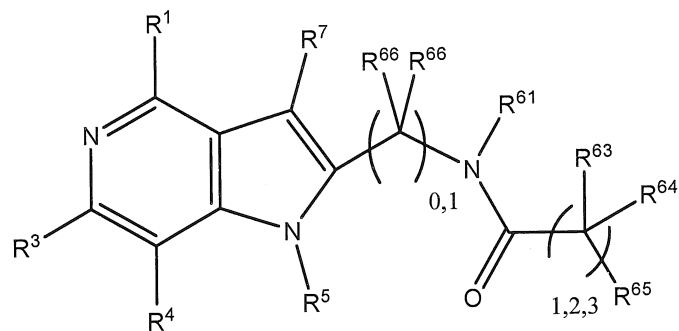
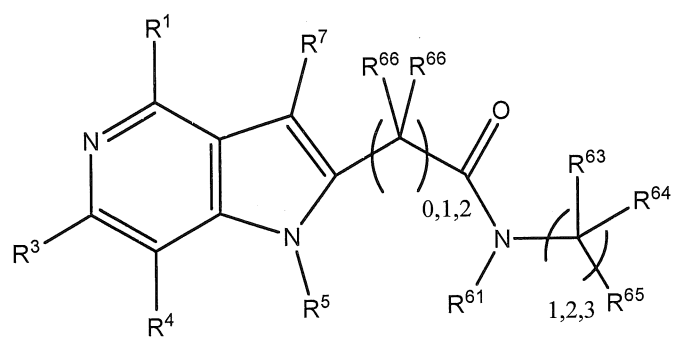
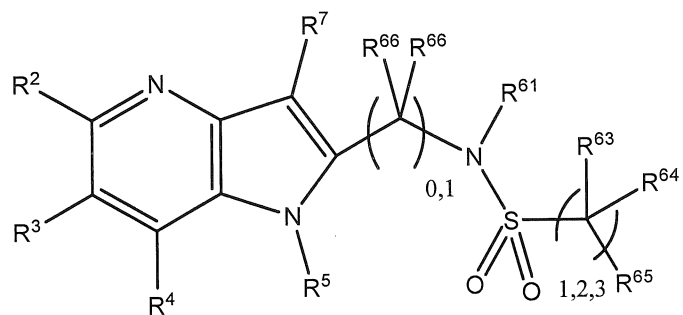
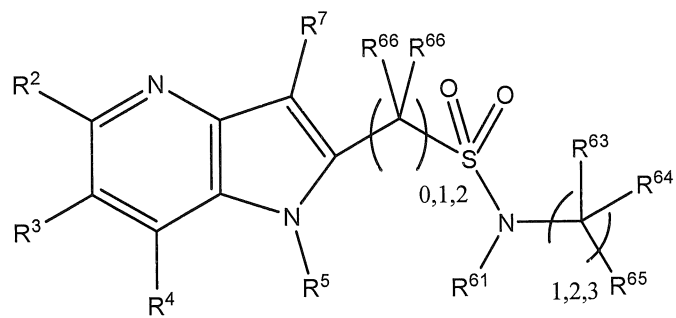
Khi có nhiều hơn một nhóm $-C(R^{63}R^{64})-$, điển hình là ít nhất một trong số các nhóm R^{63} và R^{64} bất kỳ có mặt không phải là H. Điển hình hơn là ít nhất một R^{63} và R^{64} cùng tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3-6 cạnh, no hoặc không no, được thế hoặc không được thế (như vòng xyclopropyl, vòng xyclobutyl, vòng xyclopentyl, vòng xyclopentenyl, vòng xyclohexyl, vòng xyclohexenyl, vòng aziridin, vòng azetidin, vòng pyrrolidin, vòng piperidin, vòng piperazin, vòng oxetan, vòng tetrahydrofuran hoặc vòng tetrahydropyran). Trong các hợp chất này, nhóm R^{63} hoặc R^{64} không phải là H, hoặc vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3-6 cạnh, no hoặc không no, được thế hoặc không được thế, có thể là trên nhóm -

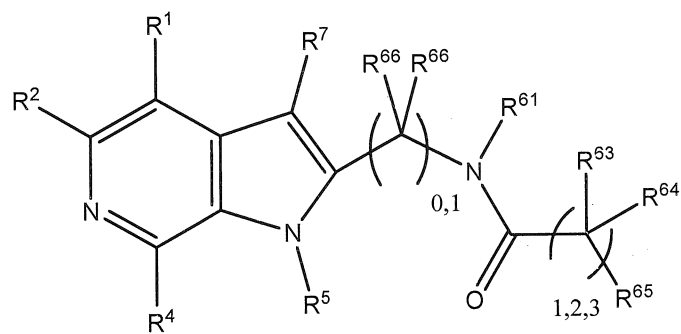
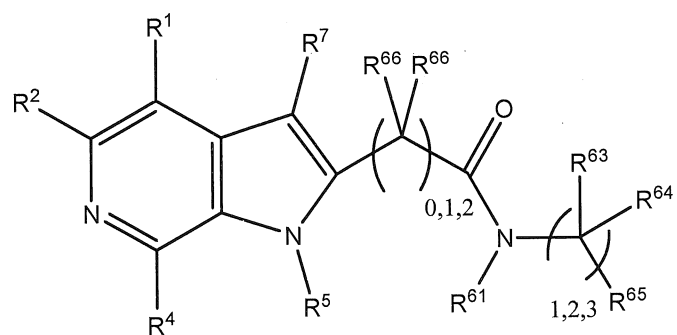
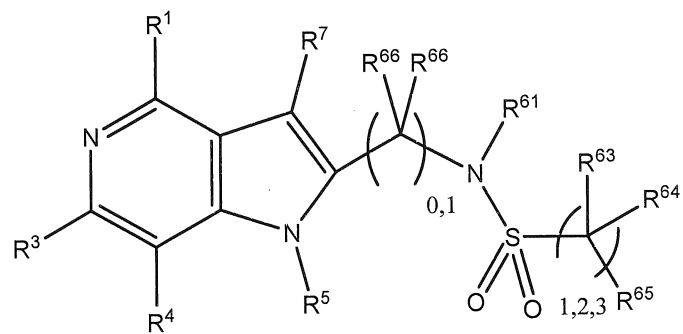
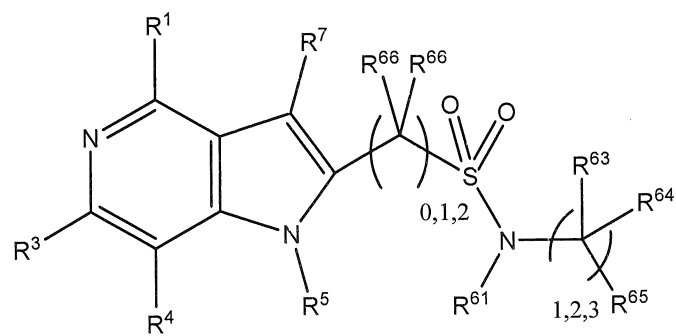
$C(R^{63}R^{64})$ - bất kỳ, bao gồm một tâm, nhưng tốt hơn là trên nhóm $-C(R^{63}R^{64})$ - gần nhất với hệ vòng hai vòng, hoặc trên nhóm $-C(R^{63}R^{64})$ - cạnh nhóm R^{65} . Khi có hai hoặc nhiều nhóm R^{63} , hoặc hai hoặc nhiều nhóm R^{64} , mỗi R^{63} có thể là giống hoặc khác nhau và mỗi R^{64} có thể là giống hoặc khác nhau. Theo một số phương án R^{63} và R^{64} có thể cùng tạo thành nhóm được liên kết đôi với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết (như nhóm carbonyl ($=O$) hoặc nhóm alken ($=C(R')_2$) trong đó mỗi nhóm R' là giống hoặc khác nhau và là H hoặc nhóm hữu cơ, tốt hơn là H hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh).

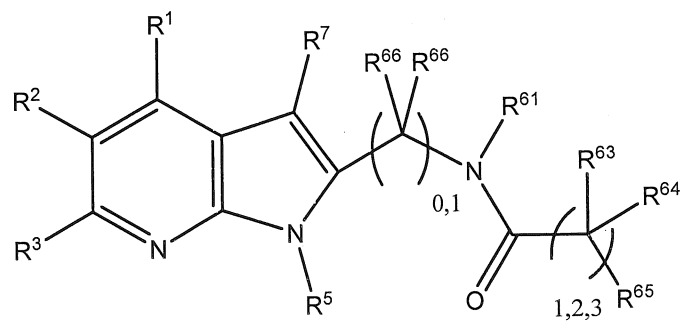
Do đó, xét đến các phương án điển hình đã mô tả, theo một số phương án nhất định sáng chế đề cập đến hợp chất như xác định ở trên, hợp chất này bao gồm một hoặc nhiều công thức sau:

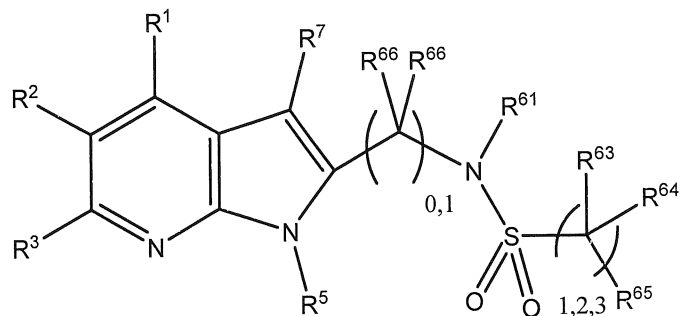
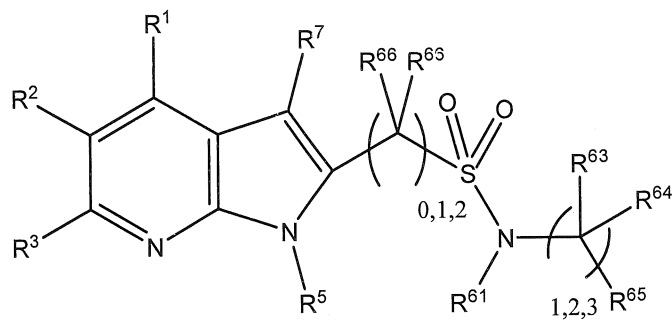






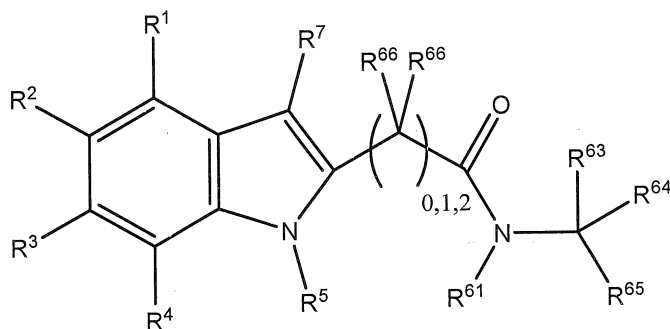


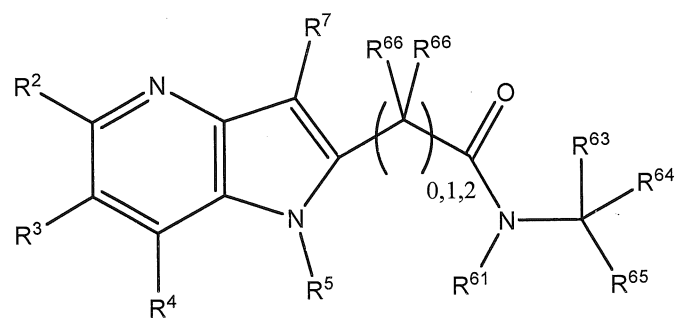
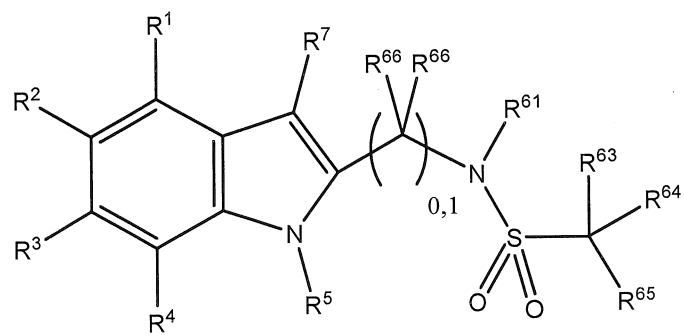
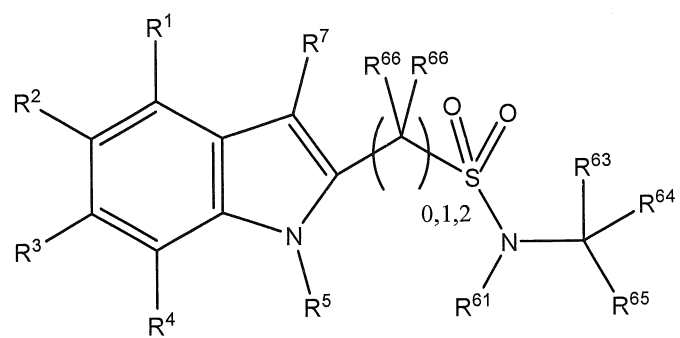
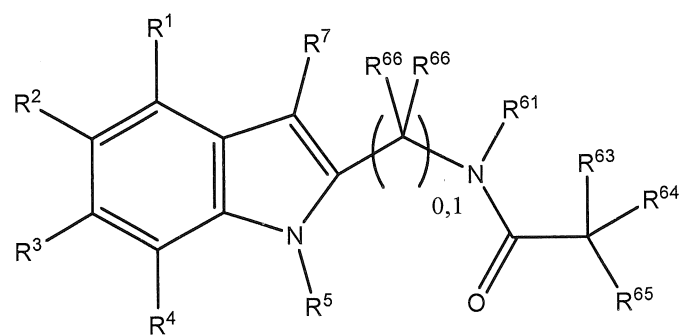


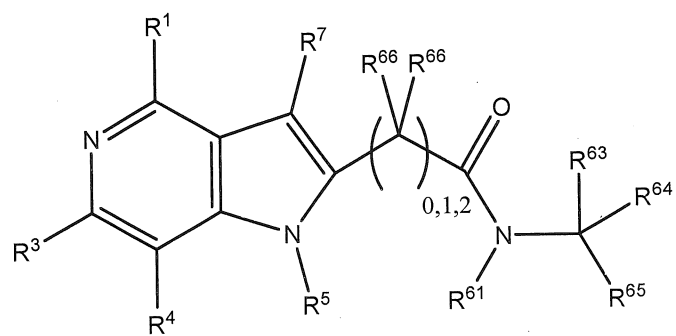
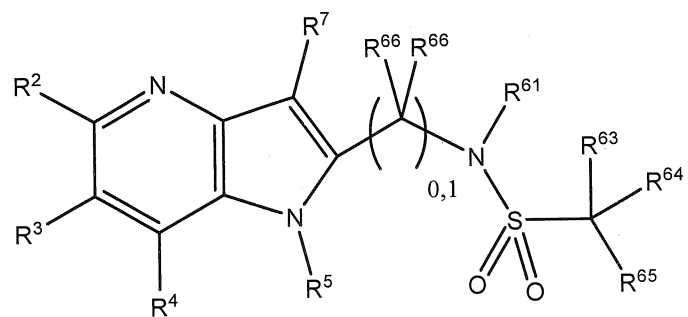
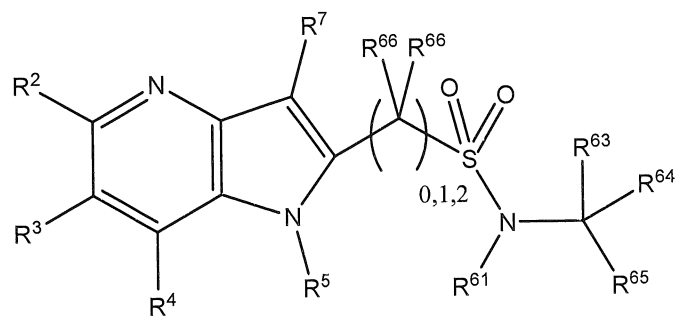
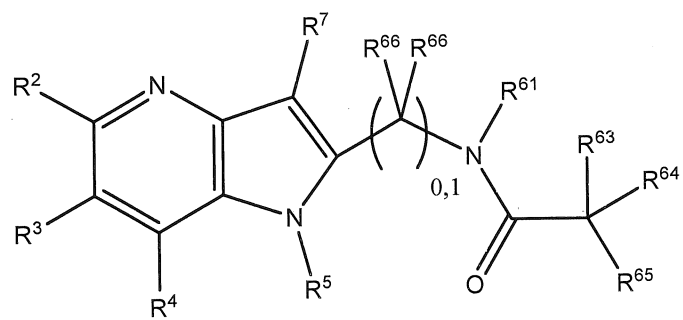


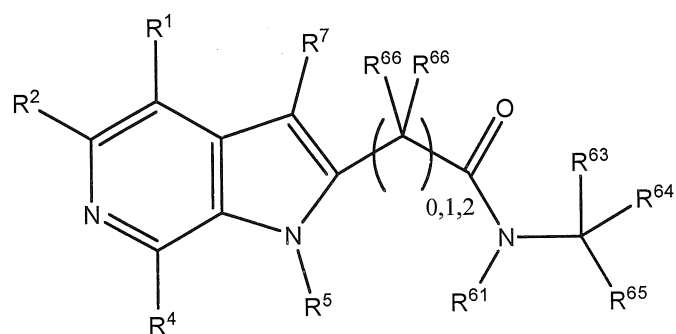
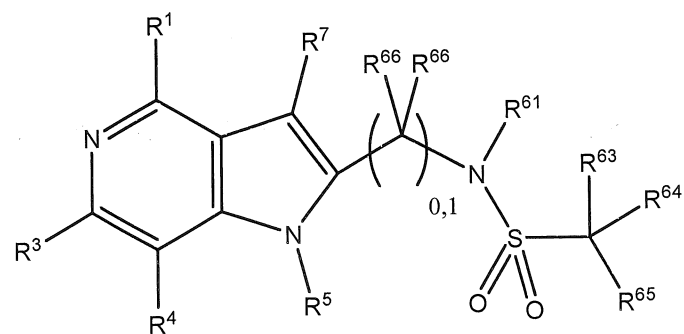
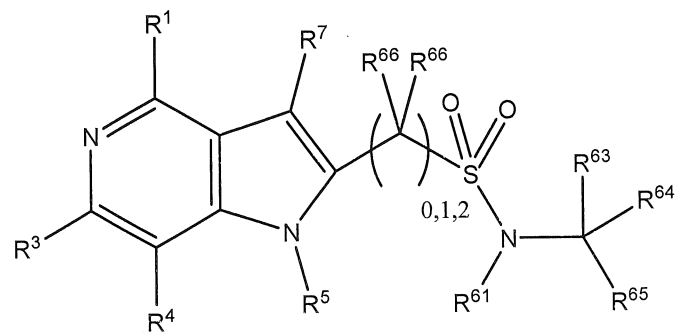
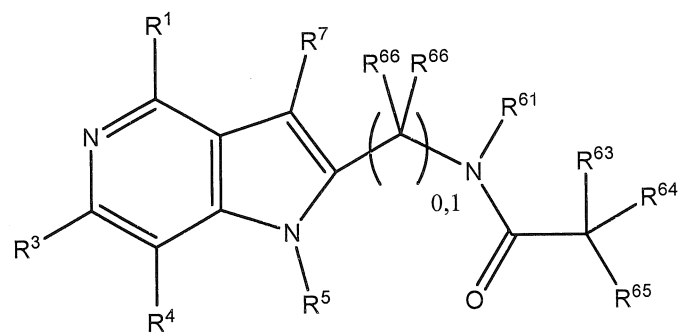
trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{61} , R^{63} , R^{64} , R^{65} và R^{66} như được xác định ở đây. Trong các hợp chất này, theo một số phương án nhất định, thì cả R^1 và R^4 đều là H, hoặc R^1 và R^4 đều không phải là H, hoặc R^1 không phải là H và R^4 là H, hoặc R^4 không phải là H và R^1 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R^7 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R^5 là H. Còn hơn nữa, theo một số phương án nhất định, thì cả R^2 và R^3 đều là H, hoặc R^2 và R^3 đều không phải là H, hoặc R^2 không phải là H và R^3 là H, hoặc R^3 không phải là H và R^2 là H.

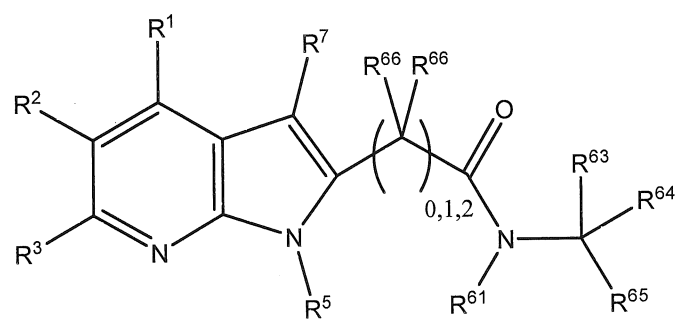
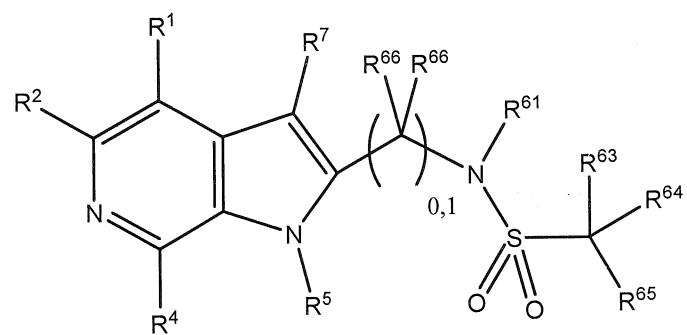
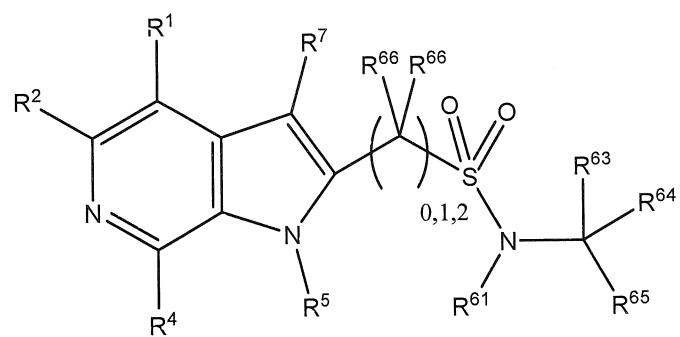
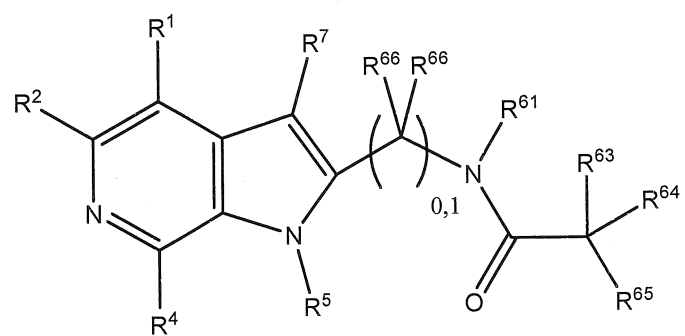
Xét tiếp đến các phương án điển hình đã mô tả, theo một số phương án nhất định sáng chế đề cập đến hợp chất như xác định ở trên, hợp chất này bao gồm một hoặc nhiều công thức sau:

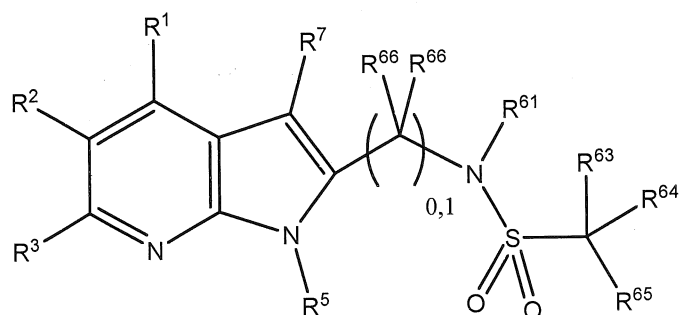
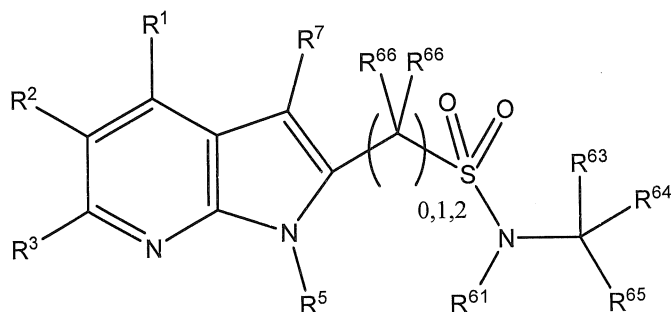
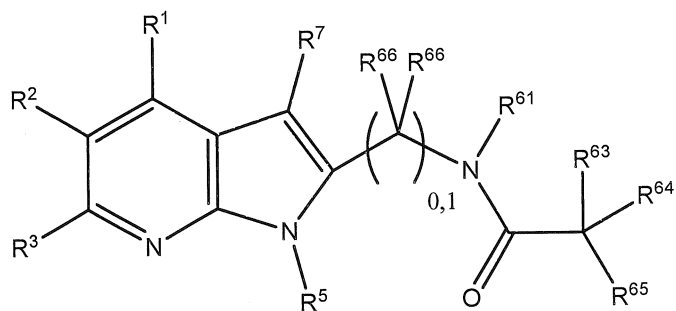






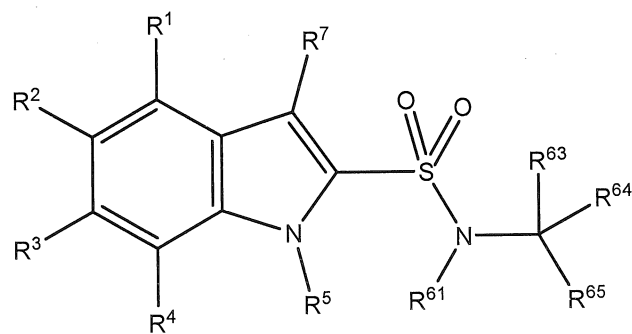
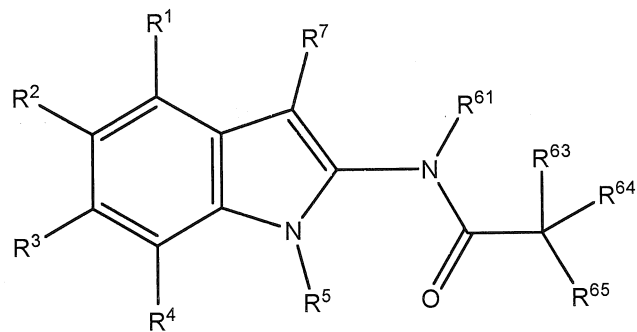
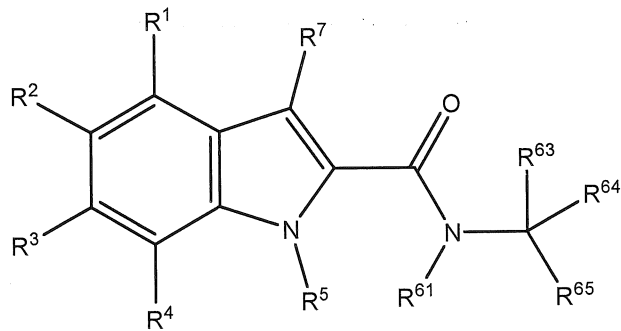


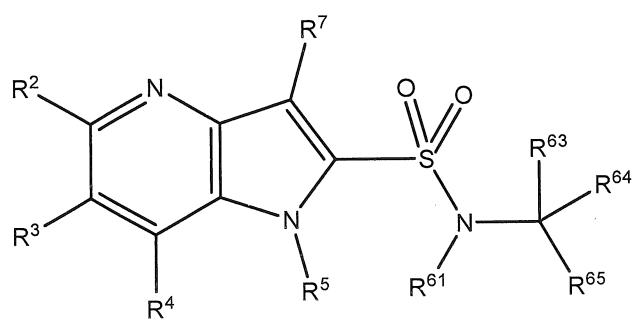
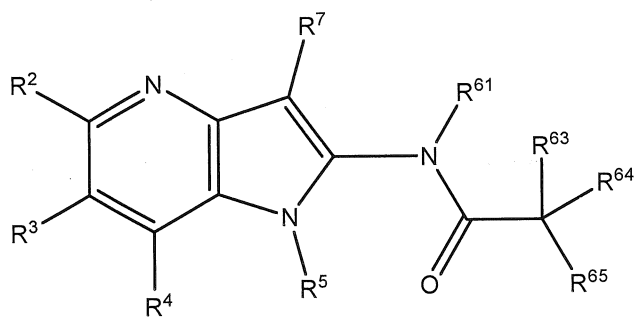
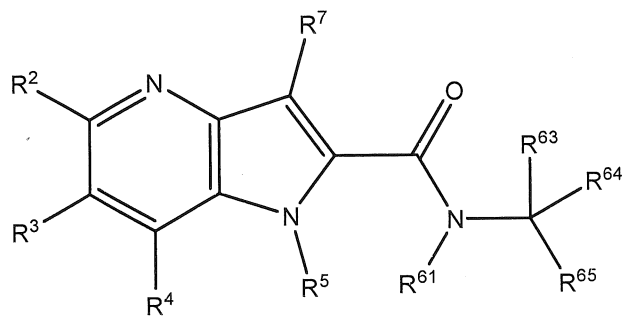
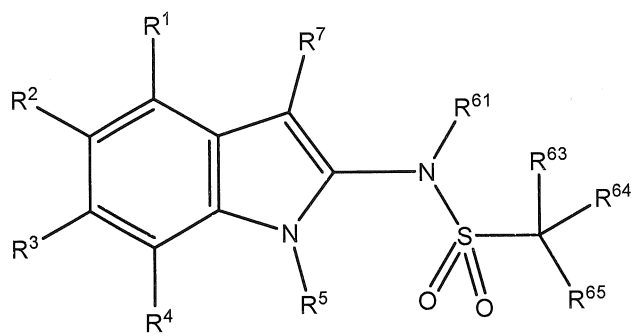


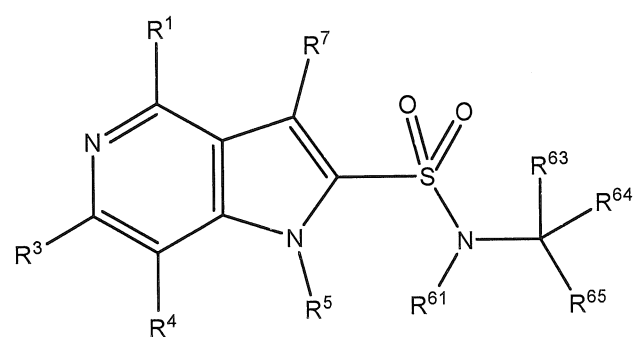
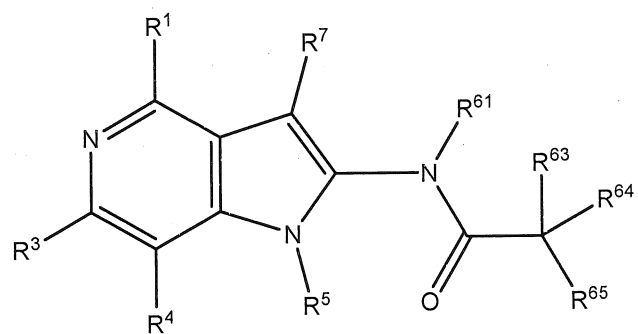
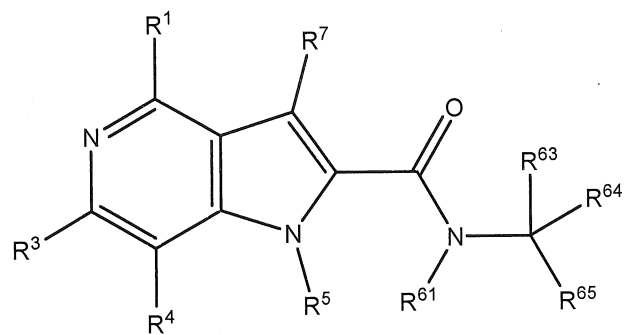
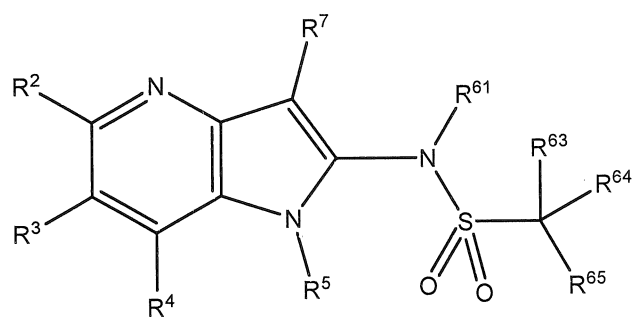


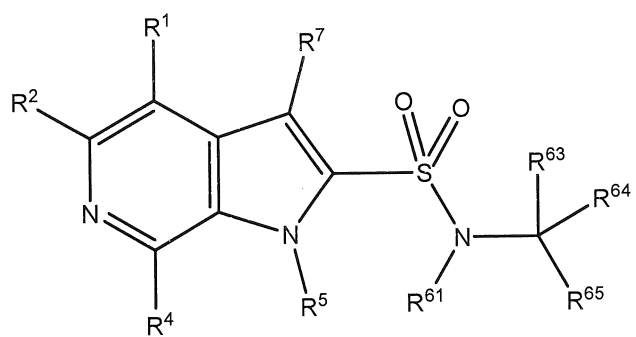
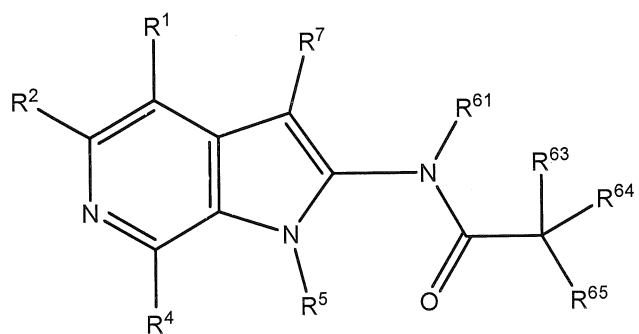
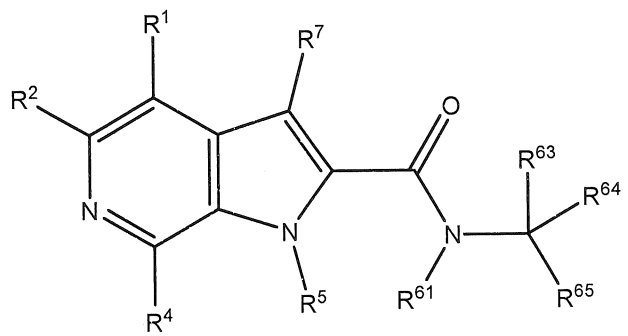
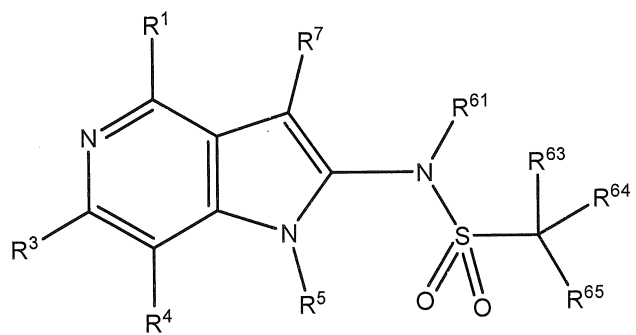
trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{61} , R^{63} , R^{64} , R^{65} và R^{66} như được xác định ở đây. Trong các hợp chất này, theo một số phương án nhất định, thì cả R^1 và R^4 đều là H, hoặc R^1 và R^4 đều không phải là H, hoặc R^1 không phải là H và R^4 là H, hoặc R^4 không phải là H và R^1 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R^7 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R^5 là H. Còn hơn nữa, theo một số phương án nhất định, thì R^2 và R^3 đều là H, hoặc R^2 và R^3 đều không phải là H, hoặc R^2 không phải là H và R^3 là H, hoặc R^3 không phải là H và R^2 là H.

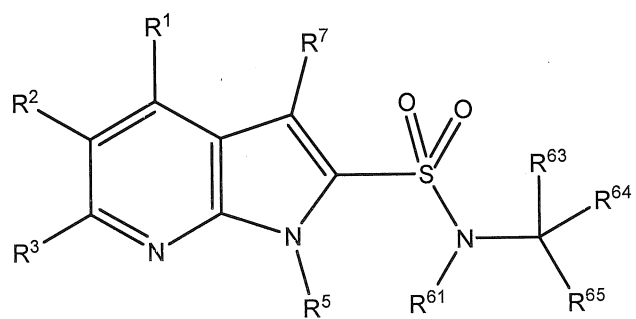
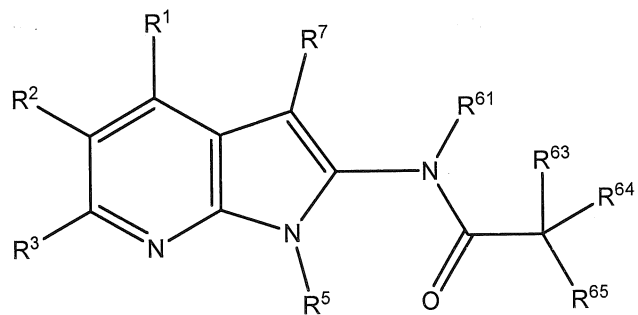
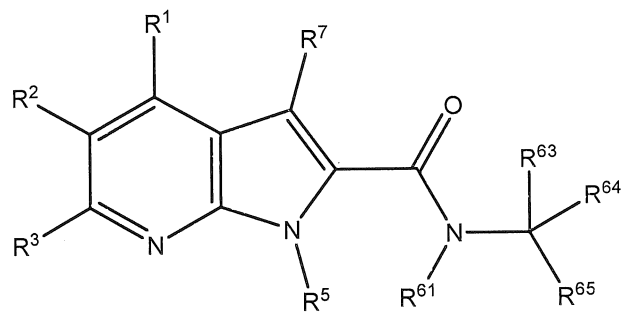
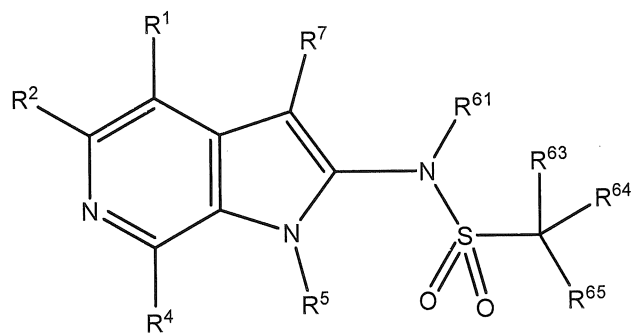
Theo các phương án được ưu tiên hơn, theo một số phương án nhất định sáng chế đề cập đến hợp chất như xác định ở trên, hợp chất này bao gồm một hoặc nhiều công thức sau:

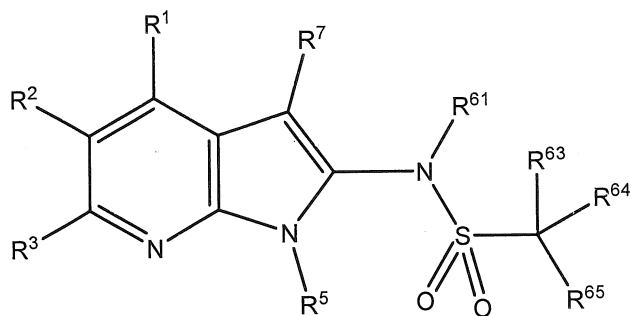






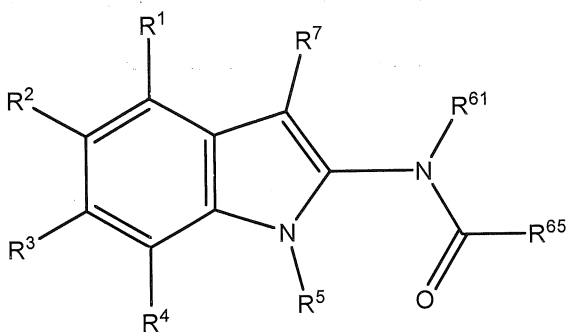
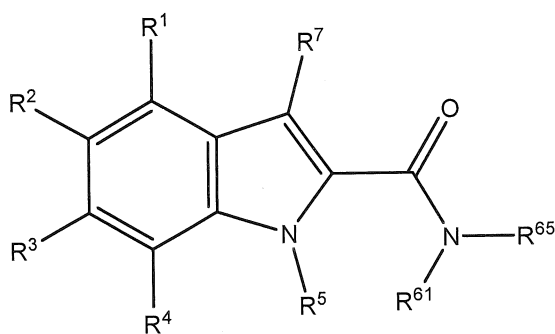


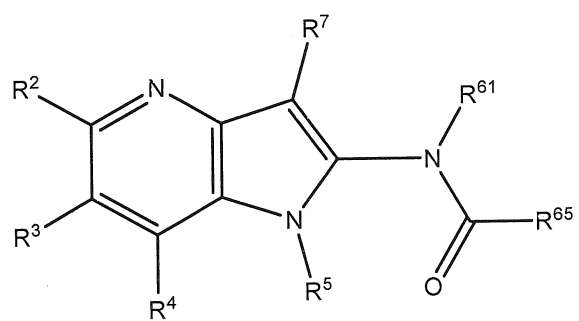
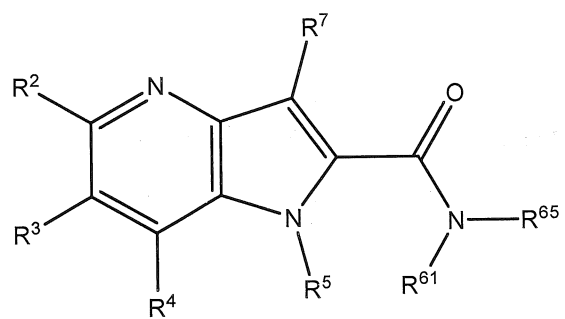
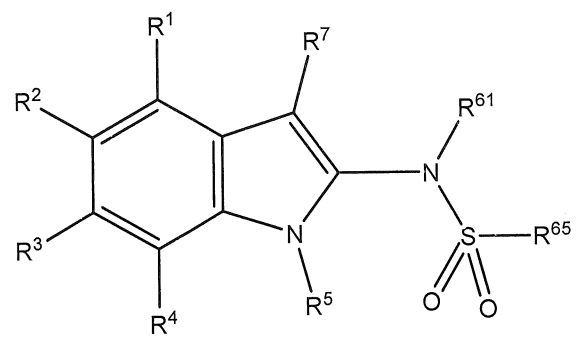
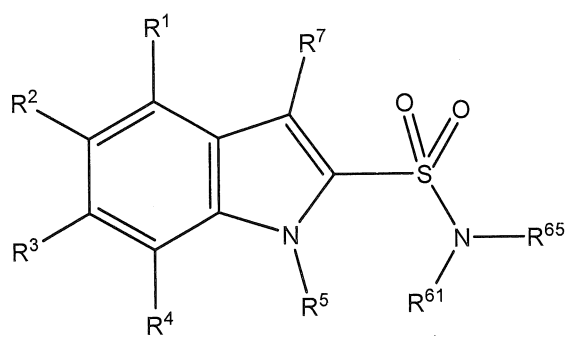


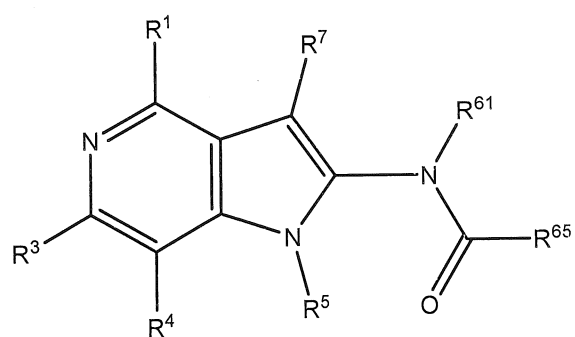
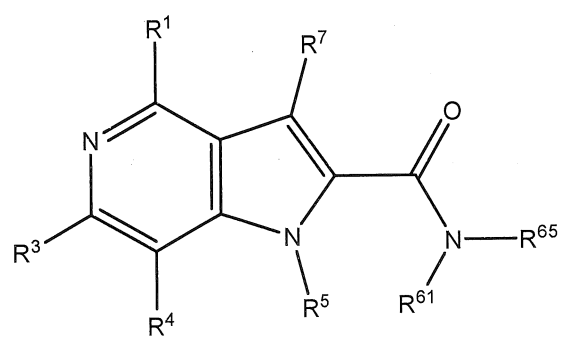
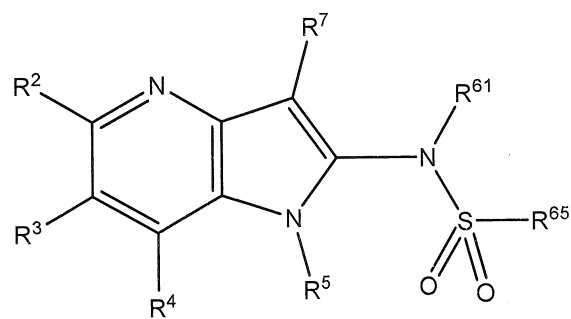
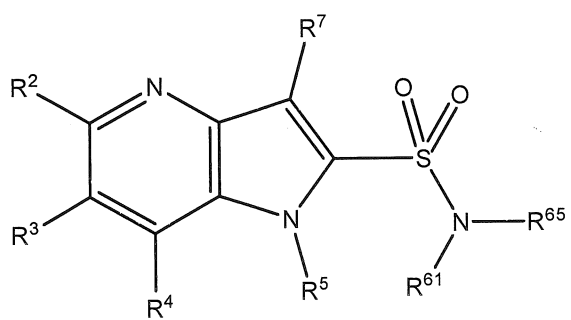


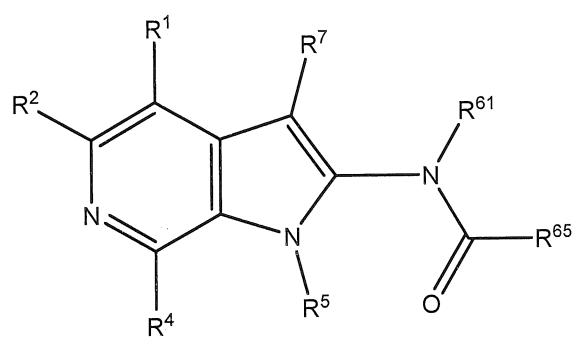
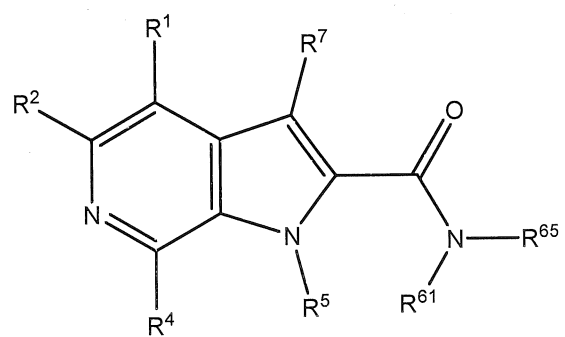
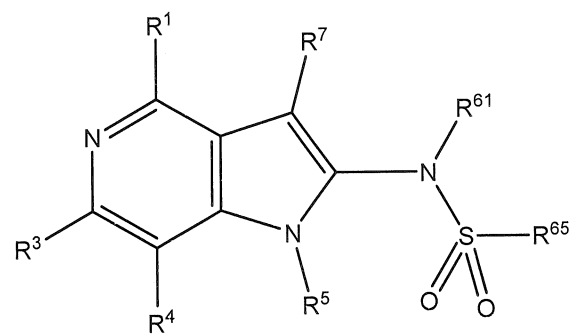
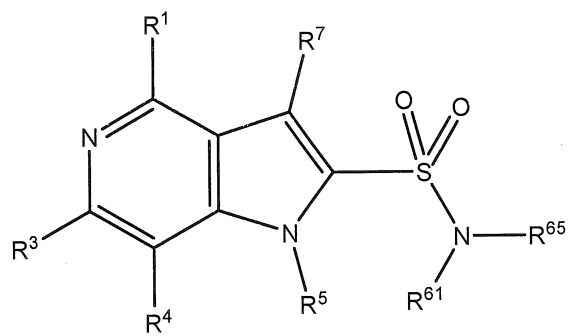
trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{61} , R^{63} , R^{64} , và R^{65} như được xác định ở đây. Trong các hợp chất này, theo một số phương án nhất định, thì R^1 và R^4 đều là H, hoặc R^1 và R^4 đều không phải là H, hoặc R^1 không phải là H và R^4 là H, hoặc R^4 không phải là H và R^1 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R^7 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R^5 là H. Còn hơn nữa, theo một số phương án nhất định, thì R^2 và R^3 đều là H, hoặc R^2 và R^3 đều không phải là H, hoặc R^2 không phải là H và R^3 là H, hoặc R^3 không phải là H và R^2 là H.

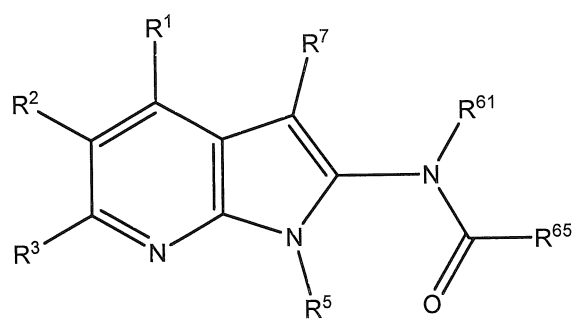
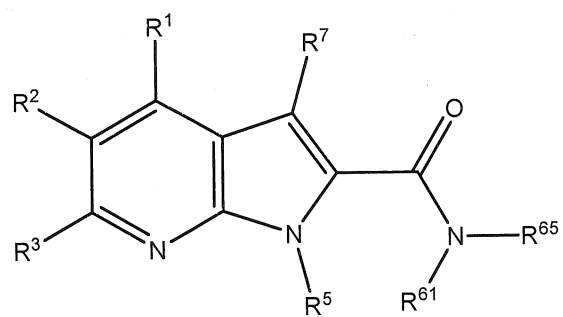
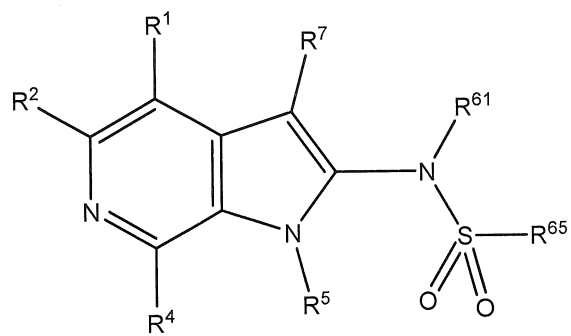
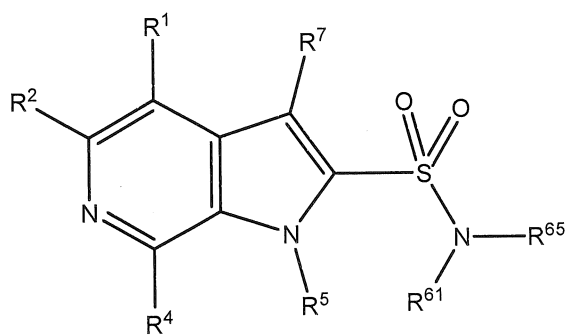
Theo các phương án khác ít được ưu tiên hơn, nhưng không loại trừ, sáng chế đề cập đến hợp chất như xác định ở trên, hợp chất này bao gồm một hoặc nhiều công thức sau:

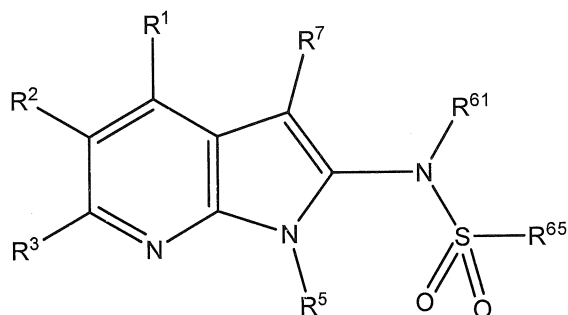
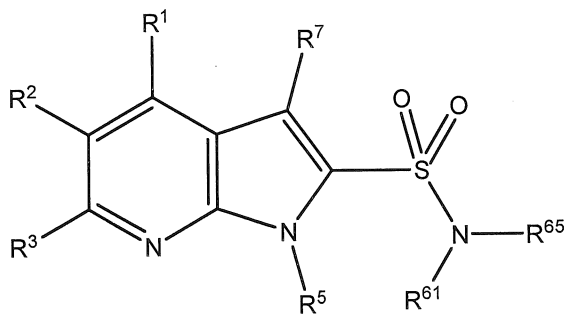












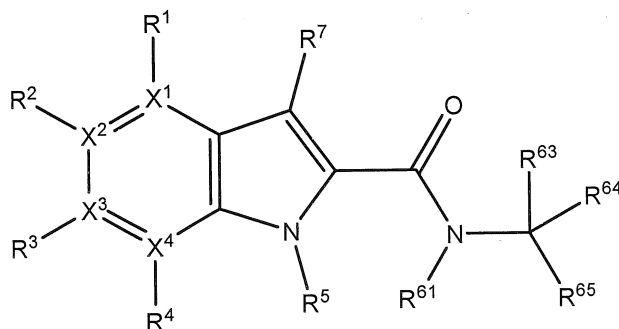
trong đó, trong các hợp chất này (không giống trong hợp chất được ưu tiên nêu trên) R⁶⁵ không gắn với phần cấu trúc còn lại thông qua nhóm thuộc loại -C(R⁶³)(R⁶⁴)-, và trong đó R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁷, R⁶¹, và R⁶⁵ như được xác định ở đây. Trong các hợp chất này, R⁶⁵ điển hình không phải là nhóm dị vòng một vòng. Trong các hợp chất này, theo một số phương án nhất định, thì R¹ và R⁴ đều là H, hoặc R¹ và R⁴ đều không phải là H, hoặc R¹ không phải là H và R⁴ là H, hoặc R⁴ không phải là H và R¹ là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R⁷ là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R⁵ là H. Còn hơn nữa, theo một số phương án nhất định, thì R² và R³ đều là H, hoặc R² và R³ đều không phải là H, hoặc R² không phải là H và R³ là H, hoặc R³ không phải là H và R² là H.

Mặc dù các phương án khác này ít được ưu tiên, nhưng chúng được ưu tiên hơn ở mức không đáng kể khi R⁶⁵ chứa nhóm vòng ngưng tụ được gắn trực tiếp với một trong số các nguyên tử vòng. Do đó, trong hợp chất được ưu tiên hơn ở mức không đáng kể, R⁶⁵ điển hình có thể được chọn từ:

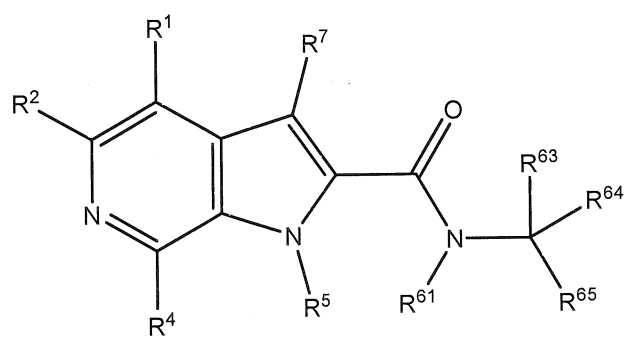
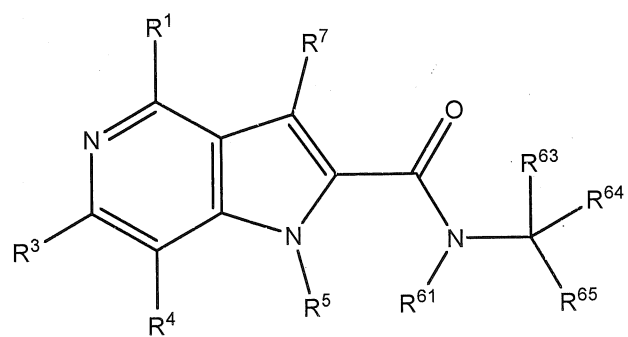
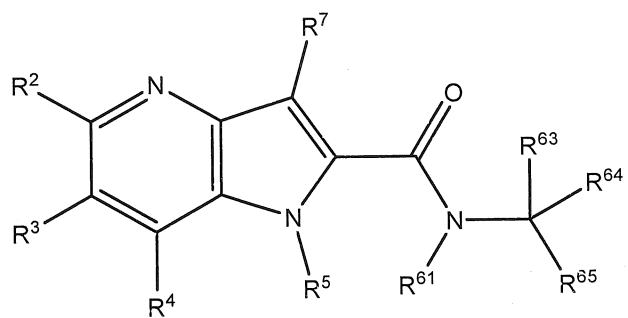
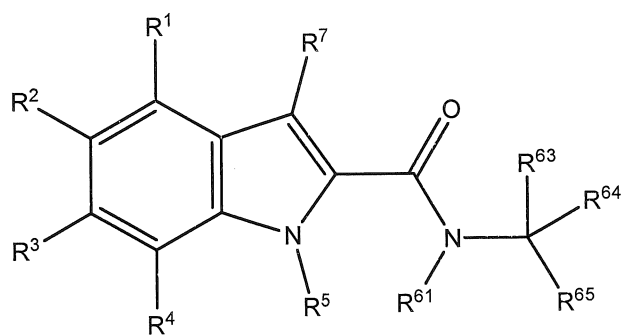
- hệ vòng ngưng tụ bao gồm hai hoặc ba hoặc nhiều vòng ngưng tụ, các vòng này có thể được thế hoặc không được thế, tốt hơn là trong đó các vòng này được chọn từ

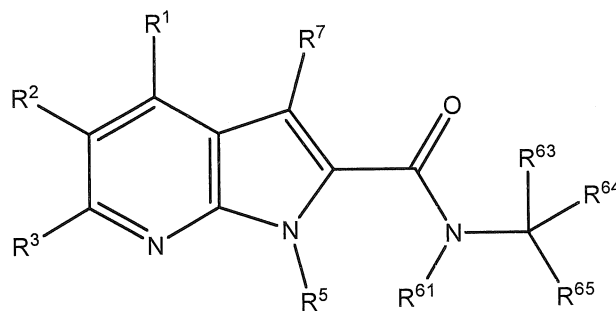
một, hai, hoặc nhiều nhóm thơm nêu trên và nhóm dị vòng thơm hoặc không thơm, (ví dụ, hệ vòng ngưng tụ như naphthalen, anthracen, phenanthren, phenalen, biphenylen, pentalen, inden, as-indacen, s-indacen, axenaphtylen, floren, floanten, axephenanthrylen, azulen, heptalen, indol, indazol, benzimidazol, 4-azaindol, 5-azaindol, 6-azaindol, 7-azaindol, isoindol, 4-azaisoindol, 5-azaisoindol, 6-azaisoindol, 7-azaisoindol, indolizin, 1-azaindolizin, 2-azaindolizin, 3-azaindolizin, 5-azaindolizin, 6-azaindolizin, 7-azaindolizin, 8-azaindolizin, 9-azaindolizin, purin, carbazol, carbolin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, quinolin, xinolin, quinazolin, quinoxalin, 5-azaquinolin, 6-azaquinolin, 7-azaquinolin, naphthyridin, isoquinolin, phthalazin, 6-azaisoquinolin, 7-azaisoquinolin, pteridin, chromen, isochromen, acridin, phenanthridin, perimidin, phenanthrolin, phenoxazin, xanthen, phenoxanthiin, và/hoặc thianthren).

Theo các phương án được ưu tiên hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất như xác định ở trên, hợp chất này bao gồm một trong số công thức sau:



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{61} , R^{63} , R^{64} và R^{65} như được xác định ở đây, với điều kiện tất cả trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là C, hoặc một trong số X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là N và phần còn lại của X^1 , X^2 , X^3 và X^4 là C, ví dụ:





trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{61} , R^{63} , R^{64} và R^{65} như được xác định ở đây. Trong các hợp chất này, theo một số phương án nhất định, thì R^1 và R^4 đều là H, hoặc R^1 và R^4 đều không phải là H, hoặc R^1 không phải là H và R^4 là H, hoặc R^4 không phải là H và R^1 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R^7 là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R^5 là H. Còn hơn nữa, theo một số phương án nhất định, thì R^2 và R^3 đều là H, hoặc R^2 và R^3 đều không phải là H, hoặc R^2 không phải là H và R^3 là H, hoặc R^3 không phải là H và R^2 là H.

Theo phương án bất kỳ của sáng chế, và cụ thể là theo các phương án được ưu tiên và được ưu tiên hơn đã mô tả ở trên, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^7 tốt hơn là độc lập được chọn từ H và:

- halogen như -F, -Cl, -Br và -I, tốt hơn là -F và -Cl;
- -CN;
- nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), xyclopropyl (cy-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl, tốt hơn là -Me;
- nhóm C_1 - C_6 alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂Cl₃), tốt hơn là -CF₃; và
- nhóm C_1 - C_7 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-pentyl, -O-hexyl, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -O-Ph, -CH₂OMe, -

CH_2OEt , $-\text{CH}_2\text{OPr}$, $-\text{CH}_2\text{OBu}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$, và $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$), tốt hơn là $-\text{OMe}$;

và R^5 và R^{61} tốt hơn là độc lập được chọn từ H và:

- nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl);

- nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CCl}_3$, $-\text{CBr}_3$, $-\text{Cl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$, $-\text{CH}_2\text{CBr}_3$, và $-\text{CH}_2\text{Cl}_3$), tốt hơn là nhóm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl được flo hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh (như $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, và $-\text{CH}_2\text{CF}_3$); và

- nhóm rượu $\text{C}_2\text{-C}_6$ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, và $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$);

và R^{61} có thể còn được chọn từ nhóm $\text{C}_3\text{-C}_8$ alkyl vòng được thế hoặc không được thế (như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl);

trong đó R^5 tốt hơn là H và R^{61} tốt hơn là H;

và R^{65} tốt hơn là được chọn từ H và:

- nhóm amin hoặc amido vòng (như pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, 2-keto-pyrrolidinyl, 3-keto-pyrrolidinyl, 2-keto-piperidinyl, 3-keto-piperidinyl, 4-keto-piperidinyl, 2-keto-piperazinyl, và 3-keto-piperazinyl);

- nhóm $\text{C}_3\text{-C}_8$ alkyl vòng được thế hoặc không được thế (như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl);

- nhóm thơm được thế hoặc không được thế (như Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-F₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-I₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph-, và 4-CF₃O-Ph-); và

- nhóm dị vòng, no hoặc không no, được thế hoặc không được thế bao gồm nhóm dị vòng thơm và/hoặc nhóm dị vòng không thơm (như pyrol-1-yl, pyrol-2-yl, pyrol-3-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-6-yl, pyrazin-2-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 2-azapiperidin-1-yl, 2-azapiperidin-3-yl, 2-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-1-yl, 3-azapiperidin-2-yl, 3-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-5-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, pyran-2-yl, pyran-3-yl, pyran-4-yl, 2-azapyran-2-yl, 2-azapyran-3-yl, 2-azapyran-4-yl, 2-azapyran-5-yl, 2-azapyran-6-yl, 3-azapyran-2-yl, 3-azapyran-4-yl, 3-azapyran-5-yl, 3-azapyran-6-yl, 4-azapyran-2-yl, 4-azapyran-3-yl, 4-azapyran-4-yl, 4-azapyran-5-yl, 4-azapyran-6-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-2-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-5-yl, 3-aza-

tetrahydrofuran-2-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-3-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-5-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-2-yl, 2-aza-tetrahydropyran-3-yl, 2-aza-tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-5-yl, 2-aza-tetrahydropyran-6-yl, 3-aza-tetrahydropyran-2-yl, 3-aza-tetrahydropyran-3-yl, 3-aza-tetrahydropyran-4-yl, 3-aza-tetrahydropyran-5-yl, 3-aza-tetrahydropyran-6-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, thiopyran-2-yl, thiopyran-3-yl, thiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-2-yl, 2-azathiopyran-3-yl, 2-azathiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-5-yl, 2-azathiopyran-6-yl, 3-azathiopyran-2-yl, 3-azathiopyran-4-yl, 3-azathiopyran-5-yl, 3-azathiopyran-6-yl, 4-azathiopyran-2-yl, 4-azathiopyran-3-yl, 4-azathiopyran-4-yl, 4-azathiopyran-5-yl, 4-azathiopyran-6-yl, thiolan-2-yl, thiolan-3-yl, thian-2-yl, thian-3-yl, thian-4-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, furazan-3-yl, (1,3,4-oxadiazol)-2-yl, (1,3,4-oxadiazol)-5-yl, (1,2,4-oxadiazol)-3-yl, (1,2,4-oxadiazol)-5-yl; và tetrazol-1-yl, tetrazol-2-yl, tetrazol-5-yl); và

- hệ vòng ngưng tụ bao gồm hai hoặc ba hoặc nhiều vòng ngưng tụ, các vòng này có thể được thế hoặc không được thế, tốt hơn là trong đó các vòng này được chọn từ một, hai, hoặc nhiều nhóm thơm nêu trên và nhóm dị vòng thơm hoặc không thơm, (ví dụ, hệ vòng ngưng tụ như naphtalen, anthracen, phenanthren, phenalen, biphenylen, pentalen, inden, as-indacen, s-indacen, axenaphtylen, floren, floanten, axephenanthrylen, azulen, heptalen, indol, indazol, benzimidazol, 4-azaindol, 5-azaindol, 6-azaindol, 7-azaindol, isoindol, 4-azaisoindol, 5-azaisoindol, 6-azaisoindol, 7-azaisoindol, indolizin, 1-azaindolizin, 2-azaindolizin, 3-azaindolizin, 5-azaindolizin, 6-azaindolizin, 7-azaindolizin, 8-azaindolizin, 9-azaindolizin, purin, carbazol, carbolin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, quinolin, xinolin, quinazolin, quinoxalin, 5-azaquinolin, 6-azaquinolin, 7-azaquinolin, naphthyridin, isoquinolin, phthalazin, 6-azaisoquinolin, 7-azaisoquinolin, pteridin, chromen, isochromen, acridin, phenanthridin, perimidin, phenanthrolin, phenoxazin, xanthen, phenoxanthiin, và/hoặc thianthren);

và R⁶³ và R⁶⁴ tốt hơn là độc lập được chọn từ H và:

- nhóm C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, pentyl và hexyl);
- nhóm C₁-C₆ alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂CI₃);
- nhóm -NH₂ hoặc nhóm amin C₁-C₆ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NMeH, -NMe₂, -NEtH, -NEtMe, -NEt₂, -NPrH, -NPrMe, -NPrEt, -NPr₂, -NBuH, -NBuMe, -NBuEt, -CH₂-NH₂, -CH₂-NMeH, -CH₂-NMe₂, -CH₂-NEtH, -CH₂-NEtMe, -CH₂-NEt₂, -CH₂-NPrH, -CH₂-NPrMe, và -CH₂-NPrEt);
- nhóm C₃-C₈ alkyl vòng được thế hoặc không được thế (như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl);
- nhóm -OH hoặc nhóm rượu C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);
- Nhóm amin hoặc amido vòng được thế hoặc không được thế (như pyrolidin-2-yl, pyrolidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, 2-keto-pyrolidinyl, 3-keto-pyrolidinyl, 2-keto-piperidinyl, 3-keto-piperidinyl, 4-keto-piperidinyl, 2-keto-piperazinyl, và 3-keto-piperazinyl);
- nhóm thơm được thế hoặc không được thế (như Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-

(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-F₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-I₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph-, và 4-CF₃O-Ph-);

- nhóm dị vòng no hoặc không no, được thế hoặc không được thế như nhóm dị vòng thơm (như pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-6-yl, tetrazol-1-yl, tetrazol-2-yl, tetrazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, (1,3,4-oxadiazol)-2-yl, (1,3,4-oxadiazol)-4-yl, (1,3,4-oxadiazol)-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, furan-2-yl, và furan-3-yl); hoặc như nhóm dị vòng no được thế hoặc không được thế (như piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, tetrahydrofuran-2-yl, và tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl); và

- nhóm trong đó R⁶³ và R⁶⁴ cùng tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3-6 cạnh, no hoặc không no, được thế hoặc không được thế (như vòng xyclopropyl, vòng xyclobutyl, vòng xyclopentyl, vòng xyclopentenyl, vòng xyclohexyl, vòng xyclohexenyl, vòng aziridin, vòng azetidin, vòng pyrrolidin, vòng piperidin, vòng piperazin, vòng oxetan, vòng tetrahydrofuran hoặc vòng tetrahydropyran);

và tốt hơn nữa là một trong số R⁶³ và R⁶⁴ không phải là H.

Theo phương án bất kỳ của sáng chế, và cụ thể là theo các phương án được ưu tiên và được ưu tiên hơn đã mô tả ở trên, được ưu tiên hơn nữa là mỗi nhóm R¹, R³, và R⁴ độc lập được chọn từ H và F, tốt nhất là H; và/hoặc R² được chọn từ -Cl, Br, -CN, -OMe và -OEt; và/hoặc R⁷ là H; và/hoặc R⁵ và R⁶¹ được chọn từ H và

C_1 - C_6 alkyl, tốt nhất là R^5 và R^{61} đều là H; và/hoặc R^{65} được chọn từ nhóm phenyl được thế hoặc không được thế, nhóm pyrazol-4-yl được thế hoặc không được thế, nhóm oxazol-4-yl được thế hoặc không được thế, và nhóm isoxazol-3-yl được thế hoặc không được thế; và/hoặc R^{63} và R^{64} được chọn từ các nhóm trong đó R^{63} và R^{64} cùng tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3-6 cạnh, no hoặc không no, được thế hoặc không được thế (như vòng xyclopropyl, vòng xyclobutyl, vòng xyclopentyl, vòng xyclopentenyl, vòng xyclohexyl, vòng xyclohexenyl, vòng aziridin, vòng azetidin, vòng pyrrolidin, vòng piperidin, vòng piperazin, vòng oxetan, vòng tetrahydrofuran hoặc vòng tetrahydropyran). Hơn nữa, theo một số phương án được ưu tiên hơn nhất định R^7 là H. Hơn nữa, theo một số phương án được ưu tiên hơn nhất định R^5 là H. Còn hơn nữa, theo một số phương án được ưu tiên hơn, R^2 và R^3 đều không phải là H, hoặc R^2 không phải là H và R^3 là H, hoặc R^3 không phải là H và R^2 là H.

Một số phần tử thế R ưu tiên hơn đã thảo luận ở trên. Tuy nhiên, phần tử thế R đề cập đến trong tất cả các hợp chất và cấu trúc ở đây sẽ được mô tả chung và chi tiết hơn.

Diễn hình là, như đã mô tả, phần tử thế R trong hợp chất bất kỳ ở đây, trừ khi có quy định khác, được chọn từ H và nhóm hữu cơ, và bản thân chúng có thể được thế hoặc không được thế. Nhóm hữu cơ có thể là nhóm bất kỳ chung đối với lĩnh vực hóa học hữu cơ, và đã được xác định chi tiết ở trên. Theo các phương án diễn hình, khi có mặt, mỗi R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^{61} , R^{62} , R^{63} , R^{64} , R^{65} và R^{66} là giống hoặc khác nhau, và theo một số phương án, nhóm liền kề và/hoặc gần có thể tạo vòng, như đã nêu chi tiết ở trên đối với R^1 - R^7 , mặc dù trong trường hợp R^5 và R^7 được ưu tiên nếu R^5 và R^7 không tạo vòng và không chứa vòng. Để tránh nhầm lẫn, trong hợp chất bất kỳ ở đây R^{61} có thể tạo vòng với R^{66} hoặc với R^{63} , R^{64} hoặc R^{65} . Tương tự, R^{63} có thể tạo vòng với R^{64} hoặc R^{65} , và R^{64} có thể tạo vòng với R^{65} . Ngoài ra, R^{66} có thể tạo vòng với R^{66} khác.

Theo các phương án diễn hình hơn, R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 độc lập được chọn từ H và nhóm được chọn từ các nhóm sau:

- halogen (như F, Cl, Br và I);

- nhóm -CN;
- nhóm C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl);
- nhóm C₁-C₆ alkyl-aryl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂Ph, -CH₂(2,3 hoặc 4)F-Ph, -CH₂(2,3 hoặc 4)Cl-Ph, -CH₂(2,3 hoặc 4)Br-Ph, -CH₂(2,3 hoặc 4)I-Ph, -CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph);
- nhóm C₁-C₆ alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂CI₃);
- nhóm -NH₂ hoặc nhóm amin C₁-C₆ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NMeH, -NMe₂, -NEtH, -NEtMe, -NEt₂, -NPrH, -NPrMe, -NPrEt, -NPr₂, -NBuH, -NBuMe, -NBuEt, -CH₂-NH₂, -CH₂-NMeH, -CH₂-NMe₂, -CH₂-NEtH, -CH₂-NEtMe, -CH₂-NEt₂, -CH₂-NPrH, -CH₂-NPrMe, và -CH₂-NPrEt);
- nhóm amino-aryl được thế hoặc không được thế (như -NH-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)F-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Cl-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Br-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)I-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Me-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Et-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Pr-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Bu-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)OMe-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)OEt-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)OPr-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)OBu-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)F₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Cl₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Br₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)I₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Me₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Et₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Pr₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Bu₂-Ph;
- nhóm amin hoặc amido vòng được thế hoặc không được thế (như pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, 2-keto-pyrrolidinyl, 3-keto-pyrrolidinyl,

2-keto-piperidinyl, 3-keto-piperidinyl 4-keto-piperidinyl), 2-keto-piperazinyl, và 3-keto-piperazinyl;

- nhóm C₃-C₈ alkyl vòng được thế hoặc không được thế (như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl);

- nhóm -OH hoặc nhóm rượu C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, --CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);

- nhóm axit carboxylic C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);

- nhóm carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)Ph, -(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)-xyclopropyl, -(CO)-1,3-epoxypropan-2-yl, -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NH₂Et, -(CO)NEt₂, -(CO)-pyrrolidin-N-yl, -(CO)-morpholin-N-yl, -(CO)-piperazin-N-yl, -(CO)-N-metyl-piperazin-N-yl, -(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe, và -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;

- nhóm este của axit carboxylic C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- nhóm C₁-C₆ amit mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe, và -CO-NPrEt);

- nhóm amino carbonyl C₁-C₇ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-pentyl, -NH-CO-hexyl, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-pentyl, -NMe-CO-hexyl, -NMe-CO-Ph;

- nhóm C₁-C₇ alkoxy hoặc aryloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-pentyl, -O-hexyl, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 hoặc 4)-F-Ph, -O-CH₂-(2,3 hoặc 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- nhóm aminoalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHMe, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NHEt, và -OCH₂CH₂NEt₂;

- nhóm sulphonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 hoặc 4)-F-Ph, -SO₂-xyclopropyl, -SO₂CH₂CH₂OCH₃;

- nhóm sulphonylamino mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂-pyrrolidin-N-yl, -SO₂-morpholin-N-yl, -SO₂NHCH₂OMe, và -SO₂NHCH₂CH₂OMe);

- nhóm aminosulphonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Pr, -NHSO₂iPr, -NHSO₂Ph, -NHSO₂-(2,3 hoặc 4)-F-Ph, -NHSO₂-xyclopropyl, -NHSO₂CH₂CH₂OCH₃);

- nhóm aminosulphonyl- vòng được thế hoặc không được thế (như -N(SO₂)(CH₂)₃ và -N(SO₂)(CH₂)₄);

- nhóm thơm được thế hoặc không được thế (như Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-

Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-F₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-I₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph-, và 4-CF₃O-Ph-);

- nhóm dị vòng, no hoặc không no, được thế hoặc không được thế bao gồm nhóm dị vòng thơm và/hoặc nhóm dị vòng không thơm (như pyrol-1-yl, pyrol-2-yl, pyrol-3-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-6-yl, pyrazin-2-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 2-azapiperidin-1-yl, 2-azapiperidin-3-yl, 2-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-1-yl, 3-azapiperidin-2-yl, 3-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-5-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, pyran-2-yl, pyran-3-yl, pyran-4-yl, 2-azapyran-2-yl, 2-azapyran-3-yl, 2-azapyran-4-yl, 2-azapyran-5-yl, 2-azapyran-6-yl, 3-azapyran-2-yl, 3-azapyran-4-yl, 3-azapyran-5-yl, 3-azapyran-6-yl, 4-azapyran-2-yl, 4-azapyran-3-yl, 4-azapyran-4-yl, 4-azapyran-5-yl, 4-azapyran-6-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-2-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-5-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-2-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-3-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-5-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-2-yl, 2-aza-tetrahydropyran-3-yl, 2-aza-tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-5-yl, 2-aza-tetrahydropyran-6-yl, 3-

aza-tetrahydropyran-2-yl, 3-aza-tetrahydropyran-3-yl, 3-aza-tetrahydropyran-4-yl, 3-aza-tetrahydropyran-5-yl, 3-aza-tetrahydropyran-6-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, thiopyran-2-yl, thiopyran-3-yl, thiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-2-yl, 2-azathiopyran-3-yl, 2-azathiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-5-yl, 2-azathiopyran-6-yl, 3-azathiopyran-2-yl, 3-azathiopyran-4-yl, 3-azathiopyran-5-yl, 3-azathiopyran-6-yl, 4-azathiopyran-2-yl, 4-azathiopyran-3-yl, 4-azathiopyran-4-yl, 4-azathiopyran-5-yl, 4-azathiopyran-6-yl, thiolan-2-yl, thiolan-3-yl, thian-2-yl, thian-3-yl, thian-4-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, furazan-3-yl, (1,3,4-oxadiazol)-2-yl, (1,3,4-oxadiazol)-5-yl, (1,2,4-oxadiazol)-3-yl, (1,2,4-oxadiazol)-5-yl; và tetrazol-1-yl, tetrazol-2-yl, tetrazol-5-yl);

- hệ vòng ngưng tụ bao gồm hai hoặc ba hoặc nhiều vòng ngưng tụ, các vòng này có thể được thế hoặc không được thế, tốt hơn là trong đó các vòng này được chọn từ một, hai, hoặc nhiều nhóm thơm nêu trên và nhóm dị vòng thơm hoặc không thơm, (ví dụ, hệ vòng ngưng tụ như naphtalen, anthracen, phenanthren, phenalen, biphenylen, pentalen, inden, as-indacen, s-indacen, axenaphtylen, floren, floanten, axephenanthrylen, azulen, heptalen, indol, indazol, benzimidazol, 4-azaindol, 5-azaindol, 6-azaindol, 7-azaindol, isoindol, 4-azaisoindol, 5-azaisoindol, 6-azaisoindol, 7-azaisoindol, indolizin, 1-azaindolizin, 2-azaindolizin, 3-azaindolizin, 5-azaindolizin, 6-azaindolizin, 7-azaindolizin, 8-azaindolizin, 9-azaindolizin, purin, carbazol, carbolin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, quinolin, xinolin, quinazolin, quinoxalin, 5-azaquinolin, 6-azaquinolin, 7-azaquinolin, naphthyridin, isoquinolin, phthalazin, 6-azaisoquinolin, 7-azaisoquinolin, pteridin, chromen, isochromen, acridin, phenanthridin, perimidin, phenanthrolin, phenoxazin, xanthen, phenoxanthiin, và/hoặc thianthren); và

- trong đó có hai nhóm R gắn với cùng nguyên tử, chúng có thể cùng tạo thành một nhóm được liên kết đôi với nguyên tử đó, (như nhóm carbonyl ($=O$) hoặc nhóm alken ($=C(R')_2$) trong đó mỗi nhóm R' là giống hoặc khác nhau và là H hoặc nhóm hữu cơ, tốt hơn là H hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh).

Theo các phương án điển hình hơn, R^7 độc lập được chọn từ H và một nhóm được chọn từ các nhóm sau:

- halogen (như F, Cl, Br và I);
- nhóm -CN;
- nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl);
- nhóm C_1 - C_6 alkyl-aryl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như $-CH_2Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ hoặc } 4)F-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ hoặc } 4)Cl-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ hoặc } 4)Br-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ hoặc } 4)I-Ph$, $-CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$, và $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$);
- nhóm C_1 - C_6 alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2I$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CBr_3$, và $-CH_2Cl_3$);
- nhóm $-NH_2$ hoặc nhóm amin C_1 - C_6 bậc một, bậc hai hoặc bậc ba mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như $-NMeH$, $-NMe_2$, $-NEtH$, $-NEtMe$, $-NEt_2$, $-NPrH$, $-NPrMe$, $-NPrEt$, $-NPr_2$, $-NBuH$, $-NBuMe$, $-NBuEt$, $-CH_2-NH_2$, $-CH_2-NMeH$, $-CH_2-NMe_2$, $-CH_2-NEtH$, $-CH_2-NEtMe$, $-CH_2-NEt_2$, $-CH_2-NPrH$, $-CH_2-NPrMe$, và $-CH_2-NPrEt$);
- nhóm amino-aryl (như $-NH-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ hoặc } 4)F-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ hoặc } 4)Cl-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ hoặc } 4)Br-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ hoặc } 4)I-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ hoặc } 4)Me-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ hoặc } 4)Et-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ hoặc } 4)Pr-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ hoặc } 4)Bu-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ hoặc } 4)OMe-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ hoặc } 4)OEt-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ hoặc } 4)OPr-Ph$, $-NH-(2,3 \text{ hoặc } 4)OBu-Ph$, $-NH-2,(3,4,5 \text{ hoặc } 6)F_2-Ph$, $-NH-2,(3,4,5 \text{ hoặc } 6)Cl_2-Ph$, $-NH-2,(3,4,5 \text{ hoặc } 6)Br_2-Ph$, $-NH-2,(3,4,5 \text{ hoặc } 6)I_2-Ph$, $-NH-2,(3,4,5 \text{ hoặc } 6)Me_2-Ph$, $-NH-2,(3,4,5 \text{ hoặc } 6)Et_2-Ph$, $-NH-2,(3,4,5 \text{ hoặc } 6)Pr_2-Ph$, $-NH-2,(3,4,5 \text{ hoặc } 6)Bu_2-Ph$);
- nhóm $-OH$ hoặc nhóm rượu C_1 - C_6 mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như $-CH_2OH$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$,

- C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);
- nhóm axit carboxylic C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);
- nhóm carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)Ph, -(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)-xyclopropyl, -(CO)-1,3-epoxypropan-2-yl; -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NH₂Et, -(CO)NEt₂, -(CO)-pyrrolidin-N-yl, -(CO)-morpholin-N-yl, -(CO)-piperazin-N-yl, -(CO)-N-metyl-piperazin-N-yl, -(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe, và -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;
- nhóm este của axit carboxylic C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);
- nhóm C₁-C₆ amit mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe, và -CO-NPrEt);
- nhóm C₁-C₇ amino carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-pentyl, -NH-CO-hexyl, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-pentyl, -NMe-CO-hexyl, -NMe-CO-Ph;
- nhóm C₁-C₇ alkoxy hoặc aryloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-

pentyl, -O-hexyl, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 hoặc 4)-F-Ph, -O-CH₂-(2,3 hoặc 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- nhóm aminoalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHMe, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NHEt, và -OCH₂CH₂NEt₂;

- nhóm sulphonyl được thế hoặc không được thế mạch thẳng hoặc mạch nhánh (như -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 hoặc 4)-F-Ph, -SO₂-xyclopropyl, -SO₂CH₂CH₂OCH₃;

- nhóm sulphonylamino mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂-pyrrolidin-N-yl, -SO₂-morpholin-N-yl, -SO₂NHCH₂OMe, và -SO₂NHCH₂CH₂OMe);

- nhóm aminosulphonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Pr, -NHSO₂iPr, -NHSO₂Ph, -NHSO₂-(2,3 hoặc 4)-F-Ph, -NHSO₂-xyclopropyl, -NHSO₂CH₂CH₂OCH₃).

Theo các phương án điển hình hơn, R¹, R², R³, R⁴, và R⁷ có thể được chọn từ các phần tử thế hữu cơ nhỏ phổ biến hơn. Đặc biệt được ưu tiên là ít nhất một trong số R¹, R², R³, và R⁴ không phải là H. Do đó, theo một số phương án nhất định, R¹, R², R³, R⁴ và R⁷ độc lập được chọn từ H và:

- halogen như -F, -Cl, -Br và -I, tốt hơn là -F và -Cl, (tốt hơn nữa là trong đó R² được chọn từ -Cl và Br, và R¹, R³, và R⁴ được chọn từ -H và -F);

- -CN;

- nhóm C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), xyclopropyl (cy-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl, tốt hơn là -Me;

- nhóm C₁-C₆ alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂Cl₃), tốt hơn là -CF₃; và

- nhóm C₁-C₇ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-pentyl, -O-hexyl, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -O-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe), tốt hơn là -OMe hoặc -OEt.

Trong các hợp chất này, và các hợp chất khác ở đây, theo một số phương án nhất định, thì R¹ và R⁴ đều là H, hoặc R¹ và R⁴ đều không phải là H, hoặc R¹ không phải là H và R⁴ là H, hoặc R⁴ không phải là H và R¹ là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R⁷ là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R⁵ là H. Còn hơn nữa, theo một số phương án nhất định, thì R² và R³ đều là H, hoặc R² và R³ đều không phải là H, hoặc R² không phải là H và R³ là H, hoặc R³ không phải là H và R² là H. Theo các phương án này và các phương án khác, khi một trong số các nhóm này không phải là H thì điển hình hơn là được chọn từ -F, -Cl, -Br, -Me, -MeO và -CN. Còn hơn nữa, khi có mặt cả hai R⁶⁶ có thể là H hoặc một R⁶⁶ có thể là H hoặc cả hai R⁶⁶ không phải là H. Khi có ba hoặc bốn nhóm R⁶⁶, thì tất cả ba hoặc bốn nhóm này có thể là H hoặc một, hai, ba hoặc bốn nhóm có thể không phải là H.

Theo các phương án điển hình hơn R⁶⁶, có thể được chọn từ các phần tử thế hữu cơ nhỏ phổ biến hơn. Đặc biệt được ưu tiên là R⁶⁶ được chọn từ H và:

- -F;

- nhóm C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), cyclopropyl (cy-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl, tốt hơn là -Me;

- nhóm -NH₂ hoặc nhóm amin C₁-C₆ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NMeH, -NMe₂, -NEtH, -NEtMe, -NEt₂, -NPrH, -NPrMe, -NPrEt, -NPr₂, -NBuH, -NBuMe, -NBuEt, -CH₂-NH₂, -

CH₂-NMeH, -CH₂-NMe₂, -CH₂-NEtH, -CH₂-NEtMe, -CH₂-NEt₂, -CH₂-NPrH, -CH₂-NPrMe, và -CH₂-NPrEt);

- nhóm C₁-C₆ alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂CI₃), tốt hơn là -CF₃;

- nhóm C₁-C₇ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-pentyl, -O-hexyl, -OCHF₂, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -O-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe), tốt hơn là -OMe; và

- khi có hai nhóm R⁶⁶ gắn với cùng nguyên tử, chúng có thể cùng tạo thành một nhóm được liên kết đôi với nguyên tử đó, (như nhóm carbonyl (=O) hoặc nhóm alken (=C(R')₂) trong đó mỗi nhóm R' là giống hoặc khác nhau và là H hoặc nhóm hữu cơ, tốt hơn là H hoặc nhóm C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh).

Trong các hợp chất này, và các hợp chất khác ở đây, theo một số phương án nhất định, thì R¹ và R⁴ đều là H, hoặc R¹ và R⁴ đều không phải là H, hoặc R¹ không phải là H và R⁴ là H, hoặc R⁴ không phải là H và R¹ là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R⁷ là H. Hơn nữa, theo một số phương án nhất định thì R⁵ là H. Còn hơn nữa, theo một số phương án nhất định, thì R² và R³ đều là H, hoặc R² và R³ đều không phải là H, hoặc R² không phải là H và R³ là H, hoặc R³ không phải là H và R² là H. Theo các phương án này và các phương án khác, khi một trong số các nhóm này không phải là H thì điển hình hơn là được chọn từ -F, -Cl, -Br, -Me, -MeO, -OEt và -CN. Còn hơn nữa, khi có mặt cả hai R⁶⁶ có thể là H hoặc một nhóm R⁶⁶ có thể là H hoặc cả hai R⁶⁶ đều không phải là H.

Theo các phương án điển hình hơn, R⁵ và R⁶¹ là các nhóm được gắn với nguyên tử N trong các hợp chất theo sáng chế. Theo các phương án được ưu tiên, chúng không phải là nhóm lớn, mà cũng không chứa nguyên tử khác loại gắn trực tiếp với nguyên tử N. Điển hình là chúng được chọn từ H và các nhóm alkyl thấp,

hoặc các nhóm tương tự. Do đó, theo các phương án điển hình, R^5 và R^{61} có thể là giống hoặc khác nhau và có thể độc lập được chọn từ H và:

- nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl);
- nhóm C_1 - C_6 alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CCl_3$, $-CBr_3$, $-Cl_3$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CCl_3$, $-CH_2CBr_3$, và $-CH_2Cl_3$), tốt hơn là nhóm C_1 - C_6 alkyl được flo hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh (như $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CHF_2$, và $-CH_2CF_3$); và
- nhóm rượu C_2 - C_6 mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2OH$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, $-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$, $-C(CH_3)_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, và $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$).

R^{61} có thể còn được chọn từ nhóm C_3 - C_8 alkyl vòng được thế hoặc không được thế (như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl).

Tốt hơn nữa là, R^5 là H. Tốt hơn nữa là (độc lập là) R^{61} là H. Tốt hơn nữa là cả R^5 và R^{61} đều là H.

Theo các phương án điển hình hơn, R^{63} , R^{64} , và R^{65} độc lập được chọn từ H và một nhóm được chọn từ các nhóm sau:

- nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl);
- nhóm C_1 - C_6 alkyl-aryl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như $-CH_2Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ hoặc } 4)F-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ hoặc } 4)Cl-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ hoặc } 4)Br-Ph$, $-CH_2(2,3 \text{ hoặc } 4)I-Ph$, $-CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$, và $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2Ph$);

- nhóm C₁-C₆ alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂CI₃);
- nhóm -NH₂ hoặc nhóm amin C₁-C₆ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NMeH, -NMe₂, -NEtH, -NEtMe, -NEt₂, -NPrH, -NPrMe, -NPrEt, -NPr₂, -NBuH, -NBuMe, -NBuEt, -CH₂-NH₂, -CH₂-NMeH, -CH₂-NMe₂, -CH₂-NEtH, -CH₂-NEtMe, -CH₂-NEt₂, -CH₂-NPrH, -CH₂-NPrMe, và -CH₂-NPrEt);
- nhóm amin hoặc amido vòng được thế hoặc không được thế (như pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, 2-keto-pyrrolidinyl, 3-keto-pyrrolidinyl, 2-keto-piperidinyl, 3-keto-piperidinyl, 4-keto-piperidinyl, 2-keto-piperazinyl, và 3-keto-piperazinyl);
- nhóm C₃-C₈ alkyl vòng được thế hoặc không được thế (như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl);
- nhóm -OH hoặc nhóm rượu C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);
- nhóm axit carboxylic C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);
- nhóm carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)Ph, -(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)-xyclopropyl, -(CO)-1,3-epoxypropan-2-yl;

-(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NH₂Et, -(CO)NEt₂,

-(CO)-pyrrolidin-N-yl,

-(CO)-morpholin-N-yl, -(CO)-piperazin-N-yl, -(CO)-N-metyl-piperazin-N-yl,

-(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂,

-(CO)NHCH₂CH₂NHMe, và -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;

- nhóm este của axit carboxylic C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- nhóm C₁-C₆ amit mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe, và -CO-NPrEt);

- nhóm thơm được thế hoặc không được thế (như Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-F₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-I₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph-, và 4-CF₃O-Ph-);

- nhóm dị vòng, no hoặc không no, được thế hoặc không được thế bao gồm nhóm dị vòng thơm và/hoặc nhóm dị vòng không thơm (như pyrrol-1-yl, pyrrol-2-yl, pyrrol-3-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, imidazol-1-yl, imidazol-2-

yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-6-yl, pyrazin-2-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 2-azapiperidin-1-yl, 2-azapiperidin-3-yl, 2-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-1-yl, 3-azapiperidin-2-yl, 3-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-5-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, pyran-2-yl, pyran-3-yl, pyran-4-yl, 2-azapyran-2-yl, 2-azapyran-3-yl, 2-azapyran-4-yl, 2-azapyran-5-yl, 2-azapyran-6-yl, 3-azapyran-2-yl, 3-azapyran-4-yl, 3-azapyran-5-yl, 3-azapyran-6-yl, 4-azapyran-2-yl, 4-azapyran-3-yl, 4-azapyran-4-yl, 4-azapyran-5-yl, 4-azapyran-6-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-2-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-5-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-2-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-3-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-5-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-2-yl, 2-aza-tetrahydropyran-3-yl, 2-aza-tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-5-yl, 2-aza-tetrahydropyran-6-yl, 3-aza-tetrahydropyran-2-yl, 3-aza-tetrahydropyran-3-yl, 3-aza-tetrahydropyran-4-yl, 3-aza-tetrahydropyran-5-yl, 3-aza-tetrahydropyran-6-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, thiopyran-2-yl, thiopyran-3-yl, thiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-2-yl, 2-azathiopyran-3-yl, 2-azathiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-5-yl, 2-azathiopyran-6-yl, 3-azathiopyran-2-yl, 3-azathiopyran-4-yl, 3-azathiopyran-5-yl, 3-azathiopyran-6-yl, 4-azathiopyran-2-yl, 4-azathiopyran-3-yl, 4-azathiopyran-4-yl, 4-azathiopyran-5-yl, 4-azathiopyran-6-yl, thiolan-2-yl, thiolan-3-yl, thian-2-yl, thian-3-yl, thian-4-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, furazan-3-yl, (1,3,4-oxadiazol)-2-yl, (1,3,4-oxadiazol)-5-yl, (1,2,4-oxadiazol)-3-yl, (1,2,4-oxadiazol)-5-yl; và tetrazol-1-yl, tetrazol-2-yl, tetrazol-5-yl);

- hệ vòng ngưng tụ bao gồm hai hoặc ba hoặc nhiều vòng ngưng tụ, các vòng này có thể được thể hoặc không được thể, tốt hơn là trong đó các vòng này được chọn từ

một, hai, hoặc nhiều nhóm thơm nêu trên và nhóm dị vòng thơm hoặc không thơm, (ví dụ, hệ vòng ngưng tụ như naphthalen, anthracen, phenanthren, phenalen, biphenylen, pentalen, inden, as-indacen, s-indacen, axenaphtylen, floren, floanten, axephenanthrylen, azulen, heptalen, indol, indazol, benzimidazol, 4-azaindol, 5-azaindol, 6-azaindol, 7-azaindol, isoindol, 4-azaisoindol, 5-azaisoindol, 6-azaisoindol, 7-azaisoindol, indolizin, 1-azaindolizin, 2-azaindolizin, 3-azaindolizin, 5-azaindolizin, 6-azaindolizin, 7-azaindolizin, 8-azaindolizin, 9-azaindolizin, purin, carbazol, carbolin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, quinolin, xinolin, quinazolin, quinoxalin, 5-azaquinolin, 6-azaquinolin, 7-azaquinolin, naphthyridin, isoquinolin, phthalazin, 6-azaisoquinolin, 7-azaisoquinolin, pteridin, chromen, isochromen, acridin, phenanthridin, perimidin, phenanthrolin, phenoxazin, xanthen, phenoxanthiin, và/hoặc thianthren); và

- R^{63} và R^{64} có thể cùng tạo thành nhóm được liên kết đôi với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết, (như nhóm carbonyl ($=O$) hoặc nhóm alken ($=C(R')_2$) trong đó mỗi nhóm R' là giống hoặc khác nhau và là H hoặc nhóm hữu cơ, tốt hơn là H hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh).

Trong khi theo một số phương án, R^{65} có thể là H hoặc nhóm hữu cơ, hoặc các nhóm điển hình hơn đã mô tả ở trên, theo các phương án được ưu tiên R^{65} được chọn từ: nhóm hữu cơ được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh; và nhóm hữu cơ vòng được thế hoặc không được thế. Điển hình hơn là R^{65} chứa nhóm vòng. Do đó, R^{65} có thể được chọn từ: nhóm vòng béo, được thế hoặc không được thế, no hoặc không no; nhóm vòng thơm, được thế hoặc không được thế; nhóm dị vòng, không thơm hoặc thơm, được thế hoặc không được thế, no hoặc không no; và hệ vòng ngưng tụ bao gồm hai hoặc nhiều vòng ngưng tụ được chọn từ một hoặc nhiều nhóm nêu trên.

Theo một số phương án nhất định R^{65} được chọn từ:

- nhóm amin hoặc amido vòng được thế hoặc không được thế (như pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, 2-keto-pyrrolidinyl, 3-keto-pyrrolidinyl,

2-keto-piperidinyl, 3-keto-piperidinyl, 4-keto-piperidinyl, 2-keto-piperazinyl, và 3-keto-piperazinyl);

- nhóm C₃-C₈ alkyl vòng được thế hoặc không được thế (như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl);

- nhóm thơm được thế hoặc không được thế (như Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-F₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-I₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph-, và 4-CF₃O-Ph-); và

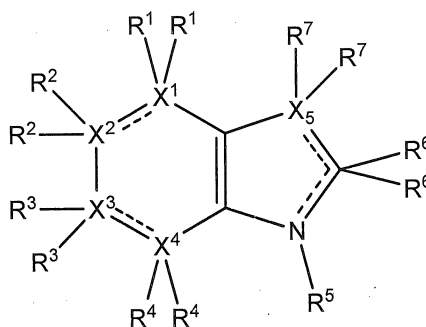
- nhóm dị vòng, no hoặc không no, được thế hoặc không được thế bao gồm nhóm dị vòng thơm và/hoặc nhóm dị vòng không thơm (như pyrol-1-yl, pyrol-2-yl, pyrol-3-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-6-yl, pyrazin-2-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 2-azapiperidin-1-yl, 2-azapiperidin-3-yl, 2-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-1-yl, 3-azapiperidin-2-yl, 3-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-5-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, pyran-2-yl, pyran-3-yl, pyran-4-yl, 2-

azapyran-2-yl, 2-azapyran-3-yl, 2-azapyran-4-yl, 2-azapyran-5-yl, 2-azapyran-6-yl, 3-azapyran-2-yl, 3-azapyran-4-yl, 3-azapyran-5-yl, 3-azapyran-6-yl, 4-azapyran-2-yl, 4-azapyran-3-yl, 4-azapyran-4-yl, 4-azapyran-5-yl, 4-azapyran-6-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-2-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-5-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-2-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-3-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-5-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-2-yl, 2-aza-tetrahydropyran-3-yl, 2-aza-tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-5-yl, 2-aza-tetrahydropyran-6-yl, 3-aza-tetrahydropyran-2-yl, 3-aza-tetrahydropyran-3-yl, 3-aza-tetrahydropyran-4-yl, 3-aza-tetrahydropyran-5-yl, 3-aza-tetrahydropyran-6-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, thiopyran-2-yl, thiopyran-3-yl, thiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-2-yl, 2-azathiopyran-3-yl, 2-azathiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-5-yl, 2-azathiopyran-6-yl, 3-azathiopyran-2-yl, 3-azathiopyran-4-yl, 3-azathiopyran-5-yl, 3-azathiopyran-6-yl, 4-azathiopyran-2-yl, 4-azathiopyran-3-yl, 4-azathiopyran-4-yl, 4-azathiopyran-5-yl, 4-azathiopyran-6-yl, thiolan-2-yl, thiolan-3-yl, thian-2-yl, thian-3-yl, thian-4-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, furazan-3-yl, (1,3,4-oxadiazol)-2-yl, (1,3,4-oxadiazol)-5-yl, (1,2,4-oxadiazol)-3-yl, (1,2,4-oxadiazol)-5-yl; và tetrazol-1-yl, tetrazol-2-yl, tetrazol-5-yl); và

- hệ vòng ngưng tụ bao gồm hai hoặc ba hoặc nhiều vòng ngưng tụ, các vòng này có thể được thế hoặc không được thế, tốt hơn là trong đó các vòng này được chọn từ một, hai, hoặc nhiều nhóm thơm nêu trên và nhóm dị vòng thơm hoặc không thơm, (ví dụ, hệ vòng ngưng tụ như naphtalen, anthracen, phenanthren, phenalen, biphenylen, pentalen, inden, as-indacen, s-indacen, axenaphtylen, floren, floanten, axephenanthrylen, azulen, heptalen, indol, indazol, benzimidazol, 4-azaindol, 5-azaindol, 6-azaindol, 7-azaindol, isoindol, 4-azaisoindol, 5-azaisoindol, 6-azaisoindol, 7-azaisoindol, indolizin, 1-azaindolizin, 2-azaindolizin, 3-azaindolizin, 5-azaindolizin, 6-azaindolizin, 7-azaindolizin, 8-azaindolizin, 9-azaindolizin, purin, carbazol, carbolin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen,

quinolin, xinolin, quinazolin, quinoxalin, 5-azaquinolin, 6-azaquinolin, 7-azaquinolin, naphthyridin, isoquinolin, phthalazin, 6-azaisoquinolin, 7-azaisoquinolin, pteridin, chromen, isochromen, acridin, phenanthridin, perimidin, phenanthrolin, phenoxazin, xanthen, phenoxanthiin, và/hoặc thianthren).

Theo một số phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất ức chế tryptophan-2,3-dioxygenaza (TDO) và/hoặc indolamin-2,3-dioxygenaza (IDO) để sử dụng trong y học, hợp chất này có công thức sau:



trong đó X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , và X^5 có thể là giống hoặc khác nhau và mỗi nhóm độc lập được chọn từ C, N và O; mỗi nguyên tử có đường nét đứt có thể độc lập có liên kết đôi hoặc liên kết đơn, với điều kiện hóa trị ở mỗi nguyên tử được giữ nguyên; mỗi R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , và R^7 có thể có mặt hoặc không có mặt và có thể là giống hoặc khác nhau và được chọn từ các nhóm được xác định dưới đây, với điều kiện số nhóm R có mặt sao cho hóa trị của X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , và X^5 được giữ nguyên; một hoặc hai nhóm R^6 có thể có mặt và được chọn từ các nhóm được xác định dưới đây, với điều kiện số nhóm R^6 có mặt sao cho hóa trị của nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào được giữ nguyên, và với điều kiện ít nhất một R^6 là nhóm hữu cơ chứa nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy ở vị trí α , β , hoặc γ của nguyên tử cacbon mà R^6 gắn kết và trong đó nguyên tử liên kết đôi với nguyên tử oxy cũng liên kết với nguyên tử khác loại;

và trong đó R^5 và R^7 không bao gồm nhóm vòng;

và trong đó, khi có mặt, R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 độc lập được chọn từ H và một nhóm được chọn từ các nhóm sau:

- halogen (như F, Cl, Br và I);

- nhóm -CN;
- nhóm C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl);
- nhóm C₁-C₆ alkyl-aryl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂Ph, -CH₂(2,3 hoặc 4)F-Ph, -CH₂(2,3 hoặc 4)Cl-Ph, -CH₂(2,3 hoặc 4)Br-Ph, -CH₂(2,3 hoặc 4)I-Ph, -CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂Ph, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂Ph);
- nhóm C₁-C₆ alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂CI₃);
- nhóm -NH₂ hoặc nhóm amin C₁-C₆ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NMeH, -NMe₂, -NEtH, -NEtMe, -NEt₂, -NPrH, -NPrMe, -NPrEt, -NPr₂, -NBuH, -NBuMe, -NBuEt, -CH₂-NH₂, -CH₂-NMeH, -CH₂-NMe₂, -CH₂-NEtH, -CH₂-NEtMe, -CH₂-NEt₂, -CH₂-NPrH, -CH₂-NPrMe, và -CH₂-NPrEt);
- nhóm amino-aryl được thế hoặc không được thế (như -NH-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)F-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Cl-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Br-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)I-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Me-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Et-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Pr-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Bu-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)OMe-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)OEt-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)OPr-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)OBu-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)F₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Cl₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Br₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)I₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Me₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Et₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Pr₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Bu₂-Ph);
- nhóm amin hoặc amido vòng được thế hoặc không được thế (như pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, 2-keto-pyrrolidinyl, 3-keto-pyrrolidinyl,

2-keto-piperidinyl, 3-keto-piperidinyl, 4-keto-piperidinyl, 2-keto-piperazinyl, và 3-keto-piperazinyl);

- nhóm C₃-C₈ alkyl vòng được thế hoặc không được thế (như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl);

- nhóm -OH hoặc nhóm rượu C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);

- nhóm axit carboxylic C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);

- nhóm carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)Ph, -(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)-xyclopropyl, -(CO)-1,3-epoxypropan-2-yl, -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NH₂Et, -(CO)NEt₂, -(CO)-pyrrolidin-N-yl, -(CO)-morpholin-N-yl, -(CO)-piperazin-N-yl, -(CO)-N-metyl-piperazin-N-yl, -(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe, và -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;

- nhóm este của axit carboxylic C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- nhóm C₁-C₆ amit mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe, và -CO-NPrEt);

- nhóm C₁-C₇ amino carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-pentyl, -NH-CO-hexyl, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-pentyl, -NMe-CO-hexyl, -NMe-CO-Ph;
- nhóm C₁-C₇ alkoxy hoặc aryloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-pentyl, -O-hexyl, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 hoặc 4)-F-Ph, -O-CH₂-(2,3 hoặc 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);
- nhóm aminoalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHMe, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NHEt, và -OCH₂CH₂NEt₂;
- nhóm sulphonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂Ph, -SO₂-(2,3 hoặc 4)-F-Ph, -SO₂-xyclopropyl, -SO₂CH₂CH₂OCH₃;
- nhóm sulphonylamino (như -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂-pyrrolidin-N-yl, -SO₂-morpholin-N-yl, -SO₂NHCH₂OMe, và -SO₂NHCH₂CH₂OMe);
- nhóm aminosulphonyl (như -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Pr, -NHSO₂iPr, -NHSO₂Ph, -NHSO₂-(2,3 hoặc 4)-F-Ph, -NHSO₂-xyclopropyl, -NHSO₂CH₂CH₂OCH₃);
- nhóm aminosulphonyl- vòng (như -N(SO₂)(CH₂)₃ và -N(SO₂)(CH₂)₄);
- nhóm thơm (như Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-

6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-F₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-I₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph-, và 4-CF₃O-Ph-);

- nhóm dị vòng, no hoặc không no, được thế hoặc không được thế bao gồm nhóm dị vòng thơm và/hoặc nhóm dị vòng không thơm (như pyrol-1-yl, pyrol-2-yl, pyrol-3-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-6-yl, pyrazin-2-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 2-azapiperidin-1-yl, 2-azapiperidin-3-yl, 2-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-1-yl, 3-azapiperidin-2-yl, 3-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-5-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, pyran-2-yl, pyran-3-yl, pyran-4-yl, 2-azapyran-2-yl, 2-azapyran-3-yl, 2-azapyran-4-yl, 2-azapyran-5-yl, 2-azapyran-6-yl, 3-azapyran-2-yl, 3-azapyran-4-yl, 3-azapyran-5-yl, 3-azapyran-6-yl, 4-azapyran-2-yl, 4-azapyran-3-yl, 4-azapyran-4-yl, 4-azapyran-5-yl, 4-azapyran-6-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-2-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-5-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-2-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-3-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-5-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-2-yl, 2-aza-tetrahydropyran-3-yl, 2-aza-tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-5-yl, 2-aza-tetrahydropyran-6-yl, 3-aza-tetrahydropyran-2-yl, 3-aza-tetrahydropyran-3-yl, 3-aza-tetrahydropyran-4-yl,

3-aza-tetrahydropyran-5-yl, 3-aza-tetrahydropyran-6-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, thiopyran-2-yl, thiopyran-3-yl, thiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-2-yl, 2-azathiopyran-3-yl, 2-azathiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-5-yl, 2-azathiopyran-6-yl, 3-azathiopyran-2-yl, 3-azathiopyran-4-yl, 3-azathiopyran-5-yl, 3-azathiopyran-6-yl, 4-azathiopyran-2-yl, 4-azathiopyran-3-yl, 4-azathiopyran-4-yl, 4-azathiopyran-5-yl, 4-azathiopyran-6-yl, thiolan-2-yl, thiolan-3-yl, thian-2-yl, thian-3-yl, thian-4-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, furazan-3-yl, (1,3,4-oxadiazol)-2-yl, (1,3,4-oxadiazol)-5-yl, (1,2,4-oxadiazol)-3-yl, (1,2,4-oxadiazol)-5-yl; và tetrazol-1-yl, tetrazol-2-yl, tetrazol-5-yl);

- hệ vòng ngưng tụ bao gồm hai hoặc ba hoặc nhiều vòng ngưng tụ, các vòng này có thể được thế hoặc không được thế, tốt hơn là trong đó các vòng này được chọn từ một, hai, hoặc nhiều nhóm thơm nêu trên và nhóm dị vòng thơm hoặc không thơm, (ví dụ, hệ vòng ngưng tụ như naphthalen, anthracen, phenanthren, phenalen, biphenylen, pentalen, inden, as-indacen, s-indacen, axenaphtylen, floren, floanten, axephenanthrylen, azulen, heptalen, indol, indazol, benzimidazol, 4-azaindol, 5-azaindol, 6-azaindol, 7-azaindol, isoindol, 4-azaisoindol, 5-azaisoindol, 6-azaisoindol, 7-azaisoindol, indolizin, 1-azaindolizin, 2-azaindolizin, 3-azaindolizin, 5-azaindolizin, 6-azaindolizin, 7-azaindolizin, 8-azaindolizin, 9-azaindolizin, purin, carbazol, carbolin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, quinolin, xinolin, quinazolin, quinoxalin, 5-azaquinolin, 6-azaquinolin, 7-azaquinolin, naphthyridin, isoquinolin, phthalazin, 6-azaisoquinolin, 7-azaisoquinolin, pteridin, chromen, isochromen, acridin, phenanthridin, perimidin, phenanthrolin, phenoxazin, xanthen, phenoxanthiin, và/hoặc thianthren); và

- trong đó có hai nhóm R gắn với cùng nguyên tử, chúng có thể cùng tạo thành một nhóm được liên kết đôi với nguyên tử đó, (như nhóm carbonyl ($=O$) hoặc nhóm alken ($=C(R')_2$) trong đó mỗi nhóm R' là giống hoặc khác nhau và là H hoặc nhóm hữu cơ, tốt hơn là H hoặc nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh);

và trong đó, khi có mặt, R^7 độc lập được chọn từ H và một nhóm được chọn từ các nhóm sau:

- halogen (như F, Cl, Br và I);
- nhóm -CN;
- nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl);
- nhóm alkyl C_1 - C_6 được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như - CH_2F , - CHF_2 , - CH_2Cl , - CH_2Br , - CH_2I , - CF_3 , - CCl_3 , - CBr_3 , - CI_3 , - CH_2CF_3 , - CH_2CCl_3 , - CH_2CBr_3 , và - CH_2CI_3);
- nhóm - NH_2 hoặc nhóm amin C_1 - C_6 bậc một, bậc hai hoặc bậc ba mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NMeH, -NMe₂, -NEtH, -NEtMe, -NEt₂, -NPrH, -NPrMe, -NPrEt, -NPr₂, -NBuH, -NBuMe, -NBuEt, - CH_2-NH_2 , - CH_2-NMeH , - CH_2-NMe_2 , - CH_2-NEtH , - $CH_2-NEtMe$, - CH_2-NEt_2 , - CH_2-NPrH , - $CH_2-NPrMe$, và - $CH_2-NPrEt$);
- nhóm -OH hoặc nhóm rượu C_1 - C_6 mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như - CH_2OH , - CH_2CH_2OH , - $CH_2CH_2CH_2OH$, - $CH(CH_3)CH_2OH$, - $C(CH_3)_2OH$, - $CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, - $CH(CH_3)CH_2CH_2OH$, - $CH(CH_3)CH(CH_3)OH$, - $CH(CH_2CH_3)CH_2OH$, - $C(CH_3)_2CH_2OH$, - $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$, và - $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2OH$);
- nhóm axit carboxylic C_1 - C_6 mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như - $COOH$, - CH_2COOH , - CH_2CH_2COOH , - $CH_2CH_2CH_2COOH$, - $CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$, và - $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2COOH$);
- nhóm carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂,

- (CO)NH₂, - (CO)NEt₂, - (CO)NHCH₂CH₂OH, - (CO)NHCH₂CH₂OMe,
- (CO)NHCH₂CH₂NH₂, - (CO)NHCH₂CH₂NHMe, và - (CO)NHCH₂CH₂NMe₂;

- nhóm este của axit carboxylic C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);

- nhóm C₁-C₆ amit mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe, và -CO-NPrEt);

- nhóm C₁-C₇ amino carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-pentyl, -NH-CO-hexyl, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-pentyl, -NMe-CO-hexyl);

- nhóm C₁-C₇ alkoxy hoặc aryloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-pentyl, -O-hexyl, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- nhóm aminoalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NHMe, -OCH₂CH₂NMe₂, -OCH₂CH₂NHEt, và -OCH₂CH₂NEt₂);

- nhóm sulphonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -SO₂Me, -SO₂Et, -SO₂Pr, -SO₂iPr, -SO₂CH₂CH₂OCH₃);

- nhóm sulphonylamino mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -SO₂NH₂, -SO₂NHMe, -SO₂NMe₂, -SO₂NHEt, -SO₂NEt₂, -SO₂NHCH₂OMe, và -SO₂NHCH₂CH₂OMe);

- nhóm aminosulphonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NH₂SO₂Me, -NH₂SO₂Et, -NH₂SO₂Pr, -NH₂SO₂iPr, -NH₂SO₂CH₂CH₂OCH₃);

tốt hơn là trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , và R^7 được chọn từ H và:

- halogen như -F, -Cl, -Br và -I, tốt hơn là -F và -Cl, (tốt hơn nữa là trong đó R^2 được chọn từ -Cl và Br, và R^1 , R^3 , và R^4 được chọn từ -H và -F);

- -CN;

- nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), cyclopropyl (cy-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl, tốt hơn là -Me;

- nhóm C_1 - C_6 alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂CI₃), tốt hơn là -CF₃; và

- nhóm C_1 - C_7 alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-pentyl, -O-hexyl, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -O-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe), tốt hơn là -OMe hoặc -OEt;

và trong đó, khi có mặt, R^5 độc lập được chọn từ H và:

- nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl);

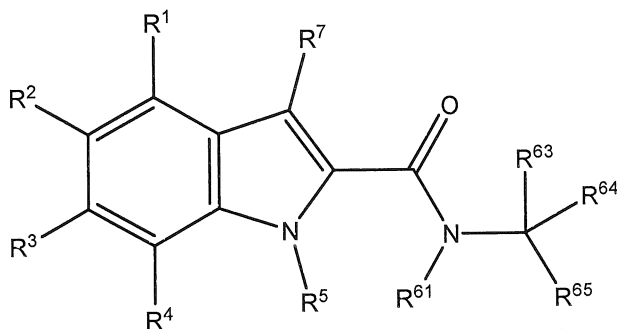
- nhóm C_1 - C_6 alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -CI₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂CI₃), tốt hơn là nhóm C_1 - C_6 alkyl được flo hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh (như -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, và -CH₂CF₃); và

- nhóm rượu C_2 - C_6 mạch thẳng hoặc mạch nhánh không được thế (như -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -

$\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, và $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$);

tốt hơn là trong đó R^5 là H.

Theo một số phương án được ưu tiên hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất ức chế tryptophan-2,3-dioxygenaza (TDO) và/hoặc indolamin-2,3-dioxygenaza (IDO) để sử dụng trong y học, hợp chất này có công thức sau:



trong đó R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , R^{61} , R^{63} , R^{64} , và R^{65} như được xác định dưới đây, với điều kiện R^5 và R^7 đều không chứa nhóm vòng:

trong đó, R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 độc lập được chọn từ H và một nhóm được chọn từ các nhóm sau:

- halogen (như F, Cl, Br và I);

- nhóm -CN;

- nhóm C_1 - C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl);

- nhóm C_1 - C_6 alkyl-aryl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như $-\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2(2,3 \text{ hoặc } 4)\text{F-Ph}$, $-\text{CH}_2(2,3 \text{ hoặc } 4)\text{Cl-Ph}$, $-\text{CH}_2(2,3 \text{ hoặc } 4)\text{Br-Ph}$, $-\text{CH}_2(2,3 \text{ hoặc } 4)\text{I-Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$, và $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Ph}$);

- nhóm C₁-C₆ alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂CI₃);
- nhóm -NH₂ hoặc nhóm amin C₁-C₆ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NMeH, -NMe₂, -NEtH, -NEtMe, -NEt₂, -NPrH, -NPrMe, -NPrEt, -NPr₂, -NBuH, -NBuMe, -NBuEt, -CH₂-NH₂, -CH₂-NMeH, -CH₂-NMe₂, -CH₂-NEtH, -CH₂-NEtMe, -CH₂-NEt₂, -CH₂-NPrH, -CH₂-NPrMe, và -CH₂-NPrEt);
- nhóm amino-aryl được thế hoặc không được thế (như -NH-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)F-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Cl-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Br-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)I-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Me-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Et-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Pr-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)Bu-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)OMe-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)OEt-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)OPr-Ph, -NH-(2,3 hoặc 4)OBu-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)F₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Cl₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Br₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)I₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Me₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Et₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Pr₂-Ph, -NH-2,(3,4,5 hoặc 6)Bu₂-Ph;
- nhóm amin hoặc amido vòng được thế hoặc không được thế (như pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, 2-keto-pyrrolidinyl, 3-keto-pyrrolidinyl, 2-keto-piperidinyl, 3-keto-piperidinyl, 4-keto-piperidinyl, 2-keto-piperazinyl, và 3-keto-piperazinyl);
- nhóm C₃-C₈ alkyl vòng được thế hoặc không được thế (như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl);
- nhóm -OH hoặc nhóm rượu C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);

- nhóm axit carboxylic C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể (như -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);
- nhóm carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể (như -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)Ph, -(CO)CH₂Ph, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)-xyclopropyl, -(CO)-1,3-epoxypropan-2-yl; -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NH₂Et, -(CO)NEt₂, -(CO)-pyrrolidin-N-yl, -(CO)-morpholin-N-yl, -(CO)-piperazin-N-yl, -(CO)-N-metyl-piperazin-N-yl, -(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe, và -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂;
- nhóm este của axit carboxylic C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể (như -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);
- nhóm C₁-C₆ amit mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể (như -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe, và -CO-NPrEt);
- nhóm C₁-C₇ amino carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể (như -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-pentyl, -NH-CO-hexyl, -NH-CO-Ph, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-pentyl, -NMe-CO-hexyl, -NMe-CO-Ph;
- nhóm C₁-C₇ alkoxy hoặc aryloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể (như -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-pentyl, -O-hexyl, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -O-Ph, -O-CH₂-Ph, -O-CH₂-(2,3 hoặc 4)-F-Ph, -O-CH₂-(2,3 hoặc 4)-Cl-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe);

- nhóm aminoalkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHMe}$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NHEt}$, và $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NEt}_2$;
- nhóm sulphonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như $-\text{SO}_2\text{Me}$, $-\text{SO}_2\text{Et}$, $-\text{SO}_2\text{Pr}$, $-\text{SO}_2\text{iPr}$, $-\text{SO}_2\text{Ph}$, $-\text{SO}_2$ -(2,3 hoặc 4)-F-Ph, $-\text{SO}_2$ -xyclopropyl, $-\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$;
- nhóm sulphonylamino (như $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHMe}$, $-\text{SO}_2\text{NMe}_2$, $-\text{SO}_2\text{NHEt}$, $-\text{SO}_2\text{NEt}_2$, $-\text{SO}_2$ -pyrrolidin-N-yl, $-\text{SO}_2$ -morpholin-N-yl, $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{OMe}$, và $-\text{SO}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$);
- nhóm aminosulphonyl (như $-\text{NHSO}_2\text{Me}$, $-\text{NHSO}_2\text{Et}$, $-\text{NHSO}_2\text{Pr}$, $-\text{NHSO}_2\text{iPr}$, $-\text{NHSO}_2\text{Ph}$, $-\text{NHSO}_2$ -(2,3 hoặc 4)-F-Ph, $-\text{NHSO}_2$ -xyclopropyl, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$);
- nhóm aminosulphonyl- vòng (như $-\text{N}(\text{SO}_2)(\text{CH}_2)_3$ và $-\text{N}(\text{SO}_2)(\text{CH}_2)_4$);
- nhóm thơm (như Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-F₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-I₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph-, và 4-CF₃O-Ph-);

- nhóm dị vòng, no hoặc không no, được thế hoặc không được thế bao gồm nhóm dị vòng thơm và/hoặc nhóm dị vòng không thơm (như pyrol-1-yl, pyrol-2-yl, pyrol-3-yl, pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, imidazol-1-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, imidazol-5-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-6-yl, pyrazin-2-yl, pyrrolidin-1-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 2-azapiperidin-1-yl, 2-azapiperidin-3-yl, 2-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-1-yl, 3-azapiperidin-2-yl, 3-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-5-yl, piperazin-1-yl, piperazin-2-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, pyran-2-yl, pyran-3-yl, pyran-4-yl, 2-azapyran-2-yl, 2-azapyran-3-yl, 2-azapyran-4-yl, 2-azapyran-5-yl, 2-azapyran-6-yl, 3-azapyran-2-yl, 3-azapyran-4-yl, 3-azapyran-5-yl, 3-azapyran-6-yl, 4-azapyran-2-yl, 4-azapyran-3-yl, 4-azapyran-4-yl, 4-azapyran-5-yl, 4-azapyran-6-yl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-2-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-5-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-2-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-3-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-5-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-2-yl, 2-aza-tetrahydropyran-3-yl, 2-aza-tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-5-yl, 2-aza-tetrahydropyran-6-yl, 3-aza-tetrahydropyran-2-yl, 3-aza-tetrahydropyran-3-yl, 3-aza-tetrahydropyran-4-yl, 3-aza-tetrahydropyran-5-yl, 3-aza-tetrahydropyran-6-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, morpholin-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, thiopyran-2-yl, thiopyran-3-yl, thiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-2-yl, 2-azathiopyran-3-yl, 2-azathiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-5-yl, 2-azathiopyran-6-yl, 3-azathiopyran-2-yl, 3-azathiopyran-4-yl, 3-azathiopyran-5-yl, 3-azathiopyran-6-yl, 4-azathiopyran-2-yl, 4-azathiopyran-3-yl, 4-azathiopyran-4-yl, 4-azathiopyran-5-yl, 4-azathiopyran-6-yl, thiolan-2-yl, thiolan-3-yl, thian-2-yl, thian-3-yl, thian-4-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, furazan-3-yl, (1,3,4-oxadiazol)-2-yl, (1,3,4-

oxadiazol)-5-yl, (1,2,4-oxadiazol)-3-yl, (1,2,4-oxadiazol)-5-yl; và tetrazol-1-yl, tetrazol-2-yl, tetrazol-5-yl);

- hệ vòng ngưng tụ bao gồm hai hoặc ba hoặc nhiều vòng ngưng tụ, các vòng này có thể được thế hoặc không được thế, tốt hơn là trong đó các vòng này được chọn từ một, hai, hoặc nhiều nhóm thơm nêu trên và nhóm dị vòng thơm hoặc không thơm, (ví dụ, hệ vòng ngưng tụ như naphtalen, anthracen, phenanthren, phenalen, biphenylen, pentalen, inden, as-indacen, s-indacen, axenaphtylen, floren, floanten, axephenanthrylen, azulen, heptalen, indol, indazol, benzimidazol, 4-azaindol, 5-azaindol, 6-azaindol, 7-azaindol, isoindol, 4-azaisoindol, 5-azaisoindol, 6-azaisoindol, 7-azaisoindol, indolizin, 1-azaindolizin, 2-azaindolizin, 3-azaindolizin, 5-azaindolizin, 6-azaindolizin, 7-azaindolizin, 8-azaindolizin, 9-azaindolizin, purin, carbazol, carbolin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, quinolin, xinolin, quinazolin, quinoxalin, 5-azaquinolin, 6-azaquinolin, 7-azaquinolin, naphthyridin, isoquinolin, phthalazin, 6-azaisoquinolin, 7-azaisoquinolin, pteridin, chromen, isochromen, acridin, phenanthridin, perimidin, phenanthrolin, phenoxazin, xanthen, phenoxanthiin, và/hoặc thianthren); và

- trong đó có hai nhóm R gắn với cùng nguyên tử, chúng có thể cùng tạo thành một nhóm được liên kết đôi với nguyên tử đó, (như nhóm carbonyl ($=O$) hoặc nhóm alken ($=C(R')_2$) trong đó mỗi nhóm R' là giống hoặc khác nhau và là H hoặc nhóm hữu cơ, tốt hơn là H hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh);

và trong đó, R^7 độc lập được chọn từ H và một nhóm được chọn từ các nhóm sau:

- halogen (như F, Cl, Br và I);

- nhóm -CN;

- nhóm C_1-C_6 alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như metyl (Me), etyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl);

- nhóm C₁-C₆ alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂CI₃);
- nhóm -NH₂ hoặc nhóm amin C₁-C₆ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NMeH, -NMe₂, -NEtH, -NEtMe, -NEt₂, -NPrH, -NPrMe, -NPrEt, -NPr₂, -NBuH, -NBuMe, -NBuEt, -CH₂-NH₂, -CH₂-NMeH, -CH₂-NMe₂, -CH₂-NEtH, -CH₂-NEtMe, -CH₂-NEt₂, -CH₂-NPrH, -CH₂-NPrMe, và -CH₂-NPrEt);
- nhóm -OH hoặc nhóm rượu C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);
- nhóm axit carboxylic C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -COOH, -CH₂COOH, -CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂COOH, -CH₂CH₂CH₂CH₂COOH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂COOH);
- nhóm carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -(CO)Me, -(CO)Et, -(CO)Pr, -(CO)iPr, -(CO)nBu, -(CO)iBu, -(CO)tBu, -(CO)CH₂OH, -(CO)CH₂OCH₃, -(CO)CH₂NH₂, -(CO)CH₂NHMe, -(CO)CH₂NMe₂, -(CO)NH₂, -(CO)NHMe, -(CO)NMe₂, -(CO)NHET, -(CO)NEt₂, -(CO)NHCH₂CH₂OH, -(CO)NHCH₂CH₂OMe, -(CO)NHCH₂CH₂NH₂, -(CO)NHCH₂CH₂NHMe, và -(CO)NHCH₂CH₂NMe₂);
- nhóm este của axit carboxylic C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -COOMe, -COOEt, -COOPr, -COO-i-Pr, -COO-n-Bu, -COO-i-Bu, -COO-t-Bu, -CH₂COOMe, -CH₂CH₂COOMe, -CH₂CH₂CH₂COOMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂COOMe);
- nhóm C₁-C₆ amit mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CO-NH₂, -CO-NMeH, -CO-NMe₂, -CO-NEtH, -CO-NEtMe, -CO-NEt₂, -CO-NPrH, -CO-NPrMe, và -CO-NPrEt);

- nhóm C₁-C₇ amino carbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NH-CO-Me, -NH-CO-Et, -NH-CO-Pr, -NH-CO-Bu, -NH-CO-pentyl, -NH-CO-hexyl, -NMe-CO-Me, -NMe-CO-Et, -NMe-CO-Pr, -NMe-CO-Bu, -NMe-CO-pentyl, -NMe-CO-hexyl;

- nhóm aminosulphonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -NHSO₂Me, -NHSO₂Et, -NHSO₂Pr, -NHSO₂iPr, -NHSO₂CH₂CH₂OCH₃);

tốt hơn là trong đó R¹, R², R³, R⁴, được chọn từ H và:

- halogen như -F, -Cl, -Br và -I, tốt hơn là -F và -Cl, (tốt hơn nữa là trong đó R² được chọn từ -Cl và Br, và R¹, R³, và R⁴ được chọn từ -H và -F);

- -CN;

- nhóm C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế như methyl (Me), ethyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), cyclopropyl (cy-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl, tốt hơn là -Me;

- nhóm C₁-C₆ alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂Cl₃), tốt hơn là -CF₃; và

- nhóm C₁-C₇ alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -OMe, -OEt, -OPr, -O-i-Pr, -O-n-Bu, -O-i-Bu, -O-t-Bu, -O-pentyl, -O-hexyl, -OCH₂F, -OCHF₂, -OCF₃, -OCH₂Cl, -OCHCl₂, -OCCl₃, -O-Ph, -CH₂OMe, -CH₂OEt, -CH₂OPr, -CH₂OBu, -CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂OMe, -CH₂CH₂CH₂CH₂OMe, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OMe), tốt hơn là -OMe, hoặc -OEt;

tốt hơn là trong đó R⁷, được chọn từ H và:

- halogen như -F và -Cl,;

- -CN;

- nhóm C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế như metyl (Me), etyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), xyclopropyl (cy-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl, tốt hơn là -Me; và

- nhóm C₁-C₆ alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂CI₃), tốt hơn là -CF₃;

và trong đó, R⁵ và R⁶¹ độc lập được chọn từ H và:

- nhóm C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như metyl (Me), etyl (Et), propyl (Pr), iso-propyl (i-Pr), n-butyl (n-Bu), iso-butyl (i-Bu), tert-butyl (t-Bu), pentyl và hexyl);

- nhóm C₁-C₆ alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂CI₃), tốt hơn là nhóm C₁-C₆ alkyl được flo hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh (như -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CH₂F, -CH₂CHF₂, và -CH₂CF₃); và

- nhóm rượu C₂-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh không được thế (như -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);

và R⁶¹ có thể còn được chọn từ nhóm C₃-C₈ alkyl vòng được thế hoặc không được thế (như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl);

trong đó R⁵ tốt hơn là H và R⁶¹ tốt hơn là H;

và trong đó R⁶⁵ là nhóm vòng, nhóm vòng này được liên kết trực tiếp qua một trong số nguyên tử vòng của nó với cacbon gắn với R⁶³ và R⁶⁴, nhóm vòng được chọn từ:

- nhóm amin hoặc amido vòng (như pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, morpholin-2-yl,

morpholin-3-yl, 2-keto-pyrolidinyl, 3-keto-pyrolidinyl, 2-keto-piperidinyl, 3-keto-piperidinyl, 4-keto-piperidinyl), 2-keto-piperazinyl, và 3-keto-piperazinyl;

- nhóm C₃-C₈ alkyl vòng được thế hoặc không được thế (như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl);

- nhóm thơm được thế hoặc không được thế (như Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-F₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-I₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph-, và 4-CF₃O-Ph-); và

- nhóm dị vòng, no hoặc không no, được thế hoặc không được thế như nhóm dị vòng thơm và/hoặc nhóm dị vòng không thơm (như pyrol-2-yl, pyrol-3-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyridazin-3-yl, pyridazin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrazin-2-yl, pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, 2-azapiperidin-3-yl, 2-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-2-yl, 3-azapiperidin-4-yl, 3-azapiperidin-5-yl, piperazin-2-yl, furan-2-yl, furan-3-yl, pyran-2-yl, pyran-3-yl, pyran-4-yl, 2-azapyran-3-yl, 2-azapyran-4-yl, 2-azapyran-5-yl, 2-azapyran-6-yl, 3-azapyran-2-yl, 3-azapyran-4-yl, 3-azapyran-5-yl, 3-azapyran-6-yl, 4-azapyran-2-yl, 4-azapyran-3-yl, 4-azapyran-5-yl, 4-azapyran-6-yl, tetrahydrofuran-2-yl,

tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-3-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 2-aza-tetrahydrofuran-5-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-2-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-4-yl, 3-aza-tetrahydrofuran-5-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-3-yl, 2-aza-tetrahydropyran-4-yl, 2-aza-tetrahydropyran-5-yl, 2-aza-tetrahydropyran-6-yl, 3-aza-tetrahydropyran-2-yl, 3-aza-tetrahydropyran-4-yl, 3-aza-tetrahydropyran-5-yl, 3-aza-tetrahydropyran-6-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, isothiazol-3-yl, isothiazol-4-yl, isothiazol-5-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, thiazol-5-yl, thiopyran-2-yl, thiopyran-3-yl, thiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-3-yl, 2-azathiopyran-4-yl, 2-azathiopyran-5-yl, 2-azathiopyran-6-yl, 3-azathiopyran-2-yl, 3-azathiopyran-4-yl, 3-azathiopyran-5-yl, 3-azathiopyran-6-yl, 4-azathiopyran-2-yl, 4-azathiopyran-3-yl, 4-azathiopyran-5-yl, 4-azathiopyran-6-yl, thiolan-2-yl, thiolan-3-yl, thian-2-yl, thian-3-yl, thian-4-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, furazan-3-yl, (1,3,4-oxadiazol)-2-yl, (1,3,4-oxadiazol)-5-yl, (1,2,4-oxadiazol)-3-yl, (1,2,4-oxadiazol)-5-yl; và tetrazol-5-yl); và

- hệ vòng ngưng tụ bao gồm hai hoặc ba hoặc nhiều vòng ngưng tụ, các vòng này có thể được thế hoặc không được thế, tốt hơn là trong đó các vòng này được chọn từ một, hai, hoặc nhiều nhóm thơm nêu trên và nhóm dị vòng thơm hoặc không thơm, (ví dụ, hệ vòng ngưng tụ như naphtalen, anthracen, phenanthren, phenalen, biphenylen, pentalen, inden, as-indacen, s-indacen, axenaphtylen, floren, floanten, axephenanthrylen, azulen, heptalen, indol, indazol, benzimidazol, 4-azaindol, 5-azaindol, 6-azaindol, 7-azaindol, isoindol, 4-azaisoindol, 5-azaisoindol, 6-azaisoindol, 7-azaisoindol, indolizin, 1-azaindolizin, 2-azaindolizin, 3-azaindolizin, 5-azaindolizin, 6-azaindolizin, 7-azaindolizin, 8-azaindolizin, 9-azaindolizin, purin, carbazol, carbolin, benzofuran, isobenzofuran, benzothiophen, isobenzothiophen, quinolin, xinolin, quinazolin, quinoxalin, 5-azaquinolin, 6-azaquinolin, 7-azaquinolin, naphthyridin, isoquinolin, phthalazin, 6-azaisoquinolin, 7-azaisoquinolin, pteridin, chromen, isochromen, acridin, phenanthridin, perimidin, phenanthrolin, phenoxazin, xanthen, phenoxanthiin, và/hoặc thianthren);

và trong đó R^{63} và R^{64} độc lập được chọn từ H và các nhóm sau với điều kiện một trong số R^{63} và R^{64} không phải là H:

- nhóm C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như Me, Et, Pr, i-Pr, n-Bu, i-Bu, t-Bu, pentyl và hexyl);
- nhóm C₁-C₆ alkyl được halogen hóa mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂F, -CHF₂, -CH₂Cl, -CH₂Br, -CH₂I, -CF₃, -CCl₃, -CBr₃, -Cl₃, -CH₂CF₃, -CH₂CCl₃, -CH₂CBr₃, và -CH₂CI₃);
- nhóm amin C₁-C₆ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂-NH₂, -CH₂-NMeH, -CH₂-NMe₂, -CH₂-NEtH, -CH₂-NEtMe, -CH₂-NEt₂, -CH₂-NPrH, -CH₂-NPrMe, và -CH₂-NPrEt);
- nhóm C₃-C₈ alkyl vòng được thế hoặc không được thế (như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl);
- nhóm rượu C₁-C₆ mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế (như -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH₂CH₂OH, -CH(CH₃)CH(CH₃)OH, -CH(CH₂CH₃)CH₂OH, -C(CH₃)₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH, và -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂OH);
- nhóm amin hoặc amido vòng được thế hoặc không được thế (như pyrrolidin-2-yl, pyrrolidin-3-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, morpholin-2-yl, morpholin-3-yl, 2-keto-pyrrolidinyl, 3-keto-pyrrolidinyl, 2-keto-piperidinyl, 3-keto-piperidinyl, 4-keto-piperidinyl, 2-keto-piperazinyl, và 3-keto-piperazinyl);
- nhóm thơm được thế hoặc không được thế (như Ph-, 2-F-Ph-, 3-F-Ph-, 4-F-Ph-, 2-Cl-Ph-, 3-Cl-Ph-, 4-Cl-Ph-, 2-Br-Ph-, 3-Br-Ph-, 4-Br-Ph-, 2-I-Ph-, 3-I-Ph-, 4-I-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-F₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Cl₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Br₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-I₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Me₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Et₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Pr₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-Bu₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CN)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NO₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(NH₂)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(MeO)₂-Ph-, 2,(3,4,5 hoặc 6)-(CF₃)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-F₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Cl₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Br₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-I₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Me₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Et₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Pr₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-Bu₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CN)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(NO₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-

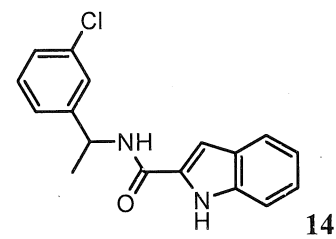
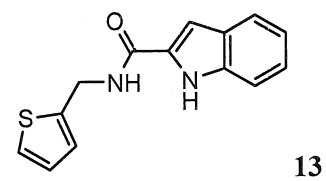
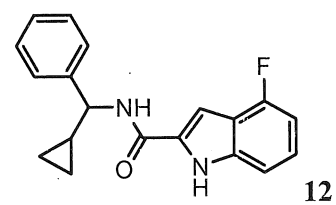
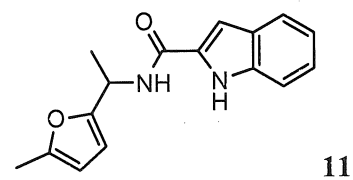
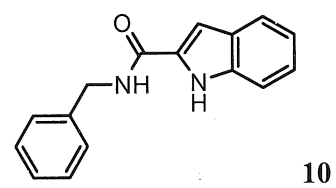
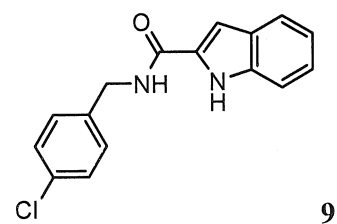
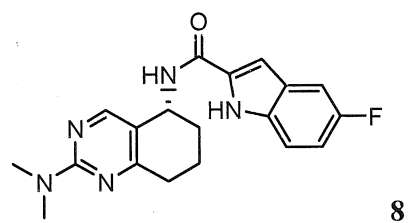
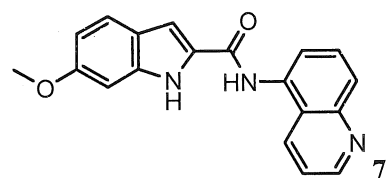
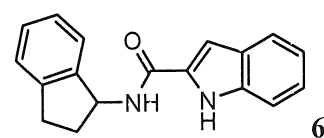
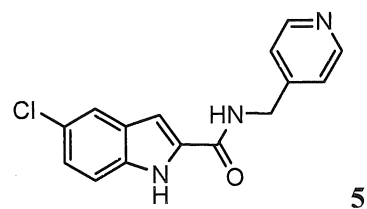
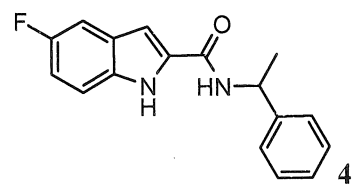
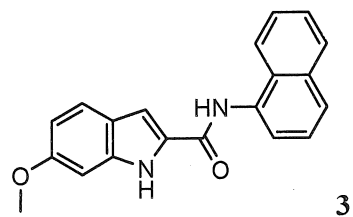
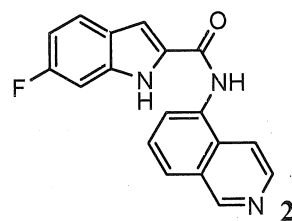
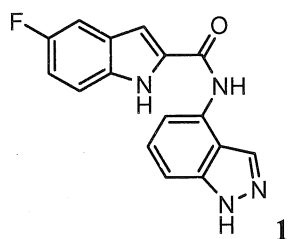
5)-(NH₂)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(MeO)₂-Ph-, 3,(4 hoặc 5)-(CF₃)₂-Ph-, 2-Me-Ph-, 3-Me-Ph-, 4-Me-Ph-, 2-Et-Ph-, 3-Et-Ph-, 4-Et-Ph-, 2-Pr-Ph-, 3-Pr-Ph-, 4-Pr-Ph-, 2-Bu-Ph-, 3-Bu-Ph-, 4-Bu-Ph-, 2-(CN)-Ph-, 3-(CN)-Ph-, 4-(CN)-Ph-, 2-(NO₂)-Ph-, 3-(NO₂)-Ph-, 4-(NO₂)-Ph-, 2-(NH₂)-Ph-, 3-(NH₂)-Ph-, 4-(NH₂)-Ph-, 2-MeO-Ph-, 3-MeO-Ph-, 4-MeO-Ph-, 2-(NH₂-CO)-Ph-, 3-(NH₂-CO)-Ph-, 4-(NH₂-CO)-Ph-, 2-CF₃-Ph-, 3-CF₃-Ph-, 4-CF₃-Ph-, 2-CF₃O-Ph-, 3-CF₃O-Ph-, và 4-CF₃O-Ph-);

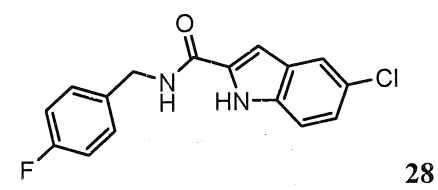
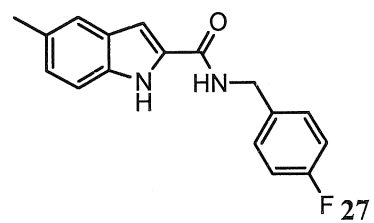
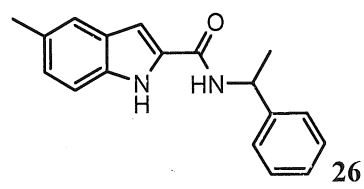
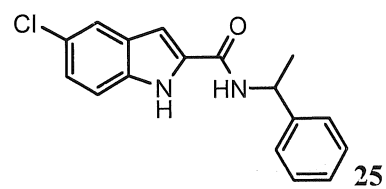
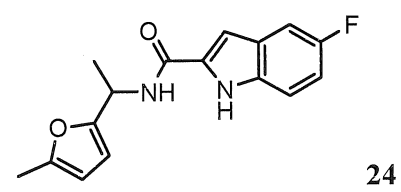
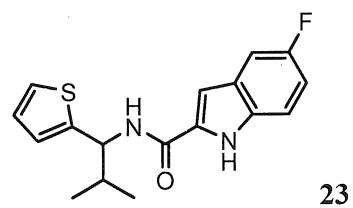
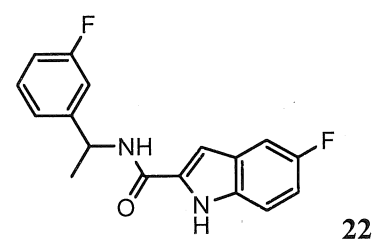
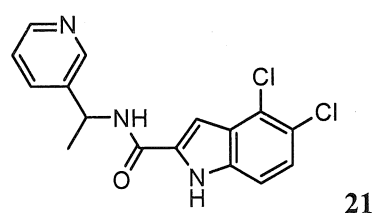
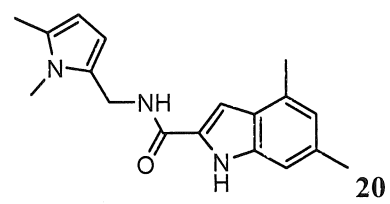
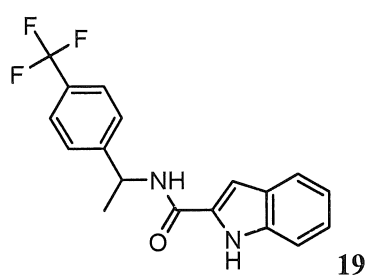
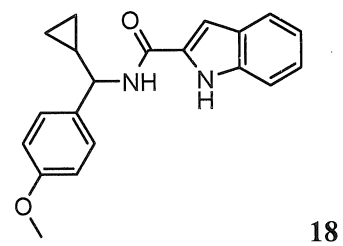
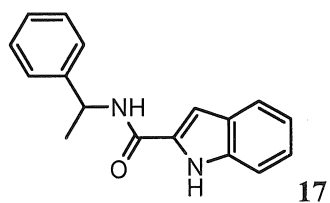
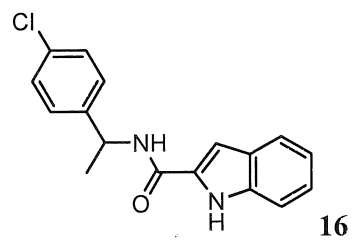
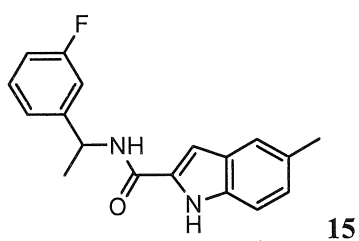
- nhóm dị vòng no hoặc không no, được thế hoặc không được thế như nhóm dị vòng thom (như pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, thiophen-2-yl, thiophen-3-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-6-yl, tetrazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, (1,3,4-oxadiazol)-2-yl, (1,3,4-oxadiazol)-5-yl, (1,3-thiazol)-2-yl, (1,3-thiazol)-4-yl, (1,3-thiazol)-5-yl, furan-2-yl, và furan-3-yl); hoặc như nhóm dị vòng no được thế hoặc không được thế (như piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, piperazin-2-yl, piperazin-3-yl, tetrahydrofuran-2-yl, và tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl, tetrahydropyran-4-yl); và

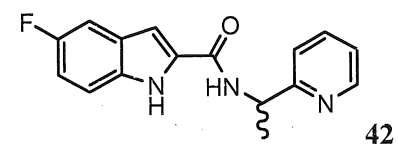
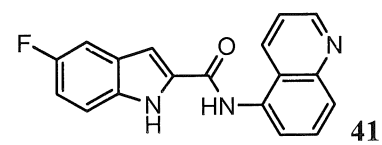
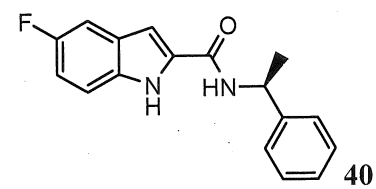
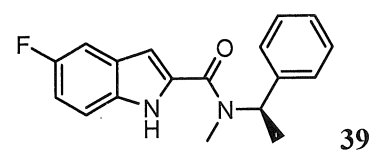
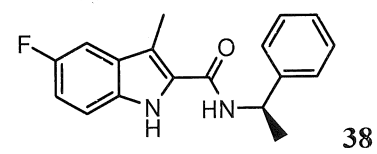
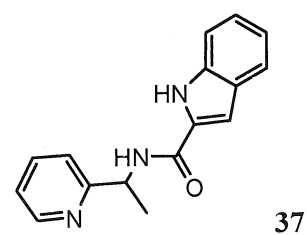
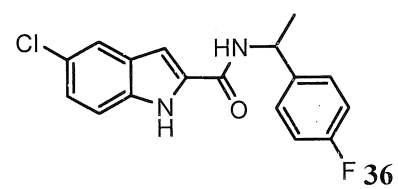
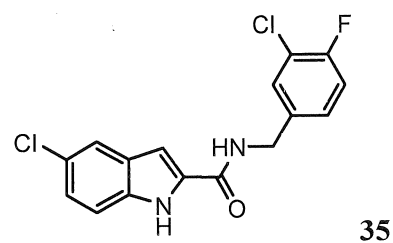
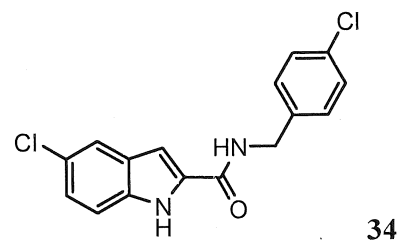
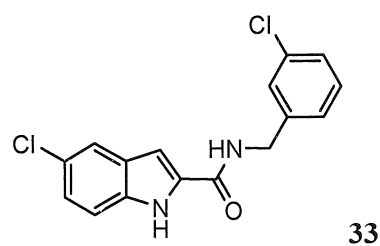
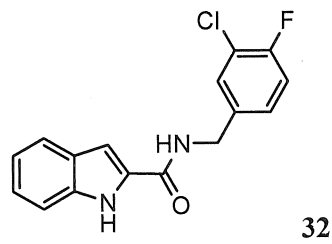
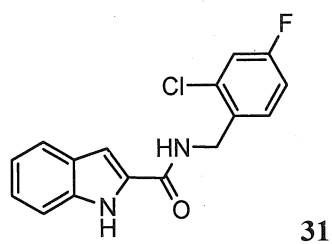
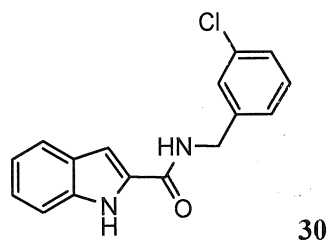
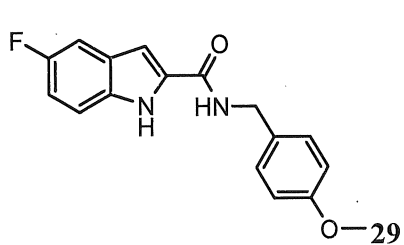
- nhóm trong đó R⁶³ và R⁶⁴ cùng tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3-6 cạnh, no hoặc không no, được thế hoặc không được thế (như vòng xyclopropyl, vòng xyclobutyl, vòng xyclopentyl, vòng xyclopentenyl, vòng xyclohexyl, vòng xyclohexenyl, vòng aziridin, vòng azetidin, vòng pyrrolidin, vòng piperidin, vòng piperazin, vòng oxetan, vòng tetrahydrofuran hoặc vòng tetrahydropyran);

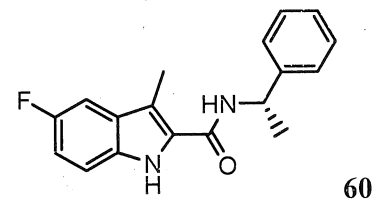
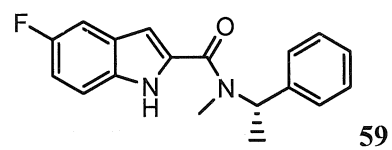
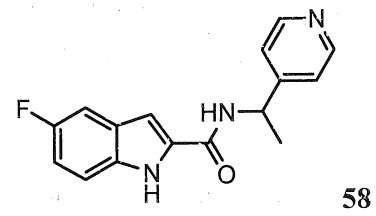
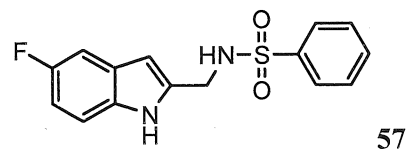
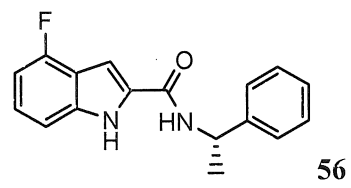
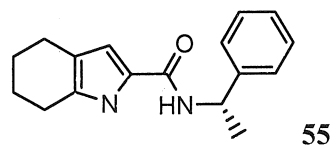
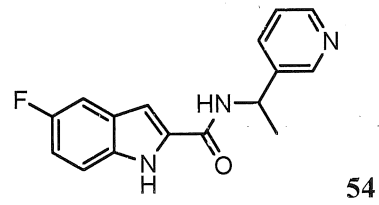
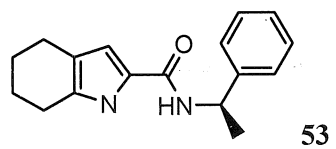
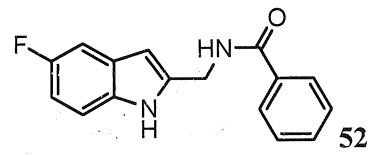
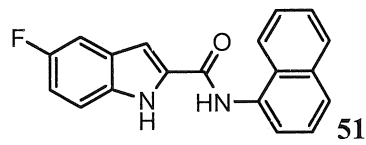
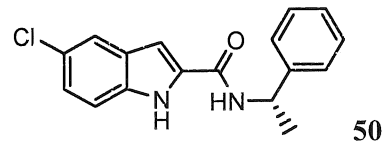
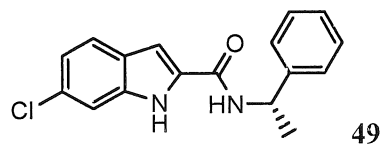
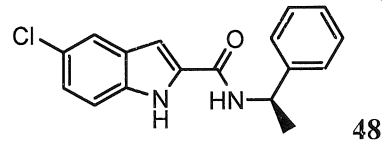
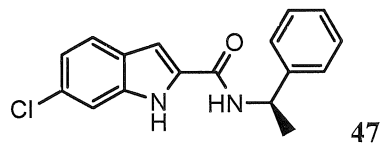
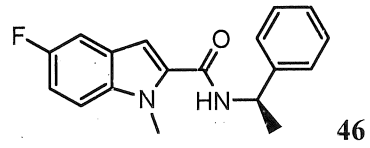
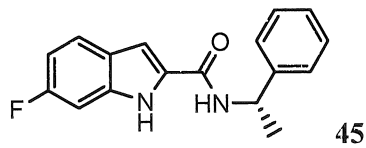
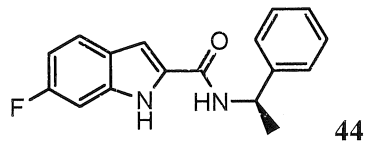
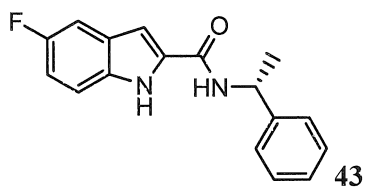
với điều kiện khi một trong số R⁶³ và R⁶⁴ là H và nhóm còn lại là Me, thì R⁶⁵ không phải là 3-MeO-Ph-, và khi R⁶⁵ là -Ph, và một trong số R⁶³ và R⁶⁴ là H, thì nhóm còn lại trong số R⁶³ và R⁶⁴ không phải là -CH(OH)-Ph.

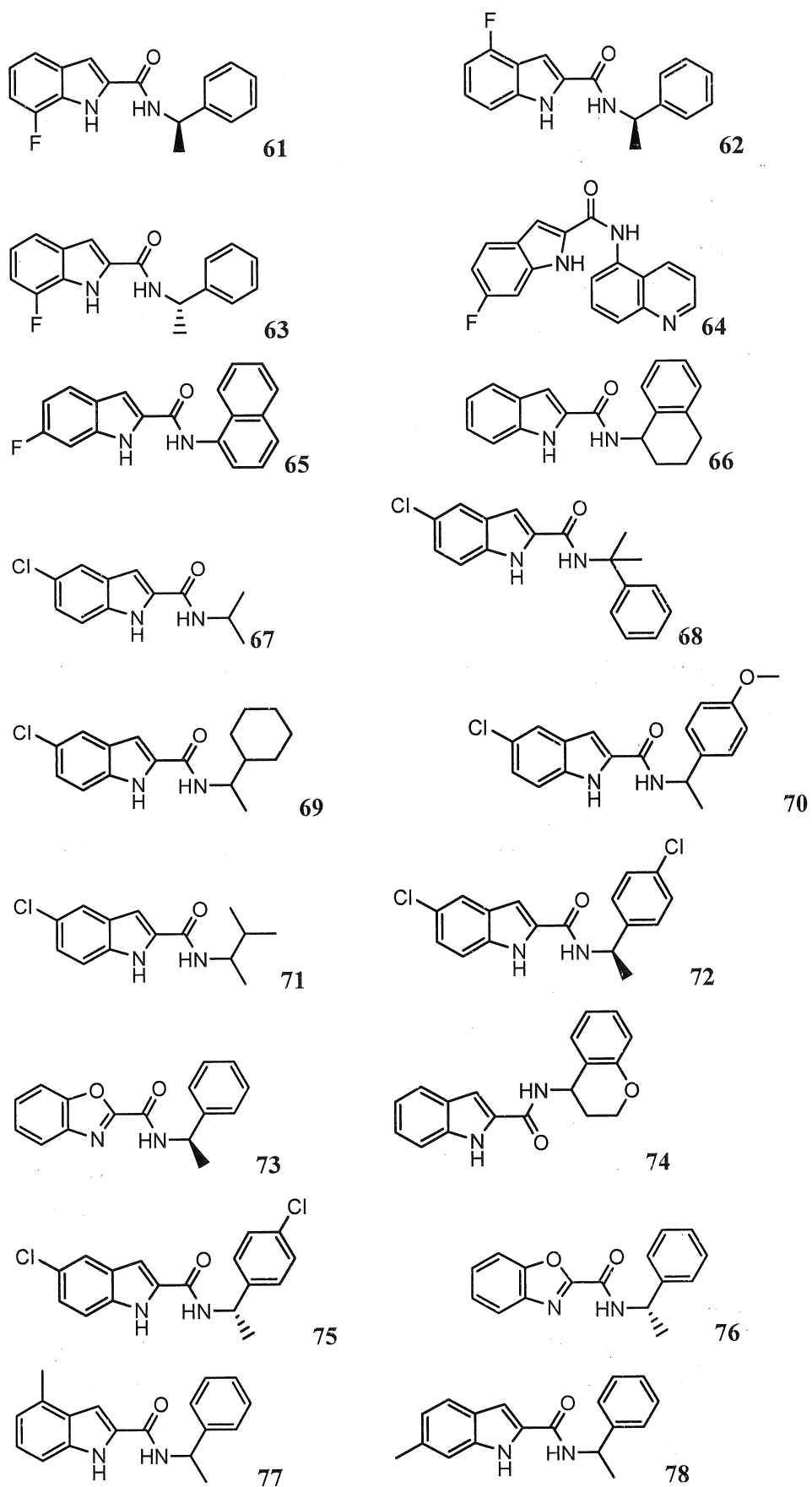
Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất TDO hoặc IDO để sử dụng trong y học, hợp chất này bao gồm nhóm được chọn từ một trong số công thức sau:

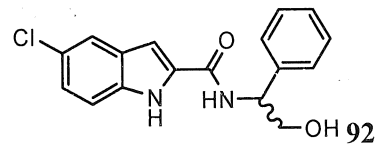
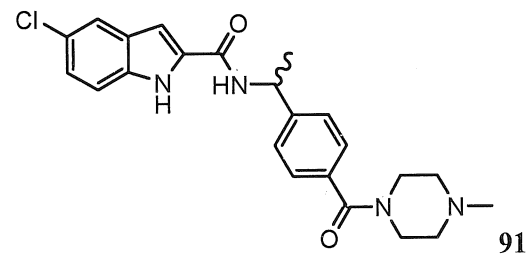
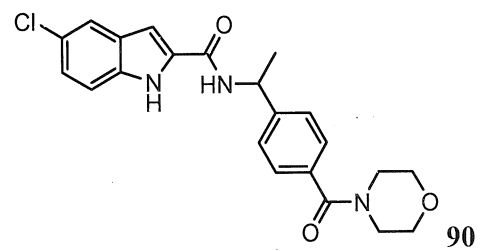
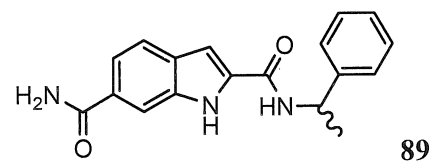
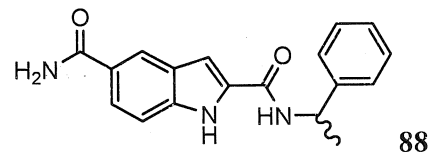
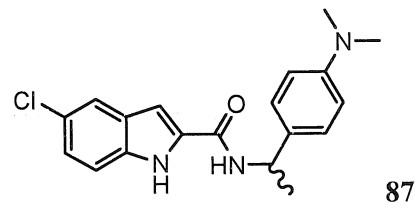
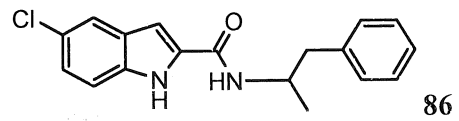
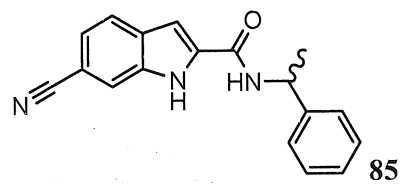
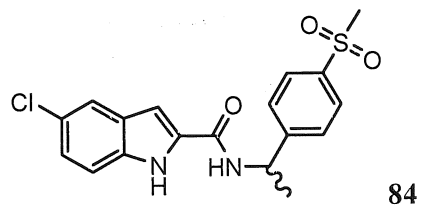
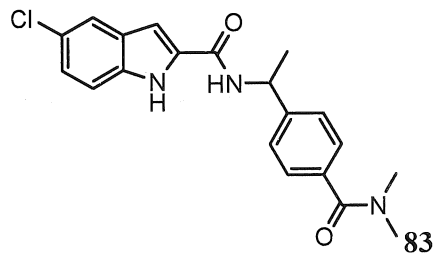
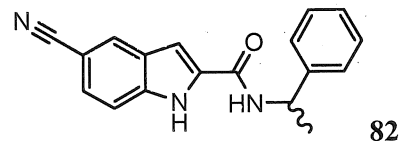
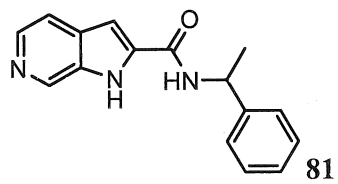
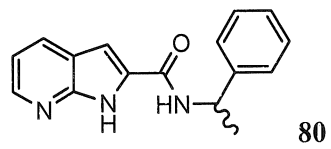
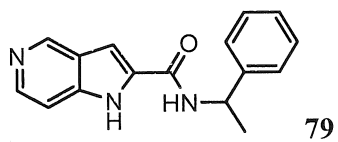


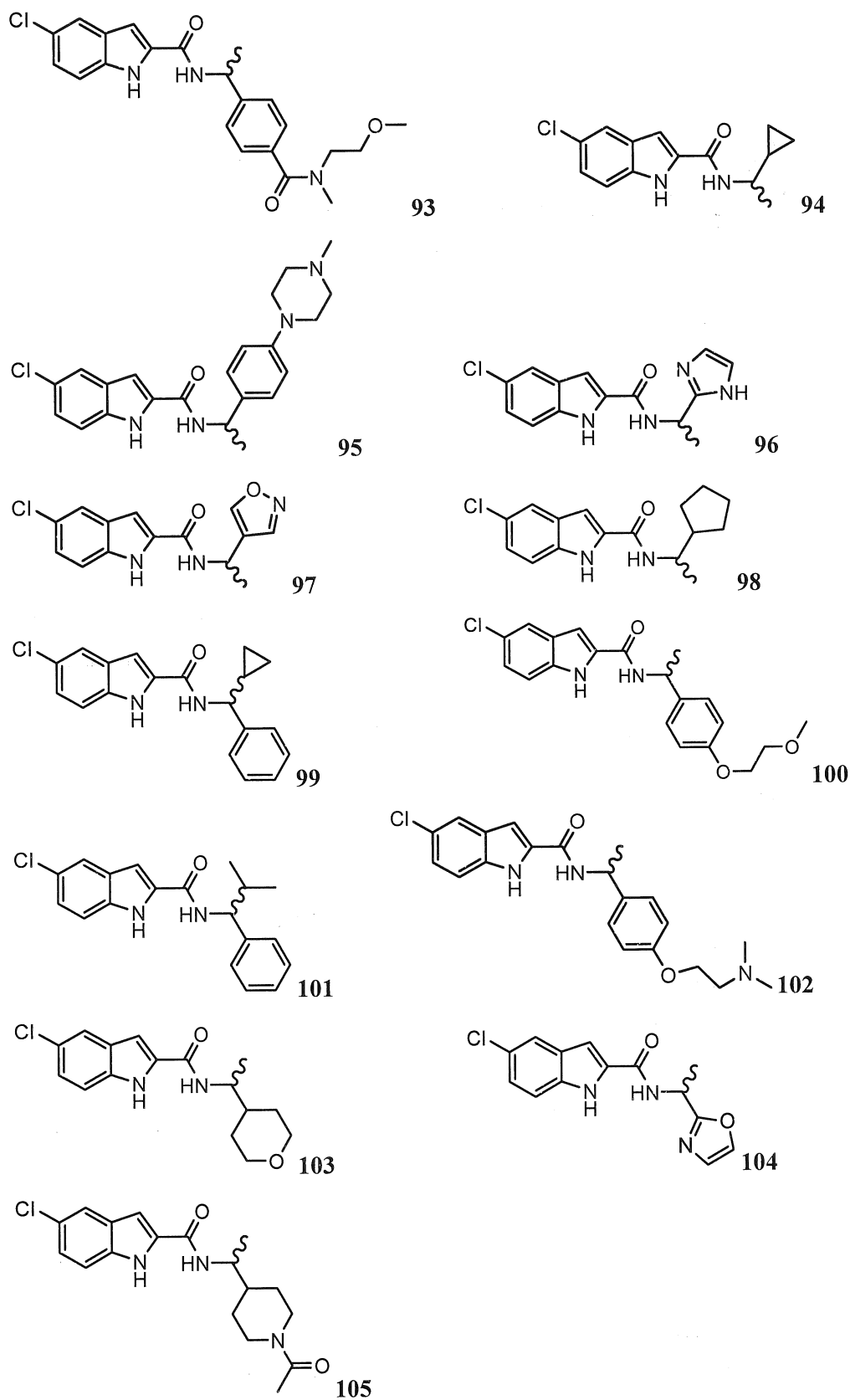


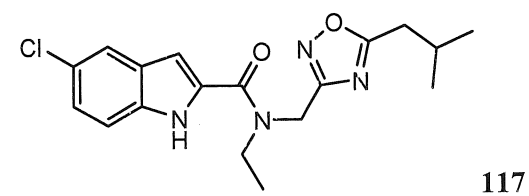
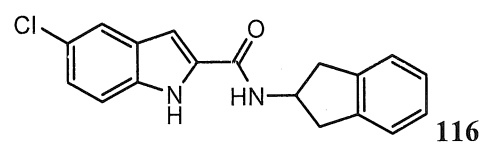
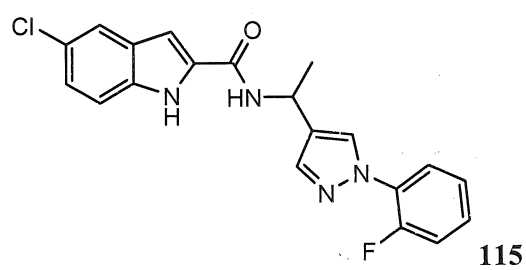
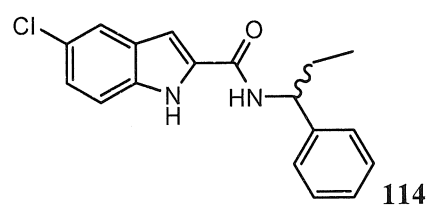
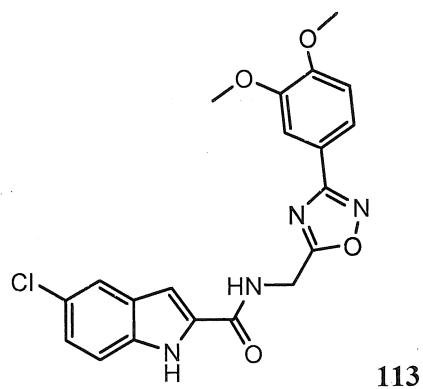
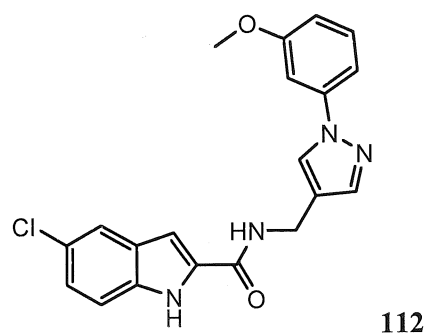
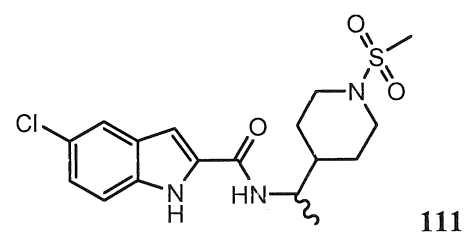
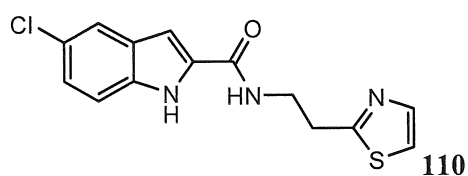
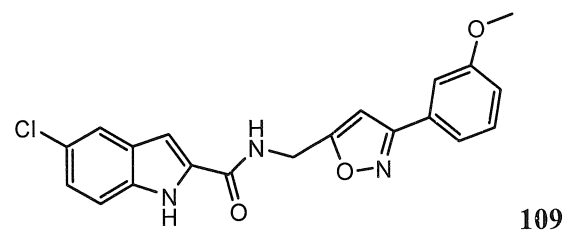
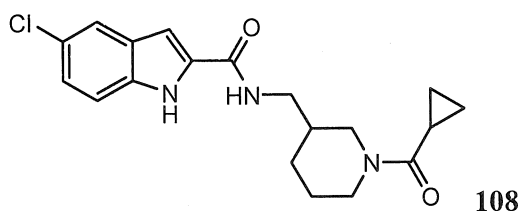
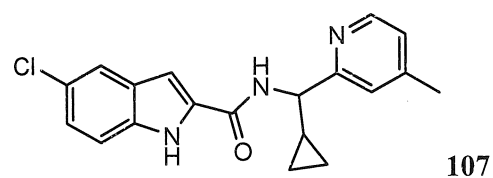
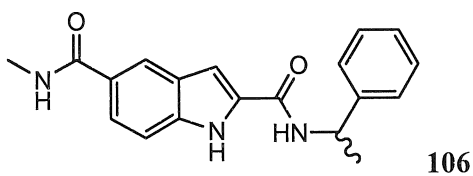


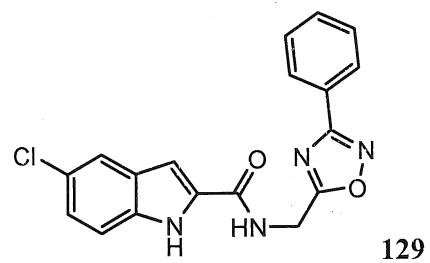
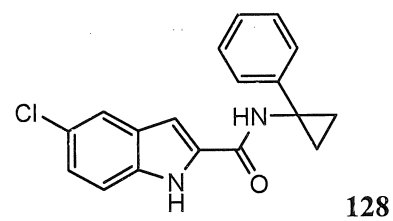
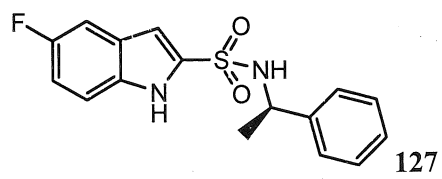
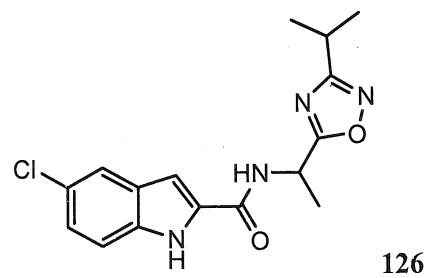
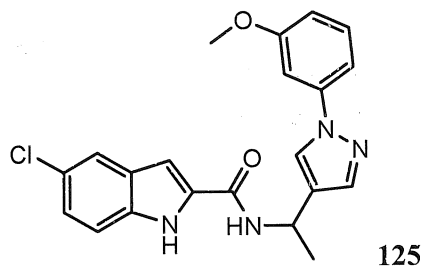
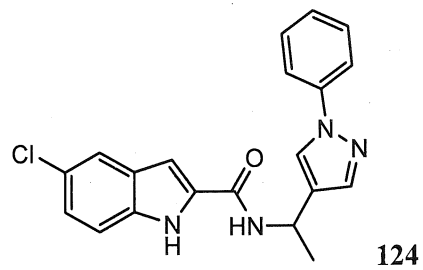
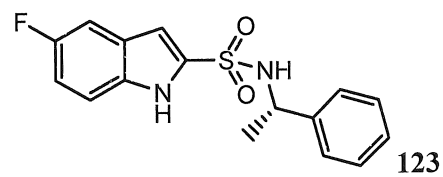
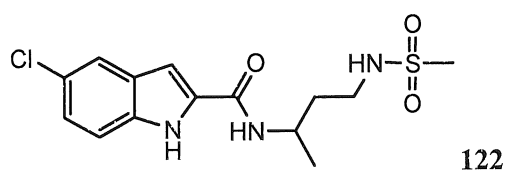
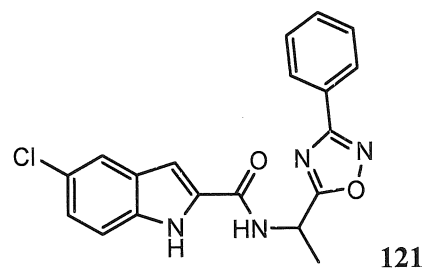
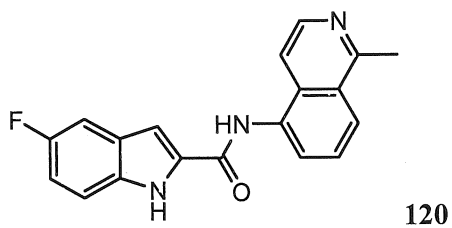
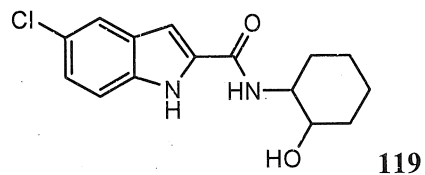
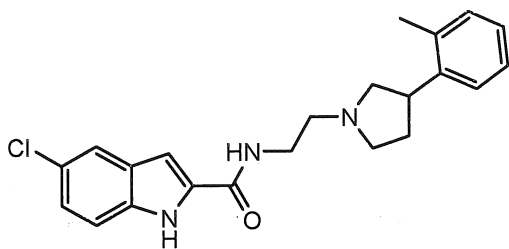


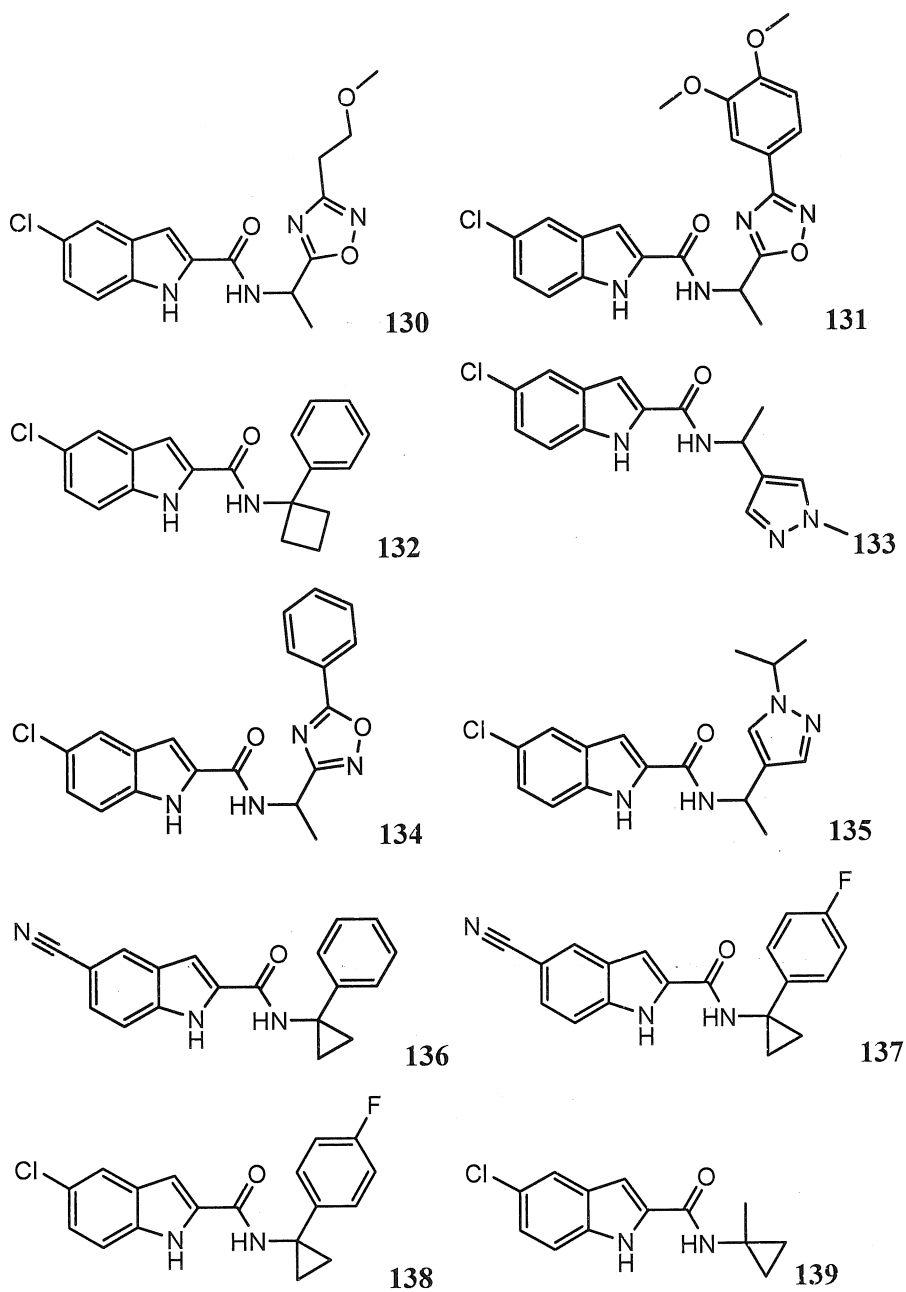


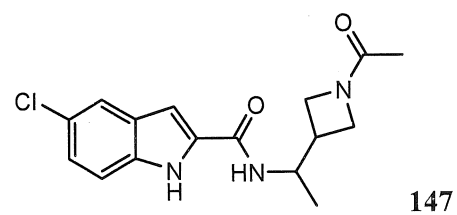
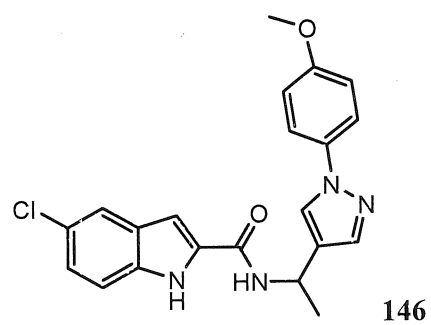
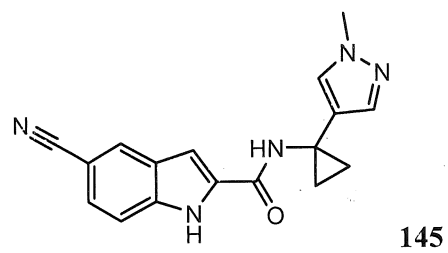
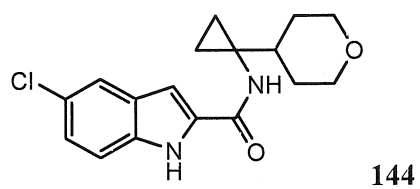
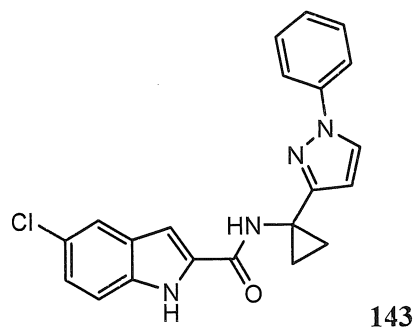
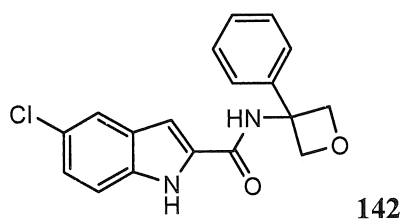
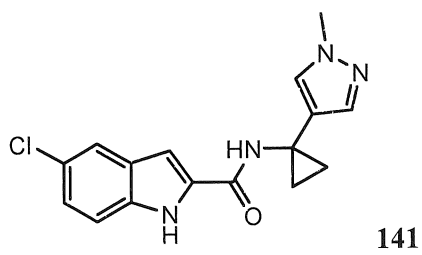
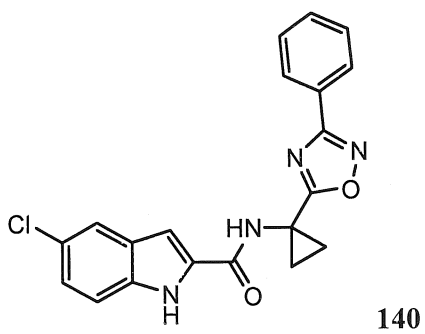


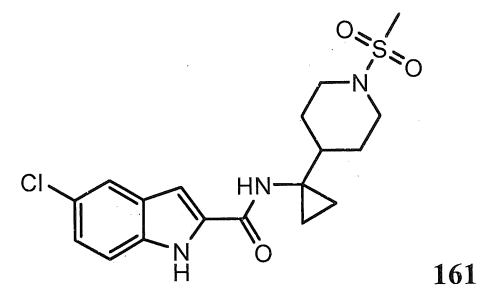
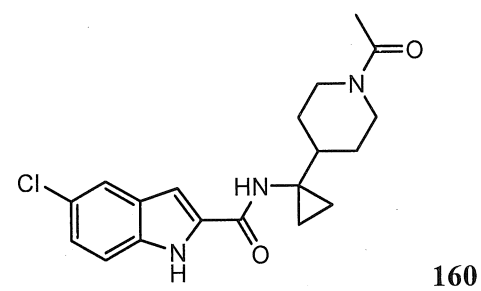
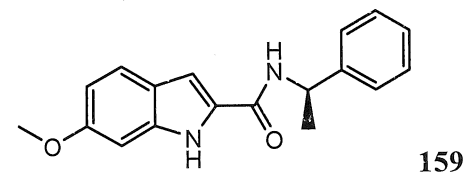
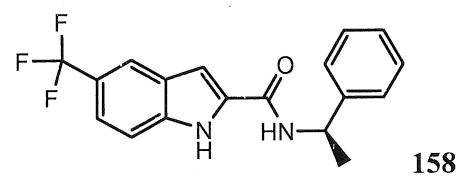
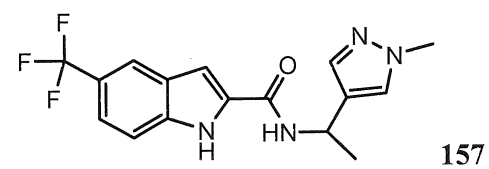
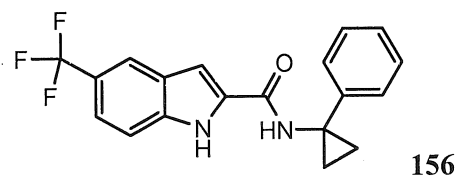
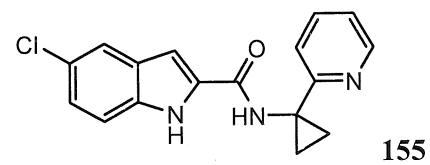
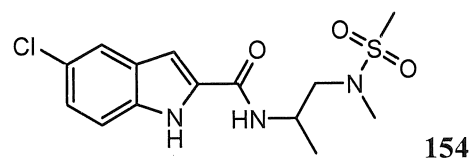
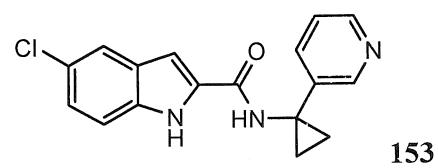
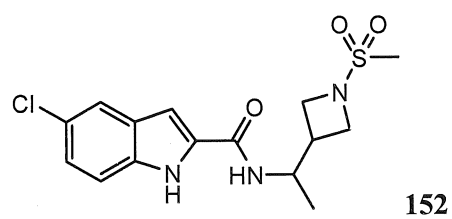
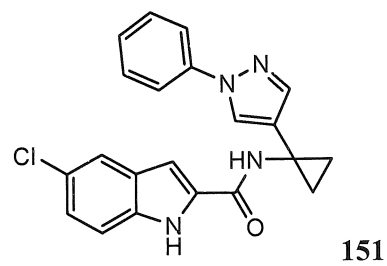
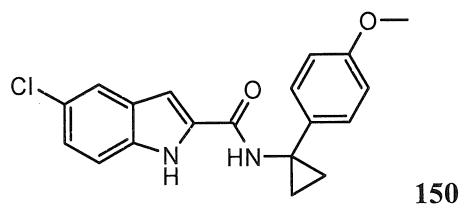
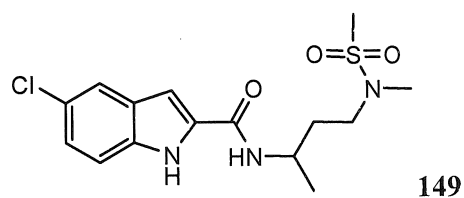
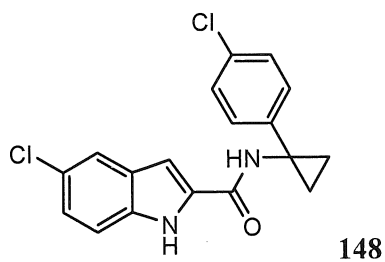


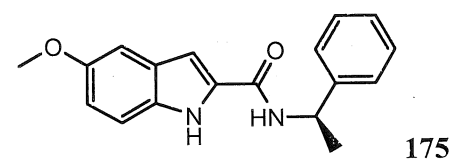
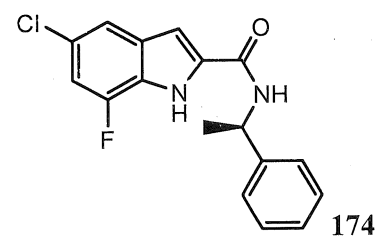
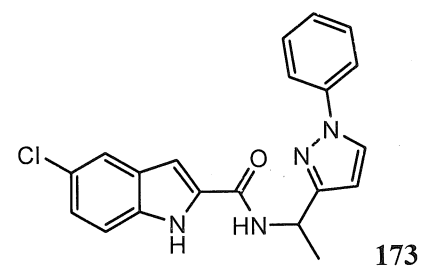
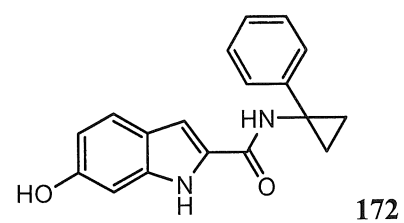
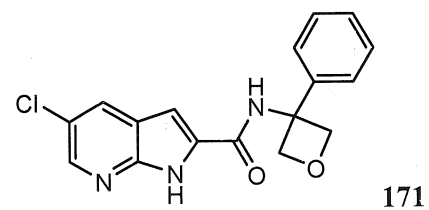
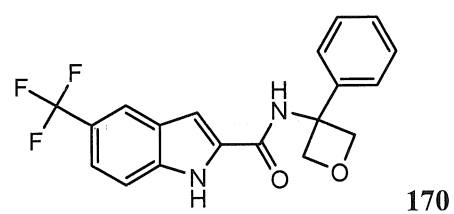
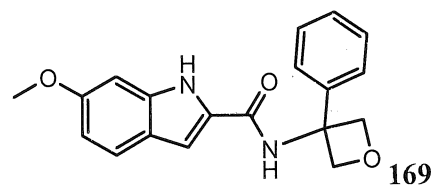
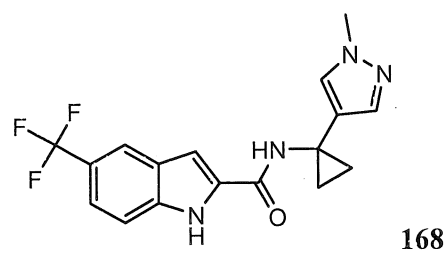
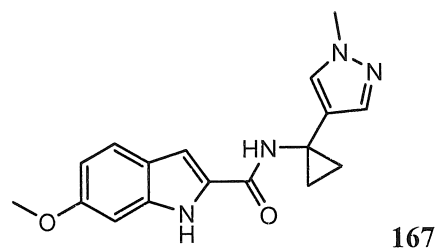
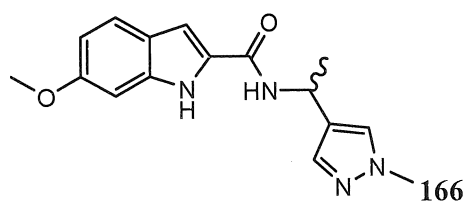
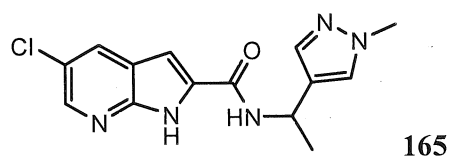
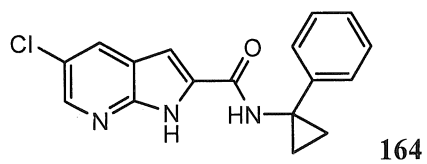
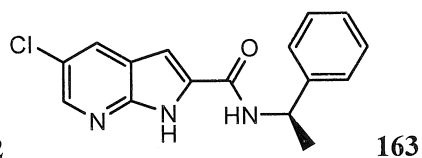
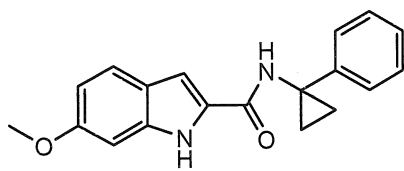


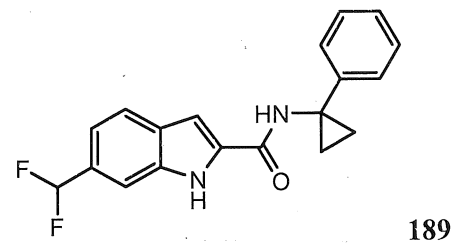
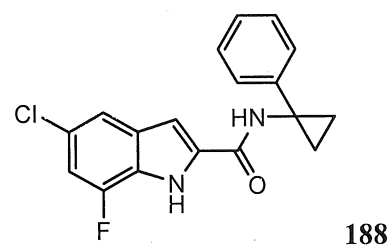
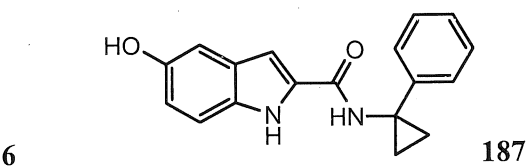
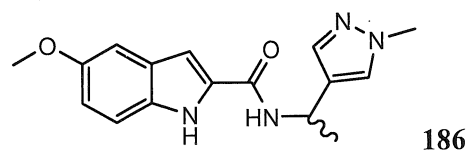
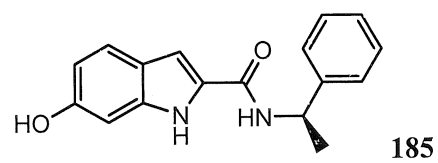
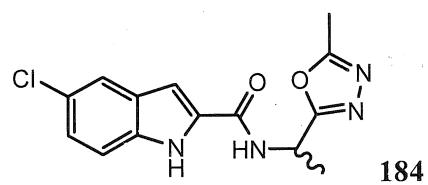
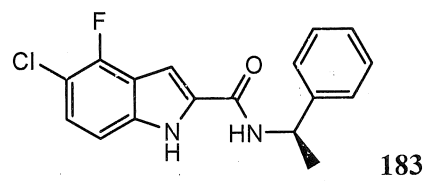
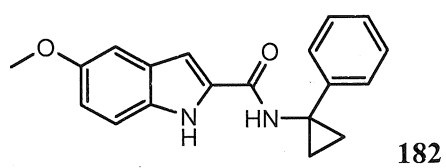
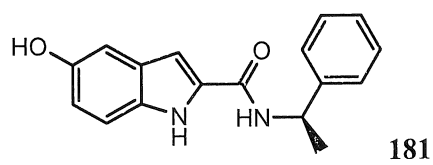
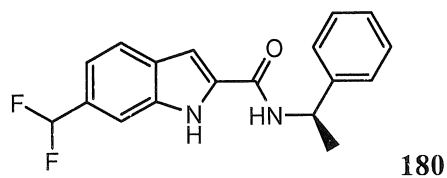
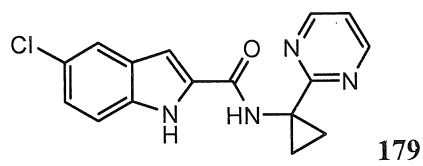
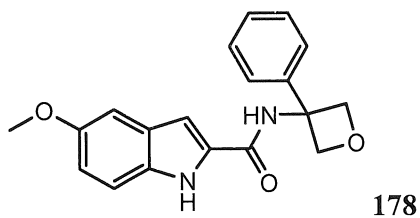
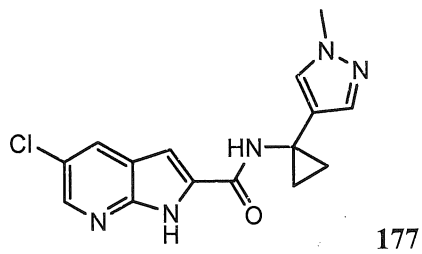
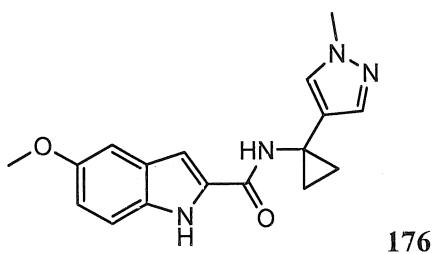


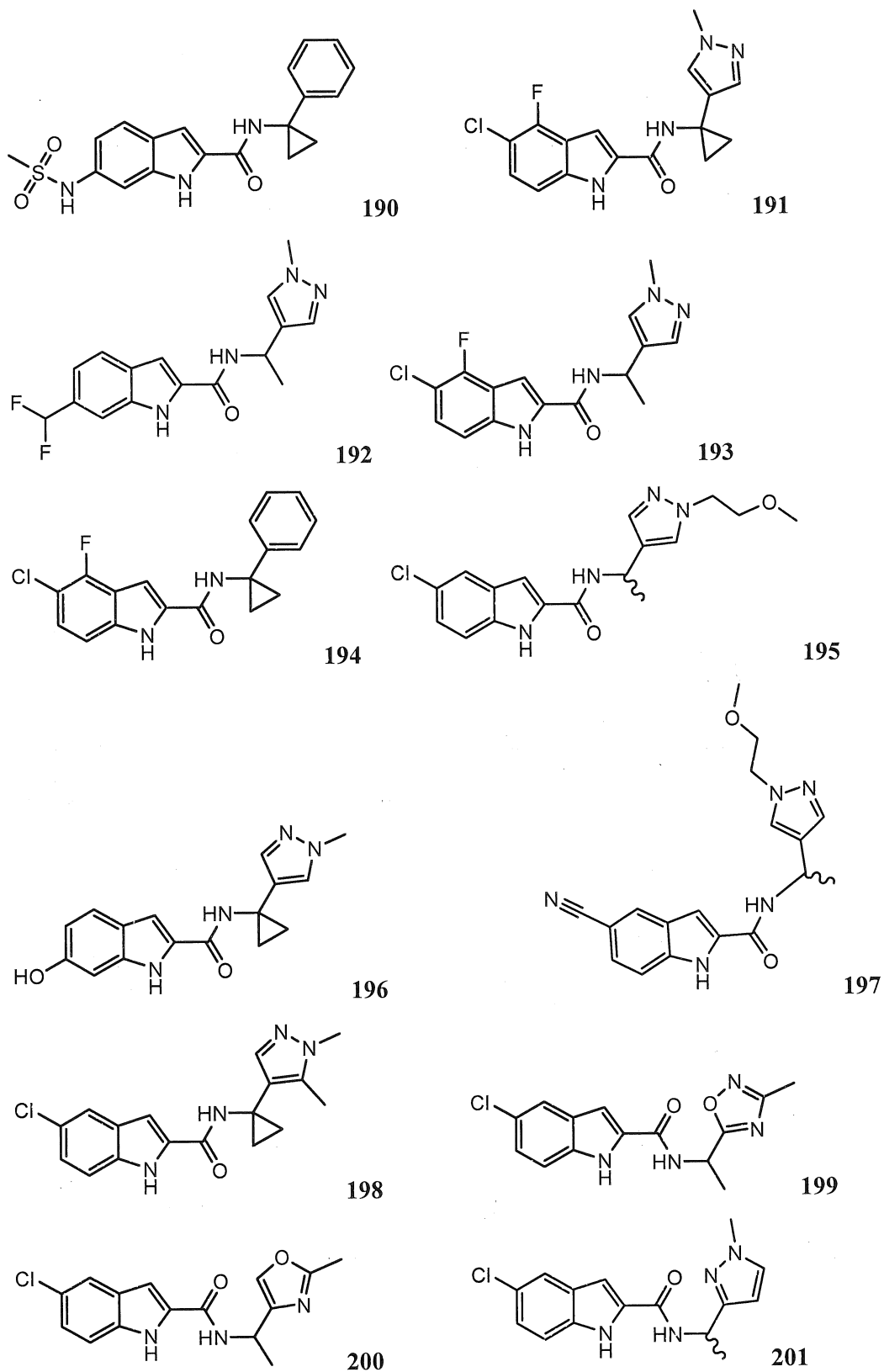


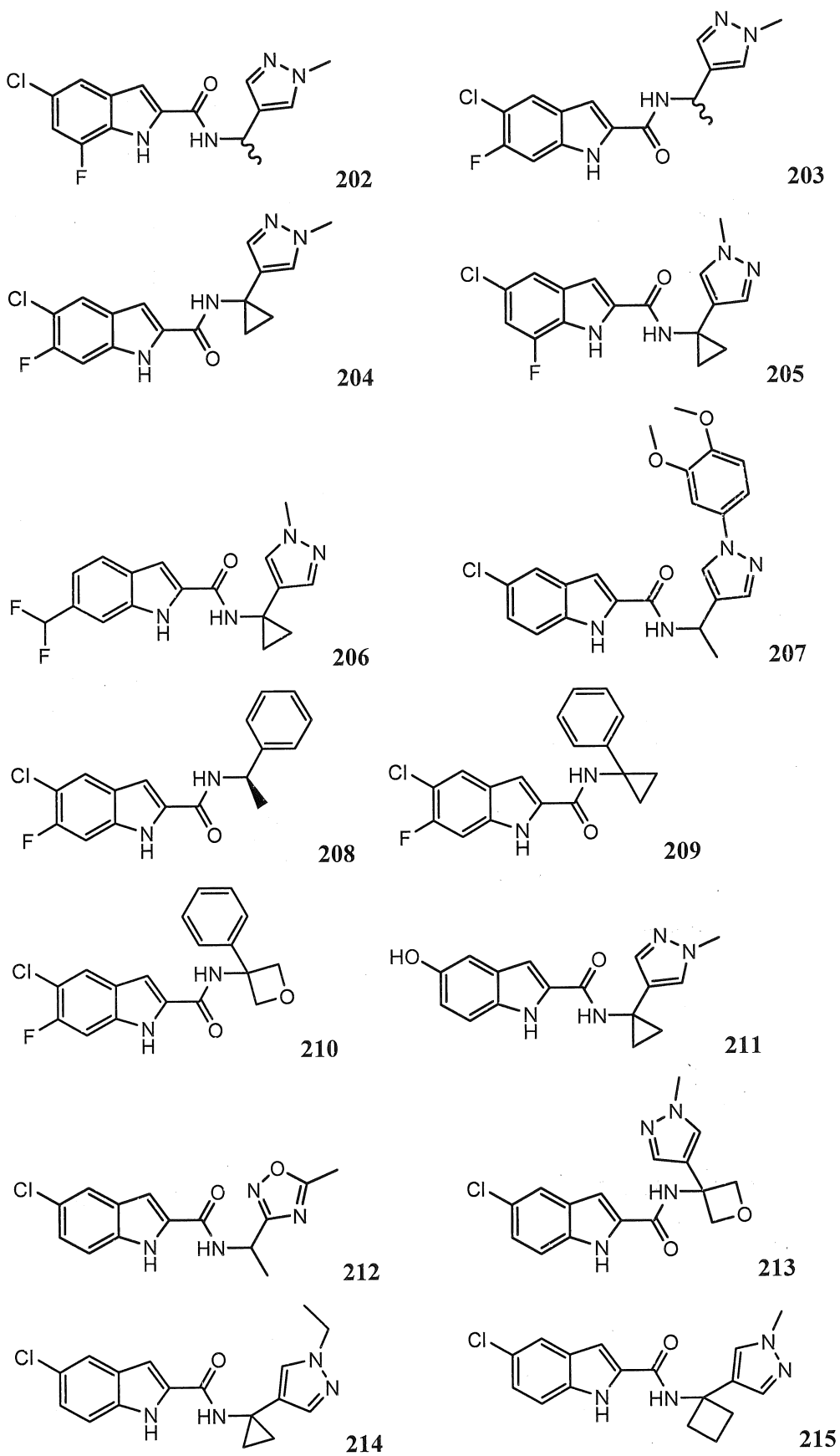


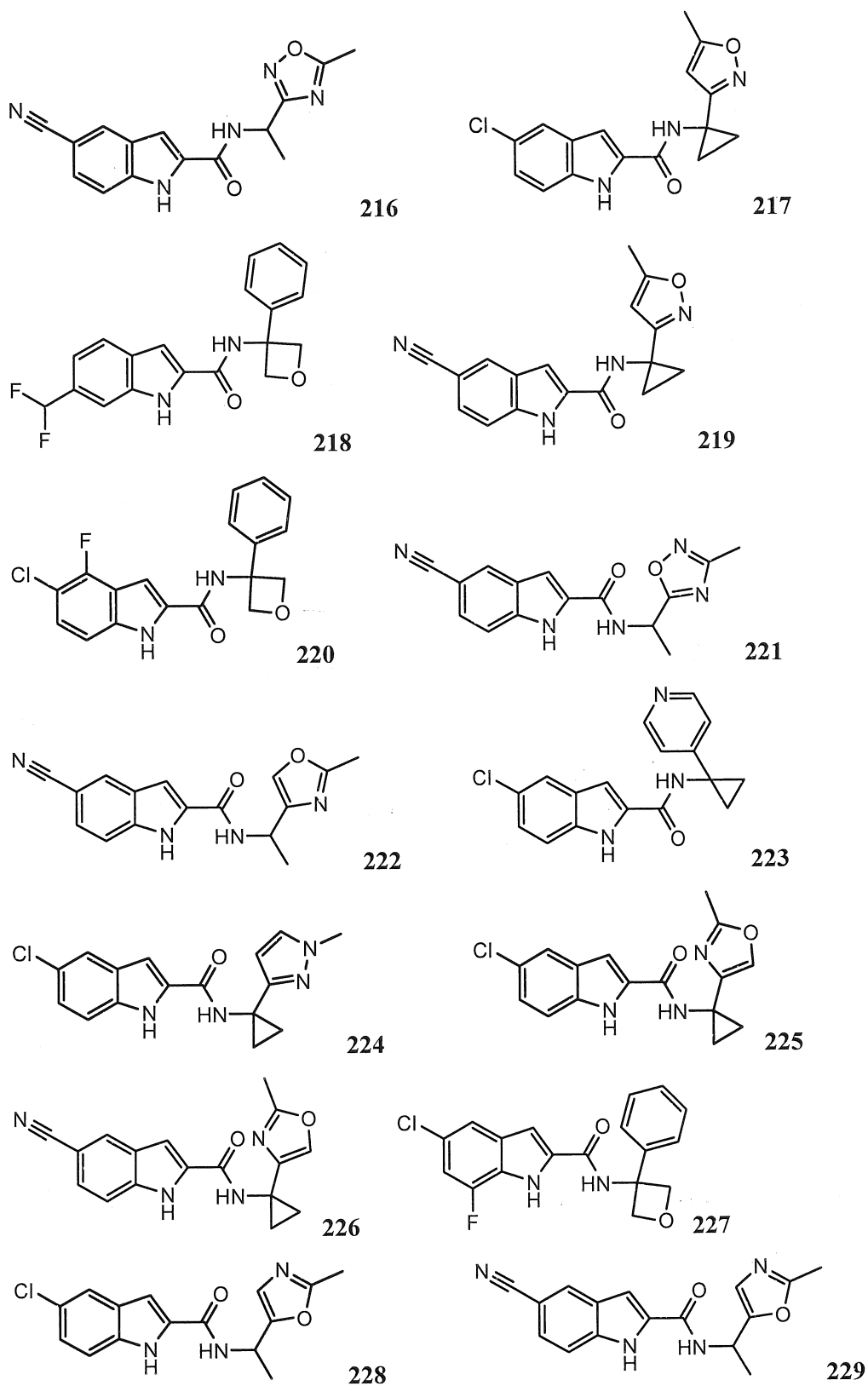


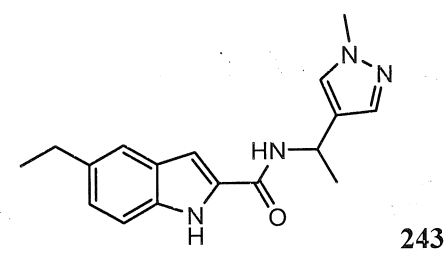
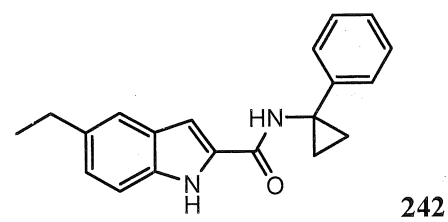
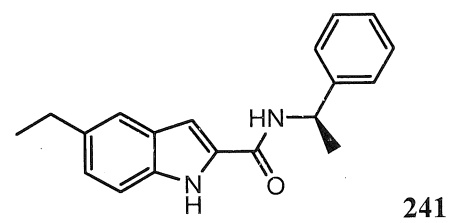
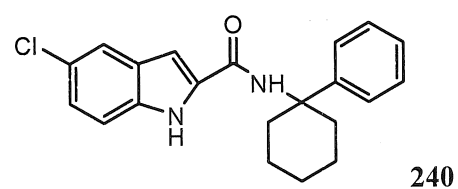
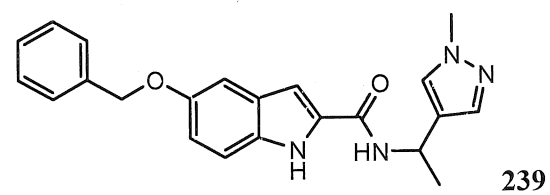
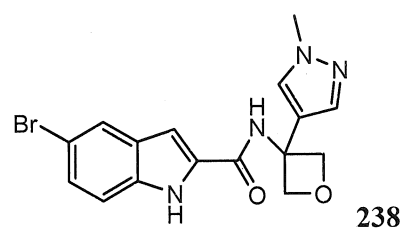
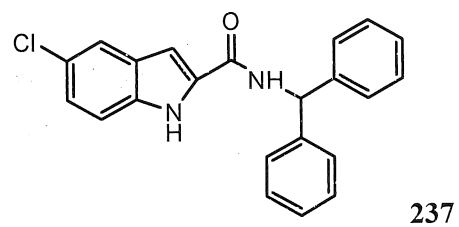
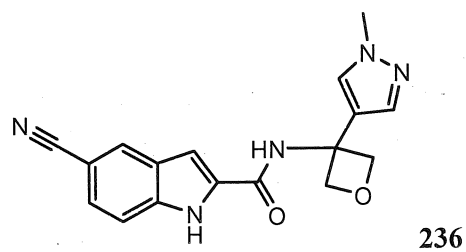
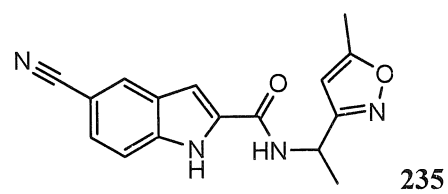
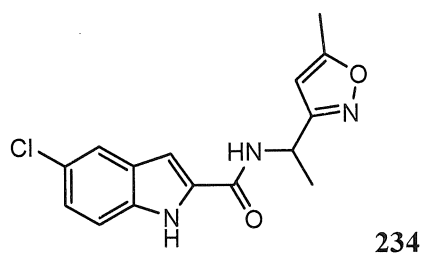
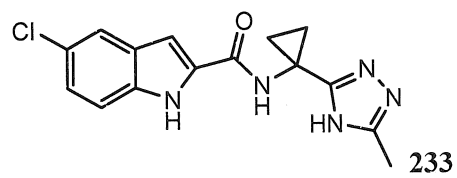
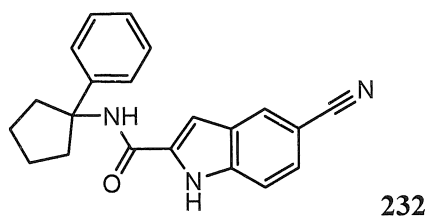
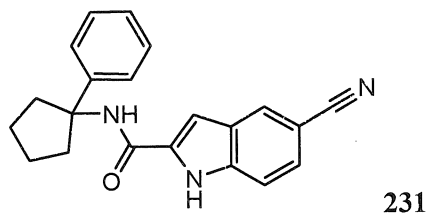
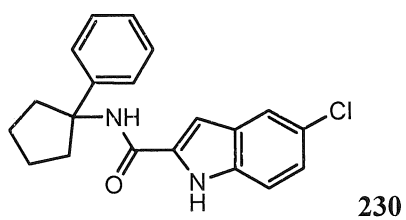


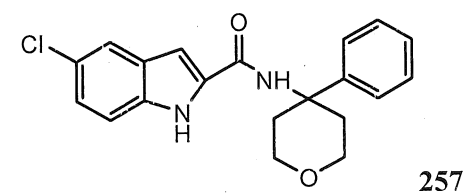
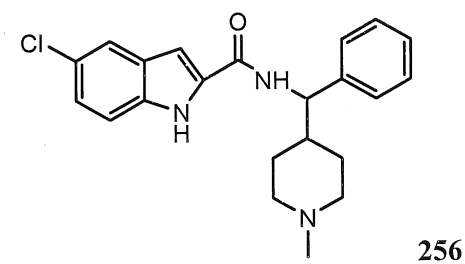
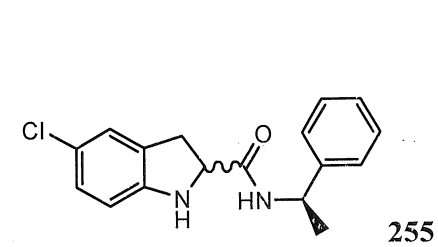
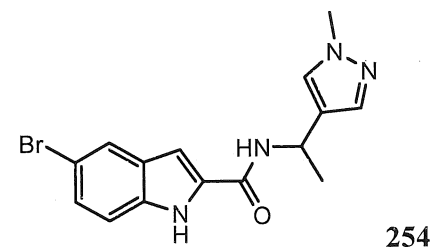
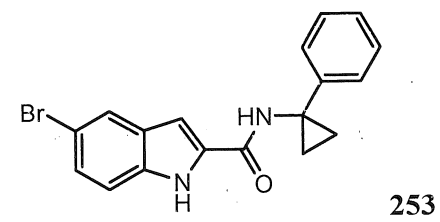
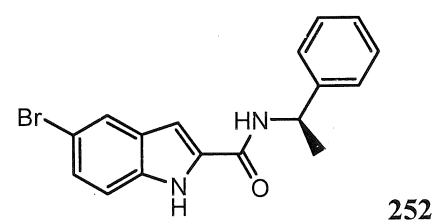
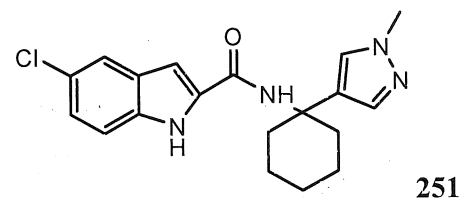
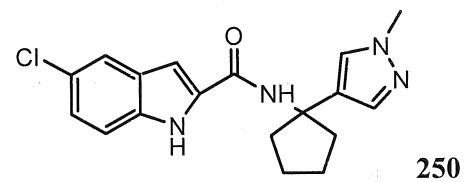
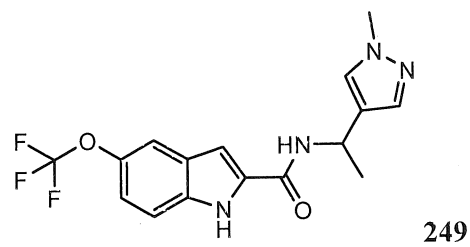
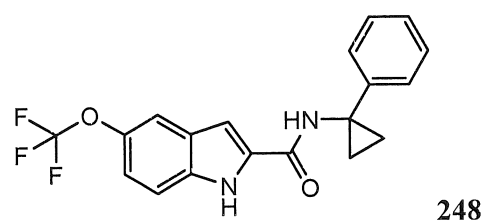
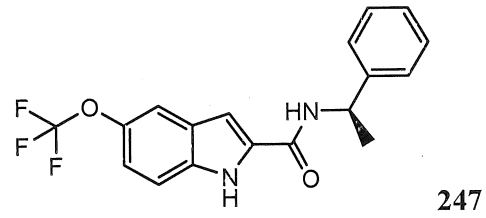
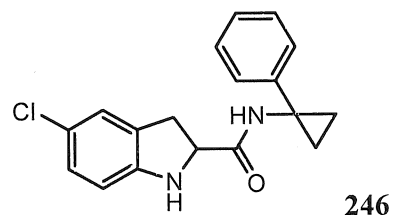
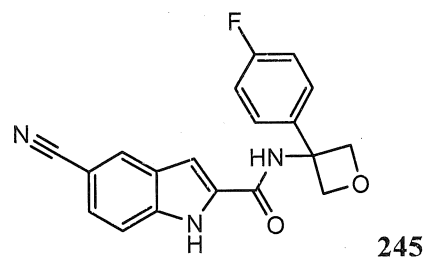
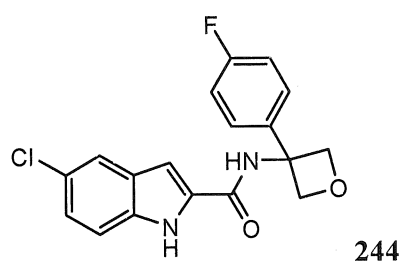


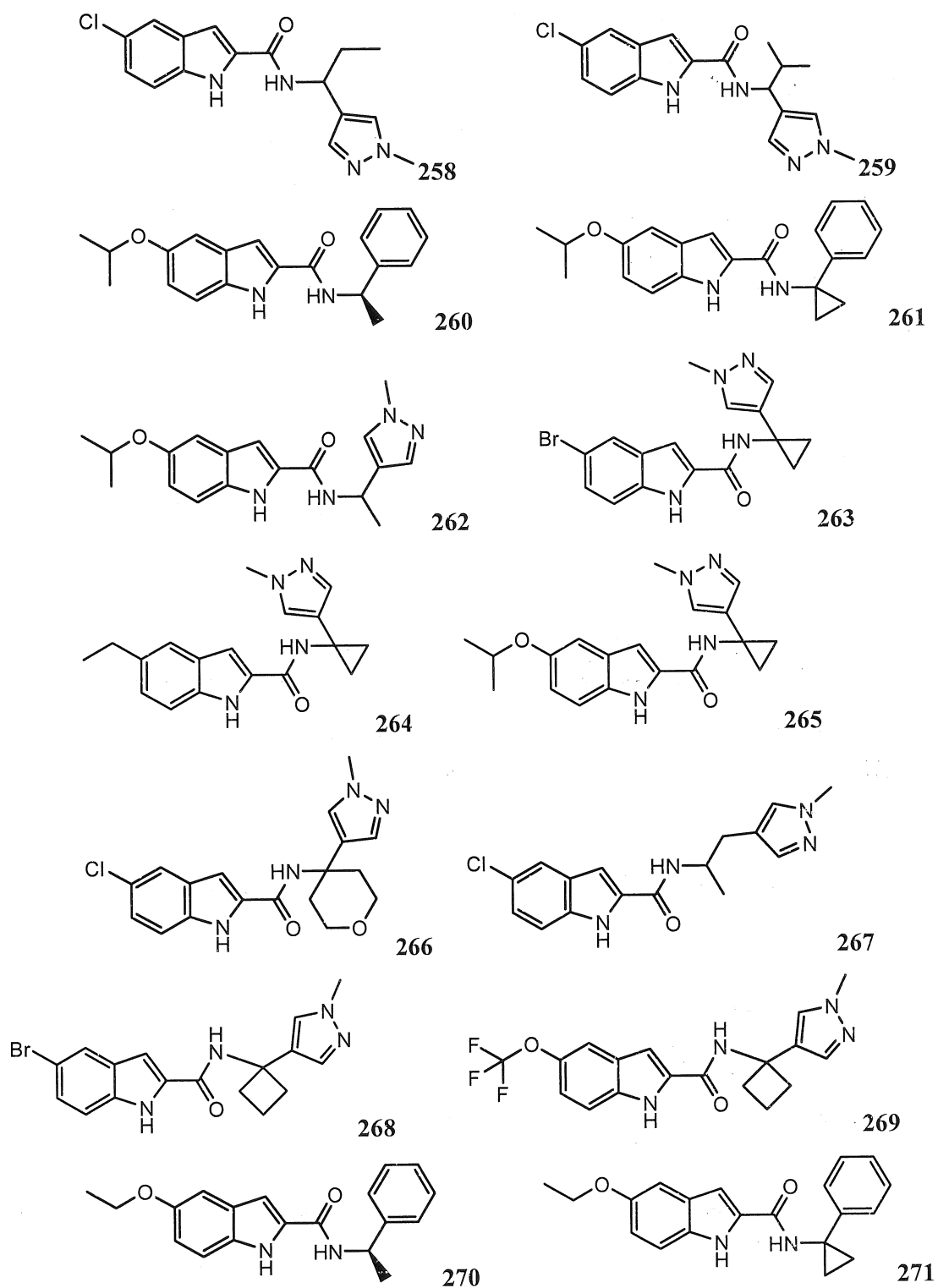


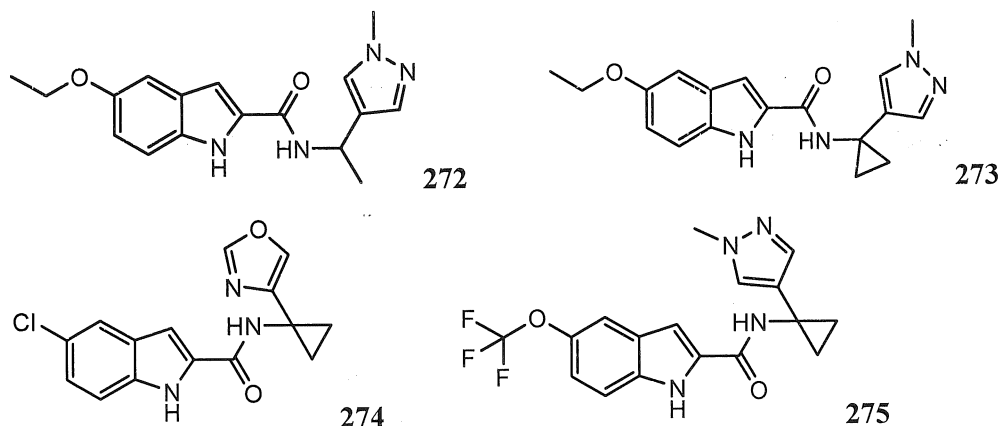












Trong các hợp chất nêu trên, hóa học lập thể được biểu thị ở tâm bất đối, sáng chế còn bao gồm các chất đồng phân đối ảnh được phân tách có thể có và cả hỗn hợp raxemic. Ngoài ra, khi hỗn hợp raxemic được biểu thị ở tâm bất đối (như bằng đường hình sóng) sáng chế còn bao gồm cả chất đồng phân đối ảnh được phân tách và hỗn hợp raxemic. Hơn nữa, khi không biểu thị hóa học lập thể ở tâm bất đối thì sáng chế còn bao gồm cả chất đồng phân đối ảnh được phân tách và hỗn hợp raxemic. Do đó, các hợp chất theo sáng chế mở rộng đến các chất đồng phân đối ảnh được phân tách, và/hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân đối ảnh, và/hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân không đối quang (ví dụ, khi có nhiều hơn một tâm bất đối), và/hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều epime, và/hoặc hỗn hợp raxemic. Ngoài ra, công thức nêu trên (và tất cả công thức ở đây) thể hiện tất cả các dạng hổ biến tương đương với công thức tương ứng.

Trong phạm vi sáng chế, việc sử dụng thuốc không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện hiệu quả ức chế của hợp chất TDO và/hoặc IDO tạo thuận lợi cho việc sử dụng thuốc. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng cho bệnh, tình trạng hoặc rối loạn bất kỳ mà có thể được ngăn ngừa, cải thiện hoặc điều trị bằng cách sử dụng chất ức chế TDO và/hoặc IDO. Điển hình là bệnh, tình trạng hoặc rối loạn này bao gồm tình trạng bệnh và/hoặc rối loạn được chọn từ: bệnh ung thư, tình trạng viêm, bệnh lây nhiễm, bệnh hoặc rối loạn hệ thần kinh trung ương, bệnh tim mạch vành, suy thận mạn tính, loạn chức năng nhận thức sau gây mê, tình trạng

bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến sức khỏe sinh sản phụ nữ bao gồm phương pháp tránh thụ thai hoặc sảy thai, và bệnh đục thủy tinh thể.

Khi bệnh, tình trạng hoặc rối loạn là bệnh, tình trạng hoặc rối loạn viêm, thì nó không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện bệnh, tình trạng hoặc rối loạn có thể được điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện bằng cách sử dụng chất ức chế TDO và/hoặc IDO. Tuy nhiên, tình trạng viêm điển hình là tình trạng liên quan đến tế bào B miễn dịch, tế bào T, tế bào dạng nhánh, tế bào chết tự nhiên, đại thực bào, và/hoặc rối loạn bạch cầu trung tính.

Khi bệnh, tình trạng hoặc rối loạn là bệnh ung thư, thì nó không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện bệnh ung thư có thể được điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện bằng cách sử dụng chất ức chế TDO và/hoặc IDO. Do đó, bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư được chọn từ: khối u rắn hoặc lỏng bao gồm bệnh ung thư mắt, não (như u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào tủy, u sọ hầu, u màng não thất, và u bào hình sao), tủy sống, thận, miệng, môi, cổ họng, khoang miệng, khoang mũi, ruột non, ruột kết, tuyến cận giáp, túi mật, đầu và cổ, ngực, xương, ống mật, cổ tử cung, tim, tuyến hạ hầu, phổi, phế quản, gan, da, niệu quản, niệu đạo, tinh hoàn, âm đạo, hậu môn, tuyến thanh quản, buồng trứng, tuyến giáp, thực quản, tuyến mũi họng, tuyến yên, tuyến nước bọt, tuyến tiền liệt, tuyến tụy, tuyến thượng thận; bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư miệng, khối u ác tính, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư dạ dày, bệnh u mạch, u nguyên bào mạch máu, u tế bào ưa crom, nang tụy, ung thư biểu mô tế bào thận, khối u Wilms, ung thư biểu mô tế bào có vảy, sacôm, sacôm xương, sacôm Kaposi, sacôm cơ vân, ung thư biểu mô tế bào gan, hội chứng u mô thừa gây ra bởi gen PTEN (PTEN Hamartoma-Tumor Syndromes - PHTS) (như bệnh Lhermitte-Duclos, bệnh Cowden, bệnh Proteus, và hội chứng giống như Proteus), ung thư bạch cầu và u lympho (như ung thư bạch cầu lympho bào cấp tính, ung thư bạch cầu lympho bào mạn tính, ung thư bạch cầu tạo nên ở tủy xương cấp tính, ung thư bạch cầu tạo nên ở tủy xương mạn tính, ung thư bạch cầu tế bào tóc, bệnh bạch cầu tiền tế bào lympho tế bào T (T-cell prolymphocytic leukemia - T-PLL), bệnh bạch cầu tế bào lympho hạt lớn, bệnh bạch cầu tế bào T trưởng thành, bệnh bạch cầu tủy đơn bào ở người trẻ, u lympho Hodgkin, u lympho không Hodgkin, u lympho vỏ, u lympho

dạng nang, u lympho tràn dịch nguyên phát, u lympho liên quan đến AIDS, u lympho Hodgkin, u lympho tế bào B lan tỏa, u lympho Burkitt, và u lympho tế bào T ở da). Tuy nhiên, khi hợp chất là chất ức chế IDO, thông thường (nhưng không loại trừ) bệnh ung thư là bệnh ung thư được chọn từ bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (acute myeloid leukemia - AML), bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, khối u ác tính, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư đại trực tràng, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư nội mạc tử cung, và u nhú da. Khi hợp chất là chất ức chế TDO, thông thường (nhưng không loại trừ) bệnh ung thư là bệnh ung thư được chọn từ u thần kinh đệm, và ung thư biểu mô tế bào gan.

Khi bệnh là bệnh lây nhiễm, thì nó không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện bệnh này có thể được điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện bằng cách sử dụng chất ức chế TDO và/hoặc IDO. Tuy nhiên, bệnh lây nhiễm điển hình được chọn từ nhiễm vi khuẩn và nhiễm virus, tốt hơn là nhiễm trùng ruột, nhiễm trùng máu, hạ huyết áp do nhiễm trùng máu, nhiễm HIV và nhiễm HCV.

Khi bệnh, tình trạng hoặc rối loạn là bệnh, tình trạng hoặc rối loạn hệ thần kinh trung ương, thì nó không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện bệnh, tình trạng hoặc rối loạn có thể được điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện bằng cách sử dụng chất ức chế TDO và/hoặc IDO. Tuy nhiên, bệnh, tình trạng hoặc rối loạn hệ thần kinh trung ương điển hình được chọn từ bệnh xơ cứng teo cơ một bên (amyotrophic lateral sclerosis - ALS), bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, đau, rối loạn tâm thần, bệnh đa xơ cứng, bệnh Parkinson, và HIV liên quan đến suy giảm thần kinh nhận thức.

Khi bệnh, tình trạng hoặc rối loạn liên quan đến sức khỏe sinh sản phụ nữ, thì nó không bị giới hạn cụ thể với điều kiện bệnh, tình trạng hoặc rối loạn có thể được điều trị, ngăn ngừa hoặc cải thiện bằng cách sử dụng chất ức chế TDO và/hoặc IDO. Theo các phương án điển hình bệnh, tình trạng hoặc rối loạn được chọn từ các rối loạn phụ khoa như bệnh lạc nội mạc tử cung. Các tình trạng liên quan đến sức khỏe sinh sản phụ nữ được bao gồm trong sáng chế gồm phương pháp tránh thụ thai và sảy thai sao cho các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất tránh thụ thai và/hoặc sảy thai.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất như xác định ở trên. Trong khi dược phẩm không bị giới hạn cụ thể, dược phẩm điển hình còn chứa chất phụ gia và/hoặc tá dược dược dụng. Trong dược phẩm, hợp chất như xác định ở trên có thể có mặt ở dạng đã mô tả ở trên, nhưng theo cách khác có thể ở dạng thích hợp để cải thiện độ khả dụng sinh học, độ tan, và/hoặc hoạt tính, và/hoặc có thể ở dạng thích hợp để cải thiện dạng chế phẩm. Do đó, hợp chất có thể ở dạng muối dược dụng, hydrat, axit, este, hoặc dạng thay thế thích hợp khác. Điển hình là, dược phẩm để điều trị bệnh, tình trạng hoặc rối loạn như xác định ở trên. Trong một số trường hợp, hợp chất có thể có mặt trong dược phẩm dưới dạng muối dược dụng, hoặc dạng thay thế khác của hợp chất, để cải thiện dược phẩm.

Theo một số phương án, dược phẩm là dược phẩm để điều trị bệnh ung thư, còn chứa chất khác để điều trị bệnh ung thư. Chất khác để điều trị bệnh ung thư không bị giới hạn cụ thể, với điều kiện nó hữu dụng để điều trị bệnh ung thư. Tuy nhiên, điển hình là chất khác để điều trị bệnh ung thư được chọn từ chất chống hình thành vi cấu trúc hình ống, phức phối trí platin, chất alkyl hóa, chất kháng sinh, chất ức chế topoisomeraza II, chất chống chuyển hóa, chất ức chế topoisomeraza I, hormon và chất tương tự hormon, chất ức chế con đường truyền tín hiệu, chất ức chế sự hình thành mạch không thụ thể tyrosin kinaza, tác nhân trị liệu miễn dịch, tác nhân tiền gây chết tế bào và chất ức chế tạo tín hiệu chu kỳ tế bào. Tác nhân trị liệu miễn dịch có thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, vacxin kháng khối u, virus ly giải, kháng thể kích thích miễn dịch như kháng CTLA4, kháng PD1, kháng PDL-1, kháng OX40, kháng 41BB, kháng CD27, kháng-kháng CD40, kháng LAG3, kháng TIM3, và kháng GITR, chất phụ trợ mới, peptit, xytokin, liệu pháp tế bào T thụ thể kháng nguyên khảm (CAR-T), chất điều chỉnh miễn dịch phân tử nhỏ, chất điều chỉnh khối u môi trường vi mô, và chất chống tạo mạch.

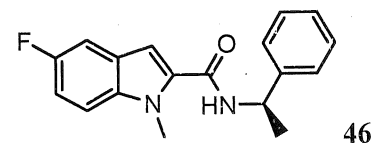
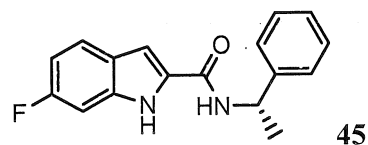
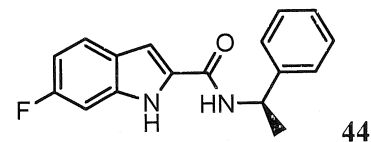
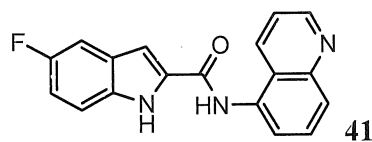
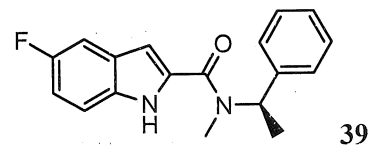
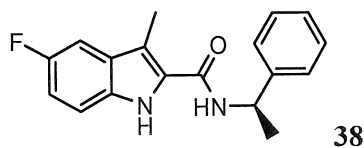
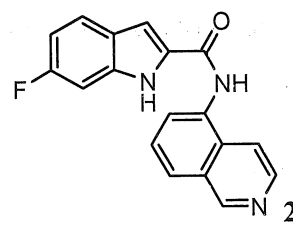
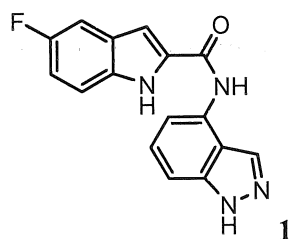
Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh và/hoặc tình trạng và/hoặc rối loạn, trong đó phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân dùng hợp chất hoặc dược phẩm như xác định ở trên. Phương pháp này là phương pháp để điều trị tình trạng bệnh hoặc rối loạn bất kỳ nêu trên. Theo các phương án điển hình, phương pháp này để điều trị bệnh ung thư. Tốt hơn là phương pháp này bao gồm cho bệnh nhân dùng hợp chất hoặc dược phẩm như xác định ở trên và chất khác để

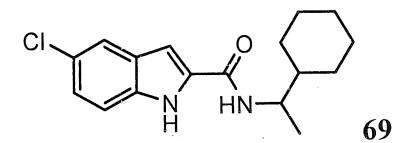
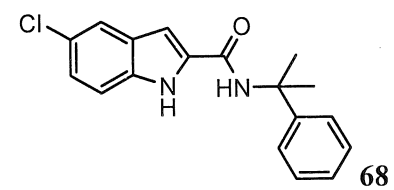
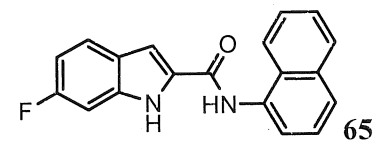
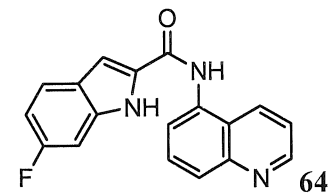
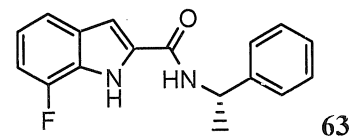
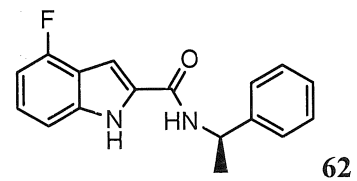
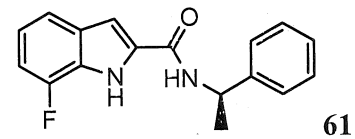
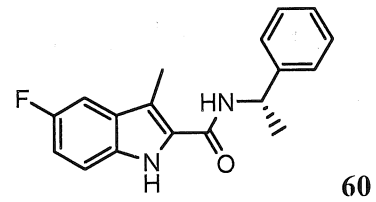
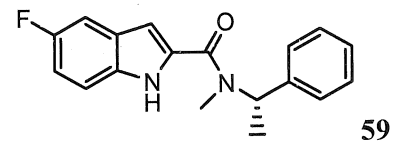
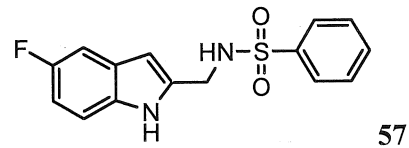
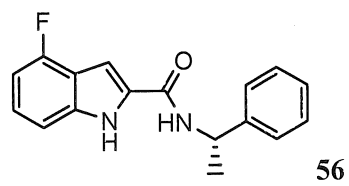
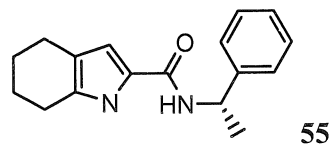
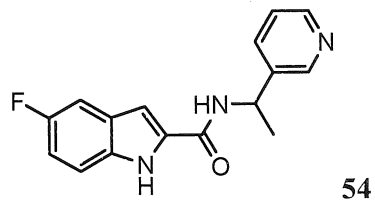
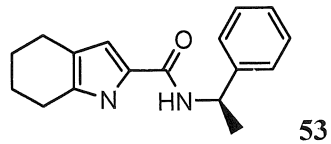
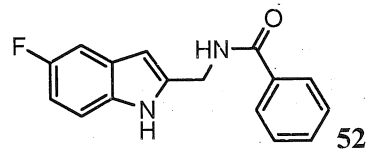
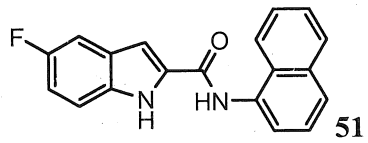
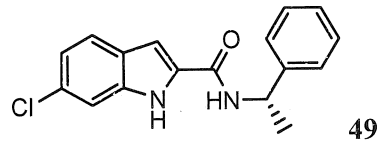
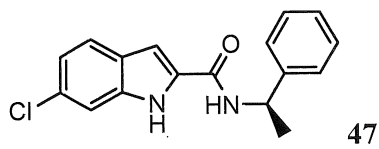
điều trị bệnh ung thư như xác định ở trên. Hợp chất hoặc dược phẩm và chất khác có thể được dùng đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ, tùy thuộc vào các chất và bệnh nhân có liên quan, và loại bệnh ung thư được chỉ định.

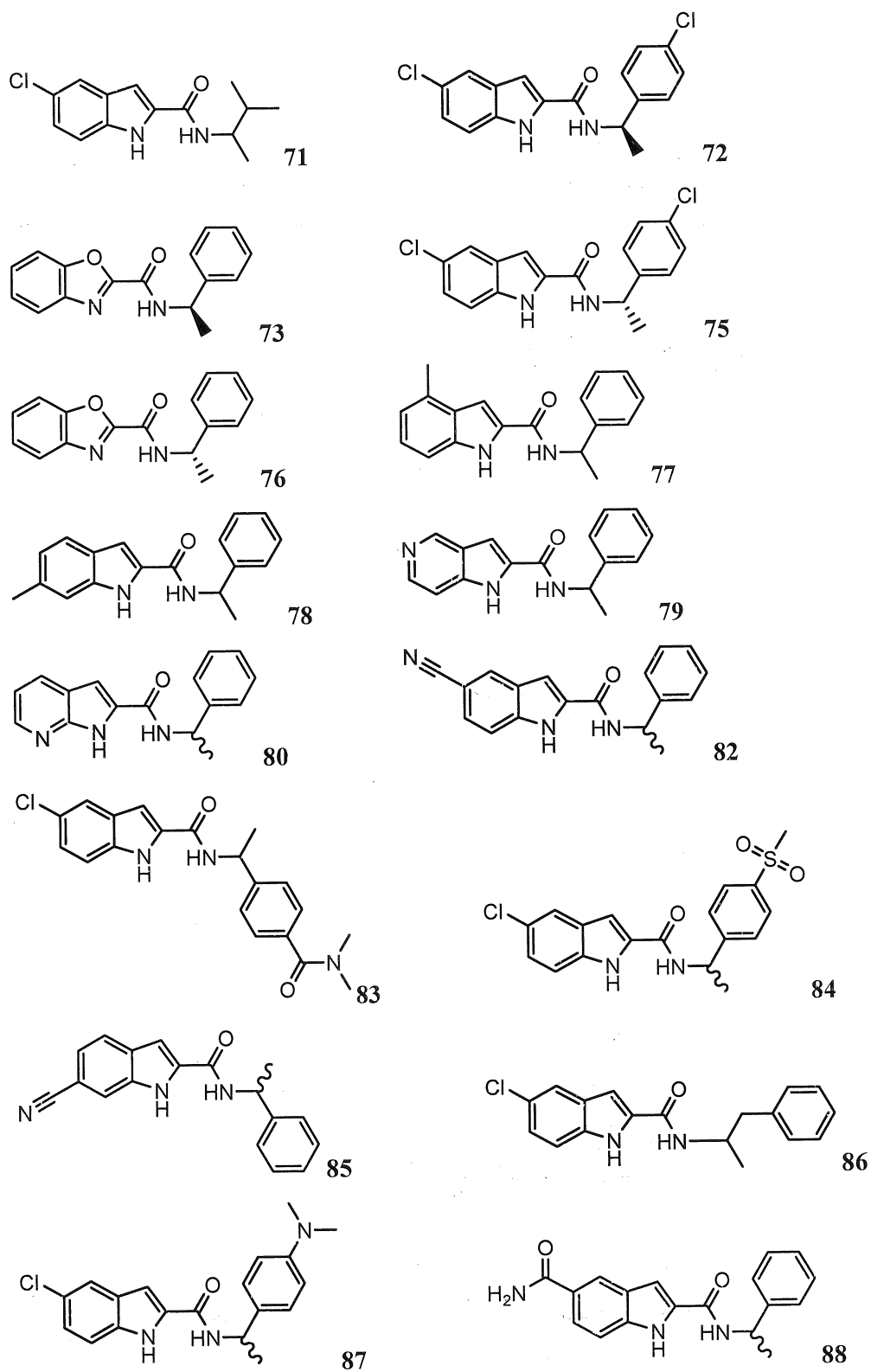
Điển hình là, theo tất cả các phương án của sáng chế, cả trên và dưới đây, bệnh nhân là động vật, điển hình là động vật có vú, và điển hình hơn là người.

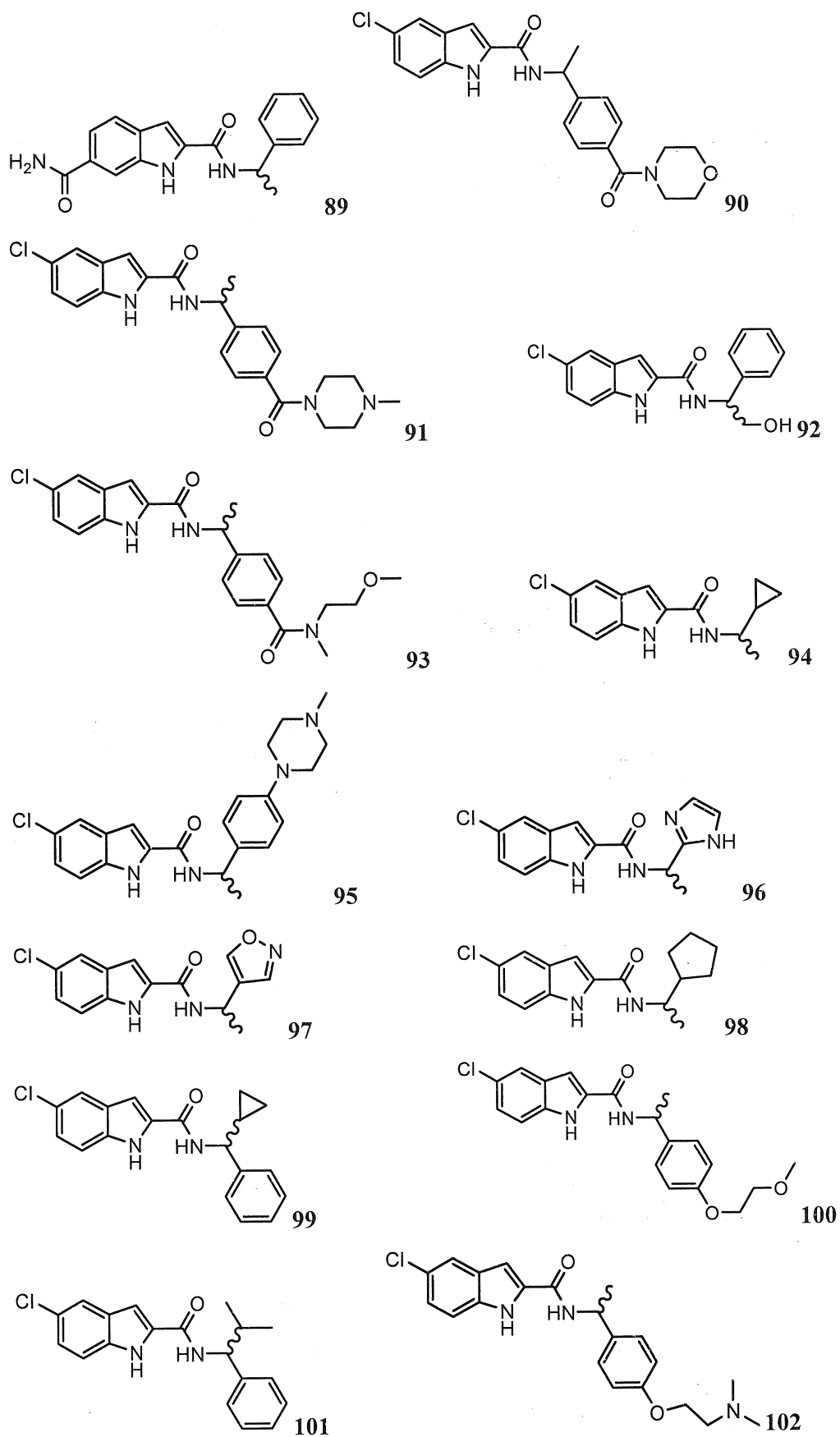
Sáng chế còn đề xuất phương pháp tổng hợp hợp chất như xác định ở trên, trong đó phương pháp này bao gồm bước thay thế phần tử thế (điển hình là nhóm H) ở vị trí 2 của hợp chất indol hoặc azaindol được thế hoặc không được thế, hoặc một phần của nó (điển hình là khi thực hiện phản ứng ghép đôi amit hoặc phản ứng ghép đôi khác) với phần tử thế khác, và/hoặc thực hiện phản ứng ghép đôi (như phản ứng ghép đôi amit) trên phân tử thế ở vị trí 2.

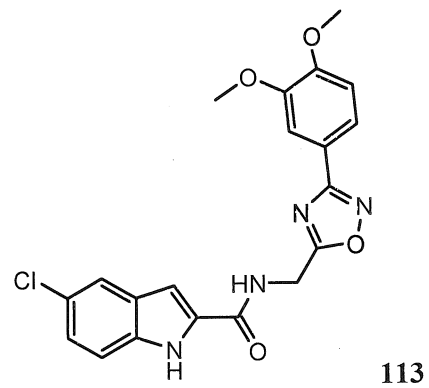
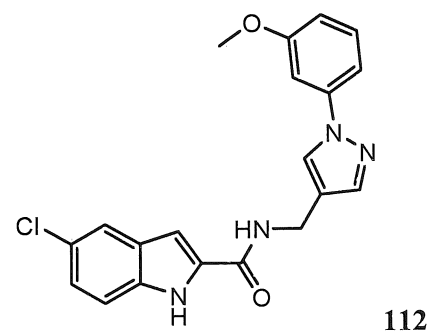
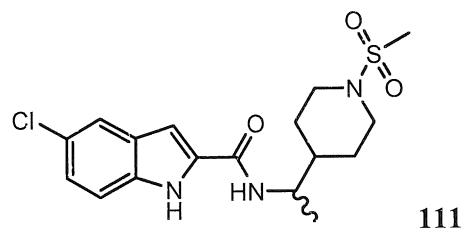
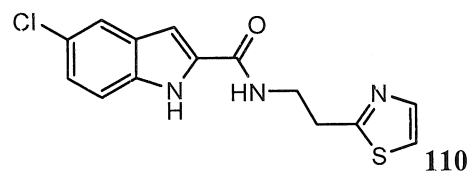
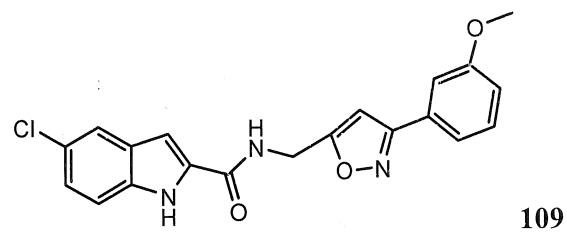
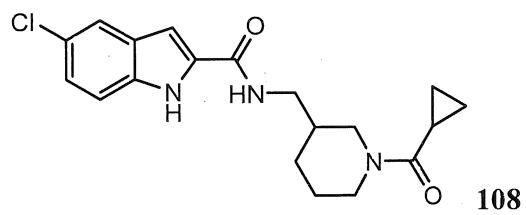
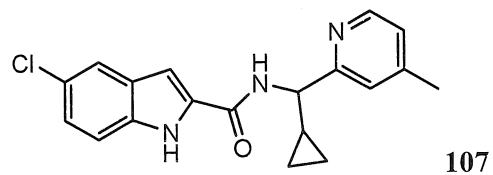
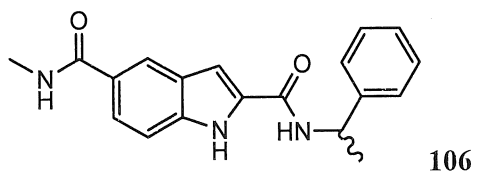
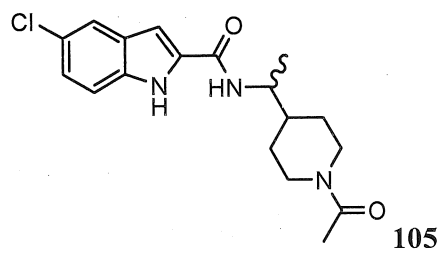
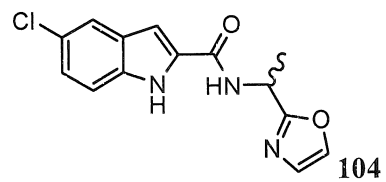
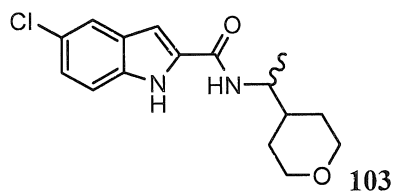
Ngoài các hợp chất để sử dụng trong y học, sáng chế, và cụ thể là phương pháp tổng hợp, đề xuất hợp chất không biết trước đó, các hợp chất này có công thức được chọn từ một trong số các công thức sau:

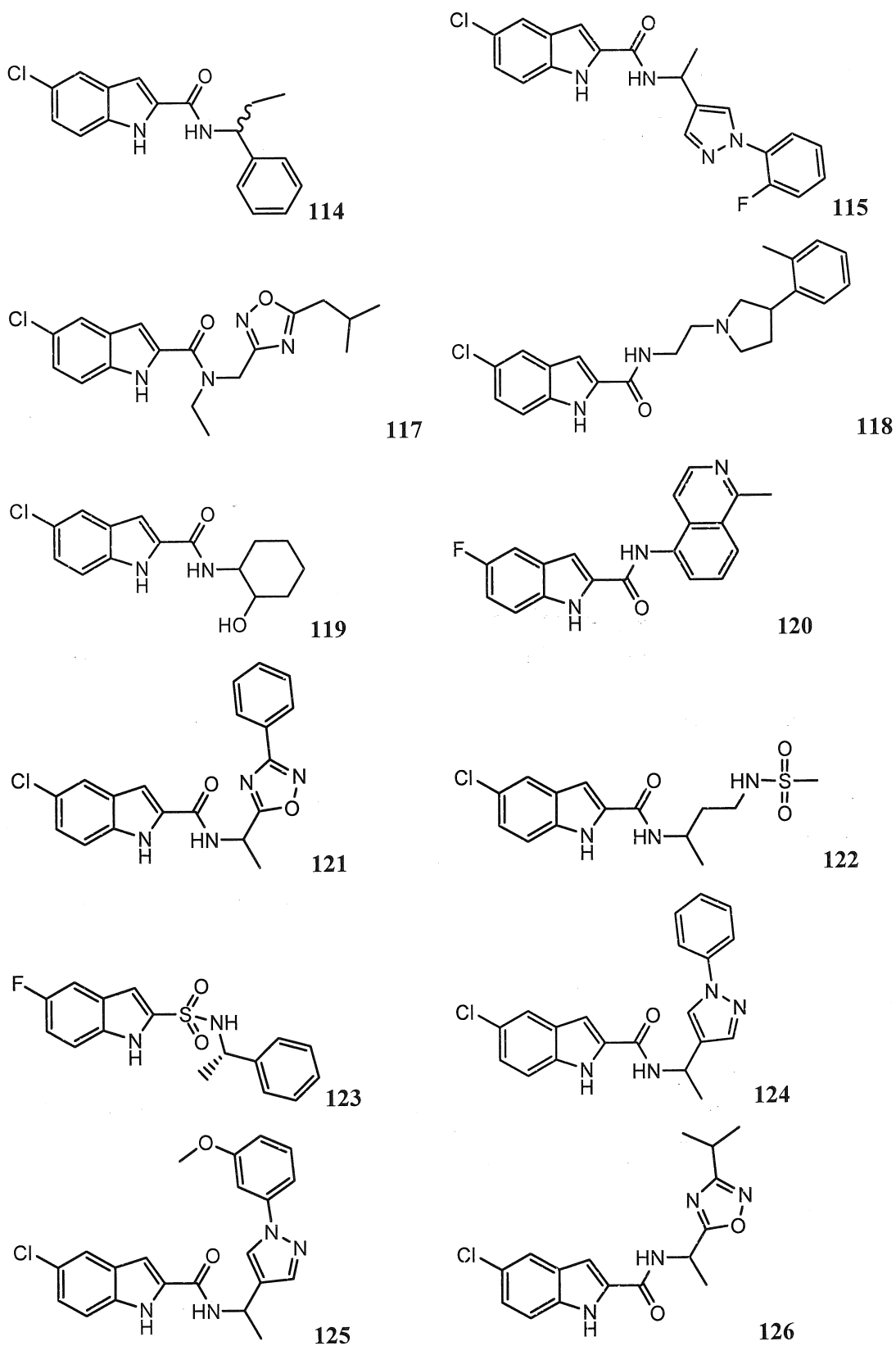


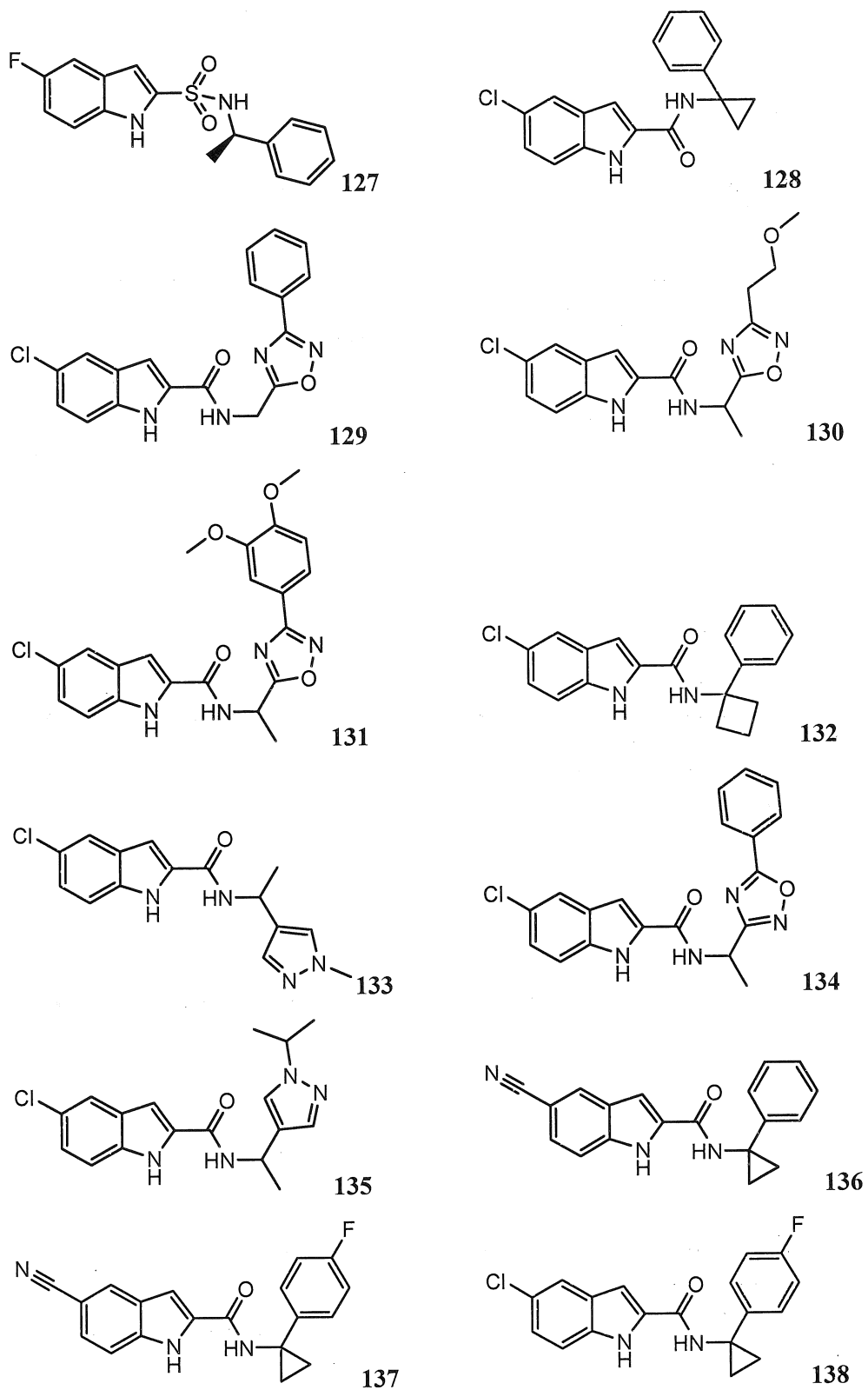


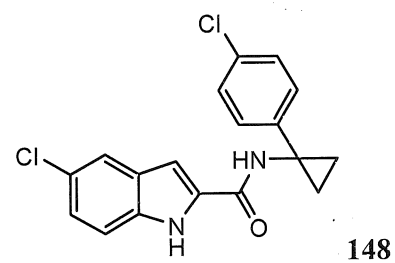
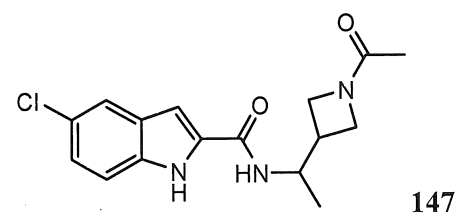
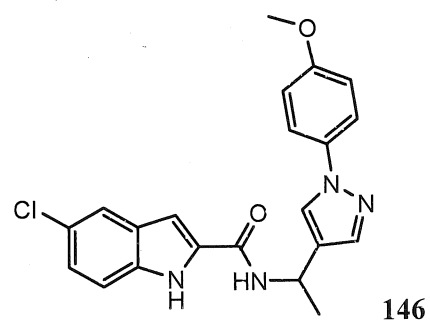
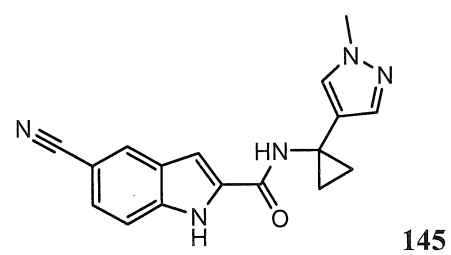
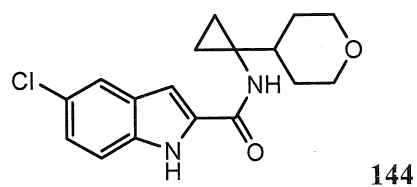
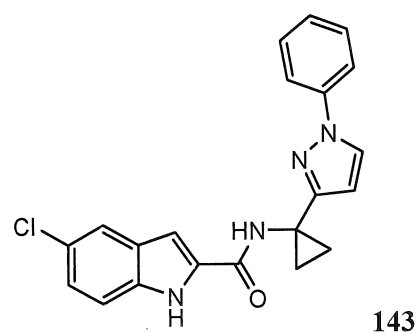
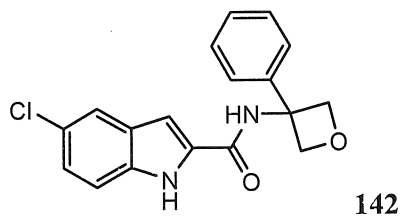
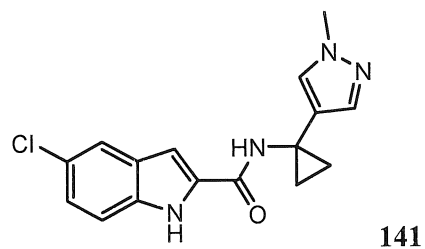
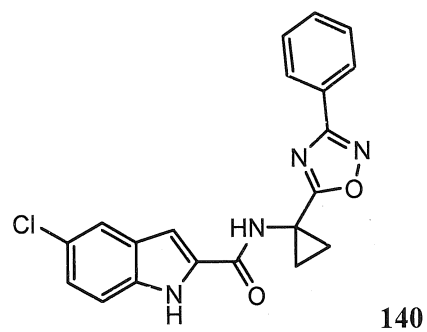
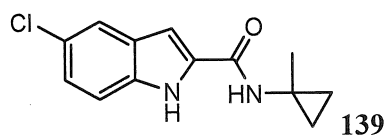


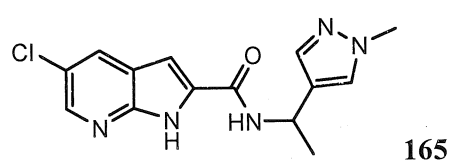
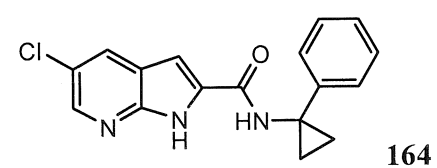
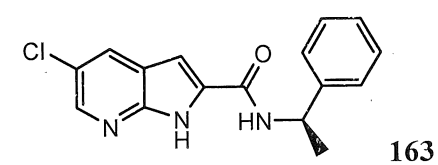
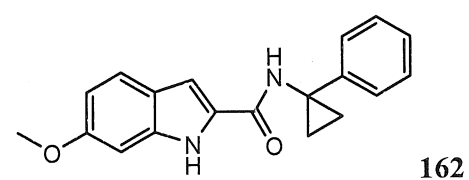
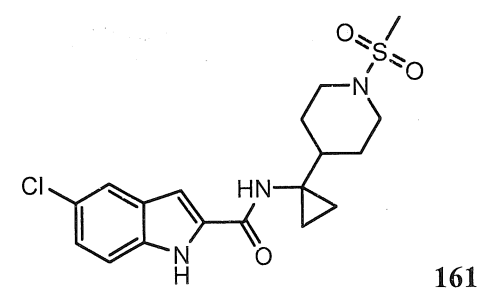
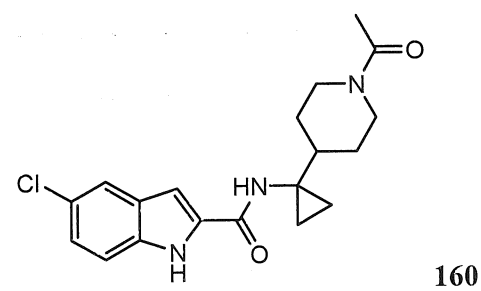
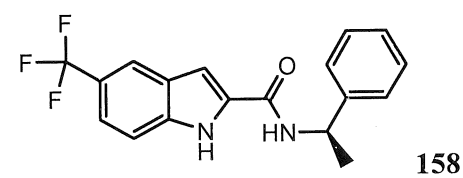
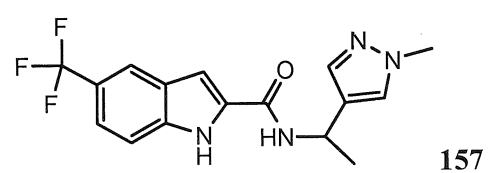
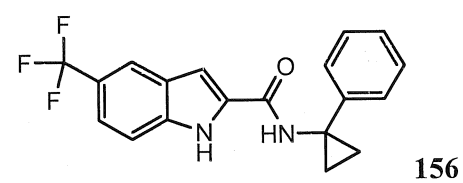
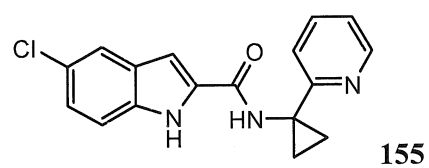
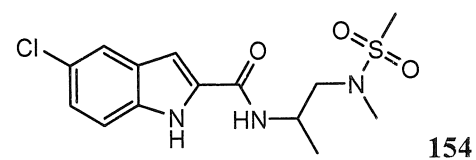
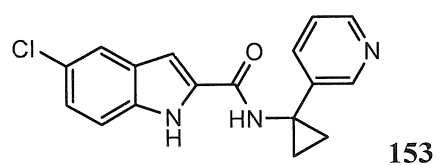
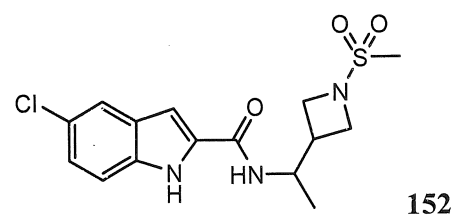
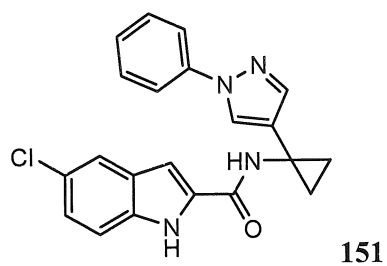
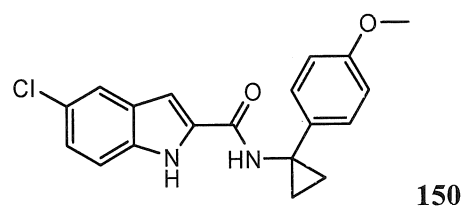
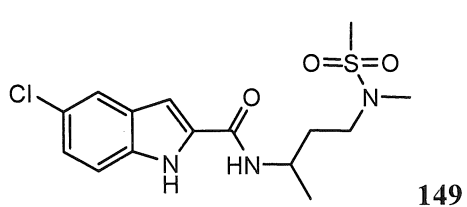


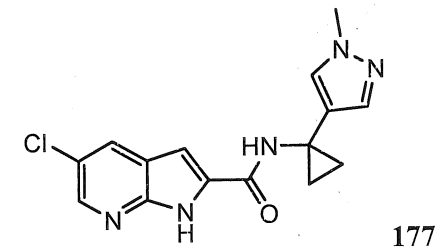
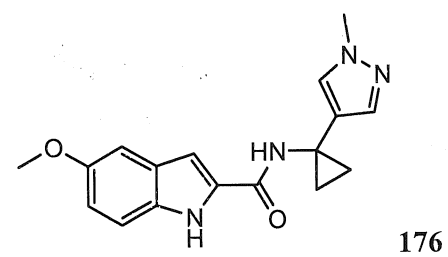
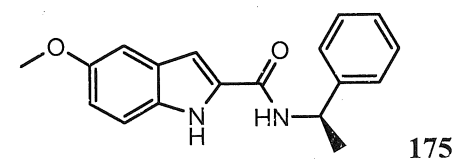
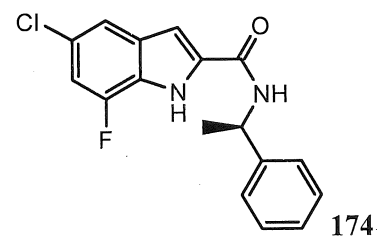
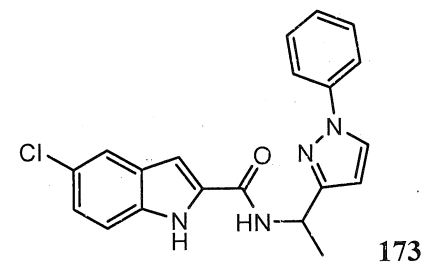
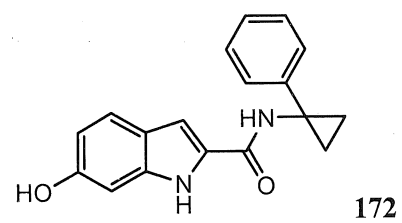
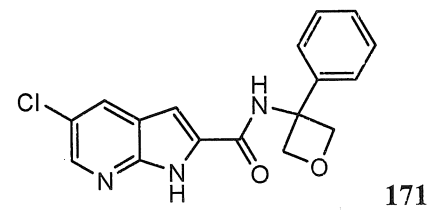
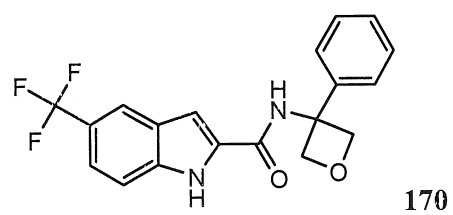
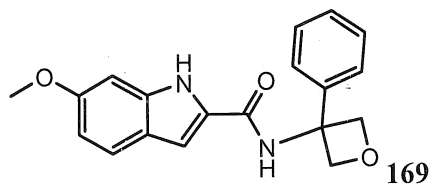
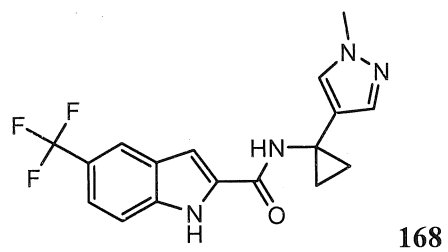
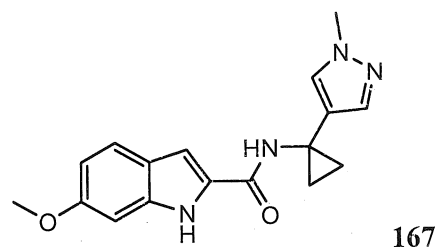
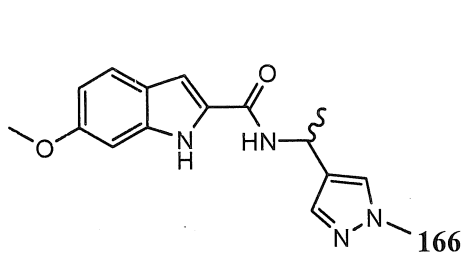


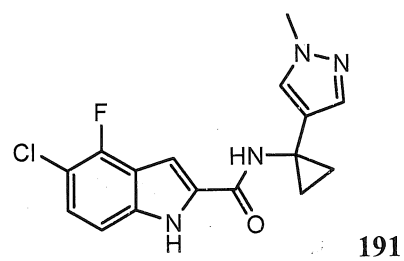
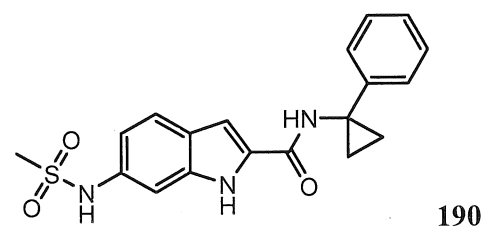
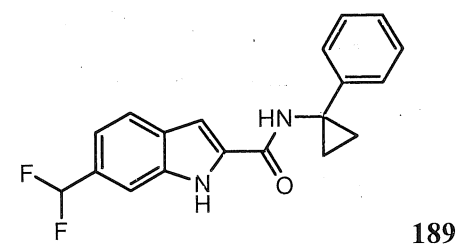
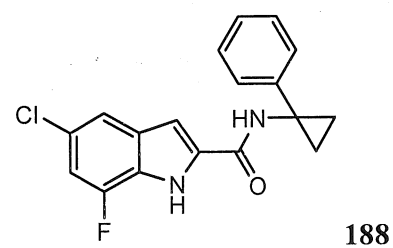
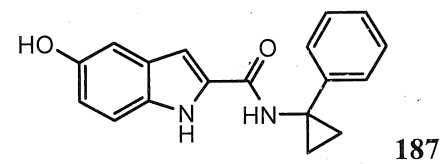
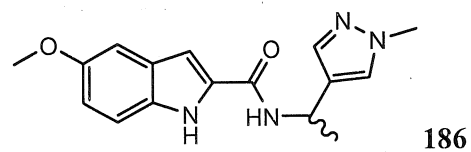
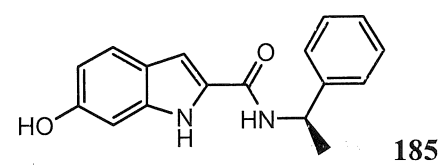
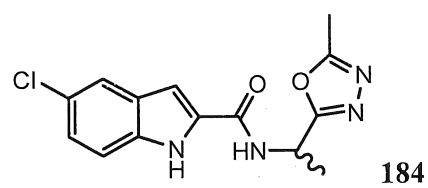
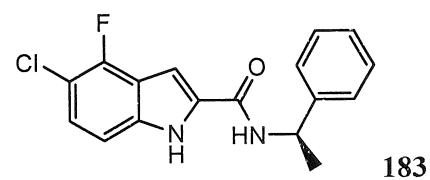
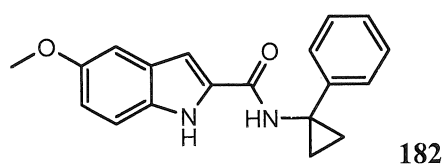
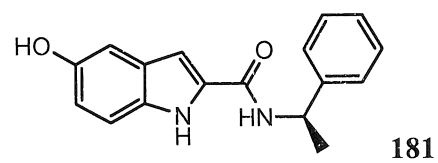
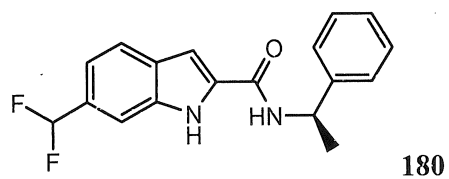
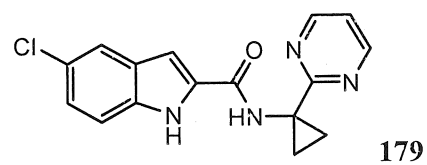
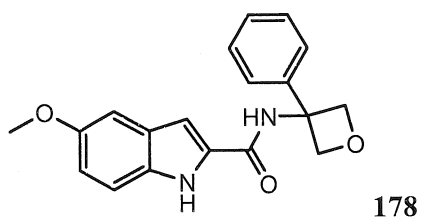


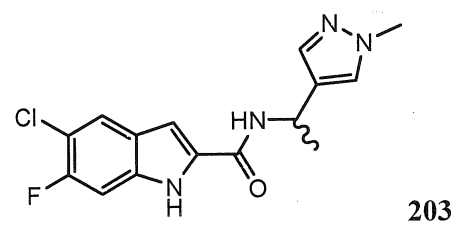
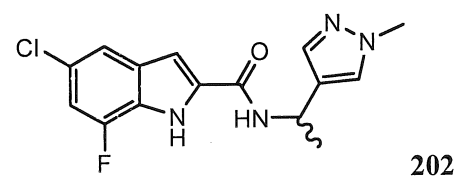
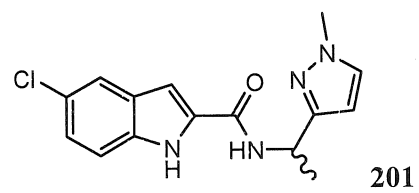
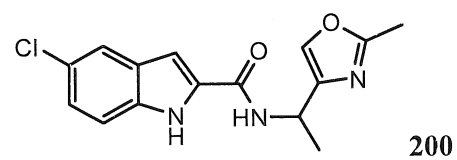
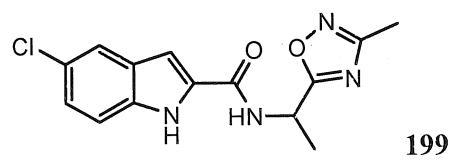
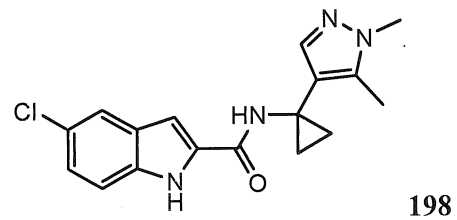
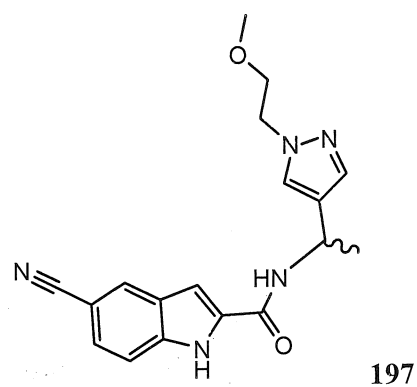
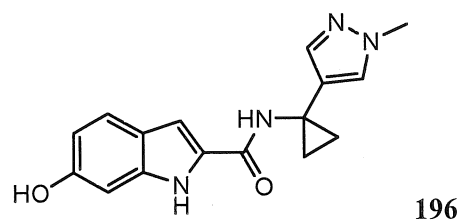
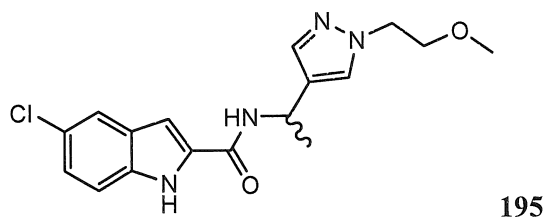
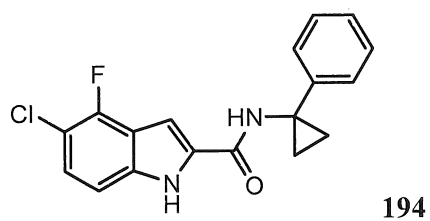
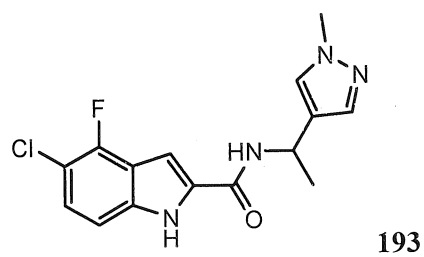
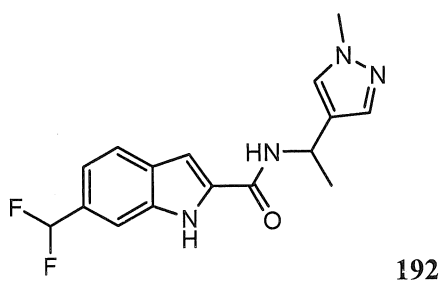


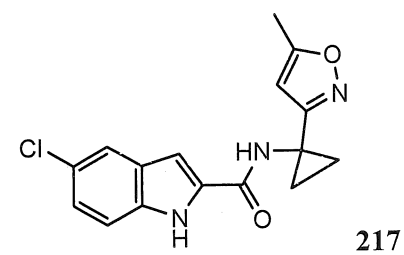
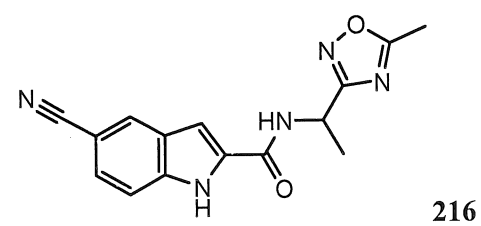
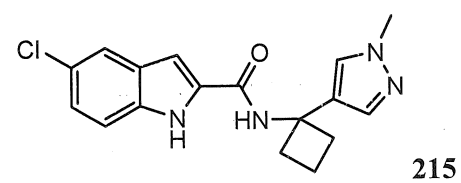
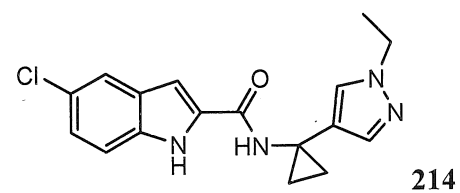
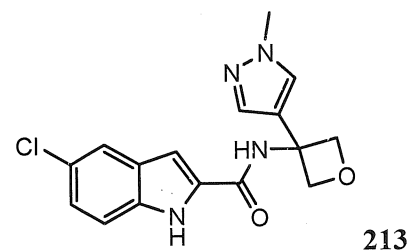
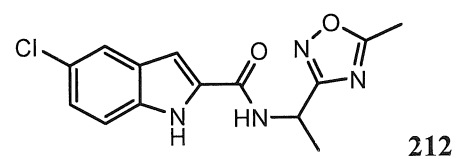
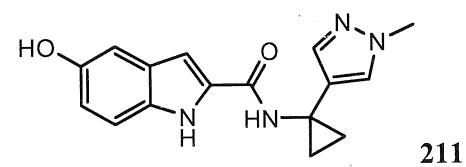
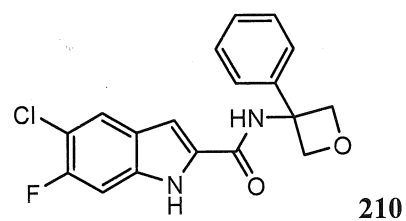
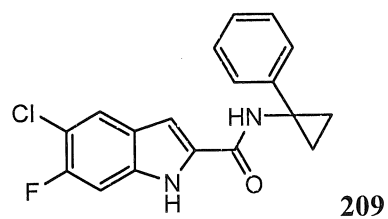
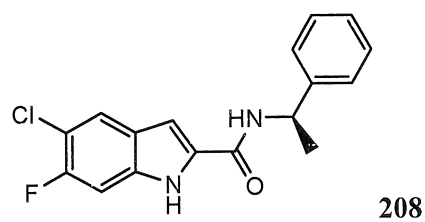
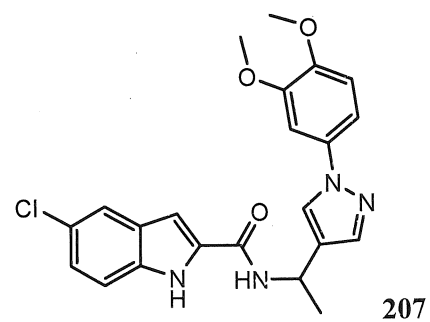
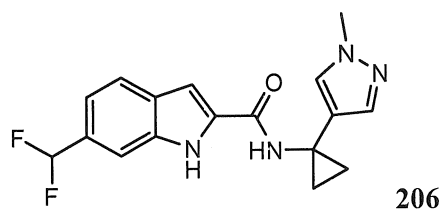
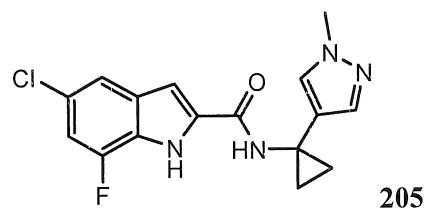
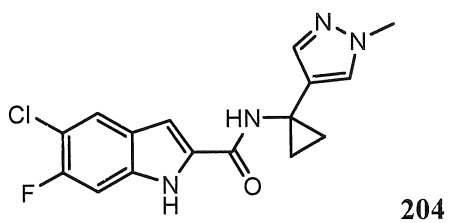


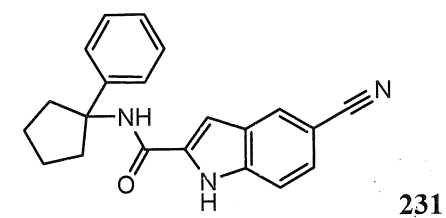
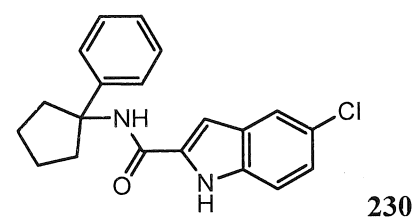
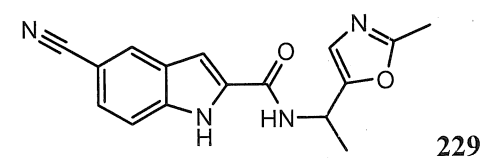
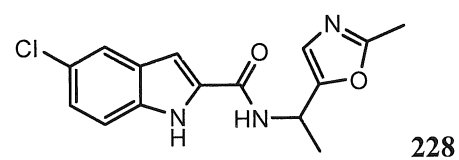
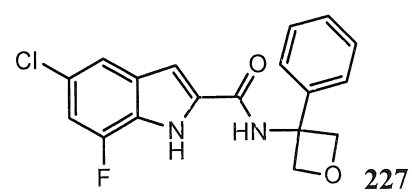
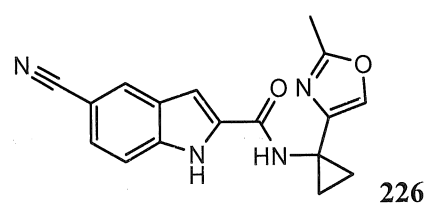
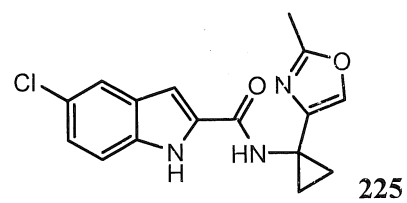
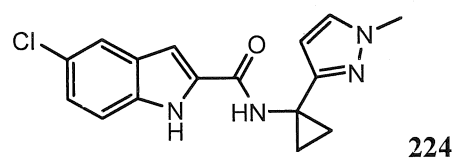
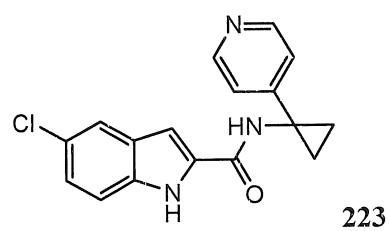
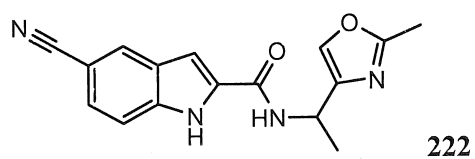
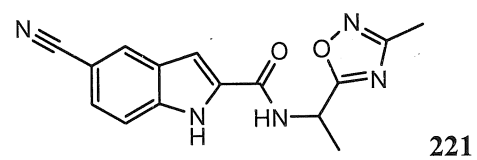
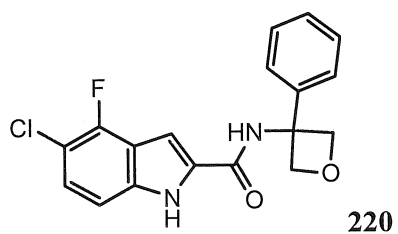
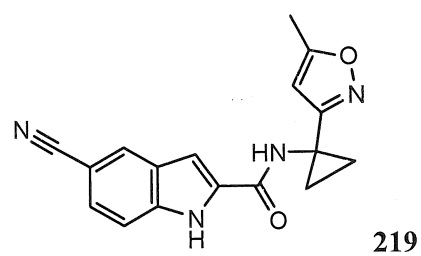
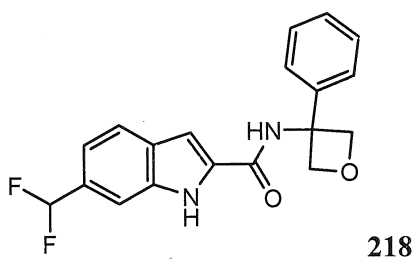


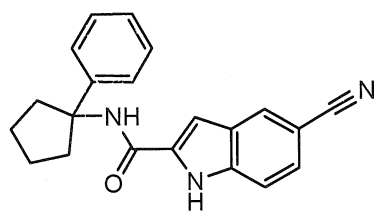




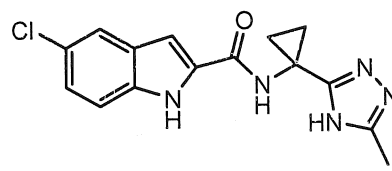




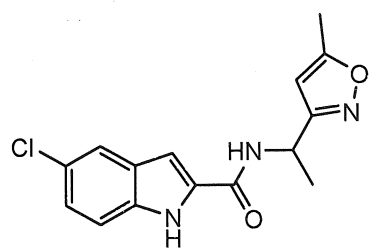




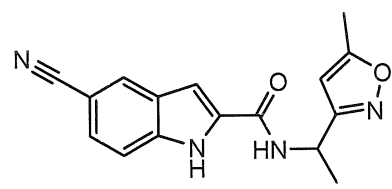
232



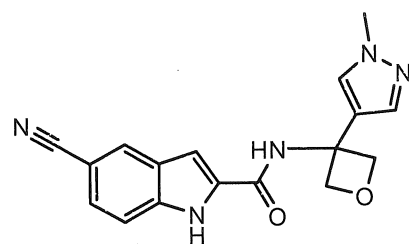
233



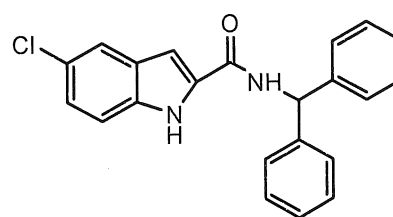
234



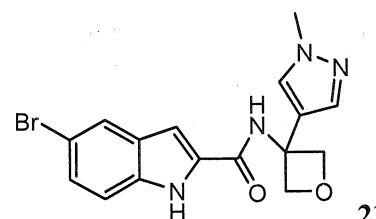
235



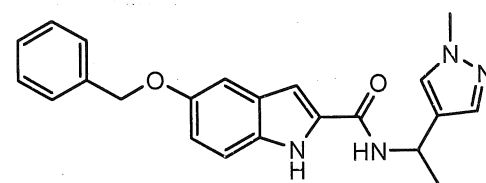
236



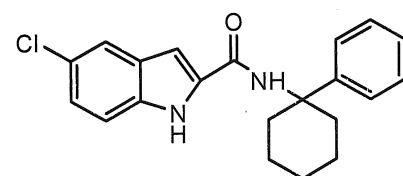
237



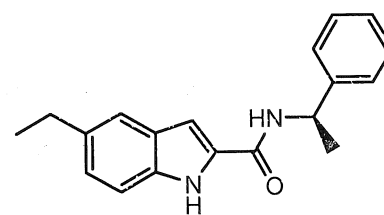
238



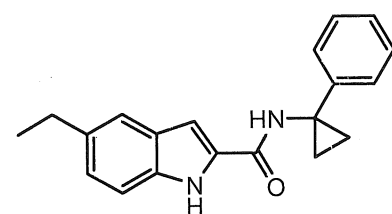
239



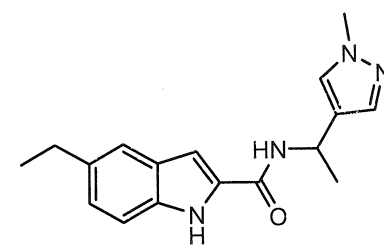
240



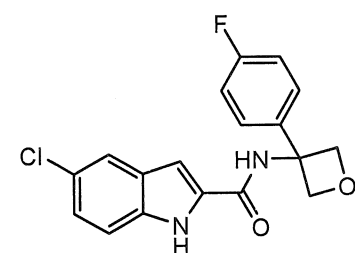
241



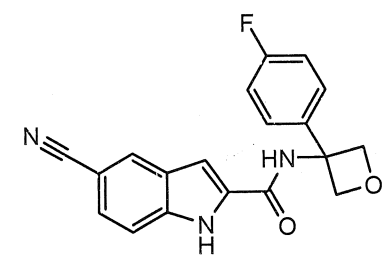
242



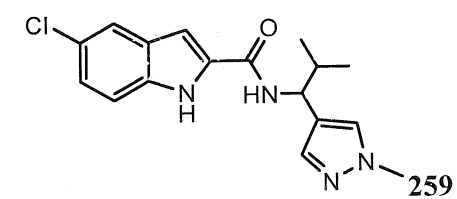
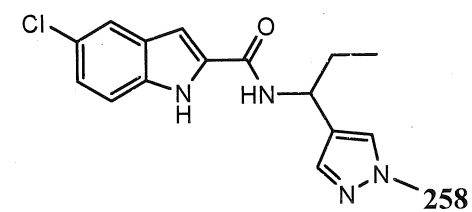
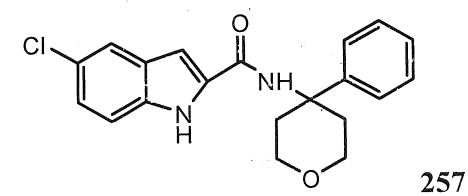
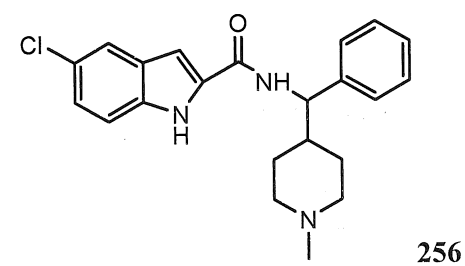
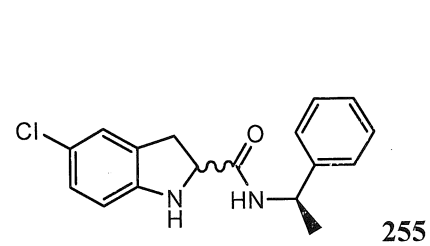
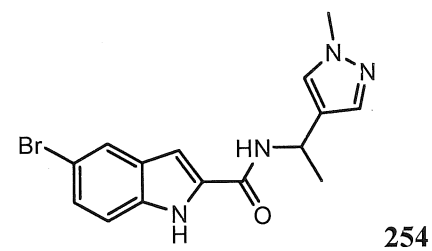
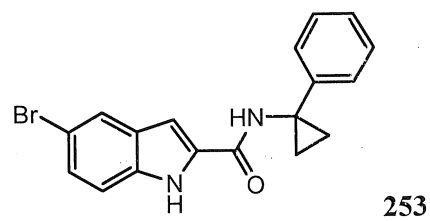
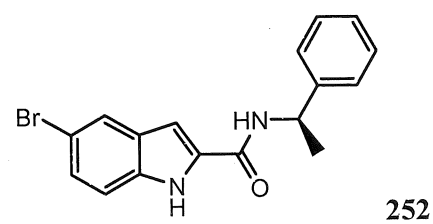
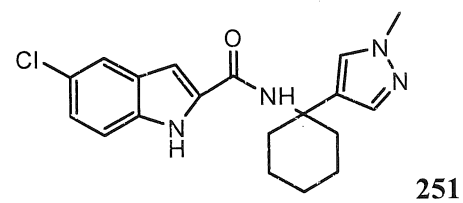
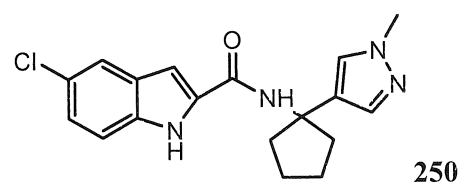
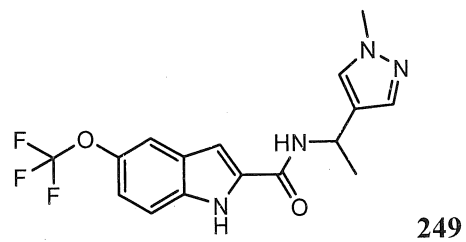
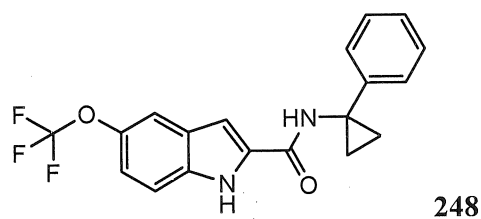
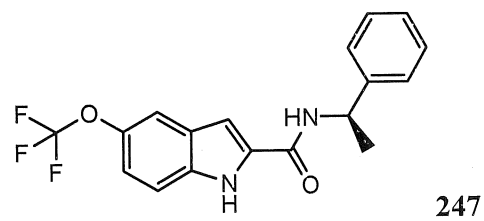
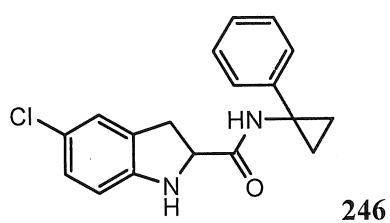
243

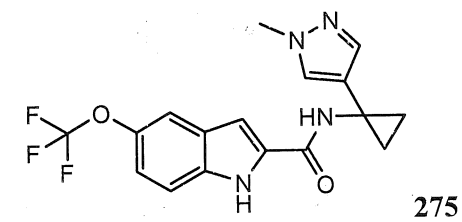
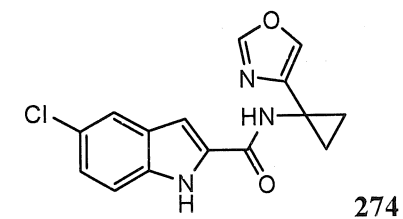
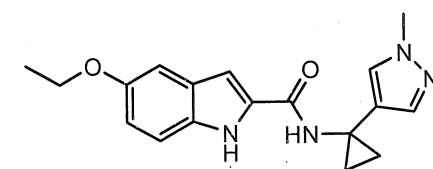
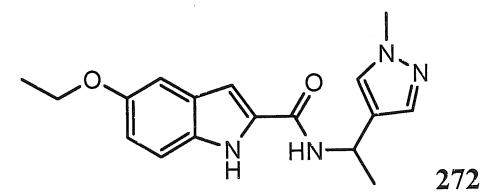
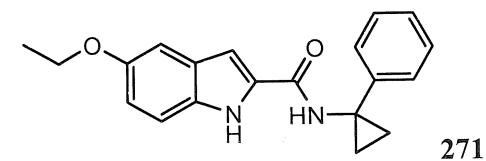
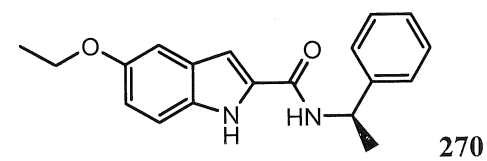
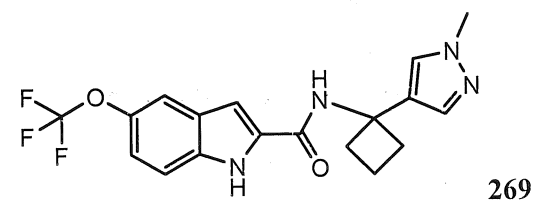
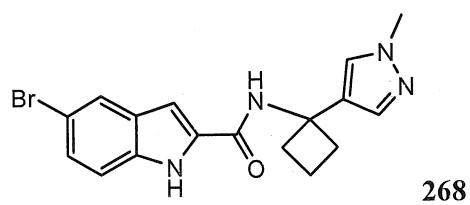
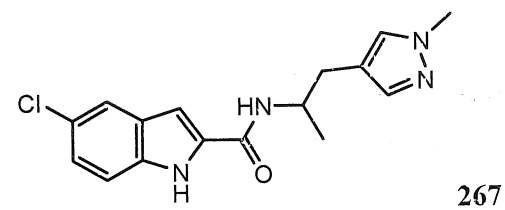
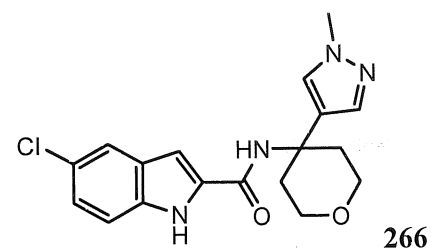
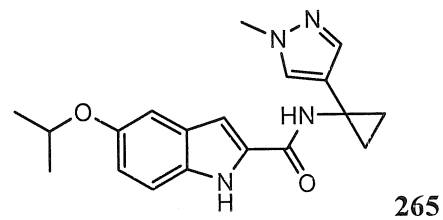
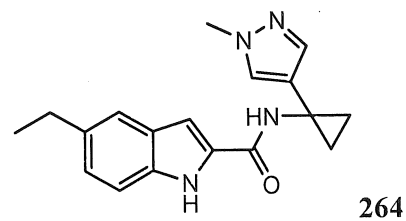
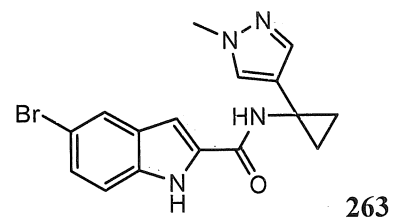
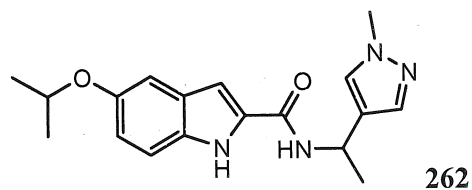
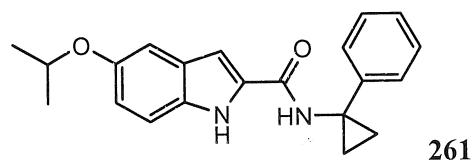
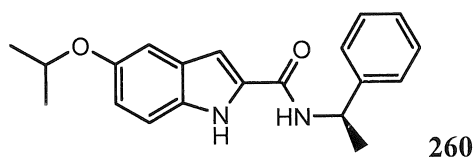


244



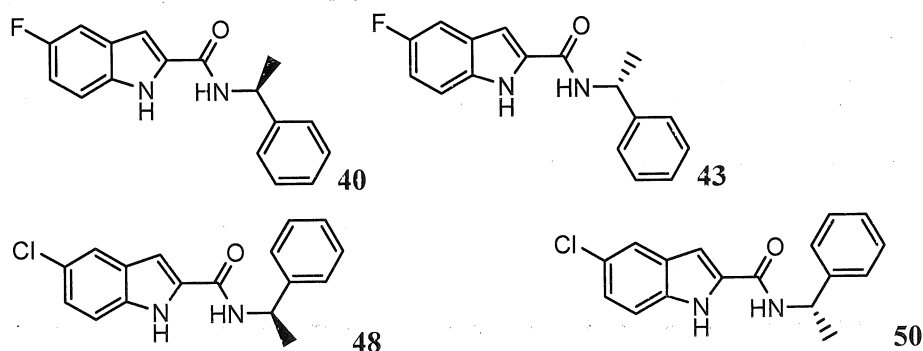
245





Trong một số trường hợp, các công thức nêu trên (và tất cả các công thức ở đây) được thể hiện ở dạng không đồng phân lập thể, trong các trường hợp khác ở dạng đồng phân lập thể, và trong các trường hợp khác nữa được thể hiện theo cách chỉ ra cả hai chất đồng phân đối ảnh (sử dụng đường hình sóng). Để tránh nhầm lẫn, trong phạm vi sáng chế, công thức đơn đại diện cho tất cả các chất đồng phân lập thể có cấu trúc cụ thể có thể có, bao gồm tất cả các chất đồng phân đối ảnh được phân tách có thể có tương ứng với công thức này, tất cả các hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh có thể có tương ứng với công thức, tất cả các hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có thể có tương ứng với công thức, tất cả các hỗn hợp epime có thể có tương ứng với công thức và tất cả các hỗn hợp raxemic có thể có tương ứng với công thức. Ngoài ra, các công thức nêu trên (và tất cả các công thức ở đây) đại diện cho tất cả các dạng hõ biến tương đương với công thức tương ứng.

Ngoài các hợp chất nêu trên là không biết trước đó, sáng chế, và cụ thể là phương pháp tổng hợp, đề xuất hợp chất khác có công thức được chọn từ một trong số các công thức sau:



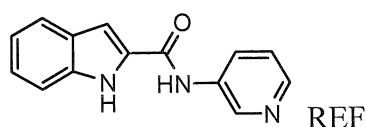
Các hợp chất này đã được tổng hợp trước đó dưới dạng hỗn hợp raxemic, nhưng không phải là chất đồng phân đối ảnh được phân tách hoặc hỗn hợp chất đồng phân lập thể khác không phải raxemic. Do đó, sáng chế mở rộng đến các hợp chất trong đó có thể chứa chất đồng phân đối ảnh được phân tách tương ứng với công thức, hoặc có thể chứa hỗn hợp chất đồng phân đối ảnh không phải raxemic

tương ứng với công thức, hỗn hợp chất đồng phân không đối quang tương ứng với công thức, và/hoặc hỗn hợp epime tương ứng với công thức.

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn, chỉ bằng ví dụ, nhờ các phương án cụ thể sau.

Ví dụ thực hiện sáng chế

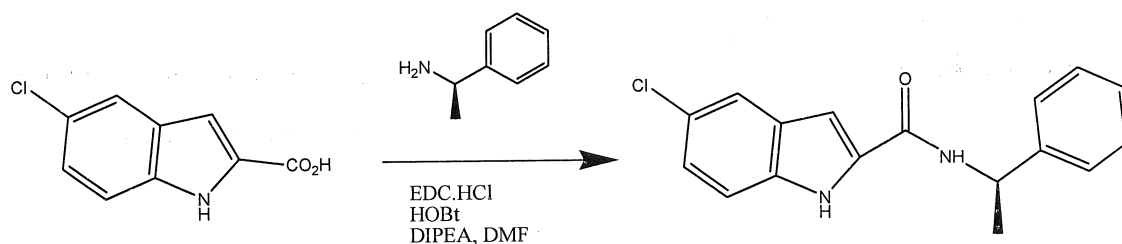
Các hợp chất làm ví dụ theo sáng chế được điều chế, và thử nghiệm để xác định hiệu quả của chúng làm chất ức chế TDO và/hoặc IDO. Các hợp chất này được so sánh với hợp chất REF tham khảo:



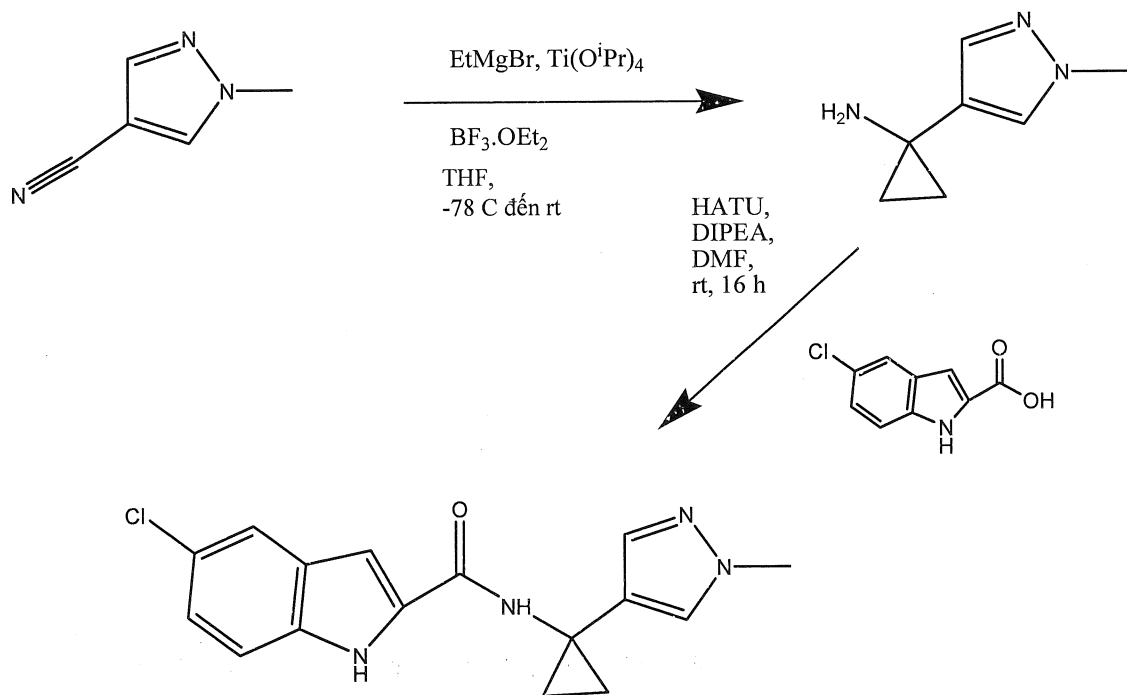
Ví dụ về phương pháp tổng hợp hợp chất theo sáng chế

Như đã nêu, các hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phản ứng ghép đôi đã biết, và nguyên liệu ban đầu có sẵn. Ví dụ về phương pháp tổng hợp hai hợp chất theo sáng chế được thể hiện dưới đây.

Hợp chất 48 được tổng hợp theo con đường sau:



Hợp chất 141 được tổng hợp theo con đường sau:



Thử nghiệm

Dùng hai loại thử nghiệm khác nhau: 1. Thử nghiệm ghép đôi hóa sinh TDO và IDO dùng để sản xuất và tinh chế enzym TDO và IDO tái tổ hợp kết hợp với enzym formamidaza. Hệ enzym ghép đôi này cho phép chuyển hóa N-formylkynurenin tạo ra bởi hoạt tính TDO hoặc IDO thành kynurenin sau đó được định lượng bằng huỳnh quang tiếp đó thêm chất phản ứng Ehrlich. 2. Thử nghiệm dựa trên tế bào để phát hiện tác dụng của hợp chất thử nghiệm đến việc sản xuất kynurenin trong hai loại tế bào ung thư khác nhau. Thử nghiệm này dùng tế bào ung thư biểu hiện TDO hoặc IDO và thử nghiệm này được sử dụng ở dạng cách thức hoạt hóa hợp chất thử nghiệm ở hai enzym này trong phạm vi tế bào. Cách thực hiện các thử nghiệm này được nêu dưới đây.

Thử nghiệm hóa sinh TDO

2 μM TDO protein của người được ủ trước trong 10 phút ở RT với hợp chất thử nghiệm có mặt 50 mM KH_2PO_4 , độ pH 7,0, 0,5 mM EDTA, 0,5 mM EGTA, 0,05% Triton X-100, 20 mM ascorbat, 500 U/ml catalaza, 10 μM xanh metylen ở

RT trong đĩa 384 lỗ. 0,05 µg/µl kynurenin formamidaza và 330 µM hoặc 178 µM L-tryptophan được thêm vào và thử nghiệm được ủ ở nhiệt độ trong phòng (RT) trong 17 phút. Dừng thử nghiệm và mức kynurenin được xác định bằng cách ủ với tác nhân phản ứng Ehrlich đến nồng độ cuối 1,33% ở RT trong 5 phút. Cường độ phát quang được đọc ở 475 nm/530 nm.

Thử nghiệm sinh học IDO

0,17 µM IDO protein của người được ủ trước trong 10 phút hoặc 120 phút ở RT với hợp chất thử nghiệm có mặt 50 mM KPO₄, độ pH 7,0, 0,5 mM EDTA, 0,5 mM EGTA, 0,05% Triton X-100, 20 mM ascorbat, 500 U/ml catalaza, 10 µM xanh metylen ở RT trong đĩa 384 lỗ. 0,05 µg/µl kynurenin formamidaza và 45 µM hoặc 121 µM L-tryptophan (L-Trp) được thêm vào và thử nghiệm được ủ ở RT trong 17 phút. Dừng thử nghiệm và mức kynurenin được xác định bằng cách ủ với tác nhân phản ứng Ehrlich đến nồng độ cuối là 1,33% ở RT trong 5 phút. Cường độ phát quang được đọc ở 475 nm/530 nm.

Thử nghiệm dựa trên tế bào TDO và IDO

U nguyên bào đệm ở người A172 (ATCC) được nuôi trong DMEM + môi trường L-glutamin 2 mM có bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò và tế bào ung thư tuyến buồng trứng SKOV-3 (ATCC) được nuôi trong McCoy's 5A + môi trường L-glutamax có bổ sung 15% huyết thanh bào thai bò. Vào ngày thử nghiệm, tế bào được tách bằng cách sử dụng trypsin-EDTA (0,25% thể tích), tái tạo huyền phù trong môi trường thử nghiệm (RPMI 1640 không chứa phenol đỏ + L-glutamin có bổ sung 10% huyết thanh bào thai bò đã thẩm tách). Các tế bào A172 được gieo cấy ở 30K tế bào đối với mỗi lỗ và tế bào SKOV-3 ở 40K tế bào đối với mỗi lỗ trong đĩa 96 lỗ chứa mẫu thử nghiệm/đối chứng tá được lỏng cùng với 500 µM L-Trp. Sau đó các tế bào được ủ trong 48 giờ ở 37°C, 5% CO₂. Trong tế bào SK-OV-3, IFN γ còn được thêm vào ở 500 ng/ml để ủ trong 48 giờ để tạo sự biểu hiện của IDO. Các đĩa được ly tâm và phần dịch nổi được loại bỏ và ủ trong 5 phút với sự có mặt của 1% tác nhân phản ứng Ehrlich. Sau đó, các mức Kynurenin được định lượng bằng cách đo độ hấp thụ ở 490 nm.

Giá trị pIC_{50} của các hợp chất thử nghiệm khác nhau được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1 – Xác định giá trị pIC_{50} đối với sự ức chế IDO (tế bào SKOV-3) và TDO (tế bào A172) của các hợp chất thử nghiệm

Hợp chất	Thử nghiệm tế bào TDO (A172)	Thử nghiệm tế bào IDO (SKOV3)
1	-	++
2	-	++
3	-	+++
4	+	++
5	-	+
6	+	+
7	-	+++
8	-	+
9	-	+++
10	+	-
11	++	++
12	-	+++
13	-	+
14	-	++
15	++	+++
16	+	+++
17	+	+++
18	-	+++
19	-	+++
20	-	+
21	-	++
22	+	++
23	-	+++
24	+	++

25	+++	+++
26	++	+++
27	-	++
28	-	+
29	-	+
30	-	+
31	-	+
32	-	++
33	-	++
34	-	+++
35	-	+
36	+	+++
37	-	+
38	+	++
39	-	++
40	++	+
41	-	+++
42	-	++
43	++	+++
44	+	+++
45	-	+
46	-	++
47	++	++
48	++	+++
49	+	++
50	+++	+++
51	-	+++
52	+	+
53	-	+
54	-	+

55	+	-
56	+	+
57	+	-
58	-	++
59	-	+
60	+	+
61	+++	+++
62	+++	+++
63	+	+
64	++	++
65	-	+++
66	-	++
67	++	+
68	++	+++
69	++	+++
70	++	+++
71	+	+++
72	-	+++
73	-	+
74	-	+
75	-	+++
76	-	+
77	+	+++
78	+	++
79	-	+
80	-	++
81	-	+
82	+++	+++
83	-	+++
84	++	+++

85	++	++
86	+++	+++
87	+	+++
88	+++	-
89	+++	-
90	-	+++
91	-	+
92	+	+++
93	+	+++
94	+	++
95	-	+
96	-	+
97	+	++
98	-	+++
99	+	+++
100	++	+++
101	+	+++
102	-	+
103	-	+++
104	+	++
105	-	+++
106	-	+
107	-	++
108	-	++
109	-	++
110	-	++
111	-	++
112	-	+++
113	-	+++
114	-	+++

115	+	+++
116	++	-
117	+	++
118	+	++
119	-	+
120	-	+++
121	-	+++
122	-	++
123	+	++
124	-	+++
125	+	+++
126	-	+++
127	-	+
128	+	+++
129	-	++
130	-	++
131	-	+++
132	+	+++
133	-	+++
134	-	+++
135	-	+++
136	-	+++
137	-	+++
138	-	+++
139	-	+
140	-	+++
141	-	+++
142	+	+++
143	+	+++
144	+	+++

145	-	+++
146	-	+++
147	-	+++
148	+	+++
149	-	+++
150	++	+++
151	-	+++
152	-	++
153	-	+++
154	-	+
155	-	+++
156	-	+++
157	-	++
158	-	+++
159	-	++
160	-	+++
161	-	+++
162	-	++
163	-	+
164	-	+++
165	-	+
166	-	+
167	-	++
168	+	+++
169	-	++
170	+	+++
171	-	+++
172	-	+
173	-	+++
174	++	+++

175	-	+++
176	-	+++
177	-	++
178	-	+++
179	-	++
180	-	+
181	-	+
182	-	+++
183	+	+++
184	-	++
185	+	+
186	-	+++
187	-	+
188	+	+++
189	-	++
190	-	+
191	-	+++
192	-	+
193	-	+++
194	-	+++
195	-	++
196	-	+
197	-	+
198	-	+++
199	-	+++
200	-	+++
201	-	+
202	-	+++
203	+	++
204	-	+++

205	-	+++
206	-	+
207	+	+++
208	+	+++
209	++	+++
210	+	+++
211	-	+
212	+	++
213	-	+++
214	-	+++
215	-	+++
216	-	+
217	-	+++
218	-	+
219	-	+++
220	-	+++
221	-	+
222	-	++
223	-	+++
224	++	++
225	-	+++
226	-	+++
227	++	+++
228	++	++
229	+++	+++
230	-	+++
231	-	+++
232	-	+++
233	-	+
234	++	+++

235	-	+++
236	-	+++
237	-	++
238	-	+++
239	-	+
240	-	+++
241	-	+++
242	-	+++
243	-	+++
244	-	+++
245	-	+++
246	+	+++
247	-	+++
248	-	+++
249	+	+++
250	-	+++
251	-	+++
252	-	+++
253	-	+++
254	-	+++
255	+	+++
256	+	+
257	-	+++
258	-	+++
259	-	+++
260	+	+++
261	-	+++
262	-	+
263	-	+++
264	-	+++

265	-	+++
266	-	+++
267	++	+++
268	-	+++
269	-	+++
270	-	+++
271	++	+++
272	-	+++
273	-	+++
274	-	+++
275	-	+++

Ký hiệu: +++ = $pIC_{50} \geq 5,50$

 ++ = $pIC_{50} 5,00 - <5,50$

 + = $pIC_{50} 4,50 - <5,00$

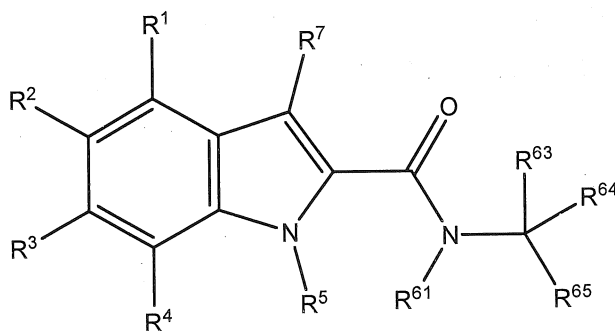
 - = $pIC_{50} <4,50$

Bảng trên thể hiện số lượng lớn hợp chất thử nghiệm có chức năng ức chế TDO và IDO mạnh trong các thử nghiệm dựa trên tế bào. So với hợp chất REF, các hợp chất thử nghiệm được ghi điểm ‘-’ và ‘-’ trên mỗi thử nghiệm, và do đó các hợp chất này không được bảo hộ trong sáng chế, vì nó không phải là TDO hoặc IDO hoạt tính.

Thử nghiệm enzym hóa sinh được tiến hành theo cách đã mô tả ở trên, và kết quả của thử nghiệm đã xác nhận hoạt tính *bona fide* của hợp chất dưới dạng chất ức chế enzym. Tất cả các hợp chất **83**, **160**, **178**, **205**, **215**, **230** và **231** đều thể hiện pIC_{50} trong thử nghiệm hIDO là > 5 . Ví dụ, hợp chất **83** thể hiện pIC_{50} trong hIDO là 5,24. So với hợp chất REF, các hợp chất được ghi điểm $<3,99$ và $<3,99$ lần lượt trên các thử nghiệm hTDO và hIDO.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức sau, hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

mỗi trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, halogen, -CN, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl được halogen hóa, -OH, C_1 - C_7 alkoxy, -O- CF_3 , -C(O)- NH_2 , -C(O)-NHMe, -NH-SO₂Me, -NH-SO₂Et, -NH-SO₂Pr, và -NH-SO₂iPr;

R^5 là H;

R^7 được chọn từ H và C_1 - C_6 alkyl;

R^{61} được chọn từ H và C_1 - C_6 alkyl;

R^{65} là nhóm dị vòng được chọn từ pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl, pyrimidin-5-yl, pyrimidin-6-yl, piperidin-1-yl, piperidin-2-yl, piperidin-3-yl, piperidin-4-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, oxazol-5-yl, isoxazol-3-yl, isoxazol-4-yl, isoxazol-5-yl, tetrazol-1-yl, tetrazol-2-yl, và tetrazol-5-yl; mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng một đến ba phân tử thế độc lập được chọn từ halogen, methyl, ethyl, propyl, -C(O)-methyl, -S(O)₂-methyl và phenyl; và

R^{63} và R^{64} cùng tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi trong số R^1 , R^2 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, halogen, -CN, methyl, ethyl, propyl và iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, -CF₃, -CHF₂, -OH, -O-methyl, -O-ethyl, -O-propyl, và -OCF₃;

R^5 là H;

R^7 được chọn từ H và methyl;

R^{65} là nhóm dị vòng được chọn từ pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, 1,2,3-triazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, tetrazol-1-yl, tetrazol-2-yl, và tetrazol-5-yl; mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, methyl, ethyl, propyl và phenyl; và

R^{63} và R^{64} cùng tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon no có 3 đến 6 cạnh được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl.

3. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi trong số R^1 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, halogen và methyl;

R^2 được chọn từ halogen, -CN, methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, -CF₃, -CHF₂, -OH, -O-methyl, -O-ethyl, -O-propyl và -OCF₃; và

mỗi trong số R^5 và R^7 là H.

4. Hợp chất theo điểm 3, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^{61} là H.

5. Hợp chất theo điểm 4, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó:

R^{65} là nhóm dị vòng được chọn từ pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,4-triazol-5-yl, oxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, tetrazol-1-yl, tetrazol-2-yl, tetrazol-5-yl; mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng

một đến ba phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, methyl, ethyl, propyl, và phenyl; và

R^{63} và R^{64} cùng tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon có 3 đến 6 cạnh được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

6. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi trong số R^1 , R^3 , và R^4 là H;

R^2 được chọn từ halogen, -CN, methyl, ethyl, -CF₃, -O-methyl và -OCF₃;

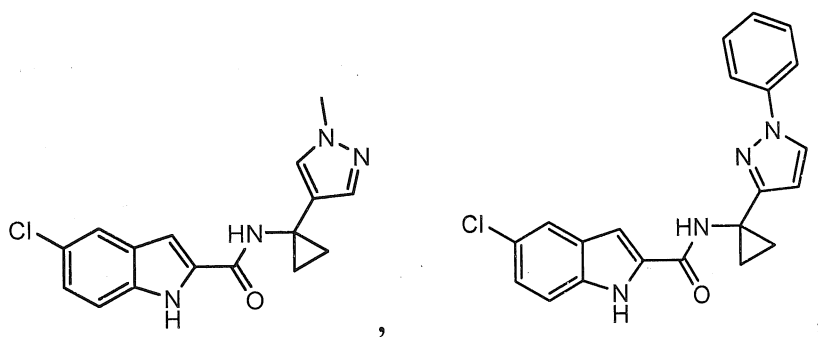
mỗi trong số R^5 và R^{61} là H;

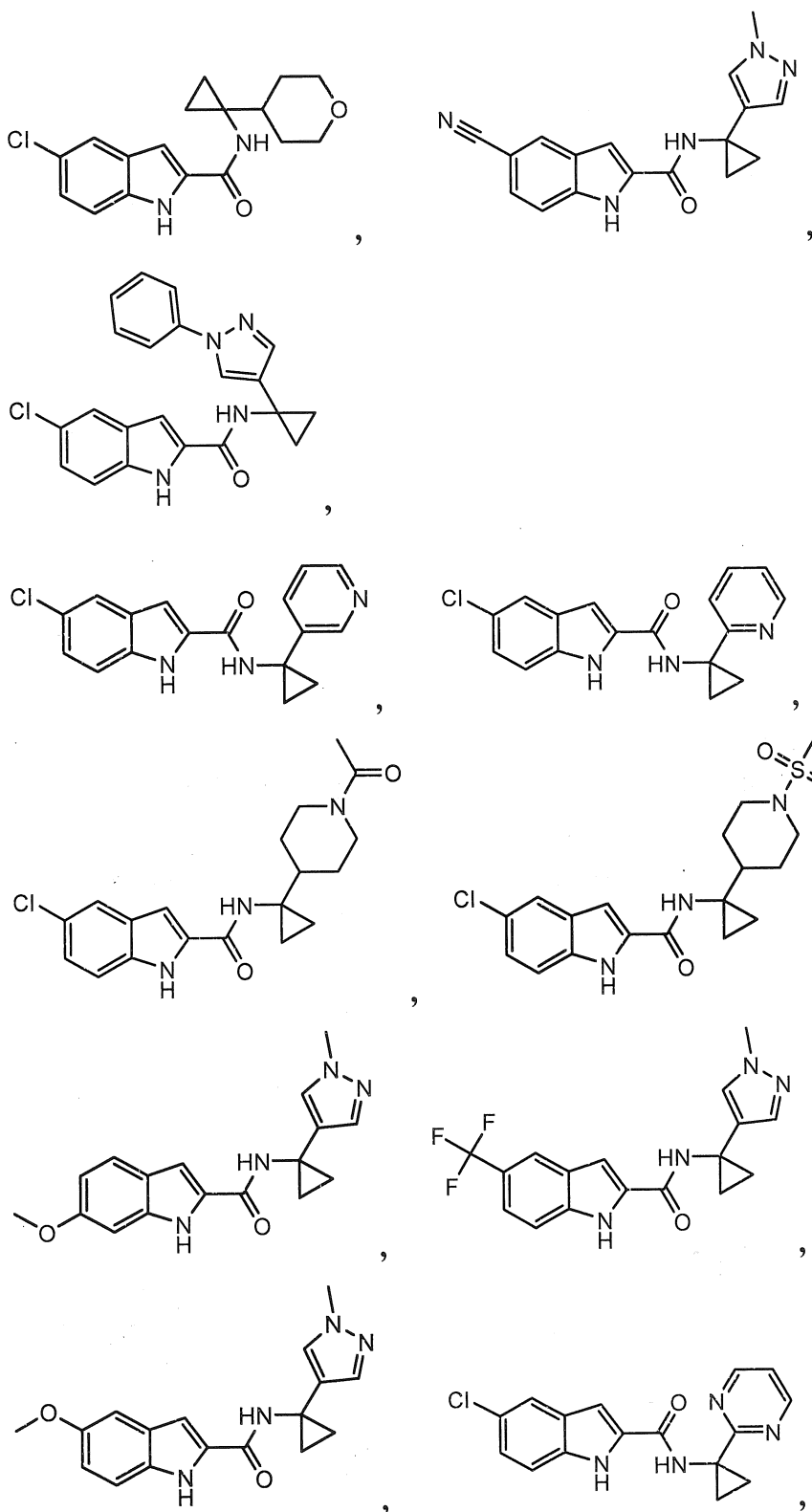
R^7 là H;

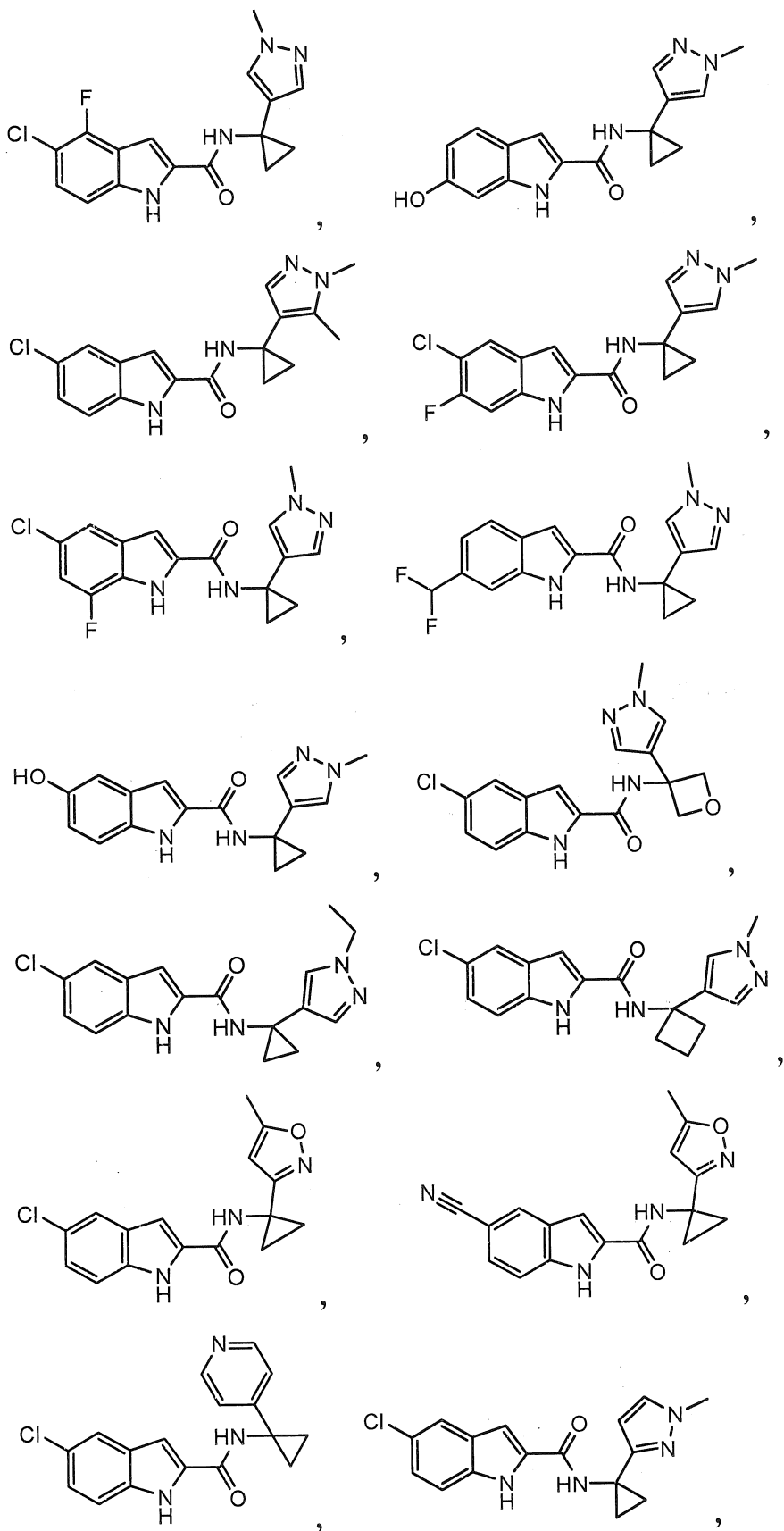
R^{65} là nhóm dị vòng được chọn từ pyrazol-1-yl, pyrazol-3-yl, pyrazol-4-yl, pyrazol-5-yl, oxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, tetrazol-1-yl, tetrazol-2-yl, và tetrazol-5-yl; mỗi trong số đó tùy ý được thế bằng một đến ba phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, methyl, ethyl, propyl, và phenyl; và

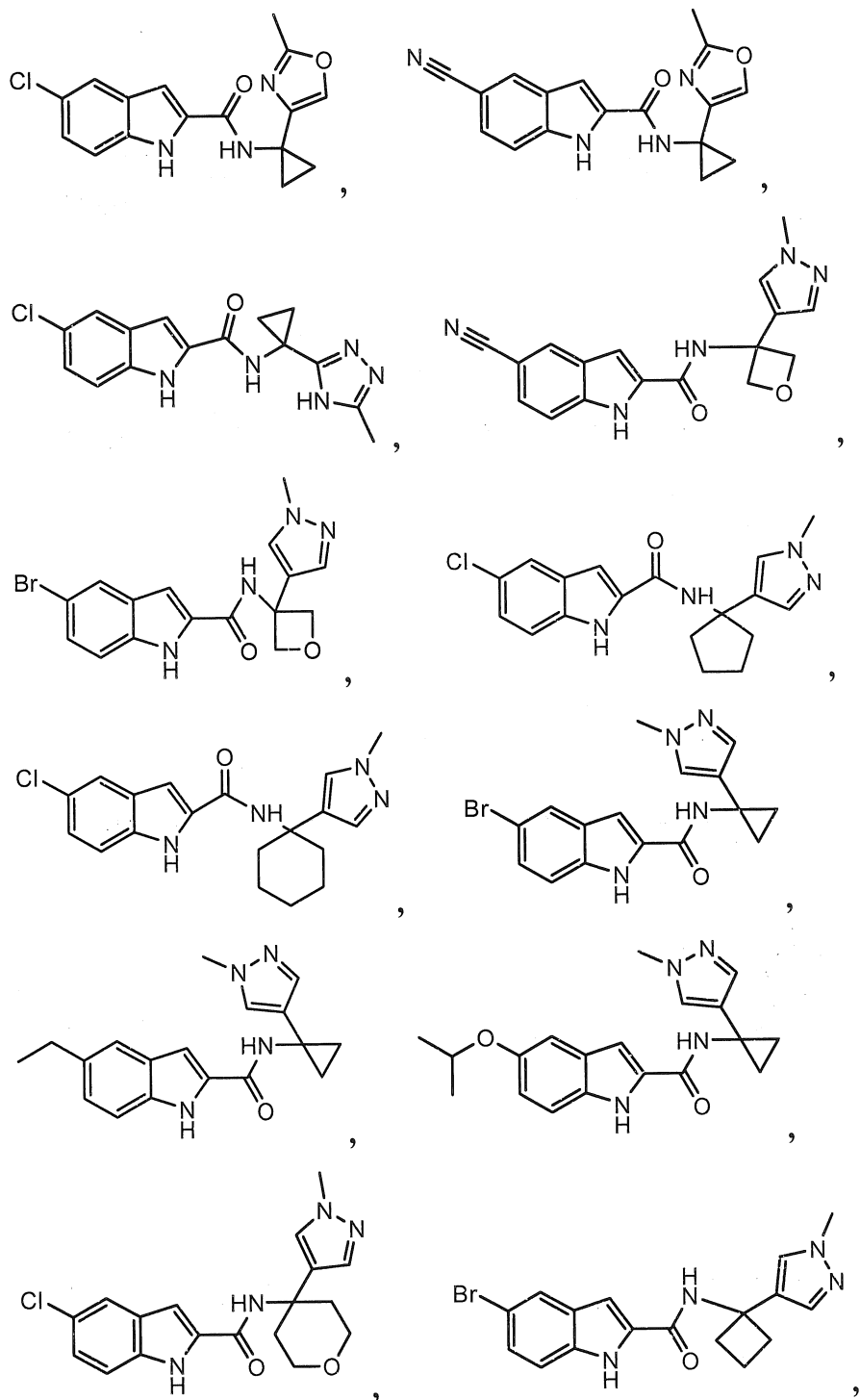
R^{63} và R^{64} cùng tạo thành vòng cacbon no có 3 đến 6 cạnh không được thế được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

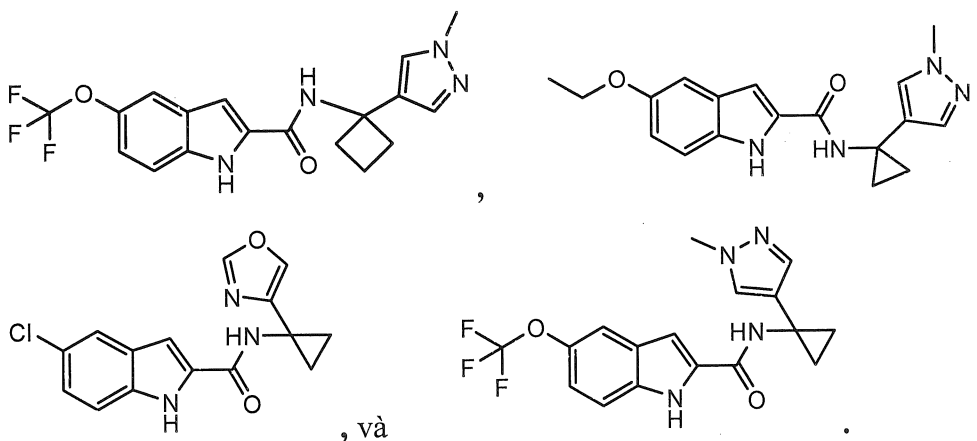
7. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ các hợp chất sau, hoặc muối được dụng của chúng:









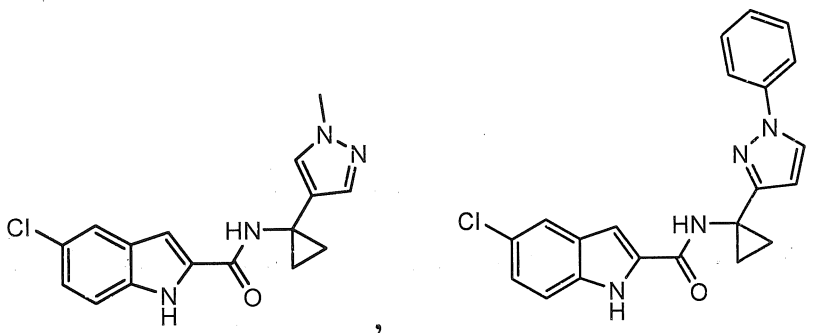


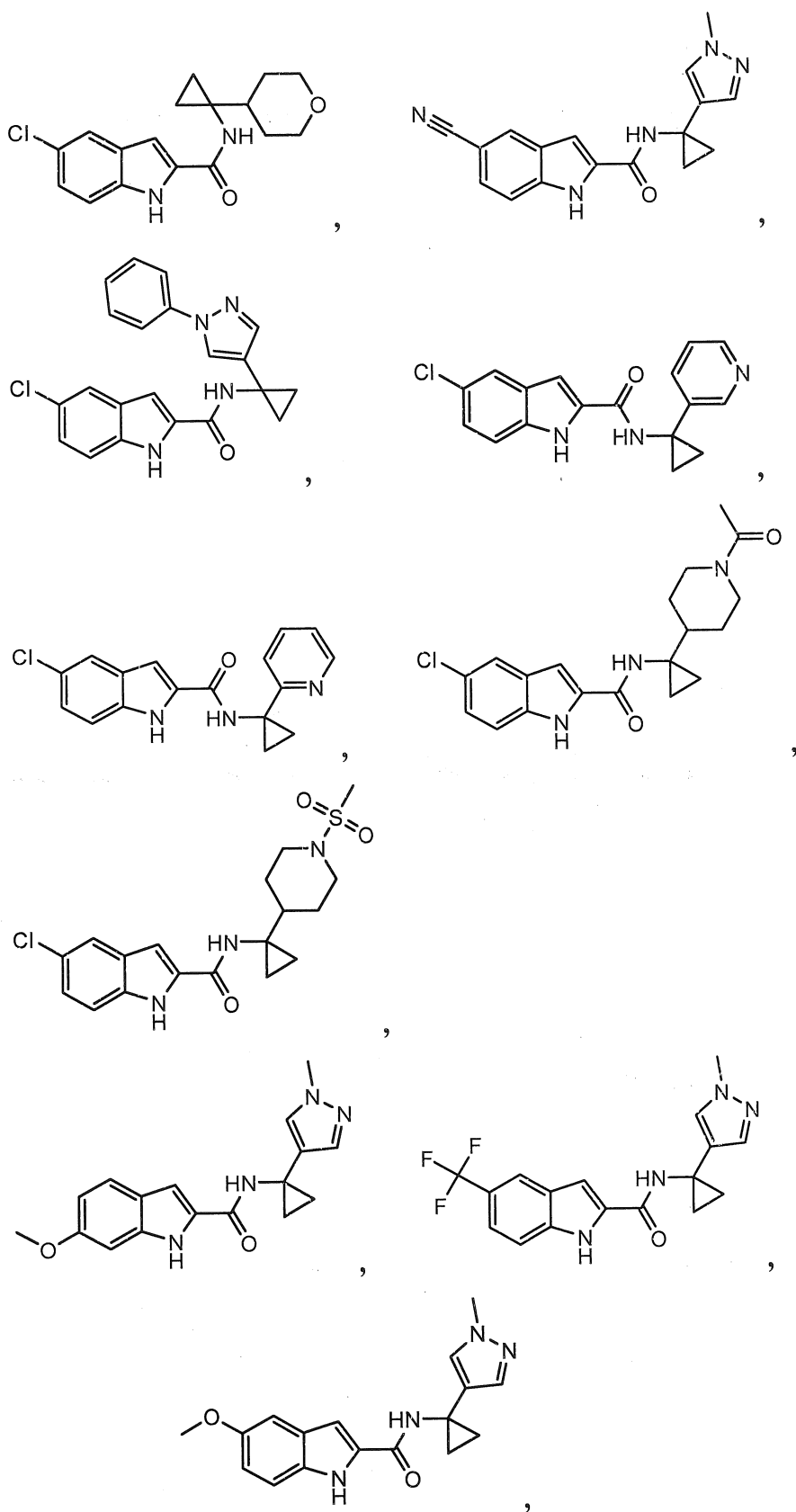
8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này bao gồm:

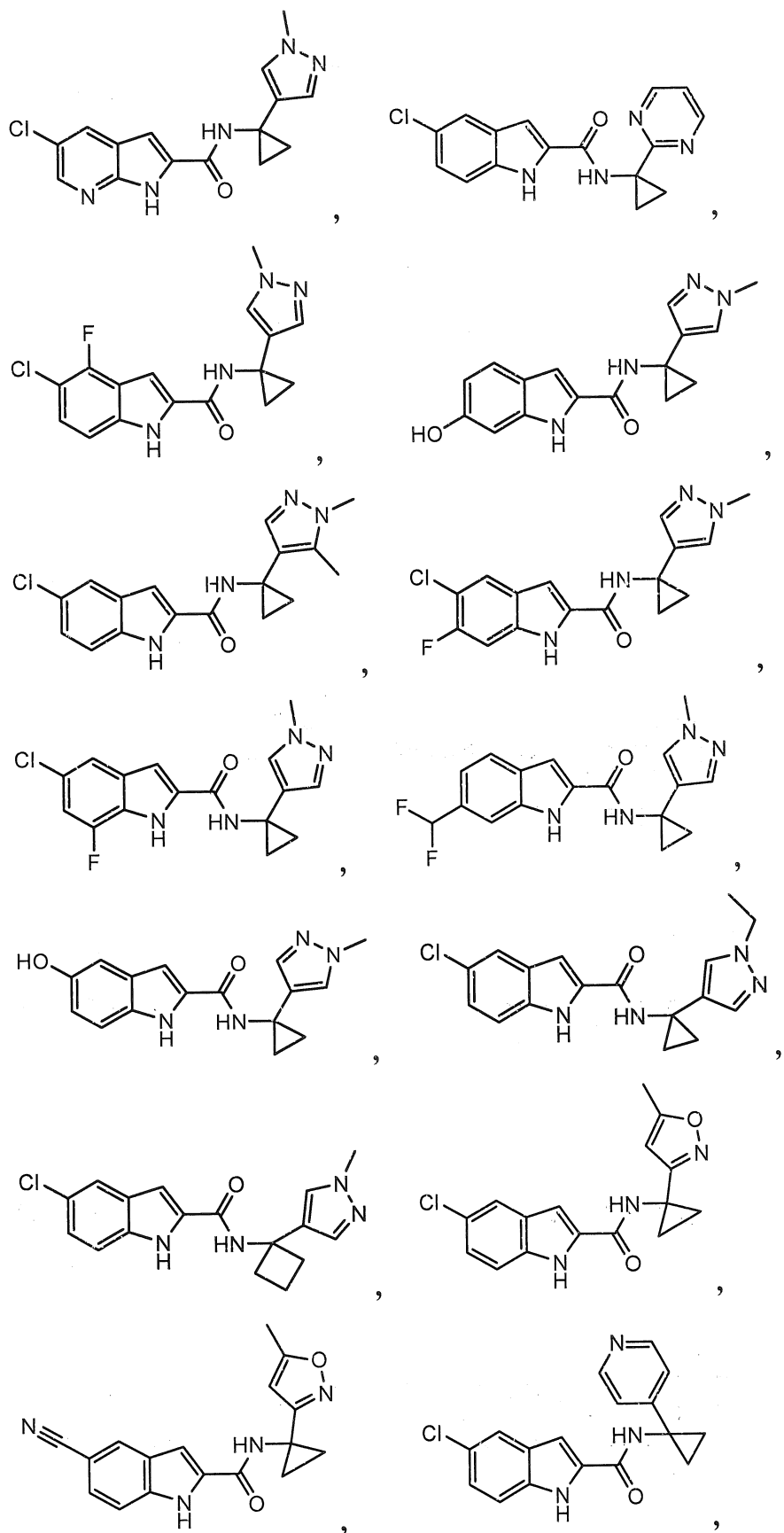
- chất đồng phân đối ảnh được phân tách,
- hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân đối ảnh,
- hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân không đối quang, và/hoặc epime,
- hỗn hợp racemic, và/hoặc
- một hoặc nhiều chất hổ biến của hợp chất này.

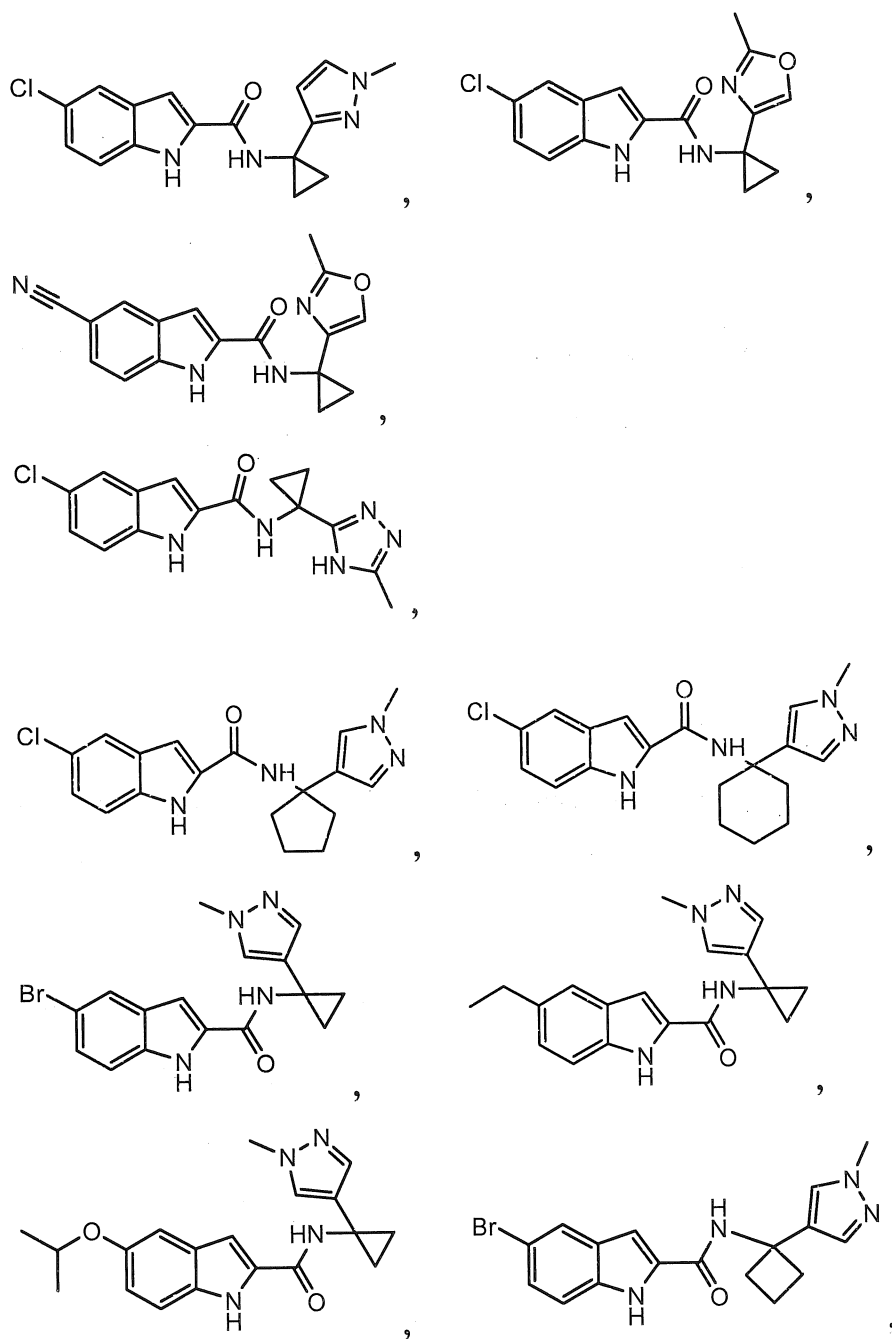
9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối dược dụng của nó.

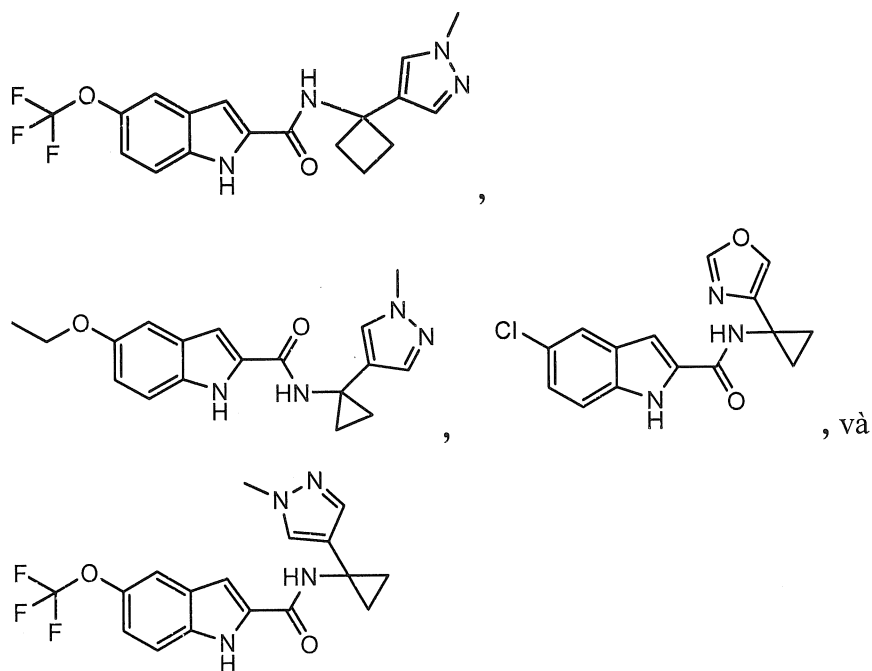
10. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ các hợp chất sau, hoặc muối dược dụng của chúng:



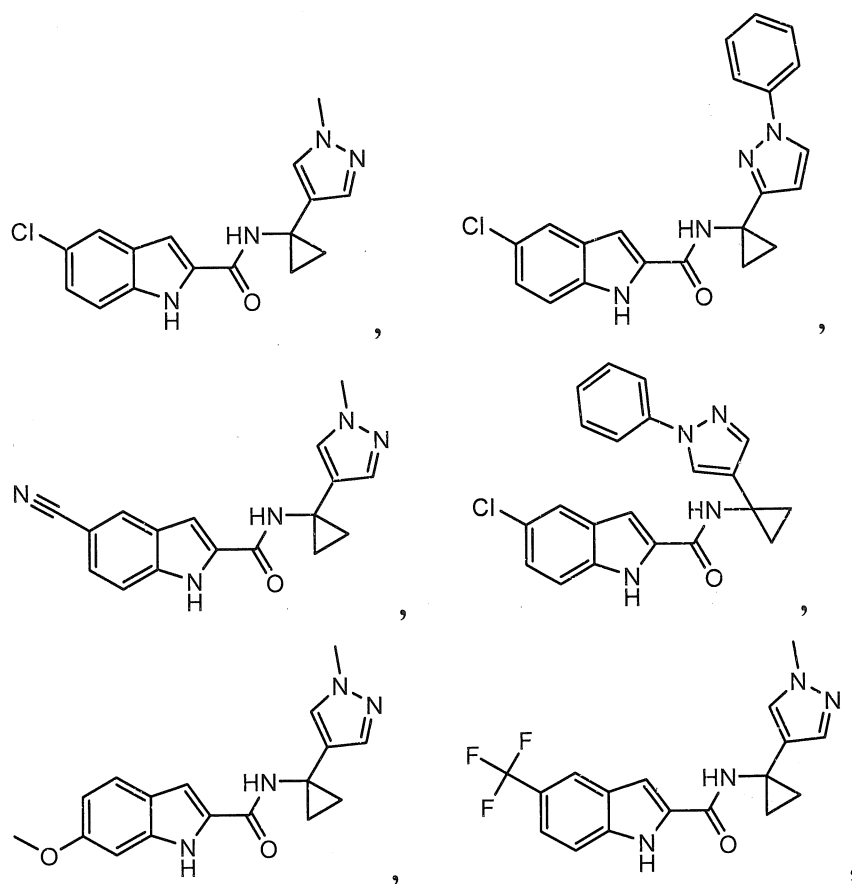


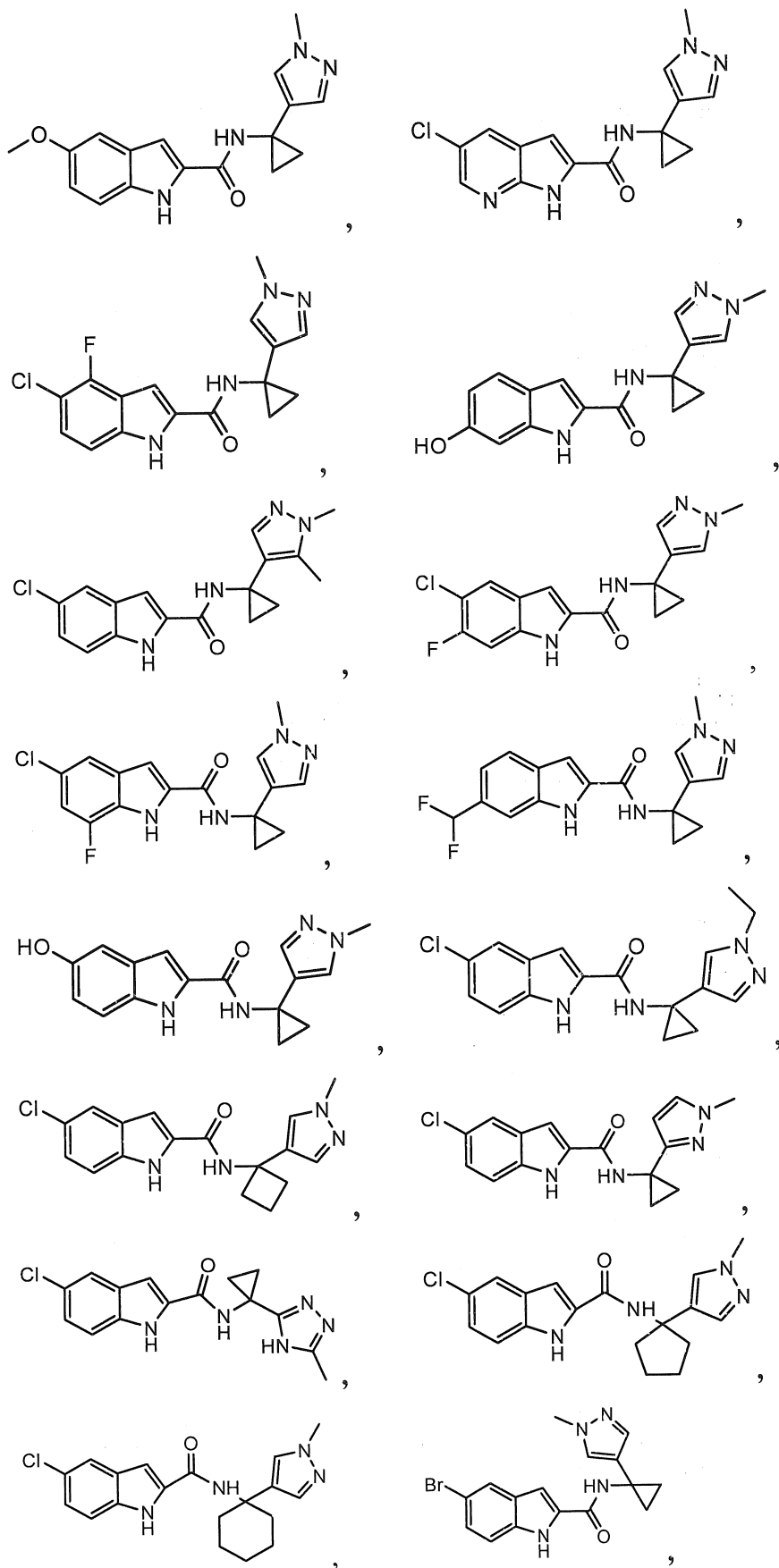


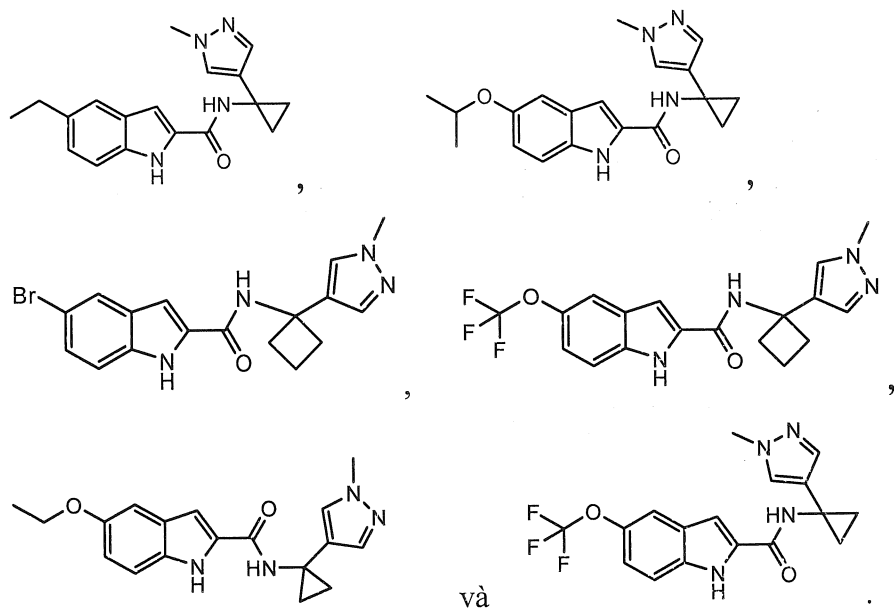




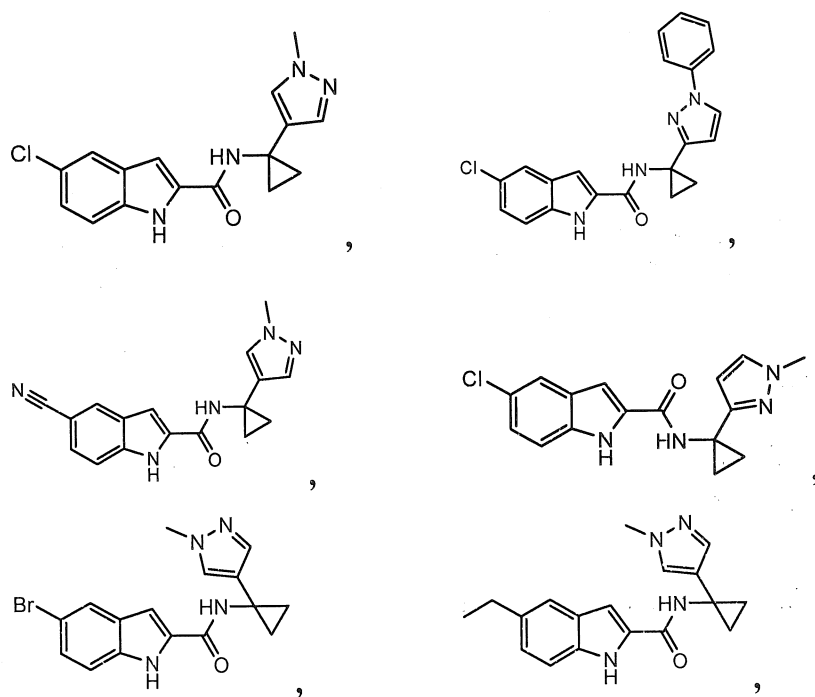
11. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ các hợp chất sau, hoặc muối được dưng của chúng:

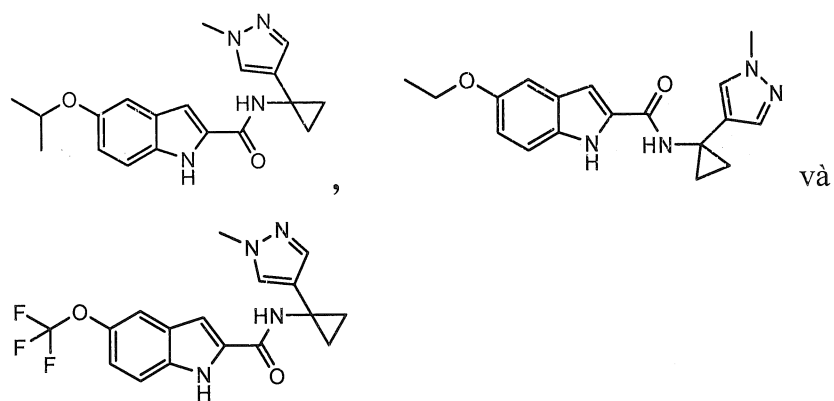




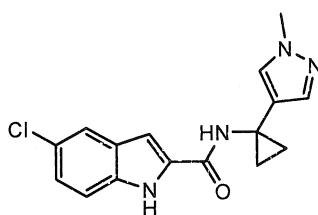


12. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ các hợp chất sau, hoặc muối được dùng của chúng:

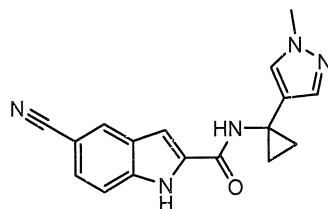




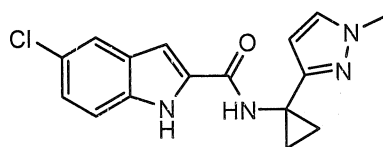
13. Hợp chất theo điểm 2 có công thức sau, hoặc muối được dụng của nó:



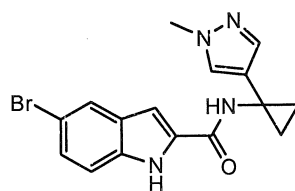
14. Hợp chất theo điểm 2 có công thức sau, hoặc muối được dụng của nó:



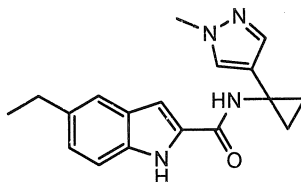
15. Hợp chất theo điểm 2 có công thức sau, hoặc muối được dụng của nó:



16. Hợp chất theo điểm 2 có công thức sau, hoặc muối được dụng của nó:



17. Hợp chất theo điểm 2 có công thức sau, hoặc muối được dụng của nó:



18. Hợp chất theo điểm 2, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

mỗi trong số R^1 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, metyl, etyl và halogen;

R^2 được chọn từ H, metyl, etyl, propyl, -O-metyl, -O-etyl, -O-propyl, -O-isopropyl, -O-CF₃, -CF₃, -CHF₂, -CN, F, Cl và Br;

mỗi trong số R^5 và R^7 là H;

R^{61} được chọn từ H, metyl và etyl;

R^{63} và R^{64} cùng tạo thành vòng dị vòng hoặc vòng cacbon no có 3 đến 6 cạnh được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, aziridinyl, azetidiny, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl; và

R^{65} được chọn từ:

pyrazol-1-yl, tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc propyl;

pyrazol-3-yl, tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc propyl;

pyrazol-4-yl, tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc propyl; và

pyrazol-5-yl, tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc propyl.

19. Hợp chất theo điểm 18, trong đó:

mỗi trong số R^1 , R^3 và R^4 độc lập được chọn từ H, metyl và halogen;

R^2 được chọn từ metyl, etyl, -O-metyl, -O-etyl, F, Cl, Br và -CN;

mỗi trong số R^5 , R^7 và R^{61} là H;

R^{63} và R^{64} cùng tạo thành vòng cacbon no có 3 đến 6 cạnh được chọn từ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl; và

R^{65} được chọn từ:

pyrazol-1-yl, tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc propyl;

pyrazol-3-yl, tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc propyl;

pyrazol-4-yl, tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc propyl; và

pyrazol-5-yl, tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc propyl.

20. Hợp chất theo điểm 18, trong đó:

mỗi trong số R^1 , R^3 và R^4 là H;

R^2 được chọn từ metyl, etyl, F, Cl, Br và -CN;

mỗi trong số R^5 , R^7 và R^{61} là H;

R^{63} và R^{64} cùng tạo thành xyclopropyl; và

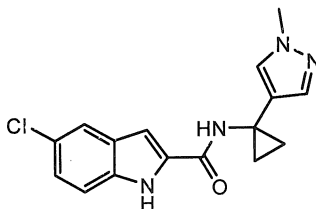
R^{65} được chọn từ:

pyrazol-1-yl, tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc propyl;

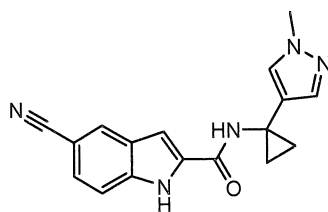
pyrazol-3-yl, tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc propyl; và

pyrazol-4-yl, tùy ý được thế bằng metyl, etyl hoặc propyl.

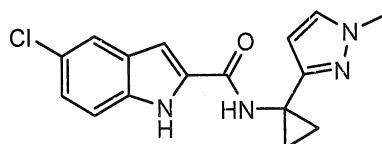
21. Hợp chất có công thức sau:



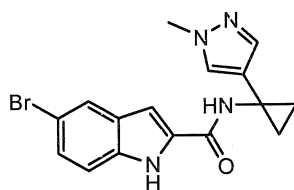
22. Hợp chất có công thức sau:



23. Hợp chất có công thức sau:



24. Hợp chất có công thức sau:



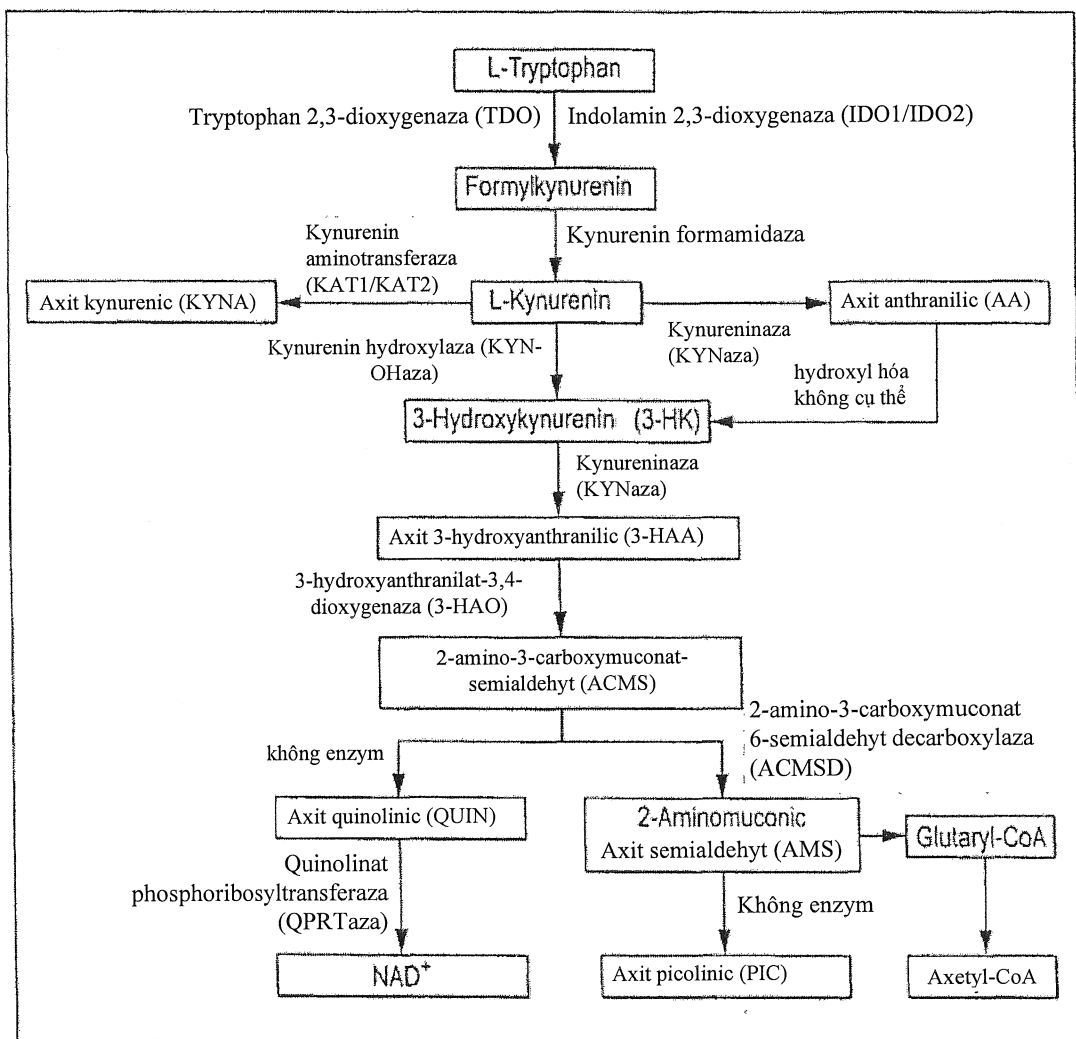


FIG. 1

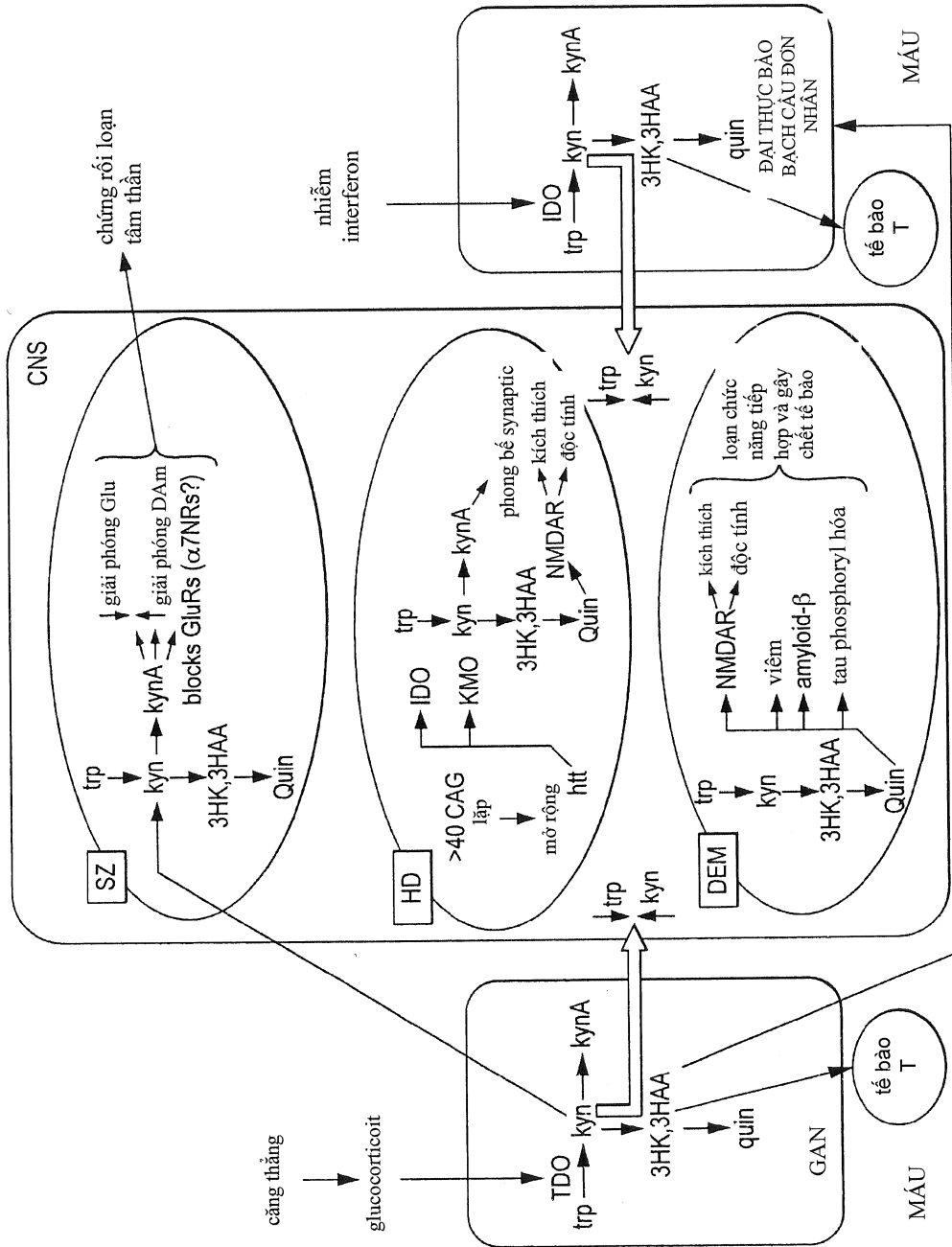


FIG. 2