(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) **1-0037252**

(51)[7] **C07D 401/12**; C07D 493/04; A61K 31/4439; A61P 25/02; A61P 25/16; A61P 25/18; A61P 25/28; C07D 209/30; C07D 209/90; C07D 333/62; C07D 405/12; C07D 407/12; C07D 409/04; C07D 413/12; C07D 417/12; C07D 421/12; C07D 471/04; A61K 31/404; A61K 31/437

(13) **B**

(21) 1-2019-03953
(22) 27/12/2017
(86) PCT/EP2017/084602 27/12/2017
(87) WO 2018/122232 A1 05/07/2018
(30) 16207137.7 28/12/2016 EP
(45) 25/10/2023 427
(43) 25/09/2019 378A
(73) UCB Pharma GmbH (DE)
Alfred-Nobel-Str. 10, 40789 Monheim, Germany
(72) MUELLER, Christa E. (DE); PEGURIER, Cécile (FR); DELIGNY, Michael Louis Robert (FR); EL-TAYEB, Ali (DE); HOCKEMEYER, Joerg (DE); LEDECQ, Marie (BE); MERCIER, Joël (BE); PROVINS, Laurent (BE); BOSHTA, Nader M. (EG); BHATTARAI, Sanjay (NP); NAMASIVAYAM, Vigneshwaran (DE); FUNKE, Mario (DE); GOLLOS, Sabrina (DE); SCHWACH, Lukas (DE); VON LAUFENBERG, Daniel (DE); BARRÉ, Anaïs (FR).
(74) Công ty TNHH Dịch vụ Sở hữu trí tuệ KENFOX (KENFOX IP SERVICE CO.,LTD.)

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

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất sulfonamit có đặc tính điều biến thụ thể bắt cặp với protein G 17 (GPR17) hữu dụng cho việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh liên quan đến hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS) và các bệnh khác, cụ thể là để ngăn ngừa và điều trị các bệnh hoặc rối loạn myelin hóa. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến hợp chất sulfonamit có đặc tính điều biến GPR17 và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể bắt cặp G-protein (G-protein coupled receptor - GPCR) tạo thành họ thụ thể màng lớn nhất trong tế bào. Chúng chuyển tín hiệu ngoại bào sang hệ thống cơ quan phản ứng lại kích thích nội bào và tham gia vào một loạt các hiện tượng sinh lý, do đó thể hiện cho các mục tiêu phổ biến nhất của dược phẩm mặc dù chỉ có tỷ lệ nhỏ GPCR được hướng đến bởi các liệu pháp hiện tại.

GPCR đáp ứng với một loạt các phối tử. Do sự tiến bộ trong giải trình tự bộ gen người, khoảng 25% trong số hơn 400 GPCR (không bao gồm GPCR khứu giác) đã được xác định, phối tử sinh lý có liên quan đã được xác định vẫn còn thiếu. Những thụ thể này được gọi là GPCR độc thân. "Giải độc thân" và xác định vai trò trên cơ sở sống của chúng được kỳ vọng sẽ làm rõ các cơ chế điều tiết mới và do đó, thể hiện các mục tiêu dược phẩm mới. Liệu GPR17 có phải là thụ thể độc thân như vậy hay không vẫn còn là vấn đề tranh luận. Về mặt phát sinh, GPR17 có liên quan chặt chẽ với các thụ thể P2Y nucleotit và các thụ thể xysteinxysteinylleukotrien (CysLT1, CysLT2), với nhận dạng trình tự axit amin trong khoảng từ 30 đến khoảng 35%, tương ứng.

Các phân tích đa mô Northern blot và RT-PCR cho thấy biểu hiện chủ yếu của GPR17 trong hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS) (Ciana và đồng tác giả, 2006, EMBO J 25 (19): 4615; Blasius và đồng tác giả, 1998, J Neurochem 70 (4): 1357) và thêm vào đó là tim và thận, tức là các cơ quan thường trải qua tổn thương do thiếu máu cục bộ. Hai đồng dạng GPR17 của người đã được xác định chỉ khác nhau bởi khoảng cách phần cuối N của chúng. Đồng dạng ngắn GPR17 mã hóa protein gốc axit amin 339 điển hình với các môtip 7 kênh màng sắc tố thị giác. Đồng dạng dài mã hóa thụ thể với khớp nối N dài hơn 28 axit amin (Blasius và đồng tác giả, 1998). GPR17 được giữ ở mức cao trong số các loài động vật có xương sống (~ 90% đồng nhất chuỗi axit amin cho cả chuột nhắt và các gien trực giao của chuột), có thể tạo thành một đặc điểm thuận lợi để phát triển các phối tử phân tử nhỏ và mô hình động vật trong bối cảnh

nghiên cứu thuốc.

Trong báo cáo giải độc thân ban đầu, GPR17 được xác định là thụ thể kép đối với các nucleotit uraxil và xysteinyl-leukotrien (cysLT) LTC4 và LTD4, tương ứng dựa trên các thử nghiệm liên kết ^{35}SGTPγ và kìm hãm cAMP cũng như hình ảnh canxi tế bào đơn (Ciana và đồng tác giả, 2006, ibid). Chứng minh cho thấy chức năng GPR17 được cung cấp trong các nền tế bào khác nhau, chẳng hạn như các tế bào 1321N1, COS7, CHO và HEK293 (Ciana và đồng tác giả, 2006, ibid). Sau đó, một nghiên cứu độc lập đã xác nhận sự kích hoạt GPR17 bằng uraxil nucleotit nhưng không thể tái hấp thu kích hoạt bởi CysLTs (Benned-Jensen và Rosenkilde, 2010, Br J Pharmacol, 159 (5): 1092). Tuy nhiên, các báo cáo độc lập gần đây (Maekawa và đồng tác giả, 2009, PNAS 106 (28), 11685; Qi và đồng tác giả, 2013, J Pharmacol Ther 347,1, 38; Hennen và đồng tác giả, 2013, Sci Signal 6, 298) đã đề xuất thiếu đáp ứng GPR17 với cả nucleotit uraxil và CysLT trên các nền tế bào khác nhau biểu hiện ổn định GPR17 (tế bào 1321N1, CHO, HEK293). Một vai trò điều tiết mới đối với GPR17 cũng đã được đề xuất: GPR17 - khi cùng tồn tại với thụ thể CysLT1, khiến cho thụ thể CysLT1 không đáp ứng với các chất trung gian lipid nội sinh của nó LTC4 và LTD4. Rõ ràng, khảo sát bổ sung in vitro là cần thiết để thăm dò dược lý GPR17 và chức năng ở độ sâu hơn.

Thuốc điều chỉnh hoạt tính GPR17 có thể có tác dụng bảo vệ thần kinh, chống viêm và chống thiếu máu cục bộ và do đó có thể hữu ích trong điều trị não, thiếu máu cơ tim và thận, và đột quỵ (WO 2006/045476), và/hoặc để cải thiện sự phục hồi từ những sự cố này (Bonfanti và đồng tác giả, Cell Death and Disease, 2017, 8, e2871).

Điều biến GPR17 cũng được cho là có liên quan đến sự hấp thu thực phẩm, phản ứng insulin và leptin và do đó được tuyên bố là có vai trò trong điều trị béo phì (WO 2011/113032).

Ngoài ra, có bằng chứng mạnh mẽ rằng GPR17 có liên quan đến quá trình myelin hóa và điều biến GPR17 âm tính (chất đối kháng hoặc chất chủ vận đảo ngược) có thể là thuốc có giá trị để điều trị hoặc làm giảm các rối loạn myelin hóa như đa xơ cứng hoặc tổn thương tủy sống (Chen và đồng tác giả, Nature neuroscience 2009, 12 (11): 1398-406; Ceruti và đồng tác giả; Brain: một tạp chí thần kinh học 2009 132 (Pt 8): 2206-18; Hennen và đồng tác giả, Sci Signal, 6, 2013, 298; Simon và đồng tác giả J Biol Chem 291, 2016, 705; Fumagalli và đồng tác giả, Neuropharmacology 104, 2016, 82). Kích hoạt GPR17 được chứng minh là có tác dụng ức chế sự trưởng thành của tế bào tiền thân

tế bào thần kinh đệm ít gai (oligodendroxyt precursor cell - OPC) do đó ngăn ngừa quá trình myelin hóa hiệu quả (Simon và đồng tác giả, supra). Sự đồng nhất hóa của các chất đối kháng hoặc chất chủ vận đảo ngược GPR17 mạnh và có chọn lọc như vậy sẽ có liên quan đáng kể trong điều trị rối loạn myelin hóa.

Một số các bệnh myelin hóa nghiêm trọng được biết là do rối loạn trong quá trình myelin hóa, hoặc do mất myelin (thường được gọi là thoái hóa myelin hóa), và/hoặc do cơ thể không hình thành đúng myelin (đôi khi được gọi là rối loạn myelin/thoái hóa myelin hóa). Các bệnh myelin hóa có thể là vô căn hoặc thứ phát sau một số sự cố kích thích nhất định như ví dụ. chấn thương sọ não hoặc nhiễm vi-rút. Các bệnh myelin hóa có thể ảnh hưởng chủ yếu đến hệ thần kinh trung ương (central nervous system - CNS) nhưng cũng có thể liên quan đến hệ thần kinh ngoại biên. Các bệnh myelin hóa bao gồm, không kể những thứ khác ngoài những bệnh khác ra, đa xơ cứng, viêm tủy thị thần kinh (còn được gọi là bệnh Devic), bệnh bạch cầu, hội chứng Guillain-Barré và nhiều bệnh khác như được mô tả chi tiết hơn dưới đây (xem thêm ví dụ. Love, J Clin Pathol, 59, 2006, 1151, Fumagalli và đồng tác giả, supra). Các bệnh thoái hóa thần kinh như Bệnh Alzheimer, Bệnh Huntington, Bệnh Parkinson, Bệnh xơ cứng teo cơ bên trái (amyotropic lateral sclerosis -ALS) và bệnh teo đa hệ thống (multiple system atrophy -MSA) cũng liên quan mạnh mẽ đến giảm myelin hóa gần đây (xem ví dụ. Ettle và đồng tác giả, Mol Neurobiol 53, 2016; Jellinger và Welling, Rối loạn vận động, 31, 2016; 1767; Kang và đồng tác giả, Nature Neurosci 6, 2013, 571; Bartzokis, Neurochem Res (2007) 32: 1655).

Bệnh đa xơ cứng (Multiple Sclerosis - MS) là rối loạn tiến triển mãn tính. Đây là bệnh viêm tự miễn gây tổn thương tế bào thần kinh đệm ít gai, thoái hóa myelin hóa và cuối cùng là mất sợi trục, do đó dẫn đến một loạt các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh thần kinh nghiêm trọng, ví dụ như mệt mỏi, chóng mặt, di chuyển và các vấn đề đi bộ, nói và nuốt khó khăn, đau và những biểu hiện khác. MS có một số dạng, với các triệu chứng mới hoặc xảy ra trong các cơn bệnh cách ly hoặc tích lũy theo thời gian (các dạng tiến triển). Trong khi một số triệu chứng nhất định có thể biến mất hoàn toàn giữa các cơn bệnh cách ly, các vấn đề thần kinh nghiêm trọng thường vẫn còn, đặc biệt là khi bệnh tiến triển thành dạng tiến triển hơn. Theo Hiệp hội Bệnh đa xơ cứng Hoa Kỳ, khoảng 400000 cá nhân đã được chẩn đoán mắc MS ở Hoa Kỳ và có tới 2,5 triệu người trên toàn thế giới, với ước tính 10000 trường hợp mới được chẩn đoán tại Hoa Kỳ hàng năm. Bệnh đa xơ cứng phổ biến ở phụ nữ gấp hai đến ba lần so với nam giới.

Không có kết quả điều trị hoặc chữa khỏi bệnh đa xơ cứng, hoặc nhiều bệnh myelin hóa khác. Các phương pháp điều trị thường là điều trị triệu chứng và cố gắng cải thiện chức năng sau khi lên cơn và ngăn chặn các cơn mới, bằng cách giải quyết các thành phần gây viêm của bệnh. Các loại thuốc điều hòa miễn dịch như vậy thường chỉ có hiệu quả khiêm tốn, đặc biệt nếu bệnh tiến triển, nhưng có thể có tác dụng phụ và dung nạp kém. Hơn nữa, hầu hết các loại thuốc có sẵn, như ß-interferon, glatiramer axetat, hoặc kháng thể điều trị chỉ có sẵn ở dạng tiêm và/hoặc chỉ giải quyết thành phần gây viêm của bệnh chứ không thoái hóa myelin hóa trực tiếp như các loại thuốc khác, như thuốc corticosteroid, không phải là thuốc chống viêm và tác dụng ức chế miễn dịch do đó có khả năng dẫn đến các tác dụng phụ mãn tính, chẳng hạn như biểu hiện trong hội chứng Cushing, chẳng hạn.

Do đó nhu cầu rất lớn đối với loại thuốc an toàn và hiệu quả để điều trị các bệnh myelin hóa, như MS, tốt hơn hết là cho loại thuốc phù hợp sử dụng qua đường uống. Một cách lý tưởng là loại thuốc như vậy sẽ đảo ngược quá trình khử ion bằng cách giảm sự khử ion và/hoặc bằng cách thúc đẩy sự tái tổ hợp của các tế bào thần kinh bị ảnh hưởng. Hợp chất hóa học làm giảm hiệu quả hoạt tính của thụ thể GPR17 có thể đáp ứng các yêu cầu này.

Tuy nhiên, chỉ có vài hợp chất hóa học được cho là điều chỉnh hiệu quả hoạt tính GPR17.

Tài liệu WO 2005/103291 đề xuất các phân tử nội sinh 5 axit amino levulinic (5-ALA) và porphobilinogen (PBG) với vai trò kích hoạt phối tử cho GPR17, bộc lộ tác dụng giảm đau của chất chủ vận GPR17 và đề xuất sử dụng chất chủ vận GPR17 để điều trị đau thần kinh và làm công cụ trong xét nghiệm sàng lọc GPR17. Tuy nhiên, ái lực được báo cáo của 5-ALA và PBG là khá thấp và lượng cần thiết trong các xét nghiệm là rất đáng kể, cụ thể là trong khoảng micromol ba chữ số đối với 5-ALA hoặc thậm chí trong khoảng mM đối với PBG, điều này khiến cả hai hợp chất không thích hợp để sử dụng trong xét nghiệm sàng lọc thường quy hoặc thậm chí trong trị liệu. Hơn nữa, PBG là hợp chất phản ứng, không ổn định về mặt hóa học, nó nhanh chóng bị phân hủy sau khi tiếp xúc với không khí và ánh sáng, khiến cho việc xử lý trên cơ sở thường xuyên là không thực tế. Do đó, các hợp chất này không cung cấp điểm khởi đầu đầy hứa hẹn để phát triển các điều biến GPR17 âm tính có hiệu quả về mặt trị liệu.

Montelukast và pranlukast ban đầu được phát triển dưới dạng chất đối kháng thụ

thể leukotriene và gần đây cũng được tìm thấy hoạt động trên thụ thể GPR17 (Ciana và đồng tác giả, EMBO J. 2006, 25, 4615–4627). Tuy nhiên, kết quả tiếp theo trong thử nghiệm chức năng là mâu thuẫn với montekulast (Hennen và đồng tác giả, 2013, ibid), trong khi sự ức chế dược lý của GPR17 với pranlukast thúc đẩy sự khác biệt của tế bào thần kinh đệm ít gai của chuột sơ cấp (Hennen và đồng tác giả, 2013, ibid) và chuột (Ou và đồng tác giả, J. Neurosci. 36, 2016, 10560-10573). Pranlukast thậm chí là sự sao hình ảnh hưởng của ức chế GPR17 trong mô hình lysolecithin của tiêu điểm thoái hóa myelin vì cả hai loại chuột hoang dã được điều trị bằng GPR17 và chuột được điều trị bằng pranlukast đều cho thấy sự khởi đầu sớm của tái tổ hợp (Ou, ibid). Những kết quả này hỗ trợ mạnh mẽ cho giả thuyết rằng các chất ức chế GPR17 mang lại tiềm năng cho việc điều trị các thoái hóa myelin ở người.

Tuy nhiên, ái lực của montekulast và prankulast đối với GPR17 chỉ cao trong khoảng micromolar (Köse và đồng tác giả, ACS Med. Chem. Lett. 2014, 5, 326–330). Do liên kết protein cao của cả các hợp chất và thâm nhập não của chúng thấp, không chắc chắn rằng chúng có thể đạt được nồng độ tự do đủ cao để liên kết với các thụ thể GPR17 với số lượng phù hợp với liệu pháp điều trị ở người. Ngoài ra, kết quả thu được in vitro với các hợp chất này khó diễn giải do có ái lực cao gây nhiễu cho các thụ thể CYSLT1.

Bằng sáng chế US 8,623,593 bộc lộ axit indol-2-cacboxylic đã biết với vai trò như là chất chủ vận GPR17 và việc sử dụng chúng trong các xét nghiệm sàng lọc. Tuy nhiên, các dẫn xuất này đều là các chất chủ vận mạnh và không phù hợp để điều chỉnh xuống hoạt tính GPR17 khi cần thiết trong điều trị rối loạn myelin hóa như MS. Hơn nữa, loại chất kích hoạt GPR17 này không đủ vượt qua hàng rào máu não do các nhóm cacboxyl của chúng dễ bị ion hóa, và do đó không có hợp chất dẫn thích hợp để phát triển các điều biến GPR17 âm tính. Xem thêm Baqi và đồng tác giả, Med. Chem. Commun, 2014, 5, 86 và Köse và đồng tác giả, 2014, ibid.

Tài liệu WO 2013/167177 đề xuất các hợp chất phenyltriazol và benzodiazepin vai trò như là chất đối kháng GPR17. Tuy nhiên, các hợp chất được biểu thị chỉ được lựa chọn dựa trên kết quả sàng lọc silico và không có dữ liệu sinh học nào được cung cấp. Các tác giả của sáng chế không thể xác nhận hoạt tính điều biến đối kháng GPR17 của bất kỳ phối tử có mục đích nào được đề xuất bởi các tác giả của đơn sáng chế này cho đến nay.

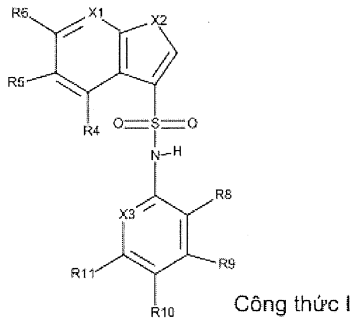
Do đó cần phải xác định các điều biến tiềm năng, tốt hơn là điều biến âm, của GPR17 mà có khả năng làm giảm một cách hiệu quả hoạt tính GPR17, tốt hơn là khi sử dụng qua đường uống.

Mehra và đồng tác giả (Eur J Med Chem, 92, 2015, 78-90) cho biết nhiều loại hợp chất có hoạt tính ức chế EColi axetyltransferase, bao gồm bốn phenyl-được thế pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit (các hợp chất 20 [N-(3,4-diflophenyl 1H-pyrol[2,3-b] pyridin-3-sulfonamit],32[N-(3,5-dimetoxyphenyl 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit],37 [N-(2,5-diflophenyl 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit] và 43 [N-(3,5-diflophenyl 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit] của Bảng S7). Bốn hợp chất azaindol này phân biệt về mặt cấu trúc với các hợp chất được bộc lộ theo sáng chế mà lõi hợp chất azaindol trong Mehra là không được thế thêm. Ngoài ra, Mehra và đồng tác giả không đề xuất bất kỳ đặc tính ức chế GPR17 nào của các hợp chất này và/hoặc bất kỳ tính hữu dụng nào của các hợp chất của chúng để điều trị rối loạn myelin hóa. Thay vào đó, Mehra và đồng tác giả bộc lộ các hợp chất dưới dạng chất kháng sinh tiềm năng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất nhóm các hợp chất hóa học là các điều biến GPR17 âm.

Các hợp chất này có cấu trúc chung theo công thức I:



Công thức I

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 được chọn từ hydro, metoxy và halogen bao gồm flo, và tốt hơn là hydro,

R5 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylsulfinyl, và C_{1-3}alkylsulfonyl,

trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần được chọn từ halogen, C_{1-3} alkoxy, xyano, azido, hydroxyl, C_{1-3}alkylamino và di(C_{1-3}alkyl)amino, và C_{1-3} alkylaminocacbonyl (với các thế tùy ý ưu tiên trong số các nhóm alkyl và alkoxy là halogen và C_{1-6} alkoxy), hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, hydroxy, halogen, xyano, azido, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkenyl, phenyl, C_{5-10} heteroaryl, C_{8-10} heterocyclyl, -ORx, -SRx, -SORx, SO_2Rx, -pentaflosulfanyl, NRyRzz, -NRyCORx,-NRyCO_2Rx, -NRxCONRyRz, -NRySORx,-NRySO2Rx, -CORx, -CO2Rx,-CONRyRz, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, phenyl, heteroaryl hoặc heterocyclyl trong R6 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm, tốt hơn là được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo, xyano, azido, nitro, C_{1-6} alkyl, halo(C_{1-6})alkyl, C_{1-6} alkoxy(C1-3)alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, phenyl, C_{5-10} (tốt hơn là C_{5-6}) heteroaryl, ORx, -SRx, -SORx, SO_2Rx, -pentaflosulfanyl, NRyRz, -NRyCORx,-NRyCO_2Rx, -CORx, -CO_2Rx,-CONRyRz,

trong đó Rx, Ry, Rz và Rzz được chọn độc lập từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-6})alkyl, phenyl, phenyl(C_{1-6})alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-6})alkyl, C_{5-6} heteroaryl hoặc heteroaryl(C_{1-6})alkyl, bất kỳ nhóm nào có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ các chất như đã được mô tả trên đây và trong đó tốt hơn là Rzz khác với hydro,

hoặc Ry và Rz, hoặc Ry và Rzz cùng với nguyên tử amino mà cả hai được gắn vào có thể tạo thành dị vòng C_{5-6} thơm hoặc không thơm, không được thế hoặc được thế, trong đó bất kỳ nhóm thế nào được chọn từ các nhóm thế như đã mô tả ở trên,

hoặc R6 tạo thành cùng với R5 hoặc R7 và các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn 5 hoặc 6 cạnh vòng thơm hoặc không thơm, có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ S, O và N, và trong đó vòng nêu trên có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế,

trong đó tốt hơn là (i) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, của vòng được tạo bởi R6 và R7, tốt hơn là được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl và C_{1-6} alkoxy, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, hydroxy, và C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{3-7} xycloalkyl, và C_{3-7} heteroxycloalkyl, trong đó bất kỳ phần tử thế nào của phenyl, pyridyl, xyclopentyl và xyclohexyl tốt hơn là được chọn từ flo, clo, xyano, hydroxy, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy,

hoặc (ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 được gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl, hoặc

R7, nếu có, được chọn từ hydro, halogen, xyano, azido, nitro, amino, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkynyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkylcacbonyl, C_{1-6} alkoxycacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-3} alkylcacbonylamino, C_{1-6} alkylaminocacbonyl, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkoxy, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-6} heteroxycloalkoxy, phenyl, phenyloxy, phenyl(C_{1-2})alkyl, phenyl(C_{1-2})alkoxy, phenylsulfonyl, phenylsulfinyl, C_{5-6} heteroaryl, C_{5-6} heteroaryloxy, C_{5-6} heteroaryl(C_{1-3})alkyl, C_{5-6} heteroaryl(C_{1-3}) alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl(C_{1-2})alkyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyl, C_{3-6} heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkoxy, và, trong đó mỗi nhóm ở vị trí R7, cụ thể là từng nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, phenyl hoặc heteroaryl, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, C_{1-6} alkyl không được thế hoặc halogen hóa và C_{1-6} alkoxy không được thế hoặc halogen hóa,

R8 được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-3}alkylsulfinyl, C_{1-3}alkylsulfonyl, C_{1-3}alkylthio, xyano, và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc flo hóa, hoặc tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, halogen, xyano, azido, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy

không được thế hoặc flo hóa,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và các nguyên tử C mà chúng được gắn vòng 5 hoặc 6 cạnh, có thể được thế tùy ý thêm và có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại tạo thành vòng được chọn từ N, S, O và Se;

trong đó vòng được tạo thành bởi R9 cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi tốt hơn là được chọn từ (a) 2,1,3-benzothiadiazol, (b) 2,1,3-benzoselenadiazol, (c) 2,1,3-benzoxadiazol, (d) 1,3-benzothiazol, (e)1,3-benzoxazol mà chúng có thể không được thế hoặc có thể bị hydro hóa một phần và không được thế hoặc được thế bằng oxo, (f) 1,3- benzodioxol có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl, (g) benzothiophen, có thể không được thế hoặc có thể được hydro hóa một phần và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ oxo, metyl hoặc flo, trong đó các benzothiophen tốt hơn là hydro hóa một phần thành 1,3-dihydro-2-benzothiophen, tốt hơn là được thế bằng hai oxo để tạo thành 1,1-dioxido-2,3-dihydro-1-benzothiophen, có thể được thế thêm tùy ý, (h) benzofuran, có thể không được thế hoặc có thể bị hydro hóa một phần và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ oxo, flo và metyl, tốt hơn là với một nhóm oxo, trong đó benzen tốt hơn là được hydro hóa một phần thành 1,3-dihydro-2-benzofuran được thế bằng oxo để tạo thành dạng 3-oxo -1,3 dihydrobenzofuran, có thể được thế tùy ý, ví dụ như nhóm metyl và (i) 2,3-dihydro-1H-isoindol, tốt hơn là được thế bằng oxo để tạo ra 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol, có thể được thế thêm tùy ý.

R10 được chọn từ hydro, halogen, hydro, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyano, xyano(C_{1-6})alkyl, xyano(C_{1-6})alkyloxy,C_{1-6} alkylcacbonyl, C_{1-6} alkoxycacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylthio, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyloxy, C_{3-6}hetero xycloalkyl, C_{3-6}heteroxycloalkyloxy, amino, azido, pentaflosulfanyl, nitơ, C_{1-5} alkylcacbonylamino, C_{1-5} alkylaminocacbonyl, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl, C_{1-3} alkylsulfinyl và C_{1-3} alkylsulfonyl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, C_{1-6} alkoxy, halo(C_{1-6})alkoxyhydroxy(C_{1-6})alkoxy, C_{1-6} alkylthio halogen hóa tùy ý, C_{1-3} alkylcacbonyl halogen hóa tùy ý, C_{1-3} alkyloxycacbonyl halogen hóa tùy ý, C_{1-3} alkylsulfonyl halogen hóa tùy ý, C_{1-3} alkylsulfinyl halogen hóa tùy ý, C_{1-3} alkylcacbonylamino, C_{1-3} alkylaminocacbonyl, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl, hydroxy, xyano, nitơ, oxo, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl, C_{3-}

$_6$heteroxycloalkoxy, phenyl, phenyloxy, và C_{5-6}heteroaryl, trong đó mỗi C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkoxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl, C_{3-6}heteroxycloalkoxy, phenyl và heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen, hydroxy, hydroxymetyl, oxo, xyano, nitro, amino, C_{1-3}alkyl hydro hóa hoặc halogen hóa tùy ý, C_{1-3}alkoxy hydro hóa hoặc halogen hóa tùy ý, C_{1-3}alkylcacbonyl halogen hóa tùy ý và C_{1-3}alkoxycacbonyl halogen hóa tùy ý, bất kỳ nhóm nào trong nhóm amino có thể được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkylsulfonyl, C_{1-3}alkylcacbonyl, và C_{1-3}alkoxycacbonyl, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, halogen, xyano, azido, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylcacbonyl, C_{1-6} alkoxycacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, và C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc halogen hóa,

R12, nếu có, được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và tốt hơn C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc halogen hóa,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức I,

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH hoặc O,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 được chọn từ hydro và flo, và tốt hơn là hydro,

R5 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylsulfinyl, và C_{1-3}alkylsulfonyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần được chọn từ halogen, C_{1-3} alkoxy, C_{2-3} alkynyl, C_{2-3} alkenyl, xyano, azido, hydroxyl, và C_{1-3} alkylated amino tuỳ ý (với phần tử thế tùy ý ưu tiên trong số các nhóm alkyl và alkoxy nêu trên là halogen và C_{1-6} alkoxy), hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, hydroxy, halogen, xyano, azido, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkenyl, phenyl, C_{5-10} heteroaryl, C_{8-10} heterocyclyl, -ORx, -SRx, -SORx,

SO_2Rx, -pentaflosulfanyl, NRyRzz, -NRyCORx,-NRyCO_2Rx, -NRxCONRyRz, - -CORx, -CO_2Rx,-CONRyRz, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, phenyl, heteroaryl hoặc heterocyclyl ở vị trí R6 có thể không được thế hoặc thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, tốt hơn là được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo, xyano, azido, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy(C_{1-3})alkyl, (C_{3-7})xycloalkyl, (C_{3-7})heteroxycloalkyl, phenyl, (C_{5-10}) (tốt hơn là (C_{5-6})) heteroaryl, ORx, -SRx, -SORx, SO_2Rx, -pentaflosulfanyl, NRyRz, -NRyCORx,-NRyCO_2Rx, -CORx, -CO_2Rx,-CONRyRz,

trong đó Rx, Ry, Rz và Rzz được chọn độc lập từ hydro, hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-6})alkyl, phenyl, phenyl(C_{1-6})alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-6})alkyl, C_{5-6} heteroaryl hoặc heteroaryl(C_{1-6})alkyl, bất kỳ nhóm nào trong số đó có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế,

hoặc Ry và Rz, hoặc Ry và Rzz cùng với nguyên tử amino mà cả hai được gắn vào có thể tạo thành chất thơm hoặc không thơm, dị vòng C_{5-6} không được thế hoặc được thế, trong đó tốt hơn là Rzz khác với hydro,

hoặc R6 tạo thành cùng với R5 hoặc R7 và các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vòng thơm hoặc không thơm 5 hoặc 6 cạnh có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ S, O và N, và trong đó vòng nêu trên không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế,

trong đó tốt hơn là (i) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế, xyclohexyl không được thế hoặc được thế, trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ C_{1-3} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3}) alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} alkoxy(C_{1-3}) alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy, hoặc (ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl, hoặc

R7 được chọn từ H, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkynyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkylcacbonyl, C_{1-6} alkoxycacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, phenyl, C_{5-6} heteroaryl, trong đó mỗi nhóm alkyl,

alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, và C_{1-6} alkoxy,

R8 được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy, hoặc tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, halogen, xyano, azido, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và các nguyên tử C mà chúng được gắn vòng 5 hoặc 6 cạnh, có thể được thế tùy ý thêm và có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại tạo thành vòng được chọn từ N, S, O và Se;

trong đó vòng được tạo thành bởi R9 cùng với R8 hoặc R10 vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ (a) 2,1,3-benzothiadiazol, (b) 2,1,3-benzoselenadiazol, (c) 2,1,3-benzooxadiazol, (d) 1,3-benzothiazol, (e)1,3-benzoxazol có thể không được thế hoặc có thể bị hydro hóa một phần và không được thế hoặc được thế bằng oxo, (f) 1,3-benzodioxol có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl, (g) benzothiophen, có thể không được thế hoặc có thể được hydro hóa một phần và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ một hoặc hai nhóm thế được chọn từ oxo, metyl hoặc flo, hoặc (h) benzofuran, có thể không được thế hoặc có thể bị hydro hóa một phần và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ oxo, flo và metyl, tốt hơn là với một nhóm oxo,

R10 được chọn từ hydro, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyano, xyano(C_{1-6}) alkyl, C_{1-6} alkylcacbonyl, C_{1-6} alkoxycacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-6} alkoxy, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, halogen, xyano, azido, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylcacbonyl, C_{1-6} alkoxycacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, và C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

R12 được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Nhìn chung, trong các hợp chất của sáng chế, trong đó R8 và R9 hoặc R9 và R10 cùng nhau tạo thành hệ vòng đôi như 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, dihydro(1,3)-benzoxazol, 1,3-benzothiazol, dihydrobenzothiophen, dihydrobenzofuran, dihydroisoindol, hoặc 1,3-benzodioxol, và tương tự, như được mô tả ở đây, tất cả các phenyl của các nhóm được tạo thành bằng hệ vòng đôi này, thường có thể được thế hoặc không được thế theo định nghĩa xác định tương ứng của các nhóm thế R8, R10, R11 và R12 trong tài liệu này, trong khi thể gen tái tổ hợp được tạo vòng của dihydrobenzothiophen, dihydrobenzofuran, dihydrobenzoxazol, hoặc benzodioxol như được tạo thành bởi R8 và R9, hoặc R9 và R10, tương ứng, có thể được thế tùy ý như được định nghĩa rõ ràng trong tài liệu này. Bằng cách ví dụ, không giới hạn ở, khi 1,3-dihydro-2-benzofuran tạo thành bởi R8 và R9 hoặc R9 và R10 và vòng mà chúng được gắn vào, được cho là được thế tùy ý bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ oxo, flo và metyl, sau đó cụ thể là oxo, flo, metyl là phần tử thế của vòng được tạo bởi R8 và R9 hoặc R9 và R10, như trường hợp có thể, trong khi vòng phenyl mà R8 và R9 hoặc R9 và R10 được gắn có thể độc lập được thế thêm theo định nghĩa của gốc R8, R10, R11 và R12 trong tài liệu này. Tương tự, ví dụ, nếu, nhóm benzodioxol được xác định là không được thế, thì điều này sẽ liên quan đến vòng được tạo thành bởi R8 và R9 hoặc R9 và R10, trong khi vòng phenyl mà chúng được gắn vào có thể được thế theo các định nghĩa của R8, R10, R11 và R12 trong tài liệu này.

Theo một phương án tốt hơn, trong các hợp chất có công thức I, nếu R6 là hydro và X1 là N, thì R5 khác với hydro; theo một phương án tốt hơn R5 là iodo.

Theo một phương án, R5, R6 và R7, nếu có, không phải tất cả là hydro cùng một lúc.

Theo một phương án, R4, R5, R6 và R7, nếu có, không phải tất cả là hydro cùng một lúc.

Theo một phương án, R5, R6, R7 (nếu có R7), R8, R9, R10 và R11 không phải tất cả là hydro cùng một lúc.

Theo một phương án tốt hơn của sáng chế, trong một hợp chất có công thức I,

hoặc

(a) X1 là CR7 và X2 là NH, S hoặc O, hoặc

(b) X1 là N và X2 là NH,

Theo một phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức I, X2 là NH hoặc O. Theo phương án này, X1 tốt hơn là CR7. Theo một phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức I, X2 là S. Theo phương án này, X1 tốt hơn là CR7

Theo một phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức I, X2 là NH.

Theo một phương án của sáng chế, trong hợp chất có công thức I, X2 là O. Theo phương án này, X1 tốt hơn là CR7

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, trong hợp chất có công thức I, nếu X1 là N, thì X2 cũng là N. Theo phương án này, tốt hơn là ít nhất một trong số các R4, R5 và R6 khác với hydro.

Theo phương án ưu tiên, trong các hợp chất của sáng chế, ít nhất một trong R8, R9, R10 và R11 khác với hydro. Theo phương án ưu tiên khác, ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro và alkyl không được thế.

Theo một khía cạnh, các khía cạnh của sáng chế không bao gồm các hợp chất N--3,4-diflophenyl 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit, N-(3,5-dimetoxyphenyl 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit, N-(2,5-diflophenyl 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit, và N-(3,5-diflophenyl 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit thực chất, và được sử dụng làm thuốc hoặc hoạt chất trong dược phẩm phẩm nói chung. Theo một khía cạnh, sáng chế bao gồm các hợp chất này để sử dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị rối loạn rối loạn myelin hóa như được định nghĩa thêm ở đây, cụ thể là trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh đa xơ cứng và/hoặc một phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn liên quan đến GPR17, đặc biệt là rối loạn myelin hóa như, không kể những bệnh khác, đa xơ cứng.

Theo một khía cạnh cụ thể, các hợp chất theo sáng chế không bao gồm [N-(4-metylphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], [N-[4-metoxy-3-(2-metoxyetoxy) phenyl]- 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], [N-(4-metoxyphenyl)-1H-pyrol[2,3-b] pyridin-3-sulfonamit], N-(4-flo-2-metylphenyl 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], [N-(2-clo-4-flophenyl- 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], [N-(6-brom-2-pyridinyl) 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], [N-(5-clo-2-pyridinyl)1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], [N-(2,4-diclophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], [N-(3-

etylphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], N-(2,5-dimetylphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], [N-[4-(etylsulfonyl)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], [N-(4-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], 1 [N-(3-clo-4-metoxyphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], [N-(2-etyl-6-metylphenyl)1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], [N-(2,4-diflophenyl)1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,], [N-[2-(triflometoxy)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], [6-amino-N-(3-bromphenyl)-1H-Indol-3-sulfonamit], [6-amino-N-(2-flophenyl)-1H-Indol-3-sulfonamit], [6-amino-N-(3-brom-2-pyridinyl)-1H-Indol-3-sulfonamit], [N-(4-clo-2-metylphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit], và [N-(4-propylphenyl)- 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit thực chất, theo một khía cạnh khác, sáng chế bao gồm các hợp chất cụ thể này để sử dụng (a) trong trị liệu và/hoặc chẩn đoán, (b) trong điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn myelin hóa và/hoặc bất kỳ bệnh hoặc tình trạng nào khác liên quan đến GPR17, như rối loạn chức năng GPR17 (c) là thành phần hoạt chất trong dược phẩm cùng với các chất mang dược phẩm tùy chọn và/hoặc (d) trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn liên quan đến GPR17, như rối loạn chức năng GPR17, đặc biệt là rối loạn myelin hóa như, không kể các bệnh khác, đa xơ cứng.

Theo một phương án khác, trong hợp chất có công thức I,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, nitro, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc thế, tốt hơn là metyl, etyl, isopropyl, mono-, di-, hoặc triflometyl, C_{2-3} alkenyl không được thế hoặc thế, C_{2-3} alkynyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkylsulfinyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là metylsulfinyl mà có thể được thế thêm bằng một đến ba flo, C_{1-3} alkylsulfonyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metylsulfonyl mà có thể được thế thêm bằng một đến ba flo, benzylsulfinyl không được thế hoặc được thế, benzylsulfinyl không được thế hoặc được thế, C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropylmetyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3})alkyloxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropylmetoxy, C_{3-7} heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là tetrahydrofuranyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyloxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là tetrahydrofuranylmetoxy, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là metoxy hoặc etoxy, mỗi trong số đó có

thể được thế bằng một hoặc nhiều halogen tốt hơn là flo, C_{3-6} xycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{3-6} heteroxycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metoxyetoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế, (C_{3-6})xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropylmetoxy, (C_{3-6})heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là tetrahydrofuranylmetoxy, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyloxy không được thế hoặc được thế, thienyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là pyridyl không được thế, oxazol không được thế hoặc được thế, thiazol không được thế hoặc được thế, isoxazol không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, trong đó mỗi được thế tùy ý ở vị trí R6 tốt hơn là được chọn từ flo, clo, brom, metyl không được thế hoặc flo hóa, metoxy không được thế hoặc flo hóa, hydroxy, và xyano,

hoặc

(i) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế, xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3}) alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

hoặc

(ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

trong đó, tốt hơn là, nếu R6 là hydro và X1 là N, thì tốt hơn là R5 khác với hydro và tốt hơn là iodo.

Theo một phương án khác, trong hợp chất có công thức I,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metyl, etyl, isopropyl, hoặc triflometyl, C_{2-3} alkenyl không được thế hoặc được thế, C_{2-3} alkynyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkylcacbonyl

không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkylsulfinyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là metylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metylsulfonyl, C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropylmetyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là tetrahydrofuranyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là metoxy, C_{3-6} xycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{3-6} heteroxycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metoxyetoxy, (C_{3-6})xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropylmetoxy, (C_{3-6})heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là tetrahydrofuranylmetoxy, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyloxy không được thế hoặc được thế, thienyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là pyridyl không được thế, oxazol không được thế hoặc được thế, thiazol không được thế hoặc được thế, isoxazol không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, trong đó mỗi phần tử thế tùy ý ở vị trí R6, tốt hơn là, được chọn từ flo, clo, brom, metyl, metoxy và xyano,

hoặc

(iii) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, C_{1-3} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3}) alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

hoặc

(iv) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 được gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

trong đó, tốt hơn là, nếu R6 là hydro và X1 là N, thì tốt hơn là R5 khác với hydro và tốt hơn là iodo.

Trong mỗi trường hợp, trong đó các hợp chất theo sáng chế có chứa R6 và R7, mà, cùng với các nguyên tử tạo thành vòng của hệ vòng đôi mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng khác được chọn từ phenyl, pyridyl, xyclopentyl và xyclohexyl, vòng này cùng với gen tái tổ hợp thành vòng đôi để chúng tạo thành nửa ba vòng mà tốt hơn là được chọn từ 1H-benzo[g]indol-3-yl, 1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-yl, 1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3yl, và 6,7,8,9-tetrahydro-1H-benzo[g]indol-3-yl. Theo một phương án, bất kỳ sự thay thế nào của hợp chất gen tái tổ hợp 1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-yl tốt hơn là ở vị trí 8, ví dụ, trong 8-(flometyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức I,

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O, tốt hơn là NH,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 được chọn từ hydro, metoxy và halogen và tốt hơn là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R5 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylsulfinyl, và C_{1-3} akylsulfonyl, trong đó mỗi loại alkyl hoặc alkoxy có thể được thế tùy chọn một hoặc nhiều lần với một nhóm thế được chọn từ halogen, C_{1-3} alkoxy, xyano, azido, C_{1-3}alkylamino và di(C_{1-3}alkyl)amino, tốt hơn là metoxy hoặc halogen, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả dưới đây,

R6 được chọn từ hydro, hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, nitro, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metyl, etyl, isopropyl, hoặc mono-, di- hoặc triflometyl, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là metoxy, etoxy, mono-, di- hoặc triflometoxy, và mono-, di-hoặc trifloetoxy, C_{2-3} alkenyl không được thế hoặc được thế, C_{2-3} alkynyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkylsulfinyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là metylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metylsulfonyl, benzylsulfonyl không được thế hoặc được thế, benzylsulfinyl không được thế hoặc được thế, C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế tốt

hơn là xyclopropylmetyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là tetrahydrofuranyl và oxetanyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-6} xycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{3-6} heteroxycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{1-5}alkoxy(C_{1-5})alkyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metoxyetoxy, C_{3-6})xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế (tốt hơn là xyclopropylmetoxy, (C_{3-6})heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là tetrahydrofuranylmetoxy, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyloxy không được thế hoặc được thế, thienyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là pyridyl không được thế, oxazol không được thế hoặc được thế, thiazol không được thế hoặc được thế, isoxazol không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, trong đó mỗi phần tử thế tùy ý ở vị trí R6 tốt hơn là được chọn từ một hoặc nhiều nhóm bao gồm flo, clo, brom, metyl không được thế hoặc flo hóa, metoxy không được thế hoặc flo hóa, hydroxy, và xyano,

hoặc

(i) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} alkoxy(C_{1-3})alkyl trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

(ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

R7 được chọn từ H, halogen, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, C_{1-3} alkylsulfinyl, C_{5-6} heteroaryl tốt hơn là

isoxazol, và C_{5-6} heteroaryl(C_{1-3}) alkoxy tốt hơn là pyridylmetoxy, trong đó mỗi nửa alkyl hoặc alkoxy có thể được thế một hoặc nhiều nhóm thế, tốt hơn là halogen, halo(C_{1-6})alkoxy, hoặc C_{1-3} alkoxy, và trong đó mỗi heteroaryl có thể được thế một hoặc nhiều nhóm thế, tốt hơn là halogen, metyl, hydroxy, hoặc metoxy, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, xyano, và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, xyano và metoxy, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, flo, clo, brom và iodo, trong đó alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và metoxy,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzothiazol, 1,3-benzoxazol mà chúng có thể không được thế hoặc có thể được hydro hóa một phần và được thế bằng oxo tạo thành 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-, 1,3-benzodioxol có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl tốt hơn là được tạo thành 2,2-diflo-1,3-benzodioxol, 2,3-dihydrobenzothiophen, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo, tốt hơn là được tạo thành 1,1-dioxido-2,3-dihydro-1-benzothiophen, 1,3-dihydro-2-benzofuran, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ oxo, flo và metyl, tốt hơn là với ít nhất một nhóm oxo, tốt hơn là tạo thành 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran hoặc 1-metyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran, và dihydroisoindol có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ oxo, flo và metyl và tốt hơn là 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-5} alkyl tốt hơn là C_{1-3} alkyl, C_{1-5} alkoxy tốt hơn là C_{1-3} alkoxy, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-4} xycloalkyl, C_{3-4} heteroxycloalkyl, xyano, xyanometyl, xyanometoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, trong đó alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, xyano, hydroxy,

xyclopropyl và pyridyl, trong đó pyridyl có thể được thế bằng halogen, metyl không được thế hoặc flo hóa và/hoặc metoxy không được thế hoặc flo hóa, và trong đó bất kỳ xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng nhóm được chọn từ halogen, xyano, hydroxy(C_{1-2})alkyl, C_{1-2}alkoxy và C_{1-2}alkoxycacbonyl, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R8, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, trong đó alkyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo, clo, brom, iodo và C_{1-3} alkoxy,

R12, nếu có, được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, flo, clo, brom, và iodo, trong đó alkyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo, clo, brom, iodo và C_{1-3} alkoxy,

trong đó theo một phương án ưu tiên nếu R6 là hydro, và X1 là N, thì R5 khác với hydro và cụ thể tốt hơn là iodo,

trong đó, theo phương án ưu tiên, ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro, và tốt hơn là ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 cũng khác với alkyl không được thế,

và trong đó theo phương án ưu tiên khác, ít nhất một trong số R5, R6 và R7, nếu có, khác với hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức I,

X1 là N hoặc C(R7),

X2 làNH hoặc O, tốt hơn là NH,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R5 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylsulfinyl, và C_{1-3} akylsulfonyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy tùy ý có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng nhóm thế được chọn từ halogen, C_{1-3} alkoxy, xyano, azido, và nhóm amino alkyl hóa tùy chọn, tốt hơn là với metoxy hoặc halogen, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả dưới đây,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metyl, etyl, isopropyl, hoặc triflometyl, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là metoxy, C_{2-3} alkenyl không được thế hoặc được thế,

C_{2-3} alkynyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkylsulfinyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là metylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metylsulfonyl, C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropylmetyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là tetrahydrofuranyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-6} xycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{3-6} heteroxycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metoxyetoxy, (C_{3-6})xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropylmetoxy, (C_{3-6})heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là tetrahydrofuranylmetoxy, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyloxy không được thế hoặc được thế, thienyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là pyridyl không được thế, oxazol không được thế hoặc được thế, thiazol không được thế hoặc được thế, isoxazol không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, trong đó được thế tùy ý ở vị trí R6 tốt hơn là được chọn từ flo, clo, brom, metyl, metoxy và xyano,

hoặc

(i) R6 được tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, C_{1-3} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3}) alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkyl,

trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

hoặc

(ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

R7 được chọn từ H, halogen, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl,

C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, và C_{1-3} alkylsulfinyl, trong đó mỗi nửa alkyl hoặc alkoxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, tốt hơn là với halogen hoặc C_{1-3} alkoxy, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, xyano và metoxy, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, flo, clo, brom và iodo, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và metoxy,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzooxadiazol, 1,3-benzothiazol, 1,3-benzoxazol mà có thể không được thế, có thể được hydro hóa một phần và được thế bằng oxo, 1,3-benzodioxol có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl, 2,3-dihydrobenzothiophen, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo, và 1,3-dihydro-2-benzofuran, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ oxo, flo và metyl, tốt hơn là với một nhóm oxo,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano, xyanometyl, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R8, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, trong đó mỗi alkyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo, clo, brom, iodo và C_{1-3} alkoxy,

R12 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, flo, clo, brom, và iodo, trong đó mỗi alkyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo, clo, brom, iodo và C_{1-3} alkoxy,

trong đó mỗi R6 là hydro, và X1 là N, thì tốt hơn là R5 khác với hydro và cụ thể tốt hơn là iodo,

trong đó, theo phương án ưu tiên, ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro, và tốt hơn là ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 cũng khác với alkyl không được thế,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng

Theo một phương án nữa liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S, hoặc O, tốt hơn là NH,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-2} alkyl không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metyl hoặc triflometyl, C_{1-2} alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkyloxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkylsulfinyl tốt hơn là metylsulfinyl, và C_{1-2} alkylsulfonyl tốt hơn là metylsulfonyl, trong đó tốt hơn là R5 được chọn từ hydro, metyl,flo, clo, brom, và iodo, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metyl, etyl, isopropyl, hoặc triflometyl, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl, (C_{1-3}) alkylsulfinyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metylsulfinyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metylsulfonyl, C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropylmetyl, C_{3-6} heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-6} xycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{3-6} heteroxycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là metoxy, etoxy, flometoxy, và floetoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3}) alkoxy không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metoxyetoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropylmetoxy, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, phenyloxy không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkylsulfonyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzylsulfonyl, phenyl(C_{1-3})alkylsulfinyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là

benzylsulfinyl, thienyl không được thế hoặc được thế, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol, và trong đó mỗi nhóm thế tùy ý ở vị trí R6 tốt hơn là được chọn từ flo, clo, metyl không được thế hoặc flo hóa, metoxy không được thế hoặc flo hóa, hydroxy, và xyano,

với điều kiện R6 là hydro, và X1 là N, thì R5 tốt hơn khác với hydro và tốt hơn là iodo,

hoặc

(i) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, hydroxy, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen tốt hơn là flo, và metoxy,

hoặc

(ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 được gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là mono-, di-, hoặc triflometyl, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là mono-, di- hoặc triflometoxy và mono-, di-, và trifloetoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, metylsulfinyl, metylsulfonyl, metylsulfinyl flo hóa, metylsulfonyl flo hóa, C_{5-6} heteroaryl được thế hoặc không được thế, C_{5-6} heteroaryloxy được thế hoặc không được thế, và C_{5-6} heteroarylmetoxy, trong đó tốt hơn là heteroaryl được chọn từ pyridyl, oxazol và isoxazol, và trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, metyl không được thế hoặc flo hóa, metoxy không được thế hoặc flo hóa, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy,

flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, xyano, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn là hydro, flo, clo, hoặc brom,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzoxazol có thể không được thế hoặc có thể được hydro hóa một phần và được thế bằng oxo (để tạo ra 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol) và 1,3-benzodioxol, được thế tùy ý bằng một hoặc hai flo,

hoặc R9 tạo thành cùng với R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzothiazol, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol, 2,3-dihydro-1-benzothiophen, được thế tùy ý bằng một hoặc hai oxo (tốt hơn là được thế bằng hai oxo để tạo ra 1,1-dioxo-2,3-dihydro-1-benzothiophen), 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran, được thế tùy ý bằng metyl để tạo ra 1-metyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran, và 1,3-benzodioxol, được thế tùy ý bằng một hoặc hai flo,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, halo(C_{1-3})alkyl, tốt hơn là flo(C_{1-3})alkyl, cụ thể là triflometyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} alkyloxy, halo(C_{1-3}) alkyloxy, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, xyclopropylxyano, xyanometyl, xyanoetyl, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, trong đó mỗi alkyl, xyclopropyl, alkoxy, alkenyl hoặc alkynyl ở vị trí R10, trừ khi có quy định khác, có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo, clo, xyano, hydroxy, C_{1-3} alkoxy tốt hơn là metoxy, halo C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, trong đó mỗi alkyl và alkoxy cũng có thể được thế bằng xyclopropyl, mà có thể được thế tùy ý như được xác định ở trên, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là metyl flo hóa như triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl, và xyano, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo hoặc brom,

R12, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3}) alkoxy tốt

hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, và xyano và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo, hoặc brom.

trong đó, theo mỗi phương án ưu tiên, ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro, và tốt hơn nữa là ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 là cũng khác với alkyl không được thế,

và trong đó theo một phương án ưu tiên khác, ít nhất một trong số R5, R6 và R7, nếu có, khác với hydro, và trong đó theo một phương án ưu tiên, nếu X1 là N, thì X2 là NH,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng

Theo một phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH hoặc O, tốt hơn là NH,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-2} alkyl không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metyl hoặc triflometyl, C_{1-2} alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkyloxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkylsulfinyl tốt hơn là metylsulfinyl, và C_{1-2} alkylsulfonyl tốt hơn là metylsulfonyl, tốt hơn là hydro, metyl hoặc iodo, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metyl, etyl, isopropyl, hoặc triflometyl, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl, (C_{1-3}) alkylsulfinyl tốt hơn là metylsulfinyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl tốt hơn là metylsulfonyl, C_{3-6} xycloalkyl tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl tốt hơn là xyclopropylmetyl, C_{3-6} heteroxycloalkyl, C_{3-6} xycloalkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkoxy, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là metoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3}) alkoxy không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metoxyetoxy, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là xyclopropylmetoxy, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, phenyloxy không được thế hoặc được thế, thienyl không được thế hoặc được thế, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol, và trong đó mỗi nhóm thế tùy ý ở vị trí R6 tốt

hơn là được chọn từ flo, clo, metyl, metoxy, và xyano,

với điều kiện là R6 là hydro, và X1 là N, thì tốt hơn là R5 khác với hydro và tốt hơn là iodo,

hoặc

(i) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo và metoxy,

hoặc

(ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là triflometoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, metylsulfinyl, và metylsulfonyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, xyano, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn là hydro, flo, clo, hoặc brom,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzooxadiazol, 1,3-benzoxazol mà chúng có thể không được thế hoặc có thể được hydro hóa một phần và được thế bằng oxo (để tạo ra 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol) và 1,3-benzodioxol, mà chúng được thế tùy chọn bằng một hoặc hai flo,

hoặc R9 tạo thành cùng với R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi

được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzooxadiazol, 1,3-benzothiazol, 2,3-dihydro-1-benzothiophen, mà chúng được thế bằng một hoặc hai oxo (tốt hơn là được thế bằng hai oxo để tạo ra 1,1-dioxo-2,3-dihydro-1-benzothiophen), 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran, và 1,3-benzodioxol, mà chúng được thế tùy ý bằng một hoặc hai flo,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, halo(C_{1-3})alkyl, tốt hơn là flo(C_{1-3})alkyl, cụ thể là triflometyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} alkyloxy, halo(C_{1-3}) alkyloxy, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, xyanometyl, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl, và xyano, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo hoặc brom,

R12 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3}) alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, và xyano và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo, hoặc brom.

trong đó, theo phương án ưu tiên, ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro, và tốt hơn nữa là ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 cũng khác với alkyl không được thế,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây, nếu X2 là O, thì X1 là C(R7).

Theo một phương án nữa liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O với điều kiện nếu X1 là N, thì tốt hơn là X2 cũng là N,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R5 được chọn từ hydro, metyl, flo, clo và brom,

hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, halogen, xyano, nitro, azido, C_{1-3} alkyl, C_{1-3}alkylsulfinyl tốt hơn là metylsulfinyl, C_{1-3}alkylsulfonyl tốt hơn là metylsulfonyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropyloxy, C_{1-3} alkoxy tốt hơn là metoxy hoặc etoxy, phenyl, phenyloxy, benzyl, phenyl(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là benzyloxy, benzylsulfinyl, benzylsulfonyl, tetrahydrofuranyl, và heteroaryl 5-6 cạnh, tốt hơn là được chọn từ thienyl, pyridyl, oxazol, và isoxazol, và trong đó mỗi nhóm alkyl, alkoxy, xyclopropyl, tetrahydrofuranyl, phenyl hoặc heteroaryl có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng các nhóm thế được chọn từ flo, clo, hydroxy, C_{1-2} alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkoxy không được thế hoặc flo hóa, và xyano,

hoặc

(i) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, hydroxy, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, tốt hơn là flo, và metoxy,

hoặc

(ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

R7 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là mono-, di-, và triflometyl, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là mono-, di-, và triflometoxy hoặc mono-, di-, và trifloetoxy, metylsulfinyl không được thế hoặc flo hóa, metylsulfonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{5-6} heteroaryl, C_{5-6} heteroaryloxy, C_{5-6} heteroarylmetyl và C_{5-6} heteroarylmetoxy, trong đó tốt hơn là heteroaryl (trong mỗi lần xuất hiện ở vị trí R7) được chọn từ pyridyl, oxazol và isoxazol, và trong đó heteroaryl là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, xyano, metyl không được thế hoặc flo hóa, và metoxy không được thế hoặc flo hóa, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flometoxy, và C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là flometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, flo, clo, metoxy, flurometoxy, metyl và flometyl,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzoxazol có thể không được thế hoặc có thể được hydro hóa một phần và được thế bằng oxo (để tạo ra 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol) và 1,3-benzodioxol, mà chúng được thế bằng một hoặc hai flo,

hoặc R9 tạo thành cùng với R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzothiazol, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol, 2,3-dihydro-1-benzothiophen, mà chúng được thế bằng một hoặc hai oxo (tốt hơn là được thế bằng hai oxo để tạo ra 1,1-dioxo-2,3-dihydro-1-benzothiophen), 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran, mà chúng được thế tùy ý bằng metyl để tạo ra 1-metyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran, và 1,3-benzodioxol, mà chúng được thế tùy ý bằng một hoặc hai flo,

R10 được chọn từ hydro, halogen, xyano, azido, pentaflosulfanyl, nitơ, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} alkyloxy, C_{1-3} alkylcacbonyl tốt hơn là axetyl, C_{3-6}xycloalkyl tốt hơn là xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyloxy tốt hơn là xycloalkyloxy, C_{3-6}hetero xycloalkyl, C_{3-6}heteroxycloalkyloxy, trong đó mỗi xycloalkyl được chọn tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo, xyano, C_{1-2}alkoxy không được thế hoặc flo hóa, và C_{1-2}alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, và trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl hoặc alkynyl ở vị trí R10 có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ xyclopropyl, halogen tốt hơn là flo, xyano, hydroxy, C_{1-3} alkoxy, halo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, và C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là flometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flometoxy, và xyano,

R12, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy, trong đó tốt hơn là, R12 là hydro hoặc flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

trong đó, theo một phương án ưu tiên, ít nhất một, tốt hơn nữa là hai trong số R8, R10 và R11 khác với hydro, và tốt hơn nữa là ít nhất một trong số R8, R10 và R11 cũng khác với alkyl không được thế,

và trong đó theo phương án được ưu tiên khác, ít nhất một trong số R5, R6 và R7, nếu có, khác với hydro,

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O, tốt hơn là NH hoặc O,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, amino, nitro, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, triflometyl, etenyl, etynyl, propargyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, xyclopropyloxy, xyclopropylmetyl, metoxy, etoxy, propoxy, metoxyetoxy, etoxymetoxy, xyclopropylmetoxy, oxetanyl, oxetanylmetoxy, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranylmetoxy, phenyl, benzyloxy, phenyloxy, benzylsulfinyl, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol, trong đó mỗi phenyl, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol và isoxazol có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần, tốt hơn là bằng nhóm thế được chọn từ halogen, metoxy, và metyl, và trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy có thể được thế một hoặc nhiều lần bằng halogen tốt hơn là flo, metoxy, flometoxy, và hydroxy,

hoặc R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, xyclohexyl, và xyclopentyl, mỗi trong số đó có thể không được thế hoặc được thế thêm một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen, hydroxy, metyl không được thế hoặc flo hóa, và metoxy không được thế hoặc flo hóa,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, metylsulfinyl, metylsulfonyl, metoxy, flometoxy, floetoxy, metyl, flometyl, và floetyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, flometoxy, xyano, metyl, và flometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, flo và clo và tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol và 1,3-benzodioxol, mà chúng được thế tùy ý bằng hai flo,

hoặc R9 tạo thành cùng với R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol, 2,3-dihydro-1-benzothiophen, mà chúng được thế bằng một hoặc hai oxo (tốt hơn là được thế bằng hai oxo để tạo ra 1,1-dioxo-2,3-dihydro-1-benzothiophen), và 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran metyl hóa tùy ý,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, etenyl, n-propenyl, isopropenyl, etynyl, propargyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, metoxy, etoxy, propoxy, flo(C_{1-3})alkoxy C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{2-3})alkenyl, C_{1-3}alkoxy(C_{2-3})alkynyl, C_{1-3}alkoxycacbonyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-3}alkylcacbonyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-3} alkylcacbonyl(C_{1-3})alkyloxy, xyano, axetyl, azido, nitro, pentaflosulfanyl, xyclopropyl, xyclopropyloxy, xyclopropylmetoxy, và C_{1-3}alkoxycacbonyl bao gồm metoxycacbonyl, trong đó mỗi nhóm nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy ở vị trí R10 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen tốt hơn là flo, xyano và/hoặc hydroxy, và trong đó xyclopropyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ xyano, C_{1-2} alkoxy flo hóa tùy ý và C_{1-2}alkoxycacbonyl flo hóa tùy ý, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, xyano, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy,

R12, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, và brom, và tốt hơn là hydro hoặc flo.

trong đó, theo một phương án ưu tiên, ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11, tốt hơn nữa là ít nhất một hoặc ít nhất hai, tốt nhất là tất cả R8, R10 và R11, khác với hydro và ít nhất một, tốt hơn là ít nhất hai trong số R8, R10 và R11, tốt hơn là cũng khác với alkyl không được thế,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng

Theo một phương án nữa liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O, tốt hơn là NH hoặc O,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, azido, nitro, metyl, etyl, isopropyl, triflometyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, metoxy, phenyl, benzyloxy, phenylsulfinyl, benzylsulfinyl, thiophen-2-yl, và thiophen-3-yl, trong đó mỗi nhóm alkyl và alkoxy ở vị trí R6 có thể được thế một hoặc nhiều lần với flo, metoxy, xyano và hydroxy,

hoặc R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, xyclohexyl, và xyclopentyl, mỗi trong số đó có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ metyl, metyl flo hóa, metoxy, metoxy flo hóa và flo,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, xyano, metyl, etyl, metylsulfonyl, metylsulfinyl, metoxy, etoxy, mono-, di-, và triflometoxy, mono-, di-, và trifloetoxy, mono-, di-, và triflometyl, mono-, di-, và trifloetyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, xyano, và mono-, di-, và triflometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzodioxol, hoặc 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

hoặc R9 tạo thành cùng với R10 và mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol, 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran, và 1-metyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, etyl, propyl, etenyl, propenyl, etynyl, propargyl, metoxy, etoxy, propyloxy, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, flo(C_{1-3})alkyl bao gồm triflometyl, C_{1-3}alkoxy flo hóa và/hoặc hydro hóa tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa tốt hơn là metoxypropyl, etoxyetyl, và flometoxymetyl, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa tốt hơn là flometoxyetoxy, C_{1-2}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa tốt hơn là metoxypropenyl và etoxyetenyl, C_{1-2}alkoxyxyclopropyl, C_{1-2}alkoxycacbonylxyclopropyl,

xyclopropyl(C_{1-2})alkoxy, axetyl, azido, và pentaflosulfanyl, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây, và trong đó, theo phương án ưu tiên, R8 và R10 cả hai không phải là hydro,

R11 được chọn từ hydro, flo, flometyl, clo, metoxy và flometoxy,

R12, nếu có, được chọn từ hydro và flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng,

trong đó, theo một phương án ưu tiên, nếu R9 không tạo thành vòng với R8, thì R10 khác với hydro.

Một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O, tốt hơn là NH hoặc O, tốt hơn là NH,

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ flo, brom, clo, nitro, azido, xyano, metyl, flometyl, etyl, floetyl, isopropyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylmetoxy, metoxy, etoxy, flometoxy, floetoxy, metylsulfinyl, metylsulfonyl, benzyloxy, thienyl, và tốt hơn là clo,

R7 được chọn từ hydro, metoxy, flo, clo, brom, xyano, flometoxy, floetoxy, và mono-, di- và triflometyl,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, azido, metyl, etyl, propyl, etenyl, propenyl, etynyl, propargyl, mono-, di-, và triflometyl, xyclopropylmetoxy, xyclopropyletoxy, metoxyxyclopropyl, etoxyxyclopropyl, metoxycacbonylxyclopropyl, etoxycacbonylxyclopropyl, mono-, di- và triflometoxy, mono-, di-, và trifloetoxy, etoxymetyl, metoxyetyl, etoxyetyl, metoxypropyl, floetoxymetyl, flometoxyetyl, floetoxyetyl, flometoxypropyl, etoxymetoxy, metoxyetoxy, metoxypropoxy, floetoxymetoxy, flometoxyetoxy, flometoxypropoxy, metoxyetenyl, metoxypropenyl, flometoxyetenyl, flometoxyetenyl, etynyl, propargyl, và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, flometyl, metoxy, và flometoxy,

R12, nếu có, là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro

trong đó, theo một phương án ưu tiên, ít nhất một trong số R8, và R11 khác với hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng

Theo một phương án ưu tiên liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

X1 là N, hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O, tốt hơn là NH,

R4 và R5 đều là hydro,

R6 là metoxy, clo hoặc brom, tốt hơn là clo,

R7 là hydro, metoxy, floor triflometyl,

X3 là N hoặc C(R12),

R9 tạo thành cùng với R8 và vòng phenyl mà R8 và R9 gắn vào 2,1,3-benzothiadiazol, 1,3-benzodioxol, hoặc 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

R10 là hydro hoặc flo,

R11 được chọn từ hydro, flo, xyano và metoxy, và tốt hơn là hydro,

R12, nếu có, là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án ưu tiên liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O,

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, azido, metyl, etyl, isopropyl, flometyl, xyclopropyl, metoxy, flometoxy, metylsulfinyl, metylsulfonyl, thien-2-yl, thien-3-yl, và benzyloxy và tốt hơn là clo hoặc brom,

R7 được chọn từ hydro, metoxy, flo, clo, brom, xyano, mono-, di-, và triflometyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, và flo(C_{1-2})alkoxy,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ flo và metoxy,

R9 là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, azido, xyano, xyanometyl, xyanoetyl,

xyanometoxy, xyclopropyl(C_{1-2})alkyl, xyclopropyl(C_{1-2})alkoxy, C_{1-2}alkoxyxyclopropyl, C_{1-2}alkoxycacbonylxyclopropyl, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metyl, etyl và flometyl, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metoxy, diflometoxy, difloetoxy và trifloetoxy, C_{2-3} alkenyl không được thế hoặc flo hóa, C_{2-3} alkynyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metoxypropyl, etoxyetyl, và flometoxymetyl, C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metoxyetoxy và flometoxyetoxy, C_{1-3} alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metoxypropenyl, etoxyetenyl và flometoxypropenyl, và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo và metoxy,

R12, nếu có, là hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án nữa liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH hoặc O,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, metyl, etyl, isopropyl, triflometyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, metoxy, etoxy, metoxyetoxy, xyclopropylmetoxy, phenyl, benzyloxy, phenyloxy, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol,

hoặc R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, và xyclopentyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, diflometoxy, triflometoxy, metyl, diflometyl, và triflometyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, metyl, và triflometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, flo và clo và tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzooxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-

1,3-benzoxazol và 1,3-benzodioxol, mà chúng được thế tùy ý bằng hai flo,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, etynyl, propargyl, flo(C_{1-2})alkyl tốt hơn là triflometyl, metoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, xyanometyl, axetyl, azido, pentaflosulfanyl, và metoxycacbonyl, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, và metoxy,

R12 được chọn từ hydro, flo, clo, hoặc brom.

trong đó, theo phương án ưu tiên, ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro và alkyl không được thế,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án nữa liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH hoặc O,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, azido, metyl, isopropyl, triflometyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, metoxy, phenyl, benzyloxy, thiophen-2-yl, và thiophen-3-yl,

hoặc R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, và xyclopentyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, và triflometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzooxadiazol, 1,3-benzodioxol, hoặc 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, etynyl, propargyl, metoxy, xyano, xyanometyl, triflometyl, flo(C_{1-2})alkoxy, axetyl, azido, và pentaflosulfanyl, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây, và trong đó, theo phương án ưu tiên, R8 và R10 đều không phải là hydro,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R12 được chọn từ hydro, và flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng

Theo một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH hoặc O, tốt hơn là NH,

R4 và R5 đều là hydro,

R6 là brom hoặc clo, tốt hơn là clo,

R7 là hydro, metoxy, flo hoặc triflometyl,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R9 là hydro của flo, tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, triflometyl, difloetoxy, trifloetoxy, và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R12 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

trong đó, theo phương án ưu tiên, ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án nữa liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

X1 là N, hoặc C(R7),

X2 là NH hoặc O, tốt hơn là NH,

R4 và R5 đều là hydro,

R6 là clo hoặc brom, tốt hơn là clo,

R7 là hydro, metoxy, flo hoặc triflometyl,

X3 là N hoặc C(R12),

R9 tạo thành cùng với R8 và vòng phenyl mà R8 và R9 được gắn 2,1,3-benzothiadiazol hoặc 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

R10 là hydro, hoặc flo,

R11 được chọn từ hydro, flo và metoxy,

R12 là hydro hoặc flo tốt hơn là hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án ưu tiên liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH,

R4 và R5 đều là hydro,

R6 là clo hoặc brom, tốt hơn là clo,

R7 là hydro, metoxy, flo hoặc triflometyl,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ flo và metoxy,

R9 là hydro,

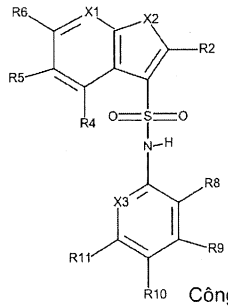
R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, triflometyl, difloetoxy, trifloetoxy, và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo và metoxy,

R12 là hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án của sáng chế liên quan đến các hợp chất có công thức chung I-2,



Công thức I-2

trong đó

R2 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo và metoxy, tốt hơn là từ hydro và flo, và trong đó R4, R5, R6, R7 nếu có, R8, R9, R10, R11, X1, X2, và X3 như được mô tả cho các hợp chất có công thức I nêu trên.

Một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức I-2,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O, tốt hơn là NH hoặc O, tốt hơn nữa là NH,

R2 là hydro hoặc flo,

R4 là hydro hoặc flo,

R5 được chọn từ hydro và halogen,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, nitro, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylmetoxy, benzyloxy, benzylsulfinyl, thienyl và pyridyl, và tốt hơn là clo hoặc brom,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, xyano, metyl, metoxy, flometyl, flometoxy, metylsulfinyl và metylsulfonyl,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, xyano, metoxy và flometoxy,

R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, azido, xyano, oxetanyl, xyano(C_{1-2})alkyl, xyano(C_{1-2})alkoxy, xyclopropyl(C_{1-2})alkyl, xyclobutyl(C_{1-2})alkyl, xyclopropyl(C_{1-2})alkoxy, C_{1-2}alkoxyxyclopropyl flo hóa tùy ý, C_{1-2}alkoxycacbonylxyclopropyl flo hóa tùy ý, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metyl, etyl và flometyl, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metoxy, diflometoxy, difloetoxy và trifloetoxy, C_{2-3} alkenyl không được thế hoặc flo hóa, C_{2-3} alkynyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metoxypropyl, etoxyetyl, và flometoxymetyl, C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metoxyetoxy và flometoxyetoxy, C_{1-3} alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metoxypropenyl, etoxyetenyl và flometoxypropenyl, và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, metoxy, flometoxy và flometyl.

R12, nếu có, là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro

trong đó, theo một phương án ưu tiên, ít nhất một trong R8 và R11 khác với hydro,

trong đó, theo một phương án ưu tiên khác, R6 không phải là hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên liên quan đến các hợp chất có công thức I-2,

trong đó

X1 là N, hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O, tốt hơn là NH,

R2 là hydro,

R4 được chọn từ hydro và flo,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, và brom,

R6 được chọn từ halogen, azido, xyano, benzyloxy, thienyl tốt hơn là thien-2-yl, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là isopropyl và flometyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylmetoxy, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxy, flometoxy và floetoxy, metylsulfinyl và metylsulfonyl, trong đó R6 tốt hơn là clo hoặc brom,

R7 được chọn từ hydro, flo, brom, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy, flometoxy, floetoxy, metylsulfinyl và metylsulfonyl,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ hydro, flo, metoxy và flometoxy, và tốt hơn là flo hoặc metoxy,

R9 được chọn từ hydro, flo và metoxy và tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, nitro, pentaflosulfanyl, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, xyclopropyl, xyclopropylmetoxy và xyclopropyletoxy, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl và alkoxy ở vị trí R10 có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, xyano, C_{1-3}alkyloxy và flo(C_{1-3})alkyloxy, và trong đó mỗi xycloalkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng gốc được chọn từ flo, metyl, C_{1-2} alkoxy, C_{1-2} alkoxycacbonyl và xyano,

R11 được chọn từ hydro, flo, metyl, flometyl, metoxy, và flometoxy,

R12, nếu có, là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

trong đó theo một phương án ưu tiên, nếu X1 là N, thì X2 cũng là N, và

trong đó theo một phương án ưu tiên khác, ít nhất một trong số R8 và R11 khác với hydro.

Một phương án ưu tiên liên quan đến các hợp chất có công thức I-2,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH,

R2, R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, azido, isopropyl, xyclopropyl, metoxy, flometyl, fluormetoxy, metylsulfonyl, metylsulfinyl và benzyloxy và tốt hơn là clo hoặc brom,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, xyano, metyl, etyl, flometyl, floetyl,

metoxy, flometoxy, floetoxy, metylsulfinyl và metylsulfonyl,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ flo và metoxy,

R9 là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, xyanoetoxy, metyl, etyl, propyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropyletyl, metoxymetyl, metoxyetyl, metoxypropyl, etoxymetyl, etoxyetyl, metoxy, etoxy, propoxy, xyclopropylmetoxy, xyclopropyletoxy, metoxymetoxy, metoxyetoxy, metoxypropoxy, etoxymetoxy, etoxyetoxy, propoxymetoxy, etenyl, propenyl, metoxyetenyl, metoxypropenyl, etynyl, propynyl, metoxycacbonyletyl, etoxycacbonyletyl, metoxycacbonyletenyl, etoxycacbonyletenyl, và pentaflosulfanyl, trong đó mỗi nhóm alkyl hoặc alkoxy ở vị trí R10 có thể được flo hóa và/hoặc hydro hóa, tốt hơn là flo hóa, một hoặc nhiều lần, và trong đó mỗi nhóm xyclopropyl có thể được thế bằng nhóm thế được chọn từ flo, C_{1-2} alkoxy và C_{1-2} alkoxycacbonyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, flometyl, metoxy và flometoxy,

R12, nếu có, là hydro hoặc flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức I hoặc I-2, trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O và tốt hơn là NH,

X3 là N hoặc CR12,

R2, nếu có, R4, R5 và R9 đều là hydro,

R6 được chọn từ halogen, xyano, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyl, và C_{3-6}heteroxycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyloxy, mỗi trong số đó có thể được thế bằng gốc được chọn từ flo và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa,

R7 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyl, và C_{3-6}heteroxycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyloxy, mỗi trong số đó có thể được thế bằng gốc được chọn từ flo và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa,

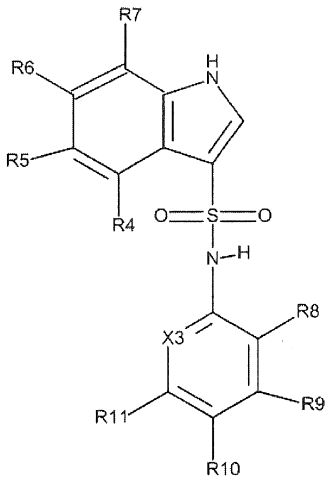
R8 được chọn từ flo, metoxy và flometoxy, tốt hơn là từ flo và metoxy,

R10 được chọn từ halogen, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkyl, C_{2-3}alkenyl C_{2-3}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyl, và C_{3-6}heteroxycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyloxy, mỗi trong số đó có thể được thế bằng gốc được chọn từ flo, xyano và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa,

R11 được chọn từ hydro, flo, metoxy và flometoxy, tốt hơn là từ flo và metoxy,

và R12, nếu có được chọn từ hydro, flo, flometyl, metoxy và flometoxy.

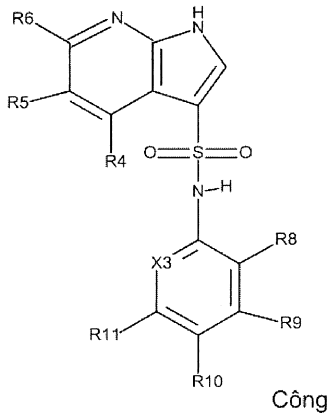
Một phương án của sáng chế liên quan đến các hợp chất có công thức I, trong đó X1 là CR7 và X2 là NH, do đó có cấu trúc của công thức II



Công thức II

trong đó R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, nếu có, và X3 như như được mô tả theo đối với Công thức I ở tài liệu này và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

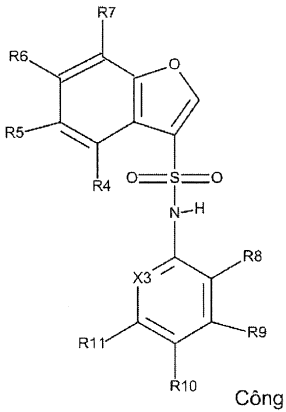
Một phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức I, trong đó X1 là N và X2 là NH, do đó có cấu trúc của công thức III



Công thức III

trong đó R4, R5, R6, R8, R9, R10, R11, R12, nếu có, và X3 như như được mô tả theo đối với Công thức I ở tài liệu này và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

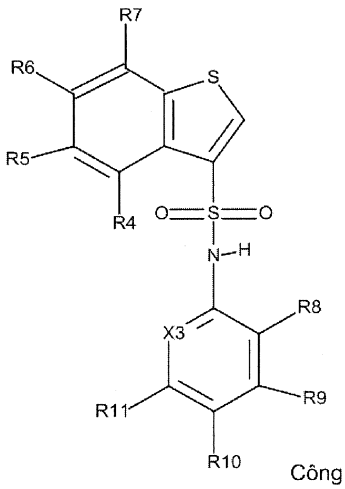
Một phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức I, trong đó X2 là O và X1 là C(R7), do đó có cấu trúc của công thức IV



Công thức IV

trong đó R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, nếu có, và X3 như như được mô tả theo đối với Công thức I ở tài liệu này và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức I, trong đó X2 là S và X1 là C(R7), do đó có cấu trúc của công thức V



Công thức V

trong đó R4, R5, R6, R7, R8, R9, R10, R11, R12, nếu có, và X3 như như được mô tả theo đối với công thức I ở tài liệu này và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Cần phải hiểu rằng trong bất kỳ định nghĩa nào về các nhóm thế của các hợp chất

có công thức II, III, IV và V, có khả năng tham chiếu đến R7 chỉ áp dụng cho các hợp chất có công thức II, IV và V, trong khi các sự thay thế khác áp dụng cho các hợp chất có công thức III cũng vậy.

Theo một phương án của các hợp chất có công thức I, II, III, IV và V, X3 là C(R12).

Theo một phương án của các hợp chất có công thức I, II, III IV và V, X3 là N.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức III, ít nhất một trong số R4, R5 và R6 khác với hydro, cụ thể ít nhất một trong R5 và R6 khác với hydro.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức III, nếu R6 là hydro, thì R5 là halogen; theo một phương án cụ thể, R5 là iodo.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức I, II, IV và/hoặc V, ít nhất một trong số R5, R6 và R7 khác với hydro.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức I, II, III, IV và/hoặc V, nếu R6 là hydro, thì R7 khác với hydro, và tốt hơn là được chọn từ flo, clo, brom, xyano, metoxy, C_{1-2}alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkoxy không được thế hoặc flo hóa, metylsulfonyl không được thế hoặc flo hóa, và metylsulfinyl không được thế hoặc flo hóa, và tốt hơn là được chọn từ flo, clo, brom, metyl, metoxy, flometyl, flometoxy, floetoxy, metylsulfonyl và metylsulfinyl.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức I, II, III, IV và V, nếu R10 là hydro, thì R8 và R11 đều khác với hydro.

Một phương án nữa liên quan đến các hợp chất có công thức II, III, IV hoặc V,

trong đó

X3 là N hoặc C(R12),

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, nitro, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, triflometyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, metoxy, etoxy, metoxymetoxy, metoxyetoxy, etoxymetoxy, xyclopropylmetoxy, phenyl, benzyloxy, phenyloxy, benzylsulfinyl, benzylsulfonyl, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol, trong đó mỗi nhóm alkyl và alkoxy ở vị trí R6 có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, xyano, và hydroxy và trong đó mỗi phenyl, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol và isoxazol có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần, tốt hơn là

bằng nhóm thế được chọn từ halogen, metoxy, flometoxy, metyl và flometyl, hoặc, trong các hợp chất có công thức II, IV hoặc V, đặc biệt trong các hợp chất có công thức II, R6 có thể tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, xycloxhexyl và xyclopentyl, mỗi nhóm trong số đó có thể không được thế hoặc được thế một hoặc nhiều lần được chọn từ metyl, metyl flo hóa, metoxy, metoxy flo hóa, hydroxy, clo và flo,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, metoxy, etoxy, metylsulfinyl, metylsulfonyl, metyl, etyl, flometyl, floetyl, và flo(C_{1-2})alkoxyR7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, flometyl và flometoxy, hoặc R8 tạo thành một hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, metyl, metoxy, flo và clo và tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol và 1,3-benzodioxol, mà chúng được chọn tùy ý bằng hai flo,

hoặc R9 tạo thành cùng với R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol, 1,1-dioxo-2,3-dihydro-1-benzothiophen, 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran mà chúng có thể bị metyl hóa tùy ý ở một vị trí,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3}alkenyl không được thế hoặc flo hóa bao gồm etenyl và propenyl, C_{1-3}alkynyl không được thế hoặc flo hóa bao gồm etynyl và propargyl, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa bao gồm metyl, etyl, isopropyl và triflometyl, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa bao gồm metoxy và flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, xyanometyl, xyanometoxy, xyclopropyl, xyclopropylmetoxy, xyclopropyletoxy, axetyl, azido, nitro, pentaflosulfanyl, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, tốt hơn là metoxypropyl và etoxyetyl, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, tốt hơn là metoxyetoxy và flometoxyetoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, tốt hơn là metoxypropenyl và etoxyetenyl, C_{1-3}alkoxy(C_{2-3})alkynyl không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, C_{1-3}alkoxycacbonyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa tốt hơn là etoxycacbonyletyl, và C_{1-3}alkoxycacbonyl(C_{1-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa tốt hơn là etoxycacbonyletenyl, trong đó mỗi nhóm xyclopropyl ở vị

trí R10 có thể không được thế hoặc được thế thêm bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ một flo, clo, xyano, C_{1-2}alkoxy flo hóa tùy ý và C_{1-2}alkoxycacbonylor flo hóa tùy ý, R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metyl không được thế hoặc flo hóa, và metoxy không được thế hoặc flo hóa,

R12, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, hoặc brom, và tốt hơn là hydro hoặc flo;

trong đó, theo một phương án ưu tiên, ít nhất một, tốt hơn là hai trong số R8, R10 và R11, khác với hydro và alkyl không được thế,

và trong đó theo một phương án tốt hơn là gốc ở vị trí R10 không được thế hoặc flo hóa,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức II, III IV và V, trong đó

X3 là N hoặc C(R12),

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom, R6 được chọn từ flo, clo, brom, azido, xyano, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, triflometyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, metoxy, phenyl, benzyloxy, thiophen-2-yl, và thiophen-3-yl, trong đó mỗi nhóm alkyl và alkoxy ở vị trí R6 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, xyclopropyl và metoxy, tốt hơn là với flo,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, xyano, metyl, etyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, flometyl, floetyl, metoxy, flometoxy, floetoxy, và flopropoxy,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, flometyl và flometoxy, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, 1,3-benzodioxol, hoặc 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

hoặc R9 tạo thành cùng với R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn 3-oxo- 2,3-dihydro-1H-isoindol, 1,1-dioxo-2,3-dihydro-1-benzothiophen, 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran và 1-metyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, etyl, propyl, etenyl,

propenyl, etynyl, propargyl, flo(C_{1-3}) alkyl tốt hơn là triflometyl, metoxy, etoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, axetyl, azido, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkoxy(C_{2-3})alkynyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkoxyxyclopropyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkoxycacbonylxyclopropyl không được thế hoặc flo hóa, và pentaflosulfanyl, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây, và trong đó, theo một phương án ưu tiên, R8 và R10 đều không phải là hydro,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, metyl flo hóa, và metoxy không được thế hoặc flo hóa,

R12, nếu có, được chọn từ hydro và flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án nữa liên quan đến các hợp chất có công thức II, III hoặc IV,

trong đó

X3 là N hoặc C(R12),

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, metyl, etyl, isopropyl, triflometyl, axetyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, metoxy, etoxy, metoxyetoxy, xyclopropylmetoxy, phenyl, benzyloxy, phenyloxy, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol,

hoặc R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, và xyclopentyl, R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, etoxy, metyl, triflometyl và flo(C_{1-2})alkoxy, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, metyl, và triflometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, flo và clo và tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzooxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol và 1,3-benzodioxol, mà chúng được chọn tùy ý với hai flo, R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, etynyl, propargyl, triflometyl, metoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, xyanometyl, axetyl, azido, pentaflosulfanyl, và metoxycacbonyl, hoặc R10 tạo

thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, và metoxy,

R12 được chọn từ hydro, flo, clo, hoặc brom.

trong đó, theo một phương án ưu tiên, ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro và alkyl không được thế,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức II, III và IV, trong đó

X3 là N hoặc C(R12),

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, azido, metyl, isopropyl, triflometyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, metoxy, phenyl, benzyloxy, thiophen-2-yl, và thiophen-3-yl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, và triflometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzooxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, 1,3-benzodioxol, hoặc 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, etynyl, triflometyl, metoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, xyanometyl, axetyl, azido, và pentaflosulfanyl, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây, và trong đó, theo một phương án ưu tiên, R8 và R10 đều không phải là hydro,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R12 được chọn từ hydro, và flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức II, III IV hoặc V,

trong đó

R4 và R5 đều là hydro,

R6 là metoxy, triflometyl, brom hoặc clo, tốt hơn là clo,

R7 là hydro, flo, metoxy, hoặc triflometyl,

X3 là C(R12),

R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng phenyl mà R8 và R9, hoặc R9 và

R10 gắn, 2,1,3-benzothiadiazol hoặc 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

R10 được chọn từ hydro và flo,

R11 được chọn từ hydro, flo và metoxy, và tốt hơn là hydro, và

R12, nếu có, là hydro hoặc flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức II, III hoặc IV,

trong đó

R4 và R5 đều là hydro,

R6 là brom hoặc clo, tốt hơn là clo,

R7 là hydro, flo, metoxy, hoặc triflometyl,

X3 là C(R12),

R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng phenyl mà R8 và R9, hoặc R9 và R10 gắn vào, 2,1,3-benzothiadiazol hoặc 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

R10 được chọn từ hydro và flo,

R11 được chọn từ hydro, flo và metoxy, và

R12 là hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên liên quan đến các hợp chất có công thức I,

trong đó

R4 và R5 đều là hydro,

R6 là clo hoặc brom, tốt hơn là clo,

R7 là hydro, flo, metoxy, hoặc triflometyl,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ flo, clo và metoxy,

R9 là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, triflometyl và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo và metoxy,

R12 là hydro

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên của sáng chế liên quan đến hợp chất có công thức II, III IV hoặc V, trong đó

X3 là N hoặc C(R12),

R4 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, metoxy, và C_{1-2} alkyl flo hóa, bao gồm triflometyl, tốt hơn là hydro, metyl, flo, clo, brom hoặc iodo, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metyl, etyl, isopropyl, diflometyl, difloetyl, trifloetyl và/ triflometyl, C_{2-3} alkenyl không được thế hoặc được thế, C_{2-3} alkynyl không được thế hoặc được thế, (C_{1-3})alkylsulfinyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là metylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là metylsulfonyl, C_{3-6} xycloalkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropylmetyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkyloxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là xyclopropylmetoxy, C_{3-6} heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-6} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyloxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là heteroxyclopropylmetoxy, C_{3-6} xycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{3-6} heteroxycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là metoxy, diflometoxy, triflometoxy, difloetoxy, trifloetoxy C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metoxyetoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là xyclopropylmetoxy, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyl, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, phenyloxy không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkylsulfonyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzylsulfonyl, phenyl(C_{1-3})alkylsulfinyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzylsulfinyl, thienyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, oxazol không được thế hoặc được thế, thiazol không được thế hoặc được thế, và isoxazol không được thế hoặc được thế, và trong đó mỗi phần tử thế tùy ý ở vị trí R6 tốt hơn là được chọn từ flo, clo, metyl không được thế hoặc flo hóa, metoxy không được thế hoặc flo hóa, hydroxy, và xyano,

với điều kiện là trong các hợp chất có công thức III, nếu R6 là hydro, thì ít nhất một trong số R5 và R7 khác với hydro, trong đó R5 tốt nhất là iodo,

hoặc

(i) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, hydroxy, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, tốt hơn là flo, và metoxy,

hoặc

(ii) R6 tạo thành cùng với R5 các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, 1,3-dioxolan mà chúng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

R7 được chọn hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là diflometyl hoặc triflometyl, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là diflometoxy, difloetoxy, trifloetoxy và triflometoxy, metylsulfinyl, metylsulfonyl, metylsulfinyl flo hóa, metylsulfonyl flo hóa, C_{3-6} xycloalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-6} heterocycoalkyl được thế hoặc không được thế, C_{3-6} xycloalkyloxy được thế hoặc không được thế, C_{3-6} heterocycoalkyloxy được thế hoặc không được thế, C_{5-6} heteroaryl được thế hoặc không được thế, C_{5-6} heteroaryloxy được thế hoặc không được thế, và C_{5-6} heteroarylmetoxy, trong đó tốt hơn là heteroaryl được chọn từ pyridyl, oxazol và isoxazol, và trong đó heteroaryl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, metyl không được thế hoặc flo hóa, metoxy không được thế hoặc flo hóa, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl,

R9 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn là hydro, metoxy, hoặc flo,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, halo(C_{1-3})alkyl, tốt hơn là flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} alkyloxy, halo(C_{1-3})alkyloxy tốt hơn là flo(C_{1-3})alkoxy, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, C_{1-3} alkylcacbonyl

không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl, xyclopropyl, xyclopropyloxy, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, trong đó tốt hơn là bất kỳ gốc xyclopropyl nào được thế bằng một nhóm được chọn từ flo, xyano, C_{1-3}alkoxy và C_{1-3}alkoxycacbonyl, và trong đó mỗi nhóm alkyl, alkoxy, alkenyl hoặc alkynyl ở vị trí có thể được thế thêm tùy ý với một hoặc nhiều nhóm thế chọn từ xyclopropyl, flo, clo, brom, iodo, xyano, hydroxy, halo(C_{1-3})alkoxy và C_{1-3} alkoxy, tốt hơn là với flo, metoxy, flometoxy hoặc floetoxy,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, xyano, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là flometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo, metoxy, flometoxy hoặc flometyl,

R12, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn nữa là hydro, flo, hoặc flometyl,

trong đó, theo một phương án ưu tiên, ít nhất một trong số R8, R10 và R11 khác với hydro, và tốt hơn là nữa là ít nhất một trong số R8, R10 và R11 cũng khác với alkyl không được thế,

và trong đó, tốt hơn là, trong các hợp chất có công thức II, ít nhất một trong số R5, R6 và R7, nếu có, không phải là hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên của sáng chế liên quan đến hợp chất có công thức II, III, IV, trong đó

X3 là N hoặc C(R12),

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, metoxy, axetyl, metoxycacbonyl và triflometyl, tốt hơn là hydro, metyl hoặc iodo, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metyl, etyl, isopropyl, hoặc triflometyl, C_{1-2} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, (C_{1-3})alkylsulfinyl tốt hơn là metylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl tốt hơn là metylsulfonyl, C_{3-6} xycloalkyl tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl tốt hơn là xyclopropylmetyl, C_{3-6} heteroxycloalkyl, C_{3-6} xycloalkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkoxy, C_{1-3} alkoxy không được

thế hoặc được thế tốt hơn là metoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metoxyetoxy, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là xyclopropylmetoxy, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, phenyloxy không được thế hoặc được thế, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol, và trong đó mỗi nhóm thế tùy ý ở vị trí R6 tốt hơn là được chọn từ flo, clo, metyl, metoxy, và xyano,

với điều kiện là trong các hợp chất có công thức III, nếu R6 là hydro, thì R5 khác với hydro, và tốt nhất là iodo,

hoặc

(i) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, không phenyl được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo và metoxy,

hoặc

(ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 được gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là triflometoxy, C_{1-2} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, metylsulfinyl, và metylsulfonyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl,

R9 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn là hydro flo, clo, hoặc brom,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, halo(C_{1-3})alkyl, tốt hơn là flo(C_{1-3})alkyl, cụ thể là triflometyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} alkyloxy, halo(C_{1-3}) alkyloxy, tốt

hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, xyanometyl, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl và xyano, và, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo hoặc brom,

R12 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo, hoặc brom,

trong đó, theo một phương án ưu tiên, ít nhất một trong R8, R9, R10 và R11 khác với hydro, và tốt hơn nữa là ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 cũng khác với alkyl không được thế,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên của sáng chế liên quan đến các hợp chất có công thức II, III IV hoặc V, trong đó

R4 là hydro hoặc flo, tốt hơn nữ là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, brom, clo, iodo và metyl,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, etyl, propyl tốt hơn là isopropyl, axetyl, xyano, nitro, azido, metylsulfonyl, metylsulfinyl, flo(C_{1-2})alkyl, metoxy, etoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-2}alkoxymetoxy, (C_{1-2})alkoxymetoxy flo hóa, (C_{1-2})alkoxymetyl flo hóa, phenyl, phenoxy, benzyloxy, benzylsulfinyl, pyrid-3-yl, thien-2-yl, thien-3-yl, xyclopropyl, xyclopropyloxy, xyclopropylmetyl, và xyclopropylmetoxy, trong đó mỗi phenyl, thienyl, pyridyl, và xyclopropyl có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng metoxy, flo và/hoặc clo, và trong đó tốt hơn là R6 không phải là hydro,

hoặc, trong các hợp chất có công thức II, R6 có thể tạo thành, cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vòng được chọn từ phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, và xyclohexyl không được thế hoặc được thế, và xyclopentyl không được thế hoặc được thế, trong đó bất kỳ phần tử thế nào như vậy của phenyl, pyridyl và xyclopentyl được chọn từ flo, clo, hydroxy, metoxy flo hóa hoặc không được thế và metyl flo hóa hoặc không được thế, trong đó tốt hơn là

vòng được chọn từ phenyl không được thế, pyridyl hoặc xyclopentyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, xyano, metyl, metoxy, metylsulfonyl, metylsulfinyl, flometyl, floetyl, flometoxy, floetoxy, và metyl hóa isoxazol tùy ý mà tốt hơn là 3,5-dimetyl-1,2-oxazol,

X3 là N hoặc C(R12), và tốt hơn là C(R12),

R8 được chọn từ hydro, metoxy, flometoxy, xyano, clo và flo, và tốt hơn là flo, metoxy hoặc flometoxy,

R9 được chọn từ hydro, metoxy, và flo,

R10 được chọn từ hydro, etenyl, propenyl, etynyl, propargyl, xyano, xyanometyl, axetyl, flo, clo, brom, iodo, azido, nitro, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metyl và triflometyl, hydroxy(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là hydroxyetoxy, xyano(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là xyanometoxy, xyclopropyl(C_{1-2})alkyl, xyclopropyl(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là xyclopropylmetoxy, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là difloetoxy và trifloetoxy, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxypropyl và etoxyetyl, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxyetoxy và flometoxyetoxy, C_{1-2}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxypropenyl, C_{1-2}alkoxy (C_{2-3})alkynyl không được thế hoặc flo hóa, và pentaflosulfanyl, C_{1-2}alkoxyxyclopropyl và C_{1-2}alkoxycacbonylxyclopropyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, xyano, flometyl, metoxy và flometoxy,

R12 là hydro hoặc flo,

và trong đó ít nhất một, tốt hơn là ít nhất hai trong số R8, R10 và R11 khác với hydro

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên của sáng chế liên quan đến các hợp chất có công thức II, III hoặc IV, trong đó

R4 là hydro hoặc flo, tốt hơn nữa là hydro,

R5 là hydro, iodo, hoặc metyl,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, etyl, isopropyl, axetyl, triflometyl, metoxy, etoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, (C_{1-2})alkoxymetoxy, xyanometylsulfonyl, phenyl, phenoxy, benzyloxy, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-thienyl, 3-thienyl, xyclopropyl, xyclopropyloxy, và xyclopropylmetoxy,

hoặc R6 tạo thành, cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn

vòng được chọn từ phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, và xyclopentyl không được thế hoặc được thế, trong đó bất kỳ phần tử thế nào được chọn từ flo, metoxy và metyl, trong đó tốt hơn là vòng được chọn từ phenyl không được thế, pyridyl hoặc xyclopentyl,

và trong đó trong Công thức II, nếu R6 là hydro, thì R5 là iodo,

R7 được chọn từ hydro, metyl, metoxy, triflometyl, flo, clo và brom,

X3 là N hoặc C(R12), và tốt hơn là C(R12),

R8 được chọn từ hydro, metoxy, xyano, clo và flo,

R9 được chọn từ hydro và flo,

R10 được chọn từ hydro, etynyl, xyano, xyanometyl, axetyl, flo, clo, brom, iodo, azido, nitro, triflometyl, difloetoxy, trifloetoxy, và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R12 là hydro hoặc flo

và trong đó ít nhất một trong R8, R9, R10 và R11 khác với hydro

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên của sáng chế liên quan đến hợp chất có công thức II, III IV hoặc V, cụ thể tốt hơn là của công thức II hoặc III, trong đó

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom, và tốt hơn là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, metyl, etyl, propyl tốt hơn là isopropyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, xyclopropyloxy, benzyloxy, thienyl, metoxy, etoxy, flo(C_{1-3})alkoxy và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl,

R7 được chọn từ hydro, metoxy, flo, clo, brom, xyano, metylsulfinyl, metylsulfonyl, C_{1-3}alkoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3}alkyl và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl,

hoặc, trong các hợp chất có công thức II, R6 và R7, cùng với các nguyên tử C tạo thành vòng mà chúng được gắn vào, có thể tạo thành một vòng được chọn từ phenyl, xyclopentyl và pyridyl, mỗi trong số đó có thể là không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, hydroxy, metoxy flo hóa hoặc không được thế và metyl flo hóa hoặc không được thế, trong đó tốt hơn là các vòng phenyl, xyclopentyl và xyclohexyl không được thế và trong đó tốt hơn là vòng pyroidyl không được thế hoặc được thế ở vị trí 8, X3 là -C(R12)- hoặc N,

R8 là hydro, flo, metoxy hoặc flometoxy, và tốt hơn là flo hoặc metoxy,

R9 là hydro,

R10 được chọn từ halogen, azido, nitro, xyano, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3} alkoxy, C_{3-5}xycloalkyl tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-5}xycloalkyloxy và pentaflosulfanyl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen tốt hơn là flo, xyano, xyclopropyl, C_{1-3}alkoxy, và floC_{1-3}alkoxy, và trong đó bất kỳ nhóm chức năng xycloalkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, xyano, không được thế hoặc flo hóa C_{1-3}alkoxy và không được thế hoặc flo hóa C_{1-3}alkoxycacbonyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, xyano, metoxy, flometoxy, và flometyl, và

R12 được chọn từ hydro và flo,

trong đó tốt hơn là ít nhất một trong R8 và R11 khác với hydro, và trong đó tốt hơn là ít nhất một trong R8 và R11 được chọn từ flo, clo và metoxy,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức II, III IV và V, tốt hơn là của công thức II và III;

trong đó

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ metyl, etyl, propyl, metylsulfonyl, metylsulfinyl, metoxy, mono-, di- và triflometyl, mono-, di- và trifloetyl, mono-, di- và triflometoxy, mono-, di- và trifloetoxy, xyano, azido, flo, brom và clo, và tốt hơn là được chọn từ clo và brom,

R7, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, xyano, metoxy, flometoxy, floetoxy, metyl, flometyl, metylsulfinyl và metylsulfonyl,

X3 là C(R12),

R8 được chọn từ hydro, flo, clo và metoxy, hoặc tạo thành vòng với R9 như được mô tả ở đây,

R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng phenyl mà R8 và R9, hoặc R9 và R10 gắn vào, 2,1,3-benzothiadiazol hoặc 1,3-benzodioxol mà chúng được chọn tùy ý với hai flo,

R10 được chọn từ hydro và flo, hoặc R10 tạo thành vòng cùng với R9 như được mô tả trên đây,

R11 được chọn từ hydro, flo và metoxy,

R12 là hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên của sáng chế liên quan đến hợp chất có công thức II, III IV hoặc V, cụ thể tốt hơn là của công thức II hoặc III, trong đó

R4, R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, metoxy, flometoxy và flometyl,

R7 được chọn từ hydro, metoxy, flo, clo, brom, flometyl tốt hơn là triflometyl, flometoxy, floetoxy, metylsulfinyl và metylsulfonyl,

X3 là N hoặc CR12,

R8 là flo hoặc metoxy,

R9 là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metyl, etyl và flometyl, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là flometoxy và floetoxy, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxypropyl, metoxypropyl flo hóa, etoxyetyl, và metoxymetyl flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa bao gồm metoxypropenyl và etoxyetenyl, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxyetoxy, pentaflosulfanyl và xycloalkyl, được thế bằng một nhóm thế được chọn từ C_{1-2}alkoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-2}alkoxycacbonyl và flo(C_{1-2})alkoxycacbonyl

R11 được chọn từ hydro, metoxy, flometoxy, flometyl, và flo,

R12, nếu có, là hydro hoặc flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên của sáng chế liên quan đến hợp chất có công thức II, III hoặc IV, cụ thể tốt hơn là của công thức II hoặc III, trong đó

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, isopropyl, benzyloxy, và triflometyl,

R7 là hydro, metoxy, flo, hoặc brom, tốt hơn là hydro,

hoặc R6 và R7, cùng với các nguyên tử C tạo thành vòng mà chúng được gắn vào, tạo thành vòng được chọn từ phenyl, xyclopentyl và pyridyl,

X3 là -C(R12)-,

R8 là flo, hydro, hoặc metoxy,

R9 là hydro,

R10 là etynyl, triflometyl, difloetoxy, xyano, clo, brom, hoặc iodo,

R11 được chọn từ hydro và flo, và

R12 được chọn từ hydro và flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức II, III và IV, tốt hơn là của công thức II và III;

trong đó

R4 và R5 đều là hydro,

R6 là brom hoặc clo, tốt hơn là clo,

R7 là hydro, metoxy, flo hoặc triflometyl,

X3 là C(R12),

R8 được chọn từ hydro, flo, và metoxy, hoặc tạo thành vòng với R9 như được mô tả ở đây,

R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng phenyl mà R8 và R9, R9 và R10 được gắn vào, 2,1,3-benzothiadiazol hoặc 1,3-benzodioxol mà chúng được chọn tùy ý với hai flo,

R10 được chọn từ hydro và flo, hoặc R10 tạo thành một vòng cùng với R9 như mô tả ở trên,

R11 được chọn từ hydro, flo và metoxy,

R12 là hydro

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên của sáng chế liên quan đến hợp chất có công thức II, III hoặc IV, cụ thể tốt hơn là của công thức II hoặc III, trong đó

R4, R5 là hydro,

R6 là brom, clo, hoặc triflometyl,

R7 là hydro, metoxy, flo, hoặc triflometyl,

R8 là flo hoặc metoxy,

R9 là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, triflometyl, difloetoxy, và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, metoxy và flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án của sáng chế liên quan đến các hợp chất có công thức II, III, IV hoặc V, tốt hơn là của công thức II hoặc III, trong đó

X3 là C(R12),

R4 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, và triflometyl, tốt hơn là hydro, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metyl, etyl, isopropyl, hoặc triflometyl, C_{1-2} alkylcacbonyl, C_{1-2} alkoxycacbonyl, (C_{1-3})alkylsulfinyl tốt hơn là metylsulfinyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl, tốt hơn là metylsulfonyl, benzylsulfonyl không được thế hoặc được thế, benzylsulfinyl không được thế hoặc được thế, C_{3-6} xycloalkyl tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl tốt hơn là xyclopropylmetyl, C_{3-6} heteroxycloalkyl, C_{3-6} xycloalkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkoxy, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là metoxy, mono di- và trifloetoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metoxyetoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế, (C_{3-6})xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là xyclopropylmetoxy, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, phenyloxy không được thế hoặc được thế, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol, và trong đó mỗi nhóm thế tùy ý ở vị trí R6 tốt hơn là được chọn từ flo, clo, metyl không được thế hoặc flo hóa, metoxy không được thế hoặc flo hóa, hydroxy, và xyano,

với điều kiện là trong các hợp chất có công thức III, nếu R6 là hydro, thì R5 tốt hơn là iodo,

hoặc

(i) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, hydroxy, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, tốt hơn là flo, và metoxy,

hoặc

(ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5

được gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flometoxy hoặc floetoxy, C_{1-2} alkylcacbonyl, C_{1-2} alkoxycacbonyl, metylsulfinyl, và metylsulfonyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl,

R9 tạo thành cùng với R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, 1,3-benzothiazol, 2,3-dihydro-1-benzothiophen, mà chúng được thế bằng một hoặc hai oxo (tốt hơn là được thế bằng hai oxo để tạo ra 1,1-dioxo-2,3-dihydro-1-benzothiophen), 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl, chúng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ oxo, flo và metyl, tốt hơn là với ít nhất một nhóm oxo tốt hơn là tạo thành 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran hoặc 1-metyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran, và dihydroisoindol chúng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ oxo, flo và metyl và tốt hơn là 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol,và 1,3-benzodioxol, chúng có thể thế tùy ý bằng một hoặc hai flo tốt hơn là tạo thành 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3}) alkoxy, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, và, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo hoặc brom,

R12 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn làmetoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo, hoặc brom,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án của sáng chế liên quan đến các hợp chất có công thức II, III, hoặc IV, tốt hơn là của công thức II hoặc III, trong đó

X3 là C(R12),

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, và triflometyl, tốt hơn là hydro hoặc iodo, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metyl, etyl, isopropyl, hoặc triflometyl, C_{1-2} alkylcacbonyl, C_{1-2} alkoxycacbonyl, (C_{1-3})alkylsulfinyl tốt hơn là metylsulfinyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl, tốt hơn là metylsulfonyl, C_{3-6} xycloalkyl tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl tốt hơn là xyclopropylmetyl, C_{3-6} heteroxycloalkyl, C_{3-6} xycloalkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkoxy, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là metoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metoxyetoxy, (C_{3-6})xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là xyclopropylmetoxy, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, phenyloxy không được thế hoặc được thế, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol, và trong đó mỗi nhóm thế tùy ý ở vị trí R6 tốt hơn là được chọn từ flo, clo, metyl, metoxy, và xyano,

với điều kiện là trong các hợp chất có công thức II, nếu R6 là hydro, thì R5 tốt hơn là iodo,

hoặc

(i) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo và metoxy,

hoặc

(ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 được gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là triflometoxy, C_{1-2} alkylcacbonyl, C_{1-2} alkoxycacbonyl, metylsulfinyl, và metylsulfonyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl,

hoặc R9 tạo thành cùng với R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzooxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, 1,3-benzothiazol, 2,3-dihydro-1-benzothiophen, mà chúng được thế bằng một hoặc hai oxo (tốt hơn là được thế bằng một hoặc hai oxo để tạo ra 1,1-dioxo-2,3-dihydro-1-benzothiophen), 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl, và 1,3-benzodioxol, chúng được thế tùy ý bằng một hoặc hai flo,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3}) alkoxy, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, và, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo hoặc brom,

R12 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn làmetoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo, hoặc brom,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên của sáng chế liên quan đến hợp chất có công thức II, III hoặc Công thức IV, cụ thể cụ thể tốt hơn là có công thức II hoặc III, trong đó

X3 là C(R12),

R4, R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, metoxy, triflometyl, metylsulfonyl, và xyano,

hoặc R6 tạo thành, cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vòng được chọn từ phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclohexyl không được thế hoặc được thế, và xyclopentyl không được thế hoặc được thế, trong đó bất kỳ phần tử thế nào được chọn từ flo, metoxy và metyl, và trong đó tốt hơn là vòng được chọn từ phenyl không được thế, pyridyl, xyclohexyl hoặc xyclopentyl,

R7 được chọn từ hydro, metyl, flometyl tốt hơn là triflometyl, metoxy, flo, clo và brom, tốt hơn là từ hydro, flo và triflometyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 là hydro hoặc flo,

R9 cùng với R10 và các nguyên tử C mà chúng được gắn vào tạo thành vòng được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol, 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran, 1-metyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran,-và 2,2 diflo-được thế 1,3-benzodioxol, tốt hơn là 2,1,3-benzothiadiazol,

R11 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro, và

R12 là hydro hoặc flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên của sáng chế liên quan đến hợp chất có công thức II, III hoặc Công thức IV, cụ thể tốt hơn là của công thức II hoặc III, trong đó

X3 là C(R12),

R4, R5 đều là hydro,

R6 là flo, clo, brom, triflometyl, metylsulfonyl, hoặc xyano,

hoặc R6 tạo thành, cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào vòng được chọn từ phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, và xyclopentyl không được thế hoặc được thế, trong đó bất kỳ phần tử thế nào được chọn từ flo, metoxy và metyl, và trong đó tốt hơn là vòng được chọn từ phenyl không được thế, pyridyl hoặc xyclopentyl,

R7 được chọn từ hydro, metyl, triflometyl, metoxy, flo, clo và brom, tốt hơn là từ hydro và brom, hoặc R7 tạo thành một vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 là hydro hoặc flo,

R9 cùng với R10 và các nguyên tử C mà chúng được gắn vào tạo thành vòng được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzooxadiazol, và 2,2 diflo-được thế 1,3-benzodioxol, tốt hơn là 2,1,3-benzothiadiazol,

R11 là hydro hoặc flo, và

R12 là hydro hoặc flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án nữa liên quan đến các hợp chất có công thức II, III IV hoặc V,

trong đó

X3 là C(R12),

R4 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, và flometyl, tốt hơn là hydro, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metyl, etyl, propyl, mono-, di- và triflometyl, C_{1-2} alkylcacbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-2} alkoxycacbonyl không được thế hoặc được thế, (C_{1-3}) alkylsulfinyl tốt hơn là metylsulfinyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl, tốt hơn là

metylsulfonyl, C_{3-6} xycloalkyl tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl tốt hơn là xyclopropylmetyl, C_{3-6} heteroxycloalkyl, C_{3-6} xycloalkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkoxy, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là metoxy, mono-, di- và triflometoxy, mono-, di- và trifloetoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3}) alkoxy không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metoxyetoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế, (C_{3-6})xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là xyclopropylmetoxy, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, phenyloxy không được thế hoặc được thế, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol, và trong đó tốt hơn là mỗi nhóm thế tùy ý được chọn từ flo, clo, metyl, metoxy, và xyano, với điều kiện là trong các hợp chất có công thức III, nếu R6 là hydro, thì R5 tốt hơn là iodo,

hoặc

(i) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, hydroxy, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo và metoxy,

hoặc

(ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 được gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

R7, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flometoxy hoặc floetoxy, C_{1-2} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, metylsulfinyl, pyridylmetoxy, isoxazol và metylsulfonyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R9 tạo thành cùng với R8 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, và 1,3-benzodioxol, mà chúng được thế tùy ý bằng một hoặc hai flo,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, halo(C_{1-3})alkyl, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkyl, halogen hóa tốt hơn là C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl flo hóa hoặc không được thế, C_{2-3} alkynyl, halogen hóa tốt hơn là C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkenyl flo hóa hoặc không được thế, metoxy, etoxy, halo(C_{1-3})alkyloxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, halogen hóa tốt hơn là C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy flo hóa hoặc không được thế, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl, xyclopropylmetoxy, (C_{1-2})alkoxyxyclopropyl, (C_{1-2})alkoxycacbonylxyclopropyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, và trong đó theo một phương án, R10 là hydro, metoxy hoặc halogen,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3}) alkoxy, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl và xyano, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo hoặc brom,

R12 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo, hoặc brom.

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án nữa liên quan đến các hợp chất có công thức II, III hoặc IV,

trong đó

X3 là C(R12),

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, và triflometyl, tốt hơn là hydro hoặc iodo, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metyl, etyl, isopropyl, hoặc triflometyl, C_{1-2} alkylcacbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-2} alkoxycacbonyl không được thế hoặc được thế, (C_{1-3}) alkylsulfinyl tốt hơn là metylsulfinyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl, tốt hơn là metylsulfonyl, C_{3-6} xycloalkyl tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl tốt hơn là xyclopropylmetyl, C_{3-6} heteroxycloalkyl, C_{3-6} xycloalkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkoxy, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là metoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3}) alkoxy không được thế hoặc được thế, tốt hơn là metoxyetoxy, (C_{3-6})xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là xyclopropylmetoxy,

phenyl không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, phenyloxy không được thế hoặc được thế, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol, và trong đó mỗi nhóm thế tùy ý ở vị trí R6 tốt hơn được chọn từ flo, clo, metyl, metoxy, và xyano, với điều kiện là trong hợp chất có công thức II, nếu R6 là hydro, thì R5 tốt hơn là iodo,

hoặc

(iii) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo và metoxy,

hoặc

(iv) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 được gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là triflometoxy, C_{1-2} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, metylsulfinyl, và metylsulfonyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R9 tạo thành cùng với R8 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzooxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, và 1,3-benzodioxol, mà chúng được thế tùy ý bằng một hoặc hai flo,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, halo(C_{1-3})alkyl, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkyl, C_{2-3} alkynyl, metoxy, etoxy, halo(C_{1-3})alkyloxy, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, xyanometyl, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, và trong đó theo một phương án, R10 là hydro, metoxy hoặc halogen,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3}) alkoxy, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl và xyano, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo hoặc brom,

R12 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo, hoặc brom.

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức II, III IV hoặc V, cụ thể tốt hơn là của công thức II hoặc III, trong đó

X3 là C(R12),

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, metoxy, flometoxy, metylsulfinyl, metylsulfonyl, và flometyl, và tốt hơn là clo, brom hoặc flometyl,

hoặc R6 tạo thành, cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, vòng được chọn từ phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclohexyl không được thế hoặc được thế, và xyclopentyl không được thế hoặc được thế, trong đó bất kỳ phần tử thế nào được chọn từ flo, metoxy flo hóa hoặc không được thế và metyl flo hóa hoặc không được thế, và trong đó tốt hơn vòng được chọn từ phenyl không được thế, pyridyl, xycloxexyl hoặc xyclopentyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, metyl, axetyl, xyano, flometyl, flometoxy và floetoxy, tốt hơn là từ hydro và triflometyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 cùng với R9 và các nguyên tử C mà chúng được gắn vào tạo thành vòng được chọn từ 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzodioxol không được thế, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, và 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom và flometyl,

R11 được chọn từ hydro, xyano, flo và clo, và tốt hơn là hydro, và

R12 được chọn từ hydro, flo, clo và flometyl,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức II, III hoặc IV, cụ thể tốt hơn là của công thức II hoặc III, trong đó

X3 là C(R12),

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, và triflometyl,

hoặc R6 tạo thành, cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào vòng được chọn từ phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, và xyclopentyl không được thế hoặc được thế, trong đó bất kỳ phần tử thế nào được chọn từ flo, metoxy và metyl, và trong đó tốt hơn là vòng được chọn từ phenyl không được thế, pyridyl hoặc xyclopentyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, metyl, axetyl và triflometyl, tốt hơn là từ hydro và triflometyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 cùng với R9 và các nguyên tử C mà chúng được gắn vào tạo thành vòng được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzooxadiazol, 1,3-benzodioxol không được thế, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, và 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

R10 là hydro, hoặc flo,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom và xyano, và

R12 là hydro, flo, clo, và triflometyl

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức II, III IV hoặc V, cụ thể tốt hơn là của công thức II hoặc III, trong đó

X3 là C(R12),

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, và flometyl,

hoặc R6 tạo thành, cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, vòng được chọn phenyl, pyridyl, xyclohexyl và xyclopentyl,

R7, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, metyl, flometyl, flometoxy và floetoxy, tốt hơn là từ hydro, flo và triflometyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 cùng với R9 và các nguyên tử C mà chúng được gắn vào tạo thành vòng được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, và 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

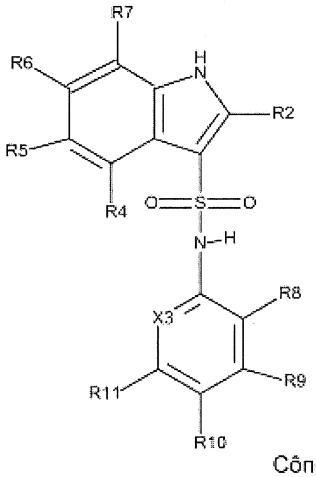
R10 là hydro hoặc flo,

R11 được chọn từ hydro, flo và xyano, và

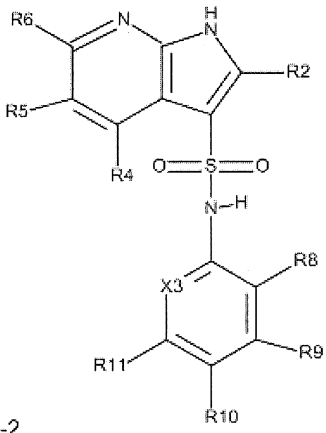
R12 được chọn từ hydro, flo và flometyl,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

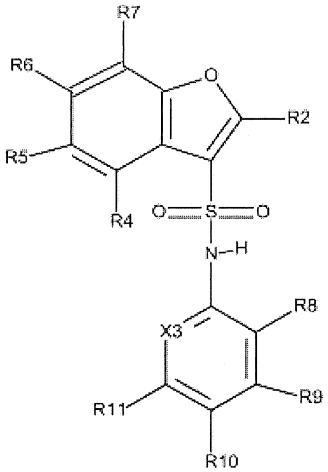
Theo một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức chung II, III, IV và V mà chúng được thế tùy ý ở 2 vị trí của vòng đôi phía trên, do đó có các cấu trúc theo công thức chung II-2, III-2, IV-2 và V-2 như được mô tả dưới đây:



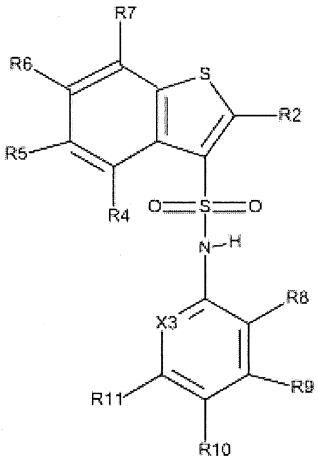
Công thức II-2



Công thức III-2



Công thức IV-2



Công thức V-2

trong đó R2 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo và metoxy, và tốt hơn là hydro hoặc flo, cụ thể tốt hơn là hydro,

và trong đó R4, R5, R6, R7, nếu có, R8, R9, R10, R11 và X3 được mô tả cho các hợp chất tương ứng của công thức II, III, IV và V.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, trong các hợp chất có công thức II, II-2, III, III-2, IV, IV-2, V và V-2,

X3 là N hoặc CR12,

R2, nếu có, R4, R5 và R9 đều là hydro,

R6 được chọn từ halogen, xyano, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyl, và C_{3-6}heteroxycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyloxy, mỗi trong số đó có thể thế tùy ý bằng một gốc được chọn từ flo và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa,

R7 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyl, và C_{3-6}heteroxycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyloxy, mỗi trong số đó có thể thế tùy ý bằng gốc được chọn từ flo và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa,

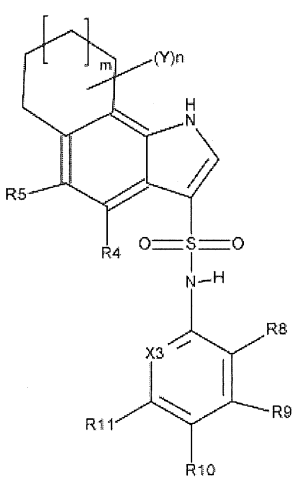
R8 được chọn từ flo, metoxy và flometoxy, tốt hơn là từ flo và metoxy,

R10 được chọn từ halogen, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkyl, C_{2-3}alkenyl C_{2-3}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyl, và C_{3-6}heteroxycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyloxy, mỗi trong số đó có thể thế tùy ý bằng gốc được chọn từ flo, xyano và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa, và

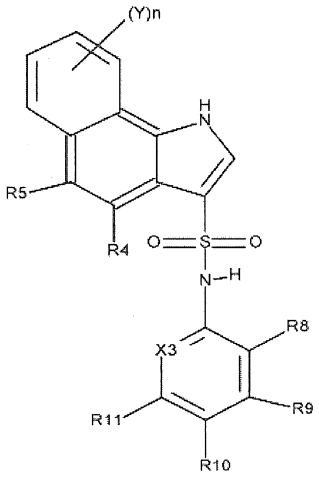
R11 được chọn từ hydro, flo, metoxy và flometoxy, tốt hơn là từ flo và metoxy,

và R12, nếu có được chọn từ hydro, flo, flometyl, metoxy và flometoxy.

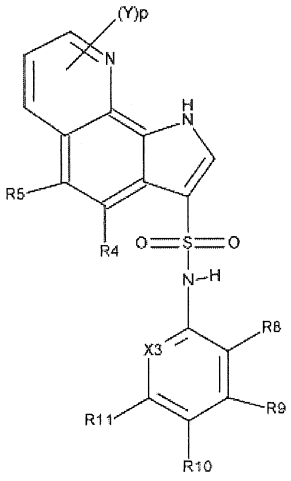
Theo một phương án khác, các hợp chất của sáng chế được thể hiện bằng một trong số các công thức IIa - IIc sau:



Công thức IIa



Công thức IIb



Công thức IIc

trong đó

n là số bất kỳ từ 0 đến 4,

m là 0 hoặc 1,

p là bất kỳ số nào từ 0 đến 3,

và

Y bất kỳ là phần tử thế được chọn độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halogen, hydroxy, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} alkoxy(C_{1-3})alkyl trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

R4, R5, X3, R8, R9, R10, R11 và R12 như được mô tả trong các hợp chất có công thức I, và II ở đây.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức II(a) đến II(c)

m là 0 hoặc 1, tốt hơn là 0,

n là số bất kỳ từ 0 đến 4, tốt hơn là từ 0 đến 2, tốt hơn nữa là 0 hoặc 1,

p là số bất kỳ từ 0 đến 3, tốt hơn là từ 0 đến 2, tốt hơn nữa là 0 hoặc 1,

Y bất kỳ là phần tử thế được chọn độc lập được chọn từ nhóm của halogen, hydroxy, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

R4 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R5 được chọn từ hydro, halogen, C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần, tốt hơn là với metoxy hoặc halogen,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, xyano và metoxy, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, flo, clo, brom và iodo, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và metoxy, và trong đó R9 tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzoxazol mà có thể bị hydro hóa một một phần và 2 o-xo được thế tùy ý, 1,3-benzodioxol có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl, 1,3-benzothiazol, 2,3-dihydro-1-benzothiophen, mà được thế một hoặc hai oxo (tốt hơn là được thế bằng hai oxo để tạo ra 1,1-dioxo-2,3-dihydro-1-benzothiophen), 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol, hoặc 1,3 dihydro-2-benzofuran, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ oxo, flo và metyl, tốt hơn là với một nhóm oxo, hoặc với một oxo và một nhóm metyl,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, xyano, hydroxy, flo(C_{1-3})alkoxy và C_{1-3} alkoxy, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, flo, clo, brom, và iodo, trong đó mỗi alkyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo, clo, brom, iodo và C_{1-3} alkoxy,

R12, nếu có, được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, flo, clo, brom, và iodo, trong đó mỗi alkyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều

nhóm thế được chọn từ flo, clo, brom, iodo và C_{1-3} alkoxy,

trong đó, theo phương án ưu tiên, ít nhất một trong số R8, R10 và R11 là khác vơi hydro, và tốt hơn nữa là ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 là cũng khác với alkyl không được thế.,và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có cấu trúc của công thức IIa, IIb, và IIc, Y được chọn từ hydro, halogen, hydroxy, metyl không được thế hoặc flo hóa và metoxy không được thế hoặc flo hóa. Theo một phương án, Y là flo, clo, metoxy hoặc triflometyl. Theo một phương án ưu tiên, các giá trị cho n và p là 0, 1 hoặc 2 một cách độc lập.

Theo phương án ưu tiên khác, trong các hợp chất có cấu trúc của công thức IIa, IIb, hoặc IIc, các giá trị của m, n và p đều bằng 0

Theo phương án ưu tiên đặc biệt của các hợp chất có công thức IIa, IIb và IIc,

m là 0 hoặc 1,

n và p là 0, 1 hoặc 2 một cách độc lập,

Y được chọn từ halogen, hydroxy, metyl flo hóa và metoxy không được thế hoặc flo hóa,

R4 là hydro,

R5 là hydro, metyl, metoxy, hoặc halogen, tốt hơn là hydro,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, flometoxy, và flometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzodioxol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, 2,2-diflo-1,3-benzodioxol và 4-metyl-2-oxodihydrobenzofuran,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, etenyl, propenyl, etynyl, propargyl, pentaflosulfanyl, C_{1-3}alkyloxy không được thế, flo hóa hoặc hydro hóa bao gồm mono-, di- và triflometoxy và mono-, di- và trifloetoxy, C_{1-3}alkyloxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkyloxy(C_{1-3})alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkyloxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkyloxy(C_{2-3})alkynyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkyl

không được thế hoặc flo hóa bao gồm triflometyl, và xyclopropyl được thế bằng một nhóm thế được chọn từ hydroxy, hydroxymetyl, C_{1-2} alkoxy và C_{1-2} alkoxycacbonyl,

hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R12, nếu có, được chọn từ hydro, và flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng,

trong đó theo một phương án ưu tiên, nếu R9 không tạo thành vòng với R8 hoặc R10, thì R10 không phải là hydro, và, tốt hơn nữa là, R8 và R10 đều không phải là hydro.

Theo một phương án ưu tiên đặc biệt của các hợp chất có công thức IIa, IIb và IIc,

các giá trị của m, n và p đều bằng 0,

R4 là hydro,

R5 là hydro, metyl, metoxy, hoặc halogen, tốt hơn là hydro,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, flometoxy, và mono-, di-, và triflometyl, và tốt hơn được chọn từ flo và metoxy, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzodioxol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, hoặc 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, pentaflosulfanyl, flo(C_{1-2})alkoxy tốt hơn là difloetoxy hoặc trifloetoxy, và flo(C_{1-2})alkyl tốt hơn là triflometyl, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, metoxy và flometoxy, tốt hơn là từ flo và metoxy,

R12, nếu có, được chọn từ hydro, metoxy và flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng, trong đó

theo một phương án ưu tiên, nếu R9 không tạo thành vòng với R8, thì R10 không phải là hydro, và tốt hơn nữa là, R8 và R10 đều không phải là hydro.

Theo phương án ưu tiên đặc biệt của các hợp chất có công thức IIa, IIb và IIc,

các giá trị của m, n và p đều bằng 0,

R4 là hydro,

R5 là hydro, metyl, metoxy, hoặc halogen, tốt hơn là hydro,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, và triflometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzooxadiazol, 1,3-benzodioxol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, hoặc 2,2-diflo-1,3-benzodioxol, R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, pentaflosulfanyl, difloetoxy, trifloetoxy, và triflometyl, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây, trong đó, theo phương án ưu tiên, R8 và R10 đều không phải là hydro,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R12 được chọn từ hydro, và flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án nữa liên quan đến các hợp chất có công thức IIa đến IIc, trong đó

m là 0 hoặc 1, tốt hơn là 0,

n là bất kỳ số nào từ 0 đến 3, và tốt hơn là 0 hoặc 1,

p là bất kỳ số nào từ 0 đến 2, và tốt hơn là 0 hoặc 1,

Y bất kỳ là phần tử thế được chọn độc lập từ nhóm halogen, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, metoxy, và triflometyl, và tốt hơn là hydro,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl,

R9 được chọn từ hydro, flo, clo, hoặc brom, và tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} alkyloxy, xyano, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl,

C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, trong đó mỗi alkyl, alkoxy, alkenyl hoặc alkynyl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, xyano, hydroxy, và C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3}) alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl và xyano, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo hoặc brom,

R12, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo, hoặc brom.

trong đó, theo phương án ưu tiên, ít nhất một trong số R8, R10 và R11 khác với hydro, và tốt hơn là ít nhất một trong số R8, R10 và R11 là cũng khác với alkyl không được thế,

trong đó, theo một phương án ưu tiên, R10 khác với hydro, và theo phương án ưu tiên đặc biệt R10 và R8 đều không phải là hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo phương án nữa liên quan đến các hợp chất có công thức IIa đến IIc, trong đó

m là 0 hoặc 1, tốt hơn là 0,

n là bất kỳ số nào từ 0 đến 3, và tốt hơn là 0 hoặc 1,

p là bất kỳ số nào từ 0 đến 2, và tốt hơn là 0 hoặc 1,

Y bất kỳ là phần tử thế được chọn độc lập được chọn từ nhóm halogen, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, metoxy, và triflometyl, tốt hơn là hydro hoặc iodo, và tốt hơn là hydro,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl,

R9 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy,

flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, xyano, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn là hydro flo, clo, hoặc brom,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, halo(C_{1-3})alkyl, tốt hơn là flo(C_{1-3})alkyl, cụ thể là triflometyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} alkyloxy, halo(C_{1-3}) alkyloxy, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, xyanometyl, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3}) alkoxy, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl và xyano, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo hoặc brom,

R12 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo, hoặc brom.

trong đó, theo phương án ưu tiên, ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro, và tốt hơn nữa là ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 là cũng khác với alkyl không được thế,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo phương án ưu tiên liên quan đến các hợp chất có cấu trúc theo công thức IIa, IIb, hoặc IIc, trong đó

m là 0 hoặc 1,

n là 0, 1 hoặc 2, và tốt hơn là 0 hoặc 1,

p là 0 hoặc 1

Y bất kỳ được chọn từ hydro, halogen, hydroxy, metyl không được thế hoặc flo hóa và metoxy không được thế hoặc flo hóa,

R4 và R5 đều là hydro,

R8 được chọn từ hydro, metoxy, flometoxy, flo, và clo, và tốt hơn là flo,

X3 là N hoặc C(R12),

R9 được chọn từ hydro, metoxy, flo và clo, và tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ hydro, etynyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy,

etynyl, flo, clo, brom, iodo, azido, triflometyl, triflometoxy, difloetoxy, trifloetoxy và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy, và

R12, nếu có, là hydro hoặc flo,

và trong đó ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro, và trong đó, theo phương án ưu tiên, ít nhất R10 khác với hydro và trong đó theo phương án ưu tiên đặc biệt, R8 và R10 đều khác với hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có cấu trúc theo công thức IIa, IIb, hoặc IIc, trong đó

m là 0 hoặc 1,

n là 0, 1 hoặc 2, và tốt hơn là 0 hoặc 1,

p là 0, 1 hoặc 2,

Y bất kỳ được chọn từ hydro, halogen, hydroxy, metyl không được thế hoặc flo hóa và metoxy không được thế hoặc flo hóa,

R4 và R5 đều là hydro,

R8 là flo hoặc metoxy,

X3 là N hoặc C(R12),

R9 được chọn từ hydro, metoxy, flo và clo, và tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ halogen, etynyl, propynyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, (C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, (C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa, (C_{2-3})alkynyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, metoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, metoxy(C_{1-3})alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, metoxy không được thế hoặc flo hóa (C_{2-3})alkenyl, metoxy(C_{2-3})alkynyl không được thế hoặc flo hóa và pentaflosulfanyl,

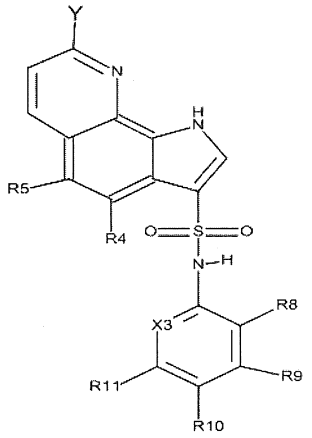
R11 được chọn từ hydro, flo, và metoxy, và

R12, nếu có, là hydro hoặc flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức IIc, p là 1, và Y được gắn vào vị trí 8 của hệ ba vòng để tạo ra các hợp chất có công thức II-c1, trong đó Y tốt hơn được chọn từ halogen, metyl, flometyl, metoxy, flometoxy và hydroxy, và trong đó X3, R4, R5, R8, R9, R10, và R11 như được mô tả cho các hợp chất có công thức II-c ở

đây.



Công thức IIc- 1

Theo phương án ưu tiên liên quan đến các hợp chất có cấu trúc theo công thức IIa, IIb, hoặc IIc, trong đó

m là 0 hoặc 1,

n là 0, 1 hoặc 2, và tốt hơn là 0 hoặc 1,

p là 0 hoặc 1 hoặc 2,

Y bất kỳ được chọn từ hydro, halogen, hydroxy, metyl không được thế hoặc flo hóa và metoxy không được thế hoặc flo hóa,

R4 và R5 đều được chọn từ hydro và flo,

R8 là flo hoặc metoxy,

X3 là N,

R9 được chọn từ hydro, metoxy, flo và clo, và tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, etynyl, propynyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, (C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, (C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3} alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, metoxy, flometoxy và flometyl,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng,

trong đó theo phương án ưu tiên, R10 được chọn từ clo, brom, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, (C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-2})alkyloxy không được thế hoặc flo hóa và

metoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, và theo phương án ưu tiên khác là, clo.

Theo phương án ưu tiên liên quan đến các hợp chất có cấu trúc theo công thức IIa, IIb, hoặc IIc, trong đó R10 được chọn từ halogen, xyano, xyanometyl, và xyanoetyl.

Theo phương án ưu tiên liên quan đến các hợp chất có cấu trúc theo công thức IIa, IIb, hoặc IIc, trong đó

m là 0 hoặc 1,

n là bất kỳ số nào từ 0 đến 3, và tốt hơn là 0 hoặc 1,

p là bất kỳ số nào từ 0 đến 2, và tốt hơn là 0 hoặc 1,

Y bất kỳ là phần tử thế được chọn độc lập được chọn từ nhóm halogen, hydroxy, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, hydroxy và C_{1-3} alkoxy,

X3 là C(R12),

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, metoxy, và triflometyl, tốt hơn là hydro hoặc iodo,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, tốt hơn là metyl, và C_{1-3} alkoxy, trong đó R8 tốt hơn được chọn từ flo và metoxy,

hoặc R9 tạo thành cùng với R10 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzothiazol, 2,3-dihydro-1-benzothiophen, mà được thế bằng một hoặc hai oxo (tốt hơn là được thế bằng hai oxo để tạo ra 1,1-dioxo-2,3-dihydro-1-benzothiophen), 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl metyl hóa tùy ý, và 1,3-benzodioxol, mà chúng được thế tùy ý bằng một hoặc hai flo,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo và metoxy, và

R12 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, flometoxy, metyl, và flometyl.

Một phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có cấu trúc của công thức IIa, IIb, hoặc IIc, trong đó

m là 0 hoặc 1,

n là 0, 1 hoặc 2, và tốt hơn là 0,

p là 0 hoặc 1, tốt hơn là 0,

Y bất kỳ được chọn từ hydro, halogen, metyl không được thế hoặc flo hóa và

metoxy không được thế hoặc flo hóa,

R4, R5 đều là hydro,

X3 là C(R12),

R8 là hydro, metoxy hoặc flo, và tốt hơn là hydro,

R9 cùng với R10 và các nguyên tử C mà chúng được gắn vào tạo thành vòng được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, và 2,2-diflo-1,3-benzodioxol, tốt hơn là 2,1,3-benzothiadiazol,

R11 là hydro hoặc flo, và

R12 là hydro hoặc flo

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có cấu trúc của công thức IIa, IIb, hoặc IIc, trong đó

m là 0 hoặc 1,

n là bất kỳ số nào từ 0 đến 3, và tốt hơn là 0 hoặc 1,

p là bất kỳ số nào từ 0 đến 2, và tốt hơn là 0 hoặc 1,

Y bất kỳ là nhóm thế được chọn độc lập được chọn từ nhóm halogen, hydroxy, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

X3 là C(R12),

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, metoxy, và triflometyl, tốt hơn là hydro hoặc iodo,

R9 tạo thành cùng với R8 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, và 1,3-benzodioxol, mà chúng được thế tùy ý bằng một hoặc hai flo,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, halo(C_{1-3})alkyl, tốt hơn là flo(C_{1-3})alkyl, cụ thể là triflometyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} alkyloxy, halo(C_{1-3}) alkyloxy, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metoxycacbonyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, trong đó R10 tốt hơn là hydro, flo, clo hoặc brom,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxycacbonyl và xyano, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo hoặc brom,

R12 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo, hoặc brom,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có cấu trúc của công thức IIa, IIb, hoặc IIc, trong đó

m là 0 hoặc 1,

n là 0, 1 hoặc 2, và tốt hơn là 0,

p là 0 hoặc 1 và tốt hơn là 0,

Y bất kỳ được chọn từ hydro, halogen, metyl không được thế hoặc flo hóa và metoxy không được thế hoặc flo hóa

X3 là C(R12)

R4 và R5 đều là hydro,

R8 cùng với R9 và vòng mà chúng được gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 2,1,3-benzoselanadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, 1,3-benzodioxol không được thế và 2,2-diflo-1,3- benzodioxol,

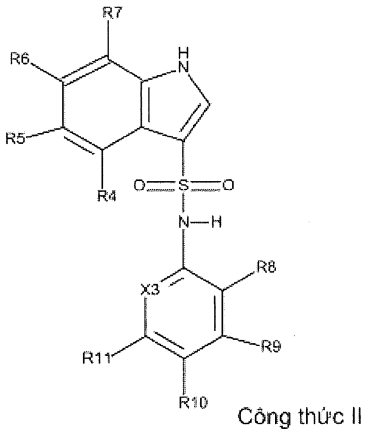
R10 được chọn từ nhóm của hydro, flo, clo, brom, triflometyl, triflometoxy, difloetoxy, trifloetoxy, và xyano, và tốt hơn là hydro hoặc flo,

R11 được chọn từ hydro, metoxy, flo, clo, brom và xyano, và tốt hơn là hydro hoặc flo,

R12 là hydro, flo, clo, và triflometyl,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có cấu trúc của công thức II,



Công thức II

trong đó

R4 và R5 đều là hydro hoặc flo;

R6 được chọn từ flo, clo, brom, amino, nitro, xyano, azido, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn được chọn từ metyl, etyl, propyl tốt hơn là isopropyl, flometyl tốt hơn là triflometyl, metylsulfonyl không được thế hoặc flo hóa, metylsulfinyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkyloxy không được thế hoặc flo hóa tốt hơn được chọn từ metoxy, flometoxy và floetoxy, C_{1-2}alkyloxy(C_{1-2})alkyloxy không được thế hoặc flo hóa bao gồm metoxyetoxy, xyclopropyl, xyclopropylmetoxy, phenyl, phenoxy, benzyloxy, benzylsulfinyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranylmetoxy và dimetyloxazol, trong đó mỗi gốc phenyl, phenoxy, benzyloxy, 2-thienyl, 3-thienyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều flo, clo, metyl không được thế hoặc flo hóa hoặc metoxy không được thế hoặc flo hóa,

X3 là C(R12) hoặc N,

R7 được chọn từ hydro, metyl, flo(C_{1-2})alkyl tốt hơn là mono-, di- hoặc triflometyl, metylsulfonyl, metylsulfinyl, metoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, pyridyl, pyridylmetoxy, phenoxy, oxazol, isoxazol, xyano, flo, clo hoặc brom, và tốt hơn là hydro, metoxy, flo, hoặc brom, trong đó mỗi gốc pyridyl, isoxazol và phenyl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều hơn của flo, clo, metyl không được thế hoặc flo hóa hoặc metoxy không được thế hoặc flo hóa;

R8 và R11 được chọn độc lập từ hydro, flo, clo, và metoxy không được thế hoặc flo hóa;

R9 là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, axetyl, azido, nitro, xyano, xyanometyl, xyanothyl, xyanometoxy, C_{1-2}alkoxyxyclopropyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxycacbonylxyclopropyl không được thế hoặc flo hóa, xyclopropylmetoxy, xyclopropylmetyl, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn được chọn từ metyl và triflometyl, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa tốt hơn được chọn từ metoxy, diflometoxy, triflometoxy, difloetoxy, và trifloetoxy, C_{1-2} alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxypropyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa bao gồm flometoxyetoxy, C_{2-3}alkenyl không được thế hoặc flo hóa, C_{2-3}alkynyl không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là etynyl C_{1-2} alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxypropenyl, C_{1-2} alkoxy(C_{2-3})alkynyl không được thế hoặc flo hóa và pentaflosulfanyl;

R12, nếu có, là hydro hoặc flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có cấu trúc của công thức II trong đó R4 và R5 đều là hydro; R6 được chọn từ flo, clo, brom, metyl, etyl, isopropyl, triflometyl, metylsulfonyl, metoxy, xyclopropyl, xyclopropylmetoxy, phenyl, phenoxy, benzyloxy, 2-thienyl, 3-thienyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, tetrahydrofuranyl và dimetyloxazol, X3 là C(R12), R9 là hydro; R7 được chọn từ hydro, metyl, triflometyl, metoxy, flo, clo hoặc brom, và tốt hơn là hydro, metoxy, hoặc brom; R8 và R11 được chọn độc lập từ hydro, flo, clo, và metoxy; R10 là flo, clo, brom, iodo, axetyl, azido, etynyl, xyano, xyanometyl, triflometyl, difloetoxy, trifloetoxy, hoặc pentaflosulfanyl; R12 là hydro hoặc flo, và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức II, trong đó

R4 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro;

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy và flometoxy,

R6 được chọn từ halogen, xyano, amino, nitro, metylsulfonyl không được thế hoặc flo hóa, metylsulfinyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{2-3} alkenyl, xyclopropyl, phenyl, phenoxy, benzyloxy, benzylsulfinyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 3-pyridyl, và 4-pyridyl, trong đó mỗi phenyl, phenoxy, benzyloxy, 2-thienyl, 3-thienyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl có thể được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều flo, clo, metyl không được thế hoặc flo hóa hoặc metoxy không được thế hoặc flo hóa, và trong đó mỗi nhóm

alkyl, alkenyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, metoxy, flometoxy, xyano, xyclopropyl, và halogen,

X3 là C(R12) hoặc N,

R7 được chọn từ hydro, xyano, flo, clo, brom, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn được chọn từ metyl, flometyl và floetyl, và C_{1-3}alkyloxy không được thế hoặc flo hóa tốt hơn được chọn từ metoxy, flometoxy và floetoxy,

R8 và R11 được chọn độc lập từ hydro, flo, clo, xyano, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy;

R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ halogen, azido, xyano, xyclopropyl, nitro, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{2-3} alkenyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3}alkylcacbonyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-3}alkoxycacbonyl(C_{1-3})alkyl và pentaflosulfanyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, xyano, xyclopropyl và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, và trong đó mỗi nhóm xyclopropyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen, hydroxy, hydroxymetyl, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkoxycacbonyl và xyano,

R12, nếu có, là hydro hoặc flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức II trong đó

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, nitro, metyl, etyl, isopropyl, flometyl tốt hơn là triflometyl, floetyl, metoxy, flometoxy, floetoxy, xyano, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, phenyl, benzyloxy, 2-thienyl và 3-thienyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, xyano, flo(C_{1-2})alkyl tốt hơn là triflometyl, và flo(C_{1-2})alkoxy, và tốt hơn được chọn từ hydro, flo, metoxy, flometoxy và floetoxy,

X3 là C(R12),

R8 và R11 được chọn độc lập từ hydro, flo, clo, xyano, flometyl, metoxy và flometoxy,

R9 là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, azido, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là triflometyl, C_{1-3}alkyloxy không được thế hoặc flo hóa tốt hơn được chọn

từ difloetoxy, triflometoxy và trifloetoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa, pentaflosulfanyl, etynyl, propynyl, xyano, xyanometoxy, và xyanometyl, và

R12 là hydro và flo,

trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R8 và R11 là flo hoặc clo, tốt hơn là flo.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức II trong đó R4 và R5 đều là hydro, R6 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, metyl, isopropyl, triflometyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, phenyl, benzyloxy, 2-thienyl và 3-thienyl, X3 là C(R12), R7 được chọn từ hydro, metyl, metoxy, flo, clo, brom và triflometyl, tốt hơn là từ hydro, flo, và brom, R8 và R11 được chọn độc lập từ hydro, flo, clo và metoxy, R9 là hydro, R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, azido, triflometyl, difloetoxy, triflometoxy, trifloetoxy, pentaflosulfanyl, etynyl, xyano và xyanometyl, R12 là hydro và flo, trong đó tốt hơn là ít nhất một trong số R8 và R11 là flo hoặc clo, tốt hơn là flo.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức II trong đó R4 và R5 đều là hydro, R6 được chọn từ flo, clo, brom, isopropyl, triflometyl, xyclopropyl, metoxy, flometoxy, floetoxy, metylsulfinyl, và benzyloxy, R7 là hydro, metyl, metoxy, flometoxy, floetoxy, flometyl, xyano, brom, hoặc flo, X3 là C(R12), R9 là hydro, R10 được chọn từ flo, brom, clo, iodo, metyl, flometyl tốt hơn là triflometyl, flo(C_{1-2})alkoxy tốt hơn là difloetoxy và triflometoxy, pentaflosulfanyl, xyano, xyanometoxy, xyanometyl và xyanoetyl, R12 là hydro hoặc flo, và R8 và R11 được chọn độc lập từ hydro, flo, clo, metoxy và flometoxy, và, theo một phương án ưu tiên, đều khác với hydro.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức II trong đó R4, và R5 đều là hydro, R6 được chọn từ flo, clo, brom, isopropyl, triflometyl, xyclopropyl, và benzyloxy, R7 là hydro, metoxy, hoặc flo, X3 là C(R12), R9 là hydro, R10 được chọn từ flo, brom, clo, iodo, triflometyl, difloetoxy, triflometoxy, pentaflosulfanyl, xyano, và xyanometyl, R12 là hydro hoặc flo, và R8 và R11 đều khác với hydro và tốt hơn là flo, clo, metoxy hoặc xyano, tốt hơn nữa là flo.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có công thức II trong đó R4 và R5 đều là hydro, R6 được chọn từ flo, clo, brom, isopropyl, flometyl, metoxy, flometoxy và phenyloxy, R7 là hydro, metoxy, flometoxy, floetoxy, xyano, flo hoặc clo, X3 là C(R12), R9 là hydro hoặc flo, R10 là hydro, R12 là hydro hoặc flo, và R8 và R11

đều được chọn độc lập từ flo, clo và metoxy.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có công thức II trong đó R4, và R5 đều là hydro, R6 được chọn từ flo, clo, brom, isopropyl, triflometyl, và phenyloxy, R7 là hydro, metoxy hoặc flo, X3 là C(R12), R9 là hydro hoặc flo, R10 là hydro, R12 là hydro hoặc flo, và R8 và R11 đều được chọn độc lập từ flo, clo và xyano.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có công thức II trong đó R4 và R5 đều là hydro, R6 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, metyl, etyl, isopropyl, flometyl tốt hơn là triflometyl, metoxy, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, phenyl, benzyloxy, 2-thienyl và 3-thienyl, và tốt hơn là từ flo, clo, brom, và triflometyl, R7 là hydro, metoxy hoặc flo, tốt hơn là hydro, X3 là C(R12), R8 là hydro, R9 và R10, cùng với các nguyên tử C mà chúng được gắn vào tạo thành 2,1,3-benzothiadiazol,3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran, hoặc 1-metyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran và R11 và R12 được chọn độc lập từ hydro và flo.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức II trong đó R4, và R5 đều là hydro, R6 được chọn từ flo, clo, brom và metylsulfonyl, R7 được chọn từ hydro, flo, brom, clo, metoxy, và triflometyl, X3 là C(R12), R8 và R9 cùng với vòng mà chúng được gắn vào 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol hoặc 2,2-flo-được thế tùy ý 1,3-benzodioxol, R10 là hydro, flo, hoặc brom, R11 được chọn từ hydro, flo và xyano, và R12 là hydro, flo hoặc triflometyl.

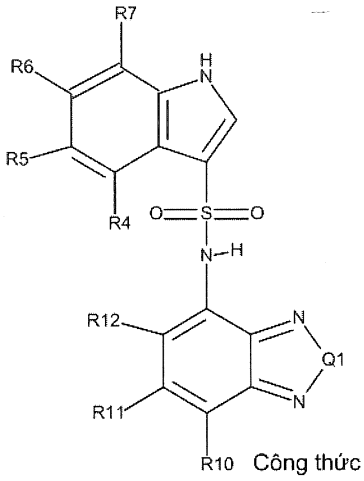
Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức II trong đó R4 là hydro, R5 được chọn từ hydro và flo, R6 được chọn từ flo, clo, brom, metoxy và triflometyl, R7 được chọn từ hydro, halogen, metylsulfonyl, metoxy, flometoxy, floetoxy và flometyl tốt hơn là triflometyl, X3 là N, R8 là flo, clo hoặc metoxy, R9 được chọn từ hydro, flo, clo, metyl và metoxy và tốt hơn là hydro, R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, pentaflosulfanyl, mono-, di- và triflometyl, mono-, di- và triflometoxy, mono-, di- và trifloetoxy, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-2})alkoxy không được thế hoặc flo hóa, etynyl và xyanometyl, và R11 được chọn từ hydro, flo, clo, flometyl, metoxy và flometoxy.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức II trong đó R4, R5 đều là hydro, R6 được chọn từ flo, clo, brom và metoxy, R7 được chọn từ, hydro, flo, clo, brom, flometyl, metoxy và flometoxy, X3 là N, R8 là flo hoặc metoxy, R9 là hydro, R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, axetyl, metyl, etyl, etoxyetyl,

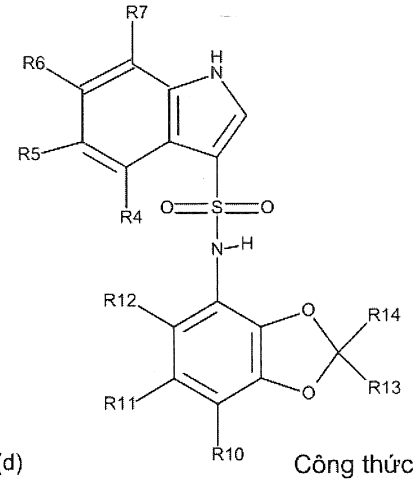
metoxypropyl, metoxypropyl flo hóa, flometyl, flometoxymetyl, metoxycacbonylxyclopropyl, etoxycacbonylxyclopropyl, etenyl, etoxyetenyl, metoxy, flometoxy, floetoxy, flopropoxy, metoxyetoxy, metoxyetoxy flo hóa, etoxyetoxy, etoxyetoxy flo hóa, metoxypropoxy, metoxypropoxy flo hóa, metoxypropenyl, và flometoxypropenyl, và R11 là hydro, metoxy, flo hoặc clo.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức II trong đó R4 và R5 đều là hydro, R6 là clo hoặc brom, R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom và metoxy, và X3 là C(R12) hoặc N, R8 là flo, clo hoặc metoxy, R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro, R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl và C_{1-3}alkoxy, trong đó mỗi alkyl, alkenyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, tốt hơn là flo, xyano, C_{1-2}alkoxy và flo(C_{1-2})alkoxy, và R11 là hydro, flo hoặc metoxy.

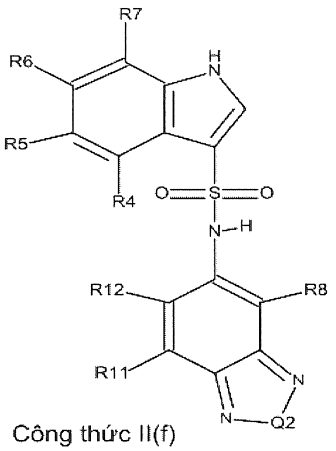
Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức II(d), II(e), II(f) và II(g),



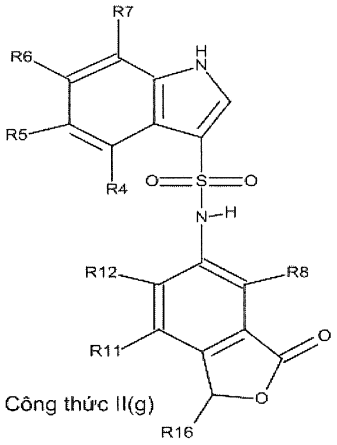
Công thức II(d)



Công thức II(e)



Công thức II(f)



Công thức II(g)

trong đó R4, R5, R6, R7, R8, R10, R11 và R12 như được mô tả khác cho Công thức I và II ở đây,

trong đó ở công thức II(d), Q1 là S hoặc O, và

trong đó ở công thức II(e), R13 và R14 được chọn từ nhóm hydro, metyl và flo và tốt hơn là đều là hydro hoặc đều là flo,

trong đó ở công thức II(f), Q2 là S hoặc O, tốt hơn là S,

và trong đó ở công thức II (g), R16 được chọn từ hydro, flo, hydroxy, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy, và tốt hơn được chọn từ hydro và metyl,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án liên quan đến các hợp chất theo công thức của II(d), II(e), II(f) và II(g),

trong đó

trong đó ở công thức II(d), Q1 là S hoặc O, và

trong đó ở công thức II(e), R13 và R14 đều được chọn từ hydro và flo,

trong đó ở công thức II(f), Q2 là S hoặc O, tốt hơn là S,

trong đó ở công thức II(g), R16 được chọn từ hydro và metyl,

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom, và tốt hơn là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, metyl, metoxy, metylsulfonyl, metylsulfinyl, flometyl, flometoxy, xyano, và benzyloxy, tốt hơn là từ flo, clo, brom và flometyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, xyano, metyl, và flometyl, tốt hơn là từ hydro và mono-, di-, và triflometyl,

R8, nếu có, được chọn từ hydro và halogen, tốt hơn là từ hydro và flo, và tốt hơn nữa là hydro,

R10, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, và xyano, tốt hơn là hydro hoặc flo,

R11 được chọn từ hydro, halogen, metoxy, flometoxy, flometyl và xyano, và tốt hơn là hydro hoặc flo,

R12 được chọn từ hydro, halogen, metoxy, flometyl, tốt hơn là từ hydro, flo, và flometyl,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức IId và IIe,

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, triflometyl, và phenyl,

R7 là hydro, flo, brom, metoxy, hoặc triflometyl, tốt hơn là hydro hoặc triflometyl,

R10 được chọn từ hydro và halogen, tốt hơn là từ hydro, flo và clo,

R11 được chọn từ hydro, halogen, triflometyl và xyano, tốt hơn là từ flo và hydro,

R12 được chọn từ hydro, halogen và triflometyl, tốt hơn là từ flo và hydro,

R13 và R14, ở công thức IIe, đều được chọn từ hydro và flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức II(f),

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, triflometyl và phenyl,

R7 được chọn từ hydro, metoxy, flo, và triflometyl,

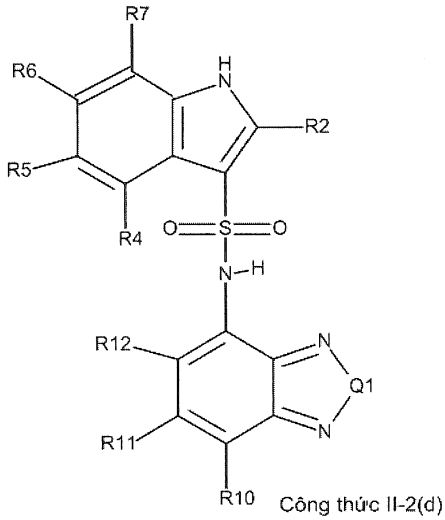
R8 được chọn từ hydro và halogen, tốt hơn là từ hydro và flo,

R11 được chọn từ hydro, halogen, triflometyl và xyano, và tốt hơn là hydro,

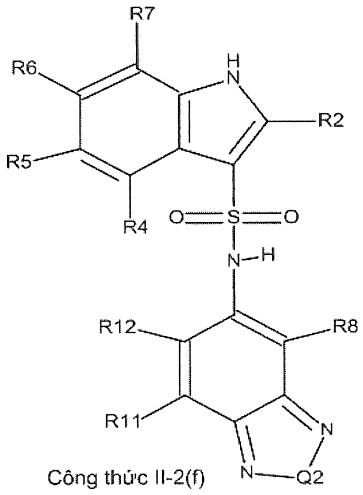
R12 được chọn từ hydro, halogen và triflometyl, tốt hơn là từ flo và hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức con IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, và IIg, được thế bằng nhóm R2, như được mô tả cho Công thức chung II-2 ở trên, do đó dẫn đến các hợp chất tương ứng có công thức con II-2a, II-2b, II-2c, II-2d, II-2e, II-2f và II-2g, Trong đó R2 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo và metoxy, và trong đó tốt nhất là R2 là hydro hoặc flo, và đặc biệt là hydro và trong đó các gốc khác như được xác định trong công thức II-2a, II-2b, II-2c, II-2d, II-2e, II-2f và II -2g, ở đây. Bằng cách ví dụ không giới hạn, Công thức II-2d và II-2f được mô tả dưới đây:

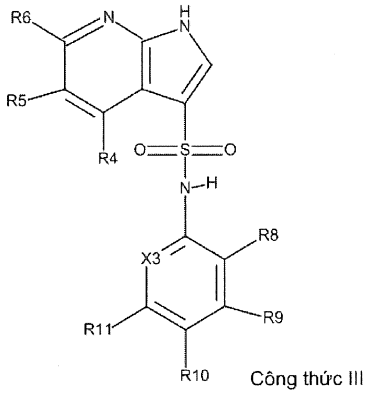


Công thức II-2(d)



Công thức II-2(f)

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có cấu trúc theo công thức III,



Công thức III

trong đó R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, flometyl, metoxy, flometoxy, và xyclopropyl,

X3 là C(R12) hoặc N,

R8 được chọn từ hydro, metoxy, và halogen, cụ thể tốt hơn là từ flo, clo, metoxy và hydro,

R9 là hydro,

R10 được chọn từ flo, brom, clo, iodo, metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, metoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkyloxy không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là mono,- di- và triflometoxy và mono-, di- và trifloetoxy, metoxy(C_{1-3})alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, không được thế hoặc flo hóa C_{2-3}alkenyl, metoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa, etynyl, propargyl, metoxy(C_{2-}

$_3$)alkynyl không được thế hoặc flo hóa, azido, pentaflosulfanyl, xyanometyl, xyanoetyl, và xyano,

R11 là hydro, flo, clo, hoặc metoxy, cụ thể tốt hơn là hydro hoặc flo,

R12, nếu có, là hydro hoặc flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức III, trong đó R4 và R5 đều là hydro, R6 là clo hoặc brom, X3 là C(R12), R12 là hydro hoặc flo, R8 được chọn từ hydro, metoxy, và halogen, cụ thể tốt hơn là từ flo và hydro, R9 là hydro, R10 được chọn từ flo, brom, clo, iodo, triflometyl, difloetoxy, triflometoxy, trifloetoxy, etynyl, azido, axetyl, pentaflosulfanyl, xyanometyl, và xyano, R11 là hydro, flo, clo, hoặc metoxy, cụ thể tốt hơn là hydro hoặc flo, và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có công thức III, trong đó R4 và R5 đều là hydro, R6 được chọn từ metyl, flometyl, metoxy, flometoxy, clo hoặc brom, X3 là C(R12), R8 là hydro, metoxy, hoặc flo và tốt hơn là flo, R9 là hydro, R10 được chọn từ flo, brom, clo, iodo, mono-, di- và triflometyl, mono-, di- và triflometoxy, mono-, di-, và trifloetoxy, pentaflosulfanyl, etynyl và xyano, và R11 và R12 được chọn độc lập từ hydro và flo.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có công thức III, trong đó R4 và R6 là hydro, R5 là iodo, X3 là C(R12) hoặc N, R8 và R11 đều được chọn độc lập từ hydro hoặc flo, R10 được chọn từ flo, brom, clo, iodo, mono-, di- và triflometyl, mono-, di-, và triflometoxy, mono-, di-, và trifloetoxy, pentaflosulfanyl, và xyano, R9 là hydro, và R12, nếu có, là hydro hoặc flo,

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có công thức III, trong đó R4 và R5 đều là hydro, R6 là clo hoặc brom, X3 là C(R12), R8 là hydro, R9 và R10, cùng với vòng phenyl mà chúng được gắn vào, tạo thành hệ mạch vòng 2,1,3-benzothiadiazol, R11 là hydro và R12 là flo hoặc hydro.

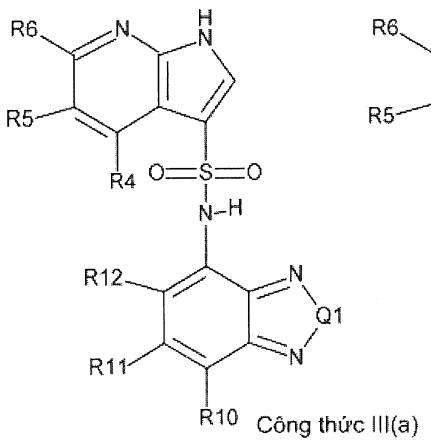
Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất có công thức III, trong đó R4 và R5 đều là hydro, R6 là clo hoặc brom, X3 là C(R12), R8 và R9, cùng với vòng phenyl mà chúng được gắn vào, tạo thành 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzoxolane không được thế, hoặc nhóm 2,3,-diflo-1,3-benzoxalane, R10 và R11 được chọn độc lập từ hydro, metoxy, xyano và halogen, tốt hơn là từ hydro và flo, và

R12 là flo, triflometyl hoặc hydro.

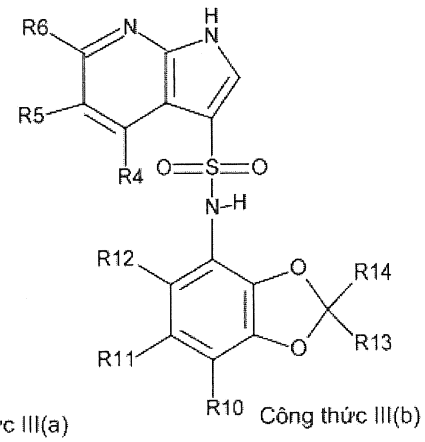
Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức III, trong đó R4 và R5 đều là hydro, R6 được chọn từ flo, clo, brom và mono-, di-, và triflometyl, X3 là N, R8 là flo, clo hoặc metoxy, R9 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy, và tốt hơn là hydro, R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, mono-, di và triflometyl, mono-, di-, và triflometoxy, mono-, di-, và trifloetoxy, etynyl và xyanometyl, và R11 là hydro, flo hoặc clo.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức III, trong đó R4 và R5 đều là hydro, R6 được chọn từ clo, brom, metoxy, mono-, di-, và triflometyl, X3 là C(R12) hoặc N, R8 được chọn từ hydro, flo, clo, metoxy và flometoxy, R9 là hydro, R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, mono-, di-, và triflometyl, mono-, di-, và triflometoxy, mono-, di-, và trifloetoxy, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3}-)alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{2-3}alkenyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa, và C_{2-3}alkynyl, R11 là hydro, metoxy, flo, hoặc clo và R12, nếu có, là hydro hoặc flo.

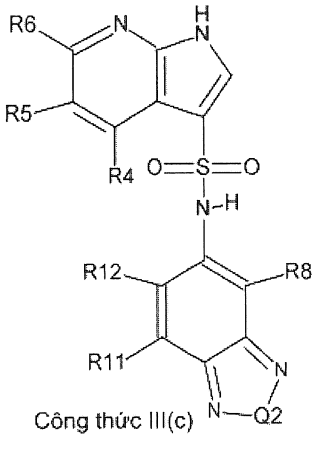
Theo một phương án, các hợp chất có cấu trúc được chọn từ Công thức III(a) đến III(c)



Công thức III(a)



Công thức III(b)



Công thức III(c)

trong đó R4, R5, R6, R8, R10, R11 và R12 như được mô tả khác công thức I và III trong tài liệu này,

trong đó ở công thức III(a), Q1 là S hoặc O, và

trong đó ở công thức III(b), R13 và R14 được chọn trừ nhóm hydro, metyl và flo

và tốt hơn đều là hydro hoặc đều là flo, và

trong đó ở công thức III(c), Q2 là S hoặc O, tốt hơn là S,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức III(a) đến III(c),

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, mono-, di-, và triflometyl, metoxy và flometoxy,

R8, nếu có, là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R10, nếu có, được chọn từ hydro và halogen, tốt hơn là từ hydro, flo và clo,

R11 được chọn từ hydro, halogen, triflometyl và xyano, tốt hơn là từ flo và hydro,

R12 được chọn từ hydro, halogen và triflometyl, tốt hơn là từ hydro và flo.

Một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức IId, IIe, IIIa và IIIb

trong đó R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, mono-, di-, và triflometyl, và metoxy,

R10 được chọn từ hydro và halogen, tốt hơn là từ hydro, flo và clo,

R11 được chọn từ hydro, halogen, triflometyl và xyano, tốt hơn là từ flo và hydro,

R12 được chọn từ hydro, halogen và triflometyl,

trong đó trong các hợp chất có công thức II(d) và III(a), Q1 là S hoặc O, và

trong đó ở công thức II(e) và III(b), R13 và R14 được chọn từ hydro và flo và tốt hơn đều là hydro hoặc đều là flo.

Một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức IIf và IIIc,

trong đó R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, metylsulfonyl, mono-, di-, và triflometyl và phenyl,

R7, nếu có, được chọn từ hydro, metoxy, flo, và triflometyl,

R8 được chọn từ hydro và halogen, tốt hơn là từ hydro và flo,

R11 được chọn từ hydro, halogen, triflometyl và xyano, và tốt hơn là hydro,

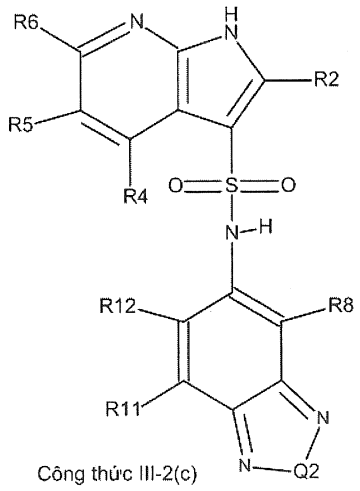
R12 được chọn từ hydro, halogen và triflometyl, tốt hơn là từ flo và hydro,

Q2 là O hoặc S, và tốt hơn là S.

Một phương án liên quan đến các hợp chất có công thức con IIIa, IIIb, và IIIc, mà chúng được thế bằng nhóm R2, như mô tả cho Công thức chung III-2 nêu trên, do đó, các hợp chất dẫn tương ứng có công thức con III-2a, III-2b, và III-2c, trong đó R2 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo và metoxy, và trong đó R2 tốt hơn là hydro hoặc flo,

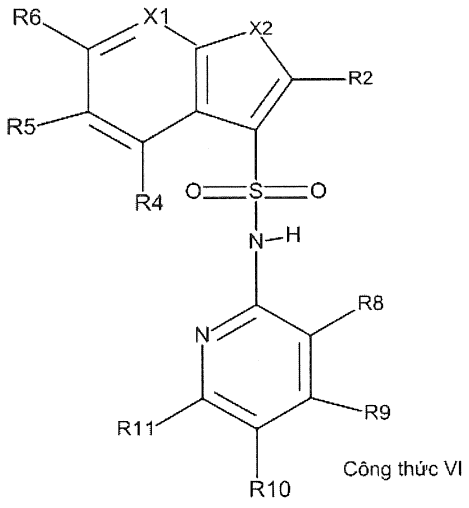
và cụ thể tốt hơn là hydro, và trong đó các gốc khác như được định nghĩa trong công thức IIIa, IIIb, và IIIc ở đây.

Bằng cách ví dụ, nếu hợp chất có công thức III-c cũng mang nhóm R2, kết quả hợp chất có công thức III-2c như sau:



Công thức III-2(c)

Khía cạnh khác của sáng chế liên quan đến các hợp chất có công thức chung VI, và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng,



Công thức VI

trong đó X1, X2, R2, R4, R5, R6, R8, R9, R10 và R11 có ý nghĩa như được mô tả cho các hợp chất có công thức I-2, II-2, III-2, IV-2 hoặc V-2 trước đó, và trong đó R2 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo và metoxy, tốt hơn là từ hydro và flo; tốt hơn nữa là, R2 là hydro.

Một phương án liên quan đến hợp chất có công thức VI, trong đó

X1 là C-R7 hoặc N

X2 là NH, S hoặc O, trong đó nếu X1 là N, thì X2 tốt hơn là NH,

R2 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R4 là hydro hoặc flo,

R5 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkylsulfinyl không được thế hoặc flo hóa, và C_{1-3} alkylsulfonyl không được thế hoặc flo hóa, trong đó R5 tốt hơn là được chọn từ hydro, halogen, xyano, metyl, metoxy, flometyl và flometoxy, và tốt hơn nữa là được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, nitro, amino, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkoxy, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} heteroxycloalkyl, phenyl, C_{5-6}heteroaryl, C_{3-6} xycloalkyloxy, C_{3-6} heteroxycloalkyloxy, phenyloxy, C_{5-6}heteroaryloxy, C_{1-3}alkylsulfinyl, phenylsulfinyl, C_{1-3}alkylsulfonyl, phenylsulfonyl, benzylsulfonyl, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylaminocacbonyl, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl, C_{3-6}xycloalkyl(C_{1-2})alkyl, heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyl, phenyl(C_{1-2})alkyl, C_{5-6} heteroaryl(C1-2)alkyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyloxy, phenyl(C_{1-2})alkoxy C_{5-6}heteroaryl(C_{1-2})alkoxy, phenyl(C_{1-2})alkylsulfinyl, phenyl(C_{1-2})alkylsulfonyl

và trong đó mỗi nhóm ở vị trí R6 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-3}alkyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, hydroxy, và xyano,

hoặc

(i) R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ hydroxy, halogen, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế từ halogen và metoxy,

hoặc

(ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 được gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế từ

flo và metyl,

R7, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{2-3}alkynyl, C_{2-3}alkenyl, C_{1-3}alkylcacbonyl, C_{1-3}alkoxycacbonyl, C_{1-3}alkylsulfinyl, C_{1-3}alkylsulfonyl, C_{1-3}alkylthio, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl, C_{3-6}heteroxycloalkyloxy, phenyl, phenoxy, phenylsulfonyl, phenylsulfinyl, C_{5-6}heteroaryl, C_{5-6}heteroaryloxy, C_{5-6}heteroaryl(C_{1-2})alkyl, và C_{5-6}heteroaryl(C_{1-2})alkoxy, C_{3-6}xycloalkyl(C_{1-2})alkyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkyloxy, C_{3-6} heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyl, heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyloxy, phenyl(C_{1-2})alkyl, phenyl(C_{1-2})alkoxy,

và trong đó, mỗi nhóm ở vị trí R7 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-3}alkyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, hydroxy, và xyano, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, halogen hóa tùy ý tốt hơn là C_{1-3} alkyl flo hóa hoặc không được thế, halogen hóa tùy ý tốt hơn là C_{1-3} alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, xyano và halogen,

R9 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, flo(C_{1-3})alkyl, C_{1-3} alkoxy và flo(C_{1-3})alkoxy, trong đó R9 tốt hơn là hydro hoặc flo,

R10 được chọn từ hydro, halogen, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, xyano, C_{1-3}alkylcacbonyl, C_{1-3}alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylsulfinyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, C_{1-3} alkylthio, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy C_{3-6}heteroxycloalkyl, C_{3-6}heteroxycloalkyloxy, azido, pentaflosulfanyl, nitro, C_{1-3}alkylaminocacbonyl, và di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy ở vị trí R10 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế từ halogen, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc halogen hóa, C_{1-3}alkylthio không được thế hoặc halogen hóa, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc halogen hóa, C_{1-3} alkyloxycacbonyl không được thế hoặc halogen hóa, C_{1-3} alkylaminocacbonyl không được thế hoặc halogen hóa, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl không được thế hoặc halogen hóa, hydroxy, xyano, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}heteroxycloalkyl, phenyl, và C_{5-6}heteroaryl, trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxycloalkyl, phenyl và heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen, hydroxy, hydroxymetyl, xyano, nitro, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc halogen hóa, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc halogen hóa, C_{1-}

$_3$alkylcacbonyl không được thế hoặc halogen hóa và C_{1-3}alkoxycacbonyl không được thế hoặc halogen hóa, và trong đó bất kỳ nhóm thế halogen trong R10 tốt hơn là flo hóa và trong đó tốt hơn là R8 và R10 không phải là hydro,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc flo hóa, và C_{1-3}alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, và tốt hơn là được chọn từ hydro, flo, clo, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Một phương án liên quan đến hợp chất có công thức VI, trong đó

X1 là C-R7 hoặc N,

X2 là NH, S hoặc O, trong đó X2 tốt hơn là NH

R2 và R4 đều là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, xyano, azido, nitro, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyloxy, xyclopropyl, xyclopropyloxy, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, metylsulfonyl, metylsulfinyl, thienyl, pyridyl, và benzyloxy, trong đó mỗi nhóm alkyl hoặc alkoxy ở vị trí R6 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-2}alkyloxy không được thế hoặc flo hóa và xyclopropyl và trong đó mỗi nhóm xyclopropyl, thienyl, pyridyl và phenyl ở vị trí R6 có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen, metoxy, flometoxy, metyl, flometyl và xyano,

Hoặc R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế, trong đó mỗi nhóm thế của vòng được tạo thành bởi R6 và R7 được chọn từ hydroxy, halogen, xyano, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc flo hóa,

R7, nếu có, được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, metylsulfinyl và metylsulfonyl, trong đó nhóm alkyl hoặc alkoxy ở vị trí R7 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, xyano, và C_{1-2}alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, metyl không được thế hoặc flo hóa, và metoxy không được thế hoặc flo hóa,

R9 được chọn từ hydro, flo, metyl, flometyl, metoxy, và flometoxy, và tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ hydro, halogen, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{3-4}xycloalkyl và xyano, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-3}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkylcacbonyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkoxycacbonyl flo hóa hoặc không được thế, C_{3-5}xycloalkyl, C_{3-5}xycloalkyloxy, C_{3-5}heteroxycloalkyl, C_{3-5}heteroxycloalkyloxy, hydroxy và xyano, trong đó bất kỳ xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkyloxy và heteroxycloalkyloxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen, hydroxy, hydroxymetyl, xyano, metyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxycacbonyl flo hóa hoặc không được thế và C_{1-3}alkyloxy(C_{1-3})alkyloxy flo hóa hoặc không được thế,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, không được thế hoặc flo hóa C_{1-3} alkyl, và C_{1-3} alkyloxy không được thế hoặc flo hóa,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

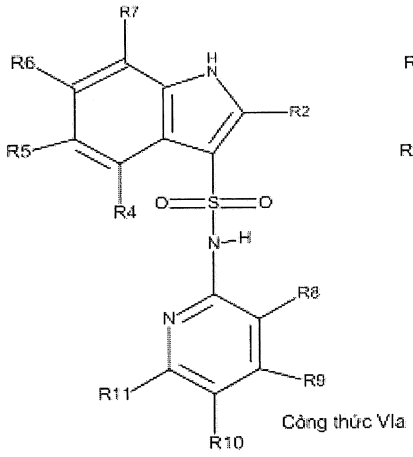
Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VI, R6 là không phải hydro; theo phương án ưu tiên hơn là ít nhất một, tốt hơn là hai trong số R8, R10 và R11 là cùng khác với hydro. Theo một phương án, R6 và R10 đều không phải hydro.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, trong hợp chất có công thức VI, hoặc

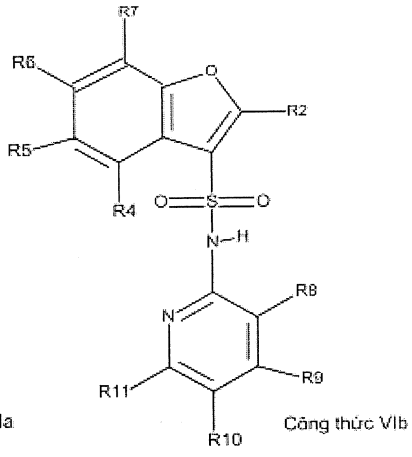
(a) X1 là CR7 và X2 là NH, S hoặc O, hoặc

(b) X1 là N và X2 là NH,

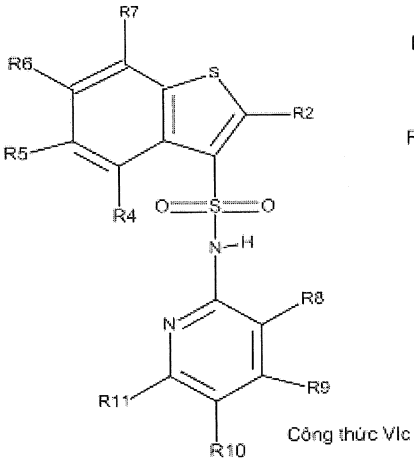
Do đó, các cấu trúc con ưu tiên của công thức VI là các cấu trúc của công thức VIa, VIb, VIc và VId như sau:



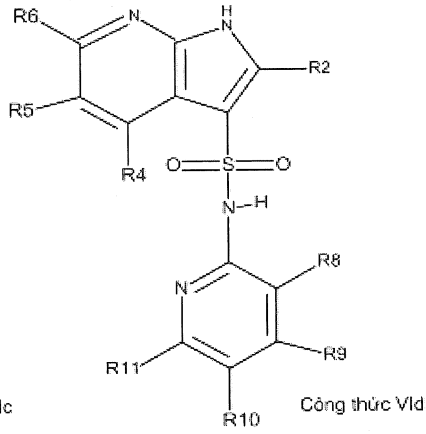
Công thức VIa



Công thức VIb



Công thức VIc



Công thức VId

trong đó bất kỳ R2, R4, R5, R6, R7, nếu có, R8, R9, R10 và R11 như được mô tả cho các hợp chất có công thức I-2, II-2, III-2, IV-2, V-2 và VI ở tài liệu này.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d,

R2 là hydro hoặc flo,

R4 được chọn từ hydro, metoxy và flo, và tốt hơn là hydro hoặc flo, tốt hơn nữa là hydro,

R5 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3}alkoxycacbonyl, C_{1-3}alkylsulfinyl, và C_{1-3}alkylsulfonyl, trong đó mỗi nhóm alkyl hoặc alkoxy có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng nhóm được chọn từ halogen, C_{1-3} alkoxy, halo(C_{1-3})alkoxy, xyano, hydroxyl, và C_{1-3} alkylamino, với phần tử thế thế tùy ý tốt hơn là của các nhóm là alkyl và alkoxy được nêu ở trên là halogen và C_{1-6} alkoxy, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, hydroxy, halogen, xyano, azido, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{2-6}

alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkenyl, phenyl, C_{5-10}heteroaryl tốt hơn là C_{5-6}heteroaryl, C_{8-10}heterocyclyl, -ORx, -SRx, -SORx, SO_2Rx, -pentaflosulfanyl, NRyRzz, -NRyCORx,-NRyCO_2Rx, -NRxCONRyRz, - CORx, -CO_2Rx,-CONRyRz, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, phenyl, heteroaryl hoặc heterocyclyl ở vị trí R6 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế tốt hơn là được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo, xyano, azido, nitro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy(C_{1-3})alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, phenyl, C_{5-10} (preferably C_{5-6}) heteroaryl, ORx, -SRx, -SORx, SO_2Rx, -pentaflosulfanyl, NRyRz, -NRyCORx,-NRyCO_2Rx, -CORx, -CO_2Rx,-CONRyRz,

trong đó Rx, Ry, Rz và Rzz được chọn độc lập từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-6})alkyl, phenyl, phenyl(C_{1-6})alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-6})alkyl, C_{5-6} heteroaryl hoặc heteroaryl(C_{1-6})alkyl, bất kỳ nhóm nào có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, hoặc Ry và Rz, hoặc Ry và Rzz cùng với nguyên tử amino mà cả hai đều gắn liền có thể tạo ra dị vòng C_{5-6} thơm hoặc không thơm, không được thế hoặc được thế, trong đó Rzz tốt hơn khác với hydro,

hoặc trong các hợp chất có công thức VI, VIa, VIb hoặc VIc R6 có thể tạo thành cùng với R5 hoặc R7 và các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào vòng 5 hoặc 6 cạnh thơm hoặc không thơm trong đó có thể túy ý chứa thêm một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ S, O, và N, và trong đó vòng đã nêu trên có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế,

trong đó tốt hơn là R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế, trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3}) alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} alkoxy(C_{1-3}) alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế từ halogen và C_{1-3} alkoxy, hoặc (ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 được gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế từ flo và metyl, hoặc

R7, nếu có, được chọn từ H, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkynyl,

C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkylcacbonyl, C_{1-6} alkoxycacbonyl, C_{1-5} alkylcacbonylamino, C_{1-5} alkylaminocacbonyl, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, phenyl, C_{5-6} heteroaryl, C_{5-6} heteroaryl(C_{1-3})alkyl và C_{5-6} heteroaryl(C_{1-3}) alkoxy, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế từ halogen, halo(C_{1-6})alkoxy tốt hơn là fluro(C_{1-3})alkoxy và C_{1-6} alkoxy,

R8 được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế từ halogen và C_{1-3} alkoxy flo hóa tùy ý,

R9 được chọn từ hydro, halogen, xyano, azido, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

R10 được chọn từ hydro, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyano, C_{1-6} alkylcacbonyl, C_{1-6} alkoxycacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{1-6} alkylthio, C_{1-5} alkylcacbonylamino, C_{1-5} alkylaminocacbonyl, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl, C_{3-6}xycloalkyl, hetero(C_{3-6})xycloalkyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, C_{1-6} alkoxy, halo(C_{1-6})alkoxy, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-6} alkylthio, C_{1-3} alkylcacbonylamino không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkylaminocacbonyl không được thế hoặc flo hóa, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkylsulfonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkylsulfinyl không được thế hoặc flo hóa, hydroxy, xyano, xyclo(C_{3-6})alkyl, phenyl, và C_{5-6}heteroaryl, trong đó bất kỳ xycloalkyl, heteroxycloalkyl, phenyl và heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa, và C_{1-3}alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa,

R11 được chọn từ hydro, halogen, xyano, azido, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylcacbonyl, C_{1-6} alkoxycacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, và C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d, ít nhất một trong nhóm R5, R6 và R7, nếu có, và ít nhất một, tốt hơn là hai trong nhóm R8, R10 và R11 khác với hydro, trong đó tốt hơn nữa là ít nhất một phần tử thế được chọn từ flo, clo và brom.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d,

X1, nếu có, là N hoặc CR7,

X2, nếu có, là NH, S hoặc O, trong đó nếu X1 là N, thì X2 tốt hơn là NH,

R2 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R4 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R5 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-2} alkyl, và C_{1-2} alkyloxy, trong đó R5 tốt hơn là hydro, metyl hoặc halogen, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, halogen, xyano, nitro, amino, azido, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylcacbonylamino,, C_{1-3} alkylaminocacbonyl, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl, (C_{1-3})alkylsulfinyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyloxy, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-2})alkyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkyl, C_{3-6} heteroxycloalkyloxy, C_{3-6} heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyl, heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyloxy, phenyl, phenyloxy, phenyl(C_{1-2})alkyl, phenyl(C_{1-2})alkoxy, phenylsulfonyl, phenylsulfinyl, phenyl(C_{1-2})alkylsulfonyl, phenyl(C_{1-2})alkylsulfinyl, C_{5-6}heteroaryl, C_{5-6}heteroaryloxy, C_{5-6}heteroaryl(C_{1-2})alkyl, và C_{5-6}heteroaryl(C_{1-2})alkoxy và trong đó mỗi nhóm ở vị trí R6 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-3}alkyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, hydroxy, và xyano,

hoặc

(i) trong đó trong các hợp chất có công thức VI, VIa, VIb hoặc VIc R6 có thể tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ hydroxy, halogen, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được thế

bằng một hoặc nhiều nhóm thế từ halogen, tốt hơn là flo, và metoxy,

hoặc

(ii) R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 được gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế từ flo và metyl,

R7, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, nitro, amino, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylcacbonylamino, C_{1-3} alkylaminocacbonyl, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl, C_{1-3}alkylsulfinyl, C_{1-3}alkylsulfonyl, C_{1-3}alkylthio, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyloxy, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-2})alkyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkyl, C_{3-6} heteroxycloalkyloxy, C_{3-6} heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyl, heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyloxy, phenyl, phenyloxy, phenyl(C_{1-2})alkyl, phenyl(C_{1-2})alkoxy, phenylsulfonyl, phenylsulfinyl, C_{5-6}heteroaryl, C_{5-6}heteroaryloxy, C_{5-6}heteroaryl(C_{1-2})alkyl, và C_{5-6}heteroaryl(C_{1-2})alkoxy và trong đó mỗi nhóm ở vị trí R7 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-3}alkyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, hydroxy, và xyano, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả trong tài liệu này,

R8 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3} alkyloxy halogen hóa tùy ý, C_{1-3} alkyl halogen hóa tùy ý, (C_{1-3})alkylsulfinyl halogen hóa tùy ý, (C_{1-3})alkylsulfonyl halogen hóa tùy ý và (C_{1-3})alkylthio halogen hóa tùy ý,

R9 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl, và flo(C_{1-3})alkyl, và tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, nitro, amino, azido, pentaflosulfanyl, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylaminocacbonyl, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl, (C_{1-3})alkylsulfinyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl, (C_{1-3})alkylthio, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyloxy, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-2})alkyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkyl, C_{3-6} heteroxycloalkyloxy, C_{3-6} heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyl, C_{3-6} heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyloxy, và trong đó mỗi nhóm ở vị trí R10 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-3}alkyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkoxycacbonyl flo hóa hoặc không

được thế, C_{1-3}alkylcacbonyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3} alkylaminocacbonyl, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl, hydroxy, và xyano,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, flo(C_{1-3})alkyl, C_{1-3} alkyloxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, và xyano,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án ưu tiên, R6 và R10 đều khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d,

R2 và R4 đều là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, azido, xyano, benzyloxy, metylsulfonyl, metylsulfinyl, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyloxy, xyclopropyl, xyclopropyloxy và xyclopropylmetoxy, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkoxy và xyclopropyl ở vị trí R6 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom và C_{1-2}alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, trong đó tốt hơn là R6 được chọn từ flo, clo, brom, metyl flo hóa, và metoxy không được thế hoặc flo hóa,

hoặc trong các hợp chất có công thức VI, VIa, VIb hoặc VIc, R6 có thể tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế, trong đó mỗi nhóm thế ở vị trí R7, nếu có, được chọn từ hydroxy, halogen, xyano, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa,

R7, nếu có, được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyloxy, metylsulfinyl và metylsulfonyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkoxy hoặc xycloalkyl ở vị trí R7 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, xyano và C_{1-2}alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, metoxy không được thế hoặc flo hóa và metyl không được thế hoặc flo hóa,

R9 được chọn từ hydro, flo, metyl và metoxy, và tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-}

$_3$alkyloxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-4}heteroxycloalkyl, và C_{3-4}heteroxycloalkyloxy, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkyloxy ở vị trí R10 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-3}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkylcacbonyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkoxycacbonyl flo hóa hoặc không được thế, C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-4}heteroxycloalkyl, C_{3-4}heteroxycloalkyloxy, hydroxy, và xyano, và trong đó mỗi nhóm xycloalkyl và heteroxycloalkyl ở vị trí R10 có thể được thế bằng gốc được chọn từ flo, clo, brom, hydroxy, hydroxymetyl, C_{1-3}alkyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, C_{1-2}alkyloxyC_{1-2}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế và C_{1-3}alkoxycacbonyl flo hóa hoặc không được thế,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là flometyl, và C_{1-3} alkyloxy không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là metoxy và flometoxy, trong đó R11 tốt hơn là được chọn từ hydro, flo, clo, metoxy và flometyl,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VI, R2 là hydro.

Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R4 là hydro hoặc flo, cụ thể tốt hơn là hydro.

Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, và metyl không được thế hoặc flo hóa. Theo phương án ưu tiên cụ thể, R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom và metyl, và cụ thể tốt hơn là từ hydro, flo, clo và brom. Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VI và VIa-d, nếu R6 là không phải hydro, thì R5 là hydro.

Theo một phương án của các hợp chất có công thức VIa-c, cụ thể trong các hợp chất có công thức VIa, R6 tạo thành vòng cùng với R7 và các nguyên tử C mà R6 và R7 được gắn vào, trong đó tốt hơn là vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, xyclopentyl và xyclohexyl, mỗi trong số đó có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế từ halogen, hydro, oxo, C_{1-3} alkyl C_{1-3}alkoxy, flo C_{1-3} alkoxy, flo C_{1-3} alkyl, amino, xyano, di(C_{1-3} alkyl)amino, axetyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, C_{1-3} alkylsulfanyl, C_{1-3} alkylthio, và trong đó tốt hơn là mỗi nhóm thế được chọn từ flo, clo, brom, xyano, hydroxy, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy. Theo phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức VIa, R6 và R7 tạo thành vòng mà, cùng với vòng hai vòng được tạo thành, tạo ra nửa ba vòng được chọn từ 1H-benzo[g]indol-3-yl, 1H-pyrol[3,2-h]quinolin-

3-yl, 1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-yl, và 6,7,8,9-tetrahydro-1H-benzo[g]indol-3-yl. Theo một phương án, nếu R6 và R7 tạo thành vòng pyridyl để tạo ra 1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-yl, ba vòng có thể được thế thêm bằng nhóm thế được chọn từ flo, clo, brom, hydroxy, metoxy, flometyl và flurometoxy, tốt hơn là ở vị trí 8, ví dụ, 8-hydroxy-1H-pyrol[3,2-h]quinolin, 8-(diflometyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin hoặc 8-(triflometoxy)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin. Theo một phương án của các hợp chất có công thức VIa-c, cụ thể trong các hợp chất có công thức VIa, R6 tạo thành vòng cùng với R7 và các nguyên tử C mà R6 và R7 được gắn vào, trong đó vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, xyclopentyl và xyclohexyl, mà chúng không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế từ flo, clo, flometyl và flometoxy, trong đó, theo một phương án ưu tiên, vòng là không được thế.

Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VIa-c, nếu R6 và R7 tạo thành vòng được thế tùy ý được chọn từ phenyl, pyridyl, xyclopentyl và xyclohexyl, thì tốt hơn là R4 và R5 đều là hydro, R8 là hydro, halogen hoặc metoxy không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là flo hoặc metoxy, R9 là hydro hoặc flo tốt hơn là hydro, R10 được chọn từ halogen, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, nitro, azido, pentaflosulfanyl, không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, tốt hơn là C_{1-3} alkyl không được thế hoặc flo hóa, không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, tốt hơn là C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, tốt hơn là C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{2-3} alkenyl không được thế hoặc flo hóa, C_{2-3} alkynyl, không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, tốt hơn là C_{1-2} alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, tốt hơn là C_{1-2} alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa, R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy không được thế hoặc flo hóa và metyl không được thế hoặc flo hóa.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức VIa, R6 và R7 tạo thành pyridin và tạo thành hệ vòng ba vòng được thế tùy ý 1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-yl, tốt hơn là 8-được thế 1H-pyrol[3,2-h]quinolin.

Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VIa, R6 và R7 tạo thành vòng được thế tùy ý được chọn từ phenyl, pyridyl (tốt hơn là tạo thành 8-được thế 1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-yl), xyclopentyl và xyclohexyl, R4 và R5 đều là hydro, R8 là flo hoặc metoxy không được thế hoặc flo hóa, R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{2-3} alkenyl không được thế hoặc flo hóa, C_{2-3} alkynyl, C_{1-2} alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa và C_{1-2} alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa, R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy không được thế hoặc flo hóa và metyl không được thế hoặc flo hóa.

Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R6 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, amino, nitro, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{1-3} alkylcacbonylamino, C_{1-3} alkylaminocacbonyl, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl, (C_{1-3})alkylsulfinyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyloxy, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-2})alkyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkyl, C_{3-6} heteroxycloalkyloxy, C_{3-6} heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyl, heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyloxy, phenyl, phenyloxy, phenyl(C_{1-2})alkyl, phenyl(C_{1-2})alkoxy, phenylsulfonyl, benzylsulfonyl, phenylsulfinyl, benzylsulfinyl, C_{5-6}heteroaryl, C_{5-6}heteroaryloxy, C_{5-6}heteroaryl(C_{1-2})alkyl, và C_{5-6}heteroaryl(C_{1-2})alkoxy và trong đó mỗi nhóm ở vị trí R6 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-2}alkyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-2}alkoxy flo hóa hoặc không được thế, hydroxy, và xyano.

Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R6 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, xyanometoxy, nitro, azido, xyclopropyl, xyclopropyloxy, cycopropylmetoxy, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3}alkyloxy không được thế hoặc được thế, metylsulfinyl, metylsulfonyl, pyridyl, thienyl halogen hóa tùy ý, và benzyloxy, trong đó mỗi nhóm thế ở vị trí R6 được chọn từ halo, metoxy và flometoxy, và tốt hơn là flo. Theo một phương án ưu tiên, R6 được chọn từ clo, brom, azido, xyano, xyclopropyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, mono-, di- và triflometyl, metoxy, mono-, di- và triflometoxy, và mono-, di- và trifloetoxy. Theo một phương án ưu tiên đặc biệt, R6 được chọn từ flo, clo, brom, metoxy, flometoxy, floetoxy và flometyl, và tốt nhất là từ flo, clo, brom và metoxy.

Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VIa-c, R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, nitro, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{1-3}alkylsulfinyl, C_{1-3}alkylsulfonyl, C_{1-3}alkylthio, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl, C_{3-6}heteroxycloalkyloxy, phenyl, phenyloxy, phenyl(C_{1-2})alkyl, phenyl(C_{1-2})alkoxy,

phenylsulfonyl, phenylsulfinyl, C_{5-6}heteroaryl, C_{5-6}heteroaryloxy, C_{5-6}heteroaryl(C_{1-2})alkyl, và C_{5-6}heteroaryl(C_{1-2})alkoxy, trong đó mỗi nhóm ở vị trí R7 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, metyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, hydroxy, và xyano, và trong đó tốt hơn là C_{5-6}heteroaryl được chọn từ pyridyl, oxazol và isoxazol, mỗi trong số đó có thể được thế như mô tả ở trên. Theo một phương án ưu tiên, R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metyl, flometyl, metoxy, flometoxy, floetoxy, metylsulfinyl, metylsulfonyl và isoxazol được thế tùy ý. Theo một phương án ưu tiên, R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metyl, flometyl, metoxy, flometoxy và metylsulfonyl.

Theo phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R8 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc flo hóa và C_{1-3} alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là từ flo, clo, brom, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy. Theo một phương án ưu tiên, R8 được chọn từ flo, metoxy và flometoxy, và theo phương án ưu tiên đặc biệt R8 là flo hoặc metoxy.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R9 được chọn từ hydro, flo, clo, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy. Theo một phương án ưu tiên, R9 được chọn từ hydro, flo, metoxy và flometoxy, và tốt hơn nữa là hydro hoặc flo và cụ thể tốt hơn là hydro,

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, nitro, amino, azido, pentaflosulfanyl, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylcacbonylamino, C_{1-3} alkylaminocacbonyl, di(C_{1-3})alkylaminocacbonyl, (C_{1-3})alkylsulfinyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl, (C_{1-3})alkylthio, C_{3-4} xycloalkyl, C_{3-4} xycloalkyloxy, C_{3-4} heteroxycloalkyl, C_{3-4} heteroxycloalkyloxy, C_{3-4} heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkyl, C_{3-4}heteroxycloalkyl(C_{1-2})alkoxy, C_{5-6}heteroaryl(C_{1-2})alkyl, và C_{5-6}heteroaryl(C_{1-2})alkoxy và trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy ở vị trí R10 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-3}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxycacbonyl, phenyl, phenyloxy, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyloxy, C_{3-6} heteroxycloalkyl, C_{3-6} heteroxycloalkyloxy, hydroxy, và xyano, và trong đó mỗi nhóm có vòng ở vị trí R10 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-3}alkyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxycacbonyl flo hóa hoặc không được

thế, hydroxy, hydroxymetyl, và xyano.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, nitro, amino, azido, pentaflosulfanyl, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, (C_{1-3})alkylsulfinyl, (C_{1-3})alkylsulfonyl, (C_{1-3})alkylthio, C_{1-3}alkyloxyxyclopropyl và C_{1-3}alkyloxycacbonylxyclopropyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkoxy, alkenyl và alkynyl ở vị trí R10 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-3}alkyl flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxycacbonyl flo hóa hoặc không được thế, C_{3-6} xycloalkyl và xyano.

Theo một phương án ưu tiên, R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, xyanoetoxy, nitro, azido, pentaflosulfanyl, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{1-2}alkylcacbonyl và xyclopropyl được thế, trong đó mỗi nhóm ở vị trí R10 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, tốt hơn là C_{1-2}alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, tốt hơn là C_{1-2}alkyloxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, xyclopropy không được thế hoặc được thế và hydroxy, với điều kiện là bất kỳ phần tử thế nào của cycopropyl được chọn từ nhóm halogen, xyano, hydroxymetyl, C_{1-2}alkoxy flo hóa tùy ý và C_{1-2}alkoxycacbonyl flo hóa tùy ý.

Theo một phương án ưu tiên, trong hợp chất của sáng chế, bao gồm nhưng không giới hạn ở các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, xyanoetoxy, nitro, azido, pentaflosulfanyl, metyl, etyl, propyl, flometyl, floetyl, flopropyl, metoxymetyl, flometoxymetyl, metoxyetyl, flometoxyetyl, metoxypropyl, flometoxypropyl, etoxymetyl, floetoxymetyl, etoxyetyl, floetoxyetyl, propoxymetyl, flopropoxymetyl, metoxy, etoxy, propoxy, flometoxy, floetoxy, flopropoxy, metoxymetoxy, flometoxymetoxy, metoxyetoxy, flometoxyetoxy, metoxypropoxy, flometoxypropoxy, etoxymetoxy, floetoxymetoxy, etoxyetoxy, floetoxyetoxy, propoxymetoxy, flopropoxymetoxy, etenyl, propenyl, floetenyl, flopropenyl, metoxyetenyl, flometoxyetenyl, metoxypropenyl, flometoxypropenyl, etoxyetenyl, floetoxyetenyl, etynyl, propynyl, metoxyetynyl, flometoxyetynyl, metoxypropynyl, flometoxypropynyl và xyclopropylmetoxy, trong đó theo một phương án, mỗi nhóm ở vị trí R10 có thể được

thế phù hợp hơn với hydroxy.

Theo một phương án ưu tiên, R10 là nhóm có vòng được chọn từ C_{3-5} xycloalkyl, C_{3-5} xycloalkyloxy, C_{3-5} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl tốt hơn là xycloalkylmetyl, C_{3-5} xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là xycloalkylmetoxy, C_{3-5} heteroxycloalkyl, C_{3-5} heteroxycloalkyloxy, C_{3-5} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl tốt hơn là heteroxycloalkylmetyl, và C_{3-5} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là heteroxycloalkylmetoxy, trong đó mỗi nhóm có vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế từ halogen tốt hơn là flo, xyano, hydroxymetyl, C_{1-3}alkoxy flo hóa tùy ý, C_{1-2}alkoxy(C_{1-2})alkyl flo hóa tùy ý, C_{1-2}alkoxy(C_{1-2})alkoxy flo hóa tùy ý, và C_{1-2}alkoxycacbonyl flo hóa tùy ý. Theo một phương án ưu tiên, tốt hơn là, phần tử thế được chọn từ flo, xyano và C_{1-3}alkoxy flo hóa tùy ý, trong đó tốt hơn là nhóm có vòng là xyclopropyl.

Theo một phương án ưu tiên, trong hợp chất của sáng chế, bao gồm nhưng không giới hạn ở các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, xyanoetoxy, pentaflosulfanyl, metyl, etyl, propyl, butyl, flometyl, floetyl, flopropyl, metoxymetyl, flometoxymetyl, metoxyetyl, flometoxyetyl, metoxypropyl, flometoxypropyl, etoxymetyl, floetoxymetyl, etoxyetyl, floetoxyetyl, metoxy, etoxy, propoxy, butyloxy, flometoxy, floetoxy, flopropoxy, metoxymetoxy, flometoxymetoxy, metoxyetoxy, flometoxyetoxy, metoxypropoxy, flometoxypropoxy, etoxymetoxy, floetoxymetoxy, etoxyetoxy, floetoxyetoxy, etenyl, propenyl, floetenyl, flopropenyl, metoxyetenyl, flometoxyetenyl, metoxypropenyl, flometoxypropenyl, etoxyetenyl, floetoxyetenyl, etynyl, propynyl, etoxyxyclopropyl, etoxycacbonylxyclopropyl và xyclopropylmetoxy.

Theo một phương án ưu tiên, trong hợp chất của sáng chế, bao gồm nhưng không giới hạn ở các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, metyl, mono-, di-, và triflometyl, etyl, mono-, di-, và trifloetyl, propyl, mono-, di-, và triflopropyl, metoxy, mono-, di-, và triflometoxy, etoxy, mono-, di-, và trifloetoxy, propyloxy, mono-, di-, và triflopropyloxy, metoxymetyl, mono-, di-, và triflometoxymetyl, metoxyetyl, mono-, di-, và triflometoxyetyl, metoxypropyl, mono-, di-, và triflometoxypropyl, metoxymetoxy, mono-, di-, và triflometoxymetoxy, metoxyetoxy, mono-, di-, và triflometoxyetoxy, metoxypropyloxy, mono-, di-, và triflometoxypropyloxy etoxymetoxy, mono-, di-, và trifloetoxymetoxy, metoxypropenyl, và mono-, di-, và triflometoxypropenyl.

Theo một phương án ưu tiên, R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, xyanoetoxy, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa, và C_{1-2}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa.

Theo một phương án ưu tiên, R10 được chọn từ halogen, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkyl, C_{2-4}alkenyl, C_{2-4}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyl, và C_{3-6}heteroxycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}cheteroxycloalkyloxy, mỗi trong số đó có thể được thế bằng gốc được chọn từ xyano, flo và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, flo(C_{1-3})alkyl, C_{1-3} alkyloxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, và xyano. Theo phương án ưu tiên, R11 được chọn từ hydro, flo, clo, metyl, flometyl, metoxy, flometoxy và xyano, tốt hơn nữa là từ hydro, flo, flometyl, metoxy và flometoxy.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d,

R2, R4, R5 và R9 tất cả đều là hydro,

R6 được chọn từ halogen, xyano, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyl, và C_{3-6}heteroxycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyloxy, mỗi trong số đó có thể được thế bằng gốc được chọn từ flo và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa,

R7 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyl, và C_{3-6}heteroxycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyloxy, mỗi trong số đó có thể được thế bằng gốc được chọn từ flo và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa,

R8 được chọn từ flo, metoxy và flometoxy, tốt hơn là từ flo và metoxy,

R10 được chọn từ halogen, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkyl, C_{2-3}alkenyl C_{2-3}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyl, và C_{3-6}heteroxycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}heteroxycloalkyloxy, mỗi trong số đó có thể được thế bằng gốc được chọn từ flo,

xyano và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa, và

R11 được chọn từ hydro, flo, metoxy và flometoxy, tốt hơn là từ flo và metoxy.

Theo phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d,

R2 là hydro,

R4 là hydro hoặc flo, tốt hơn nữa là hydro;

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom;

R6 được chọn từ flo, clo, brom, azido, xyclopropyl, xyclopropyloxy, cycopropylmetoxy, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, metylsulfinyl, metylsulfonyl, pyridyl, thienyl halogen hóa tùy ý và benzyloxy;

R7, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metyl, flometyl, metoxy, flometoxy, floetoxy, metylsulfinyl, và metylsulfonyl;

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy;

R9 được chọn từ hydro, flo, clo, metyl, flurometyl, metoxy và flometoxy, và tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, nitro, azido, pentaflosulfanyl, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{1-3}alkylcacbonyl, C_{1-3}alkoxycacbonyl và xyclopropyl, trong đó xyclopropyl được thế tùy ý bằng gốc được chọn từ xyano, C_{1-2}alkoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-2}alkoxy(C_{1-2})alkoxy, flo(C_{1-2})alkoxy(C_{1-2})alkoxy, C_{1-2}alkoxycacbonyl và flo(C_{1-2})alkoxycacbonyl, và trong đó mỗi nhóm alkyl, alkoxy, alkenyl và alkynyl ở vị trí R10 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen, C_{1-2}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, xyano, xyclopropyl và hydroxy, trong đó tốt hơn là nhóm thế như vậy được chọn từ flo, C_{1-2}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế và xyano;

và R11 được chọn từ hydro, flo, clo, metyl, flometyl, metoxy, flometoxy và xyano,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R2, nếu có, là hydro, R4 là hydro hoặc flo, tốt hơn nữa là hydro; R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom và tốt hơn là hydro; R6 được chọn từ flo, clo, brom, azido, metylsulfinyl, metylsulfonyl, metyl, mono-, di- và triflometyl, metoxy, mono-, di- và triflometoxy, và mono-, di- và trifloetoxy; R7, nếu có, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metyl,

flometyl, metoxy, flometoxy, floetoxy, metylsulfinyl và metylsulfonyl, R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy và tốt hơn là flo hoặc metoxy; R9 được chọn từ hydro, flo, metoxy và flometoxy, và tốt hơn là hydro; R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, xyanoetoxy, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkyloxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkyloxy(C_{1-3})alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkyloxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa, xyclopropyl, xyclopropyloxy và xyclopropylmetoxy, trong đó bất kỳ nhóm chức năng xyclopropyl được thế tùy ý bằng gốc được chọn từ flo, xyano, C_{1-2}alkoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-2}alkoxy(C_{1-2})alkoxy, flo(C_{1-2})alkoxy(C_{1-2})alkoxy, C_{1-2}alkoxycacbonyl, flo(C_{1-2})alkoxycacbonyl; và R11 được chọn từ hydro, flo, clo, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy, trong đó tốt hơn là ít nhất một, tốt hơn là hai và tốt hơn nữa là tất cả được thế ở R8, R10 và R11 khác với hydro, và trong đó theo một phương án ưu tiên đặc biệt R8 và R11 cả hai đều được chọn độc lập từ flo và metoxy.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức VI và VIa-d, trong đó R2, nếu có, là hydro, R4 và R5 đều là hydro, R6 được chọn từ flo, clo, brom, metylsulfinyl, flometyl, metoxy và flometoxy, R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, C_{1-2}alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy không được thế hoặc flo hóa, metylsulfinyl, và metylsulfonyl, R8 được chọn từ hydro, flo, clo metoxy và flometoxy, R9 là hydro, metoxy hoặc flo, tốt hơn là hydro, R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa và/hoặc hydro hóa và C_{1-2}alkoxycacbonylxyclopropyl không được thế hoặc flo hóa, và tốt hơn là được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxycacbonylxyclopropyl không được thế hoặc flo hóa và C_{1-3}alkoxyxyclopropyl không được thế hoặc flo hóa, và R11 được chọn từ hydro, flo, clo, flometyl, metoxy, và flometoxy, trong đó theo phương án ưu tiên đặc biệt, ít nhất một, tốt hơn nữa là, cả hai R8 và R11 đều khác với hydro.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có công thức VI và VIa-d,

trong đó

R2, R4 và R9 tất cả đều là hydro,

R5 là hydro, flo, clo hoặc brom, và tốt hơn là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, metoxy, flometoxy, flometyl và azido,

hoặc trong các hợp chất có công thức VI, VIa, VIb hoặc VIc R6 có thể tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, xyclohexyl và xyclopentyl, mỗi trong số đó có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế từ flo, clo, hydroxy, xyano, metoxy, flometoxy và flometyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metyl không được thế hoặc flo hóa, metoxy không được thế hoặc flo hóa và metylsulfinyl,

R8 được chọn từ flo, clo, metoxy và flometoxy,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa, và C_{1-2}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa, trong đó tốt hơn là R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyanometyl, xyanoetyl, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkoxycyclopropyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3}alkoxycacbonylxyclopropyl không được thế hoặc flo hóa và C_{1-2}alkoxy(C_{1-2})alkoxycyclopropyl không được thế hoặc flo hóa,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, metyl, flometyl, flometoxy và metoxy,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R6 và R10 khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R6, R8 và R10 tất cả đều khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

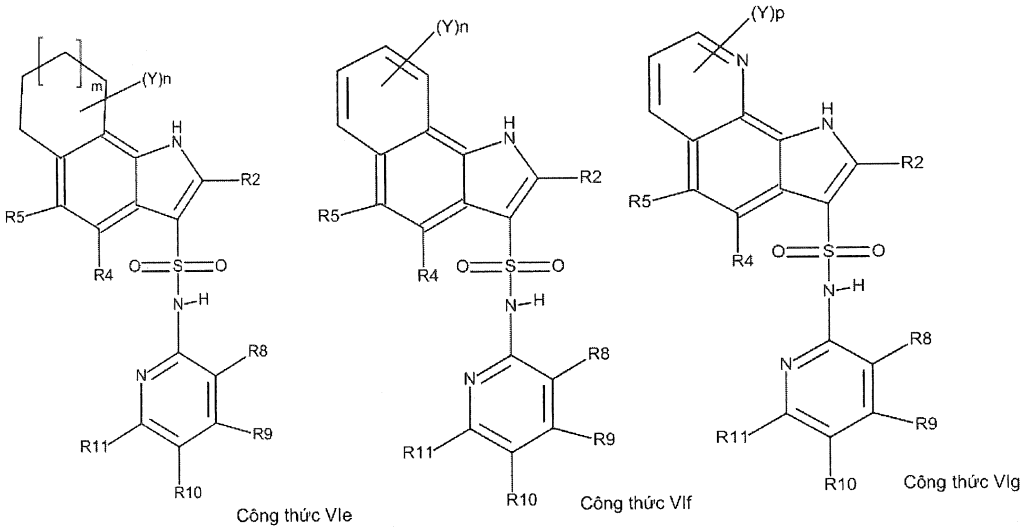
Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R6, R8, R10 và R11 tất cả đều khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định

nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức VI và VIa-c, R7 là không phải hydro.

Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VI và VIa-d, R6, R8 và ít nhất một trong số R10 và R11 tất cả đều khác với hydro, và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án, trong các hợp chất có công thức VI và VIa, R6 và R7 tạo thành vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, xyclopentyl và xyclohexyl để tạo công thức VIe đến VIg dưới đây:



Công thức VIe Công thức VIf Công thức VIg

trong đó

m là 0 hoặc 1,

n là số bất kỳ từ 0 đến 4, tốt hơn là từ 0 đến 2, tốt hơn nữa là 0 hoặc 1,

p là số bất kỳ từ 0 đến 3, tốt hơn là từ 0 đến 2, tốt hơn nữa là 0 hoặc 1,

Y được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, hydroxy, metyl và metoxy, trong đó nhóm metoxy và metyl là được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế từ flo, clo, brom, hydroxy, metoxy và flometoxy,

R2 và R4 đều là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, và clo, tốt hơn nữa là hydro,

R8 được chọn từ flo, flometyl, metoxy và flometoxy,

R9 là hydro hoặc flo,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanopropyl, xyanometoxy, xyanoetoxy, nitro, azido, pentaflosulfanyl, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{1-2}alkylcacbonyl, cycylopropyl, xyclopropylmetyl,

và xyclopropylmetoxy, trong đó mỗi nhóm ở vị trí R10 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, C_{1-2}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, C_{1-2}alkyloxycacbonyl flo hóa hoặc không được thế và hydroxy,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, flometyl, metoxy và flometoxy,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức VI e,

m là 0 hoặc 1,

n là 0 hoặc 1, tốt hơn là 0,

Y được chọn từ flo, clo, xyano, hydroxy, metyl và metoxy, trong đó nhóm metoxy và metyl là được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế từ flo, clo, brom, hydroxy, metoxy và flometoxy,

R2 và R4 là hydro,

R5 là hydro, flo, hoặc clo, tốt hơn là hydro,

R8 được chọn từ flo, flometyl, metoxy và flometoxy, tốt hơn là từ flo và metoxy,

R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, pentaflosulfanyl, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{1-2}alkylcacbonyl và xyclopropyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy và xyclopropyl ở vị trí R10 có thể không được thế hoặc được thế phù hợp bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, C_{1-2}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, C_{1-2}alkyloxycacbonyl flo hóa hoặc không được thế và hydroxy, trong đó tốt hơn là phần tử thế đã nêu được chọn từ flo và C_{1-2}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, flometyl, metoxy và flometoxy,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức VI(f),

n là 0 hoặc 1, tốt hơn là 0,

Y được chọn từ flo, clo, xyano, hydroxy, metyl và metoxy, trong đó nhóm metoxy và metyl là được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế từ flo, clo, brom, hydroxy, metoxy và flometoxy,

R2 và R4 đều là hydro,

R5 là hydro, flo, hoặc clo, tốt hơn là hydro,

R8 được chọn từ flo, flometyl, metoxy và flometoxy,

R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, pentaflosulfanyl, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{1-2}alkylcacbonyl và xyclopropyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy và xyclopropyl ở vị trí R10 có thể không được thế hoặc được thế phù hợp bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, C_{1-2}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, C_{1-2}alkyloxycacbonyl flo hóa hoặc không được thế và hydroxy, trong đó tốt hơn là phần tử thế đã nêu được chọn từ flo và C_{1-2}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, flometyl, metoxy và flometoxy,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất có công thức VI g,

p là 0 hoặc 1,

Y được chọn từ flo, clo, xyano, hydroxy, metyl và metoxy, trong đó nhóm metoxy và metyl là được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm thế từ flo, clo, brom, hydroxy, metoxy và flometoxy,

R4 là hydro,

R5 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

R8 được chọn từ flo, flometyl, metoxy và flometoxy,

R9 là hydro hoặc flo,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, pentaflosulfanyl, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{1-2}alkylcacbonyl và xyclopropyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkyloxy và xyclopropyl ở vị trí R10 có thể không được thế hoặc được thế phù hợp với một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, C_{1-2}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế, C_{1-2}alkyloxycacbonyl flo hóa hoặc không được thế và hydroxy, trong đó tốt hơn là phần tử thế đã nêu được chọn từ flo và C_{1-2}alkyloxy flo hóa hoặc không được thế,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, flometyl, metoxy và flometoxy,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VIe-g, R10 được chọn từ clo, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, C_{1-3}alkyl và C_{1-3}alkoxy, trong đó mỗi alkyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế từ flo, metoxy, flometoxy, etoxy và floetoxy, trong đó theo một phương án R10 được chọn từ

clo, brom, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa, xyano, xyanometyl và xyanoetyl. Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VIe-g, R10 là clo.

Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VIe-g, Y, nếu có, được chọn từ flo, clo, xyano, hydroxy, metyl, flometyl, hydroxymetyl, metoxy và flometoxy. Theo một phương án ưu tiên của các hợp chất có công thức VIg, Y được chọn từ flo, hydroxy, flometyl, metoxy và flometoxy.

Theo một phương án ưu tiên, trong hợp chất hoặc Công thức VIe đến VIg, R10 được chọn từ fluro, clo, brom, flurometyl, floetyl, flometoxy, floetoxy, xyano và xyanometyl, và cụ thể tốt hơn là clo.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R4 là hydro, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R5 được chọn từ hydro, halogen, xyano, azido, C_{1-2} alkyl không được thế hoặc flo hóa, tốt hơn là metyl hoặc triflometyl, C_{1-2} alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkyloxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-2} alkylsulfinyl tốt hơn là metylsulfinyl, và C_{1-2} alkylsulfonyl tốt hơn là metylsulfonyl, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, triflometyl, metoxy và triflometoxy, và cụ thể tốt hơn là được chọn từ hydro, flo, clo và brom, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c,

IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R5 là iodo và R6 là hydro, và sự thay thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R5 là hydro, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, trong đó R7, nếu có, là hydro, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, trong đó R7, nếu có, là flo, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, trong đó R7, nếu có, là C_{1-3} alkoxy hoặc flo(C_{1-3})alkoxy, tốt hơn là mono-, di- hoặc triflometoxy, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, trong đó R7, nếu có, là metoxy, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế, bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, hoặc VIc trong đó R7, nếu có, được chọn từ hydro, xyano, flo, clo, brom, metoxy, etoxy, flometoxy, floetoxy, metyl, etyl, flometyl, floetyl, metylsulfinyl, flometylsulfinyl, metylsulfonyl và flometylsulfonyl, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế, bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-

2f, IIg, II-2g, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, trong đó R7, nếu có, là metylsulfonyl, flometylsulfonyl, metylsulfinyl, hoặc flometylsulfinyl, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, trong đó R7 là triflometyl, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế, bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, trong đó R7, nếu có, là xyano, xyanometyl, hoặc xyanometoxy, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, hoặc VIc, trong đó R7 là brom hoặc clo, tốt hơn là brom, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, metyl, và triflometyl và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R8 được chọn từ flo, clo, xyano, metoxy và flometoxy, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, III, III-2, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R9 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, metyl, xyano, và triflometyl, và tốt hơn là hydro, flo, clo, hoặc brom và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-

2e, III, III-2, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R9 là hydro, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, flometoxy, metyl, xyano, và flometyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn nữa là được chọn từ hydro, metoxy, flometoxy, flometyl, flo, clo và brom, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, hoặc V-2, trong đó X3 là C-R12 và R12 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, và tốt hơn nữa là hydro, flo, clo, hoặc brom, và phần tử thế khác được mô tả ở đây. Theo phương án ưu tiên đặc biệt, R12 là hydro hoặc flo.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, và VId, trong đó R6 khác với hydro, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, và VId, trong đó R6 được chọn từ nhóm của halogen, xyclopropyl, xyclopropyloxy, xyclopropylmetyl, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkyloxy không được thế hoặc flo hóa, phenyl không được thế hoặc flo hóa, benzyloxy, thiophen, metylsulfinyl, metylsulfonyl, và xyclopropyl, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, và VId, trong đó R6 được chọn từ flo, clo, brom, metoxy, metyl, etyl, isopropyl, xyclopropyl, phenyl, benzyloxy, 2-thiophen, 3-thiophen, triflometyl, và phần

tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở đến cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, và VId, trong đó R6 là clo hoặc brom, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc và VId, trong đó R6 là clo, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc và VId, trong đó R6 được chọn từ halogen, xyano, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{3-6} xycloalkyl và C_{3-6} xycloalkyloxy, mỗi trong số đó có thể được thế bằng gốc được chọn từ flo và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, trong đó R7 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{3-6} xycloalkyl và C_{3-6} xycloalkyloxy, mỗi trong số đó có thể được thế bằng gốc được chọn từ flo và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc flo hóa.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, III, III-2, IV, IV-2, V và V-2, trong đó X3 là C(R12), và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, III, III-2, IV, IV-2, V và V-2, trong đó X3 là N và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, II, IIa, IIb, IIc, III, hoặc IV, trong đó ít nhất một trong số R8, R10 và R11 khác với hydro và alkyl không được thế.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, halo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là flo(C_{1-2})alkyl, C_{2-3} alkynyl, metoxy, etoxy, propoxy, halo(C_{1-3})alkyloxy tốt hơn là flo(C_{1-2})alkyloxy, không được thế hoặc flo hóa (C_{1-2})alkoxy(C_{1-3})alkoxy, xyano, xyanometyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R10 được chọn từ halogen, xyano, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{3-6} xycloalkyl và C_{3-6} xycloalkyloxy, mỗi trong số đó có thể được thế bằng gốc được chọn từ flo, xyano và C_{1-3}alkoxy flo hóa tùy ý.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R10 được chọn từ nhóm của xyano, xyanometyl, halogen, azido, etynyl, pentaflosulfanyl, axetyl, difloetoxy, trifloetoxy, triflometoxy và triflometyl, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R10 là xyano, xyanometyl, xyanoetyl, hoặc xyanometoxy và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R10 là flo, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb,

VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg trong đó R10 là clo và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R10 là brom và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R10 là mono-, di- hoặc triflometyl và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R10 là difloetoxy ($-OCH_3CHF_2$) và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R10 là trifloetoxy ($-OCH_3CF_3$) và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, trong đó R10 là etynyl và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế, trong đó R10 được chọn từ metoxymetyl, metoxyetyl, metoxypropyl, etoxymetyl, etoxyetyl, etoxypropyl, propoxymetyl, metoxyetenyl, metoxypropenyl, etoxyetenyl, etoxypropenyl, metoxyetynyl, metoxypropynyl, metoxymetoxy, metoxyetoxy, metoxypropoxy, etoxymetoxy, etoxyetoxy, etoxypropoxy và propoxymetoxy, mỗi trong số đó có thể không được thế hoặc flo hóa đến ba lần, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế, trong đó R10 là metoxypropyl hoặc metoxypropyl flo hóa, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên cụ thể khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế, như được mô tả thêm ở đây, trong đó R8, R10 và R11 tất cả đều khác với hydro, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên cụ thể khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, II, III, hoặc IV, như được mô tả thêm ở đây, trong đó R6, R8, và R10 tất cả đều khác với hydro và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án ưu tiên cụ thể khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở cấu trúc của công thức I, II, III, hoặc IV, như được mô tả thêm ở đây, trong đó R6, R8, R10 và R11 tất cả đều khác với hydro, và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế, như được mô tả thêm ở đây, trong đó ít nhất một trong số R5, R6 và R7 khác với hydro và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế như được mô tả thêm ở đây, trong đó ít nhất một trong số R6 và R7 khác với hydro và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo phương án khác liên quan đến các hợp chất có cấu trúc theo công thức III, như được mô tả thêm ở đây, trong đó ít nhất một trong số R6 và R5 khác với hydro và phần tử thế khác được mô tả ở đây.

Theo một phương án ưu tiên, trong hợp chất của sáng chế, R10 và ít nhất một trong số R5, R6 và R7 khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án ưu tiên, trong hợp chất của sáng chế, R6 và R10 khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án ưu tiên, trong hợp chất của sáng chế, R6, R10 và ít nhất một trong số R8 và R11 khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án ưu tiên, trong hợp chất của sáng chế, R6, R8 và R11 tất cả đều khác với hydro, và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất của sáng chế

(a) ít nhất một trong số R5, R6 và R7, nếu R7 có mặt, và

(b) ít nhất một trong số R8, R10 và R11

khác với hydro.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất của sáng chế, R6, R7, nếu có, R8, R10 và R11 đều khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất của sáng chế, R4 là hydro, và R6, R8, R10 và R11 đều khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất của sáng chế, R4, R5 và R9 đều là hydro, và R6, R8, và R10 đều khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất của sáng chế, R4, R5, R9 và R12, nếu có, đều là hydro, và R6, R8, và R10 đều khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất của sáng chế, R4 và R12, nếu có, đều là hydro, R5 và R9 là hydro độc lập hoặc flo, và R6, R8, R10 và R11 đều khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất của sáng chế, R4, R5, R9 và R12, nếu có, đều là hydro, và R6, R8, R10 và R11 đều khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất của sáng chế, R4 và R12, nếu có, đều là hydro, R5 và R9 là hydro độc lập hoặc flo, và R6, R7, R8, R10 và R11 đều khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo một phương án ưu tiên, trong các hợp chất của sáng chế, R2, R4, R5, R9 và R12, nếu có, đều là hydro, và R6, R7, R8, R10 và R11 đều khác với hydro và được chọn độc lập từ nhóm như được định nghĩa thêm ở đây.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế nhưng không bao gồm giới hạn ở các hợp chất có cấu trúc theo công thức I, II, III, hoặc IV, trong đó R4 và R5 đều là hydro, R6 là clo hoặc brom, X3 là CR12, R8 và R11 cả hai được chọn tốt nhất là từ halogen flo và metoxy, R10 được chọn từ nhóm flo, clo, brom,

iodo, xyano, xyanometyl, azido, axetyl, etynyl, difloetoxy, trifloetoxy, và triflometyl, và R9 và R12 đều là hydro.

Theo phương án ưu tiên cụ thể liên quan đến các hợp chất của sáng chế nhưng không bao gồm giới hạn ở các hợp chất có cấu trúc theo công thức I, II, IIa, IIb, IIc, III, hoặc IV, như được mô tả thêm ở đây, trong đó R8 và R9 cùng với vòng mà chúng được gắn vào 2,1,3 benzothiadiazol và phần tử thế khác như được bộc lộ trong tài liệu này. Theo một khía cạnh của phương án này, R10, R11 và R12 đều là hydro.

Theo phương án ưu tiên đặc biệt liên quan đến các hợp chất của sáng chế nhưng không bao gồm giới hạn ở các hợp chất có cấu trúc theo công thức I, II, IIa, IIb, IIc, III, hoặc IV, như được mô tả thêm ở đây, trong đó R10 và R9 cùng với vòng mà chúng được gắn vào 2,1,3 benzothiadiazol và phần tử thế khác như được bộc lộ trong tài liệu này. Theo một khía cạnh của phương án này, R10 và R11 đều là hydro và R12 là hydro, flo hoặc clo.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế nhưng không bao gồm giới hạn ở các hợp chất có cấu trúc theo công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, và bao gồm ít nhất một đồng vị ^{18}F, tốt hơn là ở vị trí của nguyên tử flo như được chỉ ra trong một trong số các hợp chất được bộc lộ ở đây. Bằng các ví dụ không giới hạn, trong hợp chất 6-clo-N-[2-flo-4-(pentaflosulfanyl) phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit, bộc lộ ở đây, ít nhất một trong sáu flo có thể được thể hiện bởi hoặc có thể chứa một lượng đồng vị ^{18}F thích hợp. Theo ví dụ khác, flo trong hợp chất 7-brom-6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit có thể được thể hiện bởi hoặc bao gồm một lượng ^{18}F có thể đo được bằng thiết bị PET phù hợp. Điều này áp dụng tương tự cho các hợp chất chứa flo khác như được mô tả ở đây. Các hợp chất chứa ^{18}F này tốt hơn là có thể được sử dụng làm chất đánh dấu PET.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế nhưng không bao gồm giới hạn ở các hợp chất có cấu trúc theo công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg và bao gồm ít nhất một đồng vị ^{11}C tốt hơn là ở vị trí của nguyên tử cacbon như được chỉ ra ở đây. Các hợp chất chứa ^{11}C tốt hơn là có thể được sử dụng làm chất đánh dấu PET.

Theo phương án ưu tiên khác liên quan đến các hợp chất của sáng chế nhưng không bao gồm giới hạn ở các hợp chất có cấu trúc theo công thức I, I-2, II, II-2, IIa, II-2a, IIb, II-2b, IIc, II-2c, IId, II-2d, IIe, II-2e, IIf, II-2f, IIg, II-2g, III, III-2, IIIa, III-2a, IIIb, III-2b, IIIc, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf, hoặc VIg, và bao gồm ít nhất một đồng vị ^{123}I, ^{125}I hoặc ^{131}I, tốt hơn là ở vị trí của nguyên tử iot như được chỉ ra ở đây. Bằng các ví dụ không giới hạn, trong hợp chất N-(4-xyanophenyl)-5-iodo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit, bộc lộ ở đây, iot có thể được thể hiện bởi đồng vị ^{123}I, ^{125}I hoặc ^{131}I. Điều này cũng áp dụng tương tự với các hợp chất chứa iot khác được mô tả ở đây. Các hợp chất chứa ^{123}I, ^{125}I hoặc ^{131}I tốt hơn là có thể được sử dụng làm chất đánh dấu SPECT.

Theo một phương án liên quan đến hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất của sáng chế được bộc lộ cụ thể ở đây.

Phương án ưu tiên liên quan đến hợp chất được chọn từ danh sách:

6-clo-N-(4-etynylphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-xyanopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

7-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[3-flo-5-(metoxymetyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-iodo-3-metylpyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,5-diflophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-6-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

6-xyano-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(7-xyano-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-7-brom-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[2,5-diflo-4-(pyridin-2-ylmetoxy)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(3-flo-5-metylpyridin-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-6-(3-hydroxyprop-1-en-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(7-flo-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,5-diflophenyl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-(2-metoxyetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

6-clo-N-{2-flo-4-[(1E)-3-metoxyprop-1-en-1-yl]phenyl}-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-5-iodo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(4,6-diclopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,3-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2-flo-4-iodophenyl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(1,3-benzodioxol-4-yl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2-clophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

5-brom-N-(4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-[4-(xyanometyl)-2,5-diflophenyl]-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

6-brom-N-[3,6-diflo-5-(3-metoxypropyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-(5-brom-3,6-diflopyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[3,6-diflo-5-(3-metoxypropyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

5-brom-6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

7-brom-6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyano-5-flo-2-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-etyl-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-{5-[(E)-2-etoxyetenyl]-3,6-diflopyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

etyl 3-(6-{[(6-clo-1H-indol-3-yl)sulfonyl]amino}-2,5-diflopyridin-3-yl)propanoat

6-clo-N-[2,5-diflo-4-(triflometyl)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-{3,6-diflo-5-[(1E)-3-metoxyprop-1-en-1-yl]pyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1-benzothiophen-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-brom-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[4-(2,2-difloetoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit

etyl (2E)-3-(6-{[(6-clo-1H-indol-3-yl)sulfonyl]amino}-2,5-diflopyridin-3-yl)prop-2-enoat

N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-8-(diflometyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,5-diflo-4-iodophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-5-flo-2-metoxyphenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzoselenadiazol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[2,5-diflo-4-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-{3,6-diflo-5-[(1E)-3-metoxyprop-1-en-1-yl]pyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,5-diflo-4-metylphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[5-(2-etoxyetyl)-3,6-diflopyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(thiophen-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-etynyl-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit

7-brom-6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(2-flo-4-iodophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(5-brom-6-flo-3-metoxypyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2-flo-4-iodophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[5-(xyanometyl)-6-flo-3-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-7-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyano-2-flo-5-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

6-azido-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[3,6-diflo-5-(2-floetoxy)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(6-flo-1-metyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonamit

6-brom-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-6-(diflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(2,2-difloetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-brom-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(propan-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-etenyl-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-clo-1-benzofuran-3-sulfonamit

N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-8-hydroxy-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,5-diflo-4-metylphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-xyano-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-[4-(2-xyanoetyl)-2,5-diflophenyl]-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

6-clo-N-[4-(xyanometyl)-2-flophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(4-etynyl-2-flophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

N-(4-brom-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-metyl-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[4-clo-5-(diflometoxy)-2-flophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

5-brom-6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-(benzyloxy)-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(3,6-diflo-5-metylpyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(diflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(3-clo-4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

7-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[2-flo-4-(pentaflo-lambda~6~-sulfanyl)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(4-xyanophenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-5,7-diflo-1H-indol-3-sulfonamit

N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-6-nitro-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-1-benzofuran-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-xyano-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[3,6-diflo-5-(propan-2-yl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1-benzofuran-3-sulfonamit

7-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(metylsulfanyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-{5-[(diflometoxy)metyl]-3-flopyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit

N-(1,3-benzodioxol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

6-(benzyloxy)-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(3,6-diflo-5-metylpyridin-2-yl)-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyanophenyl)-6-xyclopropyl-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-5-flo-1H-indol-3-sulfonamit

7-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyano-5-flo-2-metoxyphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(6-flo-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

etyl 2-(6-{[(6-clo-1H-indol-3-yl)sulfonyl]amino}-2,5-diflopyridin-3-yl)xyclopropancacboxylat

N-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyanophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-5-flo-2-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1-benzothiophen-3-sulfonamit

6-clo-N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-1-benzothiophen-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-brom-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-brom-N-(4-xyanophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyano-2,6-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(5-brom-3-flopyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-5-flo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

N-(4-brom-2-flophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-4-flo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-xyano-N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(6-flo-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(3,5-diflo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-5-flo-2-metoxyphenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-6-(diflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(thiophen-3-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-azido-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(2-flo-4-iodophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(5-brom-6-clopyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(5-brom-3-metoxypyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[3-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1-benzothiophen-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-5-flo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2-flo-4-iodophenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonamit

N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit

N-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[2-flo-4-(pentaflo-lambda~6~-sulfanyl)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(2-flo-4-iodophenyl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(7-flo-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(3,6-diflo-5-metylpyridin-2-yl)-7-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(3,5-diflo-6-metoxypyridin-2-yl)-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1-benzofuran-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metylpyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(4-etynylphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[5-clo-3-flo-6-(flometyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(3-flo-5-metylpyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,5-diflo-4-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit

N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit

5-brom-6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-7-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(2-clo-3-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-azido-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-(metylsulfonyl)-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[3,6-diflo-5-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-5-flo-2-metoxyphenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

6-clo-7-(diflometoxy)-N-(3,5-diflo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(1,3-benzodioxol-4-yl)-6-brom-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2-clo-3,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-amino-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-amino-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-(benzylsulfinyl)-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2-flo-4-metylphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-brom-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyanophenyl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-iodopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(xyclopropylmetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-etynyl-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-flo-N-(2-flo-4-iodophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(3,5-diflo-6-metoxypyridin-2-yl)-7-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-5-iodo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-7-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(6-metoxy-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(4-etynyl-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[3,6-diflo-5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[4-(xyclopropylmetoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-axetyl-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyano-3-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(6-xyano-2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-2-flo-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-2-flo-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-phenyl-1H-indol-3-sulfonamit

N-(1,3-benzodioxol-4-yl)-6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyanophenyl)-1-benzothiophen-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-nitrophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyanophenyl)-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-(metylsulfonyl)-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyanophenyl)-5-iodo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(6-flo-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-flo-1,3-benzothiazol-6-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(7-flo-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(thiophen-3-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,4-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[3,6-diflo-5-(3-hydroxypropyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-flo-1,1-dioxido-2,3-dihydro-1-benzothiophen-6-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(3,5-diclopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(6-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(5-brom-3-metoxypyridin-2-yl)-6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-6-xyano-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,4,5-triflophenyl)-1-benzofuran-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1-benzofuran-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyanophenyl)-1-benzofuran-3-sulfonamit

6-clo-N-(3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2-xyano-5-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(5-clo-4-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(3,5-dimetoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[5-(diflometoxy)-3,6-diflopyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit

7-brom-6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyanophenyl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzoselenadiazol-5-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyanophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

7-brom-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(3,6-diflo-5-metylpyridin-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(2,5-diflo-4-metylphenyl)-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-flo-N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-6-xyclopropyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-clo-7-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-3-flophenyl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit

6-brom-N-(4-xyanophenyl)-5-metyl-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-4,6-diflo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-xyano-3-metylphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyanophenyl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metylpyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit

7-clo-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-8-(diflometyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

N-(4-xyanophenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonamit

N-(5-brom-4-clo-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-phenoxy-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-phenoxy-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[4-(2,2-difloetoxy)-2-flophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonamit

N-(4-brom-2-flo-5-metylphenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-6-(oxetan-3-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(pyridin-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(7-brom-2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,5-diflophenyl)-5-iodo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit

6-clo-N-(2-clo-3-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-4,6-diflo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-8-hydroxy-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-(5-clothiophen-2-yl)-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(2,2,7-triflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-7-metoxy-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-(4-clo-2-flo-5-metylphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-clo-2-flophenyl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit

N-(4-etynylphenyl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit

Các hợp chất của sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp được bộc lộ trong phần thử nghiệm của bản mô tả này.

Ứng dụng điều trị và chẩn đoán

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây, để sử dụng trong điều trị hoặc chẩn đoán, cụ thể là trong điều trị cho động vật, tốt nhất là cho con người.

Do đặc tính điều biến GPR17 của chúng, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc và có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh khác nhau của hệ thống CNS.

Do đó, theo một phương án của sáng chế thì hợp chất như được mô tả ở đây để sử dụng như một loại thuốc, đặc biệt được sử dụng làm thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh liên quan đến GPR17, tức là bệnh này có liên quan đến rối loạn chức năng của hệ thống tín hiệu GPR17, ví dụ như, biểu hiện quá mức và/hoặc hoạt tính quá mức của các thụ thể GPR17. Không muốn bị ràng buộc bởi bất kỳ lý thuyết nào, hoạt tính của GPR17 có thể được tăng lên, mở rộng hoặc thay đổi trong một số mô, ví dụ như trong các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai (Oligodendrocyte progenitor cell - OPC) hoặc trong quá trình trưởng thành của các tế bào tế bào thần kinh đệm ít gai, có khả năng do kích hoạt các kích thích nội sinh như ví dụ, yếu tố viêm. Điều này có thể ngăn chặn hiệu quả sự biệt hóa của tế bào thần kinh đệm ít gai và quá trình myelin hóa hiệu quả do đó thúc đẩy sự xuất hiện hoặc phát triển thêm của myelin hóa (xem Chen đồng tác giả,

supra). Do đó, các điều biến GPR17 âm có thể thúc đẩy quá trình myelin hóa bằng cách giảm hoặc tắt hoạt tính GPR17 và bằng cách hỗ trợ sự trưởng thành OPC thành các tế bào ít nhánh sản xuất myelin (xem ví dụ Simon đồng tác giả, supra).

Theo một khía cạnh tốt hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả trong tài liệu này, để sử dụng trong trị liệu hoặc chẩn đoán để sử dụng trong phòng ngừa, hoặc điều trị rối loạn hoặc hội chứng được chọn từ và/hoặc liên quan đến rối loạn myelin hóa, đặc biệt là hệ thống thần kinh trung ương.

Rối loạn myelin có thể được phân loại thành ba loại lớn:

- rối loạn thoái hóa myelin trong đó myelin ban đầu là bình thường nhưng bị phá hủy hoặc xuống cấp vì một số lý do,
- rối loạn thoái hóa myelin trong đó myelin hình thành bất thường và rối loạn chức năng (ví dụ: do ảnh hưởng đột biến đến cấu trúc của myelin) và có thể bị thoái hóa, và
- rối loạn teo cơ hypomyelin, được đặc trưng bởi lượng myelin thấp bất thường.

Ví dụ về rối loạn bất thường của sự tạo thành, phát triển của myelin hóa là bệnh loạn dưỡng chất trắng nhược sắc.

Ví dụ về rối loạn teo cơ hypomyelin hóa là bệnh Pelizaeus Merzbacher.

Rối loạn thoái hóa myelin mô tả sự mất myelin xung quanh sợi trục do sự phá hủy hoặc suy thoái của hoạt động khác myelin. Các nguyên nhân dẫn đến sự xuống cấp có thể là đa dạng và có thể dựa trên ví dụ: các quá trình viêm và/hoặc tự miễn dịch (chẳng hạn như đa xơ cứng), nhiễm trùng (chẳng hạn như bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển do papovavirut gây ra), rối loạn chuyển hóa (ví dụ như hội chứng tan cầu não trung tâm), chấn thương độc hại hoặc cơ học và tình trạng thiếu máu cục bộ. Rối loạn thoái hóa myelin có thể xảy ra ở trung tâm và các mô ngoại vi.

Bệnh thoái hóa hệ thần kinh có liên kết chặt chẽ với sự mất myelin. Người ta tin rằng việc bảo vệ tế bào thần kinh đệm ít nhánh và chức năng myelin là điều kiện tiên quyết quan trọng để ngăn ngừa thoái hóa sợi trục và tế bào thần kinh (xem ví dụ Ettle đồng tác giả, supra). Do đó, điều biến GPR17 âm tính có thể là một lựa chọn điều trị tuyệt vời cho bất kỳ rối loạn thoái hóa myelin nào, bao gồm nhưng không giới hạn ở các bệnh thoái hóa hệ thần kinh liên quan đến sự mất myelin và/hoặc quá trình myelin hóa bị ảnh hưởng, ví dụ ALS, MSA, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington hoặc bệnh Parkinson.

Ở khía cạnh đặc biệt ưu tiên, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị rối loạn myelin hóa ngoại biên hoặc trung ương, tốt hơn là của rối loạn thoái hóa myelin, và cụ thể tốt hơn là rối loạn thoái hóa myelin của hệ thống thần kinh trung ương. Theo một khía cạnh, các hợp chất của sáng chế được sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa và/hoặc chẩn đoán rối loạn myelin hóa, tốt hơn là rối loạn thoái hóa myelin, bằng cách uống.

Các ví dụ về các rối loạn myelin hóa như vậy được điều trị và/hoặc ngăn ngừa bởi các hợp chất được bộc lộ ở đây, cụ thể là,

- đa xơ cứng (multiple sclerosis - MS) bao gồm các phân dạng khác nhau của nó,
- viêm tủy - thị thần kinh (còn biết đến là hội chứng Devic),
- Viêm thần kinh thị giác tái phát mạn tính, viêm não tủy cấp rải rác,
- Viêm màng não xuất huyết cấp tính (acute haemorrhagic leucoencephalitis - AHL),
- hoại tử trắng quanh não thất
- thoái hóa myelin do nhiễm vi-rút, ví dụ bởi HIV hoặc bệnh não chất trắng đa ổ tiến triển,
- bệnh tủy sống ví dụ như bệnh bệnh tủy sống do bệnh giang mai,
- hủy myelin cầu não và ngoài trung tâm cầu não,
- thoái hóa myelin do tổn thương mô não, bao gồm cả thoái hóa myelin gây ra nén, ví dụ bởi các khối u
- thoái hóa myelin để đáp ứng với tình trạng thiếu oxy, đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ hoặc các bệnh tim mạch khác,
- thoái hóa myelin do tiếp xúc với cacbon đioxit, cyanide hoặc các độc tố CNS khác
- Bệnh Schilder,
- Xơ cứng đồng tâm Balo,
- Bệnh não sơ sinh,
- Bệnh thoái hóa hệ thần kinh bao gồm, cụ thể,
    - Xơ cứng teo cơ một bên (amyotrophic lateral sclerosis - ALS).
    - Bệnh Alzheimer (alzheimer's disease -AD).
    - Bệnh teo đa hệ thống (multiple system atrophy - MSA)

- Bệnh Parkinson
- Bệnh Thoái hóa tiểu não (spinocerebellar ataxia -SCA), còn được biết đến là bệnh Teo tiểu não.
- Bệnh Huntington

- rối loạn tâm thần như tâm thần phân liệt và rối loạn lưỡng cực (xem ví dụ Fields, Trends Neurosci 31, 2008, 361; Tkachev và đồng tác giả, Lancet 362, 2003, 798).
- các bệnh myelin hóa ngoại biên như bệnh bạch cầu, bệnh lý thần kinh ngoại biên, hội chứng Dejerine – Sottas hoặc bệnh teo cơ Mác.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị dự phòng rối loạn chức năng của các mô nơi GPR17 có mặt, ví dụ như tim hoặc thận, bao gồm nhưng không giới hạn trong điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn thiếu máu cục bộ của thận và tim.

Việc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh CNS, cụ thể là bệnh myelin hóa, tốt hơn là hội chứng thoái hóa myelin, cũng bao gồm điều trị các dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến bệnh đó. Do đó, các hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị rối loạn hoặc hội chứng liên quan đến tổn thương mô não, rối loạn mạch máu não và một số bệnh thoái hóa hệ thần kinh tiềm ẩn hoặc liên quan đến rối loạn thoái hóa myelin.

Theo một phương án, việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh đa xơ cứng (MS) cũng bao gồm điều trị và/hoặc ngăn ngừa các dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến bệnh đa xơ cứng (MS) chẳng hạn như tác động tiêu cực đến các dây thần kinh thị giác (giảm thị lực, chứng song thị), cột sống lưng (mất cảm giác), bó vỏ gai (các cơ bị yếu co cứng), đường tiểu não (rối loạn chức năng, rối loạn nhịp tim, chóng mặt, suy giảm nhận thức), sợi trục tạo thành bó dọc giữa (chứng song thị nhìn bên), tủy sống theo bó tủy sinh ba (tê mặt hoặc đau), yếu cơ (nuốt kém, kiểm soát bàng quang hoặc ruột, co thắt), hoặc ảnh hưởng tâm lý liên quan đến bệnh tiềm ẩn như trầm cảm, lo lắng hoặc rối loạn tâm lý khác, suy yếu hoặc mất ngủ.

Do đó, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh myelin hóa, như bệnh đa xơ cứng, trong đó các dấu hiệu và triệu chứng đó bao gồm nhưng không giới hạn ở nhóm giảm thị lực, suy giảm thị lực, chứng song thị, mất hoặc suy giảm cảm giác, yếu như suy nhược cơ thể, rối loạn vận động, chóng mặt, suy giảm nhận thức, tê mặt, đau mặt, nuốt khó, nói kém, kiểm soát bàng quang và/hoặc ruột, suy nhược, lo lắng, rối loạn tâm lý và mệt mỏi.

Theo một phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị bệnh đa xơ cứng. MS là một bệnh myelin hóa không đồng nhất và có thể biểu hiện dưới nhiều hình thức và giai đoạn khác nhau, bao gồm nhưng không giới hạn ở MS tái phát, MS tiến triển thứ cấp, MS tiến triển chính, MS tái phát tiến triển, mỗi MS tùy thuộc vào hoạt động và tiến triển của bệnh.

Theo một khía cạnh khác, hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng trong phòng ngừa và điều trị chấn thương cột sống, bệnh não sơ sinh, đột quỵ, thiếu máu cục bộ hoặc rối loạn mạch máu não hoặc để cải thiện sự phục hồi sau những biến cố này.

Theo một khía cạnh, sáng chế liên quan đến một phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng hoặc rối loạn liên quan đến rối loạn myelin hóa, hoặc với rối loạn hoặc hội chứng liên quan đến tổn thương mô não, bao gồm điều trị cho bệnh nhân cần điều trị một lượng hợp chất có hiệu quả về mặt trị liệu như được mô tả ở đây. Bệnh nhân cần điều trị như vậy có thể là bất kỳ bệnh nhân nào bị tổn thương mô não như do chấn thương cơ học, hóa học, vi-rút hoặc chấn thương khác.

Theo một khía cạnh, sáng chế liên quan đến một phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị hội chứng hoặc rối loạn liên quan đến rối loạn myelin hóa, tốt hơn là rối loạn thoái hóa myelin, hoặc rối loạn hoặc hội chứng liên quan đến đột quỵ hoặc thiếu máu não khác, bao gồm điều trị cho bệnh nhân cần một lượng hợp chất có hiệu quả về mặt trị liệu như được mô tả ở đây. Bệnh nhân cần điều trị có thể là bất kỳ bệnh nhân nào bị thiếu máu não/đột quỵ có thể gây ra, ví dụ, do tắc động mạch não do tắc mạch hoặc do huyết khối cục bộ.

Theo một khía cạnh, các hợp chất của sáng chế được sử dụng để điều trị/hoặc phòng ngừa bệnh Viêm tủy - thị thần kinh (còn biết đến là bệnh Devic hoặc hội chứng Devic).

Viêm tủy - thị thần kinh là một rối loạn không đồng nhất được biểu thị bởi viêm và mất liên kết của dây thần kinh thị giác và tủy sống. Nhiều triệu chứng liên quan tương tự như bệnh đa xơ cứng và bao gồm yếu cơ, đặc biệt là các chi, giảm cảm giác và mất kiểm soát bàng quang.

Theo một khía cạnh, các hợp chất của sáng chế được sử dụng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị ALS. ALS gần đây đã được liên kết với thoái hóa tế bào thần kinh đệm ít gai và tăng thoái hóa myelin, cho thấy ALS là bệnh mục tiêu cho các điều biến GPR17 âm tính (Kang đồng tác giả, supra; Fumagalli đồng tác giả, Neuropharmacology 104,

2016, 82).

Theo một khía cạnh, các hợp chất của sáng chế được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh Huntington. Huntington được mô tả rõ ràng có liên kết đến quá trình myelin hóa bị ảnh hưởng, (Bartzokis đồng tác giả, supra; Huang đồng tác giả, Neuron 85, 2015, 1212).

Theo một khía cạnh, các hợp chất của sáng chế được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh teo đa hệ thống. MSA được liên kết mạnh mẽ với thoái hóa myelin gần đây (Ettle trên đây, Jellinger trên đây) đề xuất các chiến lược tái kết hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa MSA.

Theo một khía cạnh, các hợp chất của sáng chế được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh Alzheimer. AD gần đây đã được quan sát có liên quan đến sự gia tăng tế bào chết của oligodendronecyte và sự khử tế bào khu trú và biểu hiện cho quá trình bệnh lý trong AD (Mitew đồng tác giả, Acta Neuropathol 119, 2010, 567),

Một khía cạnh của sáng chế liên quan đến phương pháp điều trị bệnh bất kỳ trong số những bệnh hoặc rối loạn được mô tả ở đây, đặc biệt là bệnh myelin hóa như MS, Viêm tủy - thị thần kinh, ALS hoặc các phương pháp khác, bằng cách sử dụng đối với đối tượng cần điều trị, bao gồm bệnh nhân người, một lượng hợp chất có hiệu quả về mặt trị liệu của sáng chế.

Gần đây GPR17 cũng liên quan đến việc hấp thụ thực phẩm, kiểm soát insulin và béo phì. Theo nhiều báo cáo khác nhau, các điều biến âm tính của GPR17 có thể hữu ích trong việc kiểm soát sự hấp thụ thực phẩm và điều trị bệnh béo phì (xem ví dụ Ren đồng tác giả, Diabetes 64, 2015; 3670.) Do đó, một phương án của sáng chế đề xuất việc sử dụng các hợp chất ở đây để phòng ngừa và/hoặc điều trị béo phì và phương pháp điều trị béo phì.

Các phương pháp điều trị theo sáng chế có thể bao gồm việc sử dụng một trong những hợp chất được bộc lộ hiện nay là điều trị "đơn độc" đối với một bệnh CNS, đặc biệt là bệnh myelin hóa hoặc rối loạn như MS hoặc ALS. Ngoài ra, một hợp chất được bộc lộ ở đây có thể được sử dụng cùng với các loại thuốc hữu ích khác trong một liệu pháp kết hợp.

Theo một ví dụ không giới hạn, hợp chất theo sáng chế được kết hợp với loại thuốc khác để điều trị bệnh myelin hóa, chẳng hạn như MS, cho biết các loại thuốc khác có chế độ tác dụng khác, ví dụ: thuốc chống viêm. Tương tự như vậy, hợp chất của sáng

chế có thể được kết hợp với loại thuốc giảm đau nếu việc điều trị tủy bị đau đớn. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc chống trầm cảm để điều trị các tác động tâm lý liên quan đến bệnh myelin hóa cơ bản cần điều trị.

Trong các liệu pháp kết hợp, hai hoặc nhiều nguyên tắc hoạt động có thể được cung cấp thông qua cùng công thức hoặc như "bộ kit có các bộ phận", tức là trong các đơn vị galen riêng biệt được sử dụng kết hợp. Ngoài ra, hai hoặc nhiều nguyên tắc hoạt động, bao gồm các hợp chất của sáng chế, có thể được sử dụng cho bệnh nhân cùng một lúc hoặc sau đó, ví dụ: liệu pháp ngắt quãng. Thuốc bổ sung có thể được sử dụng theo cùng một chế độ hoặc một chế độ sử dụng khác. Ví dụ, điều biến GPR17 của sáng chế có thể được sử dụng bằng đường uống, trong khi thuốc thứ hai có thể được tiêm bằng cách tiêm dưới da.

Thuốc thứ hai để điều trị MS có thể được lựa chọn, ví dụ, corticosteroid (ví dụ: prednison, decamethason), dalfampridin, interferon beta-1a, interferon beta-1b, glatiramer axetat, peginterferon beta-1a, daclizumab, teriflunomit, fingolimod, siponimod, dimetylfumarat, alemtuzumab, mitoxantron, ocrelizumab, natalizumab và các đương lượng sinh học hoặc các chế phẩm tương tự sinh học của chúng.

Theo một khía cạnh, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để chẩn đoán và/hoặc theo dõi bệnh liên quan đến GPR17, như được mô tả thêm ở đây, đặc biệt là bệnh thoái hóa myelin, như được bộc lộ ở đây, tốt hơn là trong chẩn đoán và theo dõi đa xơ cứng.

Theo một khía cạnh, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để chẩn đoán và/hoặc theo dõi biểu hiện, phân phối và/hoặc kích hoạt thụ thể GPR17 hoặc in vivo, ví dụ: trực tiếp trong đối tượng, chẳng hạn như sử dụng các kỹ thuật hình ảnh phân tử hoặc in vitro, chẳng hạn như, ví dụ: bằng cách kiểm tra bất kỳ mẫu nào như chất lỏng cơ thể hoặc mô lấy từ một đối tượng. Bất kỳ xác định nào về hoạt tính, biểu hiện và/hoặc phân phối GPR17 có thể được sử dụng để dự đoán, chẩn đoán và/hoặc theo dõi (a) tình trạng và tiến triển của bệnh liên quan đến GPR17 như được mô tả ở đây, đặc biệt là bệnh myelin hóa bao gồm nhưng không giới hạn ví dụ, đa xơ cứng, và/hoặc (b) hiệu quả và/hoặc khả năng áp dụng và/hoặc liều lượng thích hợp của việc điều trị liên quan đến bất kỳ bệnh nào liên quan đến GPR17.

Theo một khía cạnh, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng như các chất đánh dấu PET hoặc SPECT, như được bộc lộ thêm ở đây, để thực hiện chẩn đoán in vivo

và/hoặc theo dõi bệnh. Bằng cách này, biểu hiện, kích hoạt và/hoặc phân phối của thụ thể GPR17 có thể được đo trực tiếp trong đối tượng, ví dụ: bằng hình ảnh của một bệnh nhân người sau khi sử dụng chất đánh dấu GPR17 PET hoặc SPECT của sáng chế. Điều này có thể giúp chẩn đoán đúng bệnh, có thể giúp xác định các lựa chọn điều trị áp dụng và/hoặc có thể được sử dụng để theo dõi tiến triển bệnh và/hoặc theo dõi hoặc dự đoán sự thành công của can thiệp y tế, bao gồm lựa chọn và sử dụng thích hợp và/hoặc liều lượng của loại thuốc điều trị.

Do đó, một phương án của sáng chế là việc sử dụng chất đánh dấu PET hoặc SPECT của sáng chế với số lượng hiệu quả chẩn đoán để chẩn đoán rối loạn liên quan đến GPR17, tốt nhất là bệnh myelin hóa, bao gồm không giới hạn ở MS.

Một phương án của sáng chế liên quan đến phương pháp chẩn đoán rối loạn liên quan đến GPR17, tốt nhất là rối loạn myelin hóa bao gồm nhưng không giới hạn MS, phương pháp này bao gồm các bước (a) sử dụng chất đánh dấu PET hoặc SPECT của sáng chế số lượng hiệu quả đối với đối tượng (b) xác định số lượng và/hoặc phân phối GPR17 trong đối tượng bằng cách chúng liên kết với chất đánh dấu PET hoặc SPECT được sử dụng và (c) so sánh kết quả với kết quả của đối tượng hoặc nhóm đối tượng.

Theo một phương án, các chất đánh dấu PET hoặc SPECT của sáng chế có thể được sử dụng cùng với thuốc điều trị, như là Chẩn đoán đồng hành, để theo dõi và/hoặc dự đoán hiệu quả và/hoặc sự an toàn của thuốc điều trị nêu trên trong đối tượng cụ thể, hoặc ước tính liều lượng thích hợp của thuốc.

Một phương án liên quan đến chất đánh dấu PET hoặc SPECT của sáng chế để sử dụng làm Thuốc đồng hành kết hợp với thuốc điều trị. Thuốc điều trị được sử dụng với chất đánh dấu PET hoặc SPECT của sáng chế có thể được chọn từ nhóm (a) hợp chất không có nhãn của sáng chế, (b) hợp chất điều biến GPR17 khác với các hợp chất của sáng chế và (c) thuốc để điều trị bệnh myelin hóa, bao gồm nhưng không giới hạn ở thuốc được sử dụng trong điều trị đa xơ cứng, không phải là điều biến GPR17.

Một phương án liên quan đến bộ kit bao gồm

(a) là thành phần đầu tiên, chất đánh dấu PET hoặc SPECT của sáng chế, đặc biệt là chất đánh dấu PET hoặc PET dựa trên hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở những chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức nào I, II, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IV, như được định nghĩa thêm ở đây, hoặc có cấu trúc của bất kỳ hợp chất nào được bộc lộ ở đây, nhưng đã kết

hợp ít nhất một hạt nhân phóng xạ phù hợp với hình ảnh PET hoặc SPECT, tốt nhất là hạt nhân phóng xạ được chọn từ ^{18}F, ^{11}C, ^{123}I, ^{125}I và ^{131}I,

(b) thành phần thứ hai, loại thuốc điều trị được lựa chọn trong số

i. hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không giới hạn ở những hợp chất có cấu trúc theo bất kỳ công thức nào I, II, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, III, IIIa, IIIb, IIIc, hoặc IV, như được định nghĩa thêm trong tài liệu này, hoặc có cấu trúc của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất riêng lẻ được bộc lộ ở đây và không có hạt nhân phóng xạ kết hợp,

ii. hợp chất điều biến GPR17 khác với các hợp chất của sáng chế như được định nghĩa ở (i) và

iii. loại thuốc để điều trị bệnh thoái hóa myelin, bao gồm nhưng không giới hạn ở thuốc sử dụng trong điều trị đa xơ cứng, nhưng không có điều biến hoạt tính GPR17

Ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong xét nghiệm chẩn đoán trong ống nghiệm, ví dụ để kiểm tra chất lỏng cơ thể phù hợp của đối tượng, ví dụ: máu, huyết tương, nước tiểu, nước bọt hoặc dịch não tủy cho bất kỳ mức độ biểu hiện GPR17 nào, hoạt tính và/hoặc phân phối.

Một phương án liên quan đến phương pháp điều trị bệnh liên quan đến GPR17, đặc biệt là bệnh myelin hóa, tốt nhất là rối loạn thoái hóa myelin, bao gồm nhưng không giới hạn ở bệnh đa xơ cứng, trong đó phương pháp này bao gồm các bước (a) xác định biểu hiện, hoạt tính và/hoặc phân phối của thụ thể GPR17 của đối tượng, (b) so sánh biểu hiện, hoạt tính và/hoặc phân phối của thụ thể GPR17 trong đối tượng nêu trên với biểu hiện, hoạt tính và/hoặc phân phối của thụ thể GPR17 ở một hoặc nhiều đối tượng khỏe mạnh hoặc quần thể, (c) xác định nhu cầu điều trị y tế hoặc điều trị dự phòng của đối tượng nêu trên dựa trên độ chênh lệch biểu hiện, hoạt tính và/hoặc phân phối GPR17 của đối tượng nêu trên từ các đối tượng khỏe mạnh hoặc quần thể và (d) điều trị đối tượng có biểu hiện sai lệch hoạt tính và/hoặc phân phối thụ thể GPR17 bằng cách sử dụng thuốc điều trị cho từng cá thể, loại thuốc này phù hợp để điều trị các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến GPR17, cụ thể là bằng cách sử dụng điều biến GPR17, tốt hơn là bằng cách sử dụng một trong số các hợp chất của sáng chế. Theo một phương án, việc xác định (a) biểu hiện, hoạt tính và/hoặc phân phối GPR17 sẽ được tiến hành bằng cách sử dụng một trong số các hợp chất của sáng chế, đặc biệt là với chất đánh dấu PET hoặc SPECT của

sáng chế hoặc bởi kiểm tra in vitro các chất dịch cơ thể hoặc mô của đối tượng nêu trên bằng cách sử dụng chất đánh dấu PET hoặc SPECT của sáng chế.

Theo một khía cạnh tốt hơn, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm hợp chất như được mô tả ở đây và chất mang dược dụng.

Đối với việc sử dụng làm thuốc dược phẩm, các hợp chất có thể được sử dụng trong dược phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế và chất mang dược dụng, như được định nghĩa thêm trong tài liệu này. Dược phẩm như vậy có thể được điều chỉnh đường dùng thích hợp, ví dụ, đường uống, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, mũi, trực tràng, má hoặc xuyên da và có thể bao gồm các chất mang dược dụng, tá dược, chất pha loãng, chất ổn định và các chất tương tự.

Theo một phương án, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng bằng đường uống, ví dụ: ở dạng viên nén, viên nang, viên kéo, bột, hạt hoặc dạng lỏng hoặc bán rắn, bao gồm cả, ví dụ: xi-rô, huyền phù, nhũ tương hoặc dung dịch, bằng các dạng khác không giới hạn ở ví dụ.

Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được hòa tan trong dầu, propylen glycol hoặc các dung môi khác thường được sử dụng để sản xuất thuốc tiêm. Các ví dụ thích hợp của các chất mang bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nước muối sinh lý, polyetylen glycol, etanol, dầu thực vật, isopropyl myristat, v.v ... Các hợp chất của sáng chế có thể được pha chế thành thuốc tiêm bằng cách hòa tan, huyền phù hoặc nhũ hóa trong dung môi hòa tan trong nước chẳng hạn như nước muối và 5% dextroza, hoặc trong các dung môi không tan trong nước như dầu thực vật, glyceride axit béo tổng hợp, este axit béo cao hơn và propylen glycol. Các công thức của sáng chế có thể bao gồm bất kỳ chất phụ gia thông thường nào như chất hòa tan, đồng vị, huyền phù, chất nhũ hóa, chất ổn định và chất bảo quản.

Viên nén có thể giải phóng ngay hoặc giải phóng duy trì các hợp chất của sáng chế.

Các dạng thuốc uống, như viên nén, có thể chứa, nhưng không giới hạn, chất giải phóng bền vững, chất tan rã, chất độn, chất bôi trơn, chất ổn định, chất chống ôxy hóa, hương liệu, chất phân tán, chất điện giải, chất đệm, thuốc nhuộm hoặc chất bảo quản. Các tá dược và công thức phù hợp được biết đến bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật và được bộc lộ trong các tài liệu chuyên khảo tiêu chuẩn như Remington ("Hội Khoa học và thực hành dược", Lippincott, Williams & Wilkins, 2000).

Các ví dụ không giới hạn của chất tan rã bao gồm tinh bột biến tính vật lí, tinh bột natri glycolate, xenluloza vi tinh thể, natri cacboxymetylxenluloza (CMC-Na), CMC-Na liên kết ngang, và hydroxypropylxenluloza thay thế thấp, cũng như các hỗn hợp của chúng.

Chất độn và chất kết dính thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn xenluloza vi tinh thể, xenluloza dạng bột, đường sữa (khan hoặc monohydrat), đường nén, tinh bột (ví dụ như tinh bột ngô hoặc tinh bột khoai tây), tinh bột được gelatin hóa sẵn, fructoza, sucroza, dextroza, dextran, đường khác như maltitol, sorbitol, lactitol và sacaroza, xenluloza vi tinh thể được silic hóa, canxi hydro photphat, canxi hydro photphat dihydrat, dicanxiphosphat dihydrat, tricanxiphosphat, canxi lactat hoặc hỗn hợp của chúng.

Chất bôi trơn, chất chống ôxy hóa và/hoặc chất lỏng bao gồm axit stearic, magie stearat, canxi stearat, natri lauryl sulphat, dầu thực vật hydro hóa, dầu thầu dầu hydro hóa, natri stearyl fumarat, macrogol, glyxerol dibehenat, đá tan, tinh bột ngô, silic đioxit, và các chất tương tự, bao gồm cả các hỗn hợp.

Các tác nhân giải phóng duy trì điển hình là các chất gây phồng lên khi tiếp xúc với nước như polyvinylpyrrolidon, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, các ete xenluloza khác, tinh bột, tinh bột biến tính vật lí, polyme, polyetylen. Các tác nhân giải phóng duy trì khác có thể là những chất có thể được kết hợp trong lớp phủ có chức năng giúp ngăn chặn sự tan rã nhanh chóng và/hoặc giải phóng hoạt chất từ lõi viên nén. Ví dụ về các tác nhân có thể được sử dụng trong lớp phủ chức năng, ví dụ: nhựa acrylic, dẫn xuất xenluloza như hydroxypropylmetylxenluloza axetat phthalate, hydroxypropylxenluloza, hoặc etylxenluloza, dẫn xuất vinyl axetat, polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl axetat, shellac, methacryat.

Ví dụ, viên nén có thể được điều chế bằng cách trộn ít nhất một hợp chất của sáng chế với ít nhất một tá dược dược phẩm không độc hại, chẳng hạn như, ví dụ: chất kết dính, chất độn/chất pha loãng, chất làm tan rã, chất hóa dẻo, và các loại tương tự, và dung môi tùy chọn (dung dịch nước hoặc không chứa nước), và bằng cách xử lý tiếp theo hỗn hợp vào viên nén bằng một quy trình bao gồm nhưng không giới hạn ở nén khô, tạo hạt khô, tạo hạt ướt, sấy phun, hoặc phun chảy. Viên thuốc có thể không được bọc, hoặc được phủ bởi các kỹ thuật đã biết để che giấu mùi vị khó chịu khi nếm của thuốc, hoặc trì hoãn sự tan rã và hấp thu của hoạt chất trong đường tiêu hóa.

Hợp chất của sáng chế cũng có thể được tạo ra để tiêm ngoài da bằng cách tiêm, ví dụ bằng cách tiêm bolus hoặc tiêm truyền. Các chế phẩm để tiêm có thể được cung cấp sẵn sàng để sử dụng và có thể ở dạng như huyền phù, dung dịch hoặc nhũ tương trong dầu hoặc dung dịch nước, và có thể chứa tá dược như đình chỉ, ổn định, bảo quản và/hoặc chất phân tán. Ngoài ra, thành phần hoạt chất có thể ở dạng bột cho thành phần với cách dùng phù hợp, ví dụ: nước hoặc nước muối không chứa pyrogen vô trùng, trước khi sử dụng.

Đối với cách thức sử dụng bằng đường mũi hoặc bằng đường hô hấp, các hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào thuận tiện dưới dạng xịt phun khí được thể hiện bởi các gói xịt áp suất hoặc máy phun sương, với việc sử dụng chất đẩy phù hợp, ví dụ diclodiflometan, flotriclometan, diclotetrafloetan, cacbon đioxit hoặc khí thích hợp hoặc hỗn hợp khí khác.

Đối với cách thức sử dụng qua mắt, các hợp chất được sử dụng trong sáng chế có thể được đưa vào một cách thuận tiện dưới dạng huyền phù vi mô trong đồng vị, nước muối vô trùng được điều chỉnh pH, có hoặc không có chất bảo quản như chất diệt khuẩn hoặc diệt nấm, ví dụ như nitrat phenylmercuric, benzylalkonium clorua hoặc chlorhexidin axetat. Ngoài ra, đối với các hợp chất sử dụng qua mắt có thể được điều chế trong thuốc mỡ giống như mỡ.

Đối với cách thức sử dụng qua trực tràng, các hợp chất để sử dụng trong sáng chế có thể được đưa vào một cách thuận tiện như thuốc đạn. Chúng có thể được điều chế bằng cách trộn thành phần hoạt tính với tá dược không gây kích ứng thích hợp ở dạng rắn ở nhiệt độ phòng nhưng ở dạng chất lỏng ở nhiệt độ trực tràng và do đó sẽ tan chảy trong trực tràng để giải phóng thành phần hoạt tính. Những chất này bao gồm, ví dụ, bơ ca cao, sáp ong và polyetylen glycol.

Theo một phương án, các hợp chất có thể được sử dụng qua da. Phương thức sử dụng này ngăn chặn cái gọi là hiệu ứng vượt qua lần đầu của cách thức sử dụng qua đường uống và hơn nữa cho phép cung cấp mức huyết tương ổn định hơn, đó là lợi thế đặc biệt trong một số trường hợp. Phác đồ của các hình thức xuyên da như thuốc mỡ hoặc kem hoặc các hệ thống xuyên da khác, ví dụ: miếng vá hoặc thiết bị điện di thường nói chung đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật, xem, ví dụ như, Prausnitz và Langer, Nat Biotechnology 2008, Tập 26.11 p1261; WO 2001/47503; WO2009/000262; WO99/49852.

Liều thích hợp của các hợp chất theo sáng chế phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm tình trạng và trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể, dạng bào chế, và lộ trình và thời gian sử dụng thuốc, nhưng có thể được lựa chọn một cách thích hợp những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo các phương án khác nhau, các hợp chất được sử dụng theo số lượng từ 0,001 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày, hoặc từ 0,03 đến 1 mg/kg trọng lượng cơ thể mỗi ngày. Liều cá nhân có thể dao động từ khoảng 0,1 đến 1000 mg hoạt chất mỗi ngày, từ khoảng 0,2 đến 750 mg/ngày, từ khoảng 0,3 đến 500 mg/ngày, từ 0,5 đến 300 mg/ngày, hoặc từ 1 đến 100 mg/ngày. Liều lượng có thể được sử dụng một lần một ngày, hoặc nhiều lần một ngày, tốt hơn là chia từng phần.

Theo khía cạnh khác của sáng chế là bộ kit chứa thuốc hoặc dược phẩm như được mô tả ở đây và các hướng dẫn sử dụng bộ kit này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện sự biểu hiện của protein cơ bản melin (melin basic protein - MBP) như là dấu hiệu của sự trưởng thành tế bào thần kinh đệm ít gai trong xét nghiệm Westen Blot. Sau khi sử dụng cho các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai (oligodendrocyte progenitor cell- OPC), các hợp chất của sáng chế, đặc biệt là các hợp chất I-112, I-185, I-108 và I-116, đã kích thích biểu hiện MBP so với chỉ dùng chất dẫn thuốc.

Fig.2 thể hiện ảnh hưởng của hợp chất theo sáng chế (I-116) đến độ dài của các sợi myelin được biểu thị bởi các OPC. Sau khi sử dụng các OPC, hợp chất I-116 tạo ra sự hình thành các sợi myelin dài hơn so với OPS sau khi chỉ thêm chất dẫn thuốc.

Fig.3 thể hiện sự tiếp xúc với huyết tương và não của hợp chất theo sáng chế, I-1, sau khi tiêm trong màng bụng ở chuột.

Fig.4 minh họa sự phân bố PLP, chất đánh dấu myelin, ở hai vùng có liên quan của não chuột, Vùng 1 (Fig.4.1) và Vùng 2 (Fig.4.2), sau khi nhuộm hóa học bằng kháng thể kháng PLP. Thiết lập này được sử dụng để đo lường tác động của các hợp chất theo sáng chế trong mô hình Cuprizon (kết quả được thể hiện trên Fig.5).

Fig.5 thể hiện tác dụng của hợp chất theo sáng chế (I-228) đối với sự biểu hiện của PLP ở chuột trong quá trình phục hồi từ điều trị Cuprizon, được đo bằng phương pháp nhuộm hóa học. Sau khi sử dụng qua đường miệng I-228 với liều 6mg/kg và 20

mg/kg cho chuột, protein PLP liên quan đến myelin đã xuất hiện trở lại nhanh hơn đáng kể ở một số vùng não chuột nhất định so với sau khi chỉ dùng chất dẫn thuốc.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Bất kỳ tham chiếu nào đến hợp chất theo sáng chế cũng bao gồm các muối, dung môi, đồng vị và đồng tinh thể của các hợp chất đó, trừ khi có quy định khác. "Các hợp chất của sáng chế" bao gồm các hợp chất được đề cập và bộc lộ trong Công thức chung I, I-2, II, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIg, II-2, II-2a, II-2b, II-2c, II-2d, II-2e, II-2f, II-2g, III, IIIa, IIIb, IIIc, III-2, III-2a, III-2b, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf và VIg cũng như các hợp chất riêng biệt được bộc lộ cụ thể trong đặc điểm kỹ thuật và/hoặc phần thử nghiệm. Trong mọi trường hợp ở đó phần tử thế cụ thể được xác định đề cập đến "các hợp chất của sáng chế", cần phải hiểu rằng điều này chỉ đề cập đến các hợp chất mang nhóm thế tương ứng. Ví dụ, bất kỳ định nghĩa nào về R12 trong "các hợp chất của sáng chế", dĩ nhiên, không áp dụng cho các hợp chất trong đó R12 không có thực chất, ví dụ như, trong các hợp chất có công thức VI và công thức con tương ứng của nó.

Thuật ngữ "muối dược dụng", đề cập đến bất kỳ loại muối nào mà các hợp chất của sáng chế có thể tạo thành và phù hợp cho việc sử dụng của các chủ thể, cụ thể là người. Các muối này bao gồm nhưng không giới hạn ở các muối bổ sung axit, được tạo thành bằng các axit vô cơ như axit hydrocloric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit photphoric và các loại tương tự, hoặc được hình thành với các axit hữu cơ như axit axetic, axit propionic, axit hexanoic, axit xyclopentanpropionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit lactic, axit malonic, axit succinic, axit malic, axit maleic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit 3-(4-hydroxybenzoyl) benzoic, axit xinnamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit 1,2-etan-disulfonic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit benzensulfonic, axit 4-clobenzensulfonic, axit 2-naphthalenesonic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit 4-metylbixyclo [2.2.2] oct-2-ene-1-6arboxyic, axit glucoheptonic, axit 3-phenylpropionic, axit trimetylaxetic axit, axit hydroxynaphthoic, axit salicylic, axit stearic và axit muconic. Các muối khác bao gồm 2,2-dicloaxetat, adipat, alginat, ascorbat, aspartat, 2-acetamidobenzoat, caproat, caprat, camphorat, cyclamat, laurylsulfat, edisilat, esylat,

isethionat, format, galactarat, gentisat, gluceptat, glucuronat, oxoglutarat, hippurat, lactobionat, napadisilat, xinafoat, nicotinat, oleat, orotat, oxalat, palmitat, embonat, pidolat, p-aminosalicylat, sebacat, tannat, rhodanide, undecylenat, và muối tương tự; hoặc muối hình thành khi proton có tính axit trong hợp chất gốc được thế, chẳng hạn như với amoniac, acginin, benethamin, benzathine, canxi, colin, deanol, dietanolamin, dietylamin, etanolamin, etylendiamin, meglumine, glyxin, hydrabamin, imidazol, lysin, magie, hydroxyetylmorpholine, piperazine, kali, epolamin, natri, trolamin, tromethamin hoặc kẽm.

Sáng chế bao gồm các solvat của các hợp chất trong phạm vi của nó như được định nghĩa ở đây. "Các solvat" là các tinh thể được hình thành bởi hợp chất hoạt tính và thành phần thứ hai (dung môi) mà, ở dạng cô lập, là chất lỏng ở nhiệt độ phòng. Các solvat như vậy có thể được hình thành với các dung môi hữu cơ phổ biến, ví dụ: dung môi hydrocacbon như benzen hoặc toluen; dung môi clo hóa như cloform hoặc diclometan; dung môi rượu như metanol, etanol hoặc isopropanol; dung môi thuộc nhóm ete như dietyl ete hoặc tetrahydrofuran; hoặc dung môi este như etyl axetat. Ngoài ra, các dung môi của các hợp chất trong tài liệu này có thể được tạo thành với nước, trong trường hợp đó chúng sẽ là hydrat.

Sáng chế cũng bao gồm các đồng tinh thể trong phạm vi của nó. Thuật ngữ "đồng tinh thể" được sử dụng để mô tả tình huống trong đó các thành phần phân tử trung tính có mặt trong hợp chất tinh thể theo tỷ lệ cân bằng hóa học xác định. Việc điều chế các tinh thể dược phẩm cho phép sửa đổi thành dạng tinh thể của thành phần dược hoạt tính, do đó có thể làm thay đổi tính chất hóa lý của nó mà không ảnh hưởng đến hoạt tính sinh học dự định của nó. Ví dụ về các chất tạo đồng tinh thể, có thể có trong đồng tinh thể cùng với thành phần dược hoạt tính, bao gồm axit L-ascorbic, axit xitric, axit glutaric, axit xinnamic, axit mandelic, urê và nicotinamit.

Sáng chế cũng bao gồm tất cả các biến thể đồng vị phù hợp của hợp chất của sáng chế. Biến thể đồng vị của hợp chất theo sáng chế được định nghĩa dưới dạng mà trong đó ít nhất một nguyên tử được thay thế bằng một nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng khối lượng nguyên tử khác với khối lượng nguyên tử thường có trong tự nhiên với số lượng (các) đồng vị phong phú hơn được ưu tiên. Ví dụ về các đồng vị có thể được kết hợp vào các hợp chất của sáng chế bao gồm các đồng vị hydro, cacbon, nitơ, ôxy, lưu huỳnh, flo và clo như ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{17}O, ^{18}O, ^{35}S, ^{18}F, và ^{36}Cl, tương ứng.

Cần phải hiểu rằng đối với bất kỳ đồng vị nào có mặt với số lượng có thể đo được trong tự nhiên, như ví dụ: đơtêri, lượng các hạt nhân phóng xạ tương ứng có thể được đưa vào các hợp chất của sáng chế để điều chỉnh các tính chất của nó, sẽ thuận lợi vượt quá sự phong phú tự nhiên của nó trong tự nhiên. Do đó, ví dụ, tốc độ của đơtêri được đưa vào trong các hợp chất được đưa đơtêri vào của sáng chế thường cao hơn lượng đơtêri được mong đợi một cách tự nhiên trong hợp chất nêu trên. Một số biến thể đồng vị nhất định của sáng chế, ví dụ, những biến thể trong đó đồng vị phóng xạ như ^{3}H hoặc ^{14}C được kết hợp, hữu ích trong nghiên cứu thuốc và/hoặc phân bố mô cơ chất. Đánh dấu bằng triti, tức là, 3H và cacbon-14, tức là, ^{14}C, đồng vị được đặc biệt ưu tiên để dễ dàng điều chế và có thể tìm ra. Hơn nữa, thay thế bằng các đồng vị như đơtêri, tức là, ^{2}H, có thể có một số lợi thế trị liệu nhất định dẫn đến sự ổn định trao đổi chất lớn hơn, ví dụ, tăng bán rã in vivo, giảm yêu cầu liều lượng và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Các biến thể đồng vị của các hợp chất theo sáng chế thường có thể được điều chế bằng các quy trình thông thường sử dụng các biến thể đồng vị thích hợp của các thuốc thử phù hợp.

Ngoài ra một phần của sáng chế là những hợp chất trong đó ít nhất một nguyên tử đã được thay thế bằng đồng vị phóng xạ (hạt nhân phóng xạ) của cùng hoặc một nguyên tử khác có thể được sử dụng trong các kỹ thuật hình ảnh in vivo như chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon (Single-Photon Emission Computed Tomography - SPECT), chụp cắt lớp bằng bức xạ Positron (Positron Emission Tomography- PET), cộng hưởng từ phổ (Positron Emission Tomography - MRS) hoặc cộng hưởng từ (Magnetic Resonance Imaging - MRI).

Các ví dụ cho các dẫn xuất điều biến GPR17 phóng xạ như vậy có thể sử dụng được trong các nghiên cứu SPECT (các hợp chất như vậy trong "chất đánh dấu SPECT") là các hợp chất trong đó ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{82}Rb, ^{137}Cs, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{67}Ga, ^{192}Ir hoặc ^{201}Tl, và tốt hơn là ^{123}I đã được giới thiệu. Ví dụ, để các hợp chất của sáng chế được sử dụng làm chất đánh dấu SPECT, đồng vị ^{123}I có thể được đưa vào điều biến GPR17 như được bộc lộ ở đây. Bằng một ví dụ không giới hạn, để hợp chất được sử dụng làm chất đánh dấu SPECT, hạt nhân phóng xạ được chọn từ ^{123}I, ^{125}I và ^{131}I, tốt hơn là ^{123}I, có thể được đưa vào hợp chất của sáng chế. Theo một phương án, chất đánh dấu SPECT của sáng chế có thể dựa trên cấu trúc của điều biến GPR17 có chứa iot được bộc lộ ở đây, trong đó một trong số các hạt nhân phóng xạ ^{123}I, ^{125}I và ^{131}I, tốt hơn là ^{123}I, đã được đưa vào vị trí của

nguyên tử iot.

Theo đó, thuật ngữ "chất đánh dấu SPECT của sáng chế", đề cập đến các hợp chất của sáng chế bao gồm cả các hợp chất có cấu trúc theo công thức bất kỳ trong số các Công thức I, I-2, II, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIg, II-2, II-2a, II-2b, II-2c, II-2d, II-2e, II-2f, II-2g, III, IIIa, IIIb, IIIc, III-2, III-2a, III-2b, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf và VIg như được định nghĩa thêm trong tài liệu này, hoặc theo cách khác được bộc lộ ở đây, trong đó ít nhất một đồng vị phóng xạ được giới thiệu với số lượng phù hợp cho hình ảnh SPECT. Điều này bao gồm nhưng không giới hạn ở ^{99m}Tc, ^{111}In, ^{82}Rb, ^{137}Cs, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{67}Ga, ^{192}IR hoặc ^{201}Tl, và tốt hơn là ^{123}I.

Các ví dụ cho các dẫn xuất điều biến GPR17 có thể sử dụng trong các ứng dụng PET (ở đây là chất đánh dấu PET) là các hợp chất trong đó ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{76}Br hoặc ^{124}I đã được giới thiệu. Ví dụ, để hợp chất được sử dụng làm chất đánh dấu PET, đồng vị ^{18}F có thể được đưa vào hợp chất của sáng chế với số lượng phù hợp cho hình ảnh PET. Theo một phương án, chất đánh dấu PET có thể dựa trên cấu trúc của điều biến GPR17 có chứa flo được bộc lộ ở đây, trong đó hạt nhân phóng xạ ^{18}F tương ứng đã được đưa vào vị trí của nguyên tử flo. Theo phương án khác, đồng vị ^{18}F có thể được đưa vào hợp chất của sáng chế thay vì nhóm hydroxyl. Điều này cũng áp dụng cho sự thêm vào ít nhất một ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{76}Br hoặc ^{124}I thay vì nguyên tử cacbon nitơ, ôxy, brom hoặc iot "không ghi nhãn", tương ứng, hoặc thay vì bất kỳ nguyên tử hoặc nhóm nào khác có thể được tìm thấy phù hợp để thay thế bởi các hạt nhân phóng xạ tương ứng. (xem ví dụ: Pimlott và Sutherland, Chem Soc Rev 2011, 40, 149).

Theo đó, thuật ngữ "chất đánh dấu PET của sáng chế", đề cập đến các hợp chất như được mô tả trong bản mô tả sáng chế và có cấu trúc theo hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất của sáng chế bao gồm các hợp chất có Công thức I, I-2, II, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, IIg, II-2, II-2a, II-2b, II-2c, II-2d, II-2e, II-2f, II-2g, III, IIIa, IIIb, IIIc, III-2, III-2a, III-2b, III-2c, IV, IV-2, V, V-2, VI, VIa, VIb, VIc, VId, VIe, VIf và VIg như được định nghĩa thêm trong tài liệu này, hoặc theo cách khác được bộc lộ ở tài liệu này, trong đó ít nhất một đồng vị phóng xạ đã được giới thiệu phù hợp với hình ảnh PET. Điều này bao gồm nhưng không giới hạn ở ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{76}Br hoặc ^{124}I, và tốt hơn là ^{18}F.

Các hợp chất để sử dụng trong MRI và MRS tốt hơn là các hợp chất của sáng chế có lượng đồng vị phóng xạ từ tính phù hợp. Chúng bao gồm ^{3}C, ^{1}H, ^{18}F, ^{19}F, ^{14}N, ^{17}O, ^{31}P, và ^{33}S, trong đó ^{19}F hoặc^{13}C là được ưu tiên.

Sáng chế bao gồm trong phạm vi các tiền dược của các hợp chất của sáng chế. Nói chung, các tiền dược như vậy sẽ là dẫn xuất chức năng của các hợp chất được mô tả ở đây có thể chuyển đổi dễ dàng in vivo, ví dụ: bởi các enzym nội sinh trong ruột hoặc máu, vào các hợp chất điều biến GPR17 cần thiết được mô tả ở đây. Các quy trình thông thường để lựa chọn và điều chế các dẫn xuất tiền dược phù hợp được mô tả, ví dụ, trong Design of Prodrugs, chủ biên H. Bundgaard, Elsevier, 1985. Ví dụ, tiền dược có thể có nhóm este phù hợp sẽ được tách ra bởi các este để giải phóng chất đối kháng hoạt tính GPR17 theo sáng chế.

Tùy thuộc vào kiểu thế của nó, các hợp chất của sáng chế có thể có hoặc không có một hoặc nhiều chất lập thể quang học, và có thể tồn tại hoặc không tồn tại dưới dạng các đồng phân đối quang hoặc các đồng phân không đối quang khác nhau. Bất kỳ đồng phân đối quang, đồng phân không đối quang hoặc đồng phân quang học khác đều thuộc phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Hợp chất của sáng chế cũng có thể tồn tại ở các dạng tinh thể khác nhau, tức là dưới dạng bạch cầu đa hình, mà tất cả chúng đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được bao gồm dược phẩm cũng có thể bao gồm chất mang dược dụng.

"Chất mang dược dụng" đề cập đến chất pha loãng, chất phụ, tá dược hoặc chất mang hoặc thành phần khác mà hợp chất của sáng chế được sử dụng và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu là có thể chấp nhận về mặt dược lý nhưng bản thân chúng thường không có hoạt tính về mặt sinh học.

Các hợp chất theo sáng chế rất hữu ích trong việc phòng ngừa và/hoặc điều trị một số bệnh hoặc rối loạn ở động vật, đặc biệt ở người, như được mô tả ở đây.

"Ngăn chặn" hoặc "phòng ngừa" đề cập đến việc giảm nguy cơ mắc bệnh hoặc rối loạn (nghĩa là gây ra ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh không phát triển ở đối tượng, đặc biệt là đối tượng người, có thể bị phơi nhiễm hoặc có xu hướng mắc bệnh nhưng chưa gặp hoặc không có triệu chứng của bệnh).

"Điều trị" hoặc "sự điều trị" bệnh hoặc rối loạn bất kỳ bao gồm, theo một phương án, để cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, giữ hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất là giảm một trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh). Theo phương án khác "điều trị" hoặc "sự điều trị" đề cập đến việc cải thiện ít nhất một thông số vật lý, có thể hoặc không thể nhận thấy được đối tượng, đặc biệt là đối tượng người, nhưng dựa trên

hoặc liên quan đến bệnh hoặc rối loạn cần điều trị. Theo một phương án khác "điều trị" hoặc "sự điều trị" đề cập đến việc điều biến bệnh hoặc rối loạn, hoặc về mặt vật lý (tức là làm ổn định của triệu chứng có thể thấy rõ trên triệu chứng không rõ ràng), về mặt sinh lý (tức là làm ổn định một thông số sinh lý) hoặc cả hai. Theo phương án khác "điều trị" hoặc "sự điều trị" đề cập đến việc trì hoãn sự xâm nhập hoặc tiến triển của bệnh hoặc rối loạn. Theo đó, "điều trị" hoặc "sự điều trị" bao gồm bất kỳ điều trị nguyên nhân nào của bệnh hoặc rối loạn căn bản (tức là làm giảm nhẹ bệnh), cũng như bất kỳ điều trị nào về các dấu hiệu và triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn (cho dù có hoặc không có làm giảm nhẹ bệnh), cũng như bất kỳ sự giảm bớt hoặc cải thiện bệnh hoặc rối loạn nào, hoặc các dấu hiệu và triệu chứng của nó.

"Sự chẩn đoán", "việc chẩn đoán" hoặc "chuẩn đoán" bệnh hoặc rối loạn bao gồm, theo một phương án, việc nhận dạng và đo lường các dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến bệnh đã nêu. "Sự chẩn đoán", "việc chẩn đoán" hoặc "chẩn đoán" bao gồm nhưng không giới hạn ở việc phát hiện và/hoặc đo độ giảm, tăng hoặc không chính xác (ví dụ như thời gian hoặc địa điểm) biểu hiện, kích hoạt hoặc phân phối các thụ thể GPR17 như là chỉ báo của bệnh hoặc rối loạn liên quan đến GPR17, so với đối tượng khỏe mạnh. Theo một ví dụ, các phối tử GPR17 có thể được sử dụng dưới dạng các chất đánh dấu PET hoặc SPECT để chẩn đoán như vậy, bao gồm chẩn đoán bệnh thoái hóa myelin.

Các thuật ngữ "(các) bệnh" và "(các) rối loạn" được sử dụng chủ yếu thay thế cho nhau trong tài liệu này.

"Máy theo dõi tình hình bệnh" đề cập đến việc quan sát bệnh, tình trạng hoặc ít nhất một thông số y tế trong một khoảng thời gian nhất định. "Máy theo dõi tình hình bệnh" cũng bao gồm các quan sát về tác dụng của thuốc điều trị với sự hỗ trợ của "thuốc đồng hành".

"Chẩn đoán đồng hành" như được sử dụng ở đây đề cập đến hợp chất có thể được sử dụng kết hợp với thuốc điều trị với mục đích xác định khả năng ứng dụng (ví dụ về tính an toàn và hiệu quả) của thuốc điều trị nêu trên cho một bệnh nhân cụ thể. Việc sử dụng "Chẩn đoán đồng hành" có thể bao gồm các bước chẩn đoán và theo dõi.

Thuật ngữ "(các) động vật và "(các) đối tượng" bao gồm con người. Các thuật ngữ "con người", "bệnh nhân" và "đối tượng người" được sử dụng thay thế cho nhau trong tài liệu này.

Sáng chế cũng liên quan đến các phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn ở động vật, như được mô tả chi tiết hơn ở tài liệu này, đặc biệt là bệnh hoặc rối loạn ở người, bao gồm việc sử sụng các hợp chất của sáng chế trong hiệu quả điều trị. Lượng hữu hiệu cho việc trị bệnh" có nghĩa là lượng hợp chất mà khi dùng cho đối tượng, đặc biệt là đối tượng người, để điều trị bệnh, là đủ để có hiệu quả điều trị như vậy đối với bệnh. "Lượng hữu hiệu cho việc trị bệnh" có thể khác nhau tùy thuộc vào hợp chất, bệnh và mức độ nghiêm trọng của nó, và tình trạng, tuổi, cân nặng, giới tính, v.v. của đối tượng, cụ thể là đối tượng người, được điều trị.

"Lượng hữu hiệu cho việc chẩn đoán" có nghĩa là lượng hợp chất mà khi dùng cho đối tượng, đặc biệt là đối tượng người, để chẩn đoán bệnh, là đủ để thực hiện chẩn đoán cho bệnh.

Thuật ngữ "bệnh đa xơ cứng" được sử dụng ở tài liệu này đề cập đến căn bệnh được phân loại trong Phần G35 của mã chẩn đoán 2016/7 ICD-10-CM.

Thuật ngữ "rối loạn myelin hóa" bao gồm rối loạn thoái hóa myelin, rối loạn bất thường của sự tạo thành, phát triển của myelin và rối loạn teo cơ hypomyelin, như được mô tả thêm ở tài liệu này. Phân lớp ưu tiên của rối loạn myelin hóa để điều trị hoặc chẩn đoán bằng các hợp chất của sáng chế là các rối loạn thoái hóa myelin, cụ thể là của hệ thống thần kinh trung ương. Rối loạn myelin hóa ưu tiên đặc biệt để điều trị hoặc chẩn đoán bởi các hợp chất của sáng chế là bệnh đa xơ cứng.

Thuật ngữ " điều biến GPR17" như được sử dụng ở tài liệu này có nghĩa là để mô tả các hợp chất có khả năng điều chỉnh hoạt tính của thụ thể GPR17, đặc biệt là các hợp chất có khả năng làm giảm hoạt tính GPR17. Các "điều biến GPR17 âm tính" như vậy bao gồm các chất đối kháng GPR17 có khả năng ngăn chặn tác dụng của chất chủ vận GPR17, cũng như chất chủ vận đảo ngược GPR17 cũng có khả năng ức chế sự tạo thành thụ thể hoặc các biến thể của thụ thể hoạt tính GPR17.

Bất kỳ khi nào các số xuất hiện trong chỉ mục sau "C", các số này (cho dù trong ngoặc hay không) đều đề cập đến phạm vi các nguyên tử cacbon bao gồm nhóm tương ứng trực tiếp theo các số. Ví dụ, cả hai "C_{1-6}" và "(C_{1-6})" đều đề cập đến nhóm, như được quy định thêm trong tài liệu này, bao gồm từ 1 đến 6 nguyên tử C.

"Alkyl" bao gồm các nhóm hydrocarbyl bão hòa. Chuỗi hydrocacbon có thể là chuỗi thẳng hoặc phân nhánh. Ví dụ "alkyl" bao gồm các nguyên tử cacbon có thể bao gồm các nguyên tử có 1-6 nguyên tử cacbon ("C_{1-6}alkyl"), các nguyên tử có 1-5 nguyên

tử cacbon ("C_{1-5} alkyl"), 1-4 nguyên tử cacbon ("C_{1-4} alkyl"), hoặc chỉ 1-3 nguyên tử cacbon ("C_{1-3} alkyl"). Thuật ngữ này được minh họa bởi các nhóm như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, t-amyl, và tương tự. Bất kỳ số lượng nguyên tử C nào trong các nhóm alkyl hoặc các nhóm khác có thể được chỉ ra ở tài liệu này trong ngoặc hoặc không có dấu ngoặc.

"Alkenyl" bao gồm các nhóm hydrocarbyl đơn trị bao gồm ít nhất một liên kết đôi. Các Alkenyl có thể phân nhánh hoặc mạch thẳng. Các ví dụ của "alkenyl" bao gồm có 2-3 nguyên tử cacbon ("C_{2-3} alkenyl") hoặc 2-6 nguyên tử cacbon ("C_{2-6} alkenyl"). Thuật ngữ này được minh họa bằng các nhóm như vinyl (etenyl), allyl hoặc butenyl. Thuật ngữ "propenyl" đề cập đến các loại alkenyl với ba nguyên tử cacbon tạo thành chuỗi và bao gồm các nhóm tuyến tính (n-propenyl) cũng như các nhóm (isopropenyl/metyletenyl) phân nhánh.

"Alkynyl" bao gồm các nhóm hydrocarbyl đơn trị bao gồm ít nhất một liên kết ba. Alkynyl có thể phân nhánh hoặc mạch thẳng. Ví dụ về "alkynyl" bao gồm những nguyên tử có 2-6 nguyên tử cacbon ("C_{2-6}alkynyl"). Thuật ngữ này được minh họa bởi các nhóm như etynyl, propargyl và 2-butynyl.

"Alkyloxy" và "alkoxy", như được sử dụng thay thế cho nhau trong tài liệu này (cùng alk(yl)oxy), bao gồm nhóm -OR trong đó R là "alkyl" như được định nghĩa và được minh họa thêm ở đây. Các nhóm alk(yl)oxy cụ thể bao gồm, bằng cách lấy ví dụ, met(yl)oxy, et(yl)oxy, n-prop(yl)oxy, isoprop(yl)oxy, n-but(yl)oxy, tert-but(yl)oxy, sec-but(yl)oxy, isobut(yl)oxy, n-pent(yl)oxy, 1,2-dimetylbut(yl)oxy, và các nhóm tương tự.

"Halogen" bao gồm nguyên tử flo, clo, brôm, và iot.

"Azido" đề cập đến nhóm –N=N=N.

"Xyanometyl" đề cập đến $–CH_2-C≡N$.

Thuật ngữ "haloalkyl" như được sử dụng đề cập đến "alkyl" như được mô tả ở tài liệu này (và trong đó các số chỉ số nguyên tử C trong phần ankyl) được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Ví dụ điển hình của các nhóm "halo(C_{1-3})alkyl" bao gồm, nhưng không giới hạn ở CF_3, $-CCl_3$, $-CFCl_2$, $– CH_2CH_2CF_3$ và $–CH_2CF_3$.

Thuật ngữ "flo hóa" đề cập đến nhóm trong đó một hoặc nhiều hydro được thế bằng các flo. Ví dụ nhóm alkyl hoặc alkoxy, tương ứng, được cho là không được thế hoặc flo hóa bao gồm "floalkyl" hoặc "floalk(yl)oxy", tương ứng, như được định nghĩa ở tài liệu này. Tương tự như vậy, nhóm alkoxyalkyl florua bao gồm các nhóm

floalkoxyalkyl và alkoxyfloalkyl.

Thuật ngữ "floalkyl" như được sử dụng đề cập đến "alkyl" như được mô tả ở tài liệu này, được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo. Ví dụ điển hình của các nhóm flo(C_{1-3})alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở $-CF_3$, $-CH_2CHF_2$ và $-CH_2CF_3$. Nhóm "floalkyl" ưu tiên là những nhóm trong đó các nhóm metyl cuối cùng được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo; do đó, nhóm monofloetyl ưu tiên cụ thể là $-CH_2CH_2F$, nhóm Difloetyl ưu tiên là nhóm - CH_2CHF_2, nhóm trifloetyl cụ thể là nhóm - CH_2CF_3, nhóm monoflopropyl cụ thể ưu tiên là nhóm $-CH_2CH_2CH_2F$, diflopropyl cụ thể ưu tiên là - $CH_2CH_2CHF_2$, và nhóm triflopropyl cụ thể ưu tiên là $-CH_2CH_2CF_3$.

Thuật ngữ "mono-, di- và triflo" làm tiền tố cho các nhóm hóa học như alkyl hoặc alkoxy đại diện cho tên viết tắt của các nhóm flo hóa tương ứng. Ví dụ, thuật ngữ "mono-, di- và trifloetyl" đề cập đến nhóm monofloetyl, difloetyl và trifloetyl.

Thuật ngữ "haloalk(yl)oxy" như được sử dụng ở tài liệu này đề cập đến "alk(yl)oxy" như được mô tả ở đây, được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen. Ví dụ điển hình của các nhóm halo(C_{1-3})alkyloxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, - OCF_3, $-OCCl_3$, $-OCFCl_2$, và $-OCH_2CF_3$.

Các thuật ngữ "floalkyloxy" hoặc "floalkoxy" như được sử dụng thay thế cho nhau ở tài liệu này đề cập đến "alk(yl)oxy" như được mô tả ở đây, được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo. Ví dụ điển hình của các nhóm flo(C_{1-3})alk(yl)oxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở $-OCF_3$, $-OCH_2CHF_2$ và $-OCF_2CHF_2$. Tốt hơn là nhóm "monofloetoxy" là nhóm $-OCH_2CH_2F$. difloetoxy ưu tiên là nhóm $-OCH_2CHF_2$. Nhóm trifloetoxy ưu tiên là nhóm $-OCH_2CF_3$. Nhóm monoflopropyloxy ưu tiên là nhóm - $OCH_2CH_2CH_2F$. Nhóm diflopropyloxy ưu tiên là nhóm $-OCH_2CH_2CHF_2$, và nhóm triflopropyloxy ưu tiên là nhóm $-OCH_2CH_2CF_3$.

Thuật ngữ "floalk(yl)oxyalkyl" hoặc "floalkoxyalkyl" như được sử dụng thay thế cho nhau trong tài liệu này đề cập đến một nhóm bao gồm một nhóm alkyl được thế bằng nhóm alk(yl)oxy, trong đó nhóm alkoxy cuối cùng được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử flo. Ví dụ điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn $-CH_2CH_2OCF_3$, $-CH_2OCF_2CH_3$, và $-CH_2OCHFCHF_2$.

Thuật ngữ "floalkyloxyalkyloxy" hoặc "floalkoxyalkoxy" như được sử dụng thay thế cho nhau trong tài liệu này đề cập đến nhóm, trong đó một nhóm alkoxy được thế bằng nhóm alkoxy khác, trong đó nhóm alkoxy cuối cùng được thế bằng một hoặc nhiều

nguyên tử flo. Ví dụ điển hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở $–OCH_2OCH_2CF_3$, $–OCH_2OCF_2CH_3$, và $–OCH_2CH_2OCHF_2$.

"Alkylcacbonyl" đề cập đến nhóm -C(=O)-alkyl, trong đó alkyl như được định nghĩa ở tài liệu này. Ví dụ điển hình là C_{1-6} alkylcacbonyl và C_{1-3} alkylcacbonyl, và cụ thể là axetyl ($-C(=O)CH_3$).

"Alk(yl)oxycacbonyl" đề cập đến gốc –C(=O)-O-alkyl, trong đó nhóm alkyl như được định nghĩa ở tài liệu này. Ví dụ điển hình là C_{1-6}alkoxycacbonyl và C_{1-3}alkoxycacbonyl, và cụ thể là metoxycacbonyl ($-C(=O)OCH_3$).

"Alkylsulfinyl" đề cập đến gốc –S(=O)-alkyl trong đó alkyl như được định nghĩa ở tài liệu này. Ví dụ điển hình là C_{1-3} alkylsulfinyl, và cụ thể là metylsulfinyl ($-S(=O)CH_3$).

"Alkylsulfonyl" đề cập đến gốc $–S(=O)_2$-alkyl trong đó alkyl như được định nghĩa ở tài liệu này. Ví dụ điển hình là C_{1-3} alkylsulfonyl, và cụ thể là metylsulfonyl ($-S(=O)_2CH_3$).

"C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkyl" đề cập đến nhóm - C_{1-3} alkyl –O-(C_{1-3})alkyl, trong đó alkyl như được định nghĩa ở tài liệu này

"C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkoxy" đề cập đến nhóm – O-C_{1-3} alkyl –O-(C_{1-3})alkyl, trong đó alkyl như được định nghĩa ở tài liệu này

Thuật ngữ "xycloalkyl" như được sử dụng ở tài liệu này đề cập đến một nhóm đơn trị có dẫn xuất từ hydrocacbon bão hòa, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế như được chỉ ra ở tài liệu này. "xycloalkyl" bao gồm ít nhất từ ba trở lên, ví dụ, 7 nguyên tử cacbon hình thành ("C_{3-7} xycloalkyl"), hoặc 6 nguyên tử hình thành ("C_{3-6} xycloalkyl"). Các nhóm xycloalkyl phù hợp bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl và xycloheptyl. Các xycloalkyl tốt hơn là đơn vòng nhưng cũng có thể bao gồm các nhóm vòng đôi cầu nối như, ví dụ: norbornanyl. Nhóm xycloalkyl có thể là nhóm cuối cùng có thể bị ràng buộc với ví dụ: hệ mạch vòng thông qua nhóm metylen hoặc metoxy, trong trường hợp đó chúng sẽ được gọi là "xyclopropylmetyl" hoặc "xyclopropylmetoxy", tương ứng. Hoặc, nhóm xyclopropyl có thể được thế, ví dụ, thông qua nhóm alkoxy hoặc alkoxycacbonyl cuối cùng, trong trường hợp đó nó được gọi là nhóm "alkoxyxyclopropyl hoặc "alkoxycacbonylxyclopropyl". Ví dụ, "etoxycacbonylxyclopropyl" có cấu trúc CH_3CH_2-O-C(=O)-xyclopropyl-, trong khi nhóm xyclopropylmetoxy có cấu trúc là xyclopropyl-

CH_2-O-.

Thuật ngữ "C_{3-7} xycloalkenyl" như được sử dụng ở tài liệu này đề cập đến các nhóm đơn nguyên từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon có nguồn gốc từ hydrocacbon bao gồm ít nhất một liên kết đôi.

Thuật ngữ "heteroxycloalkyl" như được sử dụng ở tài liệu này đề cập đến vòng bão hòa có chứa ít nhất hai vòng nguyên tử cacbon hình thành và ít nhất một vòng tạo thành dị vòng tốt hơn là được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, trong đó mỗi vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế như được mô tả ở đây. Các nhóm heteroxycloalkyl thích hợp bao gồm oxetanyl, azetidinyl, tetrahydrofuranyl, dioxolanyl, pyrrolidinyl, oxazolidinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, imidazolidinyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, azepanyl, oxazepanyl, diazepanyl, thiadiazepanyl và azocanyl. Thuật ngữ "C_{3-7} heteroxycloalkyl" đề cập đến heterocycoalkyl bao gồm từ ba đến bảy nguyên tử hình thành vòng. Heteroxycloalkyl tốt hơn là đơn vòng nhưng cũng có thể bao gồm các phân tử vòng đôi cầu nối như, ví dụ tropanyl.

Thuật ngữ "heteroxycloalkenyl" như được sử dụng ở tài liệu này đề cập đến các vòng chứa ít nhất một liên kết đôi, ít nhất hai nguyên tử cacbon tạo thành vòng và ít nhất một dị vòng tạo thành vòng tốt hơn là được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, trong đó mỗi vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế như được định nghĩa thêm ở tài liệu này. Các nhóm heteroxycloalkenyl thích hợp bao gồm thiazolinyl, isothiazolinyl, imidazolinyl, dihydrofuranyl, dihydropyranyl, và dihydrothiopyranyl. Thuật ngữ "C_{3-7} heteroxycloalkenyl" đề cập đến heterocycoalkenyl bao gồm từ ba đến bảy nguyên tử hình thành vòng. Heteroxycloalkenyl ở tài liệu này tốt hơn là đơn vòng.

Thuật ngữ "heteroaryl" như được sử dụng ở tài liệu này đề cập đến các nhóm thơm đơn trị có chứa ít nhất năm nguyên tử tạo vòng có dẫn xuất từ một vòng đơn với ví dụ lên đến sáu nguyên tử (ví dụ: "C_{5-6} heteroaryl") hoặc đa vòng ngưng tụ với ví dụ: có tới 10 nguyên tử hình thành vòng (ví dụ: "C_{5-10} heteroaryl") trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon đã được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử khác loại tốt hơn là được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ. Các nhóm heteroaryl thích hợp bao gồm furyl, benzofuryl, thienyl, benzothienyl, thieno[2,3-c]pyrazolyl, pyrrolyl, indolyl, pyrol[2,3-b]pyridinyl, pyrol[3,2-c]pyridinyl, pyrol[3,4-b]pyridinyl, pyrazolyl, pyrazolo[1,5-a]pyridinyl, pyrazolo[3,4-d]pyrimidinyl, indazolyl, 4,5,6,7-tetrahydroindazolyl, oxazolyl,

benzoxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, benzothiazolyl, benzoxadiazolyl, benzoselenathiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, benzimidazolyl, imidazo[2, 1-b]thiazolyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, imidazo[4,5-b]pyridinyl, purinyl, imidazo[1,2-a]pyrimidinyl, imidazo[1,2-a]pyrazinyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, triazolyl, [1,2,4]triazolo[1,5-a]-5-pyrimidinyl, benzotriazolyl, tetrazolyl, pyridinyl, quinolinyl, isoquinolinyl, pyridazinyl, cinnolinyl, phthalazinyl, pyrimidinyl, quinazolinyl, pyrazinyl, quinoxalinyl, pteridinyl, và triazinyl. Như đã chỉ ra ở trên, thuật ngữ "C_{5-6} heteroaryl" đề cập đến heteroaryl với các nguyên tử hình thành 5 hoặc 6 vòng mặc dù một số nguyên tử hình thành vòng không phải là nguyên tử cacbon mà là các nguyên tử khác loại.

Thuật ngữ "C_{8-10} heterocyclyl" như được sử dụng ở tài liệu này đề cập đến các nhóm vòng đôi chứa 8 đến 10 nguyên tử tạo vòng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon hình thành vòng được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử khác loại tốt hơn là được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, và trong đó một trong số các vòng nêu trên là thơm, và một vòng khác là không thơm. C8-10 heterocyclyl thích hợp là benzodioxolyl, dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzothienyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinol502, tetrahydroquinoxalin, và tương tự.

Các thuật ngữ "C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-6})alkyl" hoặc "C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-6})alkyl" đề cập đến hợp chất cuối cùng "C_{3-7}xycloalkyl" hoặc "C_{3-7}heteroxycloalkyl", tương ứng, như được định nghĩa trong tài liệu này, được đính kèm với C_{1-6} alkyl như được định nghĩa trong tài liệu này.

Các thuật ngữ "C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-6})alkoxy" hoặc C_{3-7}heteroxycloalkyl(C_{1-6})alkoxy" đề cập đến hợp chất cuối cùng "C_{3-7}xycloalkyl" hoặc "C_{3-7}heteroxycloalkyl", tương ứng, như được định nghĩa trong tài liệu này, được đính kèm với "C_{1-6} alkoxy" như được định nghĩa trong tài liệu này.

Thuật ngữ "phenyl(C_{1-6})alkyl" đề cập đến C_{1-6}alkyl như được định nghĩa ở tài liệu này, được thế bằng phenyl. Ví dụ benzyl hoặc phenyletyl.

"Phenyl(C_{1-6})alkoxy" đề cập đến nhóm "C_{1-6}alkyloxy" được thế bằng phenyl. Ví dụ các nhóm phenylalkyloxy là phenyletyloxy và, cụ thể là, benzyloxy.

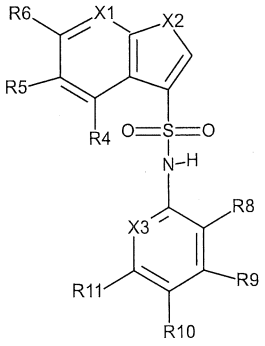
Các thuật ngữ "pyridyl" và "pyridinyl" được sử dụng thay thế cho nhau trong tài liệu này.

Thuật ngữ "isoxazol" đề cập đến 1,2 oxazol.

Sáng chế này được minh họa thêm bởi các nội dung không mang tính giới hạn sau

đây:

1. Hợp chất có cấu trúc theo công thức I:



trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH hoặc O,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 được chọn từ hydro và flo,

R5 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} akylsulfinyl, và C_{1-3} akylsulfonyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể được thế tùy ý một lần hoặc nhiều lần được chọn từ halogen, C_{1-3} alkoxy, C_{2-3} alkynyl, C_{2-3} alkenyl, xyano, azido, hydroxyl, amino, và C_{1-3} alkyl amino hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, hydroxy, halogen, xyano, azido, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{1-6} alkoxy, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkenyl, phenyl, C_{5-10} heteroaryl, C_{8-10} heterocyclyl, -ORx, -SRx, -SORx, SO_2Rx, -pentaflosulfanyl, NRyRzz, -NRyCORx,-NRyCO_2Rx, -NRxCONRyRz, -CORx, -CO_2Rx,-CONRyRz, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, phenyl, heteroaryl hoặc heterocyclyl ở vị trí R6 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, hydroxyl, oxo, xyano, azido, nitơ, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy(C_{1-3})alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, phenyl, C_{5-10} (tốt hơn là C_{5-6}) heteroaryl, ORx, -SRx, -SORx, SO_2Rx, -pentaflosulfanyl, NRyRz, -NRyCORx,-NRyCO_2Rx, -CORx, -CO_2Rx,-CONRyRz,

trong đó Rx, Ry, Rz và Rzz được chọn độc lập từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkenyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-6})alkyl, phenyl, phenyl(C_{1-6})alkyl,

C_{3-7} heteroxycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-6})alkyl, C_{5-6} heteroaryl hoặc heteroaryl(C_{1-6})alkyl, mà bất kỳ nhóm nào trong số đó có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, hoặc Ry và Rz, hoặc Ry và Rzz cùng với nguyên tử amino mà cả hai được gắn vào có thể tạo thành dị vòng C_{5-6} thơm hoặc không thơm, không được thế hoặc được thế, và trong đó Rzz khác với hydro,

hoặc R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế, trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, C_{1-3} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3}) alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} alkoxy(C_{1-3}) alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, hydroxy, và C_{1-3} alkoxy,

hoặc R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 gắn vào, 1,3-dioxolan có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl, hoặc

R7 được chọn từ H, halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkynyl, C_{2-6} alkenyl, C_{1-6} alkylcacbonyl, C_{1-6} alkoxycacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl, phenyl, C_{5-6} heteroaryl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, và C_{1-6} alkoxy,

R8 được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy, hoặc tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, halogen, xyano, azido, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào tốt hơn là được chọn từ hệ vòng đôi được chọn từ (a) 2,1,3-benzothiadiazol, (b) 2,1,3-benzoselenadiazol, (c) 2,1,3-benzoxadiazol, (d) 1,3-benzothiazol, (e) 1,3-benzoxazol mà chúng có thể không được thế hoặc có thể bị hydro hóa một phần và không được thế hoặc được thế bằng oxo, (f) 1,3-benzodioxol mà nó có thể không được thế hoặc được thế bằng

một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl, (g) benzothiophen, mà chúng có thể không được thế hoặc có thể bị hydro hóa một phần và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ oxo, metyl hoặc flo, hoặc (h) benzofuran, mà chúng có thể không được thế hoặc có thể bị hydro hóa một phần và không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ oxo, flo và metyl, tốt hơn là bằng một nhóm oxo,

R10 được chọn từ hydro, halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}alkoxy, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, xyano, xyano(C_{1-6}) alkyl, C_{1-6} alkylcacbonyl, C_{1-6} alkoxycacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkylsulfinyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitơ, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-6} alkoxy, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, halogen, xyano, azido, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylcacbonyl, C_{1-6} alkoxycacbonyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, và C_{1-6} alkylsulfinyl, C_{2-6} alkenyl, và C_{2-6} alkynyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

R12 được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

2. Hợp chất theo mục 1,

trong đó

R4 là hydro

R5 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylsulfinyl, và C_{1-3} akylsulfonyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể được thế một hoặc nhiều lần với các nhóm thế được chọn từ halogen, C_{1-3} alkoxy, xyano, azido, và ankyl hóa tùy ý nhóm amino, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế, C_{2-3} alkenyl không được thế hoặc được thế, C_{2-3} alkynyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3}

alkylsulfinyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkylsulfonyl không được thế hoặc được thế, C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-7} heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-6} xycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{3-6} heteroxycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, (C_{3-6})xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, (C_{3-6})heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyloxy không được thế hoặc được thế, thienyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, oxazol không được thế hoặc được thế, thiazol không được thế hoặc được thế, isoxazol không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, trong đó mỗi nhóm thế tùy ý ở vị trí R6 được chọn từ flo, clo, brom, metyl, metoxy và xyano, hoặc

R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế, trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, C_{1-3} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3}) alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-3} alkoxy, và C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy, hoặc

R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 được gắn vào 1,3-dioxolan, mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

R7 được chọn từ H, halogen, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, và C_{1-3} alkylsulfinyl, trong đó mỗi nửa alkyl hoặc alkoxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, tốt hơn là bằng halogen hoặc C_{1-3} alkoxy, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6, như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen, xyano và metoxy, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, flo, clo, brom và iodo, trong đó

mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và metoxy,

hoặc R9 tạo thành vòng cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzothiazol, 1,3-benzoxazol mà chúng có thể không được thế hoặc bị hydro hóa một phần và được thế bằng oxo, 1,3-benzodioxol có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl, 2,3-dihydrobenzothiophen, có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo, và 1,3-dihydro-2-benzofuran, mà nó có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ oxo, flo và metyl, tốt hơn là bằng một nhóm oxo,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C2-C4 alkenyl, C_{2-4} alkynyl, xyano, xyanometyl, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitơ, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R8, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkylcacbonyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl, trong đó mỗi alkyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo, clo, brom, iodo và C_{1-3} alkoxy,

R12 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, flo, clo, brom, và iodo, trong đó mỗi alkyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo, clo, brom, iodo và C_{1-3} alkoxy,

trong đó nếu R6 là hydro, và X1 là N, sau đó R5 khác với hydro và tốt hơn là iodo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

3. Hợp chất theo mục 1,

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-2} alkyl không được thế hoặc được

thế, tốt hơn là metyl hoặc triflometyl, C_{1-2} alkyloxy không được thế hoặc được thế, C_{1-2} alkylcacbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-2} alkyloxycacbonyl không được thế hoặc được thế, metylsulfinyl, và metylsulfonyl, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6, như được mô tả ở đây,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, triflometyl, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc được thế tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa, metylsulfinyl, metylsulfonyl, C_{3-6} xycloalkyl tốt hơn là xyclopropyl, C_{3-6} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl tốt hơn là xyclopropylmetyl, C_{3-6} heteroxycloalkyl, C_{3-6} xycloalkoxy, C_{3-6} heteroxycloalkoxy, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là metoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3}) không được thế hoặc được thế, alkoxy, xyclopropylmetoxy, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế tốt hơn là benzyloxy, phenyloxy không được thế hoặc được thế, thienyl không được thế hoặc được thế, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol, và trong đó mỗi nhóm thế tùy ý ở vị trí R6 tốt hơn là được chọn từ flo, clo, metyl, metoxy, và xyano,

Điều kiện là nếu R6 là hydro, và X1 là N, thì R5 tốt hơn là được chọn từ hydro và tốt hơn là iodo, hoặc

R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế, trong đó mỗi nhóm thế, nếu có, được chọn từ halogen, metyl hoặc metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ flo và metoxy, hoặc

R6 tạo thành cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 gắn vào, 1,3-dioxolan mà chúng có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm thế được chọn từ flo và metyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkyloxy, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, flo(C_{1-3})alkoxy tốt hơn là triflometoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc được thế, metylsulfinyl, và metylsulfonyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy,

flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, xyano, và flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 và vòng mà chúng gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzoxazol mà chúng có thể không được thế hoặc bị hydro hóa một phần và được thế bằng oxo (để thu được 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol và 1,3-benzodioxol, mà chúng được thế tùy ý bằng một hoặc hai flo,

hoặc R9 tạo thành cùng với R10 và vòng mà chúng gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzothiazol, 2,3-dihydro-1-benzothiophen, mà chúng được thế bằng một hoặc hai oxo (tốt hơn là được thế bằng hai oxo để thu được 1,1-dioxo-2,3-dihydro-1-benzothiophen), 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl, và 1,3-benzodioxol, mà chúng được thế tùy ý bằng một hoặc hai flo,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl, flo(C_{1-3})alkyl, tốt hơn là triflometyl, C_{2-3} alkynyl, C_{1-3} alkyloxy, flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, xyanometyl, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa tốt hơn là axetyl, C_{1-3} alkoxycacbonyl azido không được thế hoặc flo hóa, pentaflosulfanyl, và nitro, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-3} alkylcacbonyl không được thế hoặc flo hóa, C_{1-3} alkoxycacbonyl không được thế hoặc flo hóa và xyano,

R12 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3} alkyl tốt hơn là metyl, flo(C_{1-3})alkyl tốt hơn là triflometyl, C_{1-3} alkyloxy tốt hơn là metoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, và xyano.

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

4. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục trên, trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH hoặc O,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, metyl, etyl, isopropyl, triflometyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, metoxy, etoxy, metoxyetoxy, xyclopropylmetoxy, phenyl, benzyloxy, phenyloxy, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol,

hoặc R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, và xyclopentyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, diflometoxy, triflometoxy, metyl, diflometyl, và triflometyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, metyl, và triflometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, flo và clo và tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl, và 1,3-benzodioxol, mà chúng được thế tùy ý bằng hai flo,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, etynyl, propargyl, flo(C_{1-2})alkyl tốt hơn là triflometyl, metoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, xyanometyl, axetyl, azido, pentaflosulfanyl, và metoxycacbonyl, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, và metoxy,

R12 được chọn từ hydro, flo, clo, hoặc brom.

trong đó ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro và alkyl không bị thế,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

5. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục trên, trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH,

X3 là N hoặc C(R12),

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, azido, metyl, etyl, isopropyl, triflometyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, metoxy, etoxy, triflometoxy, phenyl, benzyloxy, thiophen-2-

yl, và thiophen-3-yl,

hoặc R6 tạo thành cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, và xyclopentyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, và triflometyl, hoặc R8 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R10, như được mô tả ở đây,

R9 là hydro hoặc flo, tốt hơn là hydro,

hoặc R9 tạo thành cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng gắn vào hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzodioxol, hoặc 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, etynyl, propargyl, metoxy, xyano, xyanometyl, triflometyl, flo(C_{1-2})alkoxy, axetyl, azido, và pentaflosulfanyl, hoặc R10 tạo thành hệ mạch vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây, và trong đó, theo một phương án ưu tiên, R8 và R10 đều không là hydro,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R12 được chọn từ hydro, và flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

6. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục trên trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH,

R4 và R5 đều là hydro,

R6 là brom hoặc clo,

R7 là hydro, metoxy, flo hoặc triflometyl,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R9 là hydro hoặc flo,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, triflometyl, difloetoxy, trifloetoxy, và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R12 là hydro hoặc flo,

trong đó ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

7. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục trên trong đó

X1 là N, hoặc C(R7),

X2 là NH,

R4 và R5 đều là hydro,

R6 là clo hoặc brom,

R7 là hydro, metoxy, flo hoặc triflometyl,

X3 là N hoặc C(R12),

R9 tạo thành cùng với R8 và vòng phenyl mà R8 và R9 được gắn vào 2,1,3-benzothiadiazol hoặc 2,2-diflo-1,3-benzodioxol,

R10 là hydro hoặc flo,

R11 được chọn từ hydro, flo và metoxy,

R12 là hydro hoặc flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

8. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục trên

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH,

R4 và R5 đều là hydro,

R6 là clo hoặc brom, tốt hơn là clo,

R7 là hydro, metoxy, flo hoặc triflometyl,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ flo và metoxy,

R9 là hydro,

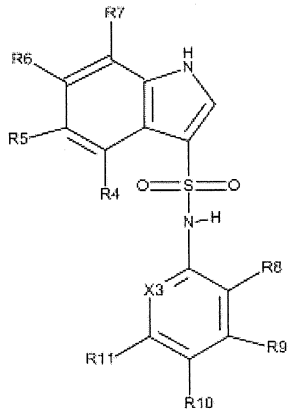
R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, xyanometyl, diflometyl, triflometyl, difloetoxy, trifloetoxy, và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo và metoxy,

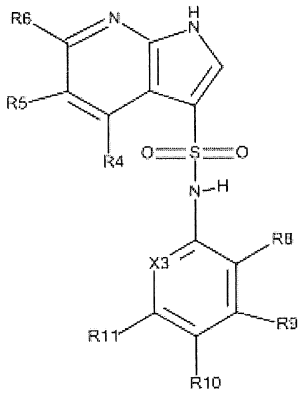
R12 là hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

9. Hợp chất theo mục bất kỳ được nêu ở trên, thể hiện bởi Công thức II hoặc Công thức III,



Công thức II



Công thức III

trong đó R4, R5, R6, R7, nếu có, R8, R9, R10, R11 và X3 được định nghĩa theo mục bất kỳ trong số các mục trên.

10. Hợp chất theo mục 9, trong đó

R4 là hydro,

R5 là hydro, iodo, hoặc metyl,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, etyl, isopropyl, axetyl, triflometyl, metoxy, etoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, (C_{1-2})alkoxymetoxy, xyanometylsulfonyl, phenyl, phenoxy, benzyloxy, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-thienyl, 3-thienyl, xyclopropyl, xyclopropyloxy, và xyclopropylmetoxy,

R7, trong Công thức II, được chọn từ hydro, metyl, metoxy, triflometyl, flo, clo và brom,

X3 là N hoặc C(R12), và tốt hơn là C(R12),

R8 được chọn từ hydro, metoxy, xyano, clo và flo,

R9 được chọn từ hydro và flo,

R10 được chọn từ hydro, etynyl, xyano, xyanometyl, axetyl, flo, clo, brom, iodo, azido, nitơ, triflometyl, difloetoxy, trifloetoxy, và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R12 là hydro hoặc flo,

trong đó ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

11. Hợp chất theo mục 9,

trong đó

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, isopropyl, benzyloxy, và triflometyl,

R7, trong Công thức II, là hydro, metoxy, flo, hoặc brom, tốt hơn là hydro,

X3 là -C(R12)-, hoặc N,

R8 là flo, hydro, hoặc metoxy,

R9 là hydro,

R10 là etynyl, triflometyl, difloetoxy, xyano, clo, brom, hoặc iodo,

R11 được chọn từ hydro và flo, và

R12 được chọn từ hydro và flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

12. Hợp chất theo mục 9.

trong đó

R4, R5 đều là hydro,

R6 là brom, clo, hoặc triflometyl,

R7 là hydro, metoxy, flo, hoặc triflometyl,

R8 là flo hoặc metoxy,

R9 là hydro,

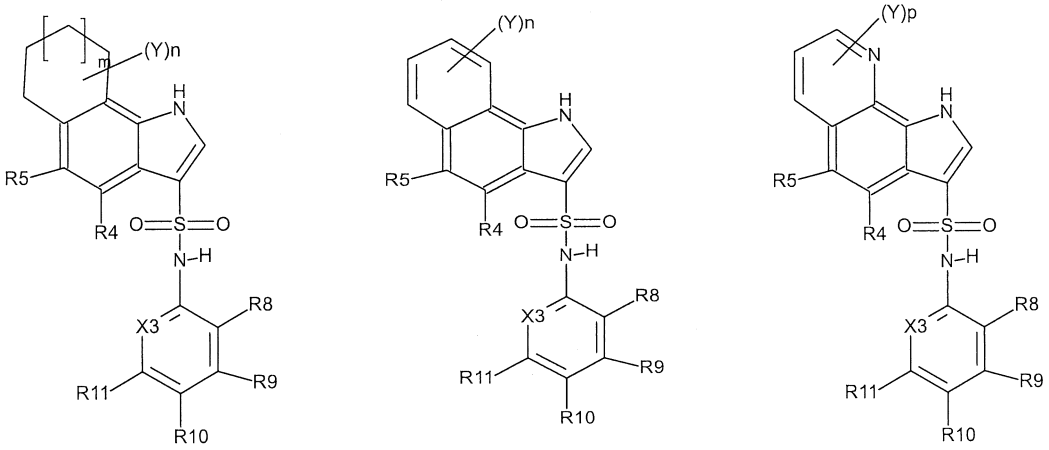
R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, triflometyl, difloetoxy, và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, metoxy và flo,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

13. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục 1 đến mục 5, thể hiện bởi một trong số các công thức IIa - IIc sau:

(IIa) (IIb) (IIc)



trong đó

n là số bất kỳ từ 0 đến 4, tốt hơn là 0, 1 hoặc 2,

m là 0 hoặc 1, p là số bất kỳ 0 đến 3, tốt hơn là 0, 1 hoặc 2,

Y bất kỳ là nhóm thế được chọn độc lập từ nhóm của halogen, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7}xycloalkyl, C_{3-7}xycloalkyl(C_{1-3}) alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6}alkoxy(C_{1-3})alkyl trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy, và

R4, R5, X3, R8, R9, R10, R11 và R12 như được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ mục 1 đến mục 5,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

14. Hợp chất theo mục 13

trong đó

m là 0, n là 0 hoặc 1, p là 0 hoặc 1,

Y bất kỳ được chọn từ hydro, halogen, metyl không được thế hoặc flo hóa và metoxy không được thế hoặc flo hóa,

R4 và R5 đều là hydro,

R8 được chọn từ hydro, metoxy, flo, và clo, X3 là N hoặc C(R12),

R9 được chọn từ hydro, metoxy, flo và clo, và tốt hơn là hydro,

R10 được chọn từ hydro, etynyl, xyano, xyanometyl, flo, clo, brom, iodo, azido, triflometyl, triflometoxy, difloetoxy, trifloetoxy và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy, và

R12 là hydro hoặc flo,

và trong đó ít nhất một trong số R8, R9, R10 và R11 khác với hydro,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

15. Hợp chất theo mục 13 và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng, trong đó

m là 0, n là 0 hoặc 1, p là 0 hoặc 1,

Y bất kỳ được chọn từ hydro, halogen, metyl không được thế hoặc flo hóa và metoxy không được thế hoặc flo hóa

X3 là C(R12)

R4 và R5 đều là hydro,

và cũng không

(a) R8 cùng với R9 và vòng mà chúng gắn vào tạo thành hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 2,1,3-benzoselanadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, 1,3-benzodioxol không được thế và 2,2-diflo-1,3- benzodioxol,

R10 được chọn từ nhóm của hydro, flo, clo, brom, triflometyl, triflometoxy, difloetoxy, trifloetoxy, và xyano, và tốt hơn là hydro hoặc flo,

R11 được chọn từ hydro, metoxy, flo, clo, brom và xyano, và

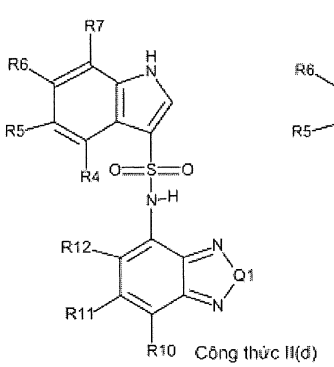
R12 là hydro, flo, clo, và triflometyl, hoặc

(b) R8 là hydro, metoxy hoặc flo,

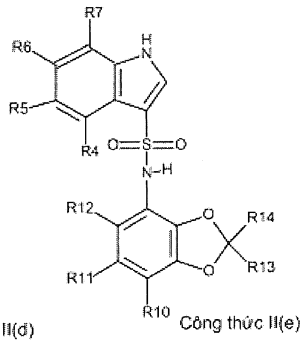
R9 cùng với R10 và nguyên tử C mà chúng được gắn vào tạo thành vòng được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, và 2,2-diflo-1,3-benzodioxol, R11 là hydro hoặc flo, và

R12 là hydro hoặc flo.

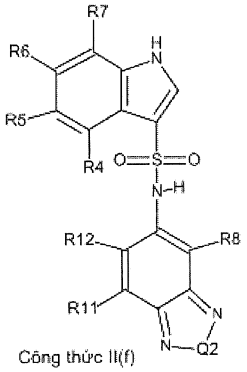
16. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục 1 đến mục 5, thể hiện bởi một trong số các công thức từ II(d), II(e), II(f), III(a), III(b) hoặc III(c) sau



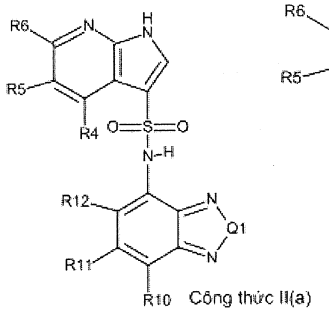
Công thức II(d)



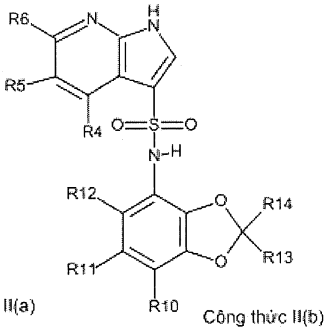
Công thức II(e)



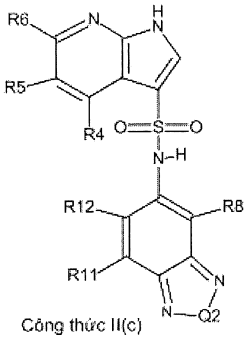
Công thức II(f)



Công thức II(a)



Công thức II(b)



Công thức II(c)

trong đó

R4, R5, R6, R7, R8, R10, R11 và R12 như được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ mục 1 đến mục 5,

trong Công thức II(d) và III(a) Q1 là S hoặc O,

trong Công thức II(e) và III(b), R13 và R14 được chọn từ nhóm của hydro, metyl và flo và tốt hơn là hoặc đều là hydro hoặc đều là flo, và

trong Công thức II(f) và III(c), Q2 là S hoặc O, tốt hơn là S,

và muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng.

17. Hợp chất theo mục 16 được thể hiện bởi một trong số các công thức IId, IIe, IIIa và IIIb, trong đó

Q1 là S hoặc O,

R13 và R14 được chọn từ hydro và flo,

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, triflometyl, và phenyl,

R7, nếu có, là hydro, flo, brom, metoxy, hoặc triflometyl, tốt hơn là hydro hoặc triflometyl,

R10 được chọn từ hydro và halogen, tốt hơn là từ hydro, flo và clo,

R11 được chọn từ hydro, halogen, triflometyl và xyano, tốt hơn là từ flo và hydro,

R12 được chọn từ hydro, halogen và triflometyl.

18. Hợp chất theo mục 16, thể hiện bởi một trong số các công thức IIf và Công thức IIIc,

trong đó

Q2 là S hoặc O,

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, triflometyl và phenyl,

R7, nếu có, được chọn từ hydro, metoxy, flo, và triflometyl,

R8 được chọn từ hydro và halogen, tốt hơn là từ hydro và flo,

R11 được chọn từ hydro, halogen, triflometyl và xyano, và tốt hơn là hydro,

R12 được chọn từ hydro, halogen và triflometyl, tốt hơn là từ flo và hydro,

19. Hợp chất theo một trong số các mục được nêu ở trước bao gồm ít nhất một đồng vị được chọn từ ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{11}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{76}Br, ^{124}I, ^{2}H và ^{3}H với số lượng được làm dồi dào, vượt quá mức độ tự nhiên nếu cho rằng đồng vị nêu trên là xảy ra tự nhiên.

20. Việc sử dụng hợp chất theo mục 19, trong đó đồng vị được chọn từ ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{76}Br và ^{124}I và hiện diện với số lượng phù hợp dùng cho hình ảnh

PET và/hoặc SPECT, trong chẩn đoán và/hoặc trong hình ảnh PET hoặc SPECT.

21. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục trên, để sử dụng trong trị liệu.

22. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục trên để sử dụng trong phòng ngừa, điều trị rối loạn hoặc hội chứng được lựa chọn từ rối loạn myelin hóa và một rối loạn hoặc hội chứng liên quan đến tổn thương mô não.

23. Hợp chất theo mục 22, trong đó hội chứng hoặc rối loạn được chọn từ bệnh đa xơ cứng (MS) bao gồm nhiều dạng khác nhau, viêm tủy thị thần kinh (bệnh Devic), viêm dây thần kinh thị giác tái phát mạn tính, viêm não tủy cấp rải rác, viêm màng não xuất huyết cấp tính (AHL), hoại tử trắng quanh não thất, sự mất myelin do nhiễm vi-rút hoặc vi khuẩn, hủy myelin cầu não và ngoài cầu não, sự mất myelin do tổn thương mô não, sự mất myelin để đáp ứng với thiếu oxy, đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ hoặc các bệnh tim mạch khác, sự mất myelin do tiếp xúc với cacbon đioxit, cyanide, hoặc các độc tố CNS khác, bệnh Schilder, bệnh Balo xơ cứng đồng tâm, bệnh não sơ sinh, bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh xơ cứng teo cơ bên trái (ALS), bệnh Alzheimer (AD), bệnh teo đa hệ thống, bệnh Parkinson, thất điều tiểu não tủy (SCA) và bệnh Huntington, rối loạn tâm thần như tâm thần phân liệt và rối loạn cảm xúc lưỡng cực và các bệnh myelin hóa ngoại biên bao gồm bệnh bạch cầu, bệnh thần kinh ngoại biên, hội chứng Dejerine-Sotta hoặc bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth).

24. Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục trên sử dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh đa xơ cứng (MS).

25. Phương pháp phòng ngừa, và/hoặc điều trị hội chứng hoặc rối loạn được chọn từ rối loạn myelin hóa và rối loạn hoặc hội chứng liên quan đến tổn thương mô não, mà bao gồm cung cấp cho một bệnh nhân một lượng hợp chất cần thiết có hiệu quả về mặt trị liệu của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục trên.

26. Phương pháp theo mục 25, các triệu chứng hoặc rối loạn có liên quan đến rối loạn myelin hóa, được chọn từ nhóm bệnh đa xơ cứng (MS) bao gồm các dạng khác nhau của nó, viêm tủy thị thần kinh (bệnh Devic), viêm dây thần kinh thị giác tái phát mạn tính, viêm não tủy cấp rải rác, viêm màng não xuất huyết cấp tính (AHL), hoại tử trắng quanh não thất, sự mất myelin do nhiễm vi-rút hoặc vi khuẩn, hủy myelin cầu não và ngoài cầu não, sự mất myelin do tổn thương mô não, sự mất myelin để đáp ứng với thiếu oxy, đột quỵ hoặc thiếu máu cục bộ hoặc các bệnh tim mạch khác, sự mất myelin do tiếp xúc với cacbon đioxit, cyanide, hoặc các độc tố CNS khác, bệnh Schilder, bệnh

Balo xơ cứng đồng tâm, bệnh não sơ sinh, bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm bệnh xơ cứng teo cơ bên trái (ALS), bệnh Alzheimer (AD), bệnh teo đa hệ thống, bệnh Parkinson, thất điều tiểu não tủy (SCA) và bệnh Huntington, rối loạn tâm thần như tâm thần phân liệt và rối loạn cảm xúc lưỡng cực và các bệnh myelin hóa ngoại biên bao gồm bệnh bạch cầu, bệnh thần kinh ngoại biên,hội chứng Dejerine-Sotta hoặc bệnh teo cơ Mác (Charcot-Marie-Tooth).

27. Thành phần dược phẩm có chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục trên, và chất mang dược dụng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần thử nghiệm

A. HÓA HỌC

Các hợp chất của các sáng chế này và các phương thức tổng hợp của chúng được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

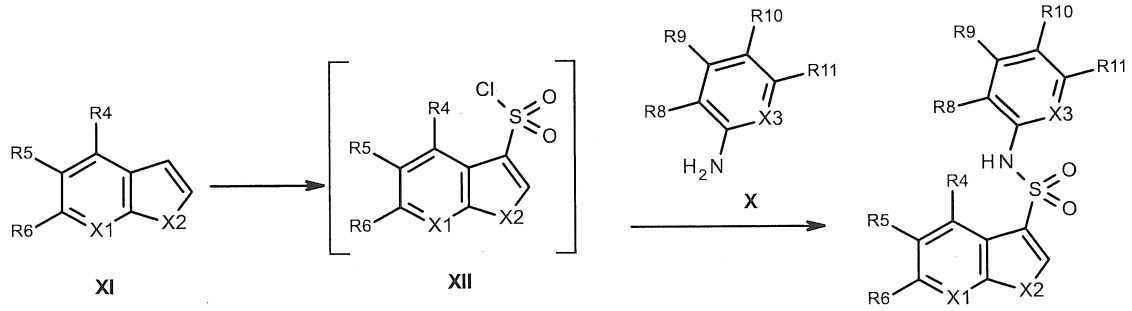
Cần hiểu rằng các 1H-pyrol[2,3-b]pyridin và chất dẫn xuất của amino axit tryptophan bài tiết indol trong nước tiểu ở các bệnh nhân chậm phát triển trí tuệ 1H cũng như tiền chất anilin của chúng thường chứa hydro gắn vào nguyên tử nitơ trong vòng 5 mặc dù hydro này không phải luôn luôn được biểu thị rõ ràng trên hình vẽ trong tài liệu này.

A-I. Phương pháp tổng hợp để tạo ra các hợp chất

Các hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể được điều chế tương tự như các phương pháp thông thường theo cách hiểu của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật về hóa học hữu cơ tổng hợp.

Bất kỳ tài liệu tham khảo nào về tổng hợp các hợp chất có công thức chung I ở đây cũng áp dụng cho các hợp chất áp dụng của công thức II, IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIf, III, IIIa, IIIb, IIIc và IV, và Ví dụ cụ thể các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu này.

Theo một phương án, một số hợp chất có công thức chung I có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức XI với anilin của công thức X theo phương trình:

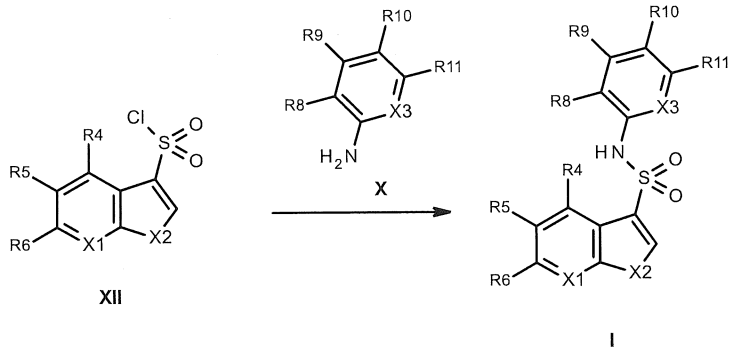


XI XII X I

Phản ứng này có thể được thực hiện với axit closulfonic để tạo thành chất trung gian XII sulfonyl clorua không phân lập ở nhiệt độ từ 60 đến 120°C trong dung môi phân cực như axetonitril. Chất trung gian XII sau đó được phản ứng trực tiếp với anilin X với sự có mặt của bazơ như pyridin có hoặc không có lượng xúc tác 4-dimetylaminopyridin (DMAP), trong dung môi phân cực như axetonitril ở nhiệt độ tốt hơn là từ 60 đến 80°C.

Ngoài ra, chất trung gian XII sulfonyl clorua có thể được hình thành bắt đầu từ hợp chất XI, với sự hiện diện của phức hợp trioxit pyridin-lưu huỳnh trong pyridin, ở nhiệt độ hồi lưu. Muối axit sulfonic trung gian có thể được clo hóa với sự có mặt của tác nhân clo hóa như triphenylphotphin/tricloaxetonitril trong dung môi như diclometan ở nhiệt độ hồi lưu.

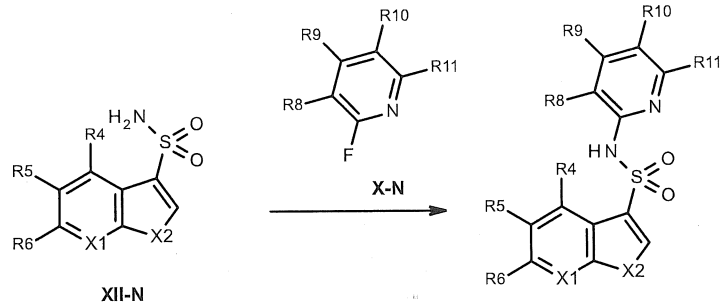
Ngoài ra, một số hợp chất có công thức I chung có thể được điều chế bằng phản ứng của sulfonyl clorua có công thức XII với anilin của công thức X theo phương trình:



XII X I

Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt bazơ chẳng hạn như pyridin được sử dụng làm dung môi ở nhiệt độ phòng.

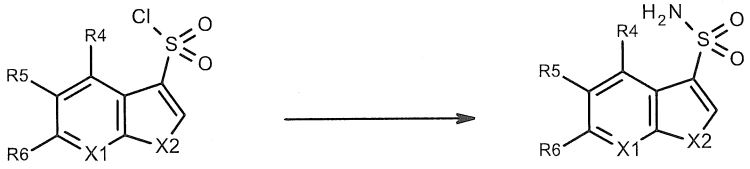
Ngoài ra, một số hợp chất có công thức I trong đó X3 là N có thể được điều chế bằng phản ứng của sulfonamit có công thức XII-N với flopyridin có công thức X-N.



XII-N X-N I

Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt bazơ chẳng hạn như kali cacbonat trong dung môi phân cực như dioxan ở nhiệt độ cao.

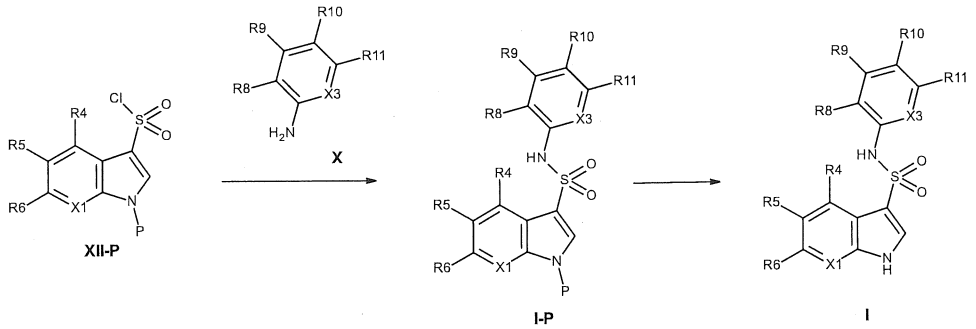
Các hợp chất có công thức XII-N có thể được điều chế bằng cách phân hủy amoniac của sulfonyl clorua có công thức XII.



XII XII-N

Phản ứng này có thể được thực hiện bằng amoniac ở thể khí trong dung môi phân cực như tetrahydrofuran ở nhiệt độ phòng.

Ngoài ra, một số hợp chất nói chung có công thức I trong đó X2 = NH có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ hợp chất có công thức I-P trong đó P là nhóm bảo vệ như phenylsulfonyl (PhSO2) theo phương trình:



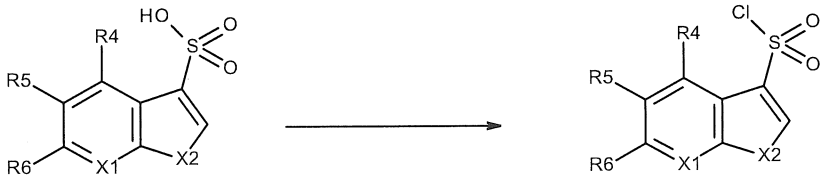
XII-P X I-P I

Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ yếu như kali cacbonat trong hỗn hợp dung môi protic như metanol và nước ở nhiệt độ phòng.

Hợp chất có công thức I-P có thể được điều chế bằng phản ứng của sulfonyl clorua có công thức XII-P với anilin có công thức X. Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt bazơ chẳng hạn như pyridin được sử dụng làm dung môi ở nhiệt độ phòng.

Hợp chất có công thức XII có thể được điều chế bằng cách clo hóa hợp chất có

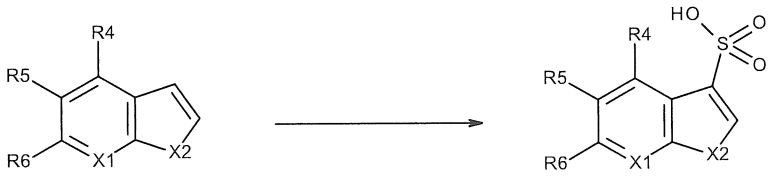
công thức IX theo phương trình:



IX XII

Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của tác nhân clo hóa như photpho oxyclorua hoặc thionyl clorua trong dung môi phân cực như axetonitril ở nhiệt độ từ 50 đến 100°C.

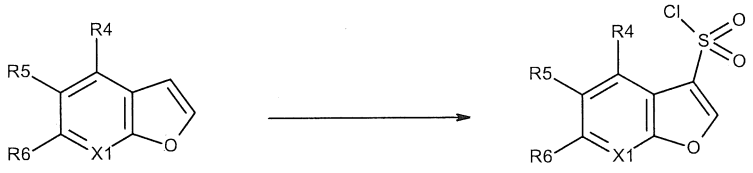
Hợp chất có công thức IX trong đó có thể được điều chế bằng cách sulfonyl hóa hợp chất có công thức XI theo phương trình:



XI IX

Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của tác nhân sulfonyl hóa như phức hợp trioxit pyridin-lưu huỳnh với sự có mặt của bazơ như pyridin được dùng làm dung môi ở nhiệt độ hồi lưu.

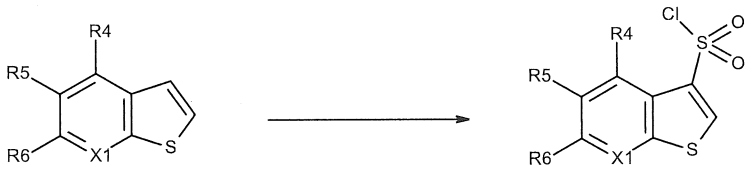
Ngoài ra, một số hợp chất có công thức XII trong đó X2=O có thể được điều chế bằng closulfonyl hóa hợp chất có công thức XI trong đó X2=O theo phương trình:



XI XII

Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của tác nhân sulfonyl hóa như phức hợp lưu huỳnh trioxit-dimetyl formamit trong dung môi như 1,2-dicloetan ở nhiệt độ hồi lưu, sau đó thêm tác nhân clo hóa như thionyl clorua ở nhiệt độ từ 60 tới 80°C.

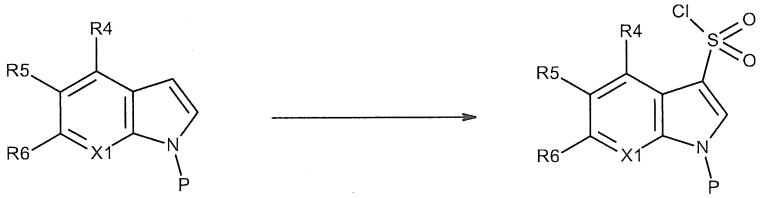
Ngoài ra, một số hợp chất có công thức XII trong đó X2=S có thể được điều chế bằng closulfonyl hóa hợp chất có công thức XI trong đó X2=S theo phương trình:



XI XII

Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của tác nhân sulfonyl hóa như axit closulfonic trong dung môi như diclometan ở nhiệt độ phòng.

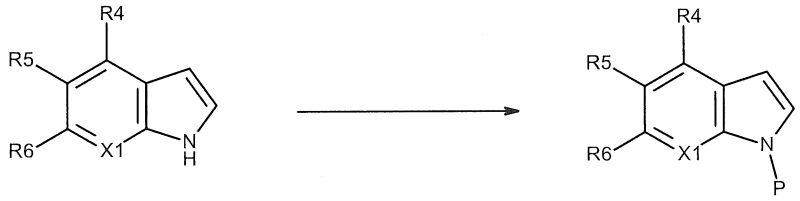
Hợp chất có công thức XII-P trong đó P là nhóm bảo vệ như phenylsulfonyl có thể được điều chế bằng cách closulfonyl hóa hợp chất có công thức XI-P theo phương trình:



XI-P XII-P

Phản ứng này có thể được thực hiện với sự có mặt của axit closulfonic trong dung môi phân cực như axetonitril ở nhiệt độ phòng.

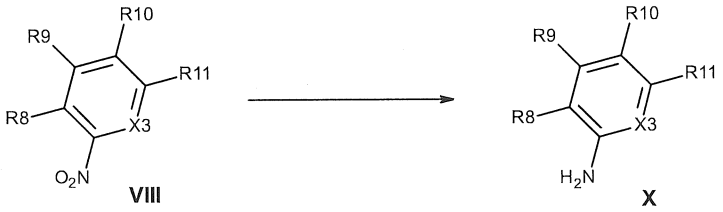
Hợp chất có công thức XI-P trong đó P là nhóm bảo vệ như phenylsulfonyl có thể được điều chế bằng cách closulfonyl hóa hợp chất có công thức XI theo phương trình:



XI XI-P

Phản ứng này có thể được thực hiện phương pháp bất kỳ được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các anilin của công thức X có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế phương pháp bất kỳ được biết đến bởi người có người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc sử dụng các quy trình được mô tả trong tài liệu. Ngoài ra, một số anilin của công thức X có thể được điều chế bằng cách khử hợp chất VIII theo phương trình:

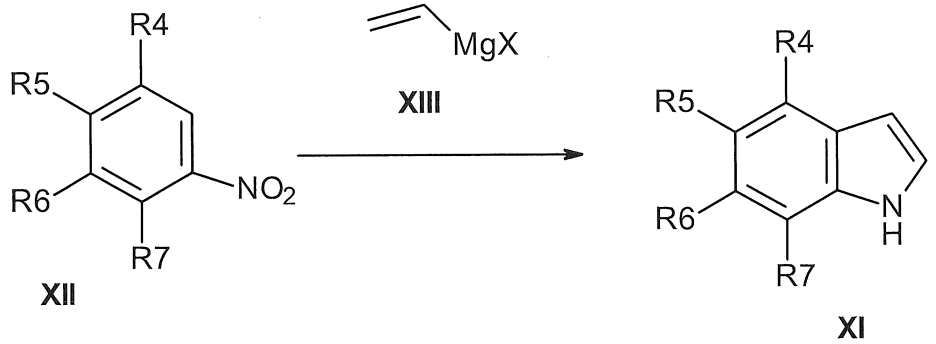


Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chất khử bất kỳ như thiếc điclorua với sự có mặt của axit mạnh như axit hydrocloric đậm đặc hoặc hydro với sự hiện diện của lượng paladi xúc tác trên than củi trong dung môi protic như etanol hoặc phương pháp bất kỳ được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Hợp chất có công thức VIII có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo quy trình văn học hoặc bất kỳ phương pháp nào được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Hợp chất có công thức XI có sẵn trên thị trường hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp phù hợp được biết đến rộng rãi bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ngoài ra, một số hợp chất có công thức XI trong đó X1 = C-R7 và trong đó R7 không phải là hydro có thể được điều chế bằng phản ứng nitroaren XII tiền tố được thế bằng thuốc thử vinyl Grignard XIII (phản ứng tổng hợp Bartoli indol) theo phương trình:



Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng thuốc thử vinyl Grignard chẳng hạn như vinyl magie bromua trong dung môi phân cực như tetrahydrofuran ở nhiệt độ thấp như ở -20°C.

Ngoài ra, một số hợp chất có công thức chung I có thể được điều chế bằng cách chuyển đổi nhóm chức trên các chất tương tự đã được lắp ráp có công thức chung I sử dụng các quy trình được mô tả trong tài liệu hoặc được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Đặc biệt, một số hợp chất có công thức I trong đó R6 là nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl có thể được điều chế bằng cách ghép đôi kiểu Suzuki bắt đầu từ hợp chất có công thức I trong đó R5 là nguyên tử halogen, tốt nhất là brôm, với sự hiện diện của axit boronic tương ứng, muối paladi như [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopaladi và bazơ chẳng hạn như kali cacbonat trong dung môi phân cực như dioxan theo phương pháp được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Ngoài ra, một số hợp chất có công thức I trong đó R6 là nhóm alkylsulfonyl chẳng hạn như metylsulfonyl có thể được điều chế bắt đầu từ hợp chất có công thức I trong đó R5 là nguyên tử halogen, tốt nhất là brôm, với sự có mặt của muối alkyl sulfinat như natri metan sulfinat và muối đồng như đồng iođua trong dung môi phân cực như đimetylsulfoxit ở 130°C.

Ngoài ra, hợp chất có công thức I trong đó R6 là –S(O)Rx, và Rx là C_{1-6} alkyl có thể được điều chế bằng cách ôxy hóa hợp chất có công thức I trong đó R6 là SRx, Rx có cùng định nghĩa như trên, theo phương pháp được biết đến bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Hợp chất có công thức I trong đó R6 là SRx có thể được điều chế bắt đầu từ hợp chất có công thức I trong đó R6 là nguyên tử halogen, tốt nhất là brôm, với sự hiện diện của muối alkyl thiolat, muối paladi chẳng hạn như tris(dibenzylideneaxeton) dipaladi(0), phối tử photphin chẳng hạn như xantphos trong dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit dưới sự nung nóng bằng lò vi sóng ở nhiệt độ cao.

A-II. Chữ viết tắt/thuốc thử hồi quy

Ac: axetyl

ACN: axetonitril

Brine: Dung dịch natri clorua bão hòa

nBu: n-butyl-

tBu: tert-butyl

Cy: Xyclohexyl

dba: dibenzylideneaxeton

DCM: diclometan

DIPEA: N,N-diisopropyletylamin

DMAC: N,N-dimetylaxetamit

DMAP: 4-dimetylaminopyridin

DMF: *N,N*-dimetylfocmamit

DMSO: dimetyl sulfoxit

DPPA: Diphenylphosphoryl azit

dppf: 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen

ES^+: Electrospray Positive Ionization - Ion hóa dương tia điện

ES^-: Electrospray Negative Ionization- Ion hóa âm tia điện

ESI: Electrospray Ionization- Ion hóa tia điện

EtOAc: Etyl axetat

h: Giờ

LC: Sắc ký lỏng (Liquid Chromatography- LC)

LCMS: Sắc ký lỏng khối phổ (Liquid Chromatography Mass Spectrometry-LCMS)

Me: Metyl

MeOH: metanol

min: phút

MOM: metoxymetyl

mw: lò vi sóng

NBS: N-Bromsucxinimit

NMR: Cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear magnetic resonance)

Pin: pinacolato

PMA: Axit Phosphomolybdic

PMB: *para*-metoxybenzyl

rt: nhiệt độ phòng

TBAHSA: Tetrabutylamoni hydro sulfat

TBAF: Tetrabutylamoni florua

TBS: tert-butyldimetylsilyl

TEA: Trietylamin

TFA: axit Trifloaxetic

THF: Tetrahydrofuran

TLC: Sắc ký lớp mỏng

Xantphos: 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen

A-III. Phương pháp phân tích

Các dung môi và thuốc thử thương mại thường được sử dụng mà không cần tinh chế thêm, kể cả dung môi khan khi thích hợp (thông thường là các sản phẩm Sure-Seal™ của công ty Hóa chất Aldrich Chemical hoặc AcroSeal™ từ ACROS Organics). Trong các phản ứng chung được theo dõi bằng phương pháp sắc ký lớp mỏng hoặc phương pháp phân tích sắc ký lỏng khối phổ.

Các phép đo phổ khối trong chế độ LCMS được thực hiện bằng các phương pháp và dụng cụ khác nhau như sau:

- Phương pháp LCMS bazơ 1:

Máy quang phổ khối tứ cực đơn giản QDA dạng nước được sử dụng để phân tích LCMS. Máy quang phổ này được trang bị nguồn ESI và phân lớp thu nhận UPLC với máy dò mảng điôt (200 đến 400 nm). Dữ liệu được thu thập trong quá trình quét MS đầy đủ từ m/z 70 đến 800 trong chế độ tích cực với rửa giải bazơ. Việc phân tách pha ngược được thực hiện ở 45°C trên cột hệ phân tích sắc ký lỏng siêu cao áp UPLC BEHC18 1,7 µm (2,1 x 50 mm) để rửa giải bazơ. Rửa giải gradient được thực hiện với nước/ACN/amoni focmat (95/5/63 mg/L) (dung môi A) và ACN/nước/amoni focmat (95/5/63 mg/L) (dung môi B). Thể tích tiêm: 1 µL. Lưu lượng đầy trong MS.

Chương trình cơ bản "4 phút" (bảng 1)

Bảng 1:

Thời gian (Phút)	A (%)	B (%)	Lưu lượng (mL/phút)
0	99	1	0,4
0,3	99	1	0,4
3,2	0	100	0,4
3,25	0	100	0,5
4	0	100	0,5

- Phương pháp LCMS bazơ 2:

Phương pháp khối phổ (Mass spectrometry-MS) được ghi lại trên máy quang phổ khối LCMS-2010EV (Shimadzu) với quá trình Ion hóa tia điện (ESI) kết hợp với Prominence mô-đun HPLC (Shimadzu) sử dụng cột Xbridge C18-2,1x30mm, 2,5 µm (Nước). Thể tích dung dịch mẫu 3µL với nồng độ xấp xỉ 1mg/mL được tiêm. Pha động cho các điều kiện cơ bản là hỗn hợp A) 5mM amoni focmat focmat +0,1% amoniac trong

B nước) 5% pha động A+ 0,1% amoniac trong axetonitril. Độ dốc được sử dụng như sau -5:95(B/A) đến 95:5(B/A) trong 4 phút và giữ 95:5(B/A) trong 1 phút tiếp theo.

- Phương pháp LCMS trung tính 3:

Phương pháp khối phổ (MS) được ghi lại trên thiết bị LCMS (Ứng dụng Biosystems API 2000 LC/MS/MS, HPLC Agilent 1100) bằng cách sử dụng quy trình sau: hòa tan các hợp chất ở nồng độ 1,0 mg mL-1 trong ACN (Dung môi A) hoặc nước (chứa 2 mM amoni axetat): MeOH 90:10 (Dung môi B), và nếu cần được nghiền bằng sóng âm cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Sau đó, 10 µL của dung dịch được bơm vào cột Phenomenex Luna C18 HPLC (50 × 2,00 mm, kích thước hạt 3 µm) và rửa giải được thực hiện với độ dốc của nước : ACN (Gradient A) hoặc nước: MeOH (Gradient B) từ 90 : 10 đến 0 : 100 trong vòng 10 phút, bắt đầu chuyển màu sau 1 phút, sau đó rửa giải trong dung môi hữu cơ nguyên chất trong 10 phút với tốc độ dòng chảy 300 µL/phút. Hấp thụ tia cực tím được phát hiện từ 220 đến 400nm bằng cách sử dụng bộ phát hiện mảng điôt (DAD).

Nguyên liệu thô có thể được tinh chế bằng phép sắc ký pha thường, sắc ký pha đảo (axit hoặc bazơ) hoặc kết tinh lại.

Sắc ký pha thường được thực hiện bằng các cột gel silic đioxit (100:200 lỗ hoặc hộp mực cho các hệ thống sắc ký cột chẳng hạn như Isolera™ Four từ Biotage® hoặc Teledyne Isco Hệ thống sắc ký nhanh®).

Điều chế sắc ký pha đảo được thực hiện với hai dụng cụ khác nhau và theo các phương pháp như sau:

- Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1:

Việc tinh chế LCMS đang sử dụng máy quang phổ khối tứ cực SQD hoặc QM Waters để phát hiện MS. Máy quang phổ này được trang bị nguồn ESI và bộ điều khiển LC Waters điều chế máy bơm bậc bốn điều khiển bằng đầu dò mảng mảng điôt (210 đến 400nm).

Thông số MS: Điện di mao quản ESI 3 kV. Điện áp Phễu và Bộ chiết 10. Nhiệt độ khối nguồn 120°C. Nhiệt độ cô lập 300°C. Lưu lượng Phễu 30 L/h (Nitơ), Lưu lượng khí lưu lượng 650 L/h. Dữ liệu thu được trong quá trình quét toàn bộ MS từ m/z 100 đến 700 ở chế độ tích cực với rửa giải axit hoặc bazơ.

Thông số LC: Việc phân tách pha đảo ngược được thực hiện ở nhiệt độ phòng trên cột OBD C18 prep XBridge (5 µm, 30 x 50 mm) (rửa giải bazơ). Rửa giải gradient được

thực hiện với nước (dung môi A), ACN (dung môi B), amoni bicacbonat trong nước 8 g/L + 500 µL/L NH_4OH 30% (dung môi C) (pH ~ 8,5). Tốc độ dòng HPLC: 35 mL/phút đến 60 mL/phút, thể tích tiêm: 1 mL. Tỷ lệ chia được đặt ở +/- 1/6000 đến MS (bảng 2).

Bảng 2:

Thời gian (Phút)	A (%)	B (%)	C (%)	Lưu lượng (mL/phút)
0	85	5	10	35
1	85	5	10	35
7	5	85	10	35
9	5	95	0	60
12	5	95	0	60
12,5	85	5	10	35
16	85	5	10	35

- Phương pháp RP- HPLC Trung tính 2:

Việc tinh chế HPLC cho các sản phẩm cuối cùng được thực hiện trên hệ thống HPLC Knauer Smartline 1050 sử dụng cột RP-HPLC (Knauer 20 mm i.d., Eurospher-100 C18). Sản phẩm được hòa tan trong metanol (20 mg trên mỗi 8 mL) và chịu HPLC pha đảo áp dụng gradient của metanol/nước (70:30 đến 100: 0 trong 24 phút).

Phổ NMR được ghi lại trên các dụng cụ khác nhau:

- Máy quang phổ NMR BRUKER AVANCEIII 400 MHz-Ultrashield được trang bị hệ điều hành Windows 7 Professional chạy phần mềm Topspin 3.2 và Đầu dò băng rộng cộng hưởng kép 5 mm (PABBI 1H/19F-BB Z-GRD Z82021/0075) hoặc đầu dò cộng hưởng ba 1 mm (PATXI 1H/ D-13C/15N Z-GRD Z868301/004).

- Máy quang phổ NMR Varian 400 MHz có thời gian thu (ở) =2,0 giây, độ trễ phục hồi (d1) = 2,0 giây và dòng mở rộng (lb) = 0,5 Hz.

- Máy quang phổ NMR Bruker Avance DRX 500 MHz

- Máy quang phổ NMR Bruker Avance III 600 MHz

Các dịch chuyển hóa học được tham chiếu đến các tín hiệu thu được từ các hạt proton còn lại của các dung môi đã khử (DMSO-d_6, Benzen-d_6 hoặc $CDCl_3$). Các dịch chuyển hóa học được tính theo phần triệu (ppm) và hằng số ghép (J) tính bằng Héc (Hz). Các bội số quay được cho là mức rộng (br), mức đơn (s), mức đôi (d), mức ba (t), mức

bốn (q) và mức bội (m).

Các sản phẩm thường được sấy khô trong chân không trước khi phân tích cuối cùng và đưa vào thử nghiệm sinh học

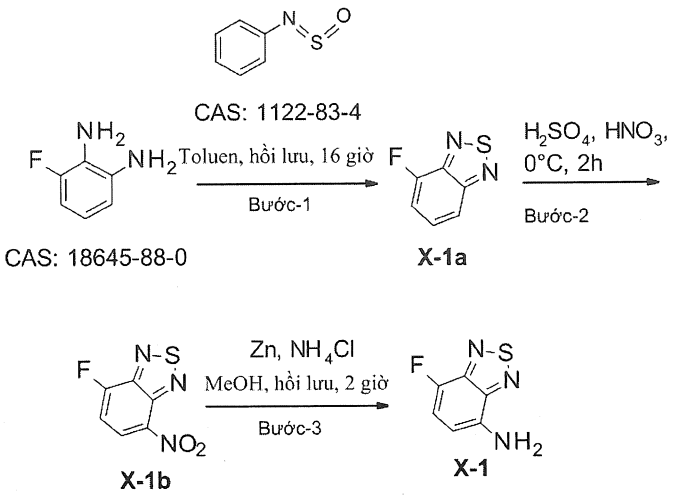
A-IV: Ví dụ hợp chất và sự tổng hợp hợp chất

Tên của các hợp chất sau đây là tên IUPAC được tạo bởi Biovia Draw phiên bản 16.1 cho các chất trung gian của công thức X, XI, XII và bởi ACDlabs phiên bản 14.03 cho Ví dụ các hợp chất có công thức I.

Chất trung gian

A. Sự tổng hợp của chất trung gian của công thức X

A.1. Sự tổng hợp của 4-flo-2,1,3-benzothiadiazol-7-amin X-1:



Bước-1: Sự tổng hợp của 4-flo-2,1,3-benzothiadiazol X-1a:

Để dung dịch của 3-flobenzen-1,2-diamin (1,00 g, 7,94 mmol) trong toluen (20 mL) được thêm benzen (sulfinylamino) (10 mL) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng để hồi lưu trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Hỗn hợp thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 2% EtOAc trong hexan) để thu được 4-flo-2,1,3-benzothiadiazol X-1a (1,06 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 87%.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,21 - 7,25 (m, 1H) 7,52 - 7,61 (m, 1H) 7,83 (d, J=8,80 Hz, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 4-flo-7-nitro-2,1,3-benzothiadiazol X-1b:

Để H_2SO_4 (12,0 mL) được thêm từng giọt HNO_3 bốc khói (8,00 mL) ở 0°C và

hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Hỗn hợp nitrat này được thêm từng giọt vào 4-flo-2,1,3-benzothiadiazol X-1a (0,80 g, 5,19 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng nước đá, lọc, rửa bằng H_2O (250 mL) và sấy khô trong chân không để thu được 4-flo-7-nitro-2,1,3-benzothiadiazol X-1b (0,80 g thô) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (t, J=8,56 Hz, 1H) 8,69 (dd, J=8,31, 3,91 Hz, 1H).

Bước-3: Sự tổng hợp của 4-flo-2,1,3-benzothiadiazol-7-amin X-1:

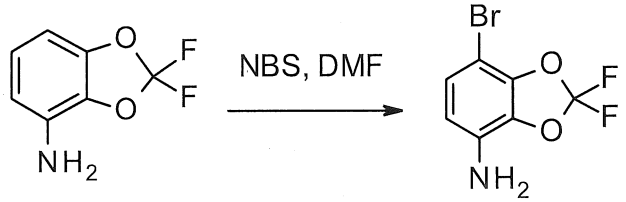
Để dung dịch của 4-flo-7-nitro-2,1,3-benzothiadiazol X-1b (0,50 g, 2,51 mmol) trong MeOH (50 mL) được thêm Zn (0,82 g, 12,5 mmol) sau đó là NH_4Cl (1,34 g, 25,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng để hồi lưu trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 10% EtOAc trong hexan) để thu được 0,13 g 4-flo-2,1,3-benzothiadiazol-7-amin X-1 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hiệu suất: 30%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 169,85 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,53 (brs, 2H) 6,52 (dd, J=8,07, 3,67 Hz, 1H) 7,05 - 7,14 (m, 1H).

A.2. Sự tổng hợp của 7-brom-2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-amin X-2:



CAS: 106876-54-4 **X-2**

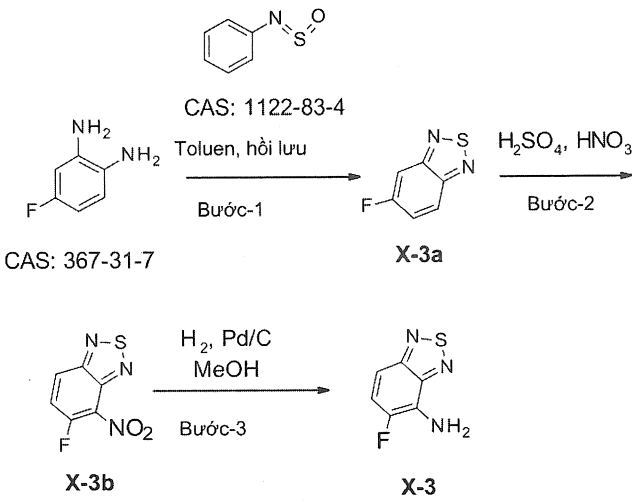
Để dung dịch của 2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-amin (0,11 g, 0,66 mmol) trong DMF (15 mL) được thêm N-bromsucxinimit (0,10 g, 0,59 mmol) từng phần ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh

bằng lạnh H_2O lạnh (15 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 10 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 2% EtOAc trong hexan) để thu được 0,1g 7-brom-2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-amin X-2 dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hiệu suất: 60%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 250,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

A.3. Sự tổng hợp của 5-flobenzo[c][1,2,5]thiadiazol-4-amin X-3:



Bước-1: Sự tổng hợp của 5-flobenzo[c][1,2,5]thiadiazol X-3a:

Để dung dịch của 4-flobenzen-1,2-diamin (1,50 g, 11,9 mmol) trong toluen (20 mL) được thêm benzen (sulfinylamino) (0,40 mL, 35,7 mmol) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng để hồi lưu trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng với H_2O (150 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 x 150 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (0 đến 3% EtOAc trong hexan) để thu được 1,36g của 5-flo-2,1,3-benzothiadiazol X-3a dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 74%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,67-7,73 (m, 1H) 7,92-7,95 (m, 1H) 8,15-8,19 (m, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 5-flo-4-nitro-2,1,3-benzothiadiazol X-3b:

Để dung dịch của 5-flo-2,1,3-benzothiadiazol X-3a (1,00 g, 6,49 mmol) trong

H_2SO_4 đặc (2 mL) được thêm hỗn hợp nitrat (1 mL) ở -10°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào H_2O đá lạnh (50 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (0 đến 8% EtOAc trong hexan) để thu được 0,66g của 5-flo-4-nitro-2,1,3-benzothiadiazol X-3b dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hiệu suất: 51%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J=9,78 Hz, 1H) 8,20 (d, J=9,29 Hz, 1H).

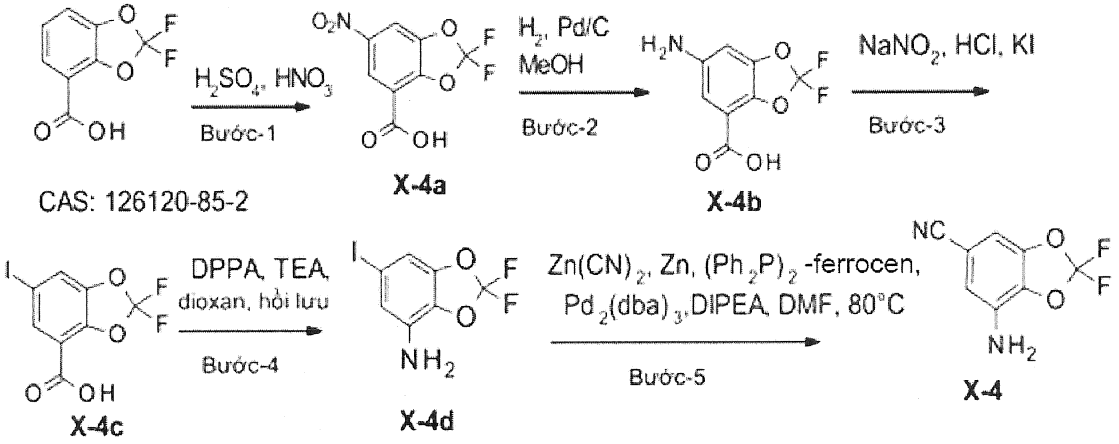
Bước-3: Sự tổng hợp của 5-flo-2,1,3-benzothiadiazol-4-amin X-3:

Để dung dịch của 5-flo-4-nitro-2,1,3-benzothiadiazol X-3b (0,65 g, 3,26 mmol) trong MeOH (20 mL) được thêm Pd/C (0,30 g) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới áp suất hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit và dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được 0,27g của 5-flo-2,1,3-benzothiadiazol-4-amin X-3 dưới dạng chất rắn màu cam.

Hiệu suất: 50%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,09 (brs, 2H) 7,16-7,20 (m, 1H) 7,56 (t, J=10,52 Hz, 1H).

A.4. Sự tổng hợp của 7-amino-2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-cacbonitril X-4



Bước-1: Sự tổng hợp của 2,2-diflo-6-nitro-1,3-benzodioxol-4-cacboxylic axit X-4a:

Để dung dịch của axit 2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-cacboxylic (10,0 g, 49,5

mmol) trong H_2SO_4 đặc (70 mL) được thêm hỗn hợp nitrat (H_2SO_4 đặc: HNO_3 đặc, 6:5, 55 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào đá nghiền, lọc, rửa bằng H_2O (200 mL) và sấy khô trong chân không để thu được axit 2,2-diflo-6-nitro-1,3-benzodioxol-4-cacboxylic X-4a (9,80 g thô) dưới dạng chất rắn màu trắng được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 245,75 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 73%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,42 (d, J=2,45 Hz, 1H) 8,62 (d, J=2,45 Hz, 1H) 14,34 (brs, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 6-amino-2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-cacboxylic axit X-4b:

Để dung dịch của 2,2-diflo-6-nitro-1,3-benzodioxol-4-cacboxylic axit X-4a (1,00 g, 4,04 mmol) trong MeOH (25 mL) được thêm Pd/C (0,10 g) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ dưới áp suất hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tấm xelit, rửa bằng MeOH (40 mL) và dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được axit 6-amino-2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-cacboxylic X-4b (0,76 g thô) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 216,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,16 (brs, 1H) 6,48 (s, 1H) 6,70 (s, 1H) 7,28 (brs, 2H).

Bước-3: Sự tổng hợp của 2,2-diflo-6-iodo-1,3-benzodioxol-4-cacboxylic axit X-4c:

Để dung dịch của 6-amino-2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-cacboxylic axit X-4b (0,75 g, 3,45 mmol) trong HCl 6N (25 mL) được thêm dung dịch $NaNO_2$ (0,75 g, 10,3 mmol) trong H_2O (10 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Dung dịch KI (3,40 g, 20,7 mmol) trong H_2O (5 mL) được thêm vào từng giọt ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 25 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa (2 × 20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được axit 2,2-diflo-6-iodo-1,3-

benzodioxol-4-cacboxylic X-4c (0,41 g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 36%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J=1,60 Hz, 1H) 7,91 (d, J=1,60 Hz, 1H).

Bước-4: Sự tổng hợp của 2,2-diflo-6-iodo-1,3-benzodioxol-4-amin X-4d:

Để dung dịch của 2,2-diflo-6-iodo-1,3-benzodioxol-4-cacboxylic axit X-4c (0,40 g, 1,21 mmol) trong Dioxan (5 mL) được thêm trietylamin (0,50 mL, 3,65 mmol) sau đó được cho thêm diphenylphosphorylazit (0,78 mL, 3,65 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng để hồi lưu trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (20 mL), khuấy trong 30 phút và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 25 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Hỗn hợp thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 5% EtOAc trong hexan) để thu được 0,21 g 2,2-diflo-6-iodo-1,3-benzodioxol-4-amin X-4d dưới dạng chất bán rắn không màu.

Hiệu suất: 57%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 298,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 84%.

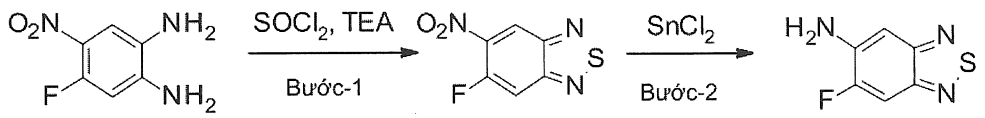
Bước-5: Sự tổng hợp của 7-amino-2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-cacbonitril X-4:

Để dung dịch của 2,2-diflo-6-iodo-1,3-benzodioxol-4-amin X-4d (5, 0,20 g, 0,66 mmol) trong DMF (3 mL) được thêm Zn (0,002 g, 0,03 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,08 g, 0,73 mmol), $(Ph_2P)_2$ferrocen (0,04 g, 0,06 mmol) và DIPEA (0,11 mL, 0,66 mmol) và hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 10 phút. $Pd_2(dba)_3$ (0,03 g, 0,04 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 80°C trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (25 mL), được lọc qua miếng xelit và rửa bằng H_2O (2 × 25 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được truyền qua silic đioxit (100-200 lỗ) bằng cách sử dụng 20% EtOAc trong hexan để thu được 0,07 g 7-amino-2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-cacbonitril X-4 dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 53%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,72 (s, 2H) 7,80 (s, 1H) 7,87 (s, 1H).

A.5. Sự tổng hợp của 5-flo-2,1,3-benzothiadiazol-6-amin X-5



CAS: 113269-06-0 **X-5a** **X-5**

Bước-1: Sự tổng hợp của 5-flo-6-nitro-2,1,3-benzothiadiazol X-5a

Bình đáy tròn được thêm 4-flo-5-nitrobenzen-1,2-diamin (0,40 g, 2,30 mmol), DCM khan (10 mL) và trietylamin (TEA, 1,4 mL, 1,00 mmol). Dung dịch được khuấy cho đến khi điamin bị hòa tan hoàn toàn. Thionyl clorua (1 mL, 13,70 mmol) được thêm vào từng giọt ở 0°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 40°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và cô đặc dưới áp suất giảm. Nước được thêm vào và hỗn hợp này sau đó được chiết xuất bằng DCM (20 mL×3). Các lớp hữu cơ được kết hợp và làm khô trên $MgSO_4$. Các dung môi đã bay hơi và thu được 5-flo-6-nitro-2,1,3-benzothiadiazol X-5a dưới dạng chất rắn màu vàng (0,37 g).

Hiệu suất: 95%.

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 200,0 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 89%.

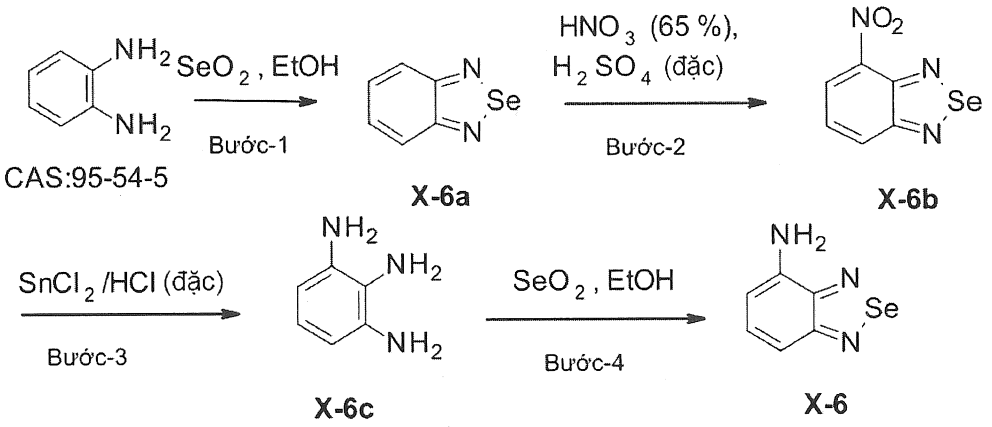
Bước-2: Sự tổng hợp của 5-flo-2,1,3-benzothiadiazol-6-amin X-5

Để dung dịch của 5-flo-6-nitro-2,1,3-benzothiadiazol X-5a (0,35 g, 1,75 mmol) trong hỗn hợp của Dioxan (7 mL) và etanol (7 mL) ở nhiệt độ phòng được thêm chất rắn $SnCl_2$ (1,8 g, 9,50 mmol) sau đó là nước (0,35 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến 50°C và khuấy trong 30 phút, làm mát đến nhiệt độ phòng, cô đặc và phân tách lớp giữa etyl axetat và NaOH 1N. Lớp hữu cơ được rửa bằng NaOH 1N, nước và nước muối, và sau đó được làm khô trên $MgSO_4$. Các dung môi đã bay hơi và phần cặn được tinh lọc qua rửa giải gel silic đioxit bằng ete dầu mỏ/EtOAc (3/1) để thu được 5-flo-2,1,3-benzothiadiazol-6-amin X-5 dưới dạng chất bột màu vàng (0,21 g).

Hiệu suất: 68%.

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 170.1 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 93%.

A.6. Sự tổng hợp của 4-amino-2,1,3-benzoselenodiazol X-6



Bước-1: Sự tổng hợp của 2,1,3-benzoselenadiazol X-6a

Hỗn hợp của o-phenylendiamin (10,5 g, 97,1 mmol) và selen đioxit (11,85 g, 106,8 mmol) trong etanol (100 mL) được hồi lưu trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng và khoảng 90 % dung môi đã bay hơi dưới áp suất giảm. Sau đó, 2,1,3-benzoselenadiazol X-6a được kết tủa bằng cách thêm nước (50 mL) và lọc ra dưới áp suất giảm để thu được 17,8 g dưới dạng chất rắn màu be.

Hiệu suất: 85%.

^{1}H NMR: (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,99 – 7,69 (m, 2H), 7,60 – 7,43 (m, 2H).

Độ tinh khiết > 95 %, tính từ dữ liệu ^{1}H NMR.

Bước-2: Sự tổng hợp của 4-nitro-2,1,3-benzoselenadiazol X-6b

2,1,3-Benzoselenadiazol X-6a (6,7 g, 36,6 mmol) bị hòa tan trong axit sulfuric đặc và làm lạnh đến 0°C. Sau đó, hỗn hợp của 65 % axit nitric (3,8 mL) và axit sulfuric đặc (7,23 mL) được thêm vào. Dung dịch được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó pha loãng với một lượng nước đá dư. Kết tủa màu vàng (4-nitro-2,1,3-benzoselenadiazol) X-6b được lọc và rửa sạch bằng nước. Kết tủa thu được trong hiệu suất định lượng.

Hiệu suất: 100%. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 8,44 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 – 7,68 (m, 1H).

Độ tinh khiết: 80 %, tính từ dữ liệu ^{1}H NMR.

Bước-3: Sự tổng hợp của 1,2,3-triaminobenzen X-6c

Huyền phù Tin(II) clorua dihydrat (2,22 g, 9,84 mmol) trong hydrocloric axit đặc. Để tạo huyền phù 4-nitro-2,1,3-benzoselenadiazol X-6b (200 mg, 1,11 mmol) này được thêm vào từng phần. Sau khi cho thêm hoàn thành hỗn hợp được hồi lưu 5 giờ. Sau đó, nguyên tố Selen được lọc ra trong khi nóng. Dịch lọc được làm mát đến nhiệt độ phòng.

Các tinh thể màu vàng nhạt hình thành (1,2,3-triaminobenzen dihydroclorua X-6c) được lọc dưới áp suất giảm, rửa bằng etanol và sấy khô để thu được 1,11g. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm đặc tính.

Hiệu suất: 58 %.

Bước-4: Sự tổng hợp của 4-amino-2,1,3-benzoselenodiazol X-6

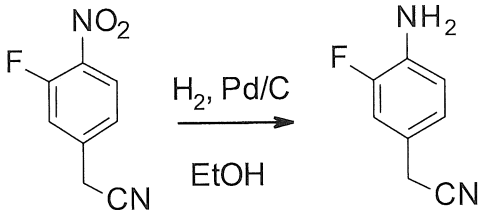
Để dung dịch của 1 g (5,0 mmol) của1,2,3-triaminobenzen dihydroclorua X-6c trong nước (10 mL) được thêm dung dịch SeO_2 (555 mg, 5,0 mmol) trong nước (15 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi cho thêm hoàn thành hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút và sau đó được được kiềm hóa với dung dịch 30% NaOH chứa nước được làm lạnh trên bể nước đá. Các tinh thể hình kim màu cam thu được được lọc ra dưới áp suất giảm, rửa sạch bằng nước và sấy khô. Tinh chế bổ sung bằng sắc ký cột (rửa giải: diclometan tinh khiết) thu được 560 mg của 4-amino-2,1,3-benzoselenodiazol.

Hiệu suất: 56%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,26 (dd, J = 8,9, 7,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,98 (s, 2H, NH_2).

Độ tinh khiết > 95 %, tính từ dữ liệu ^{1}H NMR.

A.7. Sự tổng hợp của 2-(4-amino-3-flo-phenyl)axetonitril X-7



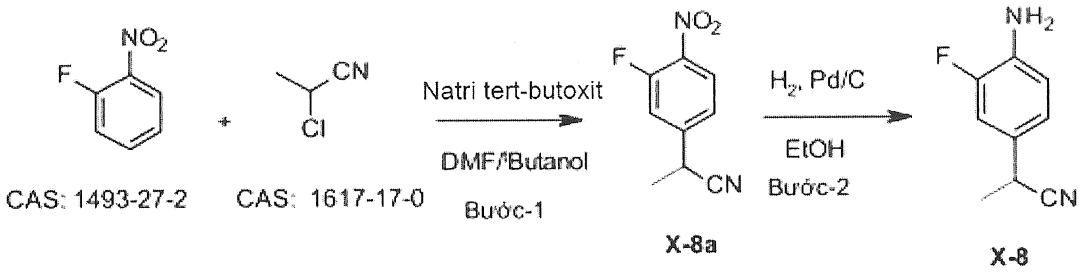
CAS: 503315-75-1 **X-7**

Để bình cầu đáy tròn, EtOH (5 mL) và 3-flo-4-nitrophenylaxetonitril (0,05 g, 0,28 mmol) và 10% paladi-than hoạt tính (8 mg) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được xử lí bằng H_2 ở 35 psi trong 2 giờ và sau đó được lọc qua miếng xelit và rửa bằng bằng EtOH. Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô 2-(4-amino-3-flo-phenyl)axetonitril X-7 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 100%.

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 151,10 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

A.8. Sự tổng hợp của 2-(4-amino-3-flo-phenyl)propanenitril X-8



Bước-1: Sự tổng hợp của 2-(3-flo-4-nitro-phenyl)propanenitril X-8a

Bình khô được đặt vào 2,35 g (24,45 mmol) của natri tert-butoxit, 5 mL của tert-butanol và 5 mL của DMF. Dung dịch thu được được làm lạnh trong bể nước đá. Dung dịch của 1,24 g (8,85 mmol) 2-flonitrobenzen và 1,10 g (12,30 mmol) của 2-clopropionitril trong 3 mL của DMF được thêm vào từng giọt để làm lạnh dung dịch. Hỗn hợp thu được được cho phản ứng trong 30 phút ở -10 °C và sau đó được rót vào 50 mL của dung dịch 1N HCl chứa nước. Hỗn hợp nước được chiết xuất bằng etyl axetat (50 mL×3), và làm khô trên magie sunfat. Sau khi bay hơi dung môi, cặn được tinh lọc qua quá trình rửa giải gel silic đioxit bằng ete dầu mỏ/EtOAc (95/5) để thu được 2-(4-amino-3-flophenyl)propionitril (0,65 g).

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 8,22 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 14,0 Hz, 1H) 7,52 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 4,52 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 1,59 (d, J = 7,3 Hz, 5H).

Độ tinh khiết > 95 % tính từ dữ liệu ^{1}HNMR.

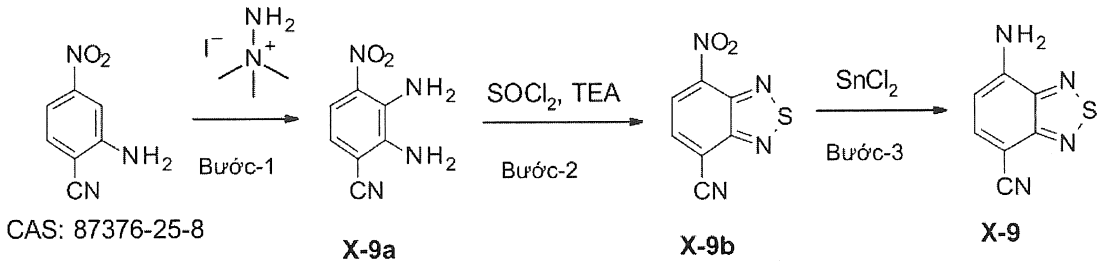
Bước-2: Sự tổng hợp của 2-(4-amino-3-flo-phenyl)propanenitril X-8

2-(4-amino-3-flo-phenyl)propanenitril X-8 được tổng hợp theo phương pháp được mô tả cho X-7.

Hiệu suất: hiệu suất định lượng %.

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES$^+$): 165,1 (M+H)$^+$, độ tinh khiết 95%.

A.9. Sự tổng hợp của 3-amino-6-xyanobenzo-2,1,3-thiadiazol X-9



Bước-1: Sự tổng hợp của 2,3-diamino-4-nitro-benzonitril X-9a

Khuấy dung dịch của 2-amino-4-nitrobenzonitril (0,1 g, 0,613 mmol) trong DMSO (6 mL) ở nhiệt độ phòng được thêm 1,1,1-trimetylhydrazinium Iođua (0,124 g,

0,613 mmol) trong một phần, sau đó được thêm vào từng phần của Kali tert-butoxit (0,21 g, 1,84 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới agon để qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào đá/nước, axit hóa đến pH 3 bằng dung dịch 10% HCl chứa nước và được chiết xuất bằng DCM (20 mL×3). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$ và bay hơi của dung môi và phần cặn được tinh lọc qua quá trình rửa giải silic đioxit bằng ete dầu mỏ/EtOAc (2/1) để thu được 2,3-diamino-4-nitro-benzonitril X-9a dưới dạng chất bột màu trắng (0,06 g).

Hiệu suất: 58%.

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 179,1 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

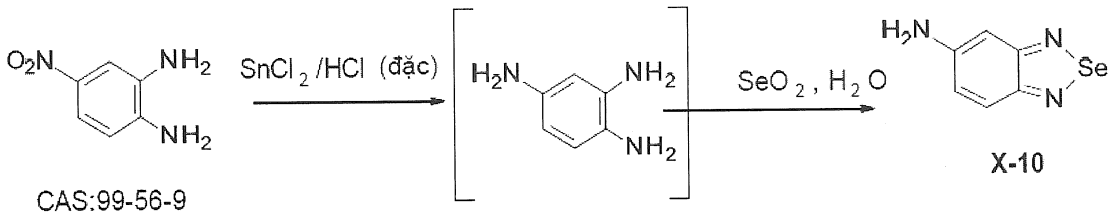
Bước-2 và 3: 4-amino-2,1,3-benzothiadiazol-7-cacbonitril X-9

4-amino-2,1,3-benzothiadiazol-7-cacbonitril X-9 được tổng hợp theo phương pháp mô tả cho X-5.

Hiệu suất: 42%.

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 176,9 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

A.10. Sự tổng hợp của 2,1,3-benzoselenadiazol-5-amin X-10



CAS:99-56-9

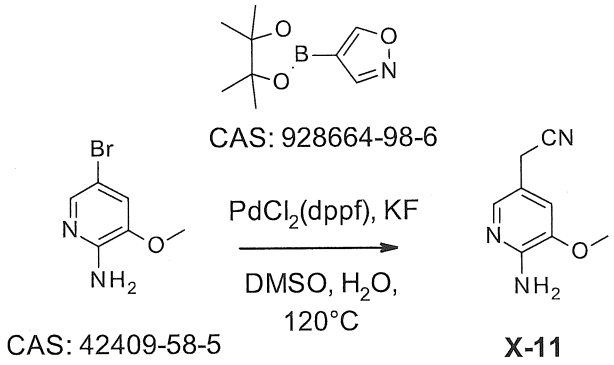
X-10

Để dung dịch của $SnCl_2$ (5,6 g, 30 mmol) trong 10 mL của HCl cô đặc được thêm 4-nitro-ortho-phenylenediamin (1,0 g, 6,53 mmol) ở 50°C. Hỗn hợp được khuấy ở 50 °C trong 0,5 giờ và làm mát đến nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch của SeO_2 (0,73 g, 6,53 mmol) trong nước được thêm vào dưới sự khuấy mạnh mẽ. Huyền phù màu da cam được trung hòa với nồng độ dung dịch. $NaHCO_3$ (khoảng 250 mL) và chiết xuất bằng DCM (5 lần, mỗi lần 100 mL). Các chiết xuất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên gel silic đioxit 60 (rửa giải: DCM : MeOH = 9,5 : 0,5) và kết tinh tiếp từ ete dietyl thu được 912 mg của 2,1,3-benzoselenadiazol-5-amin X-10 dưới dạng tinh thể hình kim màu cam.

Hiệu suất: 71%

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,51 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,01 (s, 2H, NH_2).

A.11. Sự tổng hợp của 2-(6-amino-5-metoxy-3-pyridyl)axetonitril X-11:

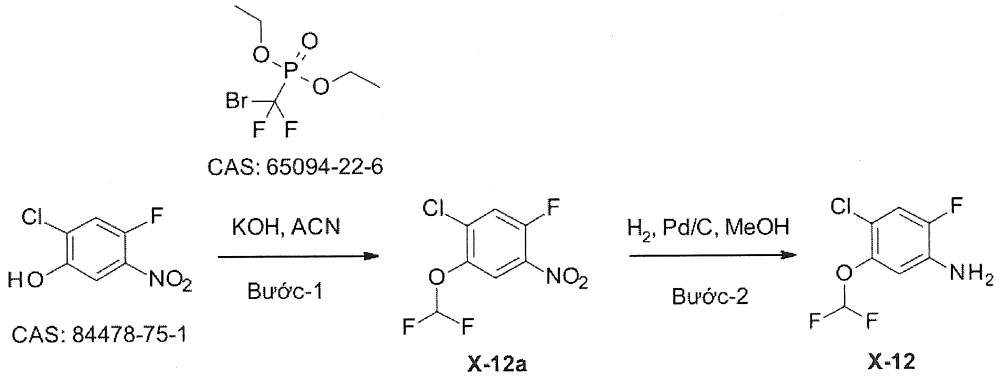


Để dung dịch của 5-brom-3-metoxy-pyridin-2-amin (0,20 g, 0,98 mmol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (0,23 g, 1,18 mmol) trong DMSO (4,8 mL) được thêm dung dịch KF (0,17 g, 2,96 mmol) trong H_2O (2,9 mL). Hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 15 phút sau đó được cho thêm $PdCl_2$(dppf) (0,14 g, 0,19 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 120°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit và dịch lọc được pha loãng với dung dịch nước NaCl (20 mL). Lớp dung dịch nước được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 60 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 2-(6-amino-5-metoxy-3-pyridyl)axetonitril X-11 (0,15 g) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hiệu suất: 94%

Phương pháp LC-MS bazơ2 (ES^-): 164 $(M-H)^-$, 58% Độ tinh khiết.

A.12 Sự tổng hợp của 4-clo-5-(diflometoxy)-2-flo-anilin X-12:



Bước-1: Sự tổng hợp của 1-clo-2-(diflometoxy)-5-flo-4-nitro-benzen X-12a:

Để dung dịch của 2-clo-4-flo-5-nitro-phenol (0,50 g, 2,61 mmol) trong CH_3CN (10 mL) được thêm KOH (0,73 g, 13,0 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. 1-[[brom(diflo)metyl]-etoxy-phosphoryl]oxyetan (3,48 g, 13,0 mmol) được thêm vào từng giọt ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (20 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (20 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 0 đến 6% EtOAc trong hexan) để thu được 1-clo-2-(diflometoxy)-5-flo-4-nitro-benzen X-12a (0,46 g) dưới dạng dầu không màu.

Hiệu suất: 73%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (t, J=72 Hz, 1H) 8,15 (d, J=6,80 Hz, 1H) 8,21 (d, J=6,80 Hz, 1H).

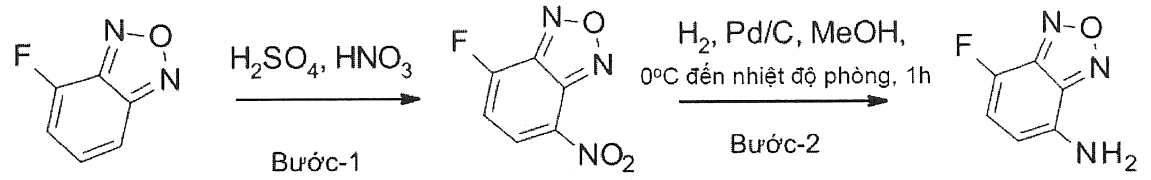
Bước-2: Sự tổng hợp của 4-clo-5-(diflometoxy)-2-flo-anilin X-12:

Để dung dịch của 1-clo-2-(diflometoxy)-5-flo-4-nitro-benzen X-12a (0,15 g, 0,59 mmol) trong MeOH (7 mL) được thêm Pd/C (0,026 g, 0,24 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút dưới áp suất hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và rửa bằng MeOH (10 mL). Dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được 4-clo-5-(diflometoxy)-2-flo-anilin X-12 (0,13 g) dưới dạng chất bán rắn màu nâu. Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 80%

Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 210 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 78%.

A.13. Sự tổng hợp của 4-flo-2,1,3-benzoxadiazol-7-amin X-13:



CAS: 29270-55-1 **X-13a** **X-13**

Bước-1: Sự tổng hợp của 4-flo-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol X-13a:

Để dung dịch của 4-flo-2,1,3-benzoxadiazol (1,00 g, 7,24 mmol) trong H_2SO_4 đặc (8 mL) được thêm hỗn hợp nitrat (H_2SO_4: HNO_3, 3:1, 2,40 mL) từng giọt ở -10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng H_2O (250 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 250 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (0 đến 10% EtOAc trong hexan) để thu được 4-flo-7-nitro-2,1,3-

benzoxadiazol X-13a (0,39 g) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hiệu suất: 30%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,70 (d, J=8,40 Hz, 1H) 8,77 – 8,80 (m, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 4-flo-2,1,3-benzoxadiazol-7-amin X-13:

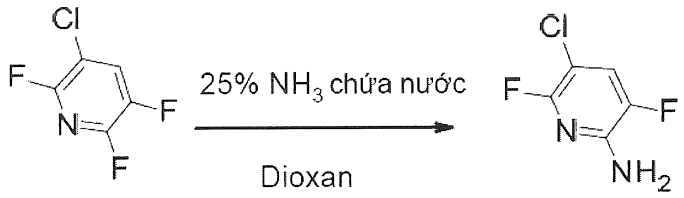
Để dung dịch của 4-flo-7-nitro-2,1,3-benzoxadiazol X-13a (0,13 g, 0,71 mmol) trong MeOH (12 mL) được thêm Pd/C (0,04 g) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ dưới áp suất hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua lớp Xelit, được rửa bằng MeOH (3 × 10 mL). Dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được 4-flo-2,1,3-benzoxadiazol-7-amin X-13 (0,12 g thô) dưới dạng chất bán rắn màu nâu.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp LC-MS bazơ2 (ES$^-$): 152 (M-H)$^-$, độ tinh khiết 80%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,18 (d, J=8,00 Hz, 1H), 6,40 (brs, 2H), 7,14-7,20 (m, 1H).

A.14. Sự tổng hợp của 5-clo-3,6-diflo-pyridin-2-amin X-14:



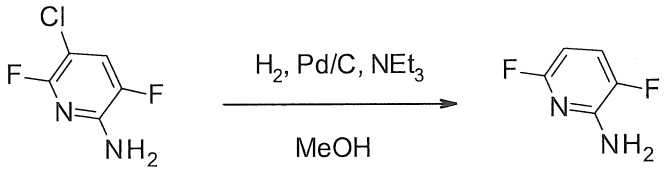
CAS: 2879-42-7 **X-14**

Để dung dịch của 3-clo-2,5,6-triflo-pyridin (0,50 g, 2,98 mmol) trong DMSO (10 mL) được thêm 25% dung dịch NH_3 (4 mL) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong bumb thép ở 100°C trong12 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (200 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (400 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 5-clo-3,6-diflo-pyridin-2-amin X-14 (0,41 g thô) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,85 (s, 2H), 7,80-7,85 (m, 1H).

A.15. Sự tổng hợp của 3,6-diflopyridin-2-amin X-15:



X-14 **X-15**

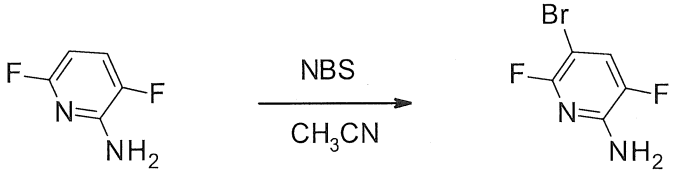
Để dung dịch của 5-clo-3,6-diflo-pyridin-2-amin X-14 (0,50 g, 3,03 mmol) trong MeOH (100 mL) được thêm trietylamin (5 mL) và Pd/C (0,40 g) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới áp suất hydro trong máy rung Parr trong 10 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng với H_2O (200 mL) và chiết xuất bằng 10% MeOH trong DCM (200 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 3,6-diflopyridin-2-amin X-15 (0,21 g thô) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 130 $(M)^+$, độ tinh khiết 91%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,09-6,11 (m, 1H) 6,57 (brs, 2H) 7,44-7,50 (m, 1H).

A.16. Sự tổng hợp của 5-brom-3,6-diflo-pyridin-2-amin X-16:



X-15 **X-16**

Để dung dịch của 3,6-diflopyridin-2-amin X-15 (0,60 g, 4,19 mmol) trong CH_3CN (40 mL) được thêm NBS (0,52 g, 2,93 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong điều kiện thiếu ánh sáng ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch NBS (0,52 g, 2,93 mmol) trong CH_3CN (10 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (100 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (160 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 5 đến 10% EtOAc trong các hexan) để thu được 5-brom-3,6-diflopyridin-2-

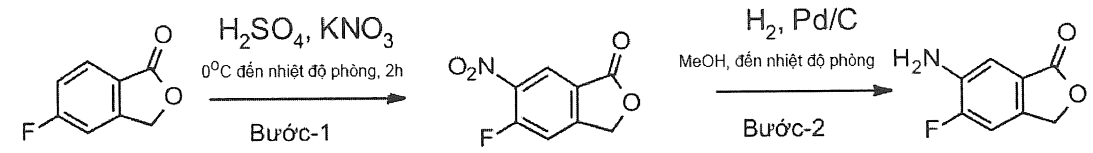
amin X-16 (0,70 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 79%

Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 207 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,86 (brs, 2H) 7,82-7,91 (m, 1H).

A.17. Sự tổng hợp của 6-amino-5-flo-3H-isobenzofuran-1-on X-17:



CAS: 700-85-6 **X-17a** **X-17**

Bước-1: Sự tổng hợp của 5-flo-6-nitro-3H-isobenzofuran-1-on X-17a:

Để dung dịch của 5-flo-3H-isobenzofuran-1-on (0,10 g, 0,65 mmol) trong đặc H_2SO_4 (1 mL) được thêm vào KNO_3 (0,13 g, 1,31 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng đá và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 30 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột kết hợp (15 đến 20% EtOAc trong các hexan) để thu được 5-flo-6-nitro-3H-isobenzofuran-1-on X-17a (0,063 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 48%

Phương pháp LC-MS bazơ2 (ES^-): 196 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,51 (s, 2H) 7,95 (d, J=10,27 Hz, 1H) 8,54 (d, J=6,85 Hz, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 6-amino-5-flo-3H-isobenzofuran-1-on X-17:

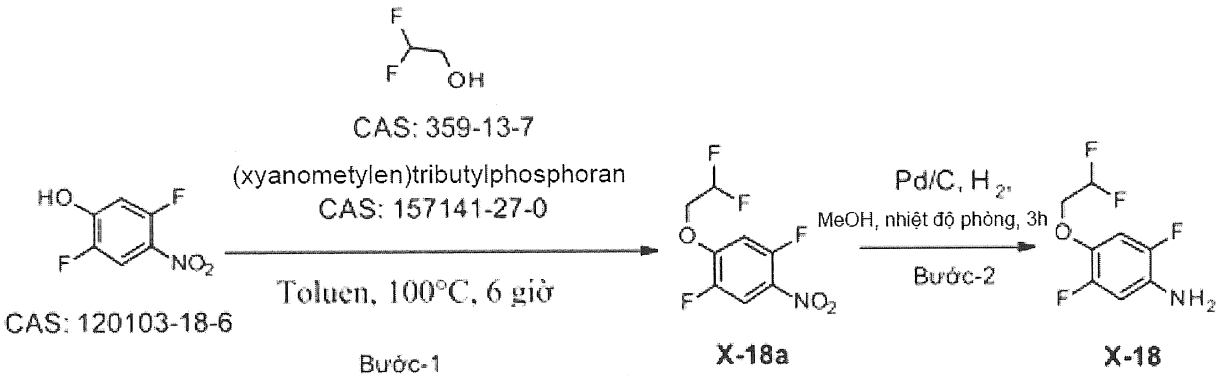
Để dung dịch của 5-flo-6-nitro-3H-isobenzofuran-1-on X-17a (0,06 g, 0,30 mmol) trong MeOH (10 mL) được thêm Pd/C (0,015 g, 0,02 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ dưới áp suất hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, rửa bằng MeOH (3 × 10 mL). Dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được 6-amino-5-flo-3H-isobenzofuran-1-on X-17 (0,054 g thô) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp LC-MS bazơ2 (ES^-): 166 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 95%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,20 (s, 2H) 5,59 (s, 2H) 7,12 (d, J=7,83 Hz, 1H) 7,32 (d, J=10,76 Hz, 1H).

A.18. Sự tổng hợp của 4-(2,2-difloetoxy)-2,5-diflo-anilin X-18:



Bước-1: Sự tổng hợp của 1-(2,2-difloetoxy)-2,5-diflo-4-nitro-benzen X-18a:

Để dung dịch của 2,5-diflo-4-nitro-phenol (0,30 g, 1,71 mmol) và 2,2-difloetanol (0,28 g, 3,43 mmol) trong toluen (4 mL) được thêm (xyanometylen)tributylphosphoran (0,49 g, 2,06 mmol) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong ống kín ở 100°C trong 6 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (30 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 30 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 10% EtOAc trong hexan) để thu được 1-(2,2-difloetoxy)-2,5-diflo-4-nitro-benzen X-18a (0,20 g) dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt.

Hiệu suất: 39%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,54-4,68 (m, 2H) 6,48 (t, J=54 Hz, 1H) 7,65 (m, 1H) 8,19-8,28 (m, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 4-(2,2-difloetoxy)-2,5-diflo-anilin X-18:

Để dung dịch của 1-(2,2-difloetoxy)-2,5-diflo-4-nitro-benzen X-18a (0,20 g, 0,67 mmol) trong MeOH (6 mL) được thêm Pd/C (0,014 g, 0,13 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ dưới áp suất hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, rửa bằng MeOH (2 × 20 mL) và dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được 4-(2,2-difloetoxy)-2,5-diflo-anilin X-18 (0,16 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

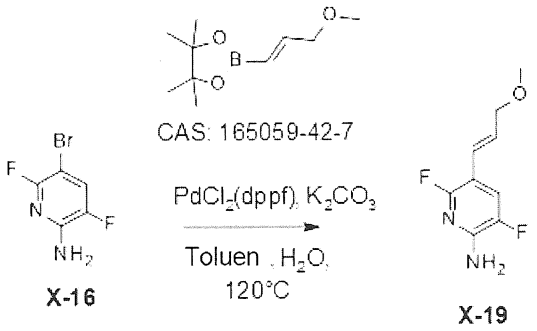
Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần

tinh chế thêm.

Hiệu suất: 78%

Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 210 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 68%.

A.19. Sự tổng hợp của 3,6-diflo-5-[(E)-3-metoxyprop-1-enyl]pyridin-2-amin X-19:



X-16 X-19

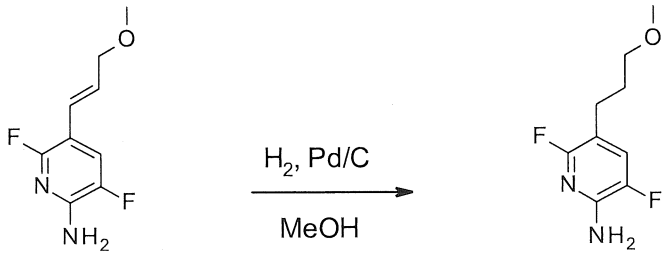
Để dung dịch của 5-brom-3,6-diflopyridin-2-amin X-16 (1,00 g, 4,68 mmol) trong toluen (26 mL) và H_2O (4 mL) được thêm TRANS-3-METOXY-1-PROPENYLBORONIC axit PINACOL ESTE (1,39 g, 7,02 mmol) và K_2CO_3 (1,94 g, 14,0 mmol). Hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 20 phút sau đó được cho thêm $PdCl_2$(dppf) (0,34 g, 0,47 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 120°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (250 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (500 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 40% EtOAc trong hexan) để thu được 3,6-diflo-5-[(E)-3-metoxyprop-1-enyl]pyridin-2-amin X-19 (0,803 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 82%

Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 201 $(M+H)^+$, 95% Độ tinh khiết.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,24 (s, 3H) 3,98 (dd, J=5,62, 1,22 Hz, 2H) 6,14-6,21 (m, 1H) 6,41 (dd, J=16,14, 0,98 Hz, 1H) 6,74 (s, 2H) 7,76-7,82 (m, 1H).

A.20. Sự tổng hợp của 3,6-diflo-5-(3-metoxypropyl)pyridin-2-amin X-20:



X-19 X-20

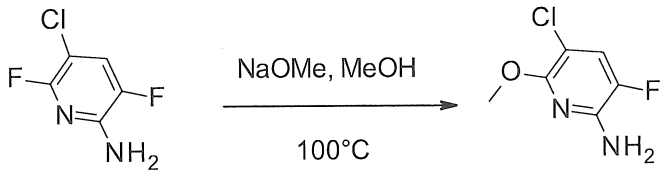
Để dung dịch của 3,6-diflo-5-[(E)-3-metoxyprop-1-enyl]pyridin-2-amin X-19 (0,39 g, 1,87 mmol) trong MeOH (15 mL) được thêm Pd/C (0,10 g, 0,94 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ dưới áp suất hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, rửa bằng MeOH (20 mL) và dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được 3,6-diflo-5-(3-metoxypropyl)pyridin-2-amin X-20 (0,368 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 89%

Phương pháp LC-MS bazơ2 (ES^+): 203 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 91%.

A.21 Sự tổng hợp của 5-clo-3-flo-6-metoxy-pyridin-2-amin X-21:



X-14 **X-21**

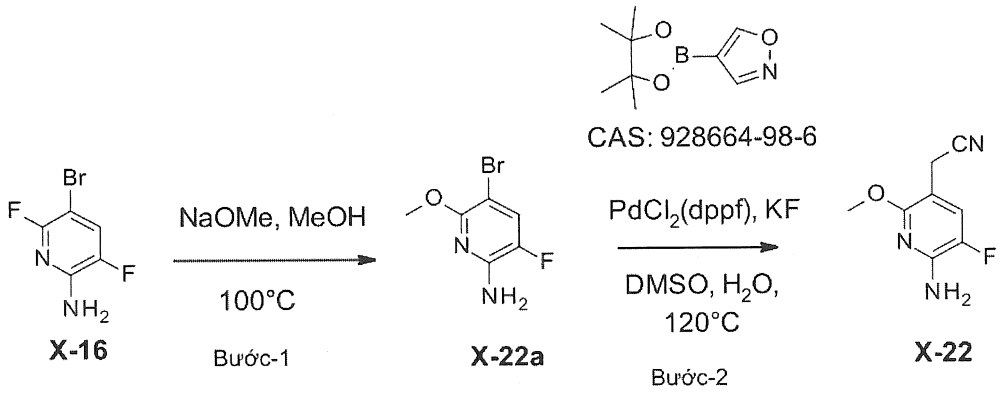
Để dung dịch của 5-clo-3,6-diflo-pyridin-2-amin X-14 (0,50 g, 2,97 mmol) trong MeOH (25 mL) được thêm NaOMe (0,48 g, 8,92 mmol) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 100°C trong 24 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng với H_2O (100 mL) và chiết xuất bằng DCM (200 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 5-clo-3-flo-6-metoxy-pyridin-2-amin X-21 (0,40 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 72%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,80 (s, 3H) 6,35 (s, 2H) 7,58 (d, J=9,78 Hz, 1H).

A.22. Sự tổng hợp của 2-(6-amino-5-flo-2-metoxy-3-pyridyl)axetonitril X-22:



Bước-1: Sự tổng hợp của 5-brom-3-flo-6-metoxypyridin-2-amin X-22a:

Để dung dịch của 5-brom-3,6-diflopyridin-2-amin X-16 (0,50 g, 2,34 mmol) trong MeOH (25 mL) được thêm NaOMe (0,38 g, 7,02 mmol) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 100°C trong 18 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng với H_2O (100 mL) và chiết xuất bằng DCM (200 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 5 đến 10% EtOAc trong hexan) để thu được 5-brom-3-flo-6-metoxypyridin-2-amin X-22a (0,403 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 71%

Phương pháp LC-MS bazơ2 (ES^+): 221 $(M+H)^+$, 91% Độ tinh khiết.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,79 (s, 3H) 6,39 (s, 2H) 7,63-7,69 (m, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 2-(6-amino-5-flo-2-metoxy-3-pyridyl)axetonitril X-22:

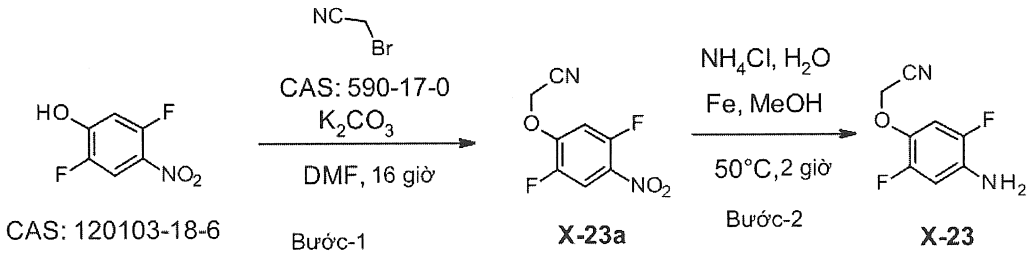
Để dung dịch của 5-brom-3-flo-6-metoxypyridin-2-amin X-22a (0,37 g, 1,52 mmol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (0,39 g, 1,97 mmol) trong DMSO (8 mL) và H_2O (4,54 mL) được thêm KF (0,27 g, 4,56 mmol) và hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 20 phút. $PdCl_2$(dppf) (0,22 g, 0,30 mmol) được thêm và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 110°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (100 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (200 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 40% EtOAc trong hexan) để thu được 2-(6-amino-5-flo-2-metoxy-3-pyridyl)axetonitril X-22 (0,135 g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 48%

Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 182 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 3,61 (s, 2H) 3,79 (s, 3H) 6,22 (s, 2H) 7,36 (d, J=10,34 Hz, 1H).

A.23. Sự tổng hợp của 2-(4-amino-2,5-diflophenoxy)axetonitril X-23:



Bước-1: Sự tổng hợp của 2-(2,5-diflo-4-nitro-phenoxy)axetonitril X-23a:

Để dung dịch của 2,5-diflo-4-nitro-phenol (0,60 g, 3,43 mmol) trong DMF (6 mL) được thêm K_2CO_3 (0,95 g, 6,85 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm mát 0 đến 5°C sau đó cho thêm từ từ bromaxetonitril (0,29 mL, 4,11 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào đá lạnh H_2O (35 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 2-(2,5-diflo-4-nitro-phenoxy)axetonitril X-23a (0,51 g) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 70%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,93 (s, 2 H) 7,66- 7,70 (m, 1 H) 8,23-8,27 (m, 1 H)

Bước-2: Sự tổng hợp của 2-(4-amino-2,5-diflophenoxy)axetonitril X-23:

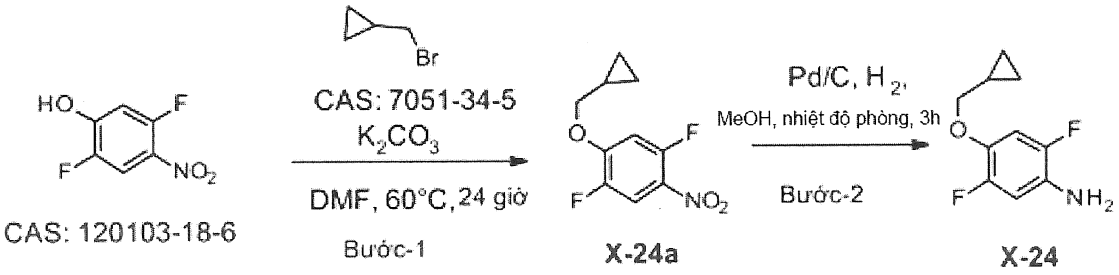
Để huyền phù NH_4Cl (0,63 g, 11,7 mmol) và Fe (0,39 g, 7,01 mmol) trong H_2O (15 mL) được thêm dung dịch 2-(2,5-diflo-4-nitro-phenoxy)axetonitril X-23a (0,50 g, 2,34 mmol) trong MeOH (28 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 50°C trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng MeOH (20 mL) và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Phần cặn được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 25 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên

Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Dầu thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 30% EtOAc trong hexan) để thu được 2-(4-amino-2,5-diflophenoxy)axetonitril X-23 (0,17 g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,04 (s, 2 H) 5,22 (s, 2 H) 6,62-6,67 (m, 1 H) 7,12-7,17 (m, 1 H)

A.24 Sự tổng hợp của 4-(xyclopropylmetoxy)-2,5-difloanilin X-24:



Bước-1: Sự tổng hợp của 1-(xyclopropylmetoxy)-2,5-diflo-4-nitrobenzen X-24a:

Để dung dịch của 2,5-diflo-4-nitro-phenol (0,50 g, 2,86 mmol) trong DMF (3 mL) được thêm K_2CO_3 (1,97 g, 14,3 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Xyclopropylmetyl bromua (0,77 g, 5,71 mmol) được thêm ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 60°C trong 24 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (60 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 30 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (2 × 30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 1-(xyclopropylmetoxy)-2,5-diflo-4-nitrobenzen X-24a (0,584 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 89%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,32-0,41 (m, 2H) 0,59-0,66 (m, 2H) 1,22-1,34 (m, 1H) 4,07 (d, J=7,34 Hz, 2H) 7,46 (dd, J=13,21, 6,85 Hz, 1H) 8,16 (dd, J=11,00, 7,58 Hz, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 4-(xyclopropylmetoxy)-2,5-difloanilin X-24:

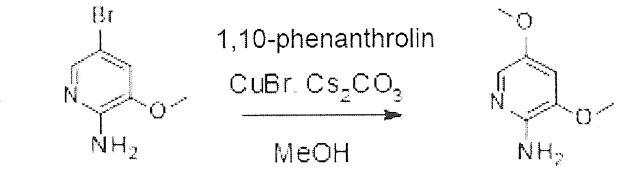
Để dung dịch của 1-(xyclopropylmetoxy)-2,5-diflo-4-nitrobenzen X-24a (0,20 g, 0,87 mmol) trong MeOH (10 mL) được thêm Pd/C (0,05 g, 0,09 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ dưới áp suất hydro. Tiến trình của phản

ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, rửa bằng MeOH (3 × 15 mL) và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột kết hợp (5 đến 10% EtOAc trong hexan) để thu được 4-(xyclopropylmetoxy)-2,5-difloanilin X-24 (0,127 g) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hiệu suất: 62%

Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 200 $(M+H)^+$, 84% đfheộ tinh khiết.

A.25. Sự tổng hợp của 3,5-dimetoxypyridin-2-amin X-25:



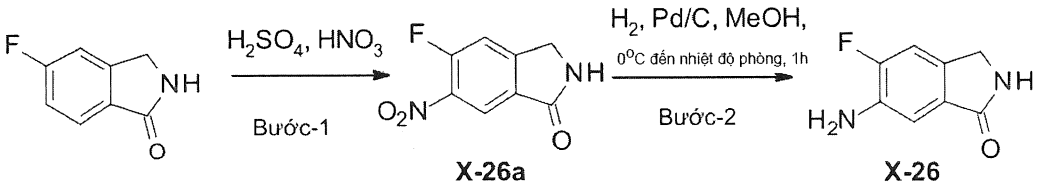
CAS: 42409-58-5 **X-25**

Để dung dịch của 5-brom-3-metoxy-pyridin-2-amin (0,50 g, 2,46 mmol), 1,10-phenanthrolin (0,13 g, 0,74 mmol) và CuBr (0,21 g, 1,48 mmol) trong MeOH (25 mL) được thêm Cs_2CO_3 (1,61 g, 4,93 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 120°C trong 24 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng với H_2O (50 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 40 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 1 đến 5% MeOH trong DCM) để thu được 3,5-dimetoxypyridin-2-amin X-25 (0,27 g) dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt.

Hiệu suất: 57%

Phương pháp LC-MS bazơ2 (ES^+): 155 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 80%.

A.26. Sự tổng hợp của 6-amino-5-flo-isoindolin-1-on X-26:



CAS: 1260666-80-5

Bước-1: Sự tổng hợp của 5-flo-6-nitroisoindolin-1-on X-26a:

Để dung dịch của 5-floisoindolin-1-on (1,00 g, 6,62 mmol) trong H_2SO_4 (15 mL) được thêm KNO_3 (1,00 g, 9,92 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng

nhiệt độ trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O lạnh (250 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (250 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách rửa bằng DCM (4 mL) và pentan (10 mL) và sấy khô trong chân không để thu được 5-flo-6-nitroisoindolin-1-on X-26a (0,60 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 46%

Phương pháp LC-MS bazơ2 (ES^-): 195 $(M-H)^-$, 99% Độ tinh khiết.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,51 (s, 2H) 7,86 (d, J=10,88 Hz, 1H) 8,29 (d, J=6,85 Hz, 1H) 8,95 (brs, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 6-amino-5-flo-isoindolin-1-on X-26:

Để dung dịch của 5-flo-6-nitroisoindolin-1-on X-26a (0,20 g, 1,02 mmol) trong MeOH (10 mL) được thêm Pd/C (0,05 g, 0,47 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ dưới áp suất hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, rửa bằng MeOH (10 mL) và dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được 6-amino-5-flo-isoindolin-1-on X-26 (0,155 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

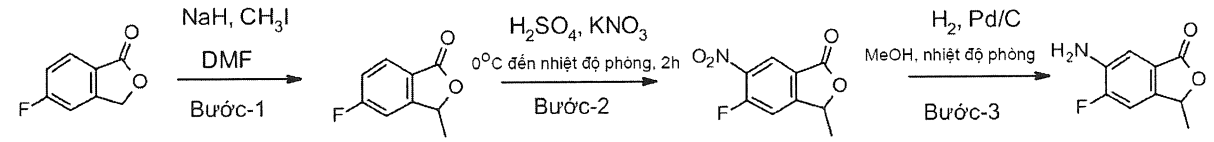
Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 89%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 167 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,17 (s, 2H) 5,32 (s, 2H) 7,02 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,19 (d, J=10,76 Hz, 1H) 8,33 (brs, 1H).

A.27. Sự tổng hợp của 6-amino-5-flo-3-metyl-3H-isobenzofuran-1-on X-27:



CAS: 700-85-6 **X-27a** **X-27b** **X-27**

Bước-1: Sự tổng hợp của 5-flo-3-metyl-3H-isobenzofuran-1-on **X-27a**:

Để dung dịch của 5-flo-3H-isobenzofuran-1-on (1,00 g, 6,57 mmol) trong DMF (5 mL) được thêm CH_3I (0,82 mL, 13,1 mmol) ở -20°C sau đó được cho thêm NaH (0,34 g, 7,89 mmol) từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ.

Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch NH_4Cl bão hòa lạnh (50 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 30 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột kết hợp (4% EtOAc trong hexan) để thu được 5-flo-3-metyl-3H-isobenzofuran-1-on X-27a (0,44 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 35%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 167 $(M+H)^+$, 87 % Độ tinh khiết.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,56 (d, J=6,36 Hz, 3H) 5,68 (q, J=6,36 Hz, 1H) 7,41-7,48 (m, 1H) 7,62 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1H) 7,87-7,93 (m, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 5-flo-6-nitro-3-metyl-3H-isobenzofuran-1-on X-27b:

Để dung dịch của 5-flo-3-metyl-3H-isobenzofuran-1-on X-27a (0,40 g, 2,10 mmol) trong H_2SO_4 đặc (4 mL) được thêm KNO_3 (0,26 g, 2,52 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O đá lạnh (25 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 20 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ (25 mL) bão hòa lạnh, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột kết hợp (12 đến 15% EtOAc trong hexan) để thu được 5-flo-6-nitro-3-metyl-3H-isobenzofuran-1-on X-27b (0,145 g, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 33%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,61 (d, J=6,85 Hz, 3H) 5,82 (q, J=6,85 Hz, 1H) 8,03-8,07 (m, 1H) 8,53 (d, J=6,85 Hz, 1H).

Bước-3: Sự tổng hợp của 6-amino-5-flo-3-metyl-3H-isobenzofuran-1-on X-27:

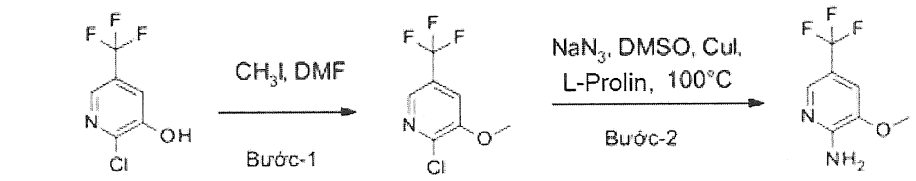
Để dung dịch của 5-flo-6-nitro-3-metyl-3H-isobenzofuran-1-on X-27b (0,14 g, 0,66 mmol) trong MeOH (5 mL) được thêm Pd/C (0,02 g) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ dưới áp suất hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit, rửa bằng EtOAc (2 × 10 mL) và dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được 6-amino-5-flo-3-metyl-3H-isobenzofuran-1-on X-27 (0,11 g, 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 92%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,48 (d, J=6,85 Hz, 3H) 5,49 (q, J=6,52 Hz, 1H) 5,60 (s, 2H) 7,09 (d, J=7,82 Hz, 1H) 7,36 (d, J=10,27 Hz, 1H).

A.28. Sự tổng hợp của 3-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-amin X-28:



CAS: 1196153-98-6 X-28a X-28

Bước-1: Sự tổng hợp của 2-clo-3-metoxy-5-(triflometyl)pyridin X-28a:

Để dung dịch của 2-clo-5-(triflometyl)pyridin-3-ol (0,75 g, 3,80 mmol) trong DMF (15 mL) được thêm từ từ NaH (0,26 g, 6,45 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 phút. CH_3I (0,40 mL, 6,45 mmol) được thêm ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng H_2O đá lạnh (100 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (250 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 230-400 lỗ, 15% EtOAc trong các hexan) để thu được 2-clo-3-metoxy-5-(triflometyl)pyridin X-28a (0,403 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 50%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 212 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 100%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,01 (s, 3H) 7,91 (s, 1H) 8,40 (s, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 3-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-amin X-28

Để dung dịch của 2-clo-3-metoxy-5-(triflometyl)pyridin X-28a (0,35 g, 1,65 mmol) trong DMSO (10 mL) được thêm NaN_3 (0,33 g, 5,08 mmol) và hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 10 phút. CuI (0,09 g, 0,46 mmol) và L-Prolin (0,09 g, 0,76 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 100°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (200 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (300 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 40% EtOAc trong hexan) để thu được 3-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-amin X-28 (0,173 g) dưới dạng

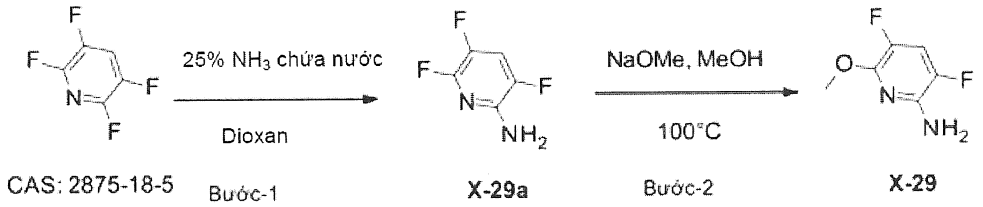
chất rắn màu nâu nhạt.

Hiệu suất: 54%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 193 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,84 (s, 3H) 6,54 (brs, 2H) 7,16 (s, 1H) 7,84 (s, 1H).

A.29. Sự tổng hợp của 3,5-diflo-6-metoxy-pyridin-2-amin X-29:



CAS: 2875-18-5 Bước-1 **X-29a** Bước-2 **X-29**

Bước-1: Sự tổng hợp của 2-clo-3-metoxy-5-(triflometyl)pyridin X-28a:

Để dung dịch của 2,3,5,6-tetraflopyridin (2,00g, 13,2mmol) trong Dioxan (100 mL) được thêm NH_4OH (25% trong nước, 40 mL). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 60°C trong 48 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phản ứng được pha loãng với H_2O (100 mL) và chiết xuất bằng dietyl ete (2X150 mL). Các lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 1,30g của 3,5,6-triflopyridin-2-amin X-29a dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 65%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 147 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,52 (br s, 2 H) 7,85 - 7,94 (m, 1 H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 3,5-diflo-6-metoxy-pyridin-2-amin X-29:

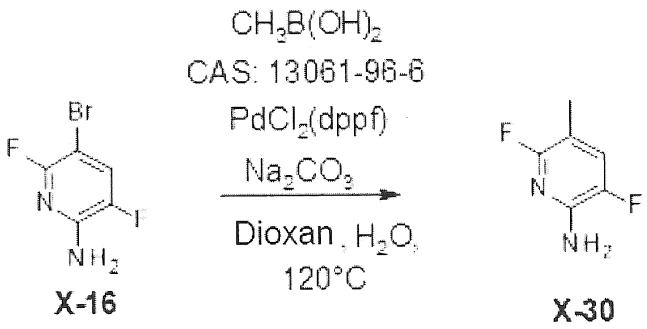
Để dung dịch 3,5,6-triflopyridin-2-amin X-29a (500mg, 3,38mmol) trong metanol(15mL), natri metoxit oxit (547mg, 10,1mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 90-100°C trong 24 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng với H_2O (20 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 310 mg của 3,5-diflo-6-metoxy-pyridin-2-amin X-29 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 52%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 161 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 90 %.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,81 (s, 3 H) 6,00 (s, 2 H) 7,59 (t, J=10,03 Hz, 1 H)

A.30. Sự tổng hợp của 3,6-diflo-5-metyl-pyridin-2-amin X-30:



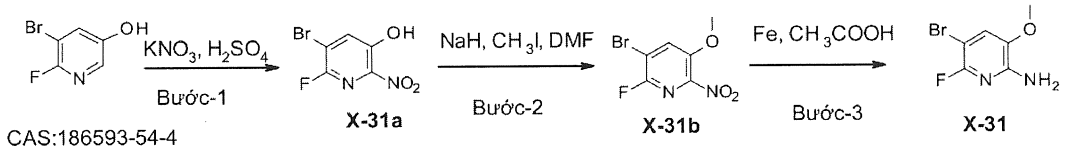
Khuấy dung dịch của 5-brom-3,6-diflopyridin-2-amin X-16 (0,40 g, 1,91 mmol) trong Dioxan (12 mL) được thêm $CH_3B(OH)_2$ (0,23 g, 3,82 mmol), dung dịch Na2CO3 (0,51 g, 4,78 mmol) trong H_2O (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 20 phút sau đó được cho thêm $PdCl_2$(dppf) (0,28 g, 0,38 mmol). Hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 10 phút và đung nóng ở 120°C trong 3 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, được lọc qua Xelit, rửa bằng EtOAc (2 × 30 mL) và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được pha loãng với H_2O (30 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 25 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (2 × 30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 3% của EtOAc trong hexan) để thu được 3,6-diflo-5-metyl-pyridin-2-amin X-30 (0,145 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 32%

Phương pháp LC-MS bazơ2 (ES^+): 145 $(M+H)^+$, 60% Độ tinh khiết.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,79 (s, 3H) 6,39 (s, 2H) 7,63-7,69 (m, 1H).

A.31. Sự tổng hợp của 5-brom-6-flo-3-metoxy-pyridin-2-amin X-31:



Bước 1- Sự tổng hợp của 5-brom-6-flo-2-nitro-pyridin-3-ol **X-31a**

Để dung dịch của H_2SO_4 (15 mL) được thêm KNO_3 (0,63 g, 6,28 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. 5-brom-6-flo-pyridin-3-ol (0,60 g, 3,14 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá (100 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 80 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (120 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 5-brom-6-flo-2-nitro-pyridin-3-ol X-31a (0,60 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 56%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,11 (d, J=7,2 Hz, 1H) 11,83 (brs, 1H).

Bước 2- Sự tổng hợp của 3-brom-2-flo-5-metoxy-6-nitro-pyridin X-31b

Khuấy huyền phù của NaH (0,11 g, 2,65 mmol) trong DMF (8 mL) được thêm 5-brom-6-flo-2-nitro-pyridin-3-ol X-31a (0,60 g, 1,77 mmol trong DMF 4 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. CH_3I (0,76 g, 5,32 mmol) được thêm ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng đá lạnh, pha loãng với H_2O (60 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 40 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (60 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (12 đến 20% EtOAc trong hexan) để thu được 3-brom-2-flo-5-metoxy-6-nitro-pyridin X-31b (0,30 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 67%

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,02 (s, 3H) 7,86 (d, J=6,4 Hz, 1H).

Bước 3- Sự tổng hợp của 5-brom-6-flo-3-metoxy-pyridin-2-amin X-31

Để dung dịch của 3-brom-2-flo-5-metoxy-6-nitro-pyridin X-31b (0,25 g, 1,00 mmol) trong CH_3COOH (10 mL) được thêm Fe (0,45 g, 7,97 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit, rửa bằng EtOAc (220 mL) và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Phần cặn được đổ vào dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (150 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 125 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 5-brom-6-flo-3-metoxy-pyridin-2-amin X-31 (0,21 g) dưới dạng chất rắn màu

trắng.

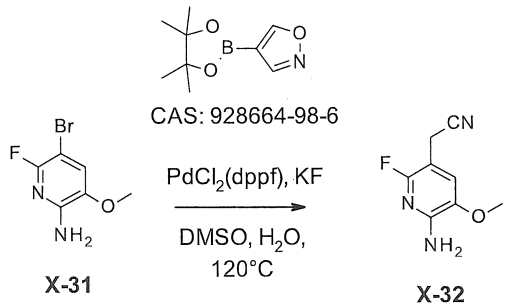
Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 87%

Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 221 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 91%.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,78 (s, 3H) 6,39 (brs, 2H) 7,32 (d, J=6,8 Hz, 1H).

A.32. Sự tổng hợp của 2-(6-amino-2-flo-5-metoxy-3-pyridyl)axetonitril X-32:



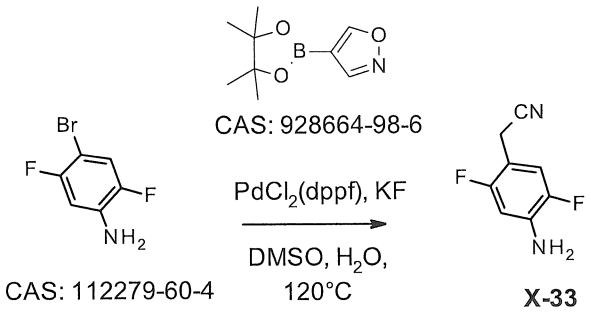
Để dung dịch của 5-brom-6-flo-3-metoxy-pyridin-2-amin X-31 (0,24 g, 1,02 mmol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (0,24 g, 1,22 mmol) trong DMSO (12 mL) được thêm dung dịch KF (0,18 g, 3,05 mmol) trong H_2O (3,05 mL). Hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 15 phút sau đó cho thêm $PdCl_2$(dppf) (0,15 g, 0,20 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 120°C trong 16 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc, dung dịch lọc được pha loãng với nước muối (40 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 70 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng H_2O (70 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (40 đến 55% EtOAc trong các hexan) để thu được 2-(6-amino-2-flo-5-metoxy-3-pyridyl)axetonitril X-32 (0,10 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 54%

Phương pháp LC-MS bazơ2 (ES^-): 180 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,77 (s, 5H) 6,24 (brs, 2H) 7,16 (s, 1H).

A.33. Sự tổng hợp của 2-(4-amino-2,5-diflo-phenyl)axetonitril X-33:

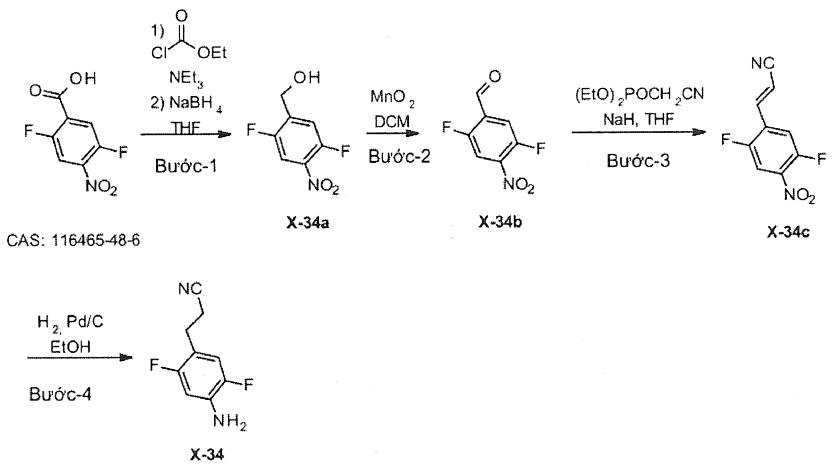


4-brom-2,5-difloanilin (300 mg, 1,44 mmol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)isoxazol (338 mg, 1,731 mmol) được đặt trong dimetyl sulfoxit (10 mL) trong bình. Sau đó kali florua (251 mg, 4,326 mmol) và nước (78 µL, 4,32 mmol) được thêm vào. Huyền phù này được khử khí trong 10 phút của bọt khí agon nhanh trong bể tạo sóng siêu âm. Sau đó [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi(II) (106 mg, 1,144 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được đun nóng đến 120°C dưới môi trường khí agon trong 19 giờ. Sau đó hỗn hợp được lọc qua xelit và nước muối được thêm vào dịch lọc hỗn hợp đó được chiết xuất ba lần bằng etyl axetat, làm khô trên magie sunfat và bay hơi đến khô. Sản phẩm dư thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, 5% đến 15% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 2-(4-amino-2,5-diflo-phenyl)axetonitril X-33 (87 mg) dưới dạng dầu màu cam nhạt.

Hiệu suất: 36%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,06 (dd, J = 11,4, 6,9 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 11,6, 7,5 Hz, 1H), 5,53 (s, 2H), 3,80 (s, 2H).

A.34. Sự tổng hợp của 3-(4-amino-2,5-diflo-phenyl)propanenitril X-34:



Bước-1: Sự tổng hợp của (2,5-diflo-4-nitrophenyl)metanol X-34a:

Axit 2,5-Diflo-4-nitrobenzoic (2,5 g, 12,3 mmol) được đặt trong tetrahydrofuran (10 mL) khô dưới môi trường agon. Sau đó trietylamin (1,7 mL, 12,3 mmol) được thêm

vào và dung dịch được làm mát đến 0°C. Dung dịch của etyl clofocmat (1,2 mL, 12,9 mmol) trong tetrahydrofuran khô (15 mL) được thêm hơn 15 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Kết tủa trietylamoni clorua được lọc ra, trong khi đang khuấy, natri borohydrua (1,4 g, 3,69 mmol) được thêm từng phần vào dịch lọc. Tiếp theo, metanol (15 mL) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau đó hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 1N cho đến khi pH=2 và tetrahydrofuran được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Pha nước sau đó được chiết xuất ba lần bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sunfat và bay hơi đến khô. Sản phẩm dư thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, DCM) để thu được (2,5-diflo-4-nitrophenyl)metanol X-34a (1,61 g) dưới dạng chất rắn màu cam.

Hiệu suất: 70%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,77 (dd, J = 8,8, 5,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 11,0, 5,7 Hz, 1H), 4,86 (s, 2H), 2,19 (s, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 2,5-diflo-4-nitrobenzaldehyt X-34b:

(2,5-Diflo-4-nitrophenyl)metanol X-34a (320 mg, 1,69 mmol) được khuấy trong diclometan (10 mL) với mangan oxit được hoạt hóa (163 g, 169,2 mmol) ở nhiệt độ phòng. Sau 2 ngày hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và bay hơi đến khô để thu được 2,5-diflo-4-nitrobenzaldehyt X-34b (231 mg) dưới dạng chất rắn màu cam.

Hiệu suất: 73%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,93 (dd, J = 8,7, 5,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 9,7, 5,4 Hz, 1H).

Bước-3: Sự tổng hợp của (E)-3-(2,5-diflo-4-nitrophenyl)acrylonitril X-34c:

Dietyl xyanometylphosphonat (227 mg, 1,238 mmol) được đặt trong tetrahydrofuran khô (2 mL) dưới môi trường agon. Ở 0°C, natri hyđrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 77 mg, 1,925 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ phòng và 2,5-diflo-4-nitrobenzaldehyt X-34b (240 mg, 1,238 mmol) trong dung dịch tetrahydrofuran khô được thêm từ từ (3 mL) ở 0°C. Sau 1,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Sản phẩm được chiết xuất tiếp bằng etyl axetat, và pha hữu cơ được rửa một lần bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Các lớp nước kết hợp được chiết xuất ba lần bằng etyl axetat.

Các pha hữu cơ kết hợp được rửa với nước muối, làm khô trên magie sulfat và bay hơi đến khô. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, hệ thống sắc ký nhanh 24 g, 2% đến 15% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn (E)-3-(2,5-diflo-4-nitrophenyl)acrylonitril X-34c (40 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hiệu suất: 15%.

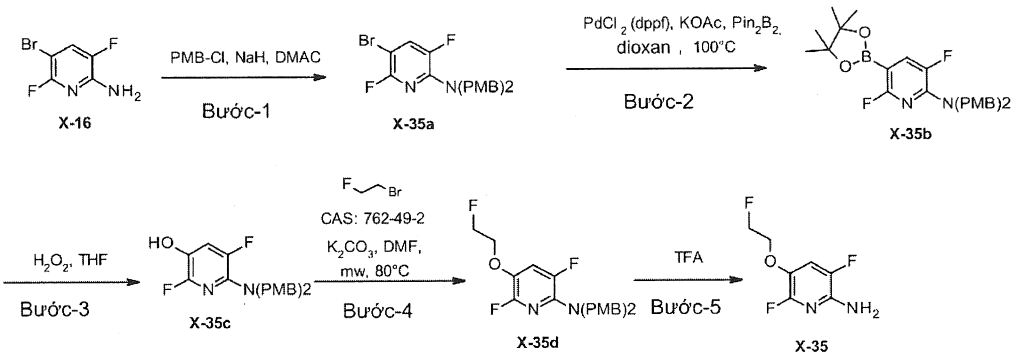
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,24 (dd, J = 9,8, 6,2 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 11,8, 5,9 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 16,7 Hz, 1H).

Bước-4: Sự tổng hợp của 3-(4-amino-2,5-diflo-phenyl)propanenitril được hòa tan trong etanol tuyệt đối (8 mL) dưới môi trường agon. Sau đó Paladi trên cacbon (10 wt. % nạp tải, 16 mg, 0,015 mmol) được thêm vào và bình được rửa sạch bằng agon, và sau đó là hydro. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ dưới môi trường hydro. Sau đó hỗn hợp được lọc qua xelit và bay hơi đến khô. Gốc thô được tinh chế bằng sắc ký cột (SiO_2, Hệ thống sắc ký nhanh 4 g, 2% đến 20% EtOAc trong ete dầu mỏ) để thu được 3-(4-amino-2,5-diflo-phenyl)propanenitril X-34 (35 mg) dưới dạng dầu màu vàng kết tinh khi đứng.

Hiệu suất: 63%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,01 (dd, J = 11,7, 6,9 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 11,6, 7,6 Hz, 1H), 5,34 (br s, 2H), 2,75 – 2,69 (m, 4H).

A.35. Sự tổng hợp của 3,6-diflo-5-(2-floetoxy)pyridin-2-amin X-35:



Bước-1: Sự tổng hợp của 5-brom-3,6-diflo-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]pyridin-2-amin X-35a

Để dung dịch của 5-brom-3,6-diflopyridin-2-amin X-16 (4,00 g, 19,0 mmol) trong DMAC (40 mL) được thêm từng phần NaH (2,29 g, 57,1 mmol) ở 0°C và phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Para-metoxybenzyl clorua (5,19 mL, 38,1 mmol) được thêm vào từng giọt ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong

2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0°C, được tôi bằng NH_4Cl bão hòa (20 mL),được rót vào H_2O (60 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 60 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (2 × 80 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 4% EtOAc trong hexan) để thu được 5-brom-3,6-diflo-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]pyridin-2-amin X-35a (8,2 g, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 96%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,72 (s, 6H) 4,57 (s, 4H) 6,87-6,89 (m, 4H) 7,16-7,18 (m, 4H) 7,99 -8,07 (m, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 3,6-diflo-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin X-35b:

Để dung dịch của 5-brom-3,6-diflo-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]pyridin-2-amin X-35a (4,00 g, 8,90 mmol) trong Dioxan (160 mL) được thêm Bis(pinacolato)diboron (4,52 g, 17,8 mmol) và KOAc (3,06 g, 31,2 mmol) ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 20 phút sau đó được cho thêm $PdCl_2$(dppf) (0,65 g, 0,89 mmol). Hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 10 phút và đun nóng ở 100°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, được lọc qua miếng xelit và rửa bằng EtOAc (2 × 80 mL). Dịch lọc được cô đặc trong chân không, phần cặn được pha loãng với H_2O (100 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 80 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (2 × 100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 8% EtOAc trong hexan) để thu được 3,6-diflo-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin X-35b (2,60 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 59%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,26 (s, 12H) 3,73 (s, 6H) 4,64 (s, 4H) 6,89 (d, J=8,31 Hz, 4H) 7,17 (d, J=8,80 Hz, 4H) 7,51-7,56 (m, 1H).

Bước-3: Sự tổng hợp của 6-[bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-2,5-diflo-pyridin-3-ol X-35c:

Để dung dịch của 3,6-diflo-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]-5-(4,4,5,5-

tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-amin X-35b (2,50 g, 5,04 mmol) trong THF (30 mL) được thêm dung dịch 30% H_2O_2 trong H_2O (10 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch $Na_2S_2O_3$ 5% trong H_2O lạnh (250 mL) ở 0°C, pha loãng với H_2O (100 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 100 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-[bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-2,5-diflo-pyridin-3-ol X-35c (1,74 g thô) dưới dạng chất bán rắn màu vàng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 387 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 93%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,71 (s, 6H) 4,32 (s, 4H) 6,86 (d, J=8,80 Hz, 4H) 7,14 (d, J=8,31 Hz, 4H) 7,22-7,27 (m, 1H) 9,84 (s, 1H).

Bước-4: Sự tổng hợp của 3,6-diflo-5-(2-floetoxy)-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]pyridin-2-amin X-35d:

Để dung dịch của 6-[bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-2,5-diflo-pyridin-3-ol X-35c (0,70 g, 1,68 mmol) trong DMF (13 mL) được thêm K_2CO_3 (0,70 g, 5,04 mmol) và 1-brom-2-floetan (0,43 g, 3,36 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong lò vi sóng ở 80°C trong 15 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến nhiệt độ phòng, rót vào H_2O (30 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 25 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (2 × 30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 25% EtOAc trong hexan) để thu được 3,6-diflo-5-(2-floetoxy)-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]pyridin-2-amin X-35d (0,52 g) dưới dạng chất lỏng màu nâu.

Hiệu suất: 71%.

Phương pháp LC-MS bazơ2 (ES^+): 433 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,72 (s, 6H) 4,21-4,5 (m, 1H) 4,29-4,32 (m, 1H) 4,42 (s, 4H) 4,63 - 4,66 (m, 1H) 4,75-4,78 (m, 1H) 6,87 (d, J=8,86 Hz, 4H) 7,15 (d, J=8,37 Hz, 4H) 7,69-7,76 (m, 1H).

Bước-5: Sự tổng hợp của 3,6-diflo-5-(2-floetoxy)pyridin-2-amin X-35:

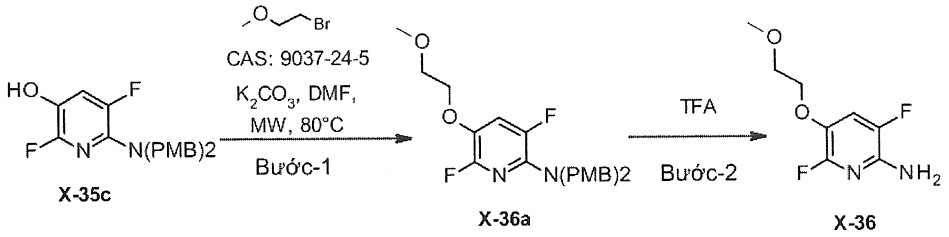
Để 3,6-diflo-5-(2-floetoxy)-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]pyridin-2-amin X-35d (0,50 g, 1,15 mmol) được thêm TFA (5 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng với H_2O (25 mL), bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ dạng nước (10 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 25 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (2 × 40 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh lọc bằng cách nghiền thành bột với Et_2O (10 mL) và sấy khô trong chân không để thu được 3,6-diflo-5-(2-floetoxy)pyridin-2-amin X-35 (0,258 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 80%.

Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 193 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 69%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,13-4,17 (m, 1H) 4,20-4,25 (m, 1H) 4,59-4,64 (m, 1H) 4,71-4,76 (m, 1 H) 6,10 (s, 2H) 7,57-7,62 (m, 1H).

A.36. Sự tổng hợp của 3,6-diflo-5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-amin X-36:



Bước-1: Sự tổng hợp của 3,6-diflo-5-(2-metoxyetoxy)-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]pyridin-2-amin **X**-36a:

Để dung dịch của 6-[bis[(4-metoxyphenyl)metyl]amino]-2,5-diflo-pyridin-3-ol X-35c (0,60 g, 1,44 mmol) và 2-brometyl metyl ete (0,70 g, 5,04 mmol) trong DMF (10 mL) được thêm K_2CO_3 (0,90 g, 6,48 mmol) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong lò vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (100 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (200 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Dầu thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 2% EtOAc trong hexan) để thu được 3,6-diflo-5-(2-metoxyetoxy)-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]pyridin-2-amin X-36a (0,205 g) dưới dạng chất bán rắn màu nâu.

Hiệu suất: 31%.

Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 445 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,28 (s, 3H) 3,59-3,63 (m, 2H) 3,71 (s, 6H) 4,09-4,14 (m, 2H) 4,40 (s, 4H) 6,85-6,89 (m, 4H) 7,15 (d, J=8,31 Hz, 4H) 7,66-7,71 (m, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 3,6-diflo-5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-amin X-36:

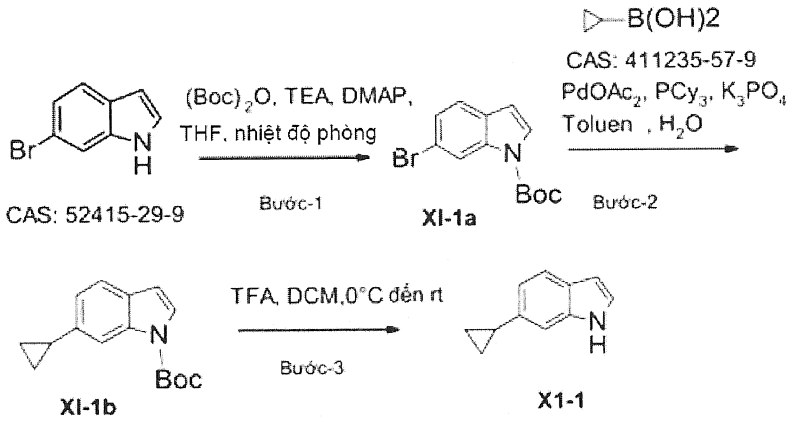
Để 3,6-diflo-5-(2-metoxyetoxy)-N,N-bis[(4-metoxyphenyl)metyl]pyridin-2-amin X-36a (0,20 g, 0,43 mmol) được thêm TFA (6 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng với H_2O (100 mL), bazơ hóa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (200 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 3,6-diflo-5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-amin X-36 (0,15 g thô) dưới dạng chất bán rắn màu nâu.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,29 (s, 3H) 3,53-3,59 (m, 2H) 4,00-4,04 (m, 2H) 6,01 (s, 2H) 7,51-7,57 (m, 1H).

B. Tổng hợp các chất trung gian của công thức XI

B.1. Sự tổng hợp của 6-xyclopropyl-1H-indol XI-1:



Bước-1: Sự tổng hợp của tert-butyl 6-bromindol-1-cacboxylat XI-1a:

Để dung dịch của 6-brom-1H-indol (2,70 g, 13,8 mmol) trong THF (30 mL) được thêm trietylamin (2,80 g, 27,6 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 phút. DMAP (0,84 g, 6,90 mmol) và $(Boc)_2O$ (4,50 g, 20,7 mmol) được

thêm ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng nước đá và cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng với H_2O (100 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 100 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 1% EtOAc trong hexan) để thu được 3,8 g tert-butyl 6-bromindol-1-cacboxylat XI-1a dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 92%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65 (s, 9H) 6,73 (d, J=3,42 Hz, 1H) 7,20 - 7,27 (m, 1H) 7,60 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,69 (d, J=3,42 Hz, 1H) 8,23 (s, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của tert-butyl 6-xyclopropylindol-1-cacboxylat XI-1b:

Để dung dịch của tert-butyl 6-bromindol-1-cacboxylat XI-1a (0,70 g, 2,36 mmol) và axit xyclopropylboronic (0,30 g, 3,55 mmol) trong toluen (15 mL) được thêm K_3PO_4 (1,00 g, 4,72 mmol), trixyclohexylphotphin (PCy_3) (0,13 g, 0,47 mmol) và H_2O (0,70 mL). Hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 15 phút sau đó thêm vào $Pd(OAc)_2$ (0,05 g, 0,24 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 100°C trong 8 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (20 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 20 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 0,5 đến 0,8% EtOAc trong hexan) để thu được 0,5 g tert-butyl 6-xyclopropylindol-1-cacboxylat XI-1b dưới dạng chất lỏng không màu.

Hiệu suất: 83%.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,70 - 0,78 (m, 2H) 0,96 - 1,03 (m, 2H) 1,67 (s, 9H) 1,98 - 2,10 (m, 1H) 6,50 (s, 1H) 6,99 (d, J=7,82 Hz, 1H) 7,42 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,50 (d, J=3,42 Hz, 1H) 7,90 (brs, 1H).

Bước-3: Sự tổng hợp của 6-xyclopropyl-1H-indol XI-1:

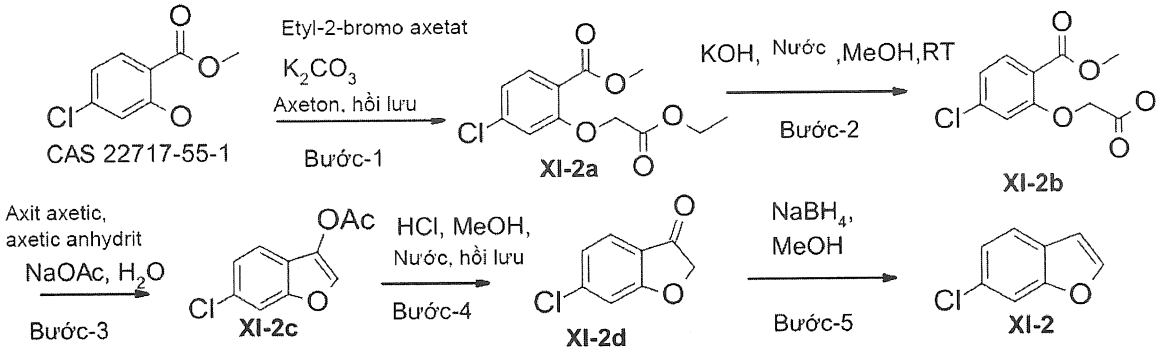
Để dung dịch của tert-butyl 6-xyclopropylindol-1-cacboxylat XI-1b (1,30 g, 5,10 mmol) trong DCM (25 mL) được thêm TFA (2,5 mL) từng giọt ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng với DCM (80 mL) và trung hòa với trietylamin (4 mL) ở 0°C. Lớp hữu

cơ được tách ra, rửa bằng nước muối lạnh (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 4 đến 5% EtOAc trong hexan) để thu được 0,32 g 6-xyclopropyl-1H-indol XI-1 dưới dạng chất lỏng không màu.

Hiệu suất: 41%.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,71 - 0,76 (m, 2H) 0,93 - 1,00 (m, 2H) 1,98-2,08 (m, 1H) 6,51 (s, 1H) 6,90 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,13 - 7,18 (m, 2H) 7,52 - 7,58 (m, 1H) 8,03 (brs, 1H).

B.2. Sự tổng hợp của 6-clo-benzofuran XI-2:



Bước-1: Sự tổng hợp của metyl 4-clo-2-(2-etoxy-2-oxoetoxy)benzoat XI-2a:

Để dung dịch của metyl 4-clo-2-hydroxy-benzoat (5,00 g, 26,7 mmol) trong axeton (60 mL) được thêm etyl-2-brom axetat (6,72 g, 40,2 mmol) và K_2CO_3 (5,56 g, 40,2 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng để hồi lưu trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong ete dầu mỏ (80 mL), được lọc và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 20% EtOAc trong hexan) để thu được metyl 4-clo-2-(2-etoxy-2-oxoetoxy)benzoat XI-2a (6,80 g) dưới dạng chất bán rắn màu đỏ.

Sản phẩm chỉ được xác nhận bằng phân tích TLC.

Hiệu suất: 93%.

Bước-2: Sự tổng hợp của axit 2-(5-clo-2-(metoxycacbonyl)phenoxy)axetic XI-2b:

Để dung dịch của XI-2a (6,80 g, 24,9 mmol) trong MeOH (180 mL) được thêm KOH (3,13 g, 55,8 mmol) dung dịch trong H_2O (40 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi

TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong H_2O (100 mL) và bị axit hóa đến pH 2 bằng 2N HCl. Chất rắn kết tủa được lọc, sấy khô trong chân không để thu được axit 2-(5-clo-2-(metoxycacbonyl)phenoxy)axetic XI-2b (3,80 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 66%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 245,00 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 16%.

Bước-3: Sự tổng hợp của 6-clobenzofuran-3-yl axetat XI-2c:

Để dung dịch của XI-2b (3,80 g, 16,4 mmol) trong CH_3COOH (75 mL) được thêm Ac_2O (95 mL) sau đó thêm vào NaOAc (3,19 g, 37,7 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 140°C trong 5 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (300 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (60 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa với $NaHCO_3$ bão hòa (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-clobenzofuran-3-yl axetat XI-2c (3,00 g, 87%) dưới dạng chất lỏng màu đỏ.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,37 (s, 3H) 7,34-7,40 (m, 1H) 7,60 (s, 1H) 7,78-7,82 (m, 1H) 8,24 (s, 1H).

Bước-4: Sự tổng hợp của 6-clobenzofuran-3(2H)-on XI-2d:

Để dung dịch của XI-2c (3,00 g, 1,42 mmol) trong MeOH (150 mL) được thêm ở dạng cô đặc. HCl (4 mL) và H_2O (35 mL) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng hồi lưu trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng làm mát đến nhiệt độ phòng, pha loãng với H_2O (20 mL) và được lọc. Sản phẩm thô được rửa bằng H_2O (20 mL) và sấy khô trong chân không để thu được 6-clobenzofuran-3(2H)-on XI-2d (2,20 g, 92%) dưới dạng chất rắn màu đỏ.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,34 (s, 2H) 7,23 (d, J=7,83 Hz, 1H) 7,38 (d, J=7,83 Hz, 1H) 7,70 (t, J=9,05 Hz, 1H).

Bước-5: Sự tổng hợp của 6-clobenzofuran XI-2:

Để dung dịch của XI-2d (2,20 g, 13,0 mmol) trong MeOH (75 mL) được thêm chất xúc tác $NaBH_4$ (1,08 g, 28,7 mmol) nhỏ từng phần ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng axeton (20 mL), pha loãng với 3

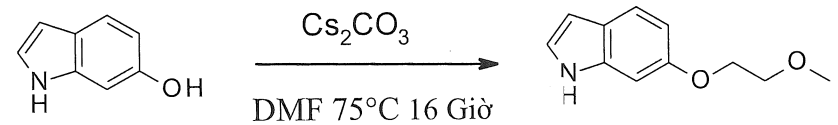
N HCl (35 mL) và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng chiết xuất bằng EtOAc (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-clobenzofuran XI-2 (1,60 g) dưới dạng chất lỏng không màu.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 80%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,99 (d, J=0,98 Hz, 1H) 7,30 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,67 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,77 (s, 1H) 8,04 (d, J=1,96 Hz, 1H).

B.3. Sự tổng hợp của 6-(2-metoxyetoxy)-1H-indol XI-3:



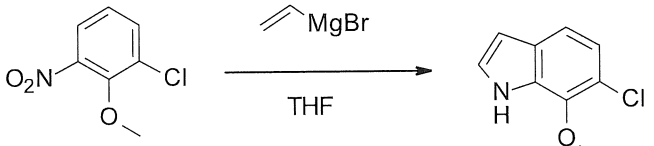
CAS: 2380-86-1 **XI-3**

Dung dịch của 1H-indol-6-ol (0,95 g, 7,12 mmol) trong DMF (12 mL) được xử lí bằng xesi cacbonat (2,79 g, 8,59 mmol) và được khuấy ở 75°C trong 16 giờ (kiểm soát TLC). Sau đó, dung môi được làm bay hơi và phần cặn được pha loãng với etyl axetat, rửa bằng dung dịch 1 N NaOH, nước và nước muối. Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (xyclohexan/etyl axetat = 4:1) và thu được 0,88g của 6-(2-metoxyetoxy)-1H-indol XI-3 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 65%.

Phương pháp LCMS Trung tính 3 (ES^+): 192,0 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 96%.

B.4. Sự tổng hợp của 6-clo-7-metoxy-1H-indol XI-4:



CAS: 80866-77-9 **XI-4**

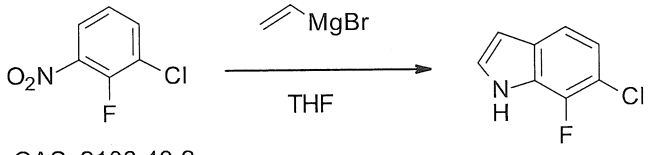
Để dung dịch của 1-clo-2-metoxy-3-nitro-benzen (1,00 g, 5,34 mmol) trong THF (20 mL) được thêm vinyl magie bromua (16,0 mL, 16,0 mmol) ở -20°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước đá và được chiết xuất bằng EtOAc (100 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột

(silic đioxit, 100-200 lỗ, 5 đến 10% EtOAc trong hexan) để thu được 6-clo-7-metoxy-1H-indol XI-4 (0,50 g) dưới dạng dầu nhớt.

Hiệu suất: 51%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,91 (s, 3H) 6,47 (s, 1H) 6,99 (d, J=8,40 Hz, 1H) 7,29 (d, J=8,00 Hz, 1H) 7,35 (s, 1H) 11,46 (brs, 1H).

B.5. Sự tổng hợp của 6-clo-7-flo-1H-indol XI-5:



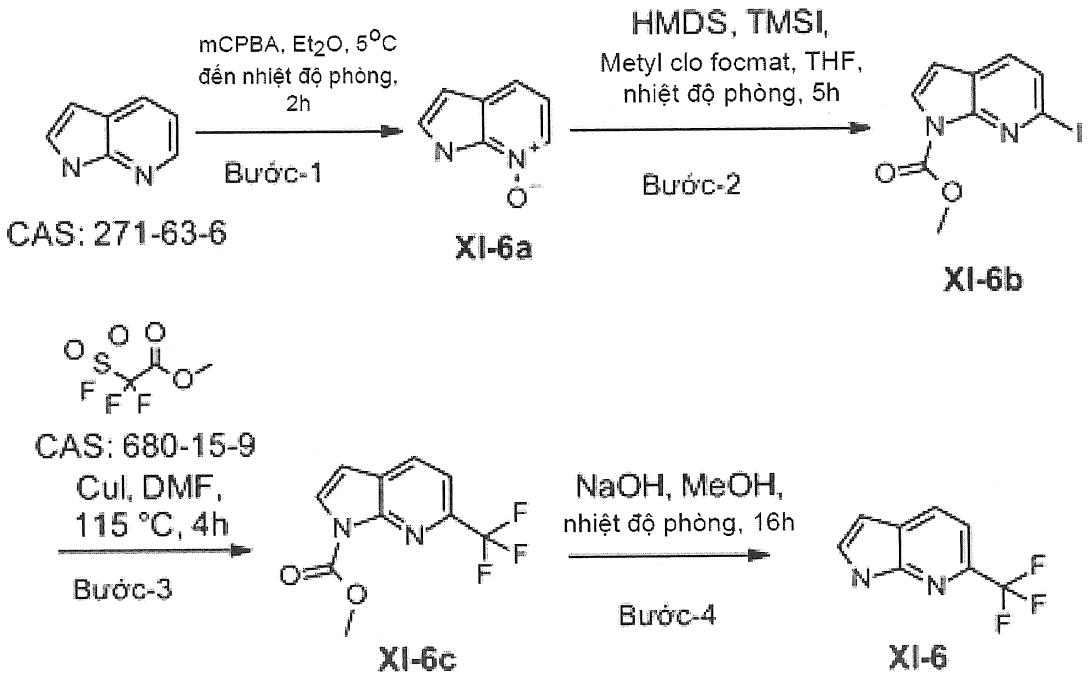
CAS: 2106-49-2 **XI-5**

Để dung dịch của 1-clo-2-flo-3-nitro-benzen (2,50 g, 14,2 mmol) trong THF (50 mL) được thêm vinyl magie bromua (5,61 g, 42,7 mmol) ở -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng NH_4Cl (100 mL) bão hòa, pha loãng với H_2O (400 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (500 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 5% EtOAc trong hexan) để thu được afford 6-clo-7-flo-1H-indol XI-5 (0,60 g) dưới dạng chất lỏng màu đỏ.

Hiệu suất: 17%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 168,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 66%.

B.6. Sự tổng hợp của 6-(triflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin XI-6:



Bước-1: Sự tổng hợp của 7-oxido-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-7-ium XI-6a

Để dung dịch của 1H-pyrol[2,3-b]pyridin (2,00 g, 16,9 mmol) trong Et_2O (50 mL) được thêm chất xúc tác m-CPBA (3,80 g, 22,0 mmol) ở 5°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòngtrong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc, rửa bằng Et_2O (12 mL) và sấy khô trong chân không để thu được 7-oxido-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-7-ium XI-6a (3,75 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 89%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 135 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 54 %.

Bước-2: Sự tổng hợp của metyl 6-iodopyrol[2,3-b]pyridin-1-cacboxylat XI-6b

Để dung dịch của 7-oxido-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-7-ium XI-6a (1,60 g, 11,9 mmol) trong THF (100 mL) được thêm vào từng giọt hexametyldisilazan (2,31 g, 14,3 mmol) và trimetylsilyl Iođua (4,77 g, 23,9 mmol) sau đó thêm vào từng giọt metyl clofocmat (2,25 g, 23,9 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng với EtOAc (150 mL) và được rửa bằng $NaHCO_3$ (100 mL) bão hòa. Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế

bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 10% EtOAc trong hexan) để thu được metyl 6-iodopyrol[2,3-b]pyridin-1-cacboxylat XI-6b (1,00 g) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hiệu suất: 26%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 303 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,12 (s, 3H) 6,55 (d, J=3,91 Hz, 1H) 7,54-7,58 (m, 1H) 7,61-7,65 (m, 1H) 7,69 (d, J=3,91 Hz, 1H).

Bước-3: Sự tổng hợp của metyl 6-(triflometyl)pyrol[2,3-b]pyridin-1-cacboxylat XI-6c

Để dung dịch của metyl 6-iodopyrol[2,3-b]pyridin-1-cacboxylat XI-6b (1,00 g, 3,14 mmol) trong DMF(16,7 mL) được thêm metyl 2,2-diflo-2-flosulfonyl-axetat (2,41 g, 12,6 mmol) và CuI (0,12 g, 0,62 mmol) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 115°C trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với EtOAc (60 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng H_2O (25 mL), NH4Cl (25 mL) và nước muối (25 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 10% EtOAc trong hexan) để thu được metyl 6-(triflometyl)pyrol[2,3-b]pyridin-1-cacboxylat XI-6c (0,65 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 71%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 245 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 84 %.

^1H NMR (400 MHz, CLOFORM-*d*) δ 4,14 (s, 3H) 6,68 (d, J=3,42 Hz, 1H) 7,63 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,94 (d, J=2,93 Hz, 1H) 8,06 (d, J=7,83 Hz, 1H).

Bước-4: Sự tổng hợp của 6-(triflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin XI-6

Để dung dịch của metyl 6-(triflometyl)pyrol[2,3-b]pyridin-1-cacboxylat XI-6c (0,65 g, 2,23 mmol) trong MeOH (33 mL) được thêm dung dịch 1 M NaOH (0,26 g, 6,68 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được chiết xuất bằng DCM (3 × 15 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-(triflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin XI-6 (0,45 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

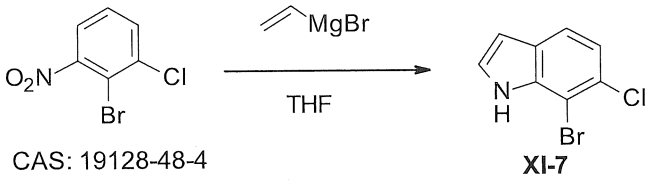
Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 97%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 187 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 89%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,61 (t, J=2,00 Hz, 1H) 7,52 (d, J=7,82 Hz, 1H) 7,77 (t, J=2,93 Hz, 1H) 8,21 (d, J=8,31 Hz, 1H) 12,16 (brs, 1H).

B.7. Sự tổng hợp của 7-brom-6-clo-1H-indol XI-7:



CAS: 19128-48-4 XI-7

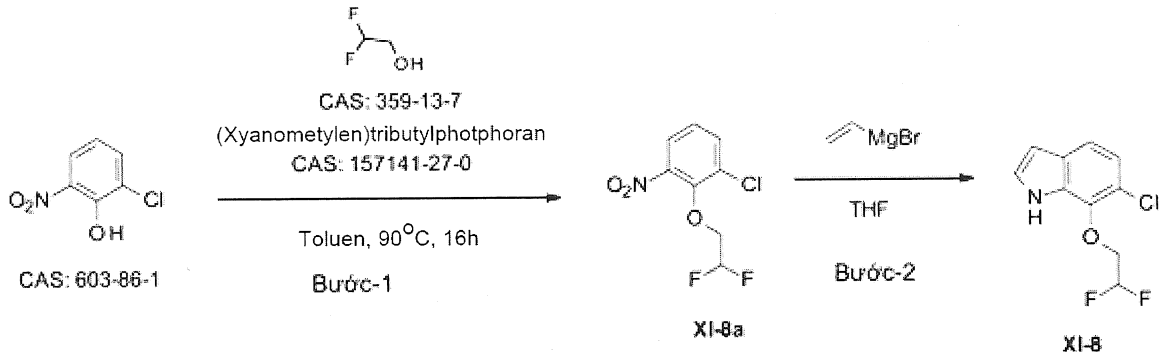
Để dung dịch của 2-brom-1-clo-3-nitro-benzen (4,50 g, 19,0 mmol) trong THF (90 mL) được thêm vinyl magie bromua (9,99 g, 76,1 mmol) từng giọt ở -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Phản ứng được lặp lại ở khối lượng 4,5 g và hỗn hợp thô gồm 2 phản ứng được ghép lại. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng NH_4Cl (500 mL) bão hòa, pha loãng với H_2O (500 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (1000 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 2% EtOAc trong hexan) để thu được 7-brom-6-clo-1H-indol XI-7 (3,05 g) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hiệu suất: 33%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 228,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,59 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,18 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,41-7,45 (m, 1H) 7,57 (d, J=8,31 Hz, 1H) 11,48 (brs, 1H)

B.8. Sự tổng hợp của 6-clo-7-(2,2-difloetoxy)-1H-indol XI-8:



CAS: 603-86-1 XI-8a XI-8

Bước-1: Sự tổng hợp của 1-clo-2-(2,2-difloetoxy)-3-nitrobenzen XI-8a:

Để dung dịch của 2-clo-6-nitro-phenol (0,50 g, 2,88 mmol) trong toluen (15 mL)

được thêm 2,2-difloetanol (0,37 mL, 5,76 mmol) sau đó thêm vào (xyanometylen)tributylphotphoran (0,91 mL, 3,46 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 90°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (50 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 25 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối (30 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 10% EtOAc trong hexan) để thu được 1-clo-2-(2,2-difloetoxy)-3-nitrobenzen XI-8a (0,60 g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 86%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,39-4,43 (m, 2H) 6,21- 6,53 (m, 1H) 7,41-7,47 (m, 1H) 7,90-7,94 (m, 1H) 7,98 (dd, J=8,31, 1,47 Hz, 1H).

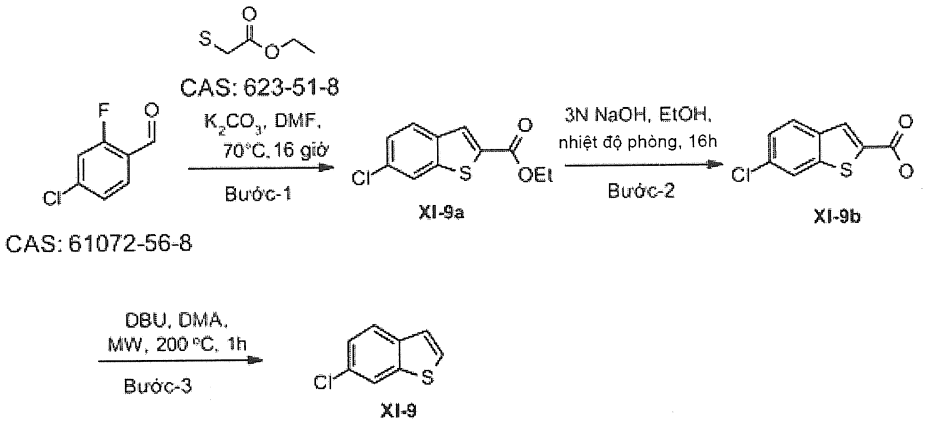
Bước-2: Sự tổng hợp của 6-clo-7-(2,2-difloetoxy)-1H-indol XI-8:

Để dung dịch của 1-clo-2-(2,2-difloetoxy)-3-nitrobenzen XI-8a (0,60 g, 2,46 mmol) trong THF (40 mL) được thêm 1 M vinylmagie bromua (1,29 g, 9,86 mmol) từng giọt ở -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở -40°C trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng NH_4Cl (35 mL) bão hòa và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 10% EtOAc trong hexan) để thu được 6-clo-7-(2,2-difloetoxy)-1H-indol XI-8 (0,13 g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 23%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 230 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 67%.

B.9. Sự tổng hợp của 6-clobenzothiophen XI-9:



Bước-1: Sự tổng hợp của etyl 6-clobenzothiophen-2-cacboxylat XI-9a:

Để dung dịch của 4- clo-2-flobenzaldehyt (10,0 g, 63,0 mmol) trong DMF (100 mL) được thêm etyl thioglycolat (11,3 g, 94,6 mmol) sau đó thêm vào K_2CO_3 (26,1 g, 189 mmol). Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 70°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (300 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 x 300 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được etyl 6-clobenzothiophen-2-cacboxylat XI-9a (9,10 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,33 (t, J=7,09 Hz, 3H) 4,35 (q, J=7,01 Hz, 2H) 7,51 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H) 8,04 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,20 (s, 1H) 8,25 (d, J=0,98 Hz, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 6-clobenzothiophen-2-cacboxylic axit XI-9b:

Để dung dịch của etyl 6-clobenzothiophen-2-cacboxylat XI-9a (9,00 g, 37,5 mmol) trong EtOH được thêm 3 N NaOH (24,9 mL, 74,7 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng với H_2O (200 mL), bị axit hóa bằng 2 N HCl và được chiết xuất bằng EtOAc (2 x 300 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-clobenzothiophen-2-cacboxylic axit XI-9b (6,10 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần

tinh chế thêm.

Hiệu suất: 77%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,00 (d, J=8,31 Hz, 2H) 8,10 (s, 1H) 8,21 (s, 1H) 13,52 (brs, 1H).

Bước-3: Sự tổng hợp của 6-clobenzothiophen XI-9:

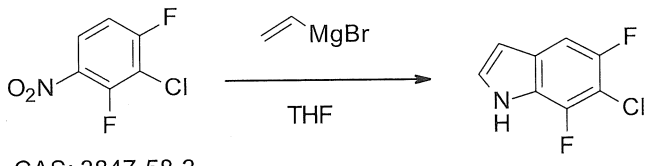
Để dung dịch của 6-clobenzothiophen-2-cacboxylic axit XI-9b (1,00 g, 4,70 mmol) trong DMA (5 mL) được thêm DBU (2,86 g, 18,8 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng trong lò vi sóng ở 200°C trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (30 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 x 20 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-clobenzothiophen XI-9 (0,51 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 65%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H) 7,47 (d, J=5,38 Hz, 1H) 7,80 (d, J=5,38 Hz, 1H) 7,89 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,17 (d, J=0,98 Hz, 1H).

B.10. Sự tổng hợp của 6-clo-5,7-diflo-1H-indol XI-10:



CAS: 3847-58-3 **XI-10**

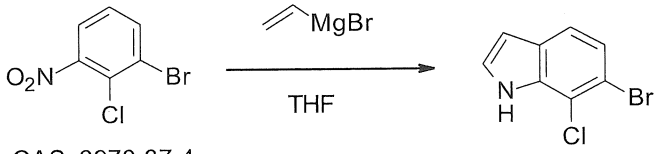
Để dung dịch của 2-clo-1,3-diflo-4-nitro-benzen (6 g, 31 mmol) trong THF (120 mL) được thêm vinyl magie bromua (105 mL, 1M, 105 mmol) từng giọt ở -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở trong cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng NH_4Cl (200 mL) bão hòa, pha loãng với H_2O (300 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (500 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Dầu thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 10% EtOAc trong hexan) để thu được 6-clo-5,7-diflo-1H-indol XI-10 (0,71 g) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hiệu suất: 12%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 186 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,54 - 6,60 (m, 1 H) 7,44 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 7,54 (t, J=2,69 Hz, 1 H) 11,92 (br s, 1 H)

B.11. Sự tổng hợp của 6-brom-7-clo-1H-indol XI-11:



CAS: 3970-37-4 **XI-11**

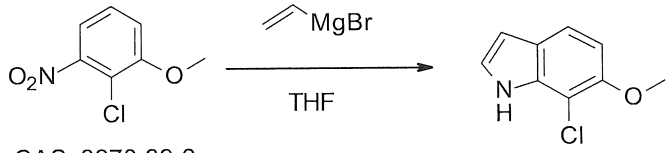
Để dung dịch của 1-brom-2-clo-3-nitro-benzen (500 mg, 1,9 mmol) trong THF (6 mL) được thêm vinyl magie bromua (7,6 mL, 1M, 7,6 mmol) từng giọt ở -78°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng NH_4Cl bão hòa (60 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3x50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 2-5% EtOAc trong các hexan) để thu được 6-brom-7-clo-1H-indol XI-11 (0,15 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 32%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 228 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,59-6,60 (m, 1H) 7,26 (t, J=2,4 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=8,4 Hz,1 H) 7,42 (d, J=8,4 Hz,1 H) 8,41 (brs, 1 H).

B.12. Sự tổng hợp của 7-clo-6-metoxy-1H-indol XI-12:



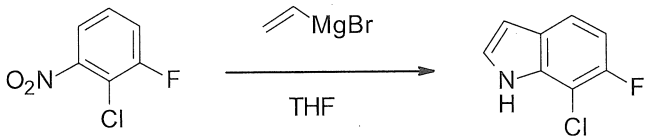
CAS: 3970-39-6 **XI-12**

Để dung dịch của 2-clo-1-metoxy-3-nitro-benzen (500 mg, 2,67 mmol) trong THF (10,0 mL) được thêm brom(vinyl)magie (1,00 M, 8,00 mL, 8,00 mmol) ở -78°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách thêm dung dịch NH_4Cl (15 mL) bão hòa và chiết xuất bằng etyl axetat (3 x 30 mL). Lớp hữu cơ được được rửa bằng dung dịch nước muối (30 mL), tách và cô đặc dưới áp suất giảm. Hợp chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột (gel silic đioxit, 100-200 lỗ, trong 2% EtOAc trong hexan) để thu được 7-clo-6-metoxy-1H-indol XI-12 (0,15 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 30%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,86 (s, 3 H) 6,44 (s, 1 H) 6,92 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,45 (d, J = 8,80 Hz, 1 H) 11,15 (brs, 1 H)

B.13. Sự tổng hợp của 7-clo-6-flo-1H-indol XI-13:



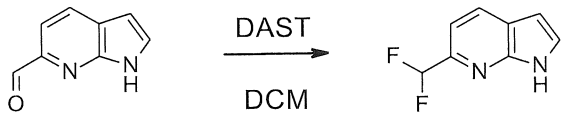
CAS: 21397-07-9 **XI-13**

Để dung dịch của 2-clo-1-flo-3-nitro-benzen (4,00 g, 22,8 mmol) trong tetrahydrofuran khan (40,0ml) dưới khí trơ, làm lạnh đến -78°C được thêm từ từ vinylmagie bromua (1,00 M, 91,1 mL, 91,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách thêm nó vào dung dịch NH_4Cl (80 mL) bão hòa lạnh. Lớp dung dịch nước được chiết xuất bằng etyl axetat (50 mL x 2). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bằng gel silic đioxit (100-200 lỗ) sắc ký cột bằng 5% etyl axetat trong n-hexan để thu được 7-clo-6-flo-1H-indol XI-13 (2,0 g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 45%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,52-6,54 (m, 1 H) 7,00 - 7,07 (m, 1 H) 7,42 (t, J=2,69 Hz, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 1 H) 11,60 (br s, 1 H).

B.14. Sự tổng hợp của 6-(diflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin XI-14:



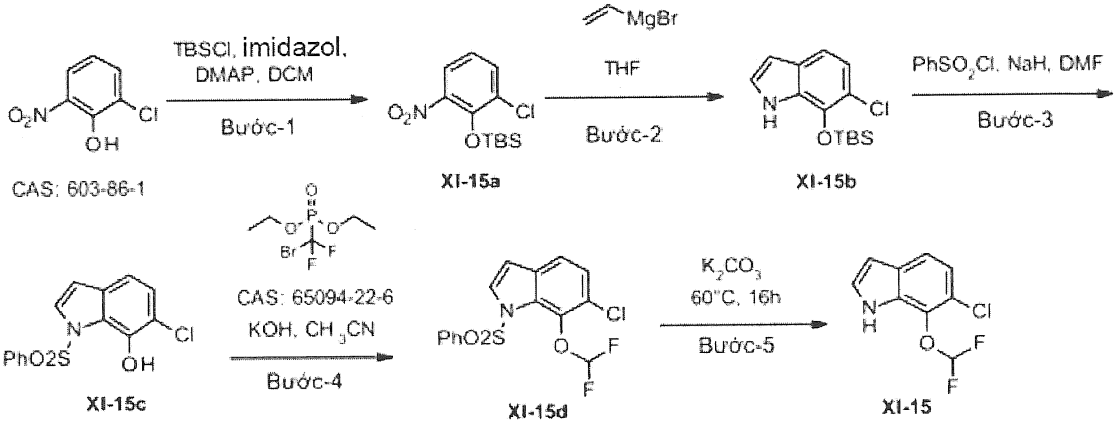
CAS: 22049-95-2 **XI-14**

Để dung dịch của 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-6-carbaldehyt (196 mg, 1,26 mmol) trong diclometan (4 mL) được thêm, ở 0°C, dietylaminosulfur triflorua (260 µL, 1,91 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Đổ phản ứng lên hỗn hợp nước đá và $NaHCO_3$ và chiết 3 lần bằng DCM. Làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô đặc các dung môi để thu được 6-(diflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin XI-14 (96 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu

Hiệu suất: 45%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 169 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 82%.

B.15. Sự tổng hợp của 6-clo-7-(diflometoxy)-1H-indol XI-15:



Bước-1: Sự tổng hợp của tert-butyl(2-clo-6-nitrophenoxy)dimetylsilan **XI-15a**:

Để dung dịch của 2-clo-6-nitro-phenol (4,00 g, 23,0 mmol) trong DCM (40 mL) được thêm imidazol (4,71 g, 69,1 mmol) và TBSCl (3,82 g, 25,4 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (100 mL) và chiết xuất bằng DCM (2 × 120 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (2 × 100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được tert-butyl(2-clo-6-nitrophenoxy)dimetylsilan XI-15a (7,50 g thô) dưới dạng chất lỏng màu nâu nhạt.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,15 (s, 6H) 0,97 (s, 9H) 7,21 (t, J=8,40 Hz, 1H) 7,81-7,89 (m, 2H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-6-clo-1H-indol XI-15b:

Để dung dịch của tert-butyl(2-clo-6-nitrophenoxy)dimetylsilan XI-15a (7,49 g, 26,0 mmol) trong THF (60 mL) được thêm vinylmagie bromua (1 M, 104 mL, 104 mmol) từng giọt ở -78°C và phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng NH_4Cl (150 mL) bão hòa và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 120 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (1,3% EtOAc trong hexan) để thu được 7-((tert-

butyldimetylsilyl)oxy)-6-clo-1H-indol XI-15b (2,00 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 21%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 280 $(M-H)^-$, 77 % độ tinh khiết.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,21 (s, 6H) 1,05 (s, 9H) 6,43 (dd, J = 2,93, 1,96 Hz, 1H) 6,96 (d, J = 8,31 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 8,31 Hz, 1H) 7,30 (t, J = 2,69 Hz, 1H) 10,60 (brs, 1H).

Bước-3: Sự tổng hợp của 6-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-7-ol XI-15c:

Để dung dịch của 7-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-6-clo-1H-indol XI-15b (1,69 g, 4,60 mmol) trong DMF(40 mL) được thêm chất xúc tác NaH (0,92 g, 23,0 mmol) ở 0°C và phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. $PhSO_2Cl$ (0,98 g, 5,53 mmol) được thêm và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 8 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ từ từ vào đá lạnh H_2O (100 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 80 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng H_2O (2 × 70 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 5 đến 8 % EtOAc trong hexan) để thu được 6-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-7-ol XI-15c (0,71 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 41%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 306 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 81%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,77 (d, J = 3,2 Hz, 1H) 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 8,4 Hz, 1H) 7,55-7,60 (m, 2H) 7,65-7,70 (m, 1H) 7,82 (d, J = 3,2 Hz, 1H) 7,85-7,88 (m, 2H) 9,70 (brs, 1H).

Bước-4: Sự tổng hợp của 6-clo-7-(diflometoxy)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol XI-15d:

Để dung dịch của 6-clo-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-7-ol XI-15c (0,70 g, 1,85 mmol) trong CH_3CN (20 mL) được thêm dung dịch KOH (0,52 g, 9,23 mmol) trong H_2O (4 mL) ở 0°C và được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 phút. Bromdiflometyl dietylphosphonat (1,64 mL, 9,23 mmol) được thêm từng giọt ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (60 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan

và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (2 đến 6% EtOAc trong hexan) để thu được 6-clo-7-(diflometoxy)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol XI-15d (0,41 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 53%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 356 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 86%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,97(d, J=4,0 Hz, 1H) 7,19 (t, J =74 Hz, 1H) 7,42 (d, J=8,0 Hz, 1H) 7,54-7,61 (m, 3H), 7,69 (t, J=7,2 Hz, 1H) 7,77-7,80 (m, 2H) 7,94(d, J=3,2 Hz, 1H).

Bước-5: Sự tổng hợp của 6-clo-7-(diflometoxy)-1H-indol XI-15:

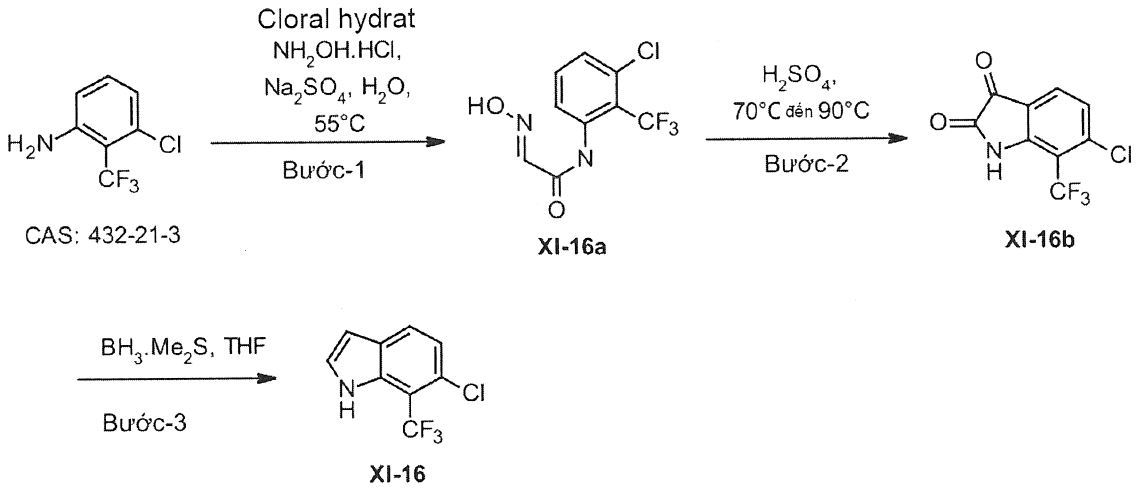
Để dung dịch của 6-clo-7-(diflometoxy)-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol XI-15d (0,41 g, 0,97 mmol) trong MeOH (6 mL) được thêm dung dịch K_2CO_3 (0,27 g, 1,95 mmol) trong H_2O (2 mL) và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 60°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Phần cặn được pha loãng với H_2O (40 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 30 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột (1 đến 3% EtOAc trong các hexan) để thu được 6-clo-7-(diflometoxy)-1H-indol XI-15 (0,205 g, 91%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 91%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 216 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 93%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,53-6,55 (m, 1H) 7,11 (d, J=8,00 Hz, 1H) 7,17 (t, J=74 Hz, 1H) 7,42 (d, J=2,40 Hz, 1H) 7,51 (d, J=8,00 Hz, 1H) 11,52 (brs, 1H).

B.16. Sự tổng hợp của 6-clo-7-(triflometyl)-1H-indol XI-16:



Bước 1- Sự tổng hợp của (E)-N-(3-clo-2-(triflometyl)phenyl)-2-(hydroxyimino)axetamit XI-16a:

Khuấy dung dịch của cloral hydrat (2,54 g, 15,3 mmol) trong H_2O (30 mL) được thêm Na_2SO_4 (0,87 g, 6,14 mmol) và 3-clo-2-(triflometyl)anilin (2,00 g, 10,2 mmol) sau đó thêm vào $NH_2OH.HCl$ (2,13 g, 30,7 mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 55°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (100 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 40 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký kết hợp (10 đến 20% EtOAc trong hexan) để thu được (E)-N-(3-clo-2-(triflometyl)phenyl)-2-(hydroxyimino)axetamit XI-16a (1,25 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 44%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 265 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 (d, J=7,82 Hz, 1H) 7,61 (s, 1H) 7,62-7,68 (m, 2H) 10,10 (s, 1H) 12,36 (s, 1H).

Bước 2- Sự tổng hợp của 6-clo-7-(triflometyl)indolin-2,3-dion XI-16b:

Khuấy dung dịch của H_2SO_4 (25 mL) được thêm (E)-N-(3-clo-2-(triflometyl)phenyl)-2-(hydroxyimino)axetamit XI-16a (2,50 g, 8,92 mmol) làm xúc tác ở 70°C và hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 90°C trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào đá nghiền (150 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 40 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-clo-7-(triflometyl)indolin-2,3-dion XI-16b (2,31 g thô) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 248 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (d, J=7,82 Hz, 1H) 7,72 (d, J=7,82 Hz, 1H) 11,20 (brs, 1H).

Bước 3- Sự tổng hợp của 6-clo-7-(triflometyl)-1H-indol XI-16:

Khuấy dung dịch của 6-clo-7-(triflometyl)indolin-2,3-dion XI-16b (0,90 g, 3,49 mmol) trong THF (20 mL) được thêm $BH_3.Me_2S$ (2 M, 5,23 mL, 10,5 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Tiến trình phản ứng được

theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng 2N HCl (20 mL), pha loãng với H_2O (60 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 40 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Phản ứng được lặp lại với 0,90 g và Sản phẩm thô từ 2 phản ứng được gộp lại trong DCM (50 mL) và được tinh chế bằng phép sắc ký kết hợp (0 đến 5% EtOAc trong hexan) để thu được 6-clo-7-(triflometyl)-1H-indol XI-16 (0,844 g) dưới dạng chất lỏng màu vàng nhạt.

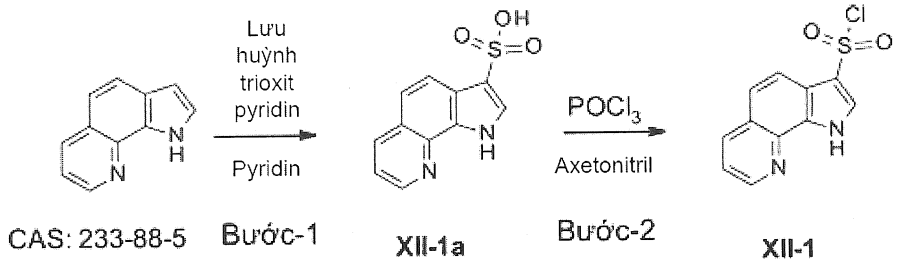
Hiệu suất: 53%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 218 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,64-6,65 (m, 1H) 7,26 (d, J=8,37 Hz, 1H) 7,48-7,50 (m, 1H) 7,85 (d, J=8,37 Hz, 1H) 11,38 (brs, 1 H).

C. Tổng hợp các chất trung gian của công thức XII

C.1. Phương pháp A. Sự tổng hợp của axit 1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonic XII-1



Bước-1: Sự tổng hợp của axit 1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonic XII-1a

Để dung dịch của 1H-pyrol[3,2-H]quinolin (400 mg, 2,3 mmol) trong pyridin (6 mL) ở 0°C, được thêm phức hợp lưu huỳnh trioxit pyridin (1,2 g, 3,5 mmol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được đun nóng ở 120°C dưới sự khuấy trộn trong 2 giờ, làm lạnh đến nhiệt độ phòng và bay hơi đến khô. Chất rắn màu be được hòa tan trong nước và pha nước được rửa bằng cloform (3x). Kết tủa hình thành đứng trong phần nước và được lọc, rửa sạch bằng nước và sấy khô trong chân không ở 35°C để thu được 470 mg axit 1H-pyrol[3,2-H]quinolin-3-sulfonic XII-1a dưới dạng chất rắn màu be.

Hiệu suất: 79%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 249 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 100 %.

Bước-2: Sự tổng hợp của clorua 1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonyl XII-1

Để dung dịch của axit 1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonic XII-1a (855 mg, 3,44 mmol) trong axetonitril (8,5 mL), dưới Agon, làm lạnh đến 0°C, được thêm vào từng giọt photpho oxyclorua (1,06 g, 6,88 mmol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nóng

đến 70°C dưới sự khuấy trộn qua đêm. Sau đó làm lạnh đến nhiệt độ phòng, nước đá được thêm cẩn thận dưới sự khuấy mạnh mẽ. Thu được chất rắn kết tủa và được lọc, rửa sạch bằng nước và sấy khô trong chân không ở 35°C, tạo ra 284 mg clorua 1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonyl XII-1 dưới dạng chất rắn màu be.

Hiệu suất: 27%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 275 $(M+H)^+$, sau khi làm nguội ước số với etylamin trước khi phân tích

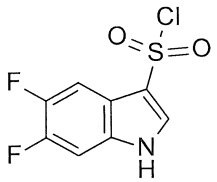
Các chất trung gian sau đây có thể được tổng hợp theo một phương pháp tương tự như Phương pháp A. Khi có sẵn trên thị trường, các nguyên liệu ban đầu được xác định bằng Số Đăng ký CAS của chúng.

Bảng 3:

Số	Chất Indol XI	Điều kiện, thời gian (Bước-1)	Hiệu suất (%)	Điều kiện, thời gian (Bước -2)	Hiệu suất (%)
XII-2	169674-01-5	130°C, 48 giờ	91 (thô)	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	58 (thô)
XII-3	233-34-1	125°C, 5 giờ	64 (thô)	70°C, 1 giờ	60 (thô)
XII-4	17422-33-2	Hồi lưu, 16 giờ	100 (thô)	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 3 giờ	62
XII-5	XI-1	Hồi lưu, 16 giờ	100 (thô)	ACN/sulfolan 1/1, 80°C, 2 giờ	25
XII-6	52415-29-9	Hồi lưu, 48 giờ	76	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	thô
XII-7	55052-27-2	Hồi lưu, 2 giờ	81	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	68
XII-8	120-72-9	Hồi lưu, 2 giờ	84	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	65
XII-9	XI-3	Hồi lưu, 2 giờ	87	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	53
XII-10	129848-59-5	Hồi lưu, 2 giờ	91	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	78
XII-11	15903-94-3	Hồi lưu, 2 giờ	95	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	88

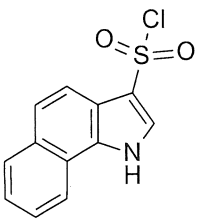
Số	Chất Indol XI	Điều kiện, thời gian (Bước-1)	Hiệu suất (%)	Điều kiện, thời gian (Bước -2)	Hiệu suất (%)
XII-12	199526-97-1	Hồi lưu, 2 giờ	90	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	77
XII-13	399-51-9	Hồi lưu, 2 giờ	88	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	82
XII-14	51417-51-7	Hồi lưu, 2 giờ	93	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	85
XII-15	32996-24-0	Hồi lưu, 2 giờ	94	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	62
XII-16	3420-02-8	Hồi lưu, 2 giờ	92	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	81
XII-17	143468-13-7	Hồi lưu, 2 giờ	86	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	85
XII-18	13544-43-9	Hồi lưu, 2 giờ	thô	ACN/sulfolan 1/1, 70°C, 1 giờ	68

5,6-diflo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-2



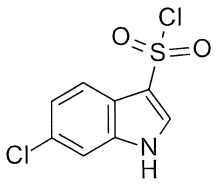
Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 250 $(M-H)^-$

1H-benzo[g]indol-3-sulfonyl clorua XII-3



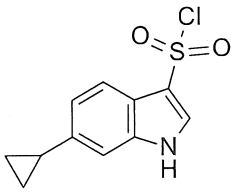
Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 246 $(M-H)^-$

6-clo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-4



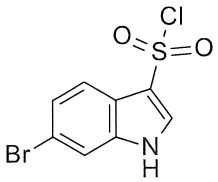
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32 (dd, J=8,56, 1,22 Hz, 1H) 7,71 (s, 1H) 8,03 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,45 (d, J=2,93 Hz, 1H) 12,38 (brs, 1H).

6-xyclopropyl-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-5



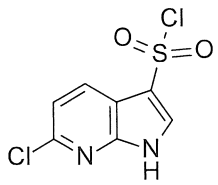
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,71 (m, 2H) 0,92 (m, 2H) 1,96 - 2,01 (m, 1H) 7,27 (brs, 1H) 7,31 (s, 1H) 7,60 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,69 (d, J=8,31 Hz, 1H) 10,85 (brs, 1H).

6-brom-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-6



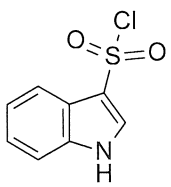
Không định rõ đặc tính.

6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-7



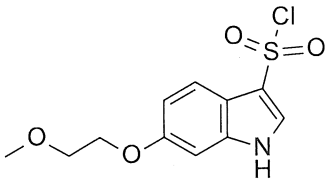
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,88 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-8



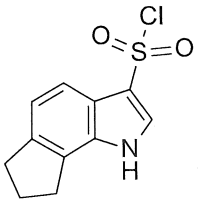
Không định rõ đặc tính.

6-(2-metoxyetoxy)-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-9



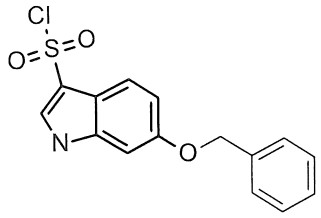
Không định rõ đặc tính.

1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonyl clorua XII-10



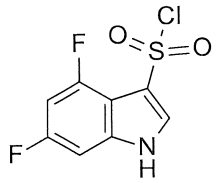
^{1}H NMR (600 MHz, Benzen-d_6) δ:8,05 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 2,71 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,38 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,82-1,85 (m, 2H).

6-benzyloxy-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-11



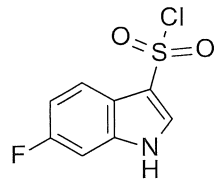
Không định rõ đặc tính.

4,6-diflo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-12



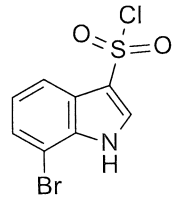
^{1}H NMR (600 MHz, Benzen-d_6) δ: 7,54 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,04 – 6,88 (m, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,46 (s, 1H).

6-flo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-13



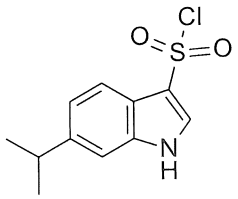
^{1}H NMR (600 MHz, Benzen-d_6) δ: 7,85 (dd, J = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,77 – 6,78 (m, 1H), 6,37 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 6,32 – 6,10 (m, 1H).

7-brom-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-14



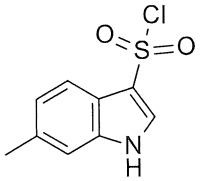
^{1}H NMR (600 MHz, Benzen-d_6) δ: 8,03 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,88 – 6,89 (m, 1H), 6,44 (dd, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H).

6-isopropyl-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-15



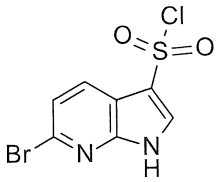
^{1}H NMR (600 MHz, Benzen-d_6) δ: 8,10 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,98 – 6,97 (m, 1H), 6,62 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 2,75 (sept, J = 6,9 Hz, 1H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

6-metyl-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-16



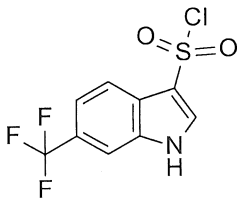
Không định rõ đặc tính.

6-brom-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-17



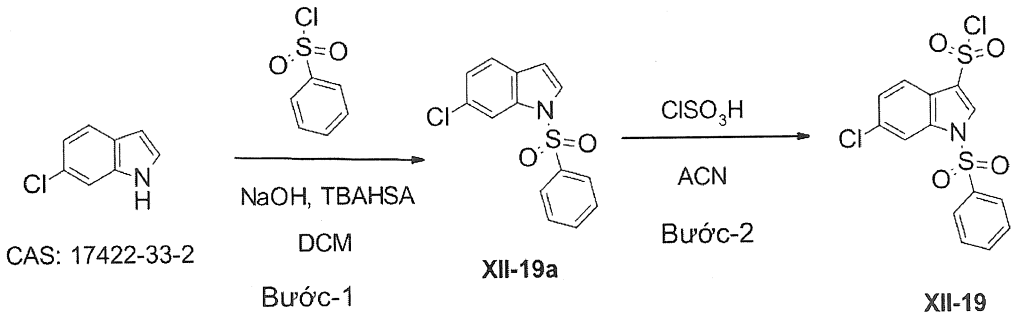
^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,86 (s, 1H, NH), 8,09 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,16 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

6-triflometyl-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-18



Không định rõ đặc tính.

C.2. Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-clo-indol XII-19



Bước-1: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-clo-indol XII-19a

Huyền phù natri hydroxit dạng bột mịn (24,5 g, 613 mmol) trong diclometan (300 mL) được khuấy trong bể nước đá và 6-cloindol (30 g, 197 mmol) được thêm vào một phần sau đó là tetrabutylamoni hydro sulfat (1,75 g, 5,15 mmol). Sau đó benzensulfonyl clorua (2,2 mL, 218 mmol) được thêm từng giọt trong hơn 20 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó nước đá được loại bỏ và hỗn hợp này được khuấy thêm 1 giờ nữa ở nhiệt độ phòng. Khi LC/MS cho thấy phản ứng hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit và sau đó được rửa bằng DCM, dịch lọc kết hợp và nước rửa được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm được nghiền nhỏ trong ete, lọc, rửa bằng một lượng nhỏ ete sau đó hexan và sấy khô, dịch lọc được cô đặc để tạo ra mẫu thứ hai với tổng số 50,54 g 1- (benzensulfonyl) -6-clo-indol XII-19a dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Hiệu suất: 88%.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,04 (dd, J = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,89 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,67–7,54 (m, 2H), 7,53–7,48 (m, 2H), 7,48–7,42 (m, 1H), 7,23 (dd, J = 8,4, 1,9 Hz, 1H), 6,65 (dd, J = 3,7, 0,9 Hz, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-clo-indol-3-sulfonyl clorua XII-19

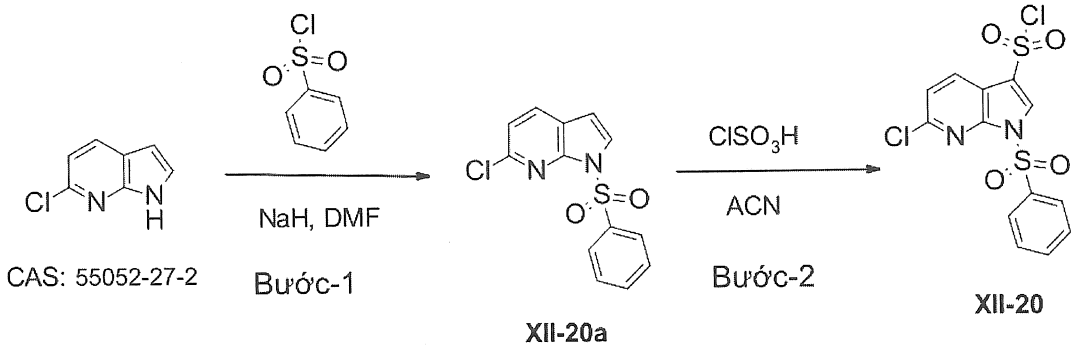
Dung dịch 1-(benzensulfonyl)-6-clo-indol XII-19a (50 g, 171,4 mmol) trong axetonitril (500 mL) được khuấy trong nước đá và axit closulfonic (100,8 g, 856,8 mmol) được thêm vào từng giọt 20 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 ngày ở

nhiệt độ phòng. Sau đó được rót từ từ cùng với khuấy vào nước đá (2,2L) trong 20 phút, được lọc, rửa nhiều lần bằng nước và sấy khô bằng cách hút để tạo ra 63,77g 1-(benzensulfonyl)-6-clo-indol-3-sulfonyl clorua XII-19 dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Hiệu suất: 95%.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,36 (s, 1H), 8,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79–7,70 (m, 1H), 7,68–7,59 (m, 2H), 7,47 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H).

C.3. Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-clo-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-20



Bước-1: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-clo-pyrol[2,3-b]pyridin XII-20a

Để dung dịch của 6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (1,37 g, 8,97 mmol) trong DMF (100 mL), natri hyđrua (60 % trong hydrocacbon có nguồn gốc tử dầu thô, 1 g, 41 mmol) được thêm vào. Dung dịch được khuấy trong 30 phút được phép làm nóng từ 0°C đến nhiệt độ phòng. Sau đó, benzensulfonic axit clorua (1,5 mL, 11,8 mmol) được thêm vào từng giọt. Huyền phù được khuấy 3 giờ ở nhiệt độ phòng và thủy phân bằng nước đá. Chất rắn thu được được lọc ra dưới áp suất giảm, rửa kỹ bằng nước (75 mL) và cuối cùng bằng ete dầu mỏ (15 mL). Nguyên liệu thu được được sấy khô ở 60 °C và được tinh chế bằng phép sắc ký cột (rửa giải: diclometan tinh khiết) thu được 856 mg 1-(benzensulfonyl)-6-clo-pyrol[2,3-b]pyridin XII-20a dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hiệu suất: 32%

Bước-2: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-clo-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-20

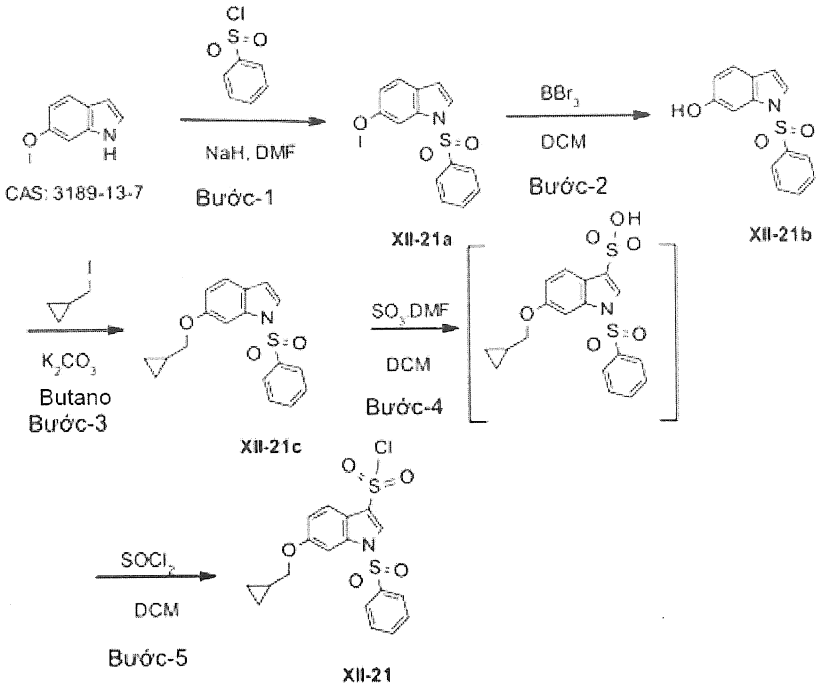
Thu được 1-(benzensulfonyl)-6-clo-pyrol[2,3-b]pyridin XII-20a (150 mg, 0,51 mmol) được hòa tan trong axetonitril (5 mL) và được xử lý bằng axit closulfonic (2 mL, 2,91 mmol) từng giọt. Hỗn hợp được hồi lưu trong 3 giờ, làm nguội đến nhiệt độ phòng, thủy phân bằng nước đá (50 mL) và trung hòa bằng dung dịch natri hydro cacbonat bão

hòa. Sản phẩm thô được chiết xuất bằng diclometan (3 lần, mỗi lần 50 mL). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô đặc. Nguyên liệu thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột (rửa giải: diclometan tinh khiết) thu được 163 mg 1-(benzensulfonyl)-6-clo-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-20 dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hiệu suất: 81%

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,48 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 8,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,41 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

C.4. Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-(xyclopropylmetoxy)indol-3-sulfonyl clorua XII-21



Bước-1: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-metoxy-indol XII-21a

Để dung dịch của 6-metoxyindol (2,5 g, 17 mmol) trong DMF (50 mL), natri hyđrua (60 % trong parafin, 1,7 g, 71 mmol) được thêm vào ở 0°C. Huyền phù được khuấy trong 30 phút sau đó được làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau đó, dung dịch được xử lý bằng benzensulfonyl clorua (2,8 mL, 3,70 g, 22 mmol) nhỏ từng giọt dưới sự khuấy trộn. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ, nước đá được thêm vào hỗn hợp phản ứng dưới sự khuấy mạnh mẽ. Kết tủa thu được được lọc ra dưới áp suất giảm, rửa kỹ bằng nước (100 mL) và sau đó bằng ete dầu mỏ (10 mL). Sau đó sấy khô ở 60°C, 1-(benzensulfonyl)-6-metoxy-indol XII-21a thu được chất rắn dưới dạng không màu (3,2 g).

Hiệu suất: 65%

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,87-7,81 (m, 2H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,45-7,39 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 8,6/2,3 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 3,7/0,9 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)indol-6-ol XII-21b

Để dung dịch của 1-(benzensulfonyl)-6-metoxyindol XII-21a (1 g, 3,5 mmol) trong diclometan (30 mL), boron tribromua (2,18 g, 0,83 mL, 8,7 mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Sau 30 phút khuấy ở nhiệt độ phòng không còn vật chất bắt đầu có thể được phát hiện (kiểm soát TLC, rửa giải: diclometan tinh khiết). Hỗn hợp phản ứng được thủy phân bằng cách thêm dung dịch $NaHCO_3$- bão hòa (70 mL). Nước (50 mL) được thêm vào và pha nước được chiết bằng diclometan (ba lần, mỗi lần 75 mL). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên gel silic đioxit 60 (rửa giải: diclometan) hiệu xuất thu được 600 mg 1-(benzensulfonyl)indol-6-ol XII-21b dưới dạng chất rắn không màu.

Hiệu suất: 63%

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 9,58 (s, 1H, OH), 7,93 – 7,85 (m, 2H), 7,74 – 7,65 (m, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 2H), 7,54 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,39 – 7,29 (m, 2H), 6,81 – 6,62 (m, 2H).

Bước-3: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-(xyclopropylmetoxy)indol XII-21c

Hỗn hợp của 1-(benzensulfonyl)indol-6-ol XII-21b (273 mg, 1,0 mmol), xyclopropylmetyl Iođua (224 mg, 1,22 mmol) và kali cacbonat (276 mg, 2,0 mmol) trong butanon được đun nóng ở 80°C trong 16 giờ. Sau đó, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được xử lý bằng nước (50 mL) và etyl axetat (50 mL). Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết xuất hai lần với etyl axetat (50 mL each). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO4, được lọc và bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên gel silic đioxit 60 (rửa giải: diclometan tinh khiết) kết quả thu được (269 mg) 1-(benzensulfonyl)-6-(xyclopropylmetoxy)indol XII-21c dưới dạng chất rắn không màu.

Hiệu suất: 82%

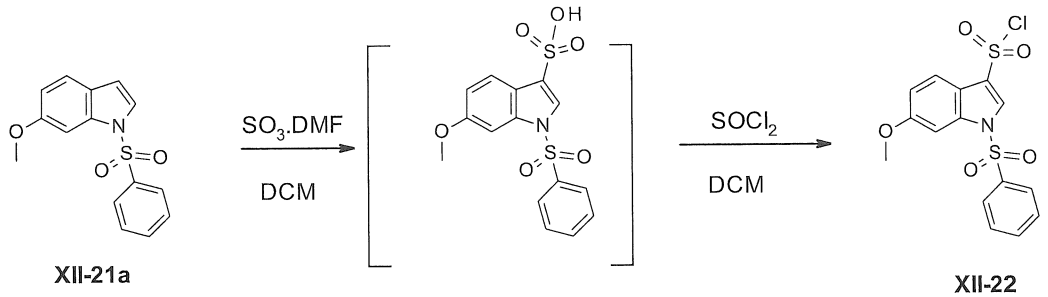
Bước-4 và 5: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-(xyclopropylmetoxy)indol-3-

sulfonyl clorua XII-21

Để dung dịch của 1-(benzensulfonyl)-6-(xyclopropylmetoxy)indol XII-21c (130 mg, 0,39 mmol) trong diclometan (2 mL) được thêm phức hợp-SO_3·DMF (75 mg, 0,49 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, thionyl clorua (0,04 mL, 66 mg, 0,55 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 20 giờ, dung môi đã bay hơi và cặn dầu được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên gel silic đioxit 60 (rửa giải: diclometan tinh khiết) kết quả thu được 160 mg 1-(benzensulfonyl)-6-(xyclopropylmetoxy)indol-3-sulfonyl clorua XII-21 dưới dạng chất rắn không màu. Sản phẩm không định rõ thêm đặc tính nhưng được sử dụng trực tiếp cho các lần tiếp theo.

Hiệu suất: 95%

C.5. Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-metoxy-indol-3-sulfonyl clorua XII-22



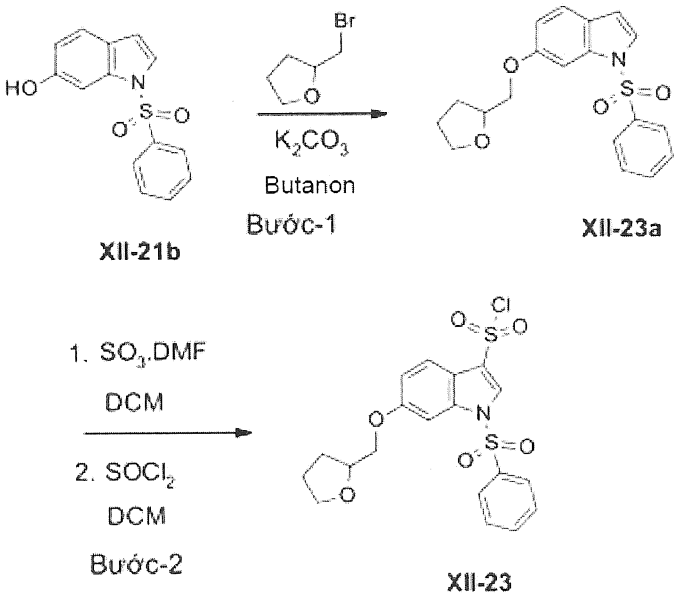
XII-21a XII-22

Để dung dịch của 1-(benzensulfonyl)-6-metoxyindol XII-21a (500 mg, 1,74 mmol) trong diclometan (15 mL) đã xử lí bằng phức hợp SO_3·DMF (1,2 g, 7,8 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ (kiểm soát TLC). Axit indolsulfonic trung gian dự kiến không được tách ra. Sau đó, thionyl clorua (1 mL, 14 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được thủy phân bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) và được chiết bằng diclometan (3 lần, mỗi lần 50 mL). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và cô đặc bằng cách bay hơi chân không. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột (gel silic đioxit 60, rửa giải, diclometan/dầu mỏ ete= 1:1) thu được 1-(benzensulfonyl)-6-metoxy-indol-3-sulfonyl clorua XII-22 dưới dạng chất rắn không màu (504 mg).

Hiệu suất: 75%

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,23 (s, 1H), 8,00 – 7,93 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,59 – 7,53 (m, 2H), 7,47 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

C.6. Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)indol-3-sulfonyl clorua XII-23



Bước-1: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)indol XII-21a

Hỗn hợp của 1-(benzensulfonyl)indol-6-ol XII-21b (273 mg, 1,0 mmol), 2-brommetyltetrahydrofuran (330 mg, 2,0 mmol) và K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol) trong butanon được đun nóng ở 85 °C trong 3 ngày. Sau đó, dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và cặn được xử lý bằng nước (50 mL) và etyl axetat (50 mL). Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết xuất hai lần bằng etyl axetat (mỗi lần 50 mL). Các chất chiết xuất hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên gel silic đioxit 60 (rửa giải: diclometan tinh khiết) kết quả thu được 1-(benzensulfonyl)-6-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)indol XII-23a dưới dạng chất rắn không màu (214 mg).

Hiệu suất: 60%

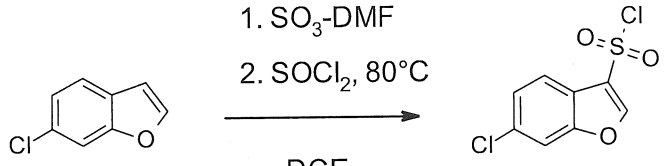
Bước-2: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)indol-3-sulfonyl clorua XII-23

Để dung dịch của 1-(benzensulfonyl)-6-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)indol XII-23a (100 mg, 0,28 mmol) trong diclometan (2 mL) được thêm phức SO_3·DMF (52 mg, 0,34 mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, thionyl clorua (0,1 mL, 81 mg, 1,4 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng thêm 16 giờ dung môi đã bay hơi và cặn dầu được tinh chế bằng phép sắc ký cột trên gel silic đioxit 60 (rửa giải: diclometan tinh khiết) kết quả thu được 64 mg 1-(benzensulfonyl)-6-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)indol-3-sulfonyl clorua XII-23 dưới dạng chất rắn không màu. Sản phẩm

không định rõ thêm đặc tính nhưng được sử dụng trực tiếp cho các lần tiếp theo.

Hiệu suất: 50%

C.7. Sự tổng hợp của 6-clobenzofuran-3-sulfonyl clorua XII-24:

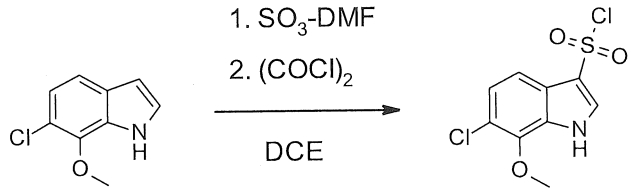


XI-2 **XII-24**

Để dung dịch của SO_3-DMF (0,78 g, 4,90 mmol) trong 1,2-dicloetan (10 mL) được thêm 6-clobenzofuran XI-2 (0,50 g, 3,27 mmol) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C sau đó thêm $SOCl_2$ (0,52 mL, 7,16 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 80°C trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để thu được 6-clobenzofuran-3-sulfonyl clorua XII-24 (0,48 g) dưới dạng bán rắn màu đỏ. Sản phẩm được xác nhận chỉ bằng phân tích TLC.

Hiệu suất: 60%

C.8. Sự tổng hợp của 6-clo-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-25:



XI-4 **XII-25**

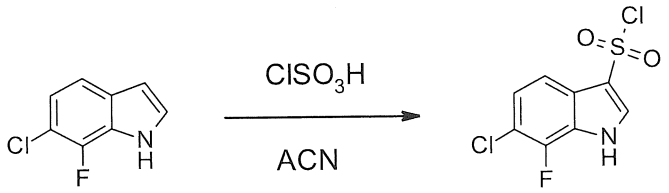
Để dung dịch của 6-clo-7-metoxy-1H-indol XI-4 (0,10 g, 0,55 mmol) trong DCE (5 mL) được thêm SO_3-DMF (0,12 g, 0,82 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng H_2O (15 mL) và được rửa bằng DCM (2 × 10 mL). Lớp dung dịch nước được cô đặc trong chân không. Dầu thô thu được được hòa tan trong DCE (5 mL) sau đó thêm oxalyl clorua (0,23 mL, 2,76 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút và ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không để thu được 6-clo-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-25 (0,31 g thô) dưới dạng dầu nâu.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,88 (s, 3H) 7,02 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,33 (d,

J=2,40 Hz, 1H) 7,48 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,95 (s, 1H).

C.9. Sự tổng hợp của 6-clo-7-flo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-26:



XI-5 **XII-26**

Để dung dịch của 6-clo-7-flo-1H-indol **XI-5** (0,2 g, 0,78 mmol) trong CH_3CN (5 mL) được thêm $ClSO_3H$ (1 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (100 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 150 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 và cô đặc trong chân không để thu được 6-clo-7-flo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-26 (0,2 g) dưới dạng chất rắn màu nâu.

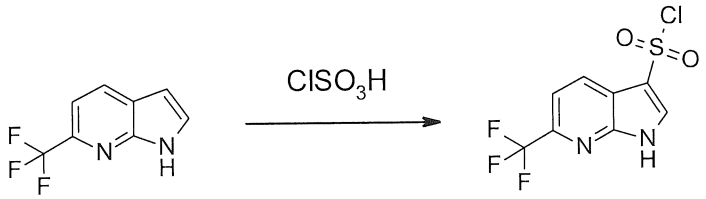
Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 87%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 248,00 $(M+H)^+$(axit sulfonic tương ứng), độ tinh khiết 89 %.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,08-7,12 (m, 1H) 7,41 - 7,44 (m, 1H) 7,53 (d, J=8,31 Hz, 1H) 11,83 (brs,1H).

C.10. Sự tổng hợp của 6-(triflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-27:



XI-6 **XII-27**

Để 6-(triflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin XI-6 (0,45 g, 2,16 mmol) được thêm vào từng giọt $ClSO_3H$ (4,50 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá và chiết xuất bằng EtOAc (60 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được

6-(triflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-27 (0,41 g) dưới dạng bán rắn màu nâu.

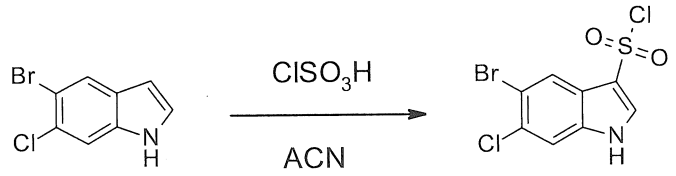
Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 58%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 285 $(M+H)^+$, 83 % purity.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,56 (d, J=7,83 Hz, 1H) 7,71 (s, 1H) 8,29 (d, J=8,31 Hz, 1H) 12,12 (brs, 1H).

C.11. Sự tổng hợp của 5-brom-6-clo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-28:



CAS: 122531-09-3 **XII-28**

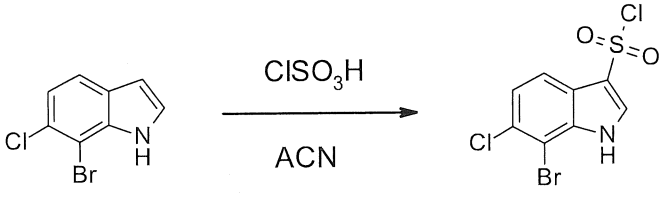
Để dung dịch của 5-brom-6-clo-1H-indol (2,00 g, 8,68 mmol) trong CH_3CN (50 mL) được thêm $ClSO_3H$ (10,1 g, 86,8 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước đá H_2O (100 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 5-brom-6-clo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-28 (2,50 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 88%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,91 (s, 1H) 8,44 (s, 1H) 8,49 (d, J=2,80 Hz, 1H) 12,89 (brs, 1H).

C.12. Sự tổng hợp của 7-brom-6-clo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-29:



XI-7 **XII-29**

Để dung dịch của 7-brom-6-clo-1H-indol XI-7 (1,50 g, 6,26 mmol) trong CH_3CN

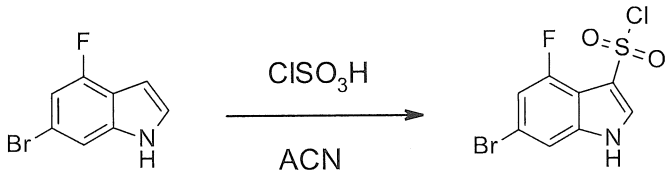
(30 mL) được thêm $ClSO_3H$ (2 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (50 mL) và H2O (100 mL) và lớp dung dịch nước được chiết xuất bằng EtOAc (300 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng cách rửa bằng pentan (10 mL) để thu được 7-brom-6-clo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-29 (1,40 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 67%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 308,00 $(M-H)^-$(axit sulfonic tương ứng), độ tinh khiết 98 %.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,39 (d, J=2,93 Hz, 1H) 7,73 (d, J=8,31 Hz, 1H) 11,46 (brs, 1H).

C.13. Sự tổng hợp của 6-brom-4-flo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-30:



CAS: 885520-59-2 **XII-30**

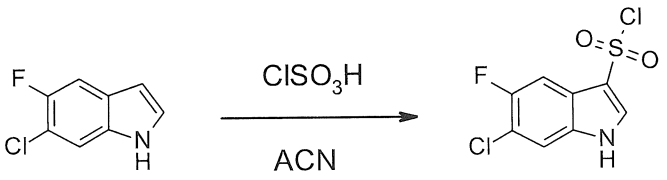
Để dung dịch của 6-brom-4-flo-1H-indol (0,25 g, 1,17 mmol) trong CH_3CN (5 mL) được thêm $ClSO_3H$ (0,40 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Phản ứng được lặp lại trên khối lượng 0,25 g và hỗn hợp thô gồm 2 phản ứng được ghép lại. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước đá H_2O (100 mL) và chiết xuất bằng EtOAc (300 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-brom-4-flo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-30 (0,255 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 22%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 294,00 $(M+H)^+$(axit sulfonic tương ứng), độ tinh khiết 62 %.

C.14. Sự tổng hợp của 6-clo-5-flo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-31:



CAS: 122509-72-2 **XII-31**

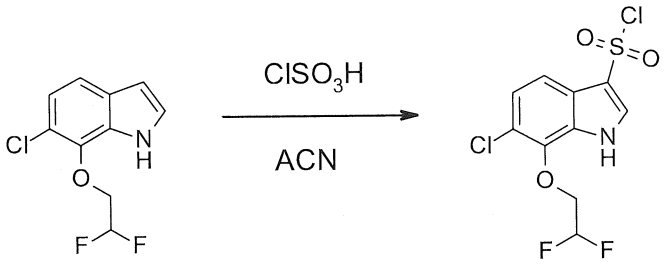
Để dung dịch của 6-clo-5-flo-1H-indol (0,50 g, 2,95 mmol) trong CH_3CN (5 mL) được thêm $ClSO_3H$ (0,5 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước đá H_2O (20 mL), lọc, rửa bằng H_2O (25 mL) và sấy khô trong chân không để thu được 6-clo-5-flo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-31 (0,33 g) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 42%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,49 (d, J=2,45 Hz, 1H) 7,52-7,57 (m, 2H) 11,33 (brs, 1H).

C.15. Sự tổng hợp của 6-clo-7-(2,2-difloetoxy)-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-32:



XI-8 **XII-32**

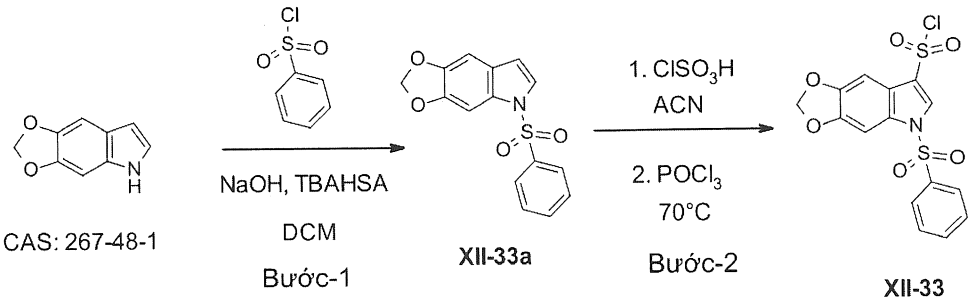
Để dung dịch của 6-clo-7-(2,2-difloetoxy)-1H-indol XI-8 (0,07 g, 0,30 mmol) trong CH_3CN (3 mL) được thêm $ClSO_3H$ (0,30 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào đá lạnh H_2O (20 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (15 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-clo-7-(2,2-difloetoxy)-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-32 (0,09 g) dưới dạng chất bán rắn màu nâu nhạt.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 90%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,31-4,46 (m, 2 H) 6,30 - 6,57 (m, 1 H) 7,03-7,05 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,38 (s, 1 H) 7,78-7,80 (d, J=8,0 Hz,1 H) 11,38 (br s, 1 H).

C.16. Sự tổng hợp của 5-(benzensulfonyl)-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonyl clorua XII-33



Bước-1: Sự tổng hợp của 5-(benzensulfonyl)-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol XII-33a

Huyền phù natri hydroxit (0,3 g, 7,5 mmol) trong diclometan (7 mL) được khuấy trong nước đá và 5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol (0,5 g, 3 mmol) được thêm vào sau đó là tetrabutylamoni hydro sulfat (0,3 g, 0,08 mmol). Sau đó benzensulfonyl clorua (0,5 mL, 4 mmol) được thêm vào từng giọt. Nước đá sau đó được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Khi LC/MS cho thấy phản ứng hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá và được chiết xuất bằng DCM (3 lần), các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$ và bay hơi đến khô. Sản phẩm được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng hỗn hợp DCM và heptan) để thu được 0,9 g 5-(benzensulfonyl)-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol XII-33a dưới dạng chất rắn.

Hiệu suất: 100%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 300 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 100 %.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98-7,58 (m, 6H), 7,44 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,04 (s, 2H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 5-(benzensulfonyl)-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonyl clorua XII-33

Để dung dịch của 5-(benzensulfonyl)-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol XII-33a (0,4 g, 1 mmol) trong axetonitril (4 mL) được khuấy trong bể nước đá và axit closulfonic (90 µL, 1,31 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau đó, phosphorous oxyclorua (0,5 mL, 5 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 70°C qua đêm. Sau đó được rót cùng với khuấy vào nước đá, chiết xuất hai lần bằng cloform, làm khô trên $MgSO_4$ và bay hơi để thu được 0,25g 5-

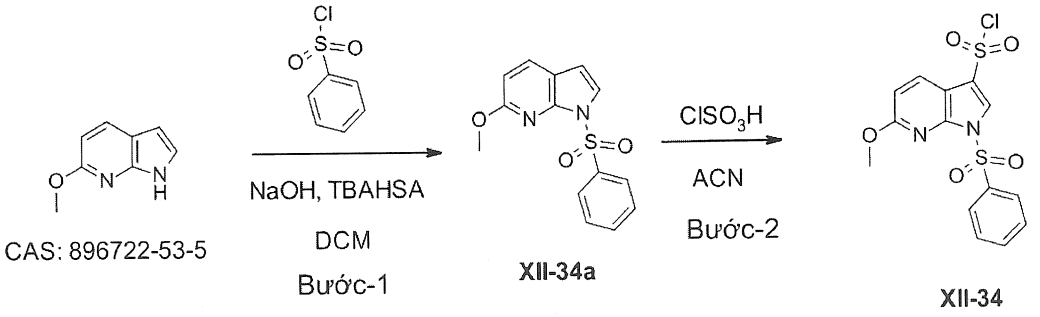
(benzensulfonyl)-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonyl clorua XII-33 dưới dạng chất rắn.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 62%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 398 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 100 %.

C.17. Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-metoxy-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-34



Bước-1: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-metoxy-pyrol[2,3-b]pyridin XII-34a

Huyền phù natri hydroxit (0,3 g, 7,5 mmol) trong diclometan (6 mL) được khuấy trong bể nước đá và 6-metoxy-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (0,45 g, 3 mmol) được thêm vào sau đó là tetrabutylamoni hydro sulfat (0,3 g, 0,08 mmol). Sau đó benzensulfonyl clorua (0,6 mL, 5 mmol) được thêm vào từng giọt. Nước đá sau đó được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Khi LC/MS cho thấy phản ứng hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá và được chiết xuất bằng DCM (3 lần), các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$ và bay hơi đến khô để thu được 0,88 g của 1-(benzensulfonyl)-6-metoxy-pyrol[2,3-b]pyridin XII-34a dưới dạng chất rắn.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 100%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 289 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 94%.

Bước-2: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-metoxy-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-34

Để dung dịch của 1-(benzensulfonyl)-6-metoxy-pyrol[2,3-b]pyridin XII-34a (0,88 g, 3,1 mmol) trong axetonitril (3 mL) được khuấy trong bể nước đá và axit closulfonic (1,5 mL, 22 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở 75°C. Sau

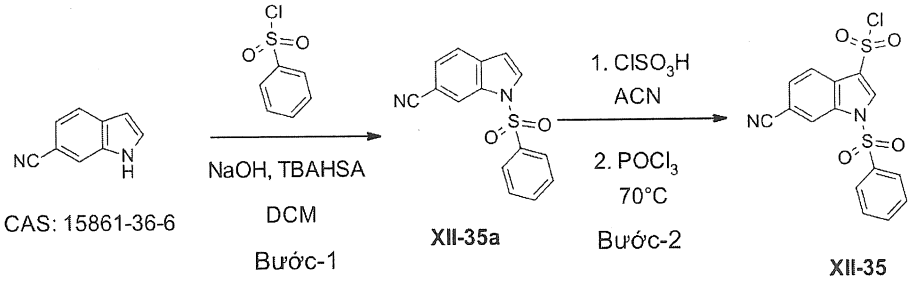
đó, nó được rót cùng với khuấy vào nước đá, chiết xuất hai lần bằng cloform, làm khô trên $MgSO_4$ và bay hơi để thu được 0,5g 1-(benzensulfonyl)-6-metoxy-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-34 dưới dạng chất rắn.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 40%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 394 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 95%.

C.18. Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-xyano-indol-3-sulfonyl clorua XII-35



Bước-1: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-xyano-indol XII-35a

Huyền phù natri hydroxit (0,21 g, 5,25 mmol) trong diclometan (6 mL) được khuấy trong bể nước đá và 1H-indol-6-cacbonitril (0,3 g, 2 mmol) được thêm vào sau đó là tetrabutylamoni hydro sulfat (0,2 g, 0,06 mmol). Sau đó benzensulfonyl clorua (0,33 mL, 2,6 mmol) được thêm vào từng giọt. Nước đá sau đó được loại bỏ và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Khi LC/MS cho thấy phản ứng hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá và được chiết xuất bằng DCM (3 lần), các pha hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$ và bay hơi đến khô. Sản phẩm được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (rửa giải bằng hỗn hợp của DCM và heptan) để thu được 0,58 g 1-(benzensulfonyl)-6-xyano-indol XII-35a dưới dạng chất rắn.

Hiệu suất: 100%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 281 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,14-8,11 (m, 3H), 7,84-7,61 (m, 5H), 6,94 (s, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-xyano-indol-3-sulfonyl clorua XII-35

Để dung dịch của 1-(benzensulfonyl)-6-xyano-indol XII-35a (0,3 g, 1 mmol) trong axetonitril (2 mL) được khuấy trong bể nước đá và axit closulfonic (140 µL, 2 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Tiếp

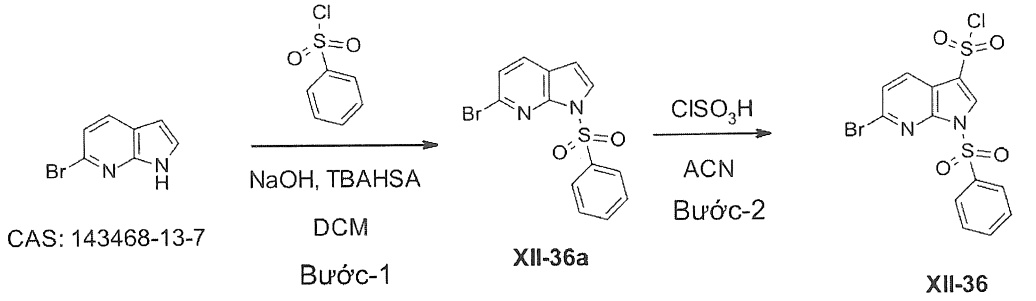
theo, phosphorous oxyclorua (0,42 mL, 4,5 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 70°C qua đêm. Sau đó được rót cùng với khuấy vào nước đá, chiết xuất hai lần bằng cloform, làm khô trên $MgSO_4$ và bay hơi để thu được 0,42g 1-(benzensulfonyl)-6-xyano-indol-3-sulfonyl clorua XII-35 dưới dạng chất rắn.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 100%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 379 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 100 %.

C.19. Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-brom-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-36



Bước-1: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-brom-pyrol[2,3-b]pyridin XII-36a

Huyền phù natri hydroxit dạng bột mịn (6,3 g, 160 mmol) trong diclometan (100 mL) được khuấy trong bể nước đá và 6-brom-pyrol[2,3-b]pyridin (10 g, 50,7 mmol) được thêm vào một phần sau đó là tetrabutylamoni hydro sulfat (0,45 g, 1,3 mmol). Sau đó benzensulfonyl clorua (7,2 mL, 56 mmol) được thêm vào từng giọt trong hơn 10 phút và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Khi LC/MS cho thấy phản ứng hoàn tất, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit và sau đó được rửa bằng DCM, dịch lọc kết hợp và nước rửa được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm được nghiền nhỏ trong ete, được lọc, rửa bằng một lượng nhỏ ete sau đó hexan và sấy khô, dịch lọc được cô đặc để tạo ra mẫu thứ hai với tổng khối lượng 16,8 g 1-(benzensulfonyl)-6-brom-pyrol[2,3-b]pyridin XII-36a dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Hiệu suất: 98%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 337 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 90%.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,77 – 7,59 (m, 3H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 4,0 Hz, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-brom-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-36

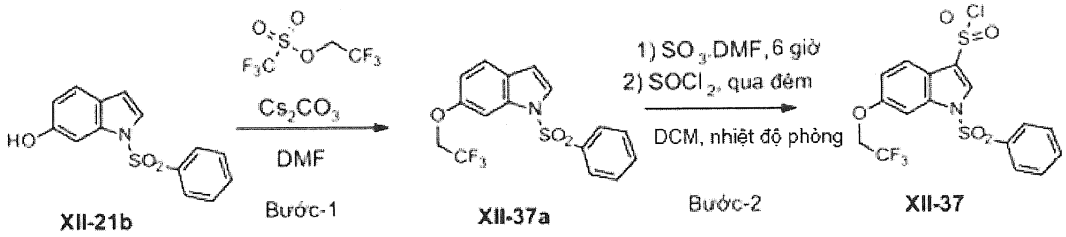
Để dung dịch của 1-(benzensulfonyl)-6-brom-pyrol[2,3-b]pyridin XII-36a (5 g, 14,8 mmol) trong axetonitril (50 mL) được khuấy trong bể nước đá và axit closulfonic (1,5 mL, 22 mmol) được thêm vào từng giọt trong hơn 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1giờ cho phép nhiệt độ tăng từ từ, sau đó được khuấy qua đêm ở 60°C. Sau đó nó được rót cùng với khuấy vào nước đá, khuấy trong 20 phút, chiết xuất hai lần bằng etyl axetat. Dịch chiết được rửa bằng nước, dung dịch natri bicacbonat bão hòa, làm khô trên $MgSO_4$ và bay hơi để thu được 4,23 g 1-(benzensulfonyl)-6-brom-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-36 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 65%.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,51 (s, 1H), 8,38 (q, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 (t, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 – 7,72 (m, 1H), 7,70 – 7,62 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

C.20. Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)indol-3-sulfonyl clorua XII-37



Bước-1: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)indol XII-37a:

Chất indol XII-21b (500 mg, 1,8 mmol) và xesi cacbonat (1,19 g, 3,6 mmol) được đặt trong 7 mL của DMF. Sau đó 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (637 mg, 2,7 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, nước được thêm vào sản phẩm kết tủa mà được lọc để thu được 1-(benzensulfonyl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)indol XII-37a dưới dạng chất rắn không màu (630 mg).

Hiệu suất: 97%

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7,84 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,63 – 7,51 (m, 2H), 7,50 – 7,39 (m, 4H), 6,93 – 6,88 (m, 1H), 6,59 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 8,0 Hz, 2H).

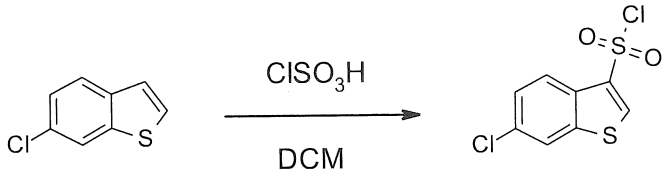
Bước-2: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)indol-3-sulfonyl clorua XII-37:

Để dung dịch của 1-(benzensulfonyl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)indol **XII-37a** (600 mg, 1,689 mmol) trong diclometan (10 Ml) đã xử lí bằng phức hợp SO3·DMF (517 mg; 3,377 mmol) và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ cho đến khi tất cả các chất ban đầu được tan hết (kiểm soát TLC). Sau đó, thionyl clorua (1 Ml; 13,78 mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp thu được được làm nguội bằng $NaHCO_3$ bão hòa và được chiết xuất hai lần bằng diclometan. Pha hữu cơ được làm bay hơi đến khô và được tinh chế bằng phép sắc ký cột (gel silic đioxit 60, rửa giải, diclometan/ete dầu mỏ = 1:1) để tạo thành 1-(benzensulfonyl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)indol -3-sulfonyl clorua XII-37 (306 mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hiệu suất: 40%

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8,28 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,74 – 7,53 (m, 5H), 7,11 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H) 4,44 (q, J = 7,9 Hz, 2H).

C21. Sự tổng hợp của 6-clobenzothiophen-3-sulfonyl clorua XII-38:



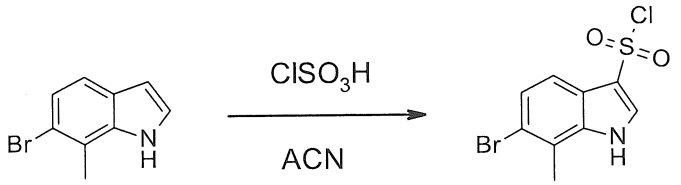
XI-9 **XII-38**

Để dung dịch của 6-clobenzothiophen XI-9 (0,30 g, 1,77 mmol) trong DCM (15 mL) được thêm $ClSO_3H$ (0,36 mL, 5,33 mmol) ở 0°C và và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 5 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng H_2O đá lạnh (50 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 x 50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-clobenzothiophen-3-sulfonyl clorua XII-38 (0,31 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 65%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,42-7,44 (m, 1H) 7,81 (s, 1H) 8,05 – 8,15 (m, 2H).

C.22. Sự tổng hợp của 6-brom-7-metyl-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-39:



CAS: 1000343-89-4 **XII-39**

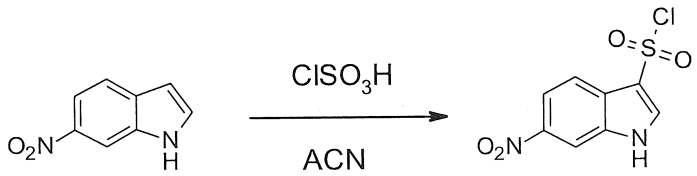
Để dung dịch của 6-brom-7-metyl-1H-indol (0,12 g, 0,55 mmol) trong ACN (1,8 mL) được thêm $ClSO_3H$ (0,15 mL, 2,21 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng H_2O và được chiết xuất bằng $CHCl_3$ (3 x). Các lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên $MgSO_4$ khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-brom-7-metyl-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-39 (0,11 g) dưới dạng chất rắn màu be.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 63%

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 315 $(M-H)^-$, sau khi làm nguội aliquot bằng etylamin trước khi phân tích.

C.23. Sự tổng hợp của 6-nitro-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-40:



CAS: 4769-96-4 **XII-40**

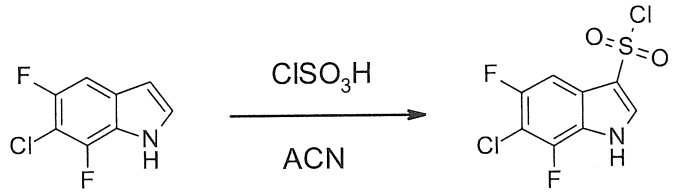
Để dung dịch của 6-nitro-1H-indol (2 g, 12,3 mmol) trong CH_3CN (30 mL) được thêm $ClSO_3H$ (4 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước đá H_2O (150 mL), được lọc và rửa bằng H_2O (10 mL). Sản phẩm thô thu được sấy khô trong chân không để thu được 6-nitro-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-40 (2,10 g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 64%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,78 (s, 1H) 7,92 (brs, 2H) 8,31 (s, 1H) 11,82 (brs, 1H).

C.24. Sự tổng hợp của 6-clo-5,7-diflo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-41:



XI-10 **XII-41**

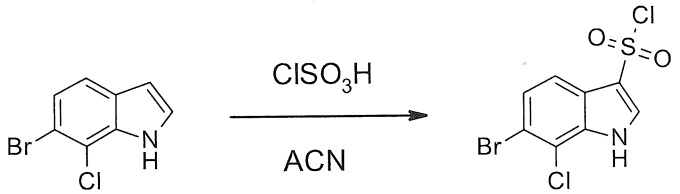
Để dung dịch của 6-clo-5,7-diflo-1H-indol XI-10 (700 mg, 3,6 mmol) trong CH_3CN (15 mL) được thêm $ClSO_3H$ (0,8 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước (50 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (100 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-clo-5,7-diflo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-41 (705 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 64%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 266 $(M-H)^-$(axit sulfonic tương ứng), độ tinh khiết 93%.

C.25. Sự tổng hợp của 6-brom-7-clo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-42:



XI-11 **XII-42**

Để dung dịch của 6-brom-7-clo-1H-indol XI-11 (145 mg, 0,6 mmol) trong CH_3CN (3 mL) được thêm $ClSO_3H$ (0,15 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào đá nghiền (20 mL) và chất rắn được tạo thành được lọc và sấy khô để thu được 6-brom-7-clo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-42 (90 mg) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

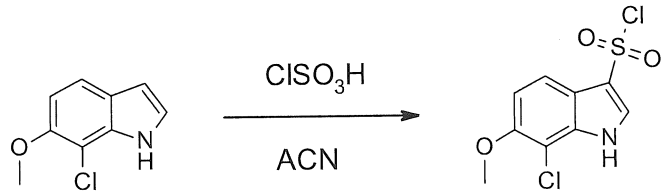
Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 44%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 308 $(M-H)^-$(axit sulfonic tương ứng), độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32-7,37 (m, 2H) 7,64 (d, J=8,8 Hz,1 H) 11,58 (s, 1 H).

C.26. Sự tổng hợp của 7-clo-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-43:



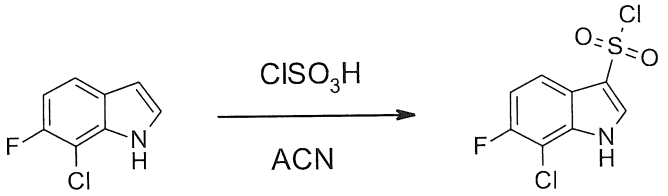
XI-12 **XII-43**

Để dung dịch của 7-clo-6-metoxy-1H-indol XI-12 (600 mg, 3,22 mmol) trong axetonitril (15 mL). Axit closulfonic (0,6 mL) được thêm vào từng giọt ở -5 đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiến trình phản ứng được theo dõi bởi TLC. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá (15 mL) chiết xuất bằng EtOAc (3x15 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối (15 mL), Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan (1,00 g) và cô đặc trong chân không. Hợp chất thô được giã thành bột với n-pentan (15 mL) để thu được 7-clo-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-43 (530 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 58%

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,86 (s, 3H) 6,97 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=2,45 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 11,19 (br s, 1 H)

C.27. Sự tổng hợp của 7-clo-6-flo-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-4:



XI-13 **XII-44**

Để dung dịch của 7-clo-6-flo-1H-indol XI-13 (400 mg, 2,08 mmol) trong axetonitril (8 mL) ở 0°C được thêm từ từ $ClSO_3H$ (0,345 mL, 5,19 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ và sau đó ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước đá (50 mL). Lớp dung dịch nước được chiết xuất bằng etyl axetat (2 x 25 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan, lọc và cô đặc để thu được 7-clo-6-flo-

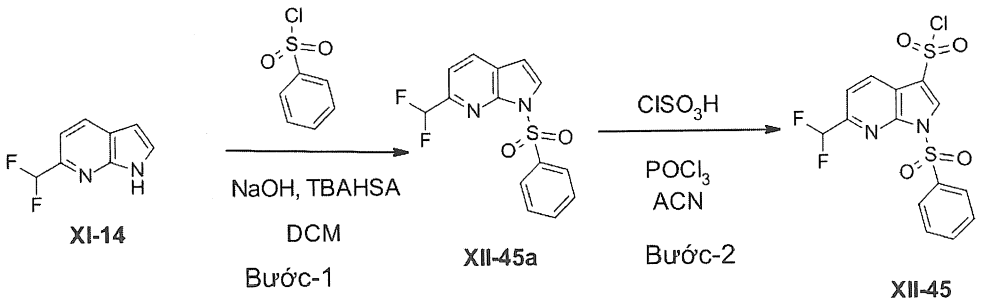
1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-44 (430 mg) dưới dạng chất bán rắn màu nâu.

Sản phẩm thô được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 62%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,07 (t, J=9,29 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=2,45 Hz, 1 H) 7,67-7,70 (m, 1 H) 11,60 (br s, 1 H).

C.28. Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-(diflometyl)pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-45



Bước-1: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-(diflometyl)pyrol[2,3-b]pyridin XII-45a

Huyền phù natri hydroxit (76 mg, 1,88 mmol) trong diclometan (1 mL) được khuấy trong bể nước đá và 6-(diflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin XI-14 (125 mg, 0,74 mmol) được thêm vào sau đó là tetrabutylamoni hydro sulfat (7,5 g, 0,022 mmol). Sau đó benzensulfonyl clorua (105 µL, 0,81 mmol) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được lọc qua miếng xelit và sau đó được rửa bằng DCM, kết hợp dịch lọc và nước rửa được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột (SiO_2, rửa giải bằng diclometan) để thu được 1-(benzensulfonyl)-6-(diflometyl)pyrol[2,3-b]pyridin XII-45a (200mg) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Hiệu suất: 70%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 309 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 100 %.

Bước-2: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-6-(diflometyl)pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonyl clorua XII-45

Để dung dịch của 1-(benzensulfonyl)-6-(diflometyl)pyrol[2,3-b]pyridin XII-45a (76 mg, 0,24 mmol) trong axetonitril (10 mL) được khuấy trong bể nước đá và axit closulfonic (54 µL, 0,78 mmol) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 4 ngày ở 50°C. Sau đó, phosphorous oxyclorua (100 µL, 1,06 mmol) được

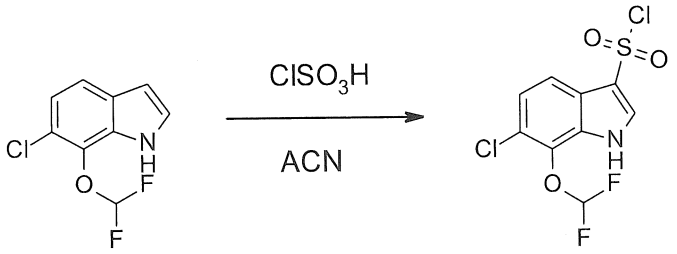
thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 70°C qua đêm. Sau khi làm mát, nó được rót từ từ vào nước đá và được chiết xuất bằng cloform (3x). Các lớp hữu cơ được làm khô trên magie sunfat và bay hơi đến khô thu được 1-(benzensulfonyl)-6-clo-indol-3-sulfonyl clorua XII-19 (100 mg) dưới dạng chất rắn.

Sản phẩm thô được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 95%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 387 $(M-H)^-$ (khối lượng axit sulfonic tương ứng), độ tinh khiết 88%.

C.29. Sự tổng hợp của 6-clo-7-(diflometoxy)-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-46:



XI-15 **XII-46**

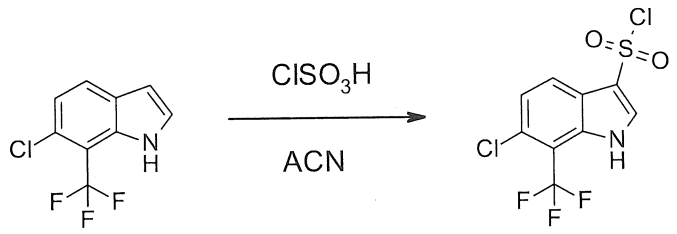
Để dung dịch 6-clo-7-(diflometoxy)-1H-indol XI-15 (0,20 g, 0,86 mmol) trong CH_3CN (4 mL) được thêm $ClSO_3H$ (0,20 mL) từ từ ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào đá nghiền (20 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 10 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-clo-7-(diflometoxy)-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-46 (0,23 g,thô) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 314 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 55%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,16 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,16 (t, J=73,6 Hz, 1H) 7,39 (d, J=2,40 Hz, 1H) 7,67 (d, J=8,80 Hz, 1H) 11,53 (brs, 1H)

C.30. Sự tổng hợp của 6-clo-7-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-47:



XI-16 **XII-47**

Khuấy dung dịch của 6-clo-7-(triflometyl)-1H-indol XI-16 (0,52 g, 2,30 mmol) trong CH_3CN (10 mL) được thêm $ClSO_3H$ (1,50 mL) từng giọt ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào đá nghiền (100 mL), khuấy trong 10 phút và được chiết xuất bằng EtOAc (3 × 40 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không để thu được 6-clo-7-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-47 (1,01 g thô) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 298 $(M-H)^-$ (khối lượng axit sulfonic tương ứng), độ tinh khiết 96%.

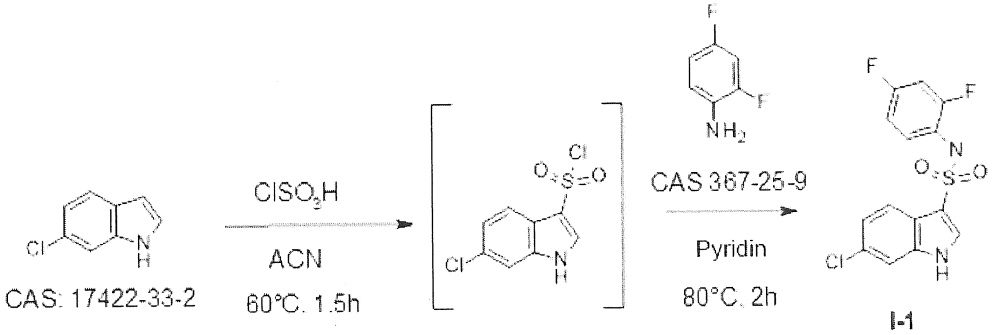
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,41 (d, J=2,93 Hz, 1H) 8,01 (d, J=8,31 Hz, 1H) 11,27 (brs, 1H).

Các hợp chất mẫu

D. Sự tổng hợp của các hợp chất có công thức chung I

Tất cả các hợp chất của sáng chế được bộc lộ cụ thể ở đây đều được chỉ định là "I-x" trong đó bất kỳ loại "x" nào đề cập đến một vài xác định các hợp chất riêng lẻ. Theo đó, Ví dụ các hợp chất được chỉ định I-1, I-2, I-3, v.v. Điều này không liên quan đến bất kỳ hợp chất nào cũng có thể được mô tả bởi bất kỳ công thức phụ nào trong tài liệu này, ví dụ: theo công thức II, III hoặc IV, và tương tự.

D.1. Phương pháp B. Sự tổng hợp của 6-clo-N-(2,4-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-1



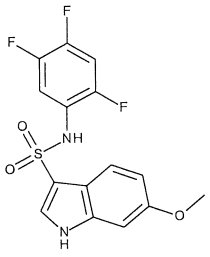
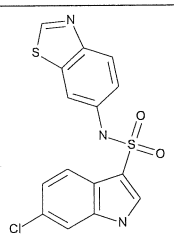
Trong lọ, dung dịch 6-clo-indol (630 mg, 4,1 mmol) trong axetonitril (25,2 mL) được khuấy trong nước đá và axit closulfonic (714 µl, 10,7 mmol) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp phản ứng được thêm vào khuấy trong 30 phút. Nước đá được loại bỏ và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 60°C trong 1,5 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, pyridin (54,6 mL) được thêm vào và dung dịch chuyển sang màu vàng. Trong lọ kín thứ hai, 2,4-difloanilin (25,8 mg, 0,2 mmol) được cân và một phần dung dịch trước được thêm vào (1,9 ml, 0,1 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 2 giờ, sau đó bay hơi trong thiết bị bay hơi ly tâm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký ngược pha ở chế độ bazơ với phát hiện MS để thu được 11,8 mg 6-clo-N-(2,4-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-1.

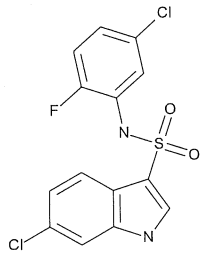
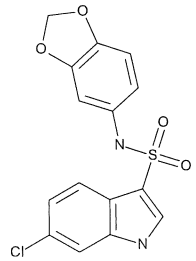
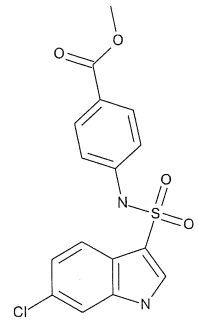
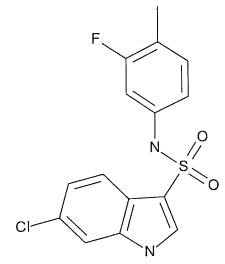
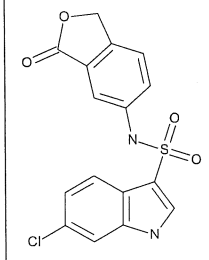
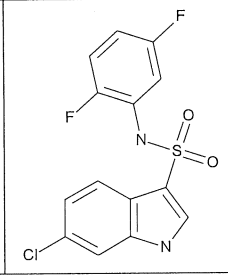
Hiệu suất: 34%.

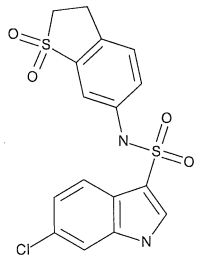
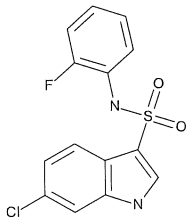
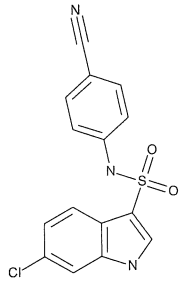
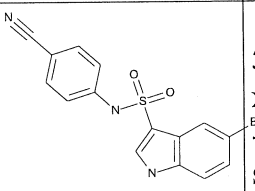
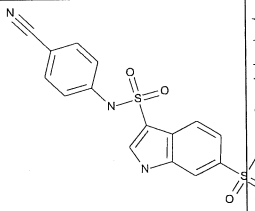
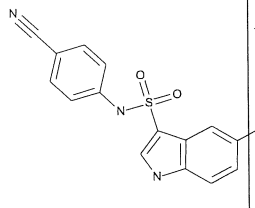
Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 341 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 95%.

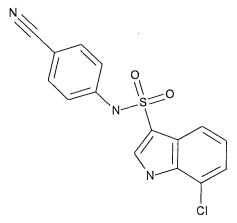
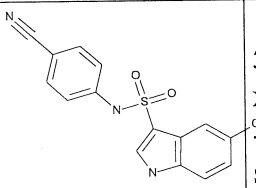
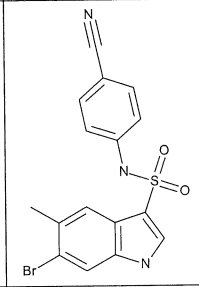
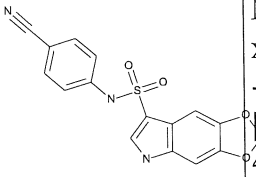
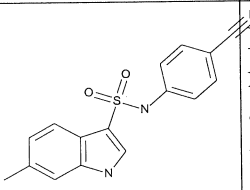
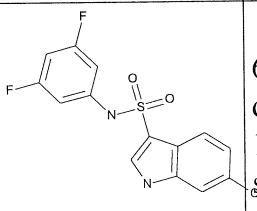
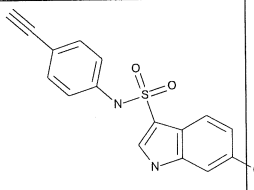
Các hợp chất sau trong bảng 4 được tổng hợp theo Phương pháp B.

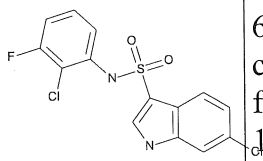
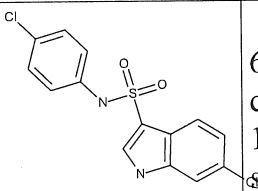
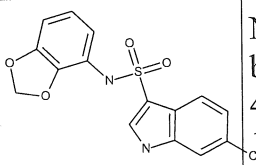
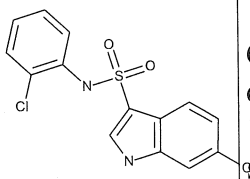
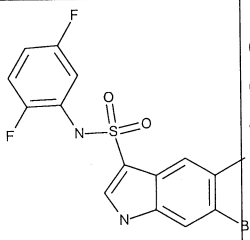
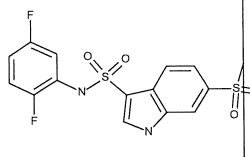
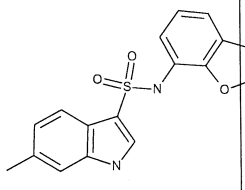
Bảng 4:

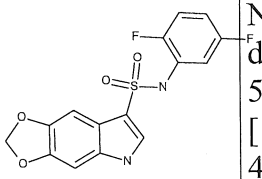
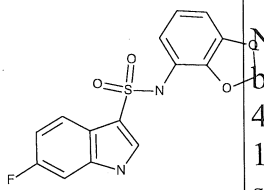
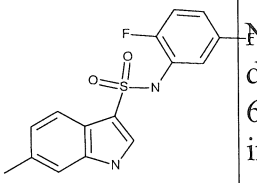
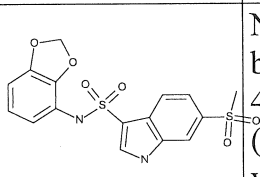
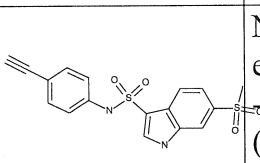
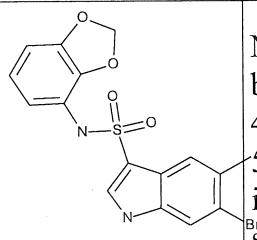
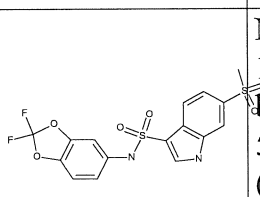
Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-2	3189-13-7	367-34-0		6-metoxy-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	3,9	355	100
I-3	17422-33-2	533-30-2		N-(1,3-benzothiazol-6-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit	29	362	100

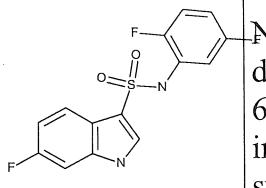
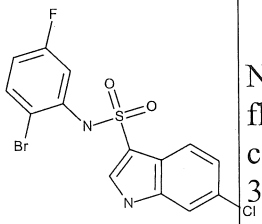
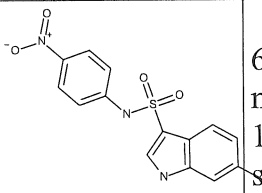
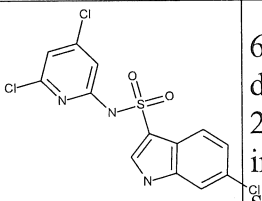
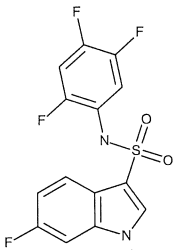
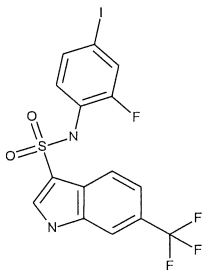
Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-4	17422-33-2	2106-05-0		6-clo-N-(5-clo-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	23	357	93
I-5	17422-33-2	14268-66-7		N-(1,3-benzodioxol-5-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit	16	349	94
I-6	17422-33-2	619-45-4		metyl 4-{[(6-clo-1H-indol-3-yl)sulfonyl]amino}benzoat	16	363	100
I-7	17422-33-2	452-77-7		6-clo-N-(3-flo-4-metylphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	43	337	100
I-8	17422-33-2	57319-65-0		6-clo-N-(3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit	16	361	100
I-9	17422-33-2	367-30-6		6-clo-N-(2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	14	341	100

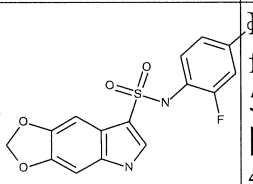
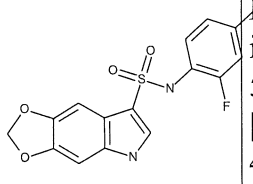
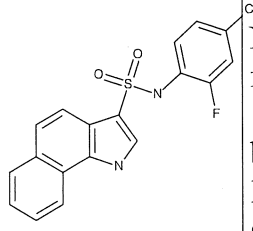
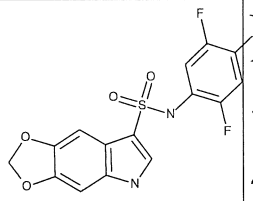
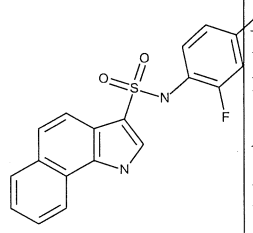
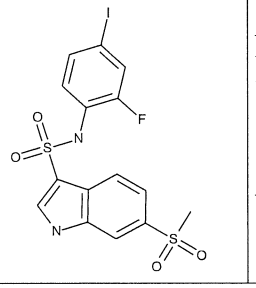
Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-10	17422-33-2	20503-39-3		6-clo-N-(1,1-dioxido-2,3-dihydro-1-benzothiophen-6-yl)-1H-indol-3-sulfonamit	21	395	98
I-11	17422-33-2	348-54-9		6-clo-N-(2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	22	323	100
I-12	17422-33-2	873-74-5		6-clo-N-(4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	15	330	98
I-13	10075-50-0	873-74-5		5-brom-N-(4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	32	374	100
I-14	467461-40-1	873-74-5		N-(4-xyanophenyl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit	7,5	374	100
I-15	16066-91-4	873-74-5		N-(4-xyanophenyl)-5-iodo-1H-indol-3-sulfonamit	29,5	422	100

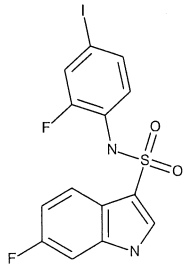
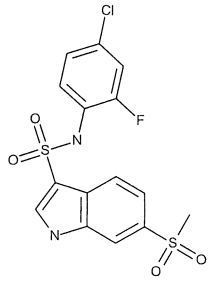
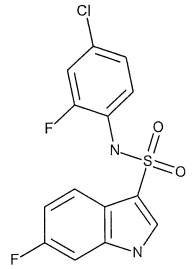
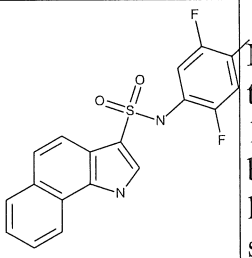
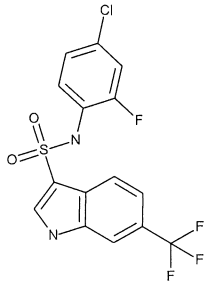
Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-16	53924-05-3	873-74-5		7-clo-N-(4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	35,5	330	100
I-17	17422-32-1	873-74-5		5-clo-N-(4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	23	330	98
I-18	248602-16-6	873-74-5		6-brom-N-(4-xyanophenyl)-5-metyl-1H-indol-3-sulfonamit	20	388	100
I-19	267-48-1	873-74-5		N-(4-xyanophenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonamit	20	340	96
I-20	3420-02-8	106876-54-4		N-(4-xyanophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit	20	310	95
I-21	17422-33-2	372-39-4		6-clo-N-(3,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	30	341	100
I-22	17422-33-2	14235-81-5		6-clo-N-(4-etynylphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	28,5	329	97

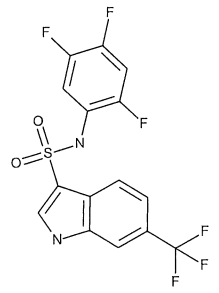
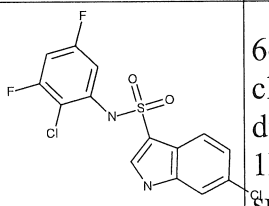
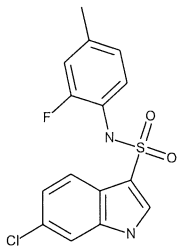
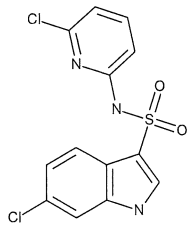
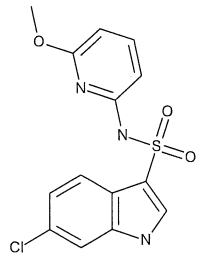
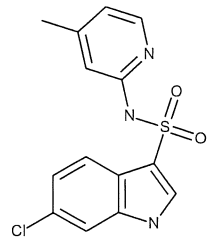
Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-23	17422-33-2	21397-08-0		6-clo-N-(2-clo-3-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	14	357	96
I-24	17422-33-2	106-47-8		6-clo-N-(4-clophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	8	339	100
I-25	17422-33-2	1668-84-4		N-(1,3-benzodioxol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit	32	349	100
I-26	17422-33-2	95-51-2		6-clo-N-(2-clophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	23	339	98
I-27	248602-16-6	367-30-6		6-brom-N-(2,5-diflophenyl)-5-metyl-1H-indol-3-sulfonamit	43	399	100
I-28	467461-40-1	367-30-6		N-(2,5-diflophenyl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit	18,5	385	100
I-29	3420-02-8	1668-84-4		N-(1,3-benzodioxol-4-yl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit	9	329	80

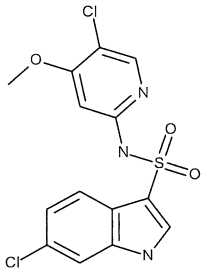
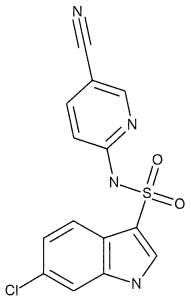
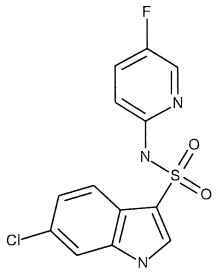
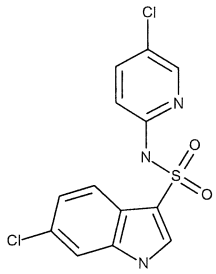
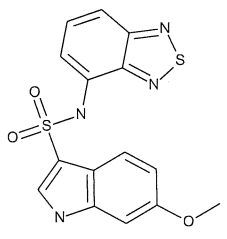
Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-30	267-48-1	367-30-6		N-(2,5-diflophenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonamit	12	351	100
I-31	399-51-9	1668-84-4		N-(1,3-benzodioxol-4-yl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit	44	335	100
I-32	3420-02-8	367-30-6		N-(2,5-diflophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit	7	321	100
I-33	467461-40-1	1668-84-4		N-(1,3-benzodioxol-4-yl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit	39	393	100
I-34	467461-40-1	14235-81-5		N-(4-etynylphenyl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit	28,5	373	90
I-35	248602-16-6	1668-84-4		N-(1,3-benzodioxol-4-yl)-6-brom-5-metyl-1H-indol-3-sulfonamit	65,5	407	97
I-36	467461-40-1	1544-85-0		N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit	50	429	100

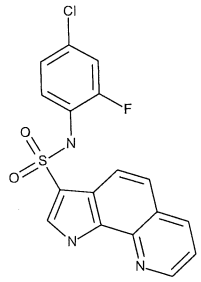
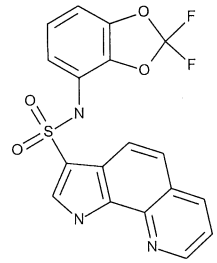
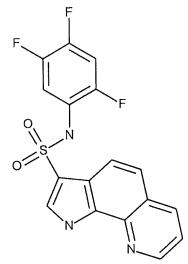
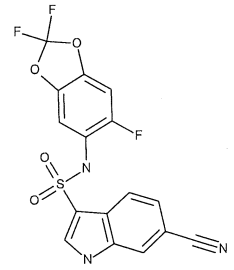
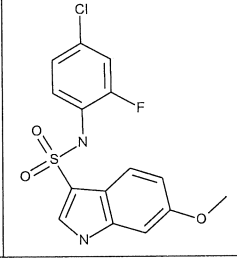
Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-37	399-51-9	367-30-6		N-(2,5-diflophenyl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit	34	325	100
I-38	17422-33-2	1003-99-2		N-(2-brom-5-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit	25,5	401	94
I-39	17422-33-2	100-01-6		6-clo-N-(4-nitrophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	15	350	100
I-40	17422-33-2	11663 2-24-7		6-clo-N-(4,6-diclopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit	1	374	100
I-41	399-51-9	367-34-0		6-flo-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	38,5	343	100
I-42	13544-43-9	29632-74-4		N-(2-flo-4-iodophenyl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit	34,5	483	100

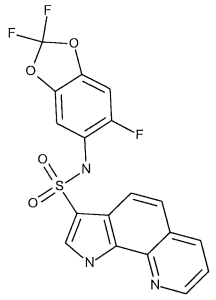
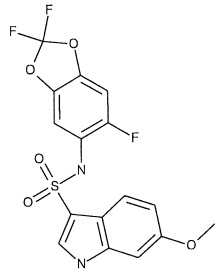
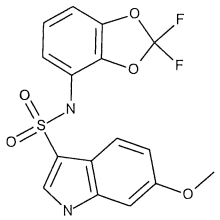
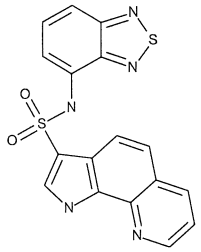
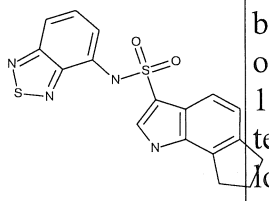
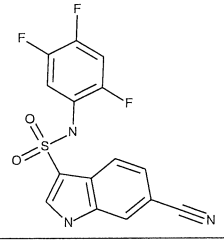
Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-43	267-48-1	57946-56-2		N-(4-clo-2-flophenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonamit	5,8	367	93
I-44	267-48-1	29632-74-4		N-(2-flo-4-iodophenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonamit	7	459	97
I-45	233-34-1	57946-56-2		N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit	3,4	373	100
I-46	267-48-1	367-34-0		N-(2,4,5-triflophenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonamit	9,5	369	94
I-47	233-34-1	29632-74-4		N-(2-flo-4-iodophenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit	3	465	100
I-48	467461-40-1	29632-74-4		N-(2-flo-4-iodophenyl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit	29,4	493	100

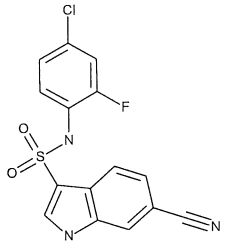
Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-49	399-51-9	29632-74-4		6-flo-N-(2-flo-4-iodophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	47	433	98
I-50	467461-40-1	57946-56-2		N-(4-clo-2-flophenyl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit	13	401	100
I-51	399-51-9	57946-56-2		N-(4-clo-2-flophenyl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit	50	341	100
I-52	233-34-1	367-34-0		N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit	3,4	375	100
I-53	13544-43-9	57946-56-2		N-(4-clo-2-flophenyl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit	41,9	391	97

Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-54	13544-43-9	367-34-0		6-(triflometyl)-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	38,2	393	90
I-55	17422-33-2	36556-60-2		6-clo-N-(2-clo-3,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	2	375	100
I-56	17422-33-2	452-80-2		6-clo-N-(2-flo-4-metylphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	41,6	337	97
I-57	17422-33-2	45644-21-1		6-clo-N-(6-clopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit	7,6	340	100
I-58	17422-33-2	17920-35-3		6-clo-N-(6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit	20,7	336	100
I-59	17422-33-2	695-34-1		6-clo-N-(3,5-diclopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit	3,9	320	100

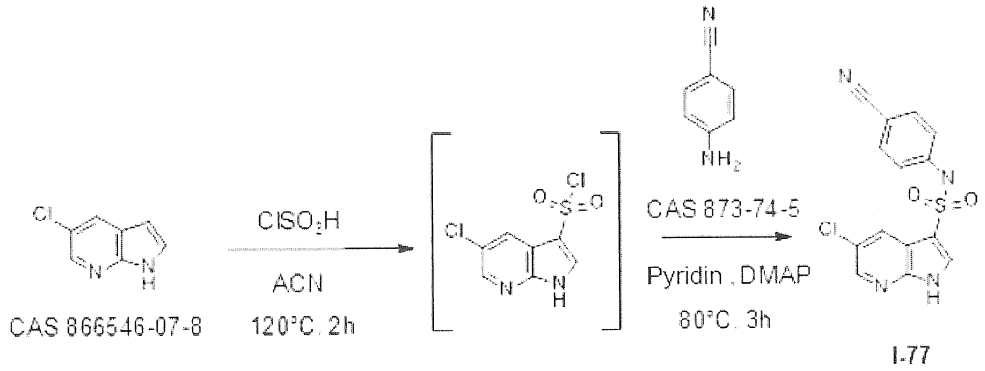
Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-60	17422-33-2	66211 7-63-7		6-clo-N-(5-clo-4-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit	0,4	370	100
I-61	17422-33-2	42182-27-4		6-clo-N-(5-xyanopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit	0,6	331	98
I-62	17422-33-2	21717-96-4		6-clo-N-(5-flopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit	20,6	324	100
I-63	17422-33-2	1072-98-6		6-clo-N-(5-clopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit	11	340	100
I-64	3189-13-7	767-64-6		N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit	1	359	100

Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-65	233-88-5	57946-56-2		N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit	10	374	88
I-66	233-88-5	10687 6-54-4		N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit	4,2	402	100
I-67	233-88-5	367-34-0		N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit	8,6	376	89
I-68	15861-36-6	12093 4-03-4		6-xyano-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit	22,9	394	100
I-69	3189-13-7	57946-56-2		N-(4-clo-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit	2,3	353	100

Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-70	233-88-5	12093 4-03-4		N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit	7,3	420	100
I-71	3189-13-7	12093 4-03-4		6-metoxy-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit	3	399	100
I-72	3189-13-7	10687 6-54-4		N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit	2,3	381	100
I-73	233-88-5	767-64-6		N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit	8,1	380	89
I-74	129848-59-5	767-64-6		N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit	2,9	369	82
I-75	15861-36-6	367-34-0		6-xyano-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit	22,5	350	97

Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : $(M-H)^-$	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-) : độ tinh khiết (%)
I-76	15861-36-6	57946-56-2		N-(4-clo-2-flophenyl)-6-xyano-1H-indol-3-sulfonamit	33,3	348	90

D.2. Phương pháp C. Sự tổng hợp của 5-clo-N-(4-xyanophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-77



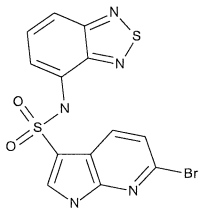
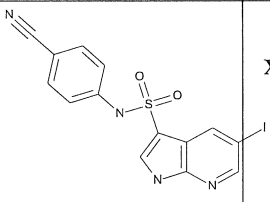
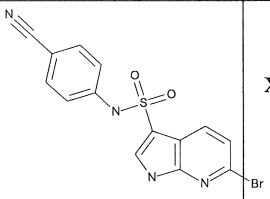
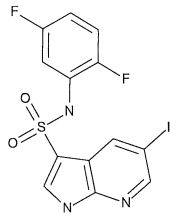
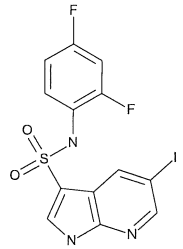
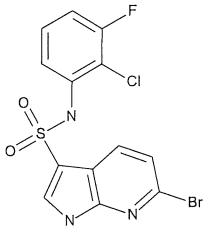
Trong lọ, dung dịch 5-clo-1H-pyrol [2,3-b] pyridin (24 mg, 0,15 mmol) trong axetonitril (100 µl) được khuấy và axit closulfonic (115 µl, 1,69 mmol) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 120°C trong 2 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ phòng, pyridin (1 mL) được thêm vào. Sau đó, một dung dịch 4-aminobenzonitril (35 mg, 0,3 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (4 mg, 0,03 mmol) trong axetonitril (100 µl) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 3 giờ, sau đó bay hơi trong thiết bị bay hơi ly tâm. Phần cặn được tinh chế bằng phép sắc ký ngược pha ở chế độ bazơ với phát hiện MS để thu được 5 mg 5-clo-N-(4-xyanophenyl)-1H-pyrol[2,3-b] pyridin-3-sulfonamit I-77.

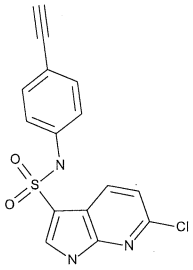
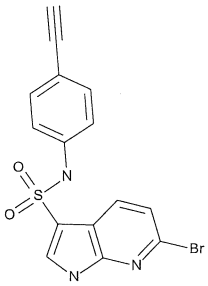
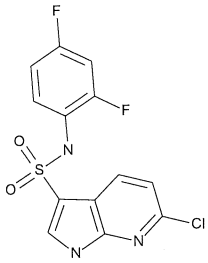
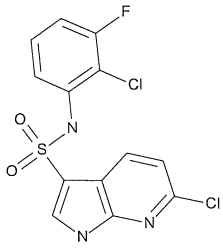
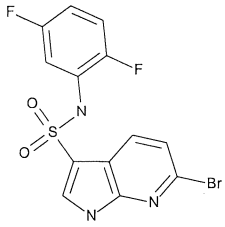
Hiệu suất: 10%.

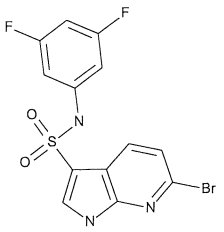
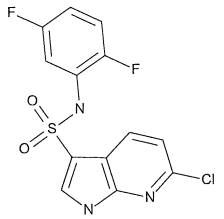
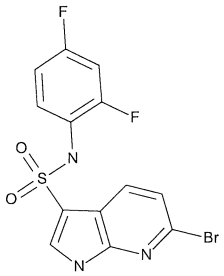
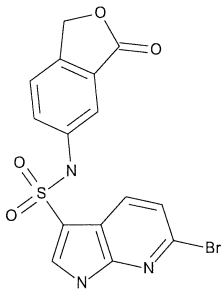
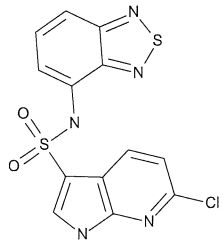
Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-): 331 (M-H)-, độ tinh khiết 100%.

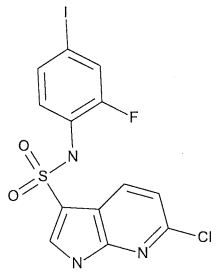
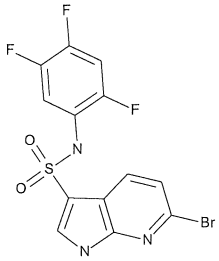
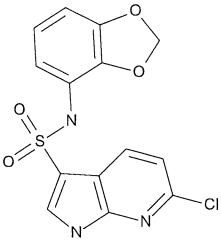
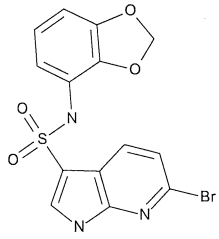
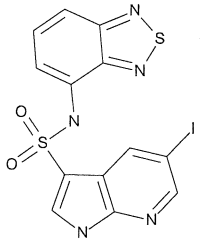
Các hợp chất sau trong Bảng 5 được tổng hợp theo Phương pháp C.

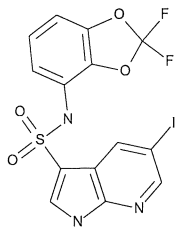
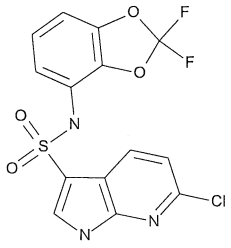
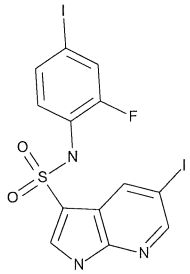
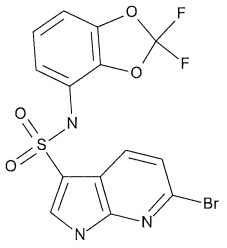
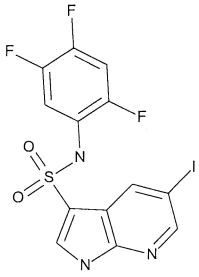
Bảng 5:

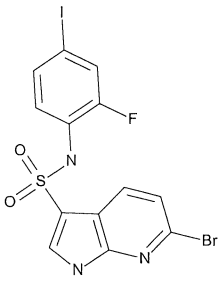
Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-) : (M-H)-	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-) : độ tinh khiết (%)
I-78	143468-13-7	767-64-6		N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-brom-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	6,3	408	93
I-79	898746-50-4	873-74-5		N-(4-xyanophenyl)-5-iodo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	5,7	423	100
I-80	143468-13-7	873-74-5		6-brom-N-(4-xyanophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	1,9	375	96
I-81	898746-50-4	367-30-6		N-(2,5-diflophenyl)-5-iodo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	6,9	434	88
I-82	898746-50-4	367-25-9		N-(2,4-diflophenyl)-5-iodo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	12	434	100
I-83	143468-13-7	2139 7-08-0		6-brom-N-(2-clo-3-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	2	402	100

Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-) : (M-H)-	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-) : độ tinh khiết (%)
I-84	55052-27-2	1423 5-81-5		6-clo-N-(4-etynylphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	3,4	330	85
I-85	143468-13-7	1423 5-81-5		6-brom-N-(4-etynylphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	6,2	374	97
I-86	55052-27-2	367-25-9		6-clo-N-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	6,2	342	96
I-87	55052-27-2	2139 7-08-0		6-clo-N-(2-clo-3-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	2,2	358	100
I-88	143468-13-7	367-30-6		6-brom-N-(2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	5,7	386	92

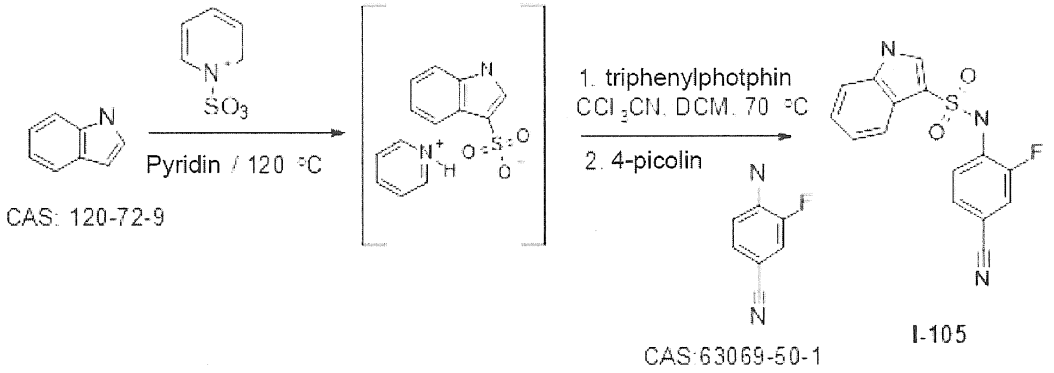
Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-) : (M-H)-	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-) : độ tinh khiết (%)
I-89	143468-13-7	372-39-4		6-brom-N-(3,5-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	8,4	386	100
I-90	55052-27-2	367-30-6		6-clo-N-(2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	2,1	342	100
I-91	143468-13-7	367-25-9		6-brom-N-(2,4-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	6,5	386	100
I-92	143468-13-7	57319-65-0		6-brom-N-(3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	3	406	100
I-93	55052-27-2	767-64-6		N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	1	364	100

Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-) : (M-H)-	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-) : độ tinh khiết (%)
I-94	55052-27-2	2963 2-74-4		6-clo-N-(2-flo-4-iodophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	5,5	450	100
I-95	143468-13-7	367-34-0		6-brom-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	2,1	404	100
I-96	55052-27-2	1668 -84-4		N-(1,3-benzodioxol-4-yl)-6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	20	350	100
I-97	143468-13-7	1668 -84-4		N-(1,3-benzodioxol-4-yl)-6-brom-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	2,2	394	100
I-98	898746-50-4	767-64-6		N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-5-iodo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	8,5	456	100

Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-) : (M-H)-	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-) : độ tinh khiết (%)
I-99	898746-50-4	106876-54-4		N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-5-iodo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	3,6	478	100
I-100	55052-27-2	106876-54-4		6-clo-N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	2,1	386	98
I-101	898746-50-4	29632-74-4		N-(2-flo-4-iodophenyl)-5-iodo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	1,7	542	100
I-102	143468-13-7	106876-54-4		6-brom-N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	0,6	430	95
I-103	898746-50-4	367-34-0		5-iodo-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	21	452	94

Số	Indol XI	Amin X	Cấu trúc hợp chất	Tên hợp chất	Hiệu suất (%)	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-) : (M-H)-	Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-) : độ tinh khiết (%)
I-104	143468-13-7	2963 2-74-4		6-brom-N-(2-flo-4-iodophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit	4,7	494	100

D.3. Phương pháp D. Sự tổng hợp của N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-105



Dung dịch indol (33,5 mg, 0,29 mmol), phức hợp sulfur trioxit-pyridin (45,43 mg, 0,29 mmol) và pyridin (1 mL) được hồi lưu trong 1 giờ ở 120°C, sau đó hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, tiếp theo bay hơi pyridin trong chân không. Huyền phù thu được được pha loãng với nước (10 mL) và sau đó được rửa bằng dietyl ete (3 x 30 mL). Pha nước sau đó được làm khô trong chân không cao (hoặc bằng cách đông khô) để tạo ra phần cặn rắn. Đối với cặn khô, triphenylphotphin (230 mg, 0,86 mmol), tricloaxetonitril (123 mg, 0,86 mmol) và diclometan (1 mL) được thêm vào và hỗn hợp thu được được làm nóng ở 70°C trong 1 giờ, sau đó bổ sung thêm vào 4-amino-3-flobenzonitril (46,6 mg, 0,34 mmol) và 4-picolin (239 mg, 2,57 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Sau đó pha hữu cơ được pha loãng với DCM, rửa sạch bằng nước, làm khô trên magie sunfat khan và bay hơi đến khô. Sản phẩm được tinh chế bằng phép sắc ký cột sử dụng ete dầu mỏ (b.p. 60°C): etyl axetat,

gradient từ 4: 1 đến 3: 2 thu được dầu không màu, khi kết tinh với axeton và ete dầu mỏ đã thu được 9 mg N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-105, dưới dạng bột màu trắng.

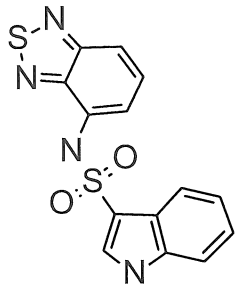
Hiệu suất: 10%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 316,05 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 10,7, 1,9 Hz, 1H), 7,61 – 7,48 (m, 2H), 7,49 – 7,42 (m, 1H), 7,16 – 7,24 (m, 2H).

Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo Phương pháp D:

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-106 từ 1H-indol CAS 120-72-9 và 2,1,3-benzothiadiazol-4-amin CAS 767-64-6

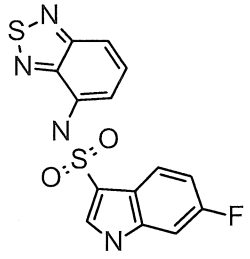


Hiệu suất: 15%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 331,02 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,99 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 10,73 (s, 1H), 8,10 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,39 –7,40 (m, 1H), 7,14 – 7,17 (m, 1H), 7,08 –7,11 (m, 1H).

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-107 từ 6-flo-1H-indol CAS 399-51-9 và 2,1,3-benzothiadiazol-4-amin CAS 767-64-6

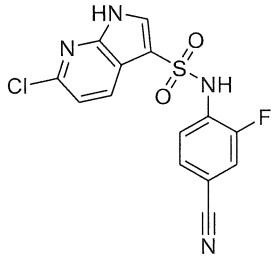


Hiệu suất: 13%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 349,02 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,9, 5,3 Hz, 1H), 7,71 – 7,62 (m, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 7,5 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 9,7, 2,4 Hz, 1H), 6,98 – 7,01 (m, 1H).

6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-108 từ 6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin CAS 55052-27-2 và 4-amino-3-flo-benzonitril CAS 63069-50-1

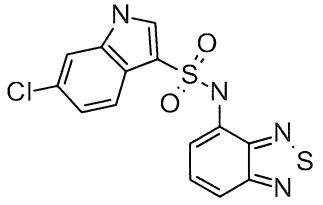


Hiệu suất: 5%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES$^+$): 351 (M+H)$^+$, độ tinh khiết 95,0%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,92 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,27 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,81 – 7,68 (m, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 2H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-109 từ 6-clo-1H-indol CAS 17422-33-2 và 2,1,3-benzothiadiazol-4-amin CAS 767-64-6

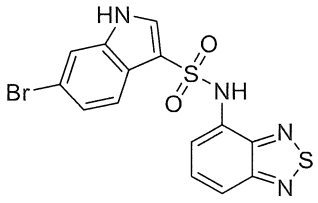


Hiệu suất: 31%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES$^+$): 364,99 (M+H)$^+$, độ tinh khiết 99,0%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 2H), 7,14 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-brom-1H-indol-3-sulfonamit I-110 từ 6-brom-1H-indol CAS 52415-29-9 và 2,1,3-benzothiadiazol-4-amin CAS 767-64-6

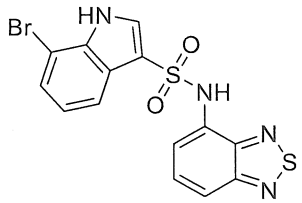


Hiệu suất: 27%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 408,94 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 94,0%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,65 – 7,55 (m, 2H), 7,46 (dd, J = 7,5, 0,9 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H).

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-7-brom-1H-indol-3-sulfonamit I-111 từ 7-brom-1H-indol CAS 51417-51-7 và 2,1,3-benzothiadiazol-4-amin CAS 767-64-6

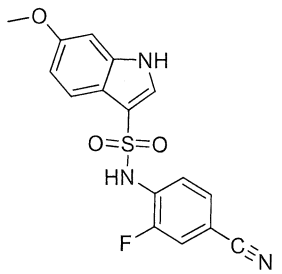


Hiệu suất: 25%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 408,94 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 96,8%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,30 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,0, 0,9 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,06 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-112 từ 6-metoxy-1H-indol CAS 3189-13-7 và 4-amino-3-flo-benzonitril CAS 63069-50-1



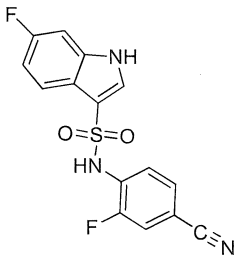
Hiệu suất: 18%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 345,3 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97,33%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ11,96 – 11,74 (m, 1H),10,69 (s, 1H), 7,93 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,76 – 7,63 (m, 2H), 7,60 – 7,46 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 2,3, 0,6 Hz, 1H),

6,82 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-113 từ 6-flo-1H-indol CAS 399-51-9 và 4-amino-3-flo-benzonitril CAS 63069-50-1

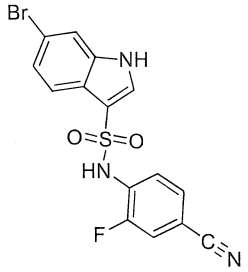


Hiệu suất: 21%.

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 333,3 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98,49%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ11,96 – 11,74 (m, 1H),10,69 (s, 1H), 7,93 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,76 – 7,63 (m, 2H), 7,60 – 7,46 (m, 2H), 6,93 (dd, J = 2,3, 0,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

6-brom-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-114 từ 6-brom-1H-indol CAS 52415-29-9 và 4-amino-3-flo-benzonitril CAS 63069-50-1

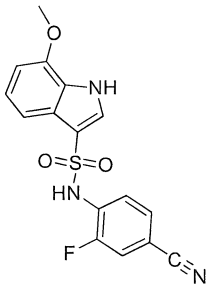


Hiệu suất: 25%.

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 394,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99,34%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,23 – 12,10 (m, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,09 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 3,5, 1,6 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H).

N-(4-xyano-2-flophenyl)-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-115 từ 7-metoxy-1H-indol CAS 3189-22-8 và 4-amino-3-flo-benzonitril CAS 63069-50-1

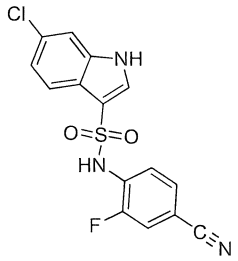


Hiệu suất: 17%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 345,3 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 100%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,46 – 12,02 (m, 1H), 10,72 (s, 1H), 7,91 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 10,8, 1,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 2H), 7,40 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H).

6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-116 từ 6-clo-1H-indol CAS 17422-33-2 và 4-amino-3-flo-benzonitril CAS 63069-50-1

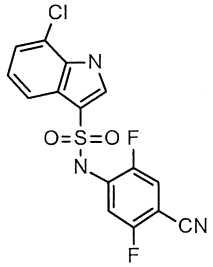


Hiệu suất: 28%.

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 349,7 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 100%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 1H), 7,57 – 7,53 (m, 2H), 7,52 (s, 1H), 7,23 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

7-clo-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-117 từ 7-clo-1H-indol CAS 53924-05-3 và 4-amino-2,5-diflo-benzonitril CAS 112279-61-5



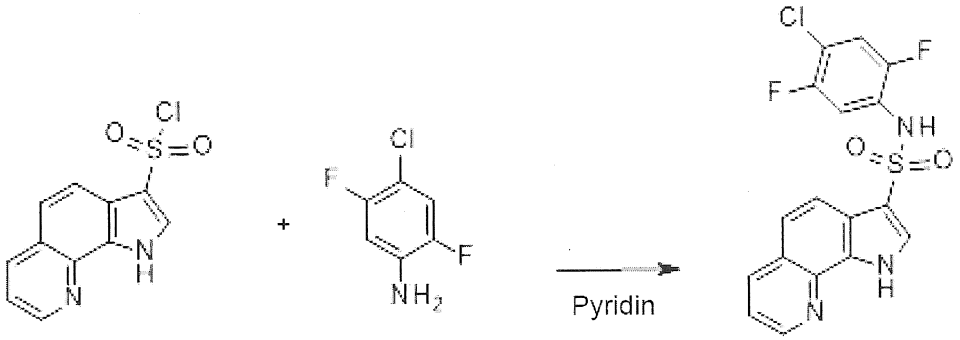
Hiệu suất: 42%.

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 337,99 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,65 (s, 1H), 11,25 (s, 1H), 8,35 (d, J = 3,1

Hz, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,49 (dd, J = 10,9, 6,3 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 7,7, 0,9 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 7,9 Hz, 1H).

D.4. Phương pháp E. Sự tổng hợp của N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit I-118



XII-1 CAS: 2613-30-1 I-118

Để dung dịch 1H-pyrol[3,2-H]quinolin-3-sulfonyl clorua (140 mg, 0,52 mmol) trong pyridin (1,5 mL) được thêm vào 4-clo-2,5-difloanilin (90 mg, 0,55 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ và sau đó bay hơi đến khô. Phần cặn được nghiền thành bột trong hỗn hợp nước/axetonitril (8/2) và được nghiền. Huyền phù rắn được lọc, rửa sạch bằng nước, sấy khô trong chân không ở 35°C, để thu được 105 mg N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit I-118, dưới dạng chất rắn màu be.

Hiệu suất: 50%

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 394 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,26 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,46 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,04 – 7,65 (m, 3H), 7,59 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 9,8, 6,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 10,4, 7,0 Hz, 1H).

Các hợp chất sau trong Bảng 6 có thể được tổng hợp theo phương pháp tương tự Phương pháp E.

Bảng 6:

Số	Sulfonyl clorua XII	Amin X	Điều kiện, Thời gian	Điều kiện tinh chế	Hiệu suất (%)
I-119	XII-1	767-63-5	Nhiệt độ phòng, trong 4 giờ	-	41
I-120	XII-2	873-74-5	70°C, 8 giờ	10-35% EtOAc/Hexan	8
I-121	XII-3	452-80-2	80°C, 4 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	37
I-122	XII-4	80936-82-9	80°C, 16 giờ	2% MeOH trong DCM	57

Số	Sulfonyl clorua XII	Amin X	Điều kiện, Thời gian	Điều kiện tinh chế	Hiệu suất (%)
I-123	XII-4	106876-54-4	80°C, 5 giờ	40% EtOAc/Hexan	49
I-124	XII-4	7251-09-4	80°C, 4 giờ	0-30% EtOAc/Hexan	19
I-125	XII-4	120934-03-4	80°C, 4 giờ	20-24% EtOAc/Hexan	37
I-126	XII-4	177476-76-5	80°C, 3 giờ	15-20% EtOAc/Hexan	37
I-127	XII-4	X-1	80°C, 16 giờ	1% MeOH trong DCM	18
I-128	XII-4	21717-95-3	80°C, 16 giờ	30% EtOAc/Hexan	58
I-129	XII-4	42409-58-5	70°C, 16 giờ	10% MeOH trong DCM	22
I-130	XII-4	X-2	60°C, 1 giờ	10-30% EtOAc/Hexan	59
I-131	XII-4	X-3	85°C, 16 giờ	0-10% EtOAc/Hexan	12
I-132	XII-4	X-4	80°C, 16 giờ	20-30% EtOAc/Hexan	16
I-133	XII-5	873-74-5	80°C, 16 giờ	0,4% MeOH trong DCM	22
I-134	XII-6	873-74-5	80°C, 16 giờ	50% EtOAc/Hexan	45
I-135	XII-6	120934-03-4	80°C, 16 giờ	60% EtOAc/Hexan	34
I-136	XII-6	367-34-0	80°C, 16 giờ	20% EtOAc/Hexan	82
I-137	XII-6	106876-54-4	80°C, 16 giờ	15-25% EtOAc/Hexan	21
I-138	XII-4	369-35-7	85°C, 4 giờ	50% EtOAc/Hexan	38 (thô)
I-139	XII-24	873-74-5	85°C, 16 giờ	20% EtOAc/Hexan	5
I-140	XII-4	29632-74-4	70°C, 2 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	23
I-141	XII-4	57946-56-2	80°C, 2 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	29
I-142	XII-4	X-6	80°C, 5 giờ	20-40% EtOAc/Ete dầu mỏ sau đó Phương pháp RP-HPLC Trung tính 2	7
I-143	XII-4	247071-37-0	80°C, 5 giờ	20-40% EtOAc/Ete dầu mỏ sau đó Phương pháp RP-HPLC Trung tính 2	11
I-144	XII-7	X-5	80°C, 3 giờ	20-40% EtOAc/Ete dầu mỏ	14
I-145	XII-8	112279-61-5	80°C, 18 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	26
I-146	XII-9	112279-61-5	80°C, 18 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	11
I-147	XII-4	874-37-3	Nhiệt độ phòng, 8 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	10
I-148	XII-10	112279-61-5	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	32
I-149	XII-10	53312-80-4	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	46
I-150	XII-10	63069-50-1	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	16
I-151	XII-3	112279-61-5	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	28

Số	Sulfonyl clorua XII	Amin X	Điều kiện, Thời gian	Điều kiện tinh chế	Hiệu suất (%)
I-152	XII-3	63069-50-1	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	58
I-153	XII-11	112279-61-5	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	68
I-154	XII-11	63069-50-1	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	73
I-155	XII-3	767-64-6	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	42
I-156	XII-11	767-64-6	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	75
I-157	XII-3	874-37-3	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	65
I-158	XII-10	874-37-3	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	44
I-159	XII-3	873-74-5	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	22
I-160	XII-3	X-5	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	33
I-161	XII-4	X-10	80°C, 2 giờ	5-25% EtOAc/Xyclohexan	28
I-162	XII-4	X-5	70°C, 16 giờ	20% EtOAc/Ete dầu mỏ	23
I-163	XII-4	X-9	70°C, 16 giờ	33% EtOAc/Ete dầu mỏ	18
I-164	XII-12	112279-61-5	70°C, 16 giờ	40% EtOAc/Ete dầu mỏ	52
I-165	XII-13	112279-61-5	70°C, 16giờ	40% EtOAc/Ete dầu mỏ	55
I-166	XII-12	767-64-6	70°C, 16 giờ	40% EtOAc/Ete dầu mỏ	65
I-167	XII-14	112279-61-5	70°C, 16 giờ	40% EtOAc/Ete dầu mỏ	44
I-168	XII-12	63069-50-1	70°C, 16 giờ	40% EtOAc/Ete dầu mỏ	63
I-169	XII-13	874-37-3	80°C, 3 giờ	40% EtOAc/Ete dầu mỏ	62
I-170	XII-15	63069-50-1	70°C, 16 giờ	40% EtOAc/Ete dầu mỏ sau đó Phương pháp RP-HPLC Trung tính 2	43
I-171	XII-13	873-74-5	70°C, 16 giờ	40% EtOAc/Ete dầu mỏ sau đó Phương pháp RP-HPLC Trung tính 2	35
I-172	XII-13	X-5	80°C, 3 giờ	40% EtOAc/Ete dầu mỏ	65
I-173	XII-16	367-24-8	70°C, 16 giờ	40% EtOAc/Ete dầu mỏ	61
I-174	XII-16	57946-56-2	70°C, 16 giờ	40% EtOAc/Ete dầu mỏ	64
I-175	XII-3	1268392-91-1	70°C, 16 giờ	40% EtOAc/Ete dầu mỏ	35
I-176	XII-7	112279-61-5	80°C, 5 giờ	50% EtOAc/Ete dầu mỏ	29
I-177	XII-17	63069-50-1	Nhiệt độ phòng, 5 giờ	Phương pháp RP-HPLC Trung tính 2	4
I-178	XII-7	873-74-5	Nhiệt độ phòng, 6 giờ	Phương pháp RP-HPLC Trung tính 2	48

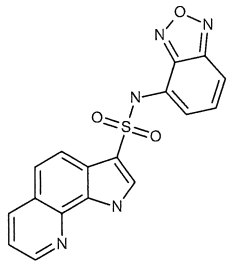
Số	Sulfonyl clorua XII	Amin X	Điều kiện, Thời gian	Điều kiện tinh chế	Hiệu suất (%)
I-179	XII-7	874-37-3	Nhiệt độ phòng, 16 giờ	Phương pháp RP-HPLC Trung tính 2	40
I-180	XII-4	3544-25-0	80°C, 16 giờ	33% EtOAc /Ete dầu mỏ	8
I-181	XII-4	20925-27-3	80°C, 16 giờ	33% EtOAc /Ete dầu mỏ	5
I-182	XII-4	110301-23-0	80°C, 16 giờ	33% EtOAc /Ete dầu mỏ	7
I-183	XII-6	874-37-3	80°C, 2 giờ	25-100% EtOAc/Xyclohexan	19
I-184	XII-18	112279-61-5	80°C, 2 giờ	25-100% EtOAc/Xyclohexan	6
I-185	XII-4	112279-61-5	80°C, 2 giờ	25-100% EtOAc/Xyclohexan	60
I-186	XII-18	767-64-6	80°C, 2 giờ	25-100% EtOAc/Xyclohexan	30
I-187	XII-16	112279-61-5	80°C, 2 giờ	25-100% EtOAc/Xyclohexan	7
I-188	XII-6	112279-61-5	80°C, 2 giờ	25-100% EtOAc/Xyclohexan	6
I-189	XII-18	63069-50-1	80°C, 2 giờ	25-100% EtOAc/Xyclohexan	3
I-190	XII-18	873-74-5	80°C, 2 giờ	25-100% EtOAc/Xyclohexan	8
I-191	XII-3	246847-98-3	70°C, 16 giờ	33% EtOAc /Ete dầu mỏ	21
I-192	XII-18	874-37-3	80°C, 2 giờ	25-100% EtOAc/Xyclohexan	16
I-193	XII-6	X-5	80°C, 2 giờ	25-100% EtOAc/Xyclohexan	16
I-194	XII-4	X-11	Nhiệt độ phòng, 4 giờ	30-70% EtOAc/Hexan	10
I-195	XII-4	X-12	80°C, 16 giờ	40% EtOAc/Hexan	11
I-196	XII-25	367-34-0	80°C, 3 giờ	10-30% EtOAc/Hexan	17
I-197	XII-4	X-13	65°C, 3 giờ	25-30% EtOAc/Hexan	12
I-198	XII-24	2613-30-1	70°C, 16 giờ	10-20% EtOAc/Hexan	1
I-199	XII-4	X-14	80°C, 4 giờ	30% EtOAc/Hexan	6
I-200	XII-4	X-15	80°C, 3 giờ	50% EtOAc/Hexan	6
I-242	XII-26	2613-30-1	80°C, 16 giờ	40% EtOAc/Hexan	11
I-243	XII-4	X-17	70°C, 4 giờ	20-40% EtOAc/Hexan	33
I-244	XII-25	2613-30-1	80°C, 16 giờ	30% EtOAc/Hexan	20
I-245	XII-4	X-16	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 16 giờ	40% EtOAc/Hexan	2
I-246	XII-4	X-18	70°C, 5 giờ	10-20% EtOAc/Hexan	32
I-247	XII-27	2613-30-1	80°C, 8 giờ	20% EtOAc/Hexan	8
I-248	XII-28	2613-30-1	80°C, 16 giờ	10-40% EtOAc/Hexan	8

Số	Sulfonyl clorua XII	Amin X	Điều kiện, Thời gian	Điều kiện tinh chế	Hiệu suất (%)
I-249	XII-29	2613-30-1	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 5 giờ	40% EtOAc/Hexan	51
I-251	XII-30	2613-30-1	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 12 giờ	40% EtOAc/Hexan	10
I-252	XII-4	X-19	Chất xúc tác DMAP, 90°C, 16 giờ	40% EtOAc/Hexan	6
I-253	XII-4	X-20	Chất xúc tác DMAP, 90°C, 14 giờ	40% EtOAc/Hexan	10
I-254	XII-4	X-21	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 18 giờ	40% EtOAc/Hexan	4
I-255	XII-4	X-22	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 14 giờ	40% EtOAc/Hexan	14
I-257	XII-4	X-23	80°C, 16 giờ	40% EtOAc/Hexan	25
I-258	XII-31	63069-50-1	80°C, 16 giờ	30-70% EtOAc/Hexan	9
I-259	XII-24	112279-60-4	70°C, 16 giờ	0-5% EtOAc/Hexan	12
I-260	XII-4	X-24	70°C, 6 giờ	30-35% EtOAc/Hexan	47
I-262	XII-32	2613-30-1	80°C, 16 giờ	30% EtOAc/Hexan	46
I-263	XII-31	2613-30-1	80°C, 16 giờ	10-30% EtOAc/Hexan	27
I-264	XII-4	X-25	80°C, 16 giờ	30-90% EtOAc/Hexan	13
I-265	XII-4	X-26	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 16 giờ	10% MeOH trong DCM	27
I-289	XII-3	1441723-24-5	Nhiệt độ phòng, 4 giờ	20% EtOAc/ete dầu mỏ	46
I-304	XII-3	X-14	120°C, 5 giờ	30-50% EtOAc/heptane sau đó Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	7
I-305	XII-1	112279-60-4	Nhiệt độ phòng, 48 giờ	-	5
I-306	XII-1	1008112-39-7	Nhiệt độ phòng, 48 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	2
I-309	XII-25	X-21	80°C, 12 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	19
I-311	XII-38	873-74-5	70°C, 1 giờ	10-20% EtOAc/Hexan	12
I-312	XII-38	2613-30-1	70°C, 16 giờ	10-20% EtOAc/Hexan	44
I-313	XII-38	X-23	70°C, 16 giờ	15-20% EtOAc/Hexan	12
I-314	XII-38	X-21	80°C, 16 giờ	8-12% EtOAc/Hexan	5
I-315	XII-38	X-22	80°C, 16 giờ	10-15% EtOAc/Hexan	21

Số	Sulfonyl clorua XII	Amin X	Điều kiện, Thời gian	Điều kiện tinh chế	Hiệu suất (%)
I-319	XII-26	X-21	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 16 giờ	Điều chế bazơ LC	3
I-320	XII-6	X-22	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 24 giờ	50% EtOAc/Hexan	14
I-321	XII-29	X-21	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 16 giờ	40% EtOAc/Hexan	34
I-322	XII-29	X-22	Chất xúc tác DMAP, 100°C, 24 giờ	Điều chế bazơ LC	12
I-323	XII-6	X-20	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 16 giờ	40% EtOAc/Hexan	9
I-324	XII-28	X-22	Chất xúc tác DMAP, 90°C, 32 giờ	65% EtOAc/Hexan	25
I-325	XII-6	X-19	Chất xúc tác DMAP, 100°C, 24 giờ	Điều chế bazơ LC	3
I-326	XII-39	246847-98-3	80°C, 2 giờ	50% EtOAc/heptan	9
I-327	XII-4	X-27	80°C, 4 giờ	40-45% EtOAc/Hexan	56
I-328	XII-1	X-21	120°C, 2 giờ	40-80% EtOAc/heptan	10
I-329	XII-3	X-21	120°C, 4 giờ	-	73
I-334	XII-40	63069-50-1	Chất xúc tác DMAP, 85°C, 16 giờ	25% EtOAc/Hexan	22
I-339	XII-31	X-21	Chất xúc tác DMAP, 100°C, 24 giờ	Điều chế bazơ LC	12
I-340	XII-41	X-21	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 16 giờ	40% EtOAc/Hexan	31
I-341	XII-29	63069-50-1	100°C, 24 giờ	40-80% EtOAc/Hexan	72
I-342	XII-24	X-23	70°C, 16 giờ	Điều chế bazơ LC	18
I-343	XII-28	63069-50-1	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 16 giờ	65% EtOAc/Hexan	12
I-344	XII-4	X-28	Chất xúc tác DMAP, 90°C, 12 giờ	40% EtOAc/Hexan	25
I-345	XII-4	X-29	80°C, 16 giờ	40-60% EtOAc/Hexan	17
I-346	XII-24	X-21	70°C, 16 giờ	15-20% EtOAc/Hexan sau đó Điều chế bazơ LC	4

Số	Sulfonyl clorua XII	Amin X	Điều kiện, Thời gian	Điều kiện tinh chế	Hiệu suất (%)
I-347	XII-42	2613-30-1	80°C, 16 giờ	25-40% EtOAc/Hexan	15
I-348	XII-4	X-30	Chất xúc tác DMAP, 100°C, 24 giờ	Điều chế bazơ LC	22
I-349	XII-4	X-31	Chất xúc tác DMAP, 100°C, 12 giờ	35-48% EtOAc/Hexan	6
I-350	XII-4	X-32	Chất xúc tác DMAP, 100°C, 16 giờ	50-60% EtOAc/Hexan	5
I-351	XII-40	X-22	70°C, 16 giờ	40-50% EtOAc/Hexan	47
I-354	XII-26	X-22	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 16 giờ	40% EtOAc/Hexan	46
I-355	XII-26	X-30	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 18 giờ	Điều chế bazơ LC	8
I-356	XII-43	X-21	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 16 giờ	30% EtOAc/Hexan	10
I-357	XII-44	X-21	Chất xúc tác DMAP, 90°C, 16 giờ	30% EtOAc/Hexan	11
I-358	XII-26	X-29	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 16 giờ	40% EtOAc/Hexan	32
I-360	XII-1	X-23	Nhiệt độ phòng, 6 giờ	-	72
I-361	XII-1	X-33	Nhiệt độ phòng, 20 giờ	-	63
I-362	XII-1	X-34	Nhiệt độ phòng, 6 giờ	-	61
I-364	XII-4	X-35	Chất xúc tác DMAP, 100°C, 16 giờ	35% EtOAc/Hexan	16
I-365	XII-4	X-36	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 18 giờ	35% EtOAc/Hexan	10
I-366	XII-46	X-29	Chất xúc tác DMAP, 80°C, 12 giờ	45-55% EtOAc/Hexan	15
I-367	XII-47	X-30	90°C, 16 giờ	50-60% EtOAc/Hexan	7

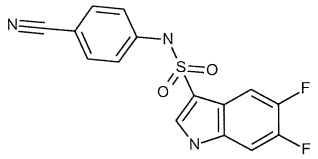
N-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit I-119



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 366 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H), 11,35 (s, 1H), 8,90 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 – 7,42 (m, 3H), 7,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H).

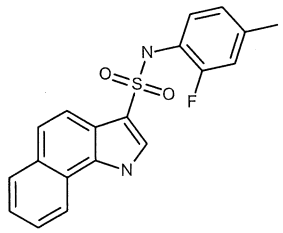
N-(4-xyanophenyl)-5,6-diflo-1H-indol-3-sulfonamit I-120



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 334 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,52 (dd, J = 10,7, 7,0 Hz, 1H) 7,65 (d, J = 8,7 Hz, 2H) 7,74 (dd, J = 10,9, 7,9 Hz, 1H) 8,21 (d, J = 2,8 Hz, 1H) 10,95 (s, 1H) 12,26 (s, 1H).

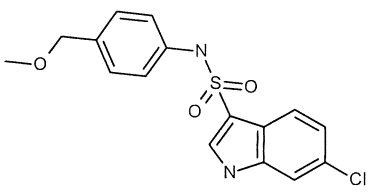
N-(2-flo-4-metylphenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit I-121



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 355 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 9,78 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 1,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 7,83 -7,90 (m, 2H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,51 (ddd, J = 8,1, 6,9, 1,2 Hz, 1H), 7,15 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 2H), 2,18 (s, 3H)

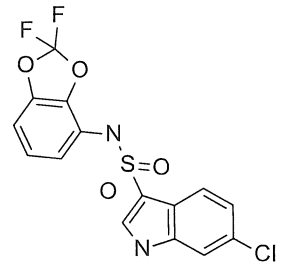
6-clo-N-(4-(metoxymetyl)phenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-122



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 349 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H) 4,22 (s, 2H) 7,01 – 7,06 (m, 2H) 7,08 – 7,13 (m, 2H) 7,20 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H) 7,48 (d, J=1,47 Hz, 1H) 7,80 (d, J=8,56 Hz, 1H) 7,98 (s, 1H) 10,19 (brs, 1H) 12,02 (brs, 1H).

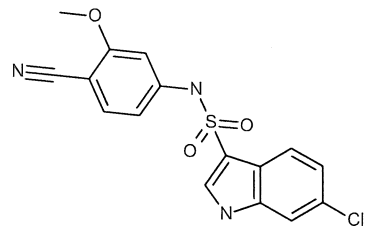
6-clo-N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-123



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 385 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,95 (d, J=7,82 Hz, 1H) 7,06 (t, J=8,31 Hz, 1H) 7,11 – 7,15 (m, 1H) 7,18 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H) 7,52 (d, J=1,47 Hz, 1H) 7,64 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,94 (d, J=2,93 Hz, 1H) 10,34 (s, 1H) 12,11 (brs, 1H).

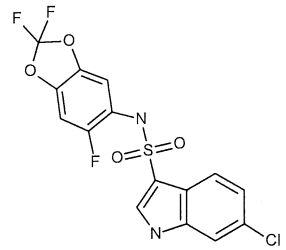
6-clo-N-(4-xyano-3-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-124



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 360 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,79 (s, 3H) 6,76 (d, J=8,31 Hz, 1H) 6,87 (s, 1H) 7,26 (d, J=8,56 Hz, 1H) 7,44 – 7,56 (m, 2H) 7,83 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,24 (s, 1H) 10,96 (s, 1H) 12,20 (brs, 1H).

6-clo-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-125

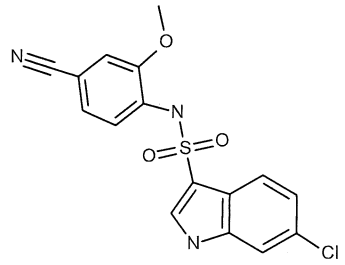


Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 403 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,18 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H) 7,29 (d, J=6,36

Hz, 1H) 7,41 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,68 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,89 (d, J=2,93 Hz, 1H) 10,06 (s, 1H) 12,06 (brs, 1H).

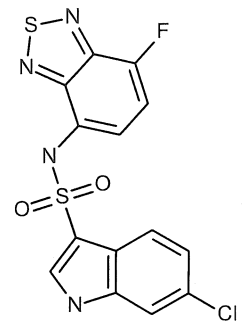
6-clo-N-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-126



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 360 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,62 (s, 3H) 7,22 (dd, J=8,80, 1,47 Hz, 1H) 7,28 – 7,33 (m, 2H) 7,46 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,86 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,05 (d, J=2,45 Hz, 1H) 9,85 (s, 1H) 12,10 (brs, 1H).

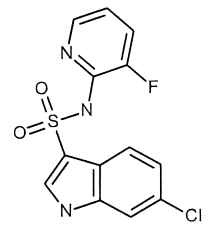
6-clo-N-(7-flo-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-127



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 381 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,38-7,42 (m, 2H) 7,44 (s, 1H) 7,76 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,02 (brs, 1H) 10,72 (s, 1H) 12,05 (brs, 1H).

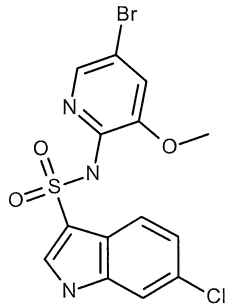
6-clo-N-(3-flopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-128



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 326 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,02-7,08 (m, 1H) 7,22 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,52 (s, 1H) 7,61 (t, J=9,29 Hz, 1H) 7,87 (d, J=7,83 Hz, 1H) 7,96-8,02 (m, 1H) 8,10 (s, 1H) 10,86 (s, 1H) 12,09 (s, 1H).

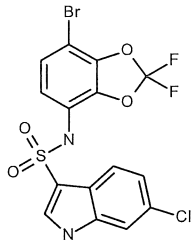
N-(5-brom-3-metoxypyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-129



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 416 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,78 (s, 3H) 7,21 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H) 7,50 (s, 2H) 7,79 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,94 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,09 (d, J=2,45 Hz, 1H) 10,25 (s, 1H) 12,06 (brs, 1H).

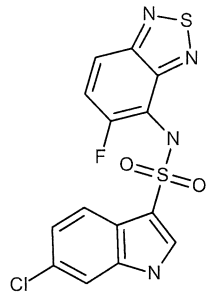
N-(7-brom-2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-130



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 463 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,91 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,19 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,30 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,48 – 7,57 (m, 1H) 7,64 – 7,72 (m, 1H) 7,94 (d, J=2,45 Hz, 1H) 10,44 (brs, 1H) 12,13 (brs, 1H).

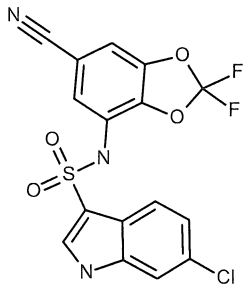
6-clo-N-(5-flo-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-131



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 383 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,04 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1H) 7,40 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,48 (d, J=1,47 Hz, 1H) 7,72 (t, J=9,78 Hz, 1H) 7,83 (d, J=1,96 Hz, 1H) 8,05 (dd, J=9,29, 4,40 Hz, 1H) 10,13 (s, 1H) 11,98 (brs, 1H).

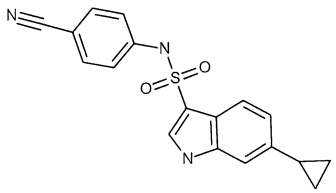
6-clo-N-(6-xyano-2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-132



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 410,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 92%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H) 7,45 (s, 1H) 7,52 (d, J=1,47 Hz, 1H) 7,65 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,78 (s, 1H) 8,10 (d, J=2,93 Hz, 1H) 10,82 (brs, 1H) 12,20 (brs, 1H).

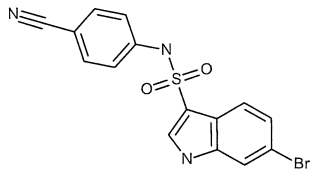
N-(4-xyanophenyl)-6-xyclopropyl-1H-indol-3-sulfonamit I-133



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 336,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

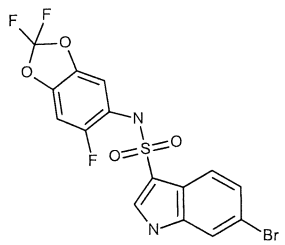
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,58 – 0,69 (m, 2H) 0,86 – 0,98 (m, 2H) 1,91 – 2,02 (m, 1H) 6,90 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,12 (s, 1H) 7,19 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,59 (d, J=8,80 Hz, 2H) 7,67 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,03 (brs, 1H) 10,92 (brs, 1H) 11,87 (brs, 1H).

6-brom-N-(4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-134



^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,23 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,36 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,59 – 7,67 (m, 3H) 7,74 – 7,79 (m, 1H) 8,17 (s, 1H) 10,98 (brs, 1H) 12,19 (brs, 1H).

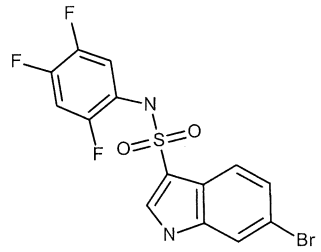
6-brom-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-135



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 448,80 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 86%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34 (d, J=6,40 Hz, 1H) 7,43 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,71 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,95 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,03 (s, 1H) 8,17 (brs, 1H) 10,20 (brs, 1H) 12,51 (brs, 1H).

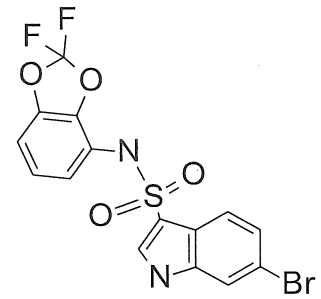
6-brom-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-136



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 405,00 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 94%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,31 – 7,36 (m, 2H) 7,44 – 7,51 (m, 1H) 7,63 – 7,68 (m, 2H) 7,94 (d, J=2,93 Hz, 1H) 10,21 (s, 1H) 12,11 (brs, 1H).

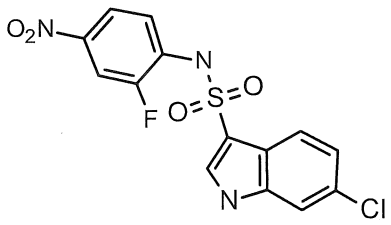
6-brom-N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-137



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 431,00 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 93%.

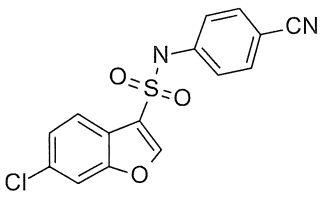
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,94 (dd, J=8,31, 0,98 Hz, 1H) 7,06 (t, J=8,31 Hz, 1H) 7,11 – 7,15 (m, 1H) 7,28 – 7,32 (m, 1H) 7,60 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,66 (d, J=1,47 Hz, 1H) 7,93 (d, J=2,93 Hz, 1H) 10,34 (s, 1H) 12,11 (brs, 1H).

6-clo-N-(2-flo-4-nitro-phenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-138



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 368,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 39%.

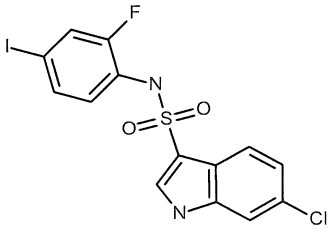
6-clo-N-(4-xyanophenyl)-1-benzofuran-3-sulfonamit I-139



Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 331,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,27 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,48 – 7,57 (m, 1H) 7,70 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,84 (s, 1H) 7,96 (s, 1H) 8,93 (s, 1H) 11,44 (brs, 1H).

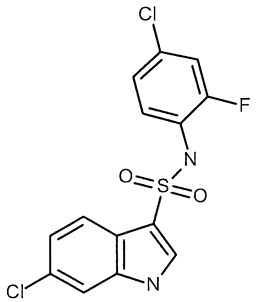
6-clo-N-(2-flo-4-iodophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-140



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 451 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 10,11 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54 – 7,47 (s, dd, 2H), 7,44 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,08 (t, J = 8,4 Hz, 1H).

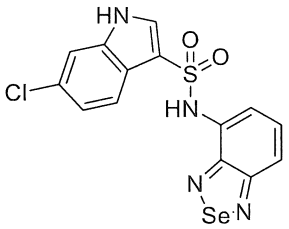
6-clo-N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-141



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 357 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 7,89 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 2H), 7,24 – 7,12 (m, 2H).

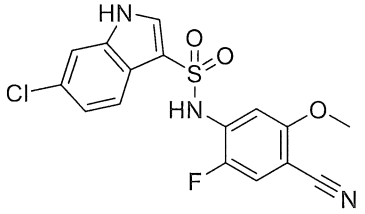
N-(2,1,3-benzoselenadiazol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-142



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 412,93 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,42 (m, 1H), 7,41 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 6,5, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

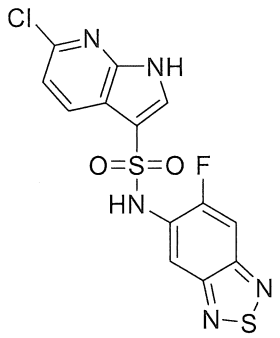
6-clo-N-(4-xyano-2-flo-5-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-143



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 379,02 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 – 7,46 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H).

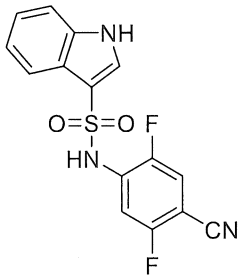
6-clo-N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-144



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 383,97 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,89 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,36 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,94 – 7,79 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

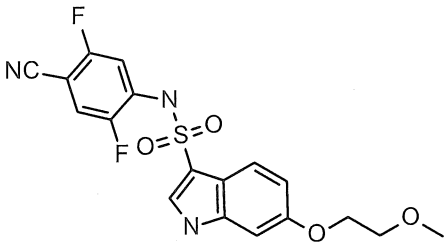
N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-145



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 334,03 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,17 (s, 1H), 11,16 (s, 1H), 8,27 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,90 – 7,86 (m, 1H), 7,83 (dd, J = 10,3, 6,0 Hz, 1H), 7,51 – 7,42 (m, 2H), 7,23–7,24(m, 2H).

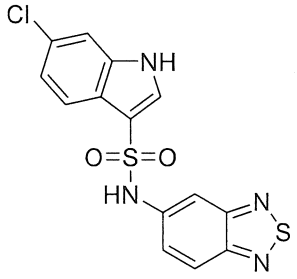
N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-(2-metoxyetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit I-146



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 408,07 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 10,2, 5,9 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 11,0, 6,3 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,19-3,99 (m, 2H, CH_2), 3,66 (dd, J = 5,6, 3,6 Hz, CH_2), 3,30 (s, 3H, CH_3).

N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-147

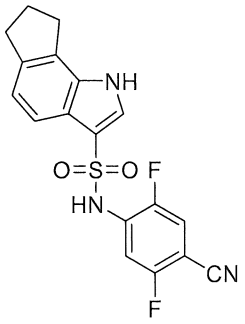


Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 364,98 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 10,95 – 10,90 (m, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 9,5, 0,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 2,1, 0,7 Hz,

1H), 7,52 – 7,46 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

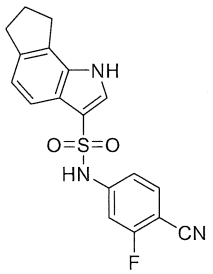
N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit I-148



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 374,06 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ12,02 (s, 1H), 11,14 (s, 1H), 8,21 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 10,3, 5,9 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,1, 6,3 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 3,01 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,10 (p, J = 7,4 Hz, 2H).

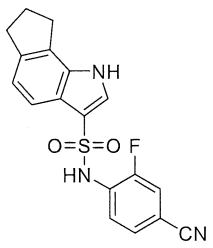
N-(4-xyano-3-flophenyl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit I-149



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 356,07 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,18 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 7,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,1, 0,9 Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 2H), 7,04 (dd, J = 8,6, 2,1 Hz, 1H), 3,01 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,09 (p, J = 7,4 Hz, 2H).

N-(4-xyano-2-flophenyl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit I-150

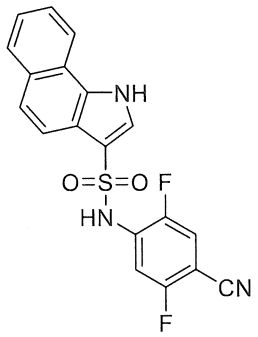


Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 356,07 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,01 (d, J = 3,1

Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 10,7, 1,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,1, 0,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,6, 7,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,01 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,94 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,10 (p, J = 7,4 Hz, 2H).

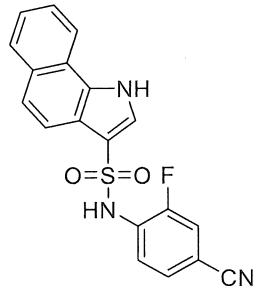
N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit I-151



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 384,05 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13,06 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,36 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 2H), 7,82 (dd, J = 10,3, 5,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 – 7,62 (m, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H).

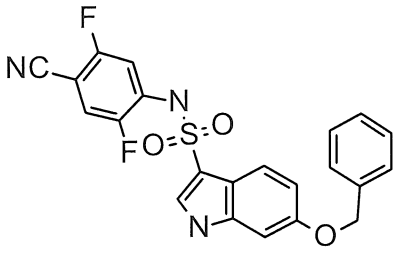
N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit I-152



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 366,06 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,37 – 8,39 (m, 1H), 8,16 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,00 – 7,96 (m, 1H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 10,7, 1,8 Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 3H), 7,57 – 7,46 (m, 2H).

6-(benzyloxy)-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-153

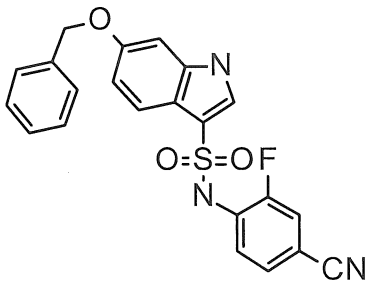


Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 440,08 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,95 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,12 (d, J = 3,0

Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 10,2, 5,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 7,39 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,34 – 7,30 (m, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H).

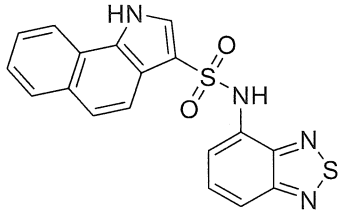
6-(benzyloxy)-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-154



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 422,08 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,86 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,94 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 7,47 – 7,43 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,35 -7,29 (m, 1H), 7,02 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,12 (s, 2H).

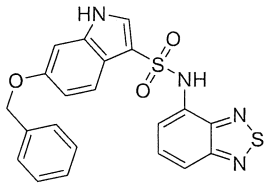
N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit I-155



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 381,04 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95,2%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,88 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,36 (dq, J = 8,3, 0,9 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,93 (dt, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,54 (dd, J = 7,4, 1,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,48 (m, 1H).

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-(benzyloxy)-1H-indol-3-sulfonamit I-156

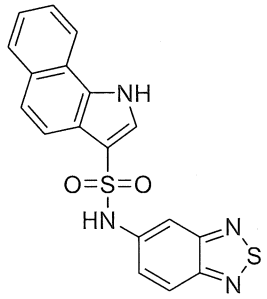


Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 437,07 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,78 (s, 1H), 10,70 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,9

Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,5, 1,0 Hz, 1H), 7,44 ? 7,40 (m, 2H), 7,37 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 6,96 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 5,08 (s, 2H).

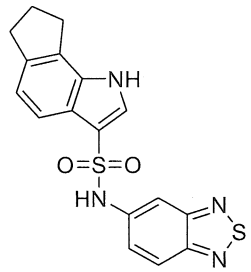
N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit I-157



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 381,04 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,95 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,31 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,97 – 7,94 (m, 1H), 7,90 (dd, J = 9,4, 0,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,64 (m, 2H), 7,56 – 7,58 (m, 1H), 7,53 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,48 (m, 1H).

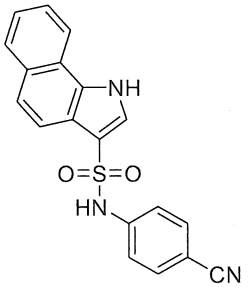
N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit I-158



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 371,05 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 100%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,02 (s, 1H), 10,85 (s, 1H), 8,14 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 9,4, 0,7 Hz, 1H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 7,59 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 2,97 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 2,11 – 2,00 (m, 2H).

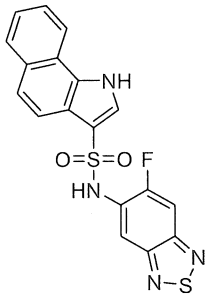
N-(4-xyanophenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit I-159



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 348,07 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,96 (s, 1H), 10,97 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 19,9, 8,5 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 – 7,57 (m, 3H), 7,50– 7,52 (m, 1H), 7,32 ? 7,25 (m, 2H).

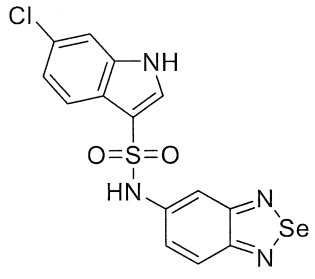
N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit I-160



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 399,03 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,37 – 8,39 (m, 1H), 8,27 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 – 7,94 (m, 1H), 7,90 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,68 – 7,64 (m, 1H), 7,57 – 7,59 (m, 1H), 7,48 – 7,51(m, 1H).

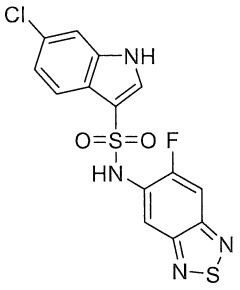
N-(2,1,3-benzoselenadiazol-5-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-161



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 412,93 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

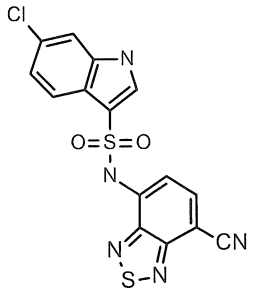
6-clo-N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-162



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 383,09 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ12,16 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,80 – 7,92 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 7,18 – 7,28 (m, 1H).

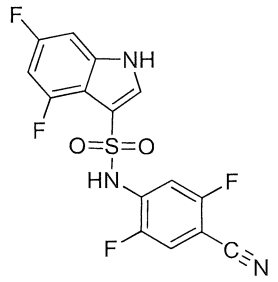
6-clo-N-(7-xyano-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-163



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 390,3 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ11,52 (s, 1H), 7,74 – 7,85 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 – 7,45 (m, 2H), 7,04 – 7,11 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

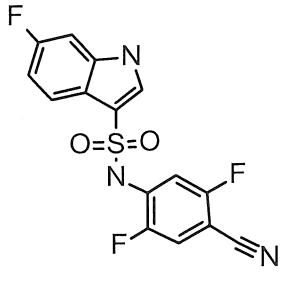
N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-4,6-diflo-1H-indol-3-sulfonamit I-164



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 369,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,47 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,25 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 10,1, 5,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 10,9, 6,2 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,05 (td, J = 10,5, 2,2 Hz, 1H).

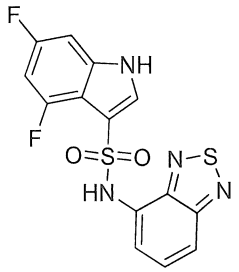
N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-165



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 351,3 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 – 12,11 (m, 1H), 11,18 (s, 1H), 8,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,84 (ddd, J = 14,4, 9,5, 5,6 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 11,0, 6,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 7,10 (td, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H).

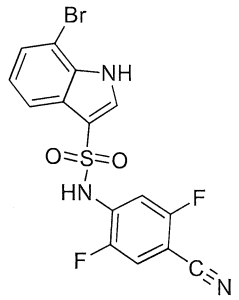
N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-4,6-diflo-1H-indol-3-sulfonamit I-166



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 366,3 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,26 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,9, 0,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,96 (td, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H).

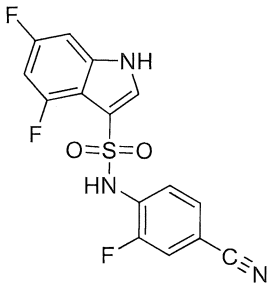
7-brom-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-167



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 412,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,75 – 12,27 (m, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,30 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 8,01 – 7,72 (m, 2H), 7,55 – 7,38 (m, 2H), 7,17 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

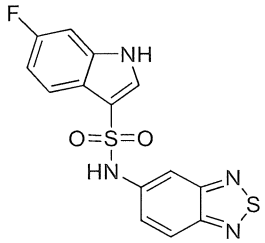
N-(4-xyano-2-flophenyl)-4,6-diflo-1H-indol-3-sulfonamit I-168



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 351,3 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,36 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,80 – 7,68 (m, 1H), 7,59 – 7,49 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,03 (m, J = 10,8, 10,1, 2,1 Hz, 1H).

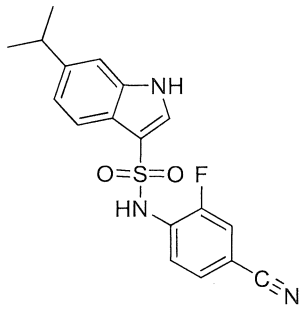
N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-169



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 348,3 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 7,1, 2,4 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 9,4, 0,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,8, 5,3 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 2,2, 0,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (m, J = 9,6, 2,4, 0,5 Hz, 1H), 7,08 (m, J = 9,7, 8,8, 2,4 Hz, 1H).

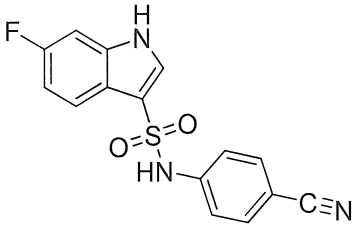
N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(propan-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-170



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 357,4 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 11,93 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,84 – 7,68 (m, 2H), 7,61 – 7,44 (m, 2H), 7,27 (t, J = 0,9 Hz, 1H), 7,10 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 2,96 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 7H).

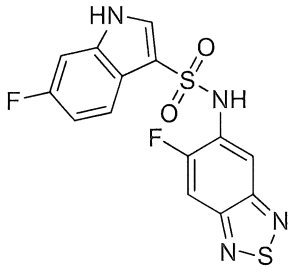
N-(4-xyanophenyl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-171



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 315,32 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 10,95 (s, 1H), 8,39 – 8,06 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,8, 5,2 Hz, 1H), 7,68 – 7,56 (m, 2H), 7,34 – 7,14 (m, 3H), 7,08 (m, J = 9,6, 8,8, 2,4 Hz, 1H).

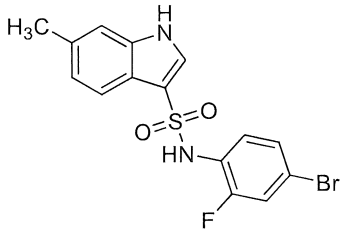
6-flo-N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-172



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 366,3 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 10,76 (s, 1H), 8,19 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,04 – 7,69 (m, 3H), 7,24 (dd, J = 9,5, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (m, J = 9,7, 8,8, 2,4 Hz, 1H).

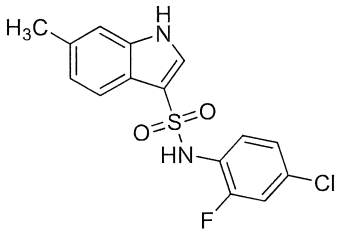
N-(4-brom-2-flophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit I-173



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 383,2 $(M + H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,81 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 10,01 (s, 1H), 7,77 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 9,9, 2,1 Hz, 1H), 7,32 – 7,14 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 8,3, 1,5 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).

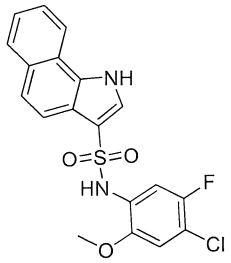
N-(4-clo-2-flophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit I-174



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 338,7 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 11,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 9,99 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,34 – 7,22 (m, 3H), 7,14 (m, J = 8,7, 2,4, 1,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,1, 1,4 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H).

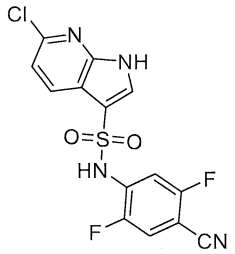
N-(4-clo-5-flo-2-metoxyphenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit I-175



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 404,8 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 30,6, 8,4 Hz, 2H), 7,70 – 7,57 (m, 2H), 7,49 (m, J = 8,1, 6,8, 1,2 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,37 (s, 3H).

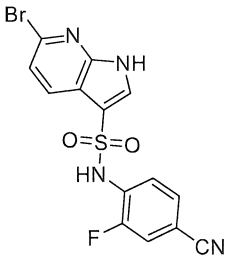
6-clo-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-176



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 369,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ12,97 (br, 1H, NH), 11,20 (br, 1H, NH), 8,46 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 10,3, 6,0 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 10,8, 6,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H).

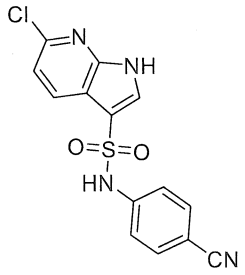
6-brom-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-177



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 395,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ12,91 (br, 1H, NH), 10,81 (br, 1H, NH), 8,24 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 – 7,76 (m, 1H), 7,52 – 7,58 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

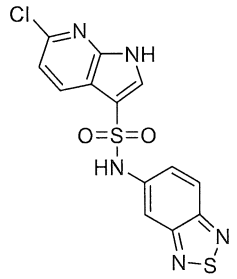
6-clo-N-(4-xyanophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-178



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 333,1 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,90 (br, 1H, NH), 11,00 (br, 1H, NH), 8,33 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J= 8,8 Hz, 2H), 7,37 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,9 Hz, 2H).

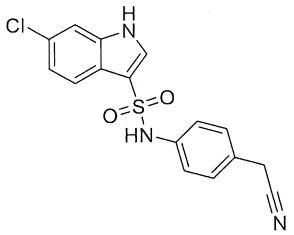
N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-179



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 366,0 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ12,87 (br, 1H, NH), 10,97 (br, 1H, NH), 8,41 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 9,4, 0,7 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 2,2, 0,6 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

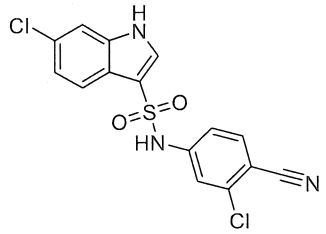
6-clo-N-[4-(xyanometyl)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-180



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 346,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

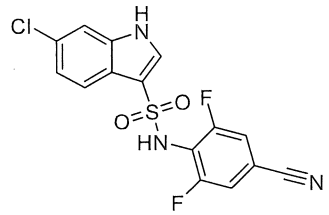
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,03 (br, 1H), 10,24 (br, 1H), 7,79 (dd, J = 8,6, 0,5 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 1,9, 0,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 10,5, 8,7 Hz, 2H), 7,15 – 7,11 (m, 7H), 7,10 – 7,06 (m, 3H), 3,84 (s, 2H) ppm.

6-clo-N-(3-clo-4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-181



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 383,0 $(M+NH_4)^+$, độ tinh khiết 98%.

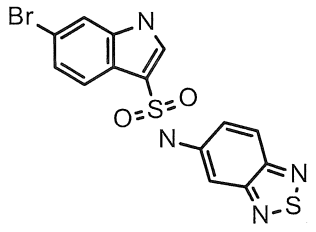
6-clo-N-(4-xyano-2,6-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-182



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 385,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 92%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,09 (br, 1H), 10,10 (br, 1H), 7,87 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 2H), 7,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 1,9, 0,6 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-brom-1H-indol-3-sulfonamit I-183

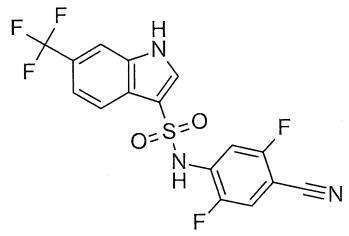


Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 411,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,47 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,30 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75 – 7,68 (m, 1H), 7,55-7,58

(m, 2H), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

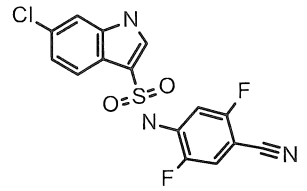
N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-184



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 402,0 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,55 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 11,26 (s, 1H), 8,48 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 – 7,84 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 10,9, 6,3 Hz, 1H).

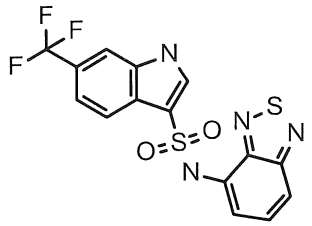
6-clo-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-185



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 385,1 $(M+NH_4)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,26 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,29 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 11,1, 6,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 11,0, 6,4 Hz, 1H), 7,26 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

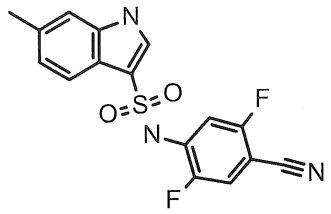
N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-186



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 399,1 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 92%.

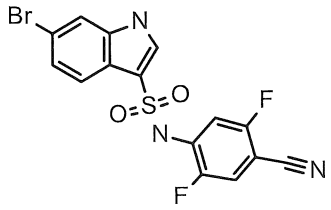
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,35 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 1,5, 0,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 8,8, 0,9 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 7,4, 0,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H).

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit I-187



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 365,1 $(M+NH_4)^+$, độ tinh khiết 96%.

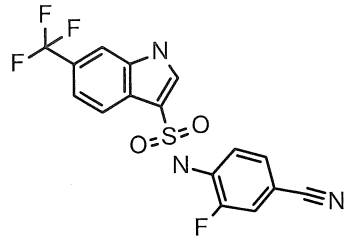
6-brom-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-188



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 429,2 $(M+NH_4)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,26 (s, 1H), 11,19 (s, 1H), 8,28 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 10,3, 5,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,43 (dd, J = 10,9, 6,3 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

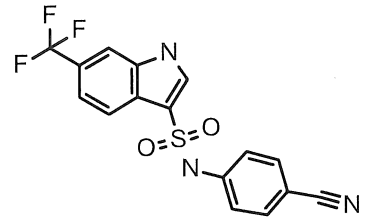
N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-189



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 401,3 $(M+NH_4)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,46 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 10,86 (s, 1H), 8,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 2H), 7,52 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H).

N-(4-xyanophenyl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-190

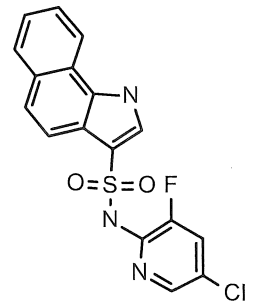


Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 383,3 $(M+NH_4)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,46 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,02

(d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,62 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,8 Hz, 2H).

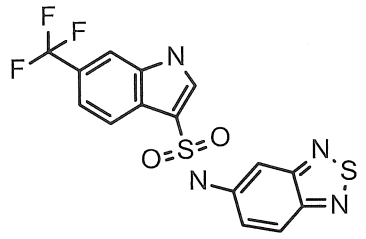
N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit I-191



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 375,8 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,91 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,2, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 31,3, 2,6 Hz, 2H), 8,01 – 7,86 (m, 3H), 7,72 – 7,54 (m, 2H), 7,49 (m, J = 8,1, 6,9, 1,2 Hz, 1H).

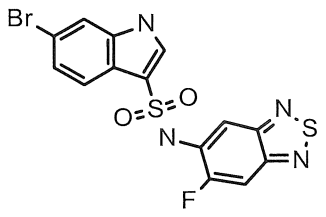
N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-192



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 399 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

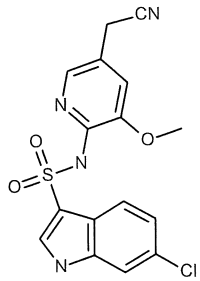
^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,43 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H).

6-brom-N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-193



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 429,1$(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

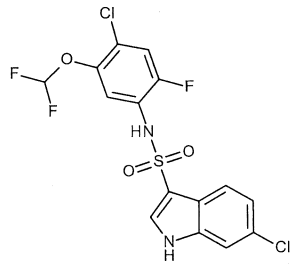
6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-194



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 377 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 100%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 3,76 (s, 3H) 3,90 (s, 2H) 7,20-7,28 (m, 2H) 7,50 (d, J=1,47 Hz, 1H) 7,66 (s, 1H) 7,95 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,10 (s, 1H) 10,11 (brs, 1H) 12,03 (brs, 1H).

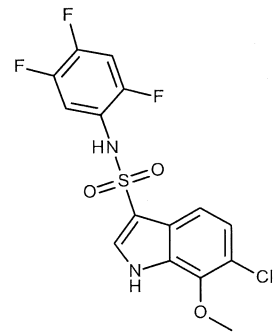
6-clo-N-[4-clo-5-(diflometoxy)-2-flophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-195



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 423 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,12 (t, J=72 Hz, 1H) 7,21 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H) 7,28 – 7,33 (m, 1H) 7,50 – 7,55 (m, 2H) 7,75 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,94 (d, J=2,45 Hz, 1H) 10,41 (brs, 1H) 12,12 (brs, 1H).

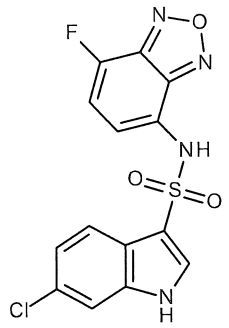
6-clo-7-metoxy-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-196



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 389 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,89 (s, 3H) 7,20 (d, J=8,00 Hz, 1H) 7,29-7,36 (m, 1H) 7,42-7,49 (m, 2H) 7,92 (d, J=2,40 Hz, 1H) 10,22 (s, 1H) 12,47 (s, 1H).

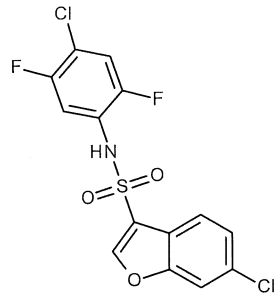
6-clo-N-(7-flo-2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-197



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 365 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13-7,17 (m, 1H) 7,21 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,30-7,34 (m, 1H) 7,50 (s, 1H) 7,83 (d, J=9,2 Hz, 1H) 8,2 (d, J=2,8 Hz, 1H) 11,15 (brs, 1H) 12,16 (brs, 1H).

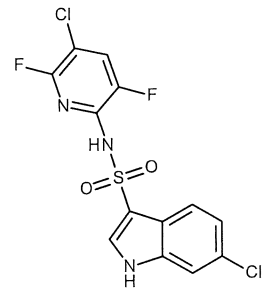
6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1-benzofuran-3-sulfonamit I-198



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 376 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38 – 7,44 (m, 1H) 7,51 (d, J=8,40 Hz, 1H) 7,60 (t, J=8,40 Hz, 1H) 7,78 (d, J=8,00 Hz, 1H) 7,97 (s, 1H) 8,74 (s, 1H) 10,99 (s, 1H).

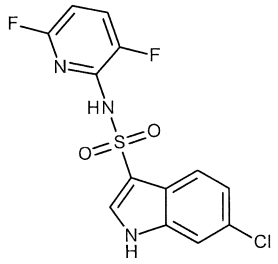
6-clo-N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-199



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 378 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (dd, J=8,80, 1,47 Hz, 1H) 7,55 (d, J=1,47 Hz, 1H) 7,88 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,15 (d, J=2,93 Hz, 1H) 8,21 (t, J=7,83 Hz, 1H) 11,49 (brs, 1H) 12,22 (brs, 1H).

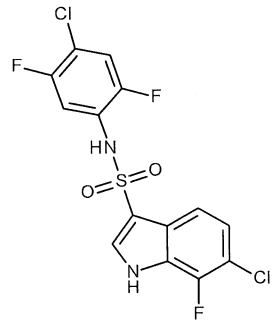
6-clo-N-(3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-200



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 344 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 93%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,75 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,24 (dd, J=8,5, 1,71 Hz, 1H) 7,54 (d, J=1,5 Hz, 1H) 7,75 – 7,83 (m, 1H) 7,88 (d, J=8,3 Hz, 1H) 8,13 (d, J=2,9 Hz, 1H) 11,25 (brs, 1H) 12,18 (brs, 1H).

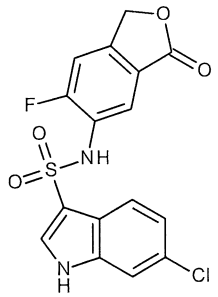
6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-242



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 393 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 – 7,39 (m, 2H) 7,51 – 7,62 (m, 2H) 8,13 (s, J=2,45 Hz, 1H) 10,55 (s, 1H) 12,90 (brs, 1H).

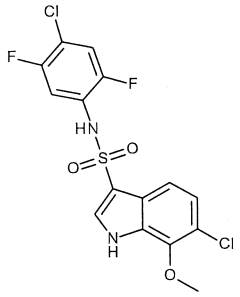
6-clo-N-(6-flo-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-243



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 381 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,28 (s, 2H) 7,23 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H) 7,46 (d, J=9,29 Hz, 1H) 7,52 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,67 (d, J=6,85 Hz, 1H) 7,77 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,97 (d, J=2,93 Hz, 1H) 10,44 (s, 1H) 12,11 (brs, 1H).

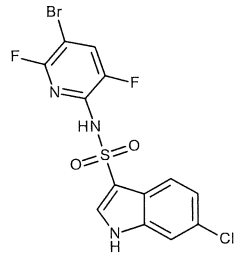
6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-244



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 405 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,90 (s, 3H) 7,24 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,34-7,40 (m, 1H) 7,52 – 7,59 (m, 2H) 8,06 (d, J=2,93 Hz, 1H) 10,52 (s, 1H) 12,54 (brs, 1H).

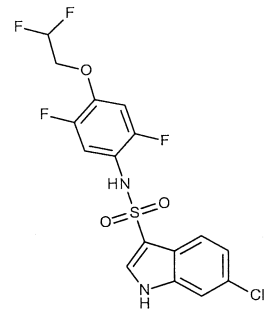
N-(5-brom-3,6-diflopyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-245



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 422 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,24 (d, J=7,82 Hz, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,87 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,13 (s, 1H) 8,21 – 8,28 (m, 1H) 11,48 (brs, 1H) 12,18 (brs, 1H).

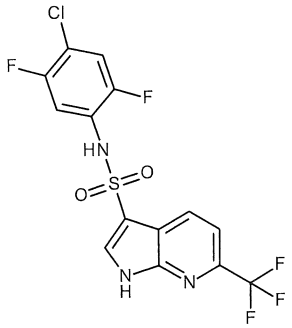
6-clo-N-[4-(2,2-difloetoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-246



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 421 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,26-4,36 (m, 2H) 6,35 (t, J=54 Hz, 1H) 7,02-7,18 (m, 2H) 7,20 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H) 7,51 (d, J=1,47 Hz, 1H) 7,69 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,86 (d, J=2,45 Hz, 1H) 9,94 (s, 1H) 12,04 (brs, 1H).

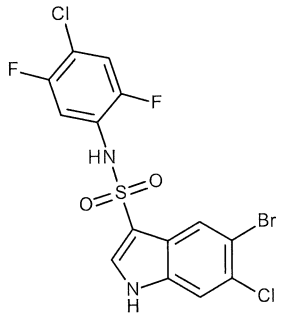
N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-247



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 410 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34-7,39 (m, 1H) 7,48-7,54 (m, 1H) 7,79 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,41 (d, J=8,31Hz, 1H) 8,46 (s, 1H) 10,60 (s, 1H) 13,18 (brs, 1H).

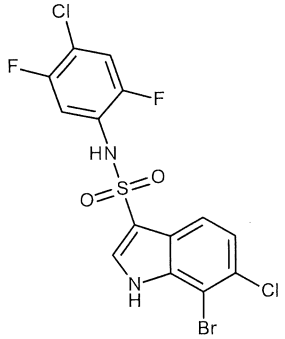
5-brom-6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-248



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 455 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,32-7,36 (m, 1H) 7,50-7,56 (m, 1H) 7,73 (s, 1H) 8,07-8,13 (m, 2H) 10,50 (s, 1H) 12,29 (brs, 1H).

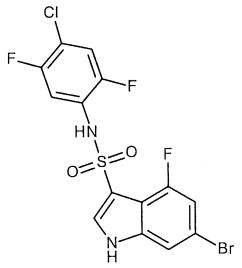
7-brom-6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-249



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 455 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,38 (dd, J=10,03, 7,09 Hz, 1H) 7,43 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,53-7,59 (m, 1H) 7,79 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,07 (d, J=2,93 Hz, 1H) 10,57 (s, 1H) 12,53 (brs, 1H).

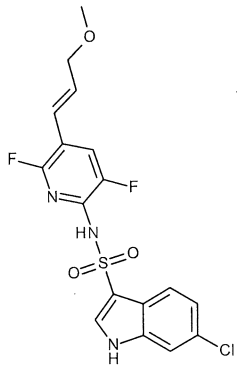
6-brom-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-4-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-251



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 439 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,26 (d, J=10,29 Hz, 1H) 7,32-7,39 (m, 1H) 7,52 (d, J=1,25 Hz, 1H) 7,56 (m, 1H) 8,06 (s, 1H) 10,27 (s, 1H) 12,39 (brs, 1H).

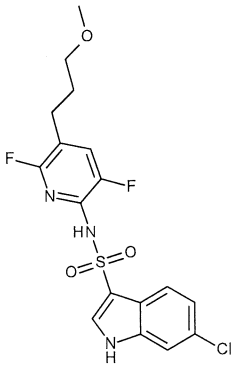
6-clo-N-{3,6-diflo-5-[(1E)-3-metoxyprop-1-en-1-yl]pyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit I-252



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 414 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,26 (s, 3H) 4,01 (brs, 2H) 6,43 (brs, 2H) 7,20-7,29 (m, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,88 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,08 (t, J=8,80 Hz, 1H) 8,13 (brs, 1H) 11,28 (brs, 1H) 12,18 (brs, 1H).

6-clo-N-[3,6-diflo-5-(3-metoxypropyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-253

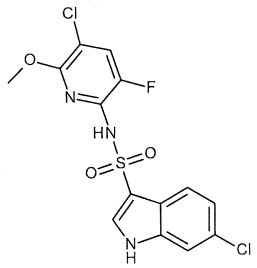


Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 416 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,65-1,75 (m, 2H) 3,18 (s, 3H) 3,26 (t, J=6,11 Hz, 2H) 7,20-7,27 (m, 1H) 7,54 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,73 (dd, J=9,29, 7,83 Hz, 1H) 7,84

(d, J=8,80 Hz, 1H) 8,09 (d, J=2,93 Hz, 1H) 11,00 (s, 1H) 12,15 (brs, 1H) (2H được hòa vào trong đỉnh của dung môi).

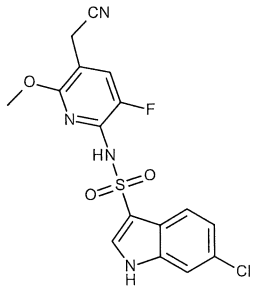
6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-254



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 390 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,63 (s, 3H) 7,23 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H) 7,54 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,84 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,94 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,16 (d, J=2,93 Hz, 1H) 11,11 (s, 1H) 12,11 (brs, 1H).

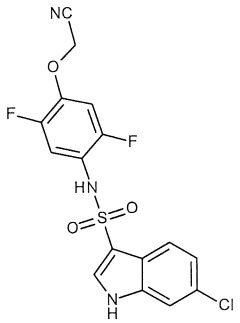
6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-255



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 395 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,62 (s, 3H) 3,70 (s, 2H) 7,22 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1H) 7,54 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,62 (d, J=9,78 Hz, 1H) 7,85 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,15 (d, J=2,93 Hz, 1H) 11,02 (s, 1H) 12,08 (brs, 1H).

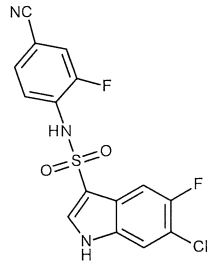
6-clo-N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-257



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 396 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,18 (s, 2H) 7,14-7,27 (m, 3H) 7,52 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,67 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,91 (d, J=2,45 Hz, 1H) 10,05 (s, 1H) 12,07 (brs, 1H).

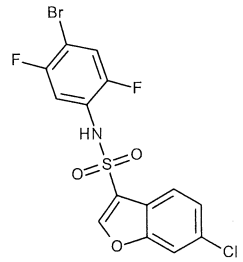
6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-5-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-258



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES-): 366 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,57 (d, J=3,91 Hz, 2H) 7,69 (d, J=6,36 Hz, 1H) 7,74-7,81 (m, 2H) 8,20 (d, J=2,93 Hz, 1H) 10,81 (s, 1H) 12,31 (brs, 1H).

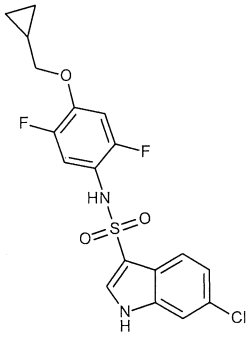
N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-clo-1-benzofuran-3-sulfonamit I-259



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 422 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,36-7,40 (m, 1H) 7,51 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H) 7,62-7,66 (m, 1H) 7,78 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,96 (d, J=1,47 Hz, 1H) 8,76 (s, 1H) 11,00 (brs, 1H).

6-clo-N-[4-(xyclopropylmetoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-260

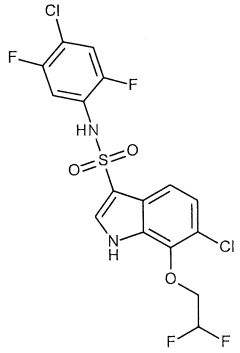


Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 411 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,24-0,31 (m, 2H) 0,50-0,57 (m, 2H) 1,12-1,21 (m, 1H) 3,79 (d, J=6,85 Hz, 2H) 6,92-7,05 (m, 2H) 7,20 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H) 7,52

(d, J=1,47 Hz, 1H) 7,69 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,84 (d, J=1,96 Hz, 1H) 9,83 (s, 1H) 12,03 (brs, 1H).

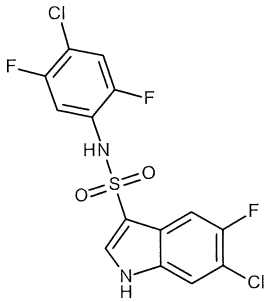
6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(2,2-difloetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit I-262



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 455 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,36-4,41 (m, 2H) 6,27-6,59 (m, 1H) 7,26 (d, J=8,68 Hz, 1H) 7,33-7,37 (m, 1H) 7,52-7,56 (m, 1H) 7,58 (d, J=8,68 Hz, 1H) 8,12 (d, J=2,81 Hz, 1H) 10,54 (s, 1H) 12,46 (brs, 1H).

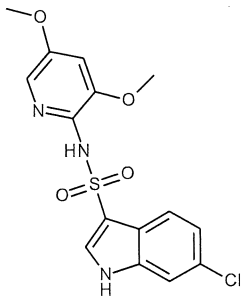
6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-5-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-263



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 393 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (dd, J=10,51, 7,09 Hz, 1H) 7,56 (dd, J=10,27, 6,85 Hz, 1H) 7,68 (d, J=6,36 Hz, 1H) 7,73 (d, J=10,27 Hz, 1H) 8,13 (d, J=2,93 Hz, 1H) 10,50 (s, 1H) 12,26 (brs, 1H).

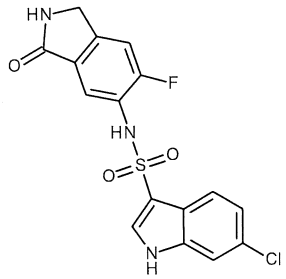
6-clo-N-(3,5-dimetoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-264



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 368 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,66 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 6,94 (d, J=2,45 Hz, 1H) 7,14-7,24 (m, 1H) 7,46-7,51 (m, 2H) 7,85-7,89 (m, 1H) 7,95 (s, 1H) 9,64 (brs, 1H) 11,95 (brs, 1H).

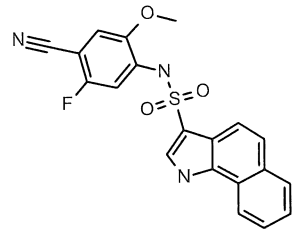
6-clo-N-(6-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-265



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES$^+$): 380 (M+H)$^+$, độ tinh khiết 98%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,25 (s, 2H) 7,21 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1H) 7,33 (d, J=9,78 Hz, 1H) 7,49-7,53 (m, 2H) 7,77 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,89 (d, J=2,93 Hz, 1H) 8,59 (s, 1H) 10,21 (s, 1H) 12,07 (d, J=1,96 Hz, 1H).

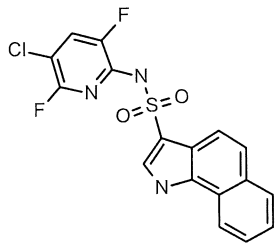
N-(4-xyano-5-flo-2-metoxyphenyl)-1*H*-benzo[*g*]indol-3-sulfonamit I-289



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES$^+$): 396,4 (M+H)$^+$, độ tinh khiết 95,0%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,99 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 8,3, 1,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,12 – 7,94 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,60 (m, 1H), 7,51 – 7,49 (m, 1H), 7,40 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H).

N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit I-304

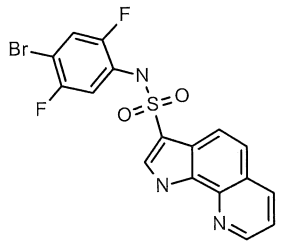


Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES$^+$): 394 (M+H)$^+$, độ tinh khiết 100%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,01 (s, 1H), 11,48 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,2,

1,0 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 8,00 (dd, J = 8,5, 6,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (dddd, J = 54,0, 8,2, 6,9, 1,2 Hz, 2H).

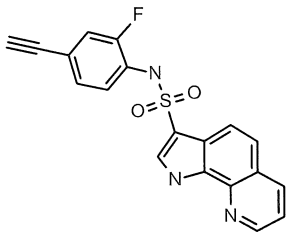
N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit I-305



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 438 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

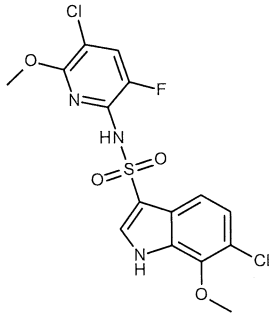
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,23 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,92 (dd, J = 4,4, 1,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 8,04 – 7,91 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (dt, J = 10,4, 5,2 Hz, 2H), 7,36 (dd, J = 10,0, 6,8 Hz, 1H).

N-(4-etynyl-2-flophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit I-306



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 366 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

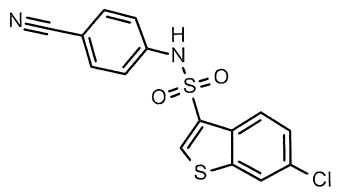
6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit **I-309**



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 420 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,60 (s, 3 H) 3,90 (s, 3 H) 7,19 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,58 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,81 (brs, 1 H) 8,02 (s, 1 H) 11,12 (brs, 1 H) 12,37 (brs, 1 H).

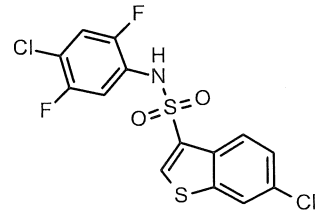
6-clo-N-(4-xyanophenyl)-1-benzothiophen-3-sulfonamit I-311



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 347 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,21 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,62 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1H) 7,66 (d, J=8,80 Hz, 2H) 8,16 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,29 (d, J=1,96 Hz, 1H) 8,78 (s, 1H) 11,40 (s, 1H).

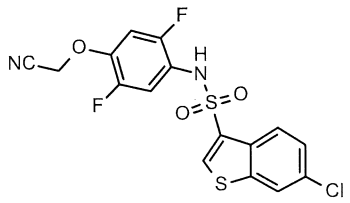
6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1-benzothiophen-3-sulfonamit I-312



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 392 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,34-7,39 (m, 1 H) 7,56 – 7,63 (m, 2H) 8,15 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 10,91 (br s, 1 H).

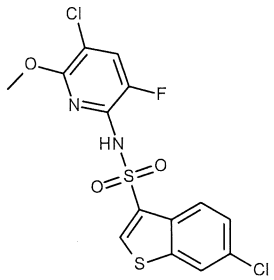
6-clo-N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-1-benzothiophen-3-sulfonamit I-313



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 413 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,20 (s, 2 H) 7,17 – 7,30 (m, 2 H) 7,59 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,46 (s, 1 H) 10,54 (s, 1 H).

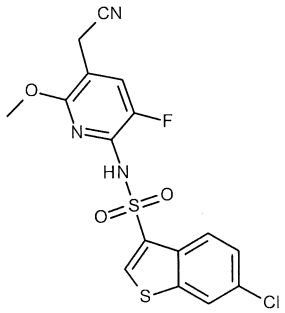
6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1-benzothiophen-3-sulfonamit I-314



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 405 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,57 (s, 3 H) 7,61 (d, J=4,40 Hz, 1 H) 8,00 (d, J=5,38 Hz, 1 H) 8,20-8,22 (m, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 11,64 (br s, 1 H).

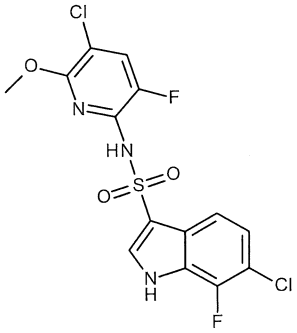
6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1-benzothiophen-3-sulfonamit I-315



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 412 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,56 (s, 3 H) 3,71 (s, 2 H) 7,60 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1 H) 7,68 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 11,57 (brs, 1 H).

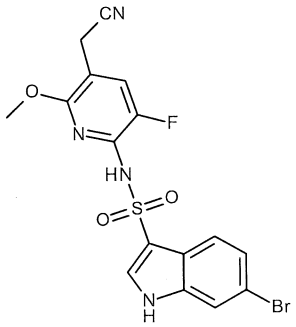
6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-319



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 408 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,62 (s, 3 H) 7,30-7,34 (m, 1 H) 7,67 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,22 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 11,19 (s, 1 H) 12,85 (br s, 1 H)

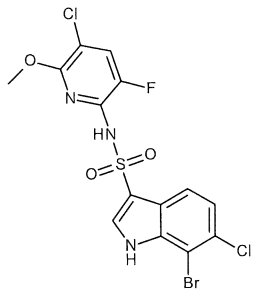
6-brom-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-320



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 438 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,62 (s, 3 H) 3,70 (s, 2 H) 7,34 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 7,68 (s, 1 H) 7,80 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=2,45 Hz, 1 H) 11,03 (s, 1 H) 12,09 (br s, 1 H)

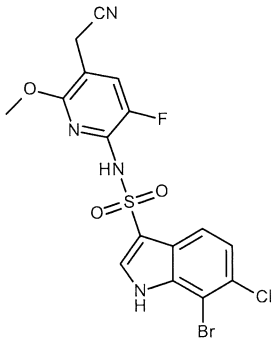
7-brom-6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-321



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 468 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,63 (s, 3 H) 7,42 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 11,20 (s, 1 H) 12,48 (br s, 1 H)

7-brom-6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-322

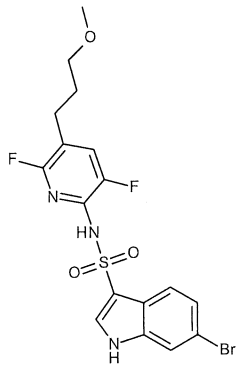


Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 473 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,63 (s, 3 H) 3,70 (s, 2 H) 7,42 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 7,86 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,13 (br s, 1 H) 11,12 (s, 1 H) 12,44

(br s, 1 H)

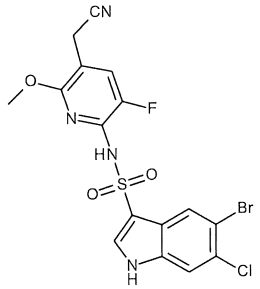
6-brom-N-[3,6-diflo-5-(3-metoxypropyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-323



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 458 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (400 MHz, Metanol-d_4) δ 1,72 – 1,83 (m, 2 H) 2,56 (t, J=7,65 Hz, 2 H) 3,15 – 3,28 (m, 5 H) 7,31 (dd, J=8,53, 1,76 Hz, 1 H) 7,45 (dd, J=9,54, 7,78 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 7,85 (d, J=8,78 Hz, 1 H) 8,03 (s, 1 H).

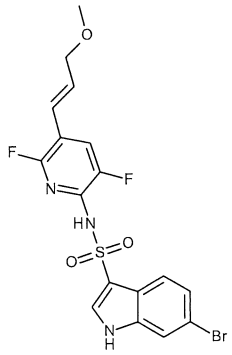
5-brom-6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-324



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 473 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,65 (s, 3 H) 3,71 (s, 2 H) 7,64 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 8,21 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 11,03 (br s, 1 H) 12,22 (br s, 1 H).

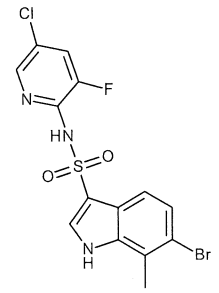
6-brom-N-{3,6-diflo-5-[(1E)-3-metoxyprop-1-en-1-yl]pyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit I-325



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 458 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

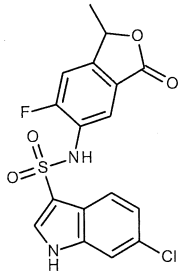
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,25 (s, 3 H) 4,01 (d, J=2,93 Hz, 2 H) 6,41 (s, 2 H) 7,34 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,83 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,03 – 8,13 (m, 2 H) 11,29 (br s, 1 H) 12,14 (brs, 1 H)

6-brom-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-metyl-1H-indol-3-sulfonamit I-326



Phương pháp LC-MS bazơ 1 (ES^+): 418 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 90%.

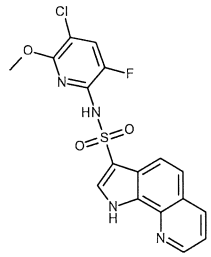
6-clo-N-(6-flo-1-metyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-327



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 395 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,48 (d, J=6,85 Hz, 3H) 5,54-5,61 (m, 1H) 7,22 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1H) 7,51-7,55 (m, 2H) 7,65 (d, J=6,85 Hz, 1H) 7,73 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,99 (d, J=2,93 Hz, 1H) 10,43 (s, 1H) 12,12 (brs, 1H).

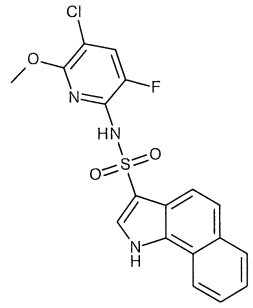
N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit I-328



Phương pháp LC-MS bazơ 1 (ES^-): 405 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,21 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,93 (dd, J = 4,4, 1,6 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 8,14 – 8,02 (m, 2H), 7,93 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 4,4 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H).

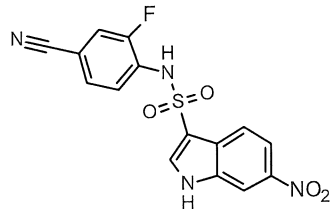
N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit I-329



Phương pháp LC-MS bazơ 1 (ES^+): 406 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,95 (s, 1H), 11,13 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 – 7,79 (m, 3H), 7,74 – 7,36 (m, 3H), 3,67 (s, 3H).

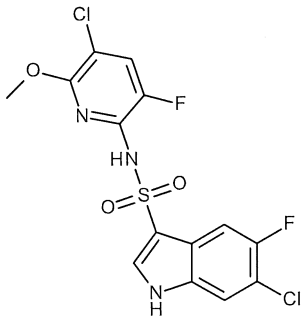
6-nitro-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-334



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 359 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,58 (brs, 2H) 7,76 (d, J=10,27 Hz, 1H) 7,95 – 8,03 (m, 1H) 8,06-8,15 (m, 1H) 8,38-8,44 (m, 2H) 10,94 (brs, 1H) 12,73 (brs, 1H).

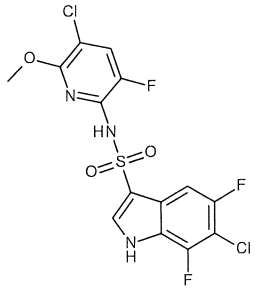
6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-5-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-339



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 406 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,64 (s, 3 H) 7,69 (d, J=6,36 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 11,07 (s, 1 H) 12,19 (br s, 1 H)

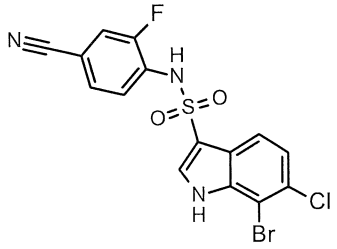
6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-5,7-diflo-1H-indol-3-sulfonamit I-340



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 426 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,65 (s, 3 H) 7,70 (d, J=9,78 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=9,29 Hz, 1 H) 8,33 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 11,17 (s, 1 H) 13,00 (br s, 1 H)

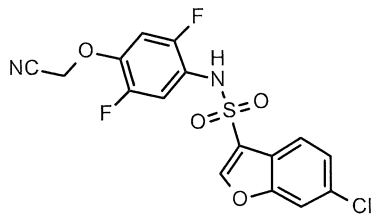
7-brom-6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-341



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 426 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,44 (d, J=8,37 Hz, 1 H) 7,56 – 7,60 (m, 2 H) 7,74 – 7,79 (m, 1 H) 7,84 (d, J=8,37 Hz, 1 H) 8,14 (d, J=2,95 Hz, 1 H) 10,89 (br s, 1 H) 12,58 (d, J=1,97 Hz, 1 H).

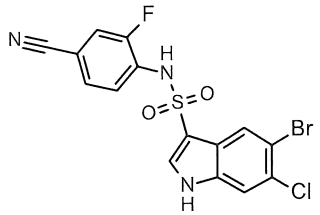
6-clo-N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-1-benzofuran-3-sulfonamit I-342



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 397 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,21 (s, 2H) 7,26-7,33 (m, 2H) 7,49 (dd, J=8,31, 1,47 Hz, 1H) 7,67 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,97 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 8,66 (s, 1H) 10,63 (s, 1H).

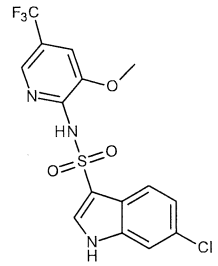
5-brom-6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-343



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 426 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,55 – 7,60 (m, 2 H) 7,71 – 7,83 (m, 2 H) 8,17 – 8,21 (m, 2 H) 10,82 (s, 1 H) 12,35 (br s, 1 H).

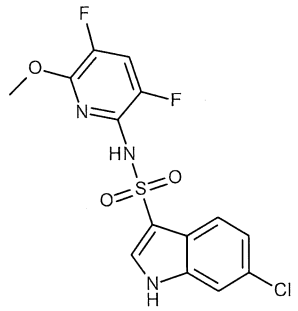
6-clo-N-[3-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-344



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 406 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,87 (s, 3H) 7,23 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,51 (s, 2H) 7,98 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,06 (s, 1H) 8,18 (s, 1H) 10,67 (brs, 1H) 12,13 (brs, 1H).

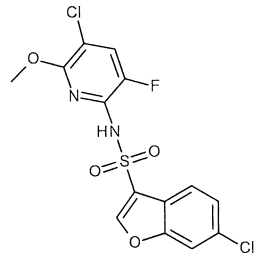
6-clo-N-(3,5-diflo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-345



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 374 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,55 (s, 3 H) 7,19 (dd, J=8,80, 1,96 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=1,96 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,86 (t, J=9,29 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=2,93 Hz, 1 H) 10,73 (s, 1 H) 12,05 (br s, 1 H).

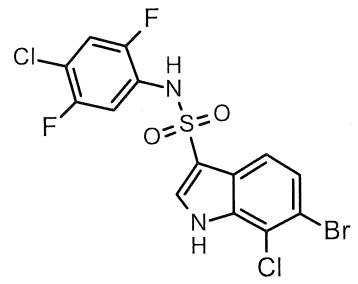
6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1-benzofuran-3-sulfonamit I-346



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 389 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,59 (s, 3 H) 7,52 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,99 (d, J=1,47 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,91 (s, 1 H) 11,66 (br s, 1 H).

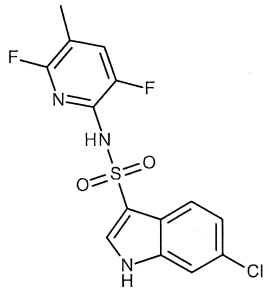
6-brom-7-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-347



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 455 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,36-7,40(m, 1 H) 7,53-7,58 (m, 2H) 7,69 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=3,2 Hz, 1 H) 10,57 (s, 1 H), 12,69 (brs, 1H).

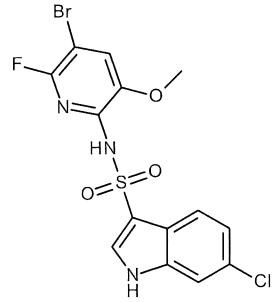
6-clo-N-(3,6-diflo-5-metylpyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-348



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 358 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,08 (s, 3H) 7,22 (dd, J=8,56, 1,71 Hz, 1H) 7,53 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,72 (t, J=8,80 Hz, 1H) 7,84 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,08 (d, J=2,93 Hz, 1H) 10,98 (s, 1H) 12,13 (brs, 1H).

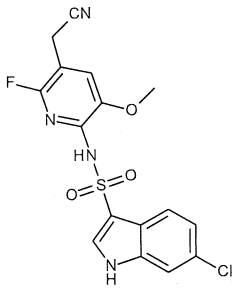
N-(5-brom-6-flo-3-metoxypyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-349



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 434 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,78 (s, 3H) 7,22 (d, J=8,8 Hz, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,73 (d, J=7,2 Hz, 1H) 7,94 (d, J=8,8 Hz, 1H) 8,11 (d, J=3,2 Hz, 1H) 10,65 (s, 1H), 12,13 (brs, 1H).

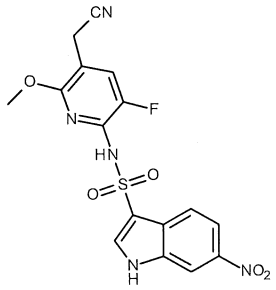
6-clo-N-[5-(xyanometyl)-6-flo-3-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-350



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 395 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,76 (s, 3H) 3,87 (s, 2H) 7,21 (dd, J=8,80 Hz, 0,80 Hz, 1H) 7,47 (d, J=8,40 Hz, 1H) 7,52 (d, J=0,80 Hz, 1H) 7,95 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,10 (d, J=2,80 Hz, 1H) 10,55 (s, 1H), 12,12 (brs, 1H).

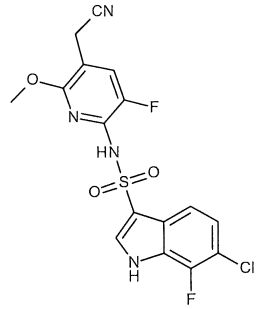
N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-6-nitro-1H-indol-3-sulfonamit I-351



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 406 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 88%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,60 (s, 3H) 3,70 (s, 2H) 7,64 (d, J=9,78 Hz, 1H) 8,02-8,06 (m, 1H) 8,07-8,11 (m, 1H) 8,42 (d, J=1,96 Hz, 1H) 8,50 (s, 1H) 11,20 (s, 1H) 12,62 (brs, 1H).

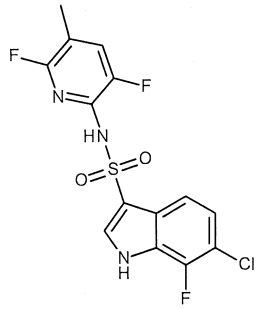
6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-354



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 413 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,56 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 7,23-7,27 (m, 1 H) 7,55 (d, J=9,84 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=8,86 Hz, 1 H) 8,12 (s, 1 H) 11,13 (br s, 1 H) 12,85 (br s, 1 H)

6-clo-N-(3,6-diflo-5-metylpyridin-2-yl)-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-355

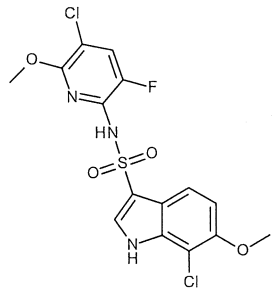


Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 376 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,09 (s, 3 H) 7,32 (dd, J=8,56, 6,60 Hz, 1 H)

7,67 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,71 – 7,77 (m, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 11,07 (br s, 1 H) 12,87 (br s, 1 H)

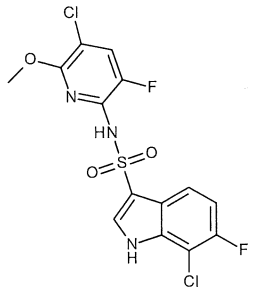
7-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-356



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 418 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,62 (s, 3 H) 3,85 (s, 3 H) 7,09 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,73 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,88 (d, J=9,29 Hz, 1 H),7,95 (s, 1 H) 11,12 (br s, 1 H) 12,14 (br s, 1 H)

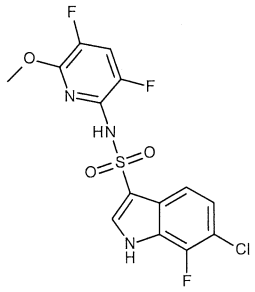
7-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-357



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 406 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,61 (s, 3 H) 7,25 (t, J=9,54 Hz, 1 H) 7,79 (dd, J=8,80, 4,40 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=2,45 Hz, 1 H) 11,13 (br s, 1 H) 12,61 (br s, 1 H)

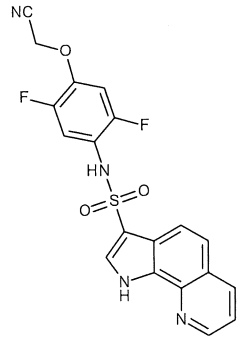
6-clo-N-(3,5-diflo-6-metoxypyridin-2-yl)-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit I-358



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^-): 390 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,58 (s, 3 H) 7,30 (t, J=7,34 Hz, 1 H) 7,61 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 7,90 (t, J=9,29 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H) 12,82 (br s, 1 H)

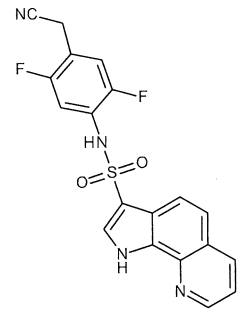
N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit I-360



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES$^+$): 415 (M+H)$^+$, độ tinh khiết 98%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,19 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,91 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,89 – 7,82 (m, 2H), 7,66 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 7,22 (td, J = 11,6, 7,3 Hz, 2H), 5,16 (s, 2H).

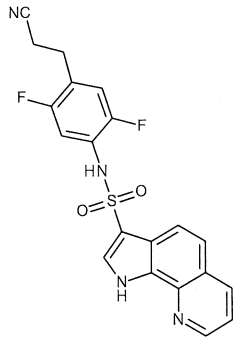
N-[4-(xyanometyl)-2,5-diflophenyl]-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit I-361



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES$^+$): 399 (M+H)$^+$, độ tinh khiết 96%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,24 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,91 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 8,02 – 7,95 (m, 2H), 7,69 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 10,8, 6,5 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 10,4, 6,7 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H).

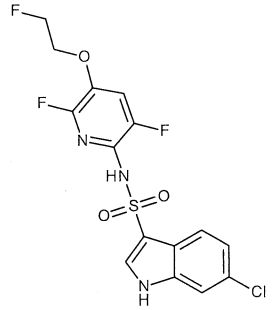
N-[4-(2-xyanoetyl)-2,5-diflophenyl]-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit I-362



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 413 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,22 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,91 (dd, J = 4,3, 1,6 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 17,9, 10,7, 6,6 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,76 – 2,71 (m, 2H).

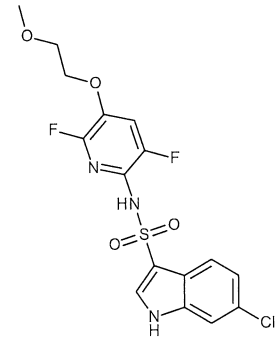
6-clo-N-[3,6-diflo-5-(2-floetoxy)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-364



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 406 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,24-4,29 (m, 1H) 4,31-4,36 (m, 1H) 4,60-4,65 (m, 1H) 4,72-4,77 (m, 1H) 7,18 (dd, J=8,61, 1,72 Hz, 1H) 7,51 (d, J=1,48 Hz, 1H) 7,70 (d, J=8,86 Hz, 1H) 7,78 (dd, J=9,84, 8,37 Hz, 1H) 7,95 (d, J=2,95 Hz, 1H) 10,49 (s, 1H) 12,06 (brs, 1H).

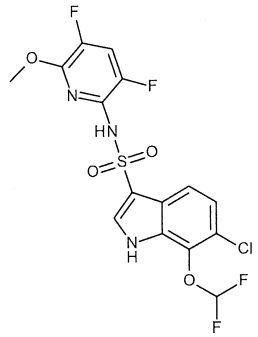
6-clo-N-[3,6-diflo-5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-365



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES^+): 418 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,24 (s, 3H) 3,58-3,60 (m, 2H) 4,12-4,17 (m, 2H) 7,17 (dd, J=8,31, 1,96 Hz, 1H) 7,50 (d, J=1,96 Hz, 1H) 7,68 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,71-7,77 (m, 1H) 7,93 (d, J=2,45 Hz, 1H) 10,41 (brs, 1H) 12,05 (brs, 1H).

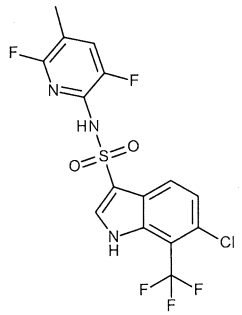
6-clo-7-(diflometoxy)-N-(3,5-diflo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-366



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES$^+$): 440 (M+H)$^+$, độ tinh khiết 99%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,55 (s, 3H) 7,21 (t, J=73,2 Hz, 1H) 7,35 (d, J= 9,20 Hz, 1H) 7,73 (d, J=8,40 Hz, 1H) 7,90 (t, J=8,80 Hz, 1H) 8,09 (s, 1H) 10,81 (s, 1H), 12,52 (brs, 1H).

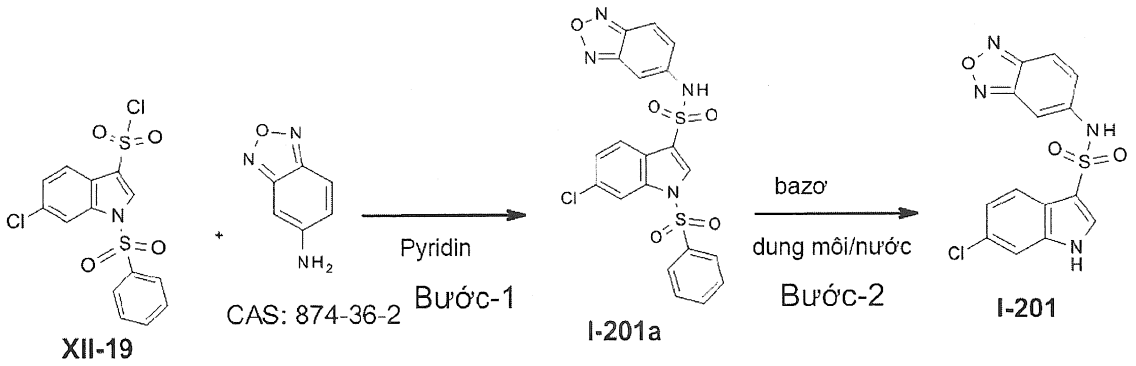
6-clo-N-(3,6-diflo-5-metylpyridin-2-yl)-7-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-367



Phương pháp LC-MS bazơ 2 (ES$^+$): 426 (M+H)$^+$, độ tinh khiết 98%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,09 (s, 3H) 7,53 (d, J=8,40 Hz, 1H) 7,69-8,02 (m, 1H) 8,07 (s, 1H) 8,16 (d, J=8,40 Hz, 1H) 11,15 (brs, 1H) 12,25 (brs, 1H).

D.5. Phương pháp F. Sự tổng hợp của N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-201



Bước-1: Sự tổng hợp của 1-(benzensulfonyl)-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-6-clo-indol-3-sulfonamit I-201a

Trong lọ kín, 1-(benzensulfonyl)-6-clo-indol-3-sulfonyl clorua XII-19 (192 mg, 0,49 mmol) được hòa tan trong pyridin (4 mL) dưới dạng agon. 2,1,3-benzoxadiazol-5-amin (135 mg, 1 mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng bay hơi đến khô sau đó phần cặn được đưa vào DCM. Pha hữu cơ được rửa bằng HCl 1N và nước muối, làm khô trên MgSO4 và bay hơi. Gốc dầu sẫm màu được đông cứng khi cố định và sau đó được nghiền trong ACN/nước (8/2), được nghiền và lọc, rửa bằng nước và sấy khô trong chân không để thu được 170 mg 1-(benzensulfonyl)-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-6-clo-indol-3-sulfonamit I-201a dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hiệu suất: 71%

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 487 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 100%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,52 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,16 – 8,10 (m, 2H), 7,98 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 9,1, 3,2 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 2H), 7,43 – 7,36 (m, 2H), 7,25 (dd, J = 9,6, 1,9 Hz, 1H).

Bước 2: Sự tổng hợp của N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-201

Trong ống kín, 1-(benzensulfonyl)-N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-6-clo-indol-3-sulfonamit I-201a (170 mg, 0,34 mmol) được tạo huyền phù trong metanol (4 mL). Nước (1 mL) được thêm vào, sau đó kali cacbonat (200 mg, 1,45 mmol) và được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được hòa tan trong EtOAc và được rửa bằng HCl 1N và nước, làm khô trên MgSO4 và bay hơi. Phần cặn được tinh chế trên silic đioxit bằng cách rửa giải với heptan/ EtOAc (1/1). Sau khi bay hơi, kết quả thu được 170 mg N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-201 dưới dạng chất rắn màu vàng sáng.

Hiệu suất: 88%

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 347 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,27 (s, 1H), 11,22 (s, 1H), 8,41 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,5, 1,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

Các hợp chất sau đây trong Bảng 7 có thể được tổng hợp theo các phương pháp tương tự Phương pháp F.

Bảng 7:

Số	Sulfonyl clorua XII	Amin X	Điều kiện, Thời gian (Bước-1)	Hiệu suất (%)	Điều kiện, Thời gian (Bước-2)	Điều kiện tinh chế	Hiệu suất (%)
I-202	XII-19	246847-98-3	80°C, 2 giờ	thô	K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, qua đêm	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	29
I-203	XII-19	367-34-0	nhiệt độ phòng, 1 giờ 30	94	K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 1 giờ	DCM/Heptan	28
I-204	XII-19	2613-30-1	nhiệt độ phòng, 2 giờ	84	K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, qua đêm	DCM/MeOH	32
I-205	XII-19	4519-40-8	80°C, 3 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	10% EtOAc/ete dầu mỏ	68
I-206	XII-19	X-7	80°C, 3 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	20% EtOAc/ete dầu mỏ	59
I-207	XII-19	X-8	80°C, 3 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	20% EtOAc/ete dầu mỏ	23
I-208	XII-19	1268392-91-1	80°C, 3 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	40% EtOAc/ete dầu mỏ	32
I-209	XII-19	72115-06-1	80°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	Kết tinh lại trong Et_2O	55
I-210	XII-19	1008112-39-7	80°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	5% MeOH/DCM	13
I-211	XII-19	74784-70-6	80°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	25% EtOAc/DCM	30
I-212	XII-19	367-24-8	100°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	5% MeOH /DCM	35

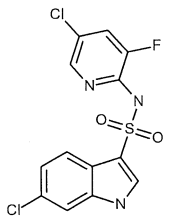
Số	Sulfonyl clorua XII	Amin X	Điều kiện, Thời gian (Bước-1)	Hiệu suất (%)	Điều kiện, Thời gian (Bước-2)	Điều kiện tinh chế	Hiệu suất (%)
I-213	XII-19	112279-60-4	100°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	1% MeOH /DCM	58
I-214	XII-19	116759-33-2	100°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	1% MeOH /DCM	34
I-215	XII-19	1240257-25-3	100°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	5% MeOH /DCM	61
I-216	XII-19	767-63-5	100°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	5% MeOH /DCM	17
I-217	XII-19	2993-24-0	100°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	5% MeOH /DCM	68
I-218	XII-19	106-40-1	100°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	5% MeOH /DCM	51
I-219	XII-19	73792-22-0	100°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	6% MeOH /DCM	40
I-220	XII-21	63069-50-1	100°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	5% MeOH /DCM	34
I-221	XII-22	2613-30-1	80°C, 1 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	5% MeOH /DCM	58
I-222	XII-23	63069-50-1	100°C, 1 giờ	thô	Cs_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 2 giờ	5% MeOH /DCM	27
I-223	XII-20	367-34-0	nhiệt độ phòng, 1 giờ	85	K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 1 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	23
I-224	XII-20	57946-56-2	nhiệt độ phòng, 16 giờ	thô	K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 16 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	25
I-225	XII-20	120934-03-4	nhiệt độ phòng, 16 giờ	thô	K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 16 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	14
I-226	XII-20	X-1	nhiệt độ phòng, 16 giờ	thô	K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 16 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	19
I-227	XII-20	2613-30-1	nhiệt độ phòng, 2 giờ	58	K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 16 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	49

Số	Sulfonyl clorua XII	Amin X	Điều kiện, Thời gian (Bước-1)	Hiệu suất (%)	Điều kiện, Thời gian (Bước-2)	Điều kiện tinh chế	Hiệu suất (%)
I-228	XII-20	112279-60-4	nhiệt độ phòng, 2 giờ	44	K_2CO_3, MeOH, nhiệt độ phòng, 3 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	39
I-266	XII-20	1341923-15-6	nhiệt độ phòng, 16 giờ	77	K_2CO_3, Dioxan, 105°C, 24 giờ	0-5% MeOH/DCM	77
I-267	XII-19	1341923-15-6	50°C, 48 giờ	thô	K_2CO_3, Dioxan, 100°C, 48 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	51
I-268	XII-20	3710-42-7	nhiệt độ phòng, 16 giờ	89	K_2CO_3, Dioxan, 105°C, 24 giờ	0-5% MeOH/DCM	60
I-269	XII-19	114973-22-7	50°C, 48 giờ	thô	K_2CO_3, Dioxan, 100°C, 48 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	10
I-270	XII-19	3710-42-7	50°C, 48 giờ	thô	K_2CO_3, Dioxan, 100°C, 48 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	59
I-271	XII-33	2613-30-1	nhiệt độ phòng, 16 giờ	36	K_2CO_3, Dioxan, 105°C, 6 ngày	Kết tinh lại trong ACN	27
I-272	XII-34	112279-60-4	nhiệt độ phòng, 1 giờ	40	K_2CO_3, MeOH, 90°C, 5 ngày	0-10% MeOH/DCM	25
I-273	XII-20	123572-58-7	nhiệt độ phòng, 16 giờ	67	K_2CO_3, Dioxan, 105°C, 48 giờ	Kết tinh lại trong ACN	34
I-274	XII-22	1008112-39-7	nhiệt độ phòng, 2 giờ	30	K_2CO_3, Dioxan, 105°C, 24 giờ	0-5% MeOH/DCM	30
I-275	XII-19	358672-65-8	50°C, 16 giờ	thô	K_2CO_3, Dioxan, 100°C, 3 ngày	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	13
I-276	XII-19	123572-58-7	nhiệt độ phòng, 16 giờ	71	K_2CO_3, Dioxan, 105°C, 48 giờ	50-0% Heptane/DCM	38
I-277	XII-35	2613-30-1	nhiệt độ phòng, 16 giờ	38	K_2CO_3, Dioxan, 105°C, 3 ngày	Kết tinh lại trong ACN	20
I-278	XII-36	57946-56-2	nhiệt độ phòng, 16 giờ	44	K_2CO_3, MeOH, 50°C, 16 giờ	0-40% EtOAc/Hexan	47
I-279	XII-19	1211590-31-6	50°C, 16 giờ	thô	K_2CO_3, Dioxan, 100°C, 3 ngày	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	20
I-280	XII-19	20511-12-0	50°C, 16 giờ	thô	K_2CO_3, Dioxan, 100°C, 3 ngày	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	31
I-281	XII-34	2613-30-1	nhiệt độ phòng, 2 giờ	86	K_2CO_3, Dioxan, 105°C, 28 giờ	Kết tinh lại trong ACN	30

Số	Sulfonyl clorua XII	Amin X	Điều kiện, Thời gian (Bước-1)	Hiệu suất (%)	Điều kiện, Thời gian (Bước-2)	Điều kiện tinh chế	Hiệu suất (%)
I-282	XII-35	1341923-15-6	nhiệt độ phòng, 16 giờ	95	K_2CO_3, Dioxan, 105°C, 24 giờ	Kết tinh lại trong ACN	25
I-283	XII-34	1008112-39-7	nhiệt độ phòng, 2 giờ	40	K_2CO_3, MeOH, 70°C, 4 ngày	0-10% MeOH/DCM	48
I-284	XII-20	X-17	nhiệt độ phòng, 16 giờ	85	K_2CO_3, Dioxan, 105°C, 24 giờ	DCM	3
I-285	XII-22	112279-60-4	80°C, 2 giờ	thô	K_2CO_3, nhiệt độ phòng, 2 giờ	5% EtOAc/DCM	28
I-286	XII-19	1441723-24-5	80°C, 4 giờ	thô	Cs_2CO_3, nhiệt độ phòng, 2 giờ	20% EtOAc/ Dầu mỏ ete	65
I-287	XII-22	69409-98-9	80°C, 2 giờ	thô	K_2CO_3, nhiệt độ phòng, 1,5 giờ	5% EtOAc/DCM Crystallization trong EtOAc/Ete dầu mỏ	15
I-288	XII-22	1441723-24-5	80°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, nhiệt độ phòng, 3 giờ	5% EtOAc/DCM	12
I-290	XII-6	246847-98-3	80°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, nhiệt độ phòng, 2 giờ	7,5% EtOAc/DCM	45
I-291	XII-22	112279-61-5	80°C, 1 đêm	thô	K_2CO_3, nhiệt độ phòng, 2 giờ	DCM	17
I-292	XII-20	1441723-24-5	80°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, nhiệt độ phòng, 2 giờ	50% EtOAc/ Dầu mỏ ete	24
I-293	XII-22	367-24-8	80°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, nhiệt độ phòng, 3 giờ	5% EtOAc/DCM	22
I-294	XII-37	63069-50-1	80°C, 2 giờ	thô	K_2CO_3, nhiệt độ phòng, 2 giờ	5% EtOAc/DCM	39
I-295	XII-7	1240257-25-3	80°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, nhiệt độ phòng, 3 giờ	5% EtOAc/DCM	20
I-296	XII-7	69409-98-9	80°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, nhiệt độ phòng, 1,5 giờ	5% EtOAc/DCM	29
I-297	XII-19	852062-17-0	80°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, nhiệt độ phòng, 4 giờ	5% MeOH/DCM	4
I-298	XII-19	394223-61-1	80°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, nhiệt độ phòng, 3 giờ	5% EtOAc/DCM	60
I-299	XII-19	69409-98-9	80°C, 2 giờ	thô	Cs_2CO_3, nhiệt độ phòng, 4 giờ	5% MeOH/DCM	38
I-300	XII-37	2613-30-1	80°C, 2 giờ	thô	K_2CO_3, nhiệt độ phòng, 3 giờ	5% EtOAc/DCM	60

Số	Sulfonyl clorua XII	Amin X	Điều kiện, Thời gian (Bước-1)	Hiệu suất (%)	Điều kiện, Thời gian (Bước-2)	Điều kiện tinh chế	Hiệu suất (%)
I-301	XII-19	81282-60-2	80°C, 3 giờ	thô	Cs_2CO_3, nhiệt độ phòng, 2 giờ	20% EtOAc/DCM	39
I-302	XII-19	732306-31-9	80°C, 16 giờ	thô	Cs_2CO_3, nhiệt độ phòng, 2 giờ	30% EtOAc/ Dầu mỏ ete	35
I-303	XII-20	114973-22-7	0°C, 5 giờ	17	K_2CO_3, Dioxan /nước, 4 giờ	30-50% EtOAc/ heptane	48
I-307	XII-20	X-14	70°C, 20 giờ	-	Hủy bảo vệ trong bước- 1	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	6
I-308	XII-19	155906-13-1	80°C, 15 giờ	thô	K_2CO_3, 70 °C, Dioxan/nước 24 giờ	5% đến 20% DCM/ Dầu mỏ ete	14
I-336	XII-20	X-21	120°C, 2 giờ	-	Hủy bảo vệ trong bước- 1	5% EtOH/DCM	23
I-363	XII-45	1341923-15-6	Nhiệt độ phòng, 16 giờ	30	TBAF, THF, 35°C, 6 ngày	5% MeOH/DCM	50

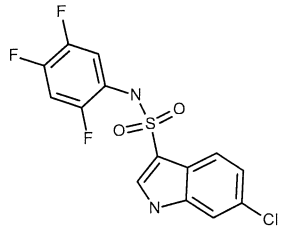
6-clo-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-202



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 360 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 7,95 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,23 (m, 1H)

6-clo-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-203

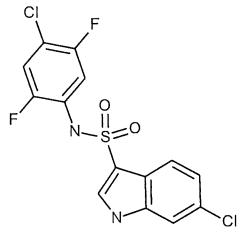


Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 361,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 100%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,29 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57 (d,

J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,14 – 7,00 (m, 2H), 6,94 (td, J = 11,1, 8,1 Hz, 1H).

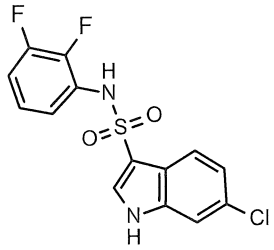
6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-204



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 375,2 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 100%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 2H), 7,34 (dd, J = 10,4, 7,0 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

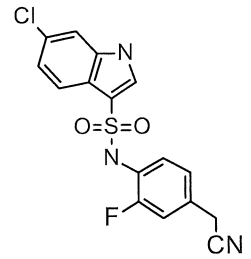
6-clo-N-(2,3-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-205



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 343,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ12,08 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,01 – 7,17 (m, 3H).

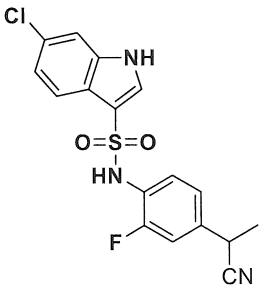
6-clo-N-[4-(xyanometyl)-2-flophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-206



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 364,1 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ12,04 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H).

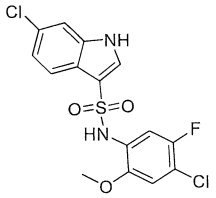
6-clo-N-[4-(1-xyanoetyl)-2-flophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-207



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 378,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 94%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ10,12 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,70 – 7,71 (m, 2H), 7,34 – 7,36 (m, 1H), 7,09 – 7,25 (m, 3H), 4,23 (q, J = 7,2 Hz, 1H), 1,48 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

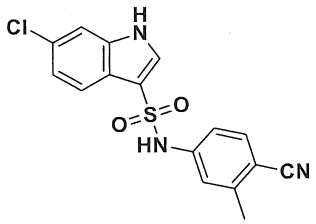
6-clo-N-(4-clo-5-flo-2-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-208



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 389,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 12,03 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,16 (m, 2H), 7,03 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,39 (s, 3H).

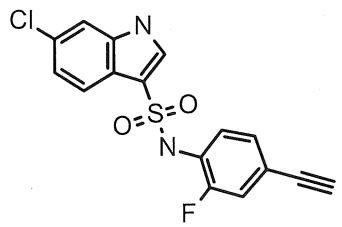
6-clo-N-(4-xyano-3-metylphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-209



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 346 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,16 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,68 – 7,41 (m, 2H), 7,24 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 2,33 (s, 3H).

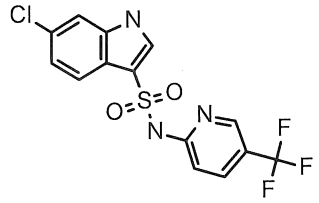
6-clo-N-(4-etynyl-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-210



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 349 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,08 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 3H), 4,17 (s, 1H).

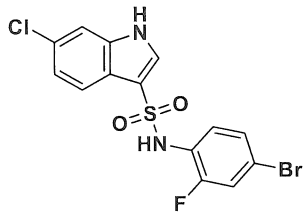
6-clo-N-[5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-211



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 376,4 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 84%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,17 (s, 1H), 11,62 (s, 1H), 8,49 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 8,20 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,8, 2,5 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Hz, 1H).

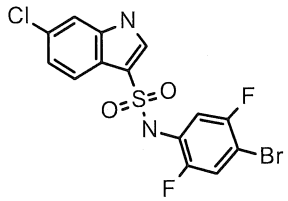
N-(4-brom-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-212



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 405 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,05 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,23 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

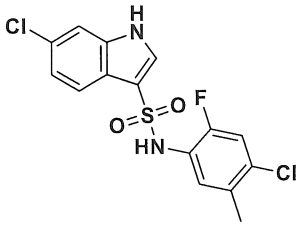
N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-213



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 402,9 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,12 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 9,6, 6,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 9,9, 6,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

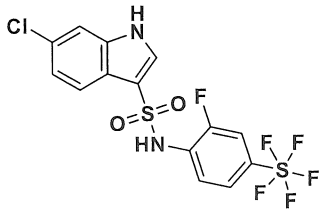
6-clo-N-(4-clo-2-flo-5-metylphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-214



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 472,9 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,03 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,26 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 7,19 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 3,29 (s, 3H).

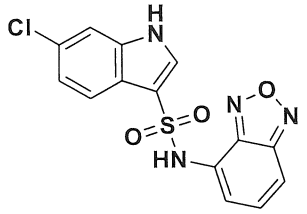
6-clo-N-[2-flo-4-(pentaflo-lambda~6~-sulfanyl)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-215



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^-): 448,9 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,16 (s, 1H), 10,72 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 2,5, 15 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,52 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

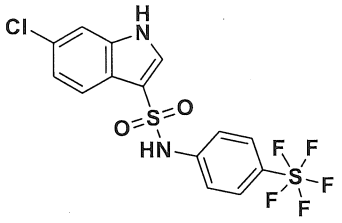
N-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-216



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 348,9 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,17 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 11,28 (s, 1H), 8,17 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0, 7,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

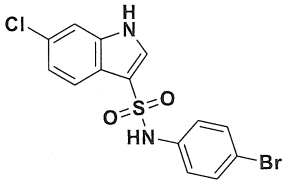
6-clo-N-[4-(pentaflo-lambda6-sulfanyl)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-217



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^-): 431 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,15 (s, 1H), 10,90 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 – 7,62 (m, 2H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 3H).

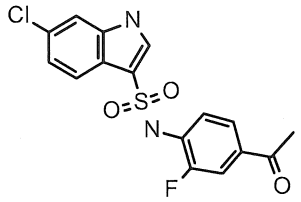
N-(4-bromphenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-218



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^-): 484,9 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,06 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,21 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,06 – 6,98 (m, 2H).

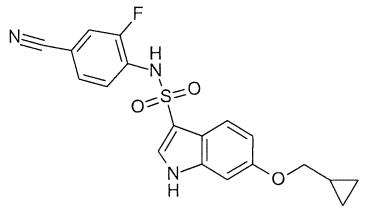
N-(4-axetyl-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-219



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^-): 365 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ 12,12 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 11,4, 1,9 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H).

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(xyclopropylmetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit I-220

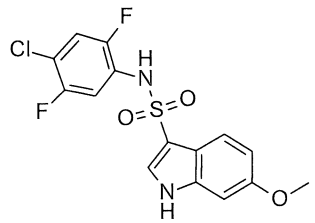


Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 403 $(M+NH_4)^+$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,81 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,91

(d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 10,7, 1,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 – 7,46 (m, 2H), 6,90 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 3,80 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,32 – 1,14 (m, 1H), 0,68 – 0,51 (m, 2H), 0,37 – 0,15 (m, 2H).

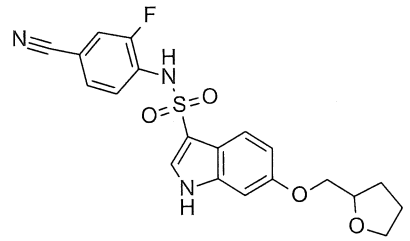
N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-221



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 373 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,79 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,9, 6,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 10,5, 6,9 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

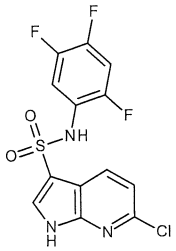
N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(tetrahydrofuran-2-ylmetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit I-222



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 316 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,83 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 7,92 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 10,7, 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,46 (m, 2H), 6,94 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,14 (qd, J = 6,7, 4,2 Hz, 1H), 3,92 (qd, J = 10,1, 5,1 Hz, 2H), 3,78 (dt, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 3,66 (td, J = 7,7, 6,2 Hz, 1H), 1,99 (dddd, J = 12,2, 8,5, 7,2, 5,3 Hz, 1H), 1,92 – 1,74 (m, 2H), 1,67 (ddt, J = 12,0, 8,6, 6,9 Hz, 1H).

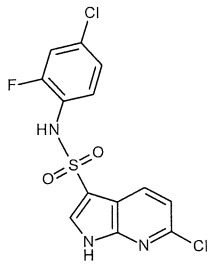
6-clo-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-223



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 362,2 $(M H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,19 – 7,98 (m, 2H), 7,47 (m, J = 10,0 Hz, 1H), 7,37 (m, J = 9,2 Hz, 2H).

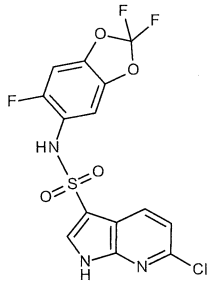
6-clo-N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-224



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 360,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,80 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,34 (m, J = 8,8 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H).

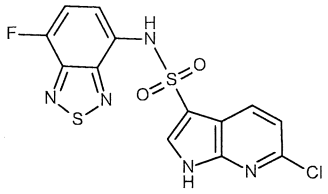
6-clo-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-225



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 406,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,43 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,34 (m, J = 7,3, 4,5 Hz, 2H).

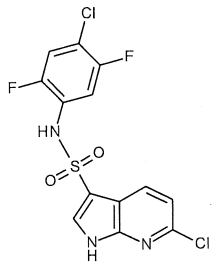
6-clo-N-(7-flo-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-226



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 384,2 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,78 (s, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,22 – 8,12 (m, 2H), 7,51 – 7,39 (m, 2H), 7,29 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

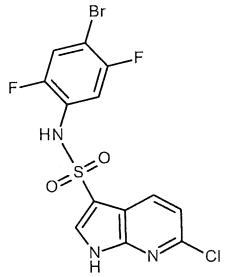
6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-227



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 376,2 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,26 – 8,12 (m, 2H), 7,55 (dd, J = 9,9, 6,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 9,5, 7,0 Hz, 2H).

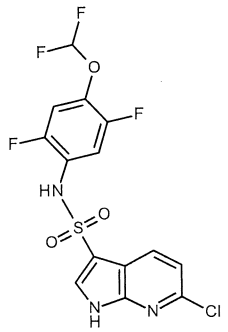
N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-228



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 420 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,25 – 8,15 (m, 2H), 7,63 (dd, J = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 9,7, 6,8 Hz, 1H).

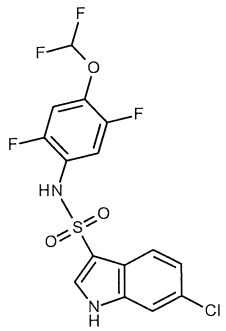
6-clo-N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-266



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 410 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

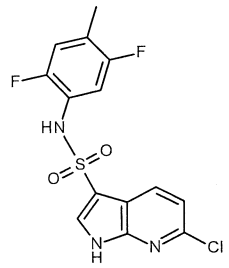
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,34 (d, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,08 (t, J = 72,9 Hz, 1H).

6-clo-N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-267



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 407 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

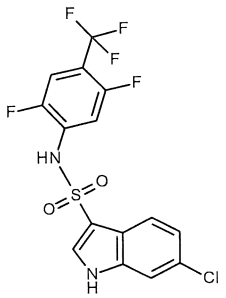
6-clo-N-(2,5-diflo-4-metylphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-268



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 358 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

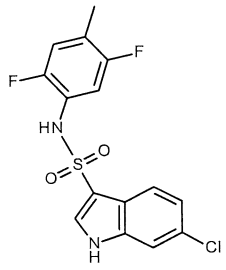
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,80 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,18 – 8,07 (m, 2H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,06 (ddd, J = 11,0, 6,7, 2,2 Hz, 2H), 2,12 (s, J = 1,9 Hz, 3H).

6-clo-N-[2,5-diflo-4-(triflometyl)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-269



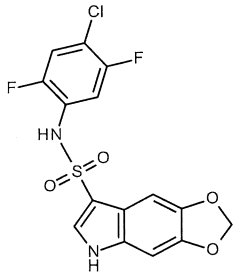
Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 409 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 100%.

6-clo-N-(2,5-diflo-4-metylphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-270



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 357 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%

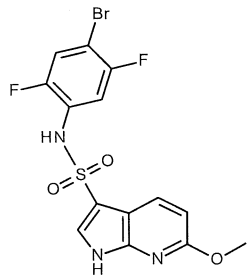
N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonamit I-271



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 385 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 10,0, 6,9 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 10,6, 7,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,00 (s, 2H).

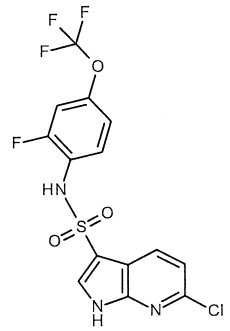
N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-272



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 418 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 9,9, 6,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H).

6-clo-N-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-273

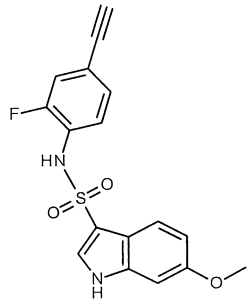


Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 410 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 10,23 (s, 1H), 8,08 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,1, 2,6 Hz, 2H),

7,21 – 7,13 (m, 1H).

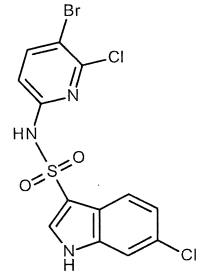
N-(4-etynyl-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-274



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 343 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 96%.

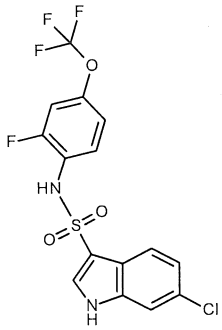
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,76 (s, J = 3,0 Hz, 1H), 10,17 (s, 1H), 7,78 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 – 7,13 (m, 2H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,8, 2,2 Hz, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,77 (s, 3H).

N-(5-brom-6-clopyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-275



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 418 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 96%

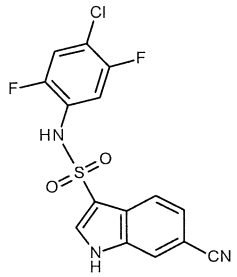
6-clo-N-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-276



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 407 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,39 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 10,6, 2,7 Hz, 1H), 7,16 (ddd, J = 11,4, 8,9, 2,2 Hz, 2H).

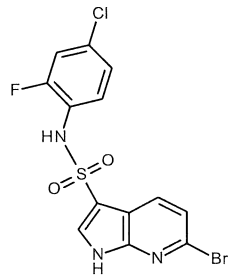
N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-xyano-1H-indol-3-sulfonamit I-277



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 366 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 100%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,56 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,26 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 – 7,47 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 10,3, 6,9 Hz, 1H).

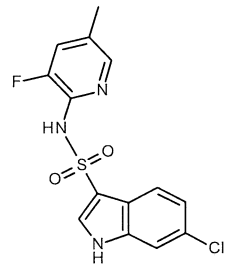
6-brom-N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-278



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 402 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

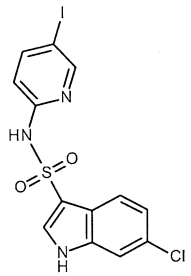
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,85 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 10,3, 2,3 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,19 (ddd, J = 8,6, 2,3, 1,0 Hz, 1H).

6-clo-N-(3-flo-5-metylpyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-279



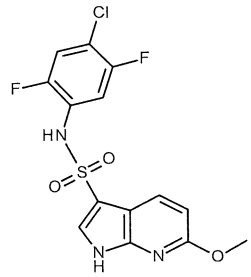
Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 338 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

6-clo-N-(5-iodopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-280



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 432 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 91%.

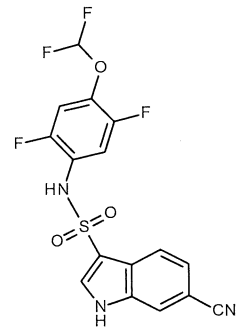
N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-281



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 374 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 100%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,45 (s, J = 2,9 Hz, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,54 (dd, J = 9,9, 6,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 10,4, 6,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H).

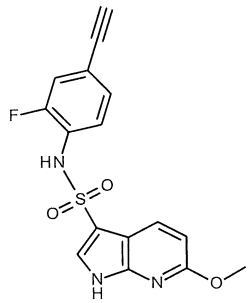
6-xyano-N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-282



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 398 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 100%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,54 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,22 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 1,4, 0,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 2H), 7,16 (s, 1H).

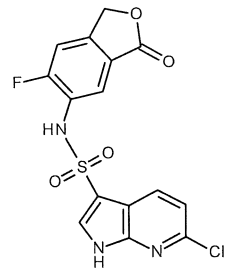
N-(4-etynyl-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-283



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 346 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,4 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,20 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 4,20 (s, 1H), 3,87 (s, 3H).

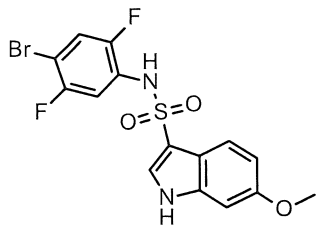
6-clo-N-(6-flo-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-284



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 380 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,83 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,30 (s, 2H).

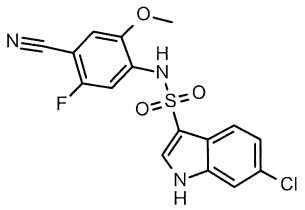
N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-285



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES+): 417 (M+H)+, độ tinh khiết 98%

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ: 11,79 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 10,37 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 9,7, 6,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 10,0, 6,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

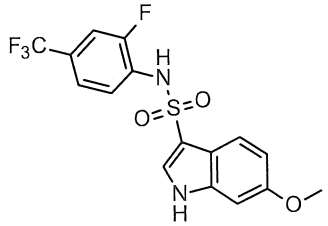
6-clo-*N*-(4-xyano-5-flo-2-metoxyphenyl)-1*H*-indol-3-sulfonamit I-286



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 380,7 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,19 (s, 1H), 10,27 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,23 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 3H).

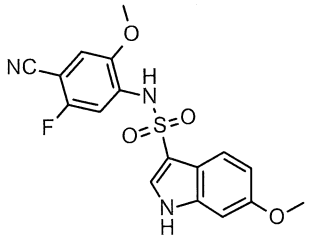
N-(2-flo-4-(triflometyl)phenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-287



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 389 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,79 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 2H), 7,47 – 7,37 (m, 1H), 6,92 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H).

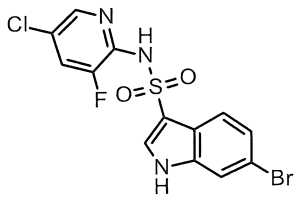
N-(4-xyano-5-flo-2-metoxyphenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-288



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 376 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

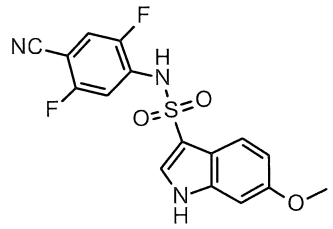
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,86 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,05 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).

6-brom-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-290



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 404 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

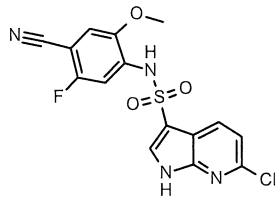
N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-291



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 381 $(M+NH_4)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,93 (br s, 1H), 11,11 (s, 1H), 8,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 10,3, 6,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 11,1, 6,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H).

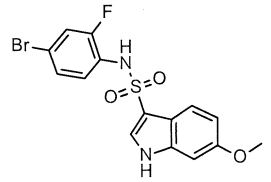
6-clo-*N*-(4-xyano-5-flo-2-metoxyphenyl)-1*H*-pyrol[2,3-*b*]pyridin-3-sulfonamit I-292



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 381 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95,0%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,90 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 3,63 (s, 3H).

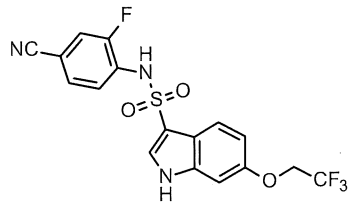
N-(4-brom-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-293



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 399 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,72 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 7,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 10,0, 2,1 Hz, 1H), 7,32 – 7,16 (m, 2H), 6,92 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H).

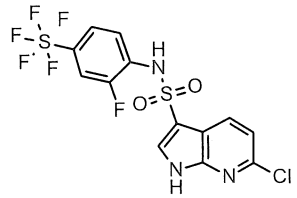
N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit I-294



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 414 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,99 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 10,71 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 10,7, 1,7 Hz, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,75 (q, J = 8,9 Hz, 2H).

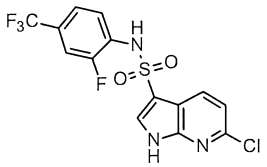
6-clo-N-[2-flo-4-(pentaflo-lambda~6~-sulfanyl)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-295



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 452 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,90 (s, 1H), 10,80 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 10,9, 2,6 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,36 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

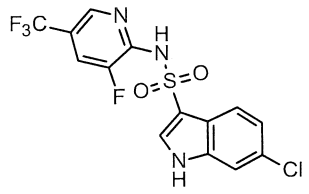
6-clo-N-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-296



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 394 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

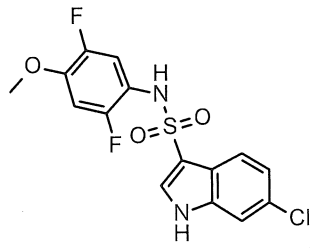
^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,87 (s, 1H), 10,64 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 2H), 7,50 – 7,42 (m, 1H), 7,35 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

6-clo-N-[3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-297



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 394 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 89%

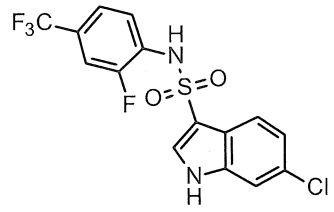
6-clo-N-(2,5-diflo-4-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-298



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 373 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,00 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,19 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,00 (ddd, J = 11,6, 10,3, 7,7 Hz, 2H), 3,74 (s, 3H).

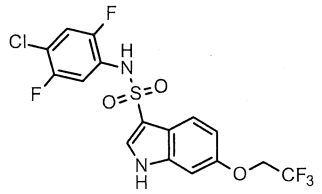
6-clo-N-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit I-299



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 393 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 – 7,54 (m, 2H), 7,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

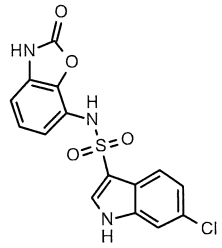
N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit **I-300**



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 441 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,95 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 10,40 (s, 1H), 7,92 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,9, 6,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 10,5, 6,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,76 (q, J = 8,9 Hz, 2H).

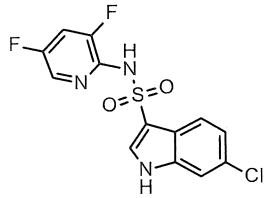
6-clo-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-7-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-301



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 364 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 94,0%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,04 (s, 1H), 11,55 (s, 1H), 10,18 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,3, 7,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 8,4, 1,1 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 7,7, 1,1 Hz, 1H).

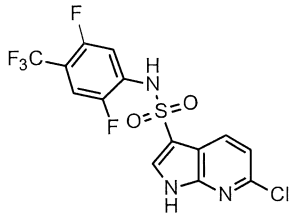
6-clo-N-(3,5-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-302



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 344 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97,8%

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,08 (s, 1H), 10,78 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,21 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H).

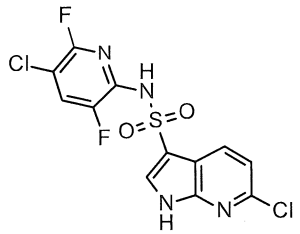
6-clo-N-[2,5-diflo-4-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-303



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 410 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

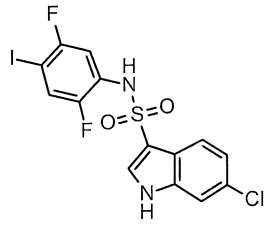
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,94 (s, 1H), 11,04 (s, 1H), 8,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,71 – 7,60 (m, 1H), 7,48 (dd, J = 12,1, 6,3 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H).

6-clo-N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-307



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 379 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 100%.

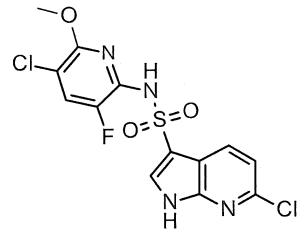
6-clo-N-(2,5-diflo-4-iodophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-308



Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 469 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ: 12,13 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 9,4, 5,7 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,20 (dd, J = 9,1, 6,5 Hz, 1H).

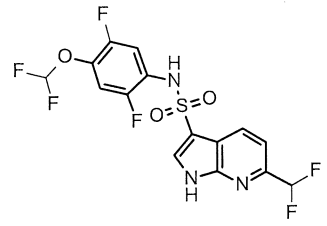
6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-336



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 389 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,87 (s, 1H), 11,17 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 18,4, 5,6 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,63 (s, 3H).

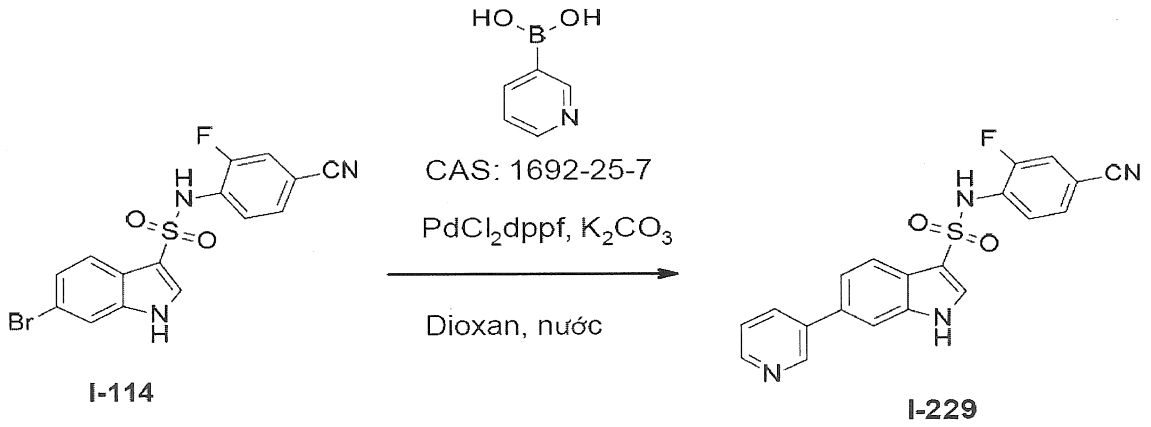
N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-6-(diflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit I-363



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 424 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 95%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,97 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,43 – 8,18 (m, 2H), 7,59 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,43 – 6,85 (m, 4H)

D.6. Phương pháp G: Sự tổng hợp của N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-229



I-114 I-229

Hỗn hợp gồm 6-brom-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-114 (70 mg, 0,18 mmol), axit 3-pyridylboronic (0,22 mmol) và kali cacbonat (76 mg, 0,55 mmol) được hòa tan trong Dioxan: nước (2,5: 1, 5,8 mL) và được rửa bằng agon thông qua một vách ngăn. Sau đó, [1,1′-bis (diphenylphosphino)ferrocen]diclopaladi (7 mg) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường agon ở 95°C trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với dung dịch nước amoni clorua và chiết xuất ba lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên $MgSO_4$ và cô đặc bằng cách bay hơi quay. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột rửa giải với 1% metanol trong diclometan. Kết quả thu được tạo ra 70 mg N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(pyridin-3-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-229 dưới dạng chất rắn màu be.

Hiệu suất: 39%

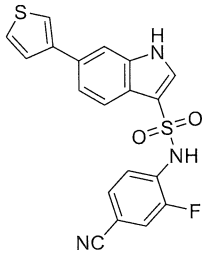
Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 393,1 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ12,24 (s, 1H), 10,83 (s, 1H), 8,86 – 8,93 (m, 1H), 8,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 8,07 (dt, J = 7,9, 1,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 – 7,76 (m, 1H), 7,73 (dd, J = 10,7, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,53 – 7,57 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 7,9, 4,8 Hz, 1H).

Các hợp chất sau đây được tổng hợp theo Phương pháp G:

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(thiophen-3-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-230 từ 3-thienylboronic axit CAS 6165-69-1, được tinh chế bằng 20% etyl axetat trong

xyclohexan.

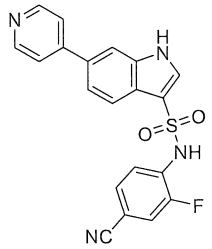


Hiệu suất: 69%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 396,0 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 95%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ12,07 – 12,15 (m, 1H), 10,77 (s, 1H), 8,08 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,81 – 7,87 (m, 2H), 7,69 – 7,74 (m, 2H), 7,61 – 7,64 (m, 1H), 7,53 – 7,61 (m, 4H).

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(pyridin-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-231 từ 4-pyridylboronic axit CAS 1692-15-5.

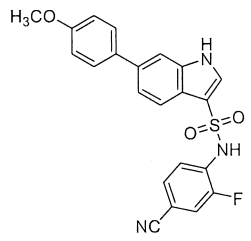


Hiệu suất: 25%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 393,1 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ12,28 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,83 – 7,85 (m, 1H), 7,70 – 7,74 (m, 3H), 7,53 – 7,65 (m, 3H).

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(4-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-232 từ (4-metoxyphenyl)boronic axit CAS 5720-07-0, được tinh chế bằng 25% etyl axetat trong xyclohexan.

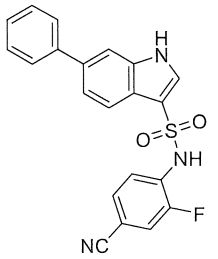


Hiệu suất: 24%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 420,1 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^{1}H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ12,06 – 12,13 (m, 2H), 10,79 (s, 2H), 8,08 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 7,52 – 7,64 (m, 5H), 7,45 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H).

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-phenyl-1H-indol-3-sulfonamit I-233 từ phenylboronic axit CAS 98-80-6, được tinh chế bằng 33% etyl axetat trong xyclohexan.

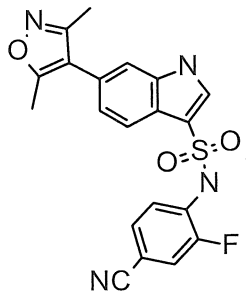


Hiệu suất: 57%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES$^+$): 390,1 (M+H)$^+$, độ tinh khiết 95%.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ12,13 – 12,19 (m, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,12 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 10,7, 1,8 Hz, 1H), 7,64 – 7,69 (m, 3H), 7,53 – 7,62 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,43 – 7,48 (m, 2H), 7,32 – 7,37 (m, 1H).

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-234 từ (3,5-dimetylisoxazol-4-yl)boronic axit CAS 16114-47-9, được tinh chế bằng 66% etyl axetat trong ete dầu mỏ.



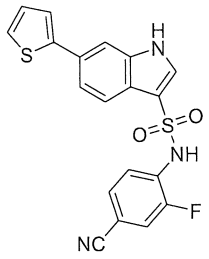
Hiệu suất: 34%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES$^+$): 411,2 (M+H)$^+$, độ tinh khiết 98%.

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ12,15 (s, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,14 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 8,3, 1,3 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,39 (s, 3H)

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(thiophen-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-235 từ 2-

thienylboronic axit CAS 6165-68-0, được tinh chế bằng 50% etyl axetat trong ete dầu mỏ.

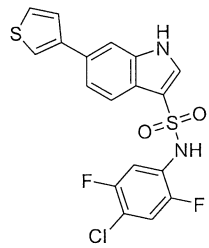


Hiệu suất: 94%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 398,1 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ12,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 10,82 (s, 1H), 8,11 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,46 – 7,61 (m, 5H), 7,12 (dd, J = 5,1, 3,7 Hz, 1H).

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(thiophen-3-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-236 từ 3-thienylboronic axit CAS 6165-69-1, được tinh chế bằng 33% etyl axetat trong ete dầu mỏ.

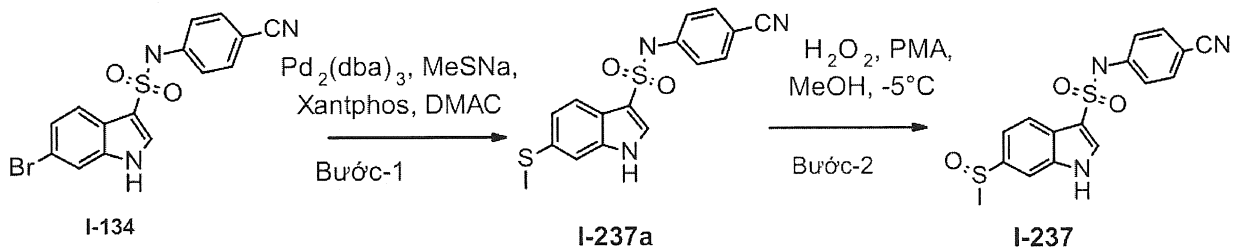


Hiệu suất: 76%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 425,1 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 100%.

^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ12,06 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 2,9, 1,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 – 7,73 (m, 1H), 7,63 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 7,53 – 7,58 (m, 2H), 7,51 (dd, J = 9,9, 6,9 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 10,5, 7,0 Hz, 1H).

D.7. Sự tổng hợp của N-(4-xyanophenyl)-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-237



I-134 I-237a I-237

Bước-1: Sự tổng hợp của N-(4-xyanophenyl)-6-(metylthio)-1H-indol-3-sulfonamit I-237a:

Để dung dịch 6-brom-N-(4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-134 (0,05 g, 0,13 mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (2 mL) được thêm Xantphos (0,016 g, 0,03 mmol) và natri metanthiolat (0,012 g, 0,16 mmol) và hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 5 phút. Pd_2 (dba)$_3$ (0,02 g, 0,03 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng lại được tẩy lại bằng agon trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng NH_4Cl bão hòa (50 mL) và $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (20 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 2% MeOH trong DCM) để thu được 0,04 g N-(4-xyanophenyl)-6-(metylthio)-1H-indol-3-sulfonamit I-237a dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 88%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 341,95 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,14 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,22 (d, J=8,80 Hz, 2H) 7,30 (s, 1H) 7,62 (d, J=8,31 Hz, 2H) 7,74 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,08 (s, 1H) 10,93 (brs, 1H) 11,99 (brs, 1H) (3H được hòa vào đỉnh dung môi).

Bước-2: Sự tổng hợp của N-(4-xyanophenyl)-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-237

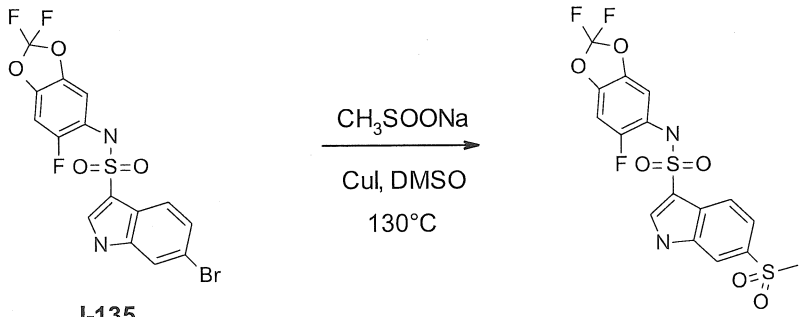
Để dung dịch N-(4-xyanophenyl)-6-(metylthio)-1H-indol-3-sulfonamit I-237a (0,12 g, 0,34 mmol) trong MeOH (14 mL) được thêm axit phosphomolybdic (0,13 g, 0,07 mmol) sau đó bổ sung từng giọt H_2O_2 (0,004 mL, 0,34 mmol) ở -5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -5°C trong 1giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa (50 mL) bão hòa và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10 mL) bão hòa và được chiết bằng EtOAc (3 x 50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 3% MeOH trong DCM) để thu được 0,12 g N-(4-xyanophenyl)-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-237 dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Hiệu suất: 95%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 360 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2,71 (s, 3H) 7,23 (d, J=8,80 Hz, 2H) 7,45 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,62 (d, J=8,80 Hz, 2H) 7,79 (s, 1H) 7,97 (s, 1H) 8,31 (brs, 1H) 11,03 (s, 1H) 12,41 (brs, 1H).

D.8. Sự tổng hợp của 6-(metylsulfonyl)-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-238



I-135 I-238

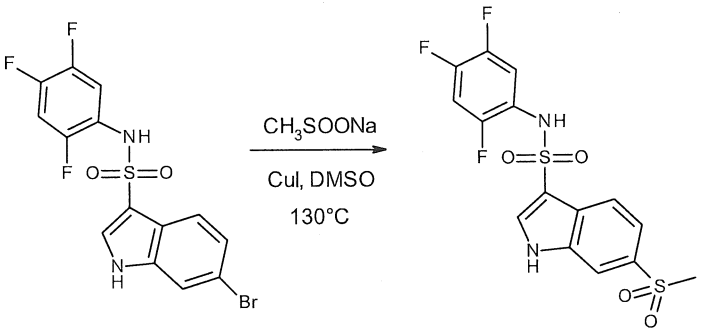
Để dung dịch 6-brom-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-135 (0,18 g, 0,40 mmol) trong DMSO (4 mL) được thêm natri metan sulfinat (0,18 g, 1,80 mmol) và CuI (0,34 g, 1,78 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 130°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng H_2O (20 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (30 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 5% MeOH trong DCM) để thu được 0,022g 6-(metylsulfonyl)-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-238 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 12%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 447 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,22 (s, 3H) 7,34 (d, J=6,36 Hz, 1H) 7,44 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,71 (dd, J=8,31, 1,47 Hz, 1H) 7,95 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,03 (s, 1H) 8,17 (d, J=2,93 Hz, 1H) 10,20 (s, 1H) 12,51 (brs, 1H).

D.9. Sự tổng hợp của 6-metylsulfonyl-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-239



I-136 I-239

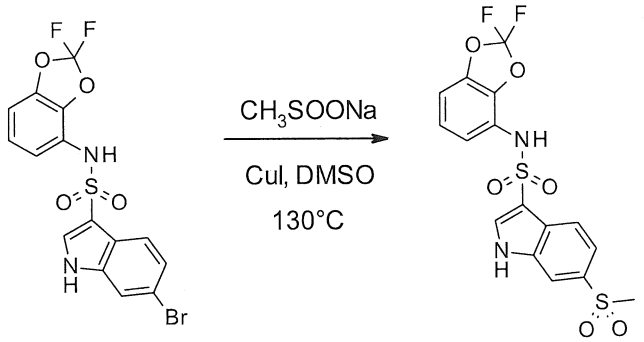
Để dung dịch 6-brom-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-136 (0,40 g, 0,98 mmol) trong DMSO (15 mL) được thêm natri metan metan sulfinat (0,45 g, 4,41 mmol) và CuI (0,84 g, 4,41 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 130°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (30 mL) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (60 mL). Sản phẩm được chiết xuất bằng EtOAc (60 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột để thu được 6-metylsulfonyl-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-239 (0,02 g, 5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 5%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 403,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,22 (s, 3H) 7,31 – 7,41 (m, 1H) 7,41 – 7,53 (m, 1H) 7,72 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,96 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,04 (s, 1H) 8,22 (d, J=2,45 Hz, 1H) 10,34 (s, 1H) 12,54 (brs, 1H).

D.10. Sự tổng hợp của N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-6-metylsulfonyl-1H-indol-3-sulfonamit I-240



I-137 I-240

Để dung dịch 6-brom-N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-137 (0,13 g, 0,30 mmol) trong DMSO (4 mL) được thêm natri metan sulfinat (0,15 g, 1,50 mmol) và CuI (0,28 g, 1,50 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 130°C

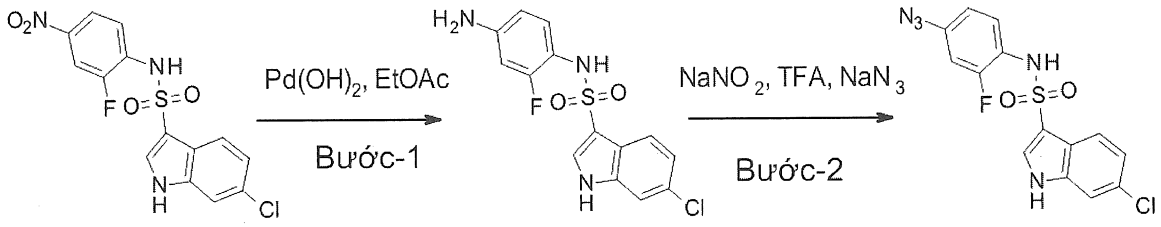
trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (50 mL) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (50 mL) bão hòa. Sản phẩm được chiết xuất bằng EtOAc (4 × 50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (2 × 50 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 55 đến 65% EtOAc trong hexan) để thu được 0,032g N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-6-metylsulfonyl-1H-indol-3-sulfonamit I-240 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 25%

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 429,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,19 (s, 3H) 6,95 (d, J=8,31 Hz, 1H) 7,07 (t, J=8,07 Hz, 1H) 7,11 – 7,17 (m, 1H) 7,69 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,88 (d, J=8,31 Hz, 1H) 8,03 (s, 1H) 8,22 (d, J=2,45 Hz, 1H) 10,46 (s, 1H) 12,54 (brs, 1H).

D.11. Sự tổng hợp của N-(4-azido-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-241



I-138 I-241a I-241

Bước-1: Sự tổng hợp của N-(4-amino-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-241a:

Để dung dịch 6-clo-N-(2-flo-4-nitro-phenyl)-1H-indol-3-sulfonamit **I-138** (0,32 g, 0,87 mmol) trong EtOAc (15 mL) được bổ sung Pd $(OH)_2$ (0,10 g) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ dưới áp suất hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit, được rửa bằng EtOAc (3 × 20 mL) và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được rửa bằng pentan (10 mL) và sấy khô trong chân không để thu được N-(4-amino-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-241a (0,33 g thô) dưới dạng chất rắn màu xám.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 338,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 80%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5,33 (s, 2H) 6,12-6,18 (m, 2H) 6,60 (t, J=8,80 Hz, 1H) 7,16 (d, J=8,40 Hz, 1H) 7,51 (s, 1H) 7,64-7,69 (m, 2H) 9,14 (s, 1H) 11,92 (s, 1H).

Bước-2: Sự tổng hợp của N-(4-azido-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-241

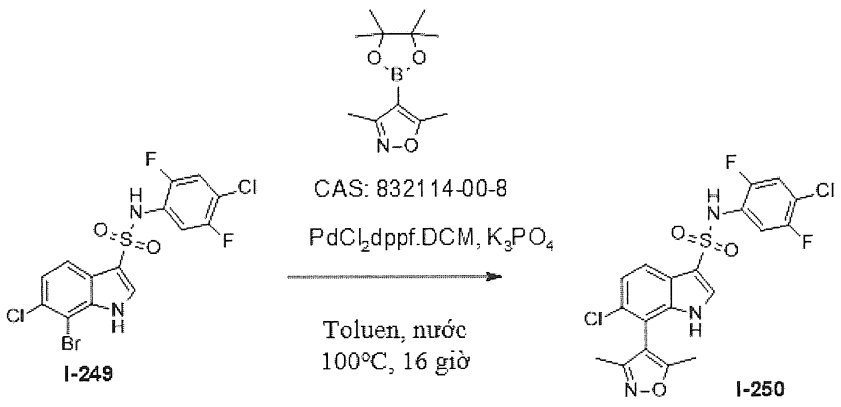
Để dung dịch N-(4-amino-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-241a (0,15 g, 0,44 mmol) trong TFA (3 mL) được thêm $NaNO_2$ (0,12 g, 1,77 mmol) cho nhỏ từng phần ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. NaN_3 (0,09 g, 1,46 mmol) được thêm vào cho nhỏ từng phần ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được đổ vào H_2O đá lạnh (10 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 10 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (10 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 30% EtOAc trong hexan) để thu được 0,03g N-(4-azido-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-241 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hiệu suất: 19%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 364,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 96%.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,83 – 6,99 (m, 2H) 7,16 – 7,31 (m, 2H) 7,52 (s, 1H) 7,68 – 7,77 (m, 1H) 7,84 (brs, 1H) 9,94 (s, 1H) 12,04 (brs, 1H).

D.12. Sự tổng hợp của 6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-250



Để dung dịch 7-brom-6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-249 (0,16 g, 0,35 mmol) và 3,5-dimetylisoxazol- 4-boronicacidpinacoleste (0,39 g, 1,73

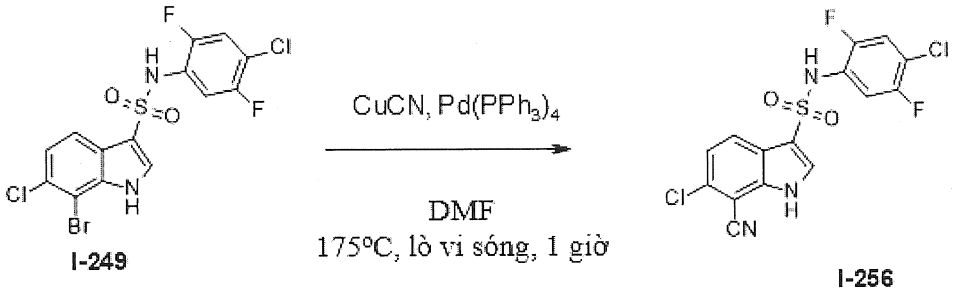
mmol) trong toluen (8 mL) và H_2O (1 mL) được thêm K_3PO_4 (0,22 g, 1,04 mmol). Hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 20 phút sau đó bổ sung vào $PdCl_2$ (dppf). DCM (0,03 g, 0,03 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 16 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (100 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (200 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột kết hợp (40% EtOAc trong hexan) để thu được 6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(3,5-dimetyl-1,2 -oxazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-250 (0,04 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 24%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 470,00 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,98 (s, 3H) 2,15 (s, 3H) 7,31-7,38 (m, 1H) 7,41 (d, J=8,80 Hz, 1H) 7,56 (dd, J=9,78, 6,85 Hz, 1H) 7,85 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,01 (d, J=3,42 Hz, 1H) 10,54 (s, 1H) 12,15 (brs, 1H).

D.13. Sự tổng hợp của 6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-xyano-1H-indol-3-sulfonamit I-256



I-249 I-256

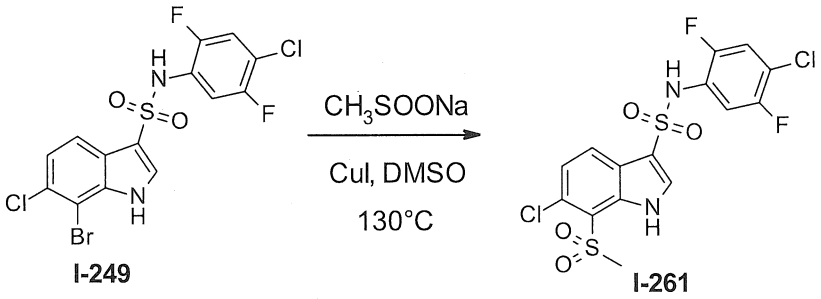
Để dung dịch 7-brom-6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-249 (0,13 g, 0,28 mmol) trong DMF (9 mL) được thêm CuCN (0,05 g, 0,56 mmol) và hỗn hợp phản ứng được tẩy bằng agon trong 20 phút. Pd $(PPh_3)_4$ (0,03 g, 0,03 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm nóng trong lò vi sóng ở 175°C trong 1 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (100 mL) và EtOAc (100 mL), được lọc qua xelit và được chiết xuất bằng EtOAc (100 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được 6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-xyano-1H-indol-3-sulfonamit I-256 (0,023 g, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 20%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 400 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 (dd, J=10,27, 6,97 Hz, 1H) 7,50-7,56 (m, 2H) 8,07 (d, J=8,68Hz, 1H) 8,16 (s, 1H) 10,58 (brs, 1H) 13,2 (brs, 1H).

D.14. Sự tổng hợp của 6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-261



I-249 I-261

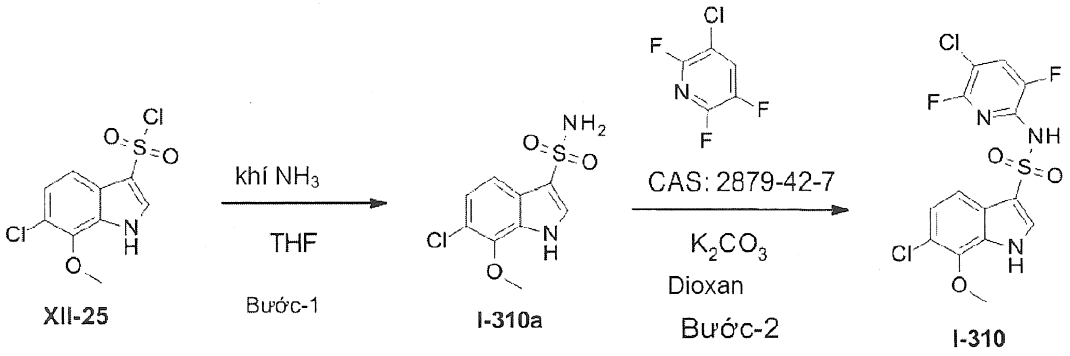
Để dung dịch 7-brom-6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-249 (0,15 g, 0,32 mmol) trong DMSO (10 mL) được thêm CuI (0,25 g, 1,29 mmol) và natri metansulfonat (0,13 g, 1,29 mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 130°C trong 6 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với NH_4Cl bão hòa (35 mL), $NaHCO_3$ bão hòa (15 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 40% EtOAc trong hexan) để thu được 6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(metylsulfonyl)-1H- indol-3-sulfonamit I-261 (0,015 g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 10%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 453 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,52 (s, 3H) 7,36-7,40 (m, 1H) 7,55 (d, J=8,80 Hz, 2H) 7,88 (d, J=3,42 Hz, 1H) 8,10 (d, J=8,80 Hz, 1H) 10,65 (brs, 1H) 11,76 (brs, 1H).

D.15. Phương pháp H: Sự tổng hợp của 6-clo-N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-310



Bước-1: Sự tổng hợp của 6-clo-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-310a:

Để dung dịch 6-clo-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonyl clorua XII-25 (170mg, 0,265mmol) trong THF (10 mL), khí NH_3 được lọc ở 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô được rửa bằng DCM: Hexan (1:4, 10 mL) để thu được 6-clo-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-310a (150mg) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 78%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 259 $(MH)^+$, độ tinh khiết 36%.

Bước-2: Sự tổng hợp của 6-clo-N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-310:

Để dung dịch được khuấy 6-clo-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-310a (100mg, 0,384mmol) và 3-clo-2,5,6-triflo-pyridin (64,3mg, 0,384mmol) trong 1,4-Dioxan (10mL), K_2CO_3 (53mg, 0,384mmol) được thêm vào ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100°C trong 8 giờ. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua tầng xelit. Dịch lọc được cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột (silic đioxit, 100-200 lỗ, 10-50% EtOAc trong hexan) để thu được 60 mg; hợp chất mà đã được tinh chế lại bằng Prep-TLC bằng cách sử dụng 40% EtOAc trong hexan để thu được 6-clo-N-(5-clo-3,6-diflo-2-pyridyl)-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-310 (14mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 9%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 406 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

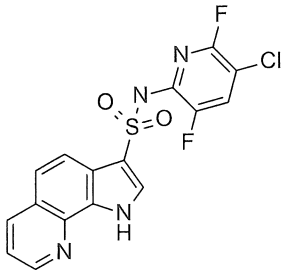
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,91 (s, 3 H) 7,25 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=8,31 Hz, 1 H) 8,10 (br s, 1 H) 8,17 – 8,24 (m, 1 H) 11,52 (br s, 1 H) 12,58 (brs, 1 H).

Các hợp chất sau trong Bảng 8 có thể được tổng hợp theo các phương pháp tương tự Phương pháp H.

Bảng 8:

Số	Sulfonyl clorua XII	Điều kiện, Thời gian (Bước-1)	Hiệu suất (%)	Flo pyridin (Bước-2)	Điều kiện, Thời gian (Bước-2)	Điều kiện tinh chế	Hiệu suất (%)
I-316	XII-1	DCM, 16 giờ	51	2879-42-7	$CsCO_3$, DMF, 140°C, lò vi sóng, 1giờ	30-60% AcOEt/Heptan	12
I-317	XII-10	Dung dịch nước NH4OH, ACN, 1giờ	70	2879-42-7	$CsCO_3$, DMF, 70°C, 2 giờ	Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1	20

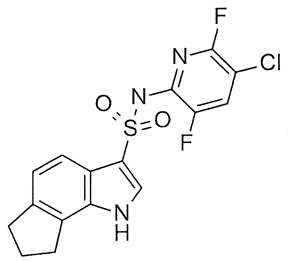
N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit I-316



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 395 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 98%.

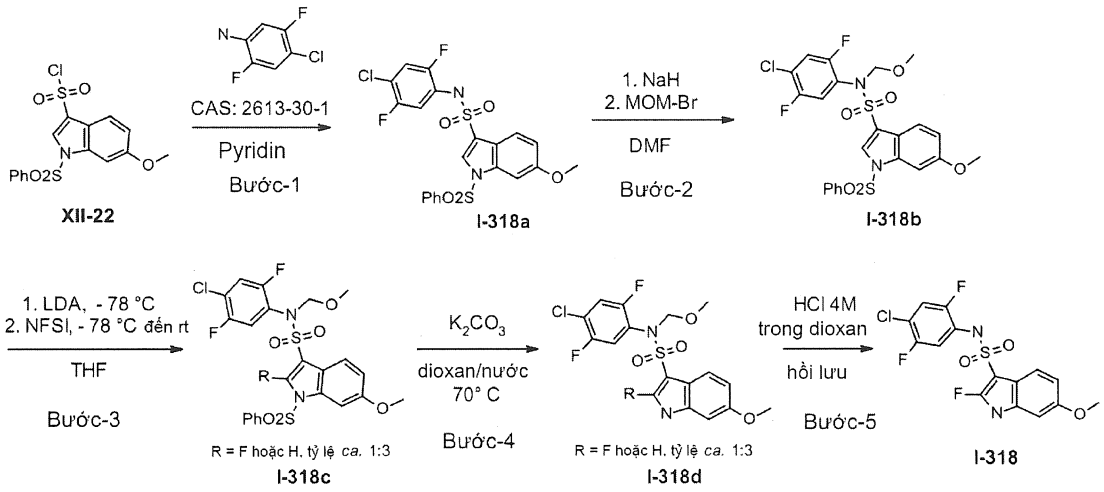
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,29 (s, 1H), 11,52 (s, 1H), 8,92 (dd, J = 4,3, 1,7 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 8,23 – 8,03 (m, 3H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,2, 4,3 Hz, 1H).

N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit I-317



Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 384 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 93%.

D.16. Sự tổng hợp của N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-2-flo-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-318



Bước- 1: Sự tổng hợp của N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1-(phenylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-318a

Indol XII-22 (1,348 g, 3,49 mmol) và 4-clo-2,5-difloanilin (569 mg, 3,48 mmol) được đun nóng 1 giờ trong pyridin (5 mL) ở 80°C. Gốc dầu được pha loãng với etyl axetat, rửa hai lần bằng nước muối, làm khô trên magie sunfat và bay hơi đến khô. Phần thô dư sau đó được hòa tan trong metanol (150 mL) và được hồi lưu để hòa tan hầu hết các sản phẩm. Dung dịch sau đó được làm bay hơi đến khoảng 50 mL. Sau khi làm mát ở nhiệt độ phòng để kết tủa được lọc. Sau đó, kết tủa được hấp thụ trong diclometan (12 mL), được nghiền và lọc lại để thu được sản phẩm mong muốn I-318a (763 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Tinh chế nước cái bằng phương pháp sắc ký cột (SiO2, diclometan) tạo ra thêm 273 mg sản phẩm mong muốn I-318a

Hiệu suất: 58%

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 512,9 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 8,03 (s, 1H), 7,84 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 7,63 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,49 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 9,6, 6,8 Hz, 1H), 7,06 (br s, 1H, NH), 6,97 – 6,92 (m, 2H), 3,87 (s, 3H).

Bước- 2: Sự tổng hợp của N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-N-(metoxymetyl)-1- (phenylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-318b

I-318a (200 mg, 0,39 mmol) và natri hydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 19 mg, 0,47 mmol) được đặt trong dimetylformamit khô (2,5 mL) trong môi trường khí agon. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút, sau đó brommetyl metyl ete (36 µL, 0,47 mmol) trong DMF khô (1,5 mL) được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng nước,

được chiết xuất ba lần bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sunfat và bay hơi đến khô. Gốc thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (SiO2, Hệ thống sắc ký nhanh, 10% đến 20% AcOEt trong Ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn I-318b (187 mg) dưới dạng dầu không màu.

Hiệu suất: 86%

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,92 – 7,86 (m, 3H), 7,65 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 7,49 (s, 1H), 7,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,7, 6,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 9,0, 6,4 Hz, 1H), 6,93 (dd, J = 8,7, 2,4 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 2,2 Hz, 2H), 3,89 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 3,42 (d, J = 2,1 Hz, 3H).

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 574,1 $(M+NH_4)^+$, độ tinh khiết 98%.

Bước- 3: Sự tổng hợp của N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-2-flo-6-metoxy-N-(metoxymetyl)-1- (phenylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-318c

I-318b (160 mg, 0,287 mmol) được đặt trong bình trong tetrahydrofuran khô (1,5 mL) trong môi trường khí agon và dung dịch được làm lạnh đến -78°C. Sau đó, lithium diisopropylamit được điều chế mới bằng cách thêm từng giọt n-Buli (1,6 M trong hexan, 341 µL 0,545 mmol) ở -78°C vào dung dịch diisopropylamin (81 µL, 0,574 mmol) trong tetrahydrofuran khô (2 mL) sau đó thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng, sau đó khuấy ở -78°C trong 50 phút. *N*-Flobenzensulfonimide (136 mg, 0,430 mmol) trong tetrahydrofuran khô (2 mL) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được cho từ từ đạt đến nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch này sau đó được làm lạnh bằng nước, chiết xuất ba lần bằng diclometan, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sunlfate và bay hơi đến khô. Gốc thô được tinh chế bằng phép sắc ký cột nhanh (SiO2, Hệ thống sắc ký nhanh, 10% đến 20% AcOEt trong Ete dầu mỏ) để thu được sản phẩm mong muốn I-318c, trong hỗn hợp với sản phẩm ban đầu I-318b (tỷ lệ 1: 3, 66 mg), dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 592,0 $(M+NH_4)^+$.

Bước 4: Sự tổng hợp của N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-2-flo-6-metoxy-N-(metoxymetyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-318d

I-318c (trong hỗn hợp với I-318b tỷ lệ khoảng 1: 3, 60 mg, khoảng 0,13 mmol) và kali cacbonat (73 mg, 0,525 mmol) được đặt trong dioxan (2 mL) và nước (1 mL) và

khuấy trong 4 giờ ở 70°C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng 0,1 M dung dịch nước axit hydrocloric (4 mL), chiết xuất hai lần bằng etyl axetat, rửa bằng nước muối, làm bay hơi đến khô và làm khô trên magie sunfat để thu được hợp chất mong muốn I-318d, trong hỗn hợp với hợp chất không flo hóa tương ứng (tỷ lệ khoảng 1: 3, 39 mg), dưới dạng chất rắn màu lục nhạt.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Phương pháp LCMS trung tính 3 (ES^+): 452,1 $(M+NH_4)^+$.

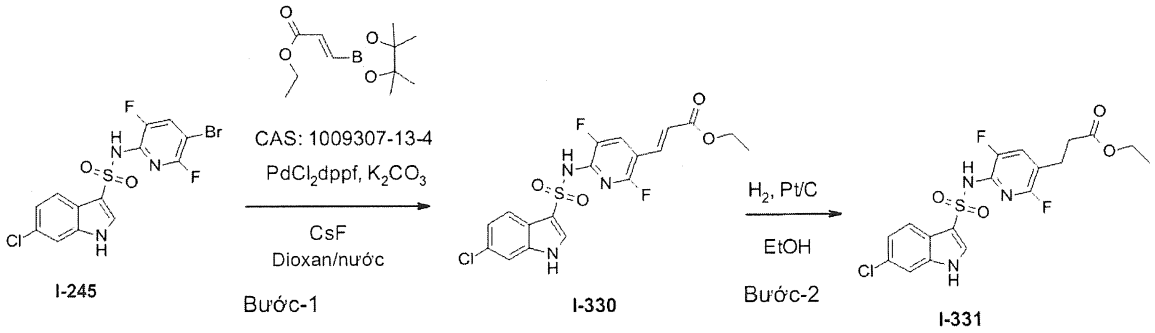
Bước 5: Sự tổng hợp của N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-2-flo-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit I-318

I-318d (trong hỗn hợp với hợp chất non-fluorinated tương ứng, tỷ lệ khoảng 1: 3, 39 mg, khoảng 0,09 mmol) được đặt trong dung dịch hydro chlorid 4 M trong dioxan (2 mL) và được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nguội bằng dung dịch hydro natri cacbonat bão hòa, chiết xuất ba lần bằng diclometan, rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sunfat và bay hơi đến khô. Phần cặn thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1) để thu được sản phẩm nguyên chất mong muốn nguyên chất I-318 (4 mg)

Hiệu suất: 7% (2 bước)

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 389 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 100%.

D.17. Sự tổng hợp của etyl 3-(6 -{[(6-clo-1H-indol-3-yl)sulfonyl]amino}-2,5-diflopyridin-3-yl) propanoat I-331



Bước-1: Sự tổng hợp của etyl (2E)-3-(6-{[(6-clo-1H-indol-3-yl) sulfonyl] amino}-2,5-diflopyridin-3-yl)prop-2-enoat I-330

Hỗn hợp N-(5-brom-3,6-diflopyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-245 (100 mg, 0,24 mmol), pinacol este của axit 2-etoxycacbonylvinylboronic (64mg, 0,28 mmol), [1,1′-bis (diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi (19 mg, 0,024mmol), xesi

florua (72mg, 0,47mmol) và kali cacbonat (99 mg, 0,71 mmol) được hòa tan trong Dioxan: nước (3: 1, 2 mL) và được dung hợp bằng agon qua vách ngăn. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 20 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng với nước và chiết xuất hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$ và cô đặc bằng cách bay hơi quay. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1). Kết quả thu được 68 mg etyl (2E)-3-(6-{[(6-clo-1H-indol-3-yl) sulfonyl]amino}-2,5-diflopyridin-3-yl)prop-2-enoat I-330 dưới dạng chất rắn màu be.

Hiệu suất: 65%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 440 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

Bước- 2: Sự tổng hợp của etyl 3-(6-{[(6-clo-1H-indol-3-yl) sulfonyl]amino}-2,5-diflopyridin-3-yl) propanoat I-331

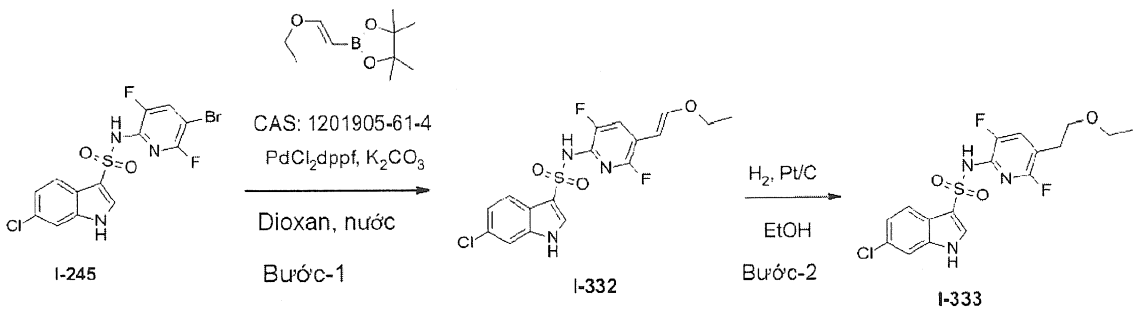
Để dung dịch etyl (2E)-3-(6-{[(6-clo-1H-indol-3-yl) sulfonyl]amino}-2,5-diflopyridin-3-yl)prop-2-enoat I -330 (0,65 g, 3,26 mmol) trong EtOH (1,5 mL) được thêm Pt/C (6 mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới áp suất hydro (3,5 thanh). Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng hai HPLC điều chế kế tiếp (bazơ và axit) để thu được 4mg 3-(6-{[(6-clo-1H-indol-3-yl) sulfonyl] amino}-2,5-differluoropyridin- 3-yl)propanoat I-331 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 6%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 442 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 97%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,14 (s, 1H), 11,06 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,22 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 3,99 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,75 – 2,52 (m, 4H), 1,08 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

D.18. Sự tổng hợp của 6-clo-N-[5-(2-etoxyetyl)-3,6-diflopyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-333



I-245 I-332 I-333

Bước-1: Sự tổng hợp của 6-clo-N-{5-[(E)-2-etoxyetenyl]-3,6-diflopyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit I-332

Hỗn hợp N-(5-brom-3,6-diflopyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-245 (100 mg, 0,24 mmol), (E)-1-etoxyethene-2-boronicacidpinacol este(58mg, 0,28 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi (19 mg, 0,024mmol) và kali cacbonat (99 mg, 0,71 mmol) được hòa tan trong Dioxan : nước (3:1, 2 mL) và được dung hợp bằng agon qua vách ngăn. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 20 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng với nước và chiết xuất hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$ và cô đặc bằng cách bay hơi quay. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1). Kết quả thu được 25 mg 6-clo-N-{5-[(E)-2-etoxyetenyl]-3,6-diflopyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit I-332 dưới dạng chất rắn màu be.

Hiệu suất: 26%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES-): 412 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 94%.

Bước-2: Sự tổng hợp của 6-clo-N-[5-(2-etoxyetyl)-3,6-diflopyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-333

Để dung dịch 6-clo-N-{5-[(E)-2-etoxyetenyl]-3,6-diflopyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit I-332(0,20 g, 0,05 mmol) trong EtOH (0,5 mL) được thêm Pt/C (15 mg) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16 giờ dưới áp suất hydro (4 thanh). Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1) để thu được 10mg 6-clo-N-[5-(2-etoxyetyl)-3,6-diflopyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-333 dưới dạng chất rắn màu trắng.

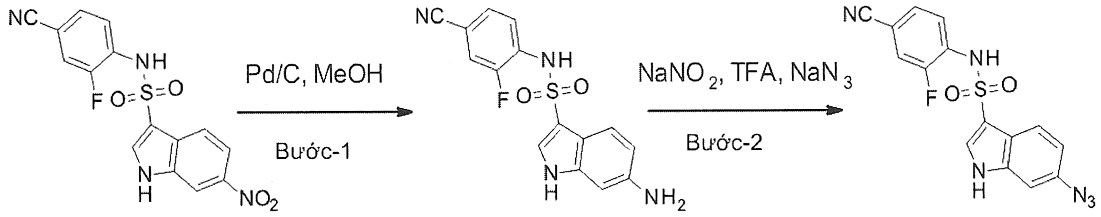
Hiệu suất: 50%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 414 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 98%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,12 (s, 1H), 11,05 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,9

Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,40 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 1,04 (t, J = 7,0 Hz, 3H).

D.19. Sự tổng hợp của 6-azido-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-335



I-334 I-335a I-335

Bước-1: Sự tổng hợp của 6-amino-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-335a:

Để dung dịch 6-nitro-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-334 (0,50 g, 1,37 mmol) trong MeOH (20 mL) được thêm Pd/C (0,10 g, 1,02 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ dưới áp suất hydro. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được 6-amino-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-335a (0,40 g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 90%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 331 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 83%.

Bước- 2: Sự tổng hợp của 6-azido-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-335:

Để dung dịch 6-amino-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-335a (0,20 g, 0,50 mmol) trong TFA (5 mL) được thêm $NaNO_2$ (0,14 g, 2,02 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. NaN_3 (0,11 g, 1,77 mmol) được thêm ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiến trình của phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (150 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (200 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (100 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột kết hợp (25% EtOAc trong hexan) để thu được 6-azido-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-

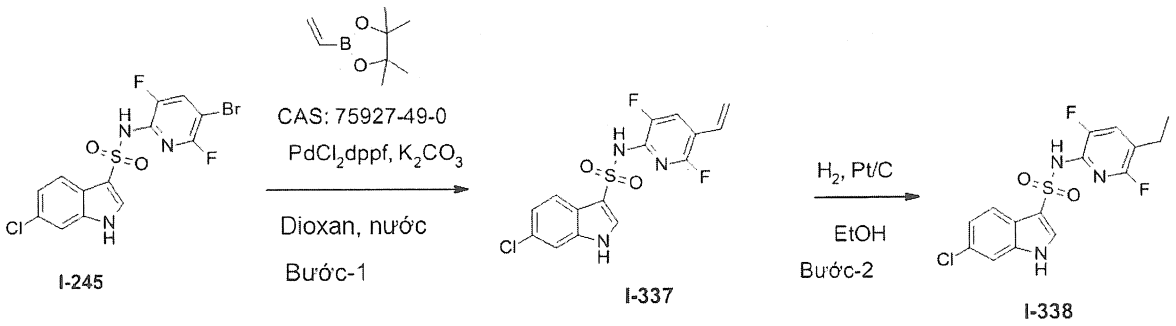
sulfonamit I-335 (0,06 g, 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hiệu suất: 31%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 355 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 93%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6,99 (dd, J=8,00 Hz, 2,00 Hz, 1H) 7,17 (d, J=2,00 Hz, 1H) 7,54-7,59 (m, 2H) 7,74 (d, J=10,0 Hz, 1H) 7,84 (d, J=8,80 Hz, 1H) 8,07 (d, J=2,80 Hz, 1H) 10,80 (brs, 1H) 12,06 (brs, 1H).

D.20. Sự tổng hợp của 6-clo-N-(5-etyl-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-338



Bước-1: Sự tổng hợp của 6-clo-N-{5-[(E)-2-etoxyetenyl]-3,6-diflopyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit I-332

Hỗn hợp N-(5-brom-3,6-diflopyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit I-245 (150 mg, 0,35 mmol), pinacol este của axit vinylboronic (69mg, 0,42 mmol), [1,1′-bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopalađi (29 mg, 0,035 mmol) và kali cacbonat (149 mg, 1,06 mmol) được hòa tan trong dioxan: nước (3: 1, 3 mL) và được dung hợp với agon qua vách ngăn. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp được pha loãng với nước và chiết xuất hai lần bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên $MgSO_4$ và cô đặc trong chân không. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1). Kết quả thu được 21 mg 6-clo-N-(5-etenyl-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-337 dưới dạng chất rắn màu be.

Hiệu suất: 11%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 368 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 90%.

Bước-2: Sự tổng hợp của 6-clo-N-(5-etyl-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-338

Để dung dịch 6-clo-N-(5-etenyl-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-337 (85 mg, 0,17 mmol) trong EtOH (1,7 mL) được thêm Pt/C (17 mg) và hỗn hợp phản

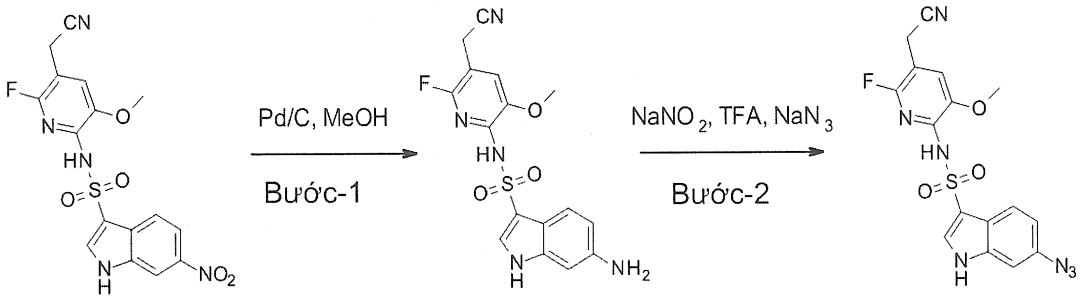
ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ dưới áp suất hydro (3,5 thanh). Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit và dịch lọc được cô đặc trong chân không. Hỗn hợp thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Phương pháp LCMS điều chế bazơ 1) để thu được 9mg 6-clo-N-(5-etyl-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit I-338 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hiệu suất: 14%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^-): 370 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 99%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,11 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 2,47 (t, 2H), 1,09 (d, J = 7,3 Hz, 3H).

D.21. Sự tổng hợp của 6-azido-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-353



Bước-1: Sự tổng hợp của 6-amino-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-352:

Để dung dịch N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-6-nitro-1H-indol-3-sulfonamit I-351 (0,32 g, 0,69 mmol) trong MeOH (20 mL) được thêm 10% Pd/C (0,30 g, 2,82 mmol) được thêm 10% Pd/C (0,30 g, 2,82 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ dưới áp suất hydro. Tiến trình phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng xelit®, được rửa bằng MeOH (3 × 15 mL) và dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được 6-amino-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-352 (0,241 g) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt.

Hợp chất này được sử dụng như vậy cho các phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Hiệu suất: 74%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^+): 376 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 79%.

Bước- 2: Sự tổng hợp của 6-azido-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit I-353:

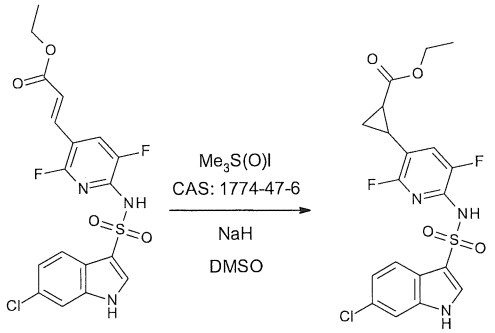
Để dung dịch 6-amino-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-352 (0,03 g, 0,06 mmol) trong TFA (2 mL) được thêm $NaNO_2$ (0,02 g, 0,25 mmol) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. NaN_3 (0,01 g, 0,22 mmol) được thêm vào ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Tiến trình phản ứng được theo dõi bởi TLC và LCMS. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với H_2O (40 mL) và được chiết xuất bằng EtOAc (2 × 30 mL). Lớp hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (20 mL), làm khô trên Na_2SO_4 khan và cô đặc trong chân không. Phản ứng được lặp lại trên 0,20 g và sản phẩm thô thu được từ 2 phản ứng được trộn với EtOAc (20 mL) và cô đặc trong chân không. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột kết hợp (25% EtOAc trong hexan) để thu được 6-azido-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit I-353 (0,032 g) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt

Hiệu suất: 13%.

Phương pháp LCMS bazơ 2 (ES^-): 400 $(M-H)^-$, độ tinh khiết 96%.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3,63 (s, 3H) 3,70 (s, 2H) 6,97 (d, J=8,03 Hz, 1H) 7,20 (s, 1H) 7,62 (d, J=9,54 Hz, 1H) 7,87 (d, J=8,28 Hz, 1H) 8,12 (s, 1H) 11,03 (brs, 1H) 11,97 (brs, 1H).

D.22. Sự tổng hợp của etyl 2-(6-{[(6-clo-1H-indol-3-yl)sulfonyl]amino}-2,5-diflopyridin-3-yl)xyclopropancacboxylat I-359



I-330 I-359

Trimetylsulfoxonium Iođua (66,75 mg, 0,30 mmol) và natri hyđrua (11,59 mg, 0,29 mmol) được trộn trong dimetyl sulfoxit (1,0 ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy cho đến khi thu được dung dịch không màu trong suốt. Etyl (2E)-3-(6-{[(6-clo-1H-indol-3-yl) sulfonyl] amino}-2,5-diflopyridin-3-yl)prop-2-enoatI-330 (100 mg, 0,23 mmol) sau

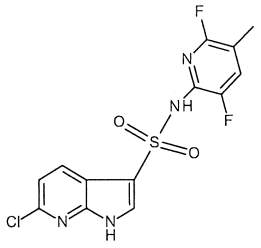
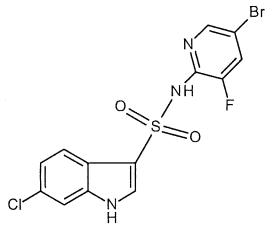
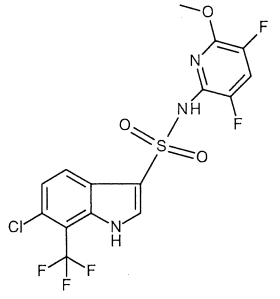
đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút sau đó được làm nóng ở 50°C qua đêm. Dung dịch không màu mới gồm trimetylsulfoxonium Iođua (66,75 mg, 0,30 mmol) và natri hyđrua (11,59 mg, 0,29 mmol) trong dimetyl sulfoxit (1,0 ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và đun nóng được duy trì ở 50°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết xuất ba lần bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sunfat, cô đặc trong chân không và hợp chất thô được tinh chế bằng phép sắc ký (TLC điều chế - rửa giải bằng diclometan/MeOH – 95/5) để thu được 12 mg etyl 2-(6 -{[(6-clo-1H-indol-3-yl) sulfonyl] amino}-2,5-diflopyridin-3-yl)xyclopropancacboxylat I-359, dưới dạng chất rắn màu vàng.

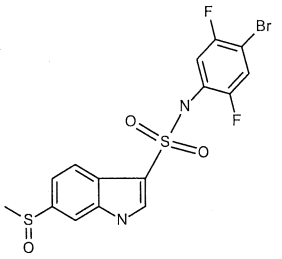
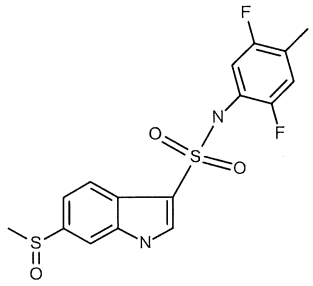
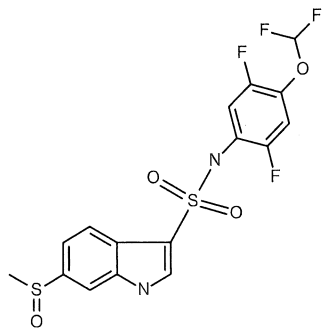
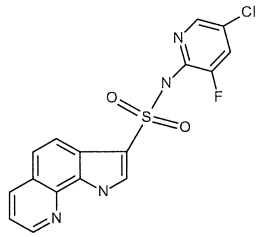
Hiệu suất: 10%.

Phương pháp LCMS bazơ 1 (ES^+): 456 $(M+H)^+$, độ tinh khiết 88%.

Các ví dụ bổ sung trong Bảng 9 đã được điều chế theo các phương pháp được mô tả trước đây:

Bảng 9:

Tên IUPAC	Cấu trúc	
6-clo-N-(3,6-diflo-5-metylpyridin-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit		I-368
N-(5-brom-3-flopyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit		I-369
6-clo-N-(3,5-diflo-6-metoxypyridin-2-yl)-7-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit		I-370

Tên IUPAC	Cấu trúc	
N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit		I-371
N-(2,5-diflo-4-metylphenyl)-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit		I-372
N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit		I-373
N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit		I-374

Ví dụ được thử nghiệm và hoạt động trong Ca^{2+} và thử nghiệm cAMP được thể hiện trong bảng 10 bên dưới đây.

B. SINH HỌC/DƯỢC HỌC

B-I. Sự nuôi cấy tế bào

Dòng tế bào tái tổ hợp GPR17

Tế bào Flp-In T-RExCHO biểu hiện ổn định thụ thể GPR17 của người (CHO hGPR17) tại phòng thử nghiệm Evi Kostenis (Đại học Bonn, Đức) được nuôi cấy ở 37°C trong môi trường không khí ẩm 5% CO_2. Các tế bào được nuôi trong DMEM bằng Hỗn hợp Dinh dưỡng F-12 bổ sung hygromyxin B (500 µg/mL) và blastixidin (30 µg/mL). Sự biểu hiện từ Flp-In locus bị gây nên bởi điều trị bằng doxycyclin (1 µg/mL) trong 16-20 giờ trước các thử nghiệm.

Tế bào thần kinh đệm ít gai sơ cấp:

Các tế bào tiền thân tế bào thần kinh đệm ít gai sơ cấp (oligodendrocyte progenitor cell - OPC) được tách ra từ não trước của chuột con Wistar vào 0 đến 2 ngày sau khi sinh. Não được phân tách cơ học với một ống tiêm và hai kim rỗng khác nhau (đầu tiên là 1,2 x 40 và sau đó là 0,60 x 30). Huyền phù tế bào không vón cục được lọc qua bộ lọc tế bào 70-µm và được đặt vào các bình nuôi cấy 75-cm^2 bọc poly-D-lysin trong DMEM bổ sung 10% (thể tích/thể tích) huyết thanh bào thai bất hoạt nhiệt, penixilin (100) đơn vị/mL) và streptomyxin (0,1 mg/mL) với môi trường trao đổi mỗi ngày thứ hai. Sau 8 đến 11 ngày ở 37°C trong môi trường không khí ẩm 5% CO_2, các hỗn hợp nuôi cấy được lắc ở 240 vòng/phút trong 14-24 giờ để tách các OPC từ tế bào hình sao và tiểu thần kinh đệm. Để làm giàu thêm cho các OPC, huyền phù được đặt lên các đĩa Petri không bọc trong 45 phút. Sau đó, các OPC được gieo vào các đĩa phủ poly-L-ornithin và duy trì ở 37°C trong môi trường không khí ẩm 5% CO_2 trong môi trường tăng sinh Neurobasal được bổ sung 2% (thể tích/thể tích) B27, 2 mM GlutaMAX, 100 đơn vị/mL penixilin, 0,1 mg/mL streptomyxin, 10 ng/mL PDGF-AA và 10 ng/mL FGF cơ bản thay đổi trung bình mỗi ngày thứ hai.

B-II: Thử nghiệm chức năng GPR17 in vitro

B-II-1: Thử nghiệm chức năng huy động canxi

GPR17 là thụ thể bắt cặp G-protein. Kích khởi GPR17 tín hiệu G-protein loại Gq- dẫn đến lưới nội bào Canxi ($Ca^{2+)}$ cắt ra trong cytosol mà có thể được đo bằng thuốc nhuộm Canxi 5, thuốc nhuộm chỉ thị huỳnh quang của nồng độ Ca^{2+} của xytosolic. Tất cả các ví dụ đã được thử nghiệm trong thử nghiệm GPR17 Ca^{2+} để xác định (sàng lọc) hoạt tính điều biến GPR17 của chúng.

Mô tả thử nghiệm Ca^{2+}:

CHO hGPR17 được làm tan đông và gieo với mật độ 20000 tế bào mỗi giếng vào các đĩa 384 giếng đen có đáy rõ ràng. Các tế bào được ủ qua đêm ở 37°C trong không khí ẩm 5% CO_2. Mười sáu đến hai mươi giờ sau khi gieo, CHO hGPR17 được nạp trong 60 phút bằng thuốc nhuộm Canxi 5, thuốc nhuộm huỳnh quang chỉ thị Ca^{2+}, theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Tín hiệu huỳnh quang liên quan đến nồng độ Ca^{2+} tế bào được ghi lại theo thời gian ở nhiệt độ phòng trong đầu đọc FLIPR Tetra. Các tế bào trước tiên được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong dung dịch đệm HBSS Hepes pH 7,4 có chứa nồng độ các hợp chất thử nghiệm tăng (thường là 10^{-11}M đến 10^{-6}M). Sau đó, 50

nM MDL29,951, chất chủ vận GPR17, được thêm vào các tế bào. Tác dụng ức chế của các hợp chất thử nồng độ khác nhau đã được đo và kết quả pIC_{50s} được xác định. Tất cả các lần ủ được thực hiện trùng lặp và kết quả được so sánh với đường cong phản ứng nồng độ của chất chủ vận đối kháng GPR17 và chất đối kháng. Phân tích và khớp đường cong được thực hiện trong ActivityBase XE sử dụng phương trình logistic tham số 4 tham số XLfit y = A + ((BA)/(1+((C/x)^D))) trong đó A, B, C và D đứng ở mức tối thiểu y, tối đa y, IC_{50} và độ dốc, tương ứng.

Kết quả thử nghiệm Ca^{2+}:

Khi được thử nghiệm trong thử nghiệm huy động Ca^{2+}, các hợp chất của các Ví dụ tốt hơn thể hiện các giá trị của pIC50 lớn hơn hoặc bằng 6,5; tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 7,5, và thậm chí tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 8,5. Các hoạt tính của các hợp chất Ví dụ được thử nghiệm được mô tả trong bảng trong Phần B2B dưới đây. Các phạm vi hoạt tính A, B và C đề cập đến giá trị pIC_{50} trong xét nghiệm Ca^{2+} như sau: "A": pIC_{50} <7,5, "B": pIC_{50}7,5 <x ≤ 8,5, "C": pIC_{50}> 8,5

B-IIB. Thử nghiệm chức năng tích lũy cAMP

Hoạt tính GPR17 cũng có thể tuyển chọn tín hiệu G-protein loại Gi, dẫn đến giảm truyền tín hiệu nội bào (cyclic adenosine monophosphate -cAMP). Thay đổi nội bào cAMP có thể được đo bằng bộ thử nghiệm chức năng HTRF cAMP từ CisBio (Codolet, Pháp). Sử dụng công nghệ huỳnh quang phân giải thời gian đồng nhất (homogenous time-resolved fluorescence - HTRF), thử nghiệm dựa trên sự cạnh tranh giữa cAMP tự nhiên được tạo ra bởi các tế bào và cAMP được dán nhãn bằng thuốc nhuộm d2. Liên kết theo dõi được xác định bởi kháng thể kháng cAMP được dán nhãn bằng cryptat.

Các hợp chất điển hình có hoạt tính trong thử nghiệm Ca^{2+} cũng được thử nghiệm trong thử nghiệm cAMP GPR17 này. Điều này được thực hiện như thử nghiệm xác nhận với một số Ví dụ điển hình nhưng không phải với tất cả các hợp chất của sáng chế.

Mô tả thử nghiệm cAMP

CHO hGPR17 được tách ra bằng PBS có chứa EDTA và được đưa trong các đĩa 384 giếng đen với 5000 tế bào mỗi giếng. Các tế bào đầu tiên được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ phòng trong HBSS Hepes (pH 7,4) có chứa chất dẫn thuốc hoặc nồng độ khác nhau của chất thử nghiệm đối kháng GPR17/chất đối vận đảo nghịch. Sau đó, đường cong liều lượng đáp ứng của chất chủ vận MDL29,951 GPR17 (thường từ 10^{-5}M đến 10^{-10}M) được thêm vào chất dẫn thuốc và kiểm tra nồng độ chất đối kháng GPR17/chất đối

vận đảo nghịch trong thể tích cuối cùng của 20 µL dung dịch đệm HBL HepSS (pH 7,4) chứa 1% DMSO, 5 µM forskolin và 0,1 mM IBMX. Sau 60 phút ủ ở nhiệt độ phòng, phản ứng kết thúc và các tế bào được phân giải bằng cách thêm thuốc thử phát hiện d2 và thuốc thử cryptat trong 10 µL dung dịch đệm phân giải mỗi lần theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Sau 60 phút ủ, sự thay đổi nồng độ cAMP được đo theo hướng dẫn của nhà sản xuất bằng cách sử dụng đầu đọc tấm Envision với kích thích bằng laser. Tất cả các lần ủ được thực hiện lặp lại. Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm GraphPad Prism sử dụng phương trình logistic 4 tham số để đo MDL29,951 pEC_{50}s khi không có sự hiện diện của các chất thử nghiệm đối kháng/đối kháng GPR17. Tỷ lệ liều lượng (DR) làm kết tủa đối với nồng độ chất đối kháng và phân tích Schild cung cấp pA_2 ái lực ước tính của các chất thử nghiệm đối kháng GPR17/chất đối vận đảo nghịch

Kết quả thử nghiệm cAMP:

Khi được thử nghiệm trong thử nghiệm cAMP, các hợp chất của các ví dụ thường thể hiện các giá trị của pA_2 lớn hơn hoặc bằng 6,5; tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 7,5; thậm chí tốt hơn nữa là lớn hơn hoặc bằng 8,5. Các hoạt tính của các hợp chất Ví dụ được thử nghiệm được mô tả trong bảng dưới đây. Các phạm vi hoạt tính A, B và C đề cập đến các giá trị pA_2 trong xét nghiệm cAMP như sau: "A": pA_2 <7,5, "B": pA_2 7,5 <x ≤ 8,5, "C": pA_2> 8,5.

Bảng 10 sau đây biểu thị các giá trị pIC_{50} và pA_2 của các hợp chất Ví dụ được thử nghiệm trong Ca^{2+} và xét nghiệm cAMP. Các khoảng trống trong cột pA_2 chỉ ra rằng các hợp chất tương ứng chưa được thử nghiệm hoặc kết quả chưa có sẵn.

Bảng 10:

Ví dụ số	Thử nghiệm Ca^{2+} pIC_{50}	Thử nghiệm cAMP pA_2	Ví dụ số	Thử nghiệm Ca^{2+} pIC_{50}	Thử nghiệm cAMP pA_2	Ví dụ số	Thử nghiệm Ca^{2+} pIC_{50}	Thử nghiệm cAMP pA_2
I-99	A		I-160	C	B	I-1	A	A
I-92	A	A	I-154	C	B	I-80	C	B
I-91	A	A	I-153	C	B	I-78	C	B
I-90	A	A	I-152	C	C	I-25	C	B
I-89	A		I-151	C	C	I-228	C	C
I-87	A		I-150	B	C	I-227	C	C
I-86	A		I-148	C		I-213	C	C
I-84	A		I-143	C	C	I-202	C	B
I-82	A		I-142	C	C	I-194	C	C
I-81	A		I-140	C	C	I-193	C	C
I-8	A	A	I-134	C	C	I-192	C	

Ví dụ số	Thử nghiệm Ca^{2+} pIC_{50}	Thử nghiệm cAMP pA_2	Ví dụ số	Thử nghiệm Ca^{2+} pIC_{50}	Thử nghiệm cAMP pA_2	Ví dụ số	Thử nghiệm Ca^{2+} pIC_{50}	Thử nghiệm cAMP pA_2
I-77	A		I-133	C	B	I-190	C	
I-76	A	A	I-12	C	B	I-189	C	C
I-75	A		I-118	C	C	I-188	C	C
I-74	A		I-116	C	C	I-185	C	C
I-72	A		I-114	C	C	I-184	C	C
I-71	A		I-110	C	C	I-183	C	C
I-70	A		I-109	C	B	I-182	C	B
I-7	A		I-104	C	C	I-179	C	B
I-69	A	A	I-157	B		I-177	C	C
I-68	A		I-155	B	C	I-170	C	C
I-64	A		I-149	B		I-165	C	
I-63	A	B	I-147	B	B	I-67	B	B
I-62	A		I-145	B		I-66	B	B
I-61	A		I-144	B		I-65	B	B
I-60	A	A	I-141	B	C	I-55	B	B
I-6	A		I-14	B	B	I-50	B	B
I-59	A	A	I-139	B	A	I-48	B	B
I-58	A		I-132	B	B	I-4	A	B
I-57	A		I-129	B	B	I-39	B	A
I-56	A	B	I-127	B	B	I-241	B	B
I-54	A		I-126	B	B	I-242	B	C
I-53	A		I-125	B	B	I-238	B	B
I-52	A	B	I-124	B	B	I-235	B	C
I-51	A		I-123	B	B	I-233	B	A
I-5	A		I-119	B	B	I-230	B	B
I-49	A	B	I-113	B	A	I-229	B	B
I-47	A		I-112	B	B	I-224	B	B
I-46	A		I-108	B	B	I-223	B	A
I-45	A		I-107	B	B	I-221	B	B
I-44	A	B	I-102	B		I-220	B	B
I-43	A		I-212	B	C	I-219	B	B
I-42	A		I-210	B	C	I-216	B	B
I-41	A		I-206	B	C	I-215	B	B
I-40	A		I-204	B	C	I-196	A	
I-38	A		I-203	B	C	I-19	A	
I-37	A		I-20	B		I-180	A	
I-36	A		I-199	B	C	I-175	A	B
I-35	A		I-195	B	C	I-171	A	
I-34	A		I-191	B	C	I-17	A	
I-33	A		I-187	B		I-169	A	
I-32	A		I-186	B	B	I-166	A	
I-31	A		I-181	B	B	I-164	A	
I-30	A		I-18	B		I-163	A	

Ví dụ số	Thử nghiệm Ca^{2+} pIC_{50}	Thử nghiệm cAMP pA_2	Ví dụ số	Thử nghiệm Ca^{2+} pIC_{50}	Thử nghiệm cAMP pA_2	Ví dụ số	Thử nghiệm Ca^{2+} pIC_{50}	Thử nghiệm cAMP pA_2
I-3	A		I-178	B	B	I-16	A	
I-29	A		I-176	B		I-158	A	
I-28	A		I-174	B	B	I-156	A	
I-27	A		I-173	B	B	I-15	A	
I-26	A		I-172	B		I-146	A	
I-240	A	A	I-168	B		I-131	A	
I-24	A	A	I-167	B		I-130	A	
I-239	A	A	I-161	B		I-13	A	
I-237	A	A	I-159	B	B	I-128	A	
I-236	A	A	I-117	A		I-122	A	
I-234	A		I-115	A		I-121	A	
I-232	A		I-111	A		I-120	A	
I-231	A		I-11	A		I-197	A	
I-23	A		I-106	A		I-85	B	B
I-226	A	A	I-105	A		I-83	B	B
I-225	A	B	I-103	A		I-79	B	A
I-222	A		I-101	A		I-73	B	C
I-22	A		I-100	A	B	I-201	A	C
I-218	A		I-10	A		I-200	B	B
I-217	A		I-98	B	B	I-2	A	
I-214	A		I-97	B	B	I-198	B	B
I-211	A		I-96	B	A	I-207	A	
I-21	A		I-95	B	B	I-205	A	
I-209	A		I-94	B	B	I-9	B	B
I-208	A	B	I-93	B	B	I-88	B	B
I-162	C	C	I-243	B	B	I-244	B	C
I-245	C	C	I-246	C	C	I-247	B	C
I-248	B	B	I-250	B	B	I-251	B	B
I-252	C	C	I-253	C	C	I-254	C	C
I-255	C	C	I-256	C	C	I-257	C	C
I-258	C	B	I-259	B	C	I-260	B	B
I-261	B	B	I-262	B	C	I-263	B	B
I-264	A	A	I-265	B	A	I-266	C	C
I-267	C	C	I-268	C	C	I-269	C	C
I-270	C	C	I-271	C	C	I-272	B	C
I-273	B	B	I-274	B	B	I-275	B	B
I-276	B	B	I-277	B	C	I-278	B	C
I-279	B	B	I-280	B	B	I-281	B	B
I-282	B	B	I-283	B	B	I-284	B	A
I-285	C	C	I-286	C	C	I-287	C	B
I-288	C	B	I-289	C	C	I-290	C	C
I-291	C	C	I-292	B	B	I-293	B	B
I-294	B	B	I-295	B	B	I-296	B	B

Ví dụ số	Thử nghiệm Ca^{2+} pIC_{50}	Thử nghiệm cAMP pA_2	Ví dụ số	Thử nghiệm Ca^{2+} pIC_{50}	Thử nghiệm cAMP pA_2	Ví dụ số	Thử nghiệm Ca^{2+} pIC_{50}	Thử nghiệm cAMP pA_2
I-297	B	C	I-298	B	B	I-299	B	C
I-300	B	B	I-301	B	B	I-302	B	B
I-303	C	C	I-304	C	C	I-305	C	C
I-306	B	C	I-307	B	B	I-308	C	C
I-309	C	C	I-310	C	C	I-311	B	B
I-312	B	B	I-313	B	B	I-314	B	B
I-315	C	C	I-316	B	B	I-317	B	B
I-318	B	B	I-319	C	C	I-320	C	
I-321	C	C	I-322	C		I-323	C	C
I-324	C	C	I-325	C	C	I-326	B	C
I-327	C	C	I-328	C	C	I-329	C	C
I-330	B	C	I-331	C	C	I-332	B	C
I-333	C	C	I-335	B	B	I-336	C	B
I-337	B	C	I-338	C	C	I-339	C	B
I-340	B	B	I-341	C	C	I-342	B	B
I-343	B	C	I-344	B	B	I-345	B	B
I-346	B	B	I-347	B	C	I-348	C	B
I-349	C	C	I-350	C	C	I-351	B	B
I-352	B	B	I-353	C	C	I-354	C	C
I-355	C	B	I-356	B	B	I-357	B	B
I-358	B	B	I-359	B	B	I-360	C	C
I-361	C	C	I-362	B	C	I-363	B	B
I-364	C	C	I-365	B	B	I-366	B	B

B-IIC: Tế bào thần kinh đệm ít gai trưởng thành/thử nghiệm myelin hóa

Tác động của các điều biến âm tính của GPR17 lên tế bào thần kinh đệm ít gai sơ cấp trưởng thành /myelin hóa có thể được đánh giá in vitro bằng cách sử dụng các kháng thể trực tiếp chống lại Protein cơ bản Myelin (Myelin Basic Protein - (MBP), như là dấu hiệu cho các tế bào thần kinh đệm ít gai trưởng thành.

Mô tả chi tiết về thử nghiệm MBP westen blot/ tế bào thần kinh đệm ít gai /myelin hóa

Sau 3-4 ngày trong môi trường tăng sinh, các OPC sơ cấp ở chuột được gieo vào 25000 tế bào trên mỗi cm^2 trong các đĩa cấy mô 12 giếng và chuyển sang môi trường Neurobasal không có yếu tố tăng sinh để tạo ra sự khác biệt trong in vitro và biểu hiện protein GPR17. Đối với biệt hóa cuối cùng và phân tích định lượng biểu hiện protein, sau 24-48 giờ môi trường không có yếu tố tăng sinh được thêm vào 0,20 ng/mL triiodothyronin (T3) và 10 ng/mL protein yếu tố thần kinh thực vật cùng với 1µM chất đối kháng /phản ứng đối kháng GPR17 hoặc thêm chất dẫn thuốc trong 3 ngày. Sau khi

xử lý hợp chất, các tế bào được rửa hai lần bằng PBS đá lạnh và được lọc trong dung dịch đệm đá lạnh (25 mM Tris, pH 7,4, 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1% Triton X-100, 1% IGEPAL) được bổ sung bằng thêm vào hỗn hợp chất ức chế enzym hủy protein. Sản phẩm phân giải được quay 20 phút ở 4°C và ly tâm ở 15,000 x g ở 4°C trong 10 phút. Nồng độ protein được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm Protein Pierce BCA theo hướng dẫn của nhà sản xuất. 7,5-15 µg protein được phân tách bằng 10% điện di gel SDS-polyacrylamit và được chuyển đến màng nitroxenluloza bằng phương pháp điện di. Sau khi rửa, màng được chặn bằng Roti-Block trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng và được ủ qua đêm ở 4°C trong Roti-Block với kháng thể MBP (1: 5000, Tuổi thọ Sinh học tối đa). Màng được rửa 3 lần với PBS chứa 0,1% Tween và sau đó được ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng với kháng thể dê kháng IgG chuột gắn enzym horseradish peroxidaza trong Roti-Block. Các protein miễn dịch được hiển thị hóa bằng phương pháp hóa phát quang bằng thuốc thử phát hiện đốm Amersham Bioscatics ECL Prime Westen và định lượng bằng phép đo mật độ bằng phần mềm Gelscan. Để bình thường hóa cho việc cân bằng nạp và chuyển protein, các màng được lọc lại bằng kháng thể chống β-actin (1: 2500, BioLegend; Kháng thể thứ cấp dê kháng IgG thỏ kháng thể HRP (ABIN). Sự thay đổi mức độ biểu hiện MBP với sự hiện diện của các hợp chất thử nghiệm được so sánh với biểu hiện MBP trong điều kiện đối chứng.

Mô tả chi tiết các tấm sợi MBP/tế bào thần kinh đệm ít gai trưởng thành/thử nghiệm myelin hóa

Các OPC được gieo ở mức 16000-22000 tế bào trên cm^2 trong tấm sợi Mimetix gồm 96 giếng (Công ty Electrospining). Sau 2 ngày trong môi trường tăng sinh và 2 ngày trong môi trường Neurobasal không có yếu tố tăng trưởng để tạo ra sự khác biệt tự nhiên in vitro và biểu hiện protein GPR17, chất dẫn thuốc hoặc hợp chất thử nghiệm chất đối kháng/chất đối kháng nghịch đảo 1 µM được thêm vào trong môi trường biệt hóa cuối cùng được thêm 0,20 ng/mL triiodothyronin và 10 ng/mL protein yếu tố thần kinh thực vật trong 6 ngày, thay đổi môi trường sau 3 ngày. Sau đó, các tế bào được ổn định trong 4% parafocmaldehyt, tiếp theo là rửa PBS, thẩm thấu trong 0,1% TritonX-100 trong PBS và ngăn chặn bằng huyết thanh dê 10% và anbumin huyết thanh bò 1% trong dung dịch muối photphat. Kháng thể MBP được pha loãng trong đệm chặn (1: 2000) và được ủ trong 1 giờ ở 37°C. Các tế bào được rửa trong PBS một lần nữa và ủ trong 1 giờ với kháng thể thứ cấp liên hợp Cy2 chống lại IgG ở chuột (màng lọc Millipore, 1: 500). Sau

khi rửa PBS, các tế bào được nhuộm với DAPI 0,2 µg/mL, rửa lại và gắn với Mowiol. Hình ảnh huỳnh quang được chụp bằng kính hiển vi Zeiss AxioObserver.Z1 với Hệ thống Hình ảnh ApoTome và vật kính Plan-Apochromat 20x /0,8, với bộ lọc eGFP (kích thích 470/40nm; phát xạ 525/50nm) và bộ lọc DAPI (kích thích 365nm ; phát xạ 445/50nm). Ít nhất 15 khu vực ngẫu nhiên để kiểm soát (môi trường biệt hóa cuối cùng với DMSO 0,1%) và cho các hợp chất thử nghiệm được chụp bằng các cài đặt tương tự được xử lý với phần mềm Zeiss ZEN2.3. Những thay đổi về số lượng sợi myelin đã được báo cáo theo nhóm độ dài sợi (0 đến 40 µm, 41 đến 60 µm, 61 đến 80, 81 đến 100, 101 đến 120 và > 120 µm)) khi không có hoặc có điều biến GPR17 âm tính.

Kết quả của các thử nghiệm tế bào ít nhánh trưởng thành/myelin hóa

Như mô tả trên Fig.1, khi được kiểm tra trong thử nghiệm westen blot trên các OPC sơ cấp ở chuột trong quá trình trưởng thành/myelin hóa, các hợp chất điển hình của các Ví dụ đã tăng biểu hiện MBP, làm dấu hiệu cho tế bào ít nhánh trưởng thành.

Hiệu quả của ví dụ I-116 đối với biểu hiện MBP được xác nhận trong thử nghiệm các tấm sợi MBP chứa tế bào ít nhánh trưởng thành/myelin hóa. Hợp chất I-116 tạo ra bao myelin dài hơn như là mô tả trên biểu đồ sau. Dữ liệu này được hiển thị trên Fig.2.

B-III: Xác định phơi nhiễm huyết tương và não

Một số hợp chất Ví dụ đã được thử nghiệm để xác định phơi nhiễm huyết tương và não.

Xác định tỷ lệ não/huyết tương (Kp não)

Chuột đực Sprague Dawley (n =2 trên mỗi thời điểm) đã được sử dụng để xác định các hợp chất xâm nhập vào não ở 15, 45 và 120 phút sau tiêm 3 mg/kg trong màng bụng.

Tại mỗi thời điểm, các con chuột sau khi gây mê (hít isofluran) và lấy máu (chọc vào tim lấy 1 ml máu cho vào ống chứa K2EDTA) bị thiếu máu và não được truyền dịch qua tâm thất trái (50mL NaCl 0,9% được heparin hóa (0,15 UI/mL) lưu lượng 50mL/phút).

Não được thu gom và cân. Huyết tương được lấy từ các mẫu máu bằng cách ly tâm (3000g trong 15 phút ở 4°C). Các mẫu não và huyết tương được đông lạnh cho đến thời điểm phân tích.

Tại thời điểm phân tích, các mẫu não được đồng nhất hóa trong huyết tương (1: 4 v:v) và cùng với các mẫu huyết tương, sau khi kết tủa protein, được phân tích bằng phân

tích HPLC/MS-MS.

Các kết quả:

Hợp chất Ví dụ (Ví dụ I-1) được hiển thị trên Fig.3. Hợp chất I-1 hiển thị nồng độ não song song với phơi nhiễm huyết tương khoảng 45 phút sau khi dùng thuốc.

B-IV: Thử nghiệm in vivo của hợp chất Ví dụ trong mô hình chuột Cuprizon cấp tính

Hợp chất I-228 được thử nghiệm trong mô hình chuột Cuprizon độc thoái hóa myelin được sử dụng tốt [xem tài liệu tham khảo 1-3 ở cuối Phần này]. Trong mô hình này, cho chuột trưởng thành ăn Cuprizon gây ra sự chết tế bào ở các tế bào ít nhánh mà theo sau là kích hoạt tiểu thần kinh đệm và tế bào hình sao. Cho ăn Cuprizon trong 5 tuần dẫn đến thoái hóa myelin nghiêm trọng và đồng nhất của thể chai mà có thể đảo ngược khi quá trình điều trị độc bị gián đoạn (giai đoạn tái hợp).

Các động vật và Cuprizon nhiễm độc. Chuột C57Bl /6J (Janvier, Pháp) được nhân giống và duy trì trong môi trường không có mầm bệnh với tối đa năm động vật trên mỗi lồng. Các động vật trải qua duy trì thói quen trong lồng và theo dõi vi sinh theo các khuyến nghị của Hiệp hội Khoa học Động vật thuộc Phòng thử nghiệm Châu Âu. Thức ăn (Cuprizon hoặc thức ăn tiêu chuẩn) và nước đã có sẵn. Thoái hóa myelin được gây ra bằng cách cho chuột đực 8 tuần tuổi (+/-19-21g) ăn với chế độ ăn chứa 0,25% Cuprizon [bis(xyclohexanon) oxaldihydrazon; Sigma-Aldrich, Inc., Hoa Kỳ] trộn vào thức ăn của loài gặm nhấm tiêu chuẩn dưới đất trong 5 tuần.

Chuẩn bị và đánh giá mô: Đối với các nghiên cứu mô học và hóa mô miễn dịch, chuột được gây mê bằng ketamin (100 mg·kg−1; i.p.) và xylazin (100 mg·kg−1; i.p.), truyền dịch qua da bằng PBS đá lạnh sau đó truyền dịch qua màng bằng 3,7% dung dịch parafomaldehit (pH 7,4). Sau khi ổn định được thực hiện trong 12 giờ ở 4°C trong cùng chất định hình. Não bộ sau đó được nhúng vào parafin và được chia thành 5 µm phần ở cấp độ 265 (tức là Vùng 1) và 285 (tức là Vùng 2) theo tập bản đồ não chuột của Sidman và đồng tác giả. (http://www.hms.harvard.edu/research/brain/atlas.html). Protein PLP đánh dấu myelin được hiển thị bằng phương pháp hóa mô miễn dịch. Cuối cùng, các phần nhúng parafin được loại bỏ sáp, bù nước và rửa trong PBS. Các liên kết không riêng biệt được bỏ qua bằng cách ủ các tiêu bản trong 1 giờ bằng dung dịch ở nhiệt độ phòng. Các tiêu bản được ủ qua đêm với kháng thể sơ cấp được pha loãng trong dung dịch chặn (Miễn dịch học, Hà Lan). Vào ngày thứ hai, các tiêu bản được rửa trong PBS, được làm nguội trong H2O2 và được rửa lần nữa trong PBS. Để hiển thị các phức hợp

kháng thể sơ cấp-epitope, các tác giả đã sử dụng các kháng thể thứ cấp polyme EnVision® (Dako, Đức). Hệ thống này dựa trên loại polyme gắn nhãn peroxidaza mà được kết hợp với các kháng thể thứ cấp. Các polyme có nhãn không chứa avidin hoặc biotin. Do đó, nhuộm không đặc hiệu do hoạt động avidin-biotin nội sinh được loại bỏ hoặc giảm đáng kể. Các biện pháp kiểm soát tiêu cực bổ sung được thực hiện bằng cách bỏ qua kháng thể sơ cấp hoặc ủ các tiêu bản với nồng độ tương ứng của các phân nhóm IgG. Không có nhuộm màu đặc trưng được quan sát trong các tiêu bản đối chứng.

Cường độ của sản phẩm phản ứng của hóa mô miễn dịch chống PLP được đo bán định lượng bằng kính hiển vi Nikon Eclipse E-200 (50×) kết hợp với máy ảnh CCD và phần mềm J-Image. Cuối cùng, vùng quan tâm đã được phác thảo (tức là đường giữa của thể chai, xem phần tô sáng trên Fig.4-1) và hình ảnh được chuyển đổi thành hình ảnh thang độ xám 8 bit. Sau đó, hình ảnh nhị phân đã được tạo bằng cách áp dụng thuật toán ngưỡng tự động và diện tích tương đối của tín hiệu đã được đo. Đối với Vùng 1, thuật toán Yen được áp dụng, trong khi đối với Vùng 2, thuật toán Shanbhag/Moments được áp dụng tương ứng (xem thêm Fig.4-2).

Do các tiêu bản của tất cả các nhóm được nhuộm màu riêng biệt, nên hệ số hiệu chỉnh được áp dụng để cho phép so sánh trực tiếp kết quả. Hệ số hiệu chỉnh này được xác định dựa trên kiểm tra trực quan các tiêu bản dưới kính hiển vi. Các hệ số hiệu chỉnh được sử dụng lần lượt là 0,33, 0,75 và 7, tùy thuộc vào các vùng được phân tích. Hai phần liên tiếp cho mỗi vùng đã được phân tích. Giá trị cho mỗi phần đã được sử dụng để thống kê.

Để đánh giá thoái hóa myelin trong các phần nhuộm màu của LFB, cường độ của myelin hóa được ghi trong khối lượng thể chai trong khoảng từ 100 và đến 0. Điểm số 100 tương đương với trạng thái myelin ở chuột không được điều trị bằng Cuprizon, trong khi số 0 tương đương với toàn bộ thoái hóa myelin thể chai. Các giá trị Myelin hóa thu được bằng cách kiểm tra hai tiêu bản liên tiếp, một giá trị trên một cặp đôi được đánh giá.

Thiết kế thử nghiệm. Chuột được cho ăn bằng Cuprizon trong 5 tuần và được cho là phục hồi sau khi nhiễm độc khoảng 11 ngày cho đến khi lấy mẫu mô (tức là thời gian tái hợp). Điều trị bằng chất dẫn thuốc hoặc thuốc bắt đầu sau ba tuần cho ăn đầy đủ Cuprizon và được tiếp tục theo đuổi cho đến khi kết thúc thử nghiệm (tức là đến tuần 6,5). Thuốc được dùng hàng ngày bằng đường uống (PO với thể tích 10 mL/kg. Điều

kiện thử nghiệm là 1) chất dẫn thuốc 2) 6 mg/kg 3) 20 mg/kg và, 60 mg/kg với số lượng 10 con trên theo điều kiện.

Tài liệu tham khảo: 1. Kipp và đồng tác giả, 2009Acta Neuropathol 118: 723; 2. Kipp và đồng tác giả, 2011, Miễn dịch Brain Behav 25: 1554-1568; 3. Slowik và đồng tác giả, 2015, Br J Pharmacol 172: 80-92.

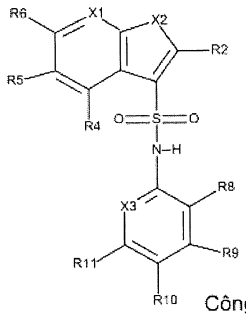
Phân tích thống kê. Phân tích IHC được thực hiện một cách không rõ ràng và để làm như vậy, việc chỉ định nhóm điều trị chỉ được bộc lộ sau khi kiểm tra chất lượng và phân tích thống kê. Dữ liệu được phân tích bằng phân tích thống kê tham số và phần mềm Statistica (StatSoft Inc., OK, USA). Biến phụ thuộc là định lượng PLP được đo trong thể chai. Khi các phân tích nhằm so sánh bốn định lượng (0, 6, 20 và 60 mg/kg), phân tích phương sai một yếu tố được áp dụng. Sự khác biệt trung bình giữa đã được kiểm tra bằng cách sử dụng bài kiểm tra Tukey HSD (Tukey's Honestly Significant Difference - HSD). Khi cần thiết, các phép biến đổi lôgarit để chuẩn hóa dữ liệu thô trước khi phân tích thống kê, được thực hiện để đáp ứng chính xác hơn giả định về tính đồng nhất của phương sai (phép thử Levene) và phân bố Gaussian. Do mục đích của việc làm rõ ràng, tuy nhiên, phương tiện của các giá trị thô được trình bày trên các hình vẽ. Ý nghĩa thống kê được đặt ở $p < 0,05$. Dữ liệu được thể hiện dưới dạng trung bình ± SEM.

Các kết quả. Phân tích phương sai một yếu tố cho thấy hiệu quả rõ rệt của liều [$F(3,70) = 3,28$, $p<0,001$] và kiểm định sau Tuckey (Tukey xảy ra sau) cho thấy hai nhóm được điều trị với liều 6 và 20 mg/kg có mức PLP cao hơn đáng kể mức độ so với nhóm được điều trị bằng chất dẫn thuốc-nhóm điều trị ($p<0,01$), xem Fig.5.

Kết luận: Hợp chất I-228 làm tăng tốc độ xuất hiện lại của các protein liên quan đến myelin sau khi uống ở mức 6 mg/kg và 20 mg/kg trong mô hình Cuprizon. PLP là dấu hiệu của myelin, những kết quả này cho thấy sự ức chế GPR17 bởi các hợp chất của sáng chế này hoặc ngăn chặn thoái hóa myelin hoặc, nhiều khả năng, thúc đẩy tái kết hợp sau khi thoái hóa myelin gây ra bởi Cuprizon. Điều này phù hợp với dữ liệu được công bố gần đây thu được trong LPC gây ra thoái hóa myelin bằng loại bỏ GPR17 ở chuột (Ou và đồng tác giả, 2016).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức I-2,



Công thức I-2

trong đó

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O,

X3 là N hoặc C(R12),

R2 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo và metoxy,

R4 được chọn từ hydro, metoxy và halogen,

R5 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{1-3} alkoxycarbonyl, C_{1-3} alkylsulfinyl, và C_{1-3}alkylsulfonyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng phần tử thế được chọn từ halogen, C_{1-3} alkoxy, xyano, azido, hydroxyl, C_{1-3}alkylamino và di(C_{1-3}alkyl)amino, hoặc R5 tạo thành vòng cùng với R6,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được thế, C_{2-3} alkenyl không được thế hoặc được thế, C_{2-3} alkynyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkylcarbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkoxycarbonyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkylsulfinyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3} alkylsulfonyl không được thế hoặc được thế, benzylsulfonyl không được thế hoặc được thế, benzylsulfinyl không được thế hoặc được thế, C_{3-7} xycloalkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-7} heteroxycloalkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được thế, C_{3-6} xycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{3-6} heteroxycloalkoxy không được thế hoặc được thế, C_{1-5}alkoxy(C_{1-5})alkyl không được thế hoặc được thế, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, (C_{3-6})xycloalkyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, (C_{3-}

$_6$)heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế, phenyl không được thế hoặc được thế, phenyloxy không được thế hoặc được thế, thienyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, oxazol không được thế hoặc được thế, thiazol không được thế hoặc được thế, isoxazol không được thế hoặc được thế, phenyl(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế tùy ý trong R6 được chọn từ một hoặc nhiều trong nhóm bao gồm flo, clo, brom, metyl không được thế hoặc được flo hóa, metoxy không được thế hoặc được flo hóa, hydroxy và xyano, hoặc

(i) R6 tạo ra cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế,

trong đó mỗi nhóm thế, nếu có mặt, được chọn từ halogen, hydroxy, xyano, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} xycloalkyl, C_{3-7} xycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{3-7} heteroxycloalkyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-6} alkoxy, và C_{1-6} alkoxy(C_{1-3})alkyl, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen và C_{1-3} alkoxy,

hoặc

(ii) R6 tạo ra cùng với R5 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R5 được gắn vào, 1,3-dioxolan mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ flo và metyl,

R7 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{1-3} alkoxycarbonyl, C_{1-3} alkylsulfonyl, C_{1-3} alkylsulfinyl, C_{5-6} heteroaryl, và C_{5-6} heteroaryl(C_{1-3}) alkoxy, trong đó mỗi gốc alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, halo(C_{1-6})alkoxy, và C_{1-3} alkoxy, và trong đó mỗi heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm halogen, metyl, hydroxy, và metoxy, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6,

R8 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, xyano, và halogen, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, xyano và metoxy, hoặc R8 tạo ra hệ vòng cùng với R9, như được mô tả ở đây,

R9 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{2-3} alkoxy, flo, clo, brom và iodo, trong đó mỗi alkyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen và metoxy,

hoặc R9 tạo ra cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào vòng này hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoselenadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 1,3-benzothiazol, 1,3-benzoxazol mà có thể không được thế hoặc có thể được hydro hóa một phần và được thế bằng oxo, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol, 1,3-benzodioxol mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ flo và metyl, 2,2-diflo-1,3-benzodioxol, 2,3-dihydrobenzothiophen mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo, 1,1-dioxido-2,3-dihydro-1-benzothiophen, 1,3-dihydro-2-benzofuran mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc hai nhóm được chọn từ oxo, flo và metyl, 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran, 1-metyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran, dihydroisoindol mà có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ oxo, flo và metyl, và 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-5} alkyl, C_{1-5} alkoxy, C_{2-4} alkenyl, C_{2-4} alkynyl, C_{3-4} xycloalkyl, C_{3-4} heteroxycloalkyl, xyano, xyanometyl, xyanometoxy, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{1-3} alkoxycarbonyl, azido, pentaflosulfanyl, và nitro, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3} alkoxycarbonyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3} alkylcarbonyl không được thế hoặc được flo hóa, xyano, hydroxy, xyclopropyl và pyridyl, trong đó pyridyl có thể được thế tùy ý bằng halogen, metyl không được thế hoặc được flo hóa và/hoặc metoxy không được thế hoặc được flo hóa, và trong đó xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl bất kỳ có thể không được thế hoặc được thế bằng nhóm được chọn từ halogen, xyano, hydroxy(C_{1-2})alkyl, C_{1-2}alkoxy và C_{1-2}alkoxycarbonyl, hoặc R10 tạo ra hệ vòng cùng với R9,

R11 được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, flo, clo, brom, iodo, xyano, C_{1-3} alkylcarbonyl, và C_{1-3} alkoxycarbonyl, trong đó mỗi alkyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, clo, brom, iodo và C_{1-3} alkoxy,

R12, nếu có mặt, được chọn từ hydro, C_{1-3} alkyl, C_{1-3} alkoxy, flo, clo, brom, và

iodo, trong đó mỗi alkyl và alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, clo, brom, iodo và C_{1-3} alkoxy,

trong đó ít nhất một trong số R5, R6 và R7 là khác với hydro,

trong đó ít nhất một trong số R8, R9, R10, và R11 là khác với hydro,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O,

X3 là N hoặc C(R12),

R2 và R4 đều là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, metyl, etyl, propyl, isopropyl, triflometyl, etenyl, etynyl, propargyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, xyclopropyloxy, xyclopropylmetyl, metoxy, etoxy, propoxy, metoxyetoxy, etoxymetoxy, xyclopropylmetoxy, oxetanyl, oxetanylmetoxy, tetrahydrofuranyl, tetrahydrofuranylmetoxy, phenyl, benzyloxy, phenyloxy, benzylsulfinyl, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol, trong đó mỗi phenyl, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol và isoxazol có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần bằng nhóm thế được chọn từ halogen, metoxy, và metyl, và trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, và alkoxy có thể được thế một hoặc nhiều lần với flo, metoxy, flometoxy, và hydroxy,

hoặc R6 tạo ra cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, xyclohexyl, và xyclopentyl, mỗi trong số chúng có thể không được thế hoặc còn được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen, hydroxy, metyl không được thế hoặc được flo hóa, và metoxy không được thế hoặc được flo hóa,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, metylsulfinyl, metylsulfonyl, metoxy, flometoxy, floetoxy, metyl, flometyl, và floetyl, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, flometoxy, xyano, metyl, và flometyl, hoặc R8 tạo ra hệ vòng cùng với R9,

R9 được chọn từ hydro, flo và clo,

hoặc R9 tạo ra cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào vòng này

hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol và 1,3-benzodioxol, mà được thế tùy ý bằng hai flo,

hoặc R9 tạo ra cùng với R10 và vòng mà chúng được gắn vào vòng này hệ vòng đôi được chọn từ 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol, 2,3-dihydro-1-benzothiophen, mà được thế bằng một hoặc hai oxo, và tùy ý là 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran được metyl hóa,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, etenyl, n-propenyl, isopropenyl, etynyl, propargyl, flo(C_{1-3})alkyl, metoxy, etoxy, propoxy, flo(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy, C_{1-3}alkoxy(C_{2-3})alkenyl, C_{1-3}alkoxy(C_{2-3})alkynyl, C_{1-3}alkoxycarbonyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-3}alkylcarbonyl(C_{1-3})alkyl, C_{1-3} alkylcarbonyl(C_{1-3})alkyloxy, xyano, axetyl, azido, nitro, pentaflosulfanyl, xyclopropyl, xyclopropyloxy, xyclopropylmetoxy, và (C_{1-3})alkoxycarbonyl, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy trong R10 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, xyano và/hoặc hydroxy, và trong đó xyclopropyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ xyano, tùy chọn là C_{1-2} alkoxy được flo hóa và tùy chọn là C_{1-2}alkoxycarbonyl được flo hóa, hoặc R10 tạo ra hệ vòng cùng với R9,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, xyano, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy,

R12, nếu có mặt, được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

trong đó ít nhất hai trong số R8, R10 và R11 là khác với hydro,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O,

X3 là N hoặc C(R12),

R2 và R4 đều được chọn từ hydro và flo,

R5 được chọn từ hydro và halogen,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylmetoxy, benzyloxy, benzylsulfinyl, thienyl và pyridyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, xyano, metyl, metoxy, flometyl,

flometoxy, metylsulfinyl và metylsulfonyl,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, xyano, metoxy và flometoxy,

R9 là hydro hoặc flo,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, azido, xyano, oxetanyl, xyano(C_{1-2})alkyl, xyano(C_{1-2})alkoxy, xyclopropyl(C_{1-2})alkyl, xyclobutyl(C_{1-2})alkyl, xyclopropyl(C_{1-2})alkoxy, tùy chọn là C_{1-2}alkoxyxyclopropyl được flo hóa, tùy chọn là C_{1-2}alkoxycarbonylxyclopropyl được flo hóa, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, C_{2-3} alkenyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{2-3} alkynyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3} alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc được flo hóa, và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, metoxy, flometoxy và flometyl,

R12, nếu có mặt, là hydro hoặc flo,

trong đó ít nhất một trong số R8 và R11 là khác với hydro,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH,

X3 là N hoặc CR12,

R2 và R4 đều là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ flo, brom, clo, azido, xyano, metyl, flometyl, etyl, floetyl, isopropyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl, xyclopropylmetoxy, metoxy, etoxy, flometoxy, floetoxy, metylsulfinyl, metylsulfonyl, benzyloxy và thienyl,

R7 được chọn từ hydro, metoxy, flo, clo, brom, xyano, flometoxy, floetoxy, và mono-, di- và triflometyl,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, và metoxy,

R9 là hydro hoặc flo,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, azido, metyl, etyl, propyl, etenyl, propenyl, etynyl, propargyl, mono-, di-, và triflometyl, xyclopropylmetoxy, xyclopropyletoxy, metoxyxyclopropyl, etoxyxyclopropyl, metoxycarbonylxyclopropyl, etoxycarbonylxyclopropyl, mono-, di- và triflometoxy,

mono-, di-, và trifloetoxy, etoxymetyl, metoxyetyl, etoxyetyl, metoxypropyl, floetoxymetyl, flometoxyetyl, floetoxyetyl, flometoxypropyl, etoxymetoxy, metoxyetoxy, metoxypropoxy, floetoxymetoxy, flometoxyetoxy, flometoxypropoxy, metoxyetenyl, metoxypropenyl, flometoxyetenyl, etynyl, propargyl, và pentaflosulfanyl,

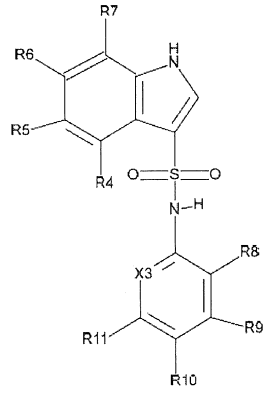
R11 được chọn từ hydro, flo, clo, flometyl, metoxy, và flometoxy,

R12, nếu có mặt, là hydro hoặc flo,

trong đó ít nhất một trong số R8 và R11 là khác với hydro,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

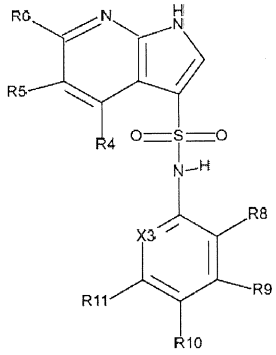
5. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc có công thức II:



Công thức II

hoặc

có cấu trúc có công thức III



Công thức III

trong đó

X3 là N hoặc C(R12),

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, azido, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, triflometyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, xyclopropylmetyl,

metoxy, etoxy, metoxymetoxy, metoxyetoxy, etoxymetoxy, xyclopropylmetoxy, phenyl, benzyloxy, phenyloxy, benzylsulfinyl, benzylsulfonyl, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol, và isoxazol, trong đó mỗi nhóm alkyl và alkoxy trong R6 có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, xyano, và hydroxy và trong đó mỗi phenyl, thienyl, pyridyl, oxazol, thiazol và isoxazol có thể được thế tùy ý một hoặc nhiều lần,

hoặc, trong các hợp chất có công thức II, R6 cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào có thể tạo ra vòng được chọn từ phenyl, pyridyl, xycloxhexyl và xyclopentyl, mỗi trong số chúng có thể không được thế hoặc được thế một hoặc nhiều lần với nhóm được chọn từ metyl, metyl được flo hóa, metoxy, metoxy được flo hóa, hydroxy, clo và flo,

R7, trong các hợp chất có công thức II, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, xyano, metoxy, etoxy, metylsulfinyl, metylsulfonyl, metyl, etyl, flometyl, floetyl, và flo(C_{1-2})alkoxy, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, metoxy, flometyl và flometoxy, hoặc R8 tạo ra hệ vòng cùng với R9,

R9 được chọn từ hydro, metyl, flo và clo,

hoặc R9 tạo ra cùng với R8 hoặc R10 và vòng mà chúng được gắn vào vòng này hệ vòng đôi được chọn từ 2,1,3-benzothiadiazol, 2,1,3-benzoxadiazol, 2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol và 1,3-benzodioxol, mà được thế tùy ý bằng hai flo,

hoặc R9 tạo ra cùng với R10 và vòng mà chúng được gắn vào vòng này hệ vòng đôi được chọn từ 3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol, 1,1-dioxo-2,3-dihydro-1-benzothiophen và 3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran mà có thể được metyl hóa tùy ý trong một vị trí,

R10 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, iodo, C_{1-3}alkenyl không được thế hoặc được flo hóa bao gồm etenyl và propenyl, C_{1-3}alkynyl không được thế hoặc được flo hóa bao gồm etynyl và propargyl, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc được flo hóa và/hoặc được hydroxyl hóa bao gồm metyl, etyl, isopropyl và triflometyl, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc được flo hóa và/hoặc được hydroxyl hóa bao gồm metoxy và flo(C_{1-2})alkoxy, xyano, xyanometyl, xyanometoxy, xyclopropyl, xyclopropylmetoxy, xyclopropyletoxy, axetyl, azido, nitro, pentaflosulfanyl, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được flo hóa và/hoặc được hydroxyl hóa, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được flo hóa và/hoặc được hydroxyl hóa, C_{1-3}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc được flo

hóa và/hoặc được hydroxyl hóa, C_{1-3}alkoxy(C_{2-3})alkynyl không được thế hoặc được flo hóa và/hoặc được hydroxyl hóa, C_{1-3}alkoxycarbonyl(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được flo hóa và/hoặc được hydroxyl hóa, và C_{1-3}alkoxycarbonyl(C_{1-3})alkenyl không được thế hoặc được flo hóa và/hoặc được hydroxyl hóa, trong đó mỗi nhóm xyclopropyl trong R10 có thể không được thế hoặc còn được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, clo, xyano, tùy chọn là C_{1-2}alkoxy được flo hóa và tùy chọn là C_{1-2}alkoxycarbonyl được flo hóa, hoặc R10 tạo ra hệ vòng cùng với R9,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metyl không được thế hoặc được flo hóa, và metoxy không được thế hoặc được flo hóa,

R12, nếu có mặt, được chọn từ hydro, flo, clo, hoặc brom,

trong đó ít nhất một trong số R8, R10 và R11, là khác với hydro và alkyl không được thế,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó:

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, metoxy, flometoxy và flometyl,

R7, trong các hợp chất có công thức II, được chọn từ hydro, metoxy, flo, clo, brom, flometyl, flometoxy, floetoxy, metylsulfinyl và metylsulfonyl,

X3 là N hoặc CR12,

R8 là flo hoặc metoxy,

R9 là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, pentaflosulfanyl và xycloalkyl, mà được thế bằng phần tử thế được chọn từ từ C_{1-2}alkoxy, flo(C_{1-2})alkoxy, C_{1-2}alkoxycarbonyl và flo(C_{1-2})alkoxycarbonyl,

R11 được chọn từ hydro, metoxy, flometoxy, flometyl, và flo,

R12, nếu có mặt, là hydro hoặc flo,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

7. Hợp chất theo điểm 5, trong đó:

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, xyano, metyl, etyl, isopropyl, flometyl, floetyl, metoxy, flometoxy, floetoxy, xyano, metylsulfinyl, metylsulfonyl, xyclopropyl, phenyl, benzyloxy, 2-thienyl và 3-thienyl,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, xyano, flo(C_{1-2})alkyl, và flo(C_{1-2})alkoxy,

X3 là C(R12),

R8 và R11 độc lập được chọn từ hydro, flo, clo, xyano, flometyl, metoxy và flometoxy,

R9 là hydro,

R10 được chọn từ flo, clo, brom, iodo, azido, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3}alkyloxy không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc được flo hóa, pentaflosulfanyl, etynyl, propynyl, xyano, xyanometoxy, và xyanometyl, và

R12 là hydro và flo,

trong đó ít nhất một trong số R8 và R11 là flo,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

8. Hợp chất theo điểm 5 và có công thức III, trong đó:

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, flometyl, metoxy, flometoxy, và xyclopropyl,

X3 là C(R12) hoặc N,

R8 được chọn từ hydro, metoxy, và halogen,

R9 là hydro,

R10 được chọn từ flo, brom, clo, iodo, metyl, flo(C_{1-3})alkyl, metoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3}alkyloxy không được thế hoặc được flo hóa, metoxy(C_{1-3})alkyloxy không được thế hoặc được flo hóa, C_{2-3}alkenyl không được thế hoặc được flo hóa, metoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc được flo hóa, etynyl, propargyl, metoxy(C_{2-3})alkynyl không được thế hoặc được flo hóa, azido, pentaflosulfanyl, xyanometyl, xyanoetyl, và xyano,

R11 là hydro, flo, clo, hoặc metoxy,

R12, nếu có mặt, là hydro hoặc flo;

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

9. Hợp chất theo điểm 5 và có công thức III, trong đó:

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ clo, brom, metoxy, mono-, di-, và triflometyl,

X3 là C(R12) hoặc N,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, metoxy và flometoxy,

R9 là hydro,

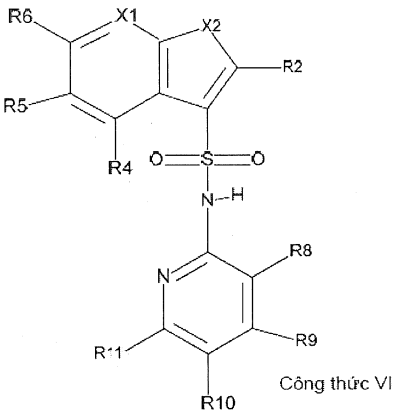
R10 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, mono-, di-, và triflometyl, mono-, di-, và triflometoxy, mono-, di-, và trifloetoxy, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{2-3}alkenyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc được flo hóa, và C_{2-3}alkynyl,

R11 được chọn từ hydro, metoxy, flo và clo và

R12, nếu có mặt, là hydro hoặc flo;

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó X3 là N, do đó có cấu trúc có công thức VI:



Công thức VI

trong đó X1, X2, R2, R4, R5, R6, R8, R9, R10 và R11 có ý nghĩa như được xác định theo điểm 1; và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó:

X1 là C-R7 hoặc N,

X2 là NH,

R2 và R4 đều là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, azido, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyloxy, xyclopropyl, xyclopropyloxy, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, metylsulfonyl, metylsulfinyl, thienyl, pyridyl, và benzyloxy, trong đó mỗi nhóm alkyl hoặc alkoxy trong R6 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-2}alkyloxy không được thế hoặc được flo hóa và xyclopropyl và trong đó mỗi nhóm xyclopropyl, thienyl, pyridyl và phenyl trong R6 có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen, metoxy, flometoxy, metyl, flometyl và xyano,

hoặc R6 tạo ra cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế, trong đó mỗi nhóm thế trong R7, nếu có mặt, được chọn từ hydroxy, halogen, metyl và metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được flo hóa,

R7, nếu có mặt, được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkoxy, metylsulfinyl và metylsulfonyl, trong đó mỗi nhóm alkyl hoặc alkoxy trong R7 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, xyano, và C_{1-2}alkyloxy không được thế hoặc được flo hóa, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ flo, clo, metyl không được thế hoặc được flo hóa, và metoxy không được thế hoặc được flo hóa,

R9 được chọn từ hydro, flo, metyl, flometyl, metoxy, và flometoxy,

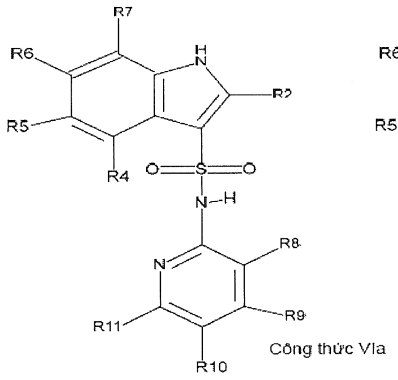
R10 được chọn từ halogen, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3} alkylcarbonyl, C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-4}heteroxycloalkyl, C_{3-4}heteroxycloalkyloxy và xyano, trong đó mỗi alkyl, alkenyl, alkynyl hoặc alkoxy có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-3}alkyloxy được flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkylcarbonyl được flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkoxycarbonyl, C_{3-5}xycloalkyl, C_{3-5}xycloalkyloxy, C_{3-5}heteroxycloalkyl, C_{3-5}heteroxycloalkyloxy, hydroxy và xyano, trong đó C_{3-5}xycloalkyl và hetero(C_{3-5})xycloalkyl bất kỳ có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ halogen, hydroxy, hydroxymetyl, xyano, metyl được flo hóa hoặc không được thế, metoxy được flo hóa hoặc không được thế và C_{1-3}alkyloxy(C_{1-3})alkyloxy được flo hóa hoặc không được thế,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được flo

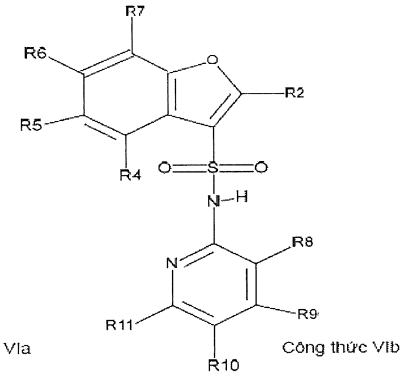
hóa, và C_{1-3} alkyloxy không được thế hoặc được flo hóa,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

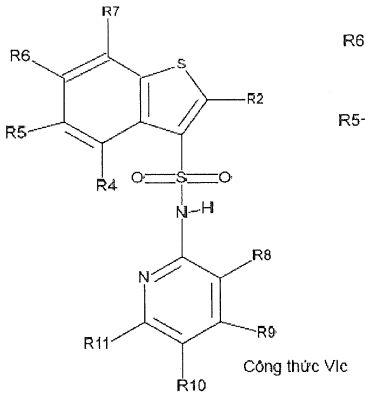
12. Hợp chất theo điểm 10 và có một trong số các công thức sau VIa, VIb, VIc hoặc VId:



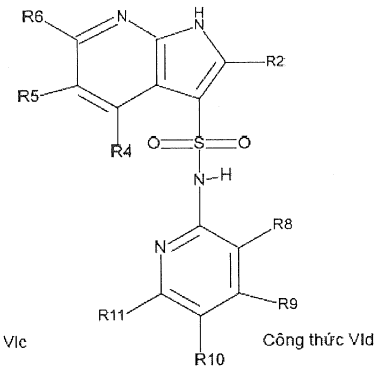
Công thức VIa



Công thức VIb



Công thức VIc



Công thức VId

trong đó

R2 và R4 đều là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, azido, xyano, benzyloxy, metylsulfonyl, metylsulfinyl, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyloxy, xyclopropyl, xyclopropyloxy và xyclopropylmetoxy, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkoxy và xyclopropyl trong R6 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom và C_{1-2}alkyloxy không được thế hoặc được flo hóa,

trong đó trong các hợp chất có công thức VIa, VIb hoặc VIc, R6 có thể cũng tạo ra cùng với R7 và các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, phenyl không được thế hoặc được thế, pyridyl không được thế hoặc được thế, xyclopentyl không được thế hoặc được thế hoặc xyclohexyl không được thế hoặc được thế, trong đó mỗi nhóm thế trong R7, nếu có mặt, được chọn từ hydroxy, halogen, xyano, metyl và metoxy, trong đó mỗi metyl hoặc metoxy có thể không được thế hoặc được flo hóa và/hoặc được hydroxyl

hóa,

R7, nếu có mặt, được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3}alkyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{3-6} xycloalkyl, C_{3-6} xycloalkyloxy, metylsulfinyl và metylsulfonyl, trong đó nhóm alkyl, alkoxy hoặc xycloalkyl trong R7 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, xyano và C_{1-2}alkyloxy không được thế hoặc được flo hóa, hoặc R7 tạo thành vòng cùng với R6 như được mô tả ở đây,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, metoxy không được thế hoặc được flo hóa và metyl không được thế hoặc được flo hóa,

R9 được chọn từ hydro, flo, metyl và metoxy,

R10 được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{1-3}alkyloxy, C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-4}heteroxycloalkyl, và C_{3-4}heteroxycloalkyloxy, trong đó mỗi nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkyloxy trong R10 có thể không được thế hoặc được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ flo, clo, brom, C_{1-3}alkyloxy được flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkylcarbonyl được flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkoxycarbonyl được flo hóa hoặc không được thế, C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-4}heteroxycloalkyl, C_{3-4}heteroxycloalkyloxy, hydroxy, và xyano, và trong đó mỗi nhóm xycloalkyl và heteroxycloalkyl trong R10 có thể được thế bằng gốc được chọn từ flo, clo, brom, hydroxy, hydroxymetyl, C_{1-3}alkyl được flo hóa hoặc không được thế, C_{1-3}alkyloxy được flo hóa hoặc không được thế, C_{1-2}alkyloxyC_{1-2}alkyloxy được flo hóa hoặc không được thế và C_{1-3}alkoxycarbonyl được flo hóa hoặc không được thế,

R11 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metyl không được thế hoặc được flo hóa, và metoxy không được thế hoặc được flo hóa,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

13. Hợp chất theo điểm 12, và có một trong số các công thức VIa, VIb, VIc và VId, trong đó

R2, R4, R5 và R9 đều là hydro,

R6 được chọn từ halogen, xyano, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy tốt hơn là C_{3-4}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl, và C_{3-6}heteroxycloalkyloxy, mỗi trong số chúng có thể được thế tùy ý bằng gốc được chọn từ flo và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc được flo hóa,

R7, nếu có mặt, được chọn từ hydro, halogen, xyano, C_{1-3}alkoxy, C_{1-3}alkyl, C_{3-}

$_{6}$xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl, và C_{3-6}heteroxycloalkyloxy, mỗi trong số chúng có thể được thế tùy ý bằng gốc được chọn từ flo và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc được flo hóa,

R8 được chọn từ flo, metoxy và flometoxy,

R10 được chọn từ halogen, C_{1-4}alkoxy, C_{1-4}alkyl, C_{2-3}alkenyl, C_{2-3}alkynyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyloxy, C_{3-6}heteroxycloalkyl, và C_{3-6}heteroxycloalkyloxy, mỗi trong số chúng có thể được thế tùy ý bằng gốc được chọn từ flo, xyano và C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, và

R11 được chọn từ hydro, flo, metoxy và flometoxy,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

14. Hợp chất theo điểm 12, và có một trong số các công thức VIa, VIb, VIc và VId,

trong đó

R2, R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, metylsulfinyl, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy,

R7, nếu có mặt, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, C_{1-2}alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-2}alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, metylsulfinyl, và metylsulfonyl,

R8 được chọn từ hydro, flo, clo, metoxy và flometoxy,

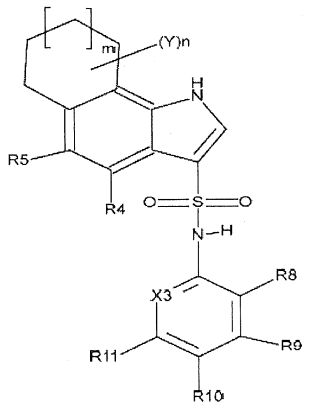
R9 được chọn từ hydro, metoxy và flo,

R10 được chọn từ được chọn từ halogen, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, C_{1-3}alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3}alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-2}alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-2}alkoxycarbonylxyclopropyl không được thế hoặc được flo hóa và C_{1-3}alkoxyxyclopropyl không được thế hoặc được flo hóa,

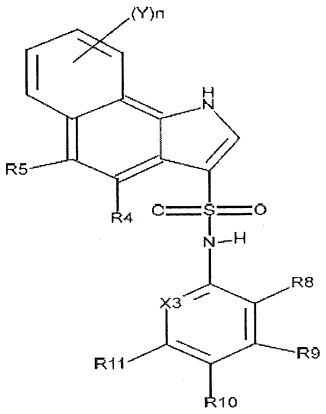
R11 được chọn từ hydro, flo, clo, flometyl, metoxy, và flometoxy, trong đó ít nhất một trong số R8 và R10 là khác với hydro,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

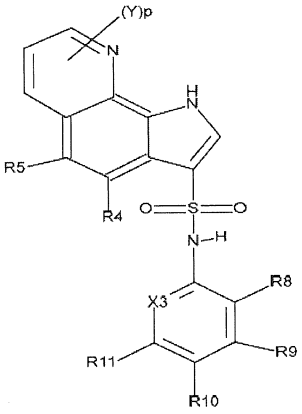
15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R6 và R7 cùng với các nguyên tử cacbon mà R6 và R7 được gắn vào, tạo ra vòng sao cho hợp chất có cấu trúc của một trong số các công thức IIa - IIc sau:



Công thức IIa



Công thức IIb



Công thức IIc

trong đó

n là số bất kỳ từ 0 đến 4,

m là 0 hoặc 1,

p là số bất kỳ từ 0 đến 3,

Y bất kỳ là nhóm thế được chọn một cách độc lập từ flo, clo, xyano, hydroxy, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy,

R4, R5, X3, R8, R9, R10, R11 và R12 (nếu X3 là C-R12) như được xác định trong các hợp chất có công thức I, và II ở đây,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

16. Hợp chất theo điểm 15, trong đó:

m là 0 hoặc 1,

n là 0, 1 hoặc 2,

p là 0, 1 hoặc 2,

Y bất kỳ được chọn từ hydro, halogen, hydroxy, metyl không được thế hoặc được flo hóa và metoxy không được thế hoặc được flo hóa,

R4 và R5 đều là hydro,

R8 là flo hoặc metoxy,

X3 là N hoặc C(R12),

R9 là hydro,

R10 được chọn từ halogen, etynyl, propynyl, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, (C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được flo hóa, (C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc được flo hóa, (C_{2-3})alkynyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3} alkyloxy không được thế hoặc được flo hóa, metoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được flo hóa,

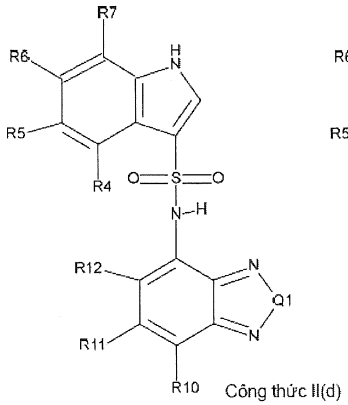
metoxy(C_{1-3})alkyloxy không được thế hoặc được flo hóa, metoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc được flo hóa, metoxy(C_{2-3})alkynyl không được thế hoặc được flo hóa và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo, và metoxy, và

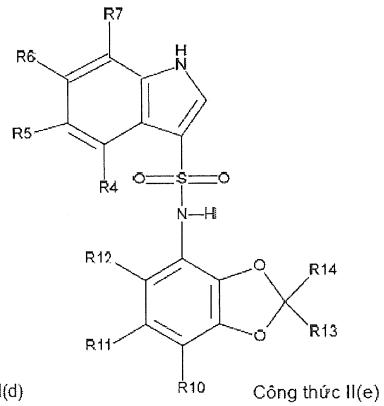
R12, nếu có mặt, là hydro hoặc flo,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

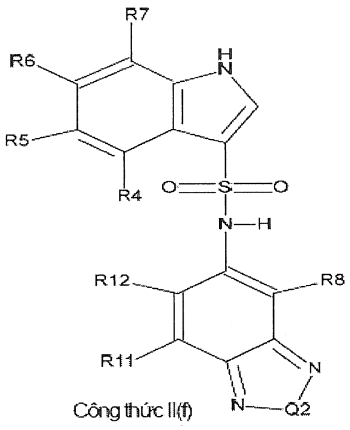
17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R9 tạo ra vòng với R8 hoặc R10 và các nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào sao cho hợp chất có một trong số các công thức IId-IIg sau:



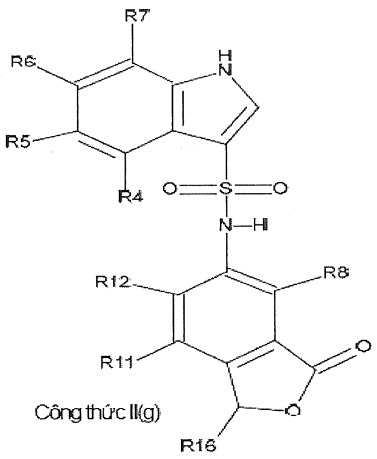
Công thức II(d)



Công thức II(e)



Công thức II(f)



Công thức II(g)

trong đó trong các hợp chất

(a) có công thức II(d), Q1 là S hoặc O,

(b) có công thức II(e), R13 và R14 được chọn từ nhóm gồm có hydro, metyl và flo,

(c) có công thức II(f), Q2 là S hoặc O, và

(d) có công thức II(g), R16 được chọn từ hydro, flo, hydroxy, metyl, flometyl, metoxy và flometoxy,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó:

(a) trong công thức II(d), Q1 là S hoặc O,

(b) trong công thức II(e), R13 và R14 đều được chọn từ hydro và flo,

(c) trong công thức II(f), Q2 là S hoặc O

(d) trong công thức II(g), R16 được chọn từ hydro và metyl, và

R4 là hydro,

R5 được chọn từ hydro, flo, clo và brom,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, metyl, metoxy, metylsulfonyl, metylsulfinyl, flometyl, flometoxy, xyano, và benzyloxy,

R7 được chọn từ hydro, flo, clo, brom, metoxy, xyano, metyl, và flometyl,

R8, nếu có mặt, được chọn từ hydro và halogen,

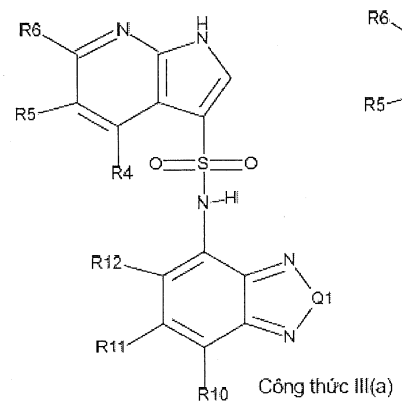
R10, nếu có mặt, được chọn từ hydro, flo, clo, brom, flometyl, flometoxy và xyano,

R11 được chọn từ hydro và flo,

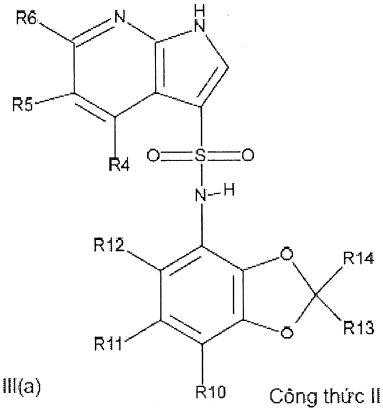
R12 được chọn từ hydro, halogen, metoxy và flometyl,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

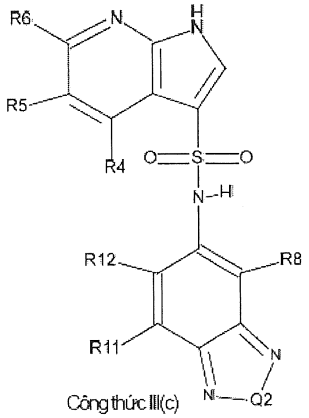
19. Hợp chất theo điểm 1, có cấu trúc có một trong số các công thức III(a) đến III(c) sau:



Công thức III(a)



Công thức III(b)



Công thức III(c)

;

trong đó trong hợp chất

(a) có công thức III(a), Q1 là S hoặc O,

(b) có công thức III(b), R13 và R14 được chọn từ nhóm gồm có hydro, metyl và flo, và

(c) trong công thức III(c), Q2 là S hoặc O;

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

20. Hợp chất theo điểm 19, trong đó:

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, triflometyl, và phenyl,

R8, nếu có mặt, là hydro hoặc flo,

R10, nếu có mặt, được chọn từ hydro và halogen,

R11 được chọn từ hydro, halogen, triflometyl và xyano,

R12 được chọn từ hydro, halogen và triflometyl,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

(a) ít nhất một trong số R5, R6 và R7, nếu R7 có mặt, và

(b) ít nhất một trong số R8, R10 và R11 là khác với hydro;

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

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

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit,

N-[4-(xyanometyl)-2,5-diflophenyl]-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

6-brom-N-[3,6-diflo-5-(3-metoxypropyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(5-brom-3,6-diflopyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[3,6-diflo-5-(3-metoxypropyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

5-brom-6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit,

7-brom-6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-xyano-5-flo-2-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-etyl-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-{5-[(E)-2-etoxyetenyl]-3,6-diflopyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

etyl 3-(6-{[(6-clo-1H-indol-3-yl)sulfonyl]amino}-2,5-diflopyridin-3-yl)propanoate,

6-clo-N-[2,5-diflo-4-(triflometyl)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-{3,6-diflo-5-[(1E)-3-metoxyprop-1-en-1-yl]pyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1-benzothiophen-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-brom-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[4-(2,2-difloetoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit,

etyl (2E)-3-(6-{[(6-clo-1H-indol-3-yl)sulfonyl]amino}-2,5-diflopyridin-3-yl)prop-2-enoate,

N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit,

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-8-(diflometyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(2,5-diflo-4-iodophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-5-flo-2-metoxyphenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit,

N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzoselenadiazol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[2,5-diflo-4-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-{3,6-diflo-5-[(1E)-3-metoxyprop-1-en-1-yl]pyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(2,5-diflo-4-metylphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[5-(2-etoxyetyl)-3,6-diflopyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-7-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(thiophen-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-etynyl-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit,

7-brom-6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(2-flo-4-iodophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(5-brom-6-flo-3-metoxypyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(2-flo-4-iodophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[5-(xyanometyl)-6-flo-3-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-7-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-xyano-2-flo-5-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit,

6-azido-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[3,6-diflo-5-(2-floetoxy)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(6-flo-1-metyl-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonamit,

6-brom-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-6-(diflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(2,2-difloetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-brom-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(propan-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-etenyl-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-clo-1-benzofuran-3-sulfonamit,

N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-8-hydroxy-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(2,5-diflo-4-metylphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-xyano-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

N-[4-(2-xyanoetyl)-2,5-diflophenyl]-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

6-clo-N-[4-(xyanometyl)-2-flophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2-flophenyl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(4-etynyl-2-flophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

N-(4-brom-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-7-metyl-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[4-clo-5-(diflometoxy)-2-flophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

5-brom-6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-(benzyloxy)-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(3,6-diflo-5-metylpyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(diflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(3-clo-4-xyanophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

7-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[2-flo-4-(pentaflo-lambda~6~-sulfanyl)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(4-xyanophenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit,

N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-5,7-diflo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-1-benzofuran-3-sulfonamit,

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-xyano-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[3,6-diflo-5-(propan-2-yl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1-benzofuran-3-sulfonamit,

7-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(metylsulfanyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-{5-[(diflometoxy)metyl]-3-flopyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(1,3-benzodioxol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-(benzyloxy)-N-(4-xyano-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(3,6-diflo-5-metylpyridin-2-yl)-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyanophenyl)-6-xyclopropyl-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-5-flo-1H-indol-3-sulfonamit,

7-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-xyano-5-flo-2-metoxyphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(6-flo-3-oxo-1,3-dihydro-2-benzofuran-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

etyl 2-(6-{[(6-clo-1H-indol-3-yl)sulfonyl]amino}-2,5-diflopyridin-3-yl)xyclopropancarboxylat,

N-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-xyanophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzoxadiazol-4-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-5-flo-2-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1-benzothiophen-3-sulfonamit,

6-clo-N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-1-benzothiophen-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-brom-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-brom-N-(4-xyanophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-xyano-2,6-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(5-brom-3-flopyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-xyano-2-flophenyl)-5-flo-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

N-(4-brom-2-flophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-4-flo-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-metoxy-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-xyano-N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(6-flo-2,1,3-benzoxadiazol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(3,5-diflo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-5-flo-2-metoxyphenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit,

N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-6-(diflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(thiophen-3-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-azido-2-flophenyl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(2-flo-4-iodophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(5-brom-6-clopyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(5-brom-3-metoxypyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[3-metoxy-5-(triflometyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1-benzothiophen-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-5-flo-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(2-flo-4-iodophenyl)-5H-[1,3]dioxolo[4,5-f]indol-7-sulfonamit,

N-[4-(xyanometoxy)-2,5-diflophenyl]-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit,

N-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit

6-clo-N-[2-flo-4-(pentaflo-lambda~6~-sulfanyl)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(2-flo-4-iodophenyl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(7-flo-2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(3,6-diflo-5-metylpyridin-2-yl)-7-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(3,5-diflo-6-metoxypyridin-2-yl)-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1-benzofuran-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metylpyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-6,7,8,9-tetrahydro-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(4-etynylphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-7-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[5-clo-3-flo-6-(flometyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(3-flo-5-metylpyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(2,5-diflo-4-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-clo-2-flophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-7-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(2-clo-3-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-(metylsulfonyl)-N-(2,2,6-triflo-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[3,6-diflo-5-(prop-1-en-2-yl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(5-clo-2-flophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-clo-5-flo-2-metoxyphenyl)-1H-benzo[g]indol-3-sulfonamit,

6-clo-7-(diflometoxy)-N-(3,5-diflo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-clo-2-flophenyl)-6-(metylsulfonyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(1,3-benzodioxol-4-yl)-6-brom-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzothiadiazol-4-yl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-brom-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(2,2,2-trifloetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(2,4,5-triflophenyl)-1H-pyrol[3,2-h]quinolin-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2-flophenyl)-6-(xyclopropylmetoxy)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-etynyl-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

6-clo-N-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(4-etynyl-2-flophenyl)-6-metoxy-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[3,6-diflo-5-(2-metoxyetoxy)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[4-(xyclopropylmetoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-[5-(diflometoxy)-3,6-diflopyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1,6,7,8-tetrahydroxyclopenta[g]indol-3-sulfonamit,

7-brom-6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-flo-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyanophenyl)-6-(triflometyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit,

6-brom-N-(2,2-diflo-1,3-benzodioxol-4-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(2,1,3-benzoselenadiazol-5-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit,

N-(4-xyanophenyl)-6-metyl-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

7-brom-N-(4-xyano-2,5-diflophenyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-clo-N-(3,6-diflo-5-metylpyridin-2-yl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit,

N-(2,5-diflo-4-metylphenyl)-6-(metylsulfinyl)-1H-indol-3-sulfonamit,

6-flo-N-(6-flo-2,1,3-benzothiadiazol-5-yl)-1H-indol-3-sulfonamit;

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

23. Hợp chất theo điểm 1 bao gồm ít nhất một đồng vị được chọn từ (a) ^{11}C, ^{13}N, ^{15}O, ^{18}F, ^{76}Br và ^{124}I và/hoặc (b) ^{99m}Tc, ^{111}IN, ^{82}Rb, ^{137}Cs, ^{123}I, ^{125}I, ^{131}I, ^{67}Ga, ^{192}IR và ^{201}TI ở lượng phù hợp cho việc tạo ảnh (a) PET và/hoặc (b) SPECT, một cách tương ứng.

24. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng, solvat, đồng vị và đồng tinh thể của chúng và chất mang dược dụng.

25. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

X1 là N hoặc C(R7),

X2 là NH, S hoặc O,

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ flo, clo, brom, xyano, azido, metyl, etyl, isopropyl, flometyl, xyclopropyl, metoxy, flometoxy, metylsulfinyl, metylsulfonyl, thien-2-yl, thien-3-yl, và benzyloxy,

R7 được chọn từ hydro, metoxy, flo, clo, brom, xyano, mono-, di-, và triflometyl, metylsulfinyl, metylsulfonyl, và flo(C_{1-2})alkoxy,

X3 là N hoặc C(R12),

R8 được chọn từ flo và metoxy,

R9 là hydro,

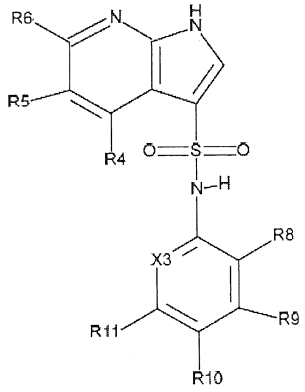
R10 được chọn từ flo, clo, brom, azido, xyano, xyanometyl, xyanoetyl, xyanometoxy, xyclopropyl(C_{1-2})alkyl, xyclopropyl(C_{1-2})alkoxy, C_{1-2}alkoxyxyclopropyl, C_{1-2}alkoxycarbonylxyclopropyl, C_{1-3} alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3} alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, C_{2-3} alkenyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{2-3} alkynyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkyl không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3} alkoxy(C_{1-3})alkoxy không được thế hoặc được flo hóa, C_{1-3} alkoxy(C_{2-3})alkenyl không được thế hoặc được flo hóa, và pentaflosulfanyl,

R11 được chọn từ hydro, flo và metoxy,

R12, nếu có mặt, là hydro,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

26. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có cấu trúc tương ứng với công thức III:



Công thức III

trong đó

R4 và R5 đều là hydro,

R6 là clo hoặc brom,

X3 là C(R12), R12 là hydro hoặc flo,

R8 được chọn từ hydro, metoxy, và halogen,

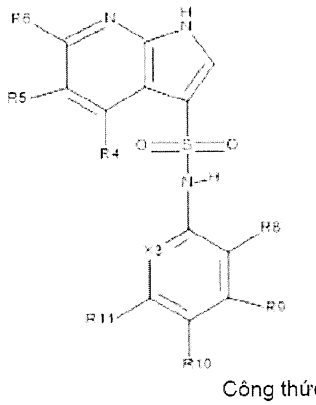
R9 là hydro,

R10 được chọn từ flo, brom, clo, iodo, triflometyl, difloetoxy, triflometoxy, trifloetoxy, etynyl, azido, axetyl, pentaflosulfanyl, xyanometyl, và xyano,

R11 là hydro, flo, clo, hoặc metoxy,

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

27. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có cấu trúc tương ứng với công thức III:



Công thức III

trong đó

R4 và R5 đều là hydro,

R6 được chọn từ metyl, flometyl, metoxy, flometoxy, clo hoặc brom,

X3 là C(R12),

R8 là hydro, metoxy, hoặc flo,

R9 là hydro,

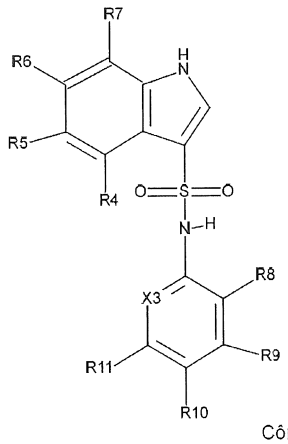
R10 được chọn từ flo, brom, clo, iodo, mono-, di- và triflometyl, mono-, di- và triflometoxy, mono-, di-, và trifloetoxy, pentaflosulfanyl, etynyl và xyano, và R11 và R12 độc lập được chọn từ hydro và flo;

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

28. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R7, nếu có mặt, là hydro; và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

29. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R6 là clo; và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

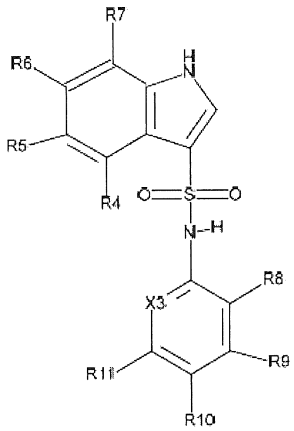
30. Hợp chất theo điểm 28, trong đó hợp chất có cấu trúc tương ứng với công thức II:



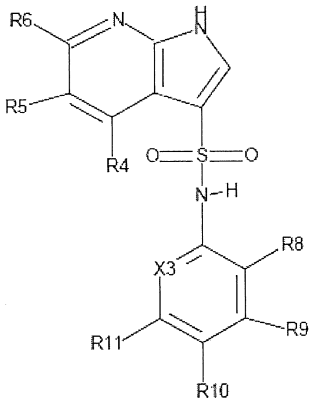
Công thức II

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

31. Hợp chất theo điểm 29, trong đó hợp chất có cấu trúc tương ứng với công thức II hoặc công thức III:



Công thức II ;



Công thức III ;

và các muối dược dụng, các solvat, các đồng vị và các đồng tinh thể của chúng.

32. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là 6-clo-N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

33. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là 6-clo-N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

34. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là N-(4-brom-2,5-diflophenyl)-6-clo-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

35. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là 6-clo-N-[2,5-diflo-4-(triflometyl)phenyl]-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

36. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là 6-brom-N-(4-clo-2-flophenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

37. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là 6-clo-N-(2,5-diflo-4-metylphenyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

38. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là N-(4-clo-2,5-diflophenyl)-6-(triflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

39. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là N-[4-(diflometoxy)-2,5-diflophenyl]-6-(diflometyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

40. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là 6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

41. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là N-(5-brom-3,6-diflopyridin-2-yl)-6-clo-1H-indol-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

42. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là 6-clo-N-[3,6-diflo-5-(3-metoxypropyl)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

43. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là 6-clo-N-(5-clo-3,6-diflopyridin-2-yl)-1H-indol-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

44. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là 6-clo-N-[3,6-diflo-5-(2-floetoxy)pyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của

chúng.

45. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là 6-clo-N-[5-(xyanometyl)-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl]-1H-indol-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

46. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là 6-clo-N-(5-clo-3-flo-6-metoxypyridin-2-yl)-7-flo-1H-indol-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

47. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất là 6-clo-N-{3,6-diflo-5-[(1E)-3-metoxyprop-1-en-1-yl]pyridin-2-yl}-1H-indol-3-sulfonamit hoặc muối dược dụng hoặc solvat của chúng.

Fig.1: Hiệu quả của các hợp chất mẫu đối với sự biểu hiện myelin

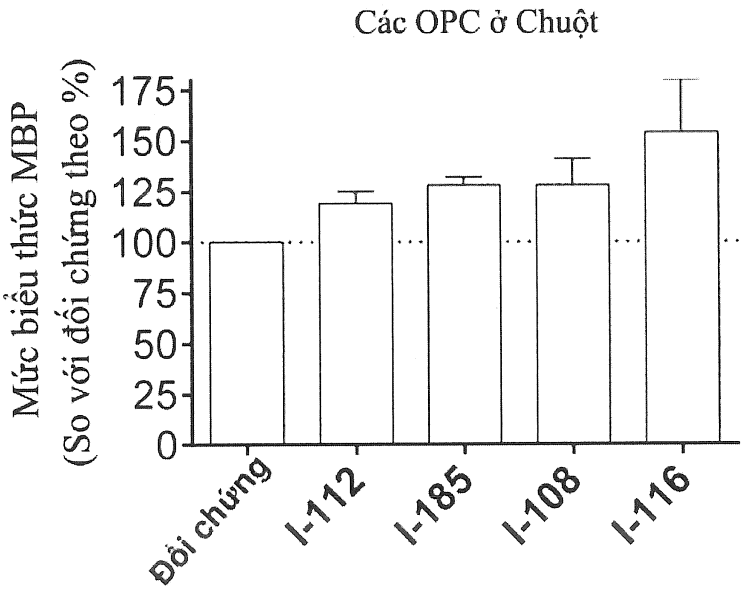


Fig.2: Hiệu quả của hợp chất I-116 đối với chiều dài bao myelin

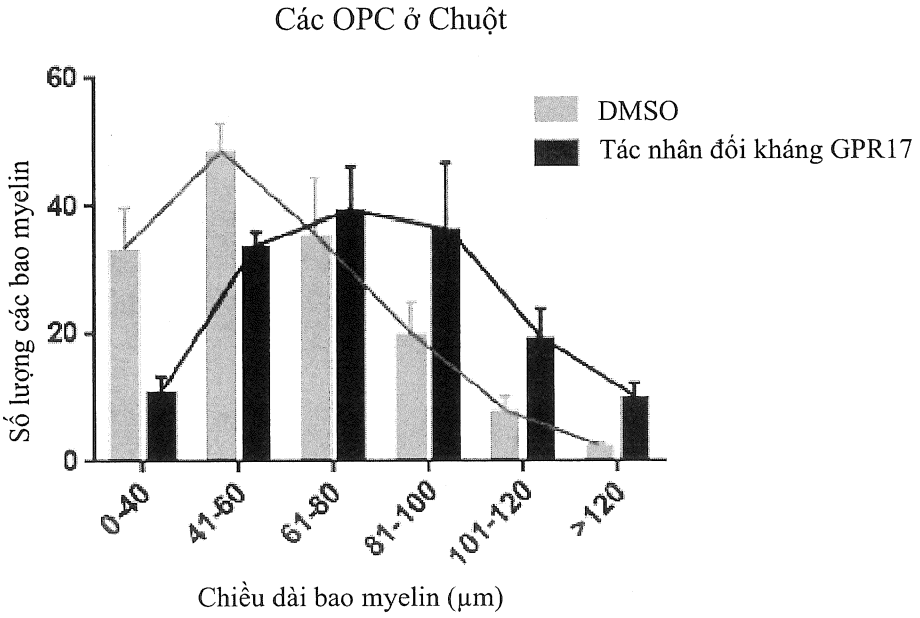


Fig.3: Mức độ tiếp xúc huyết tương và não của Hợp chất mẫu I-1

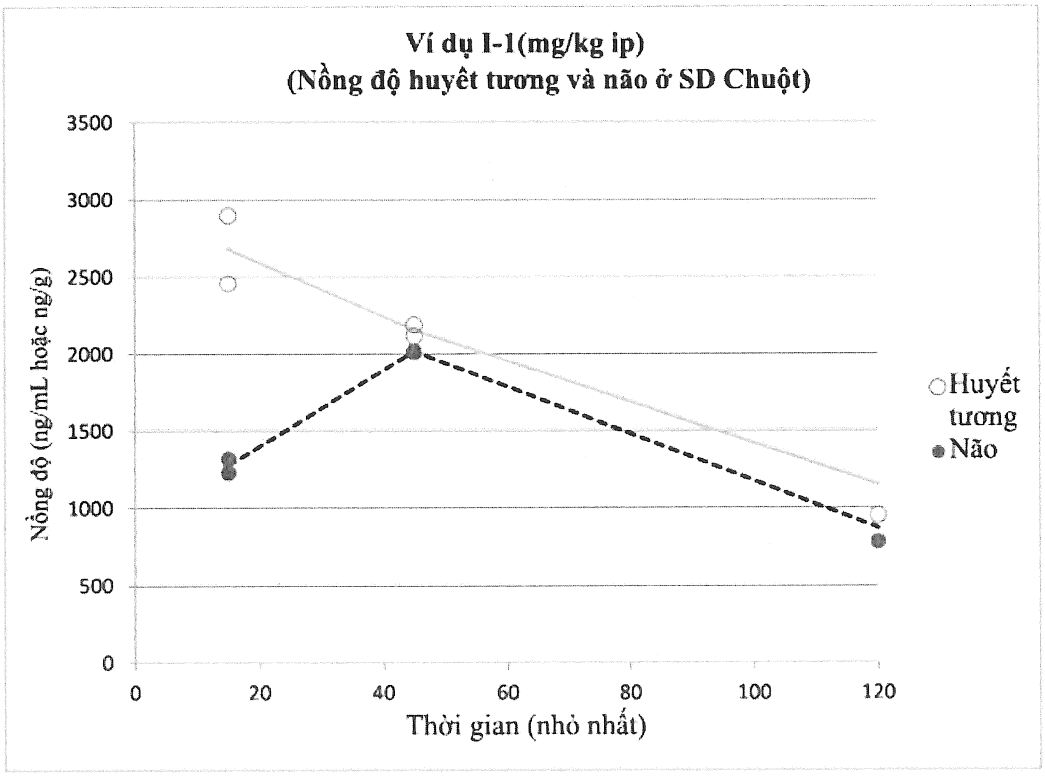
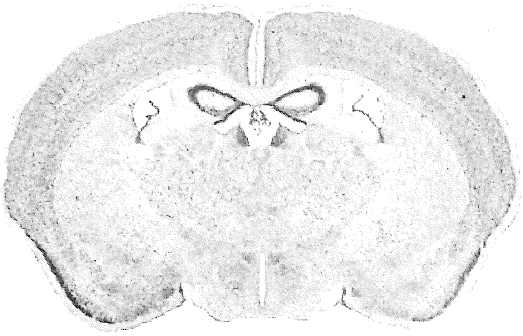


Fig.4: Nhuộm hóa mô miễn dịch của PLP ở hai vùng của não chuột



R 265 (Vùng 1)

Fig.4-1



R 285 (Vùng 2)

Fig.4-2

Fig.5 Hiệu quả của hợp chất I-228 đối với sự biểu hiện của PLP sau khi điều trị bằng cuprizon

